

厚生労働科学特別研究事業による「かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン」の問題 ——BPSDガイドラインの批判的検討——

小田 陽彦

Haruhiko Oda : Issues of Special Research's Guideline on the Usage of Psychotropic Drugs to Manage BPSD for Family Doctors : A Critical Study on the Guideline for the Management of BPSD

<索引用語 : 認知症, BPSD, ガイドライン, 抗認知症薬>

<Keywords : dementia, BPSD, guideline, anti-dementia drug>

はじめに

2013年7月12日, 厚生労働省老健局高齢者支援課認知症・虐待防止対策推進室は, 「かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン」⁴⁾と題するガイドライン(以下, BPSDガイドライン)を公表した. 「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向け～(新オレンジプラン)」(以下, 新オレンジプラン)にはBPSDガイドラインの“普及を図っていく”と明記⁹⁾されている. BPSDガイドラインを一般臨床医に普及させていくことは行政として確定している. だがBPSDガイドラインの内容には医学的根拠が必ずしも十分ではない事項が含まれる. また抗認知症薬を販売する製薬会社がBPSDガイドライン作成者に給与などを支払ったという一部報道があるうえ, 利益相反について本ガイドラインは情報開示していないので, BPSDガイドライン策定の製薬会社からの独立性に疑義

がある. ゆえに新オレンジプランで一般臨床医への普及が図られるのは不適切と筆者は考える.

そこで本稿ではBPSDガイドラインを批判的に検討し, 行政が推奨する診療指針としての問題点を明らかにし, 会員の先生方の関心を引き起こしたいと思う.

I. BPSDガイドラインの概略

BPSDガイドラインは全6ページの小冊子で厚生労働省のホームページで公開されている. 2ページ目冒頭から「BPSD (Behavioral and Psychologic symptoms of Dementia: 認知症の行動・心理症状)に対する薬物療法の進め方」が説明されている. ガイドラインによると認知症患者の精神症状の原因などを検討したうえで非薬物的介入による効果が期待できないか, もしくは非薬物的介入が適切ではない場合, 薬物療法を検討することになるとされる. 症状に合わせて薬物療法を検

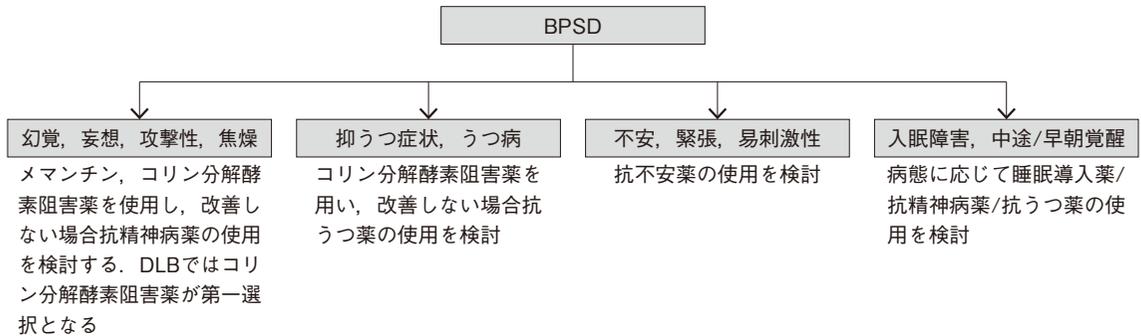


図1 BPSD に対する薬物療法の進め方 (文献4より抜粋)

討するよう見やすく図示されており (図1), 「幻覚, 妄想, 攻撃性, 焦燥」に対しては「メマンチン, コリン分解酵素阻害薬を使用し, 改善しない場合抗精神病薬の使用を検討する. DLBではコリン分解酵素阻害薬が第一選択となる」とし, 「抑うつ症状, うつ病」に対しては「コリン分解酵素阻害薬を用い, 改善しない場合抗うつ薬の使用を検討」としている. ここでいうコリン分解酵素阻害薬とはドネペジル, ガランタミンまたはリバスチグミンを指す. メマンチンも含めていずれも抗認知症薬である. 「不安, 緊張, 易刺激性」に対しては「抗不安薬の使用を検討」「入眠障害, 中途/早朝覚醒」に対しては「病態に応じて睡眠導入薬/抗精神病薬/抗うつ薬の使用を検討」とある. 低用量で開始し症状をみながら漸増することが推奨され, 薬物療法開始前後の状態のチェックポイントも挙げられている. 3ページ目冒頭には本ガイドライン作成の背景と目的が記載され, その後5ページ目にかけて抗精神病薬, 抗うつ薬, 抗不安薬, 睡眠導入薬の使用法が記載されている. 抗精神病薬, 抗うつ薬, 抗不安薬, 睡眠導入薬については認知症の精神症状に対する有効性に関する十分なエビデンスがないこと, 転倒や骨折などの副作用があること, 脳血管障害や死亡などの重篤な副作用のリスクを本人と家族に説明すべきことなどが留意点として挙げられており「基本的には使用しないという姿勢が必要」というメッセージになっている. 主な向精神薬については作用機序,

薬物名, 標的となる精神症状, 特徴・注意点, 半減期, 添付文書などを参考にした用量が薬剤ごとに一覧表で示されている. 6ページ目には「本ガイドラインは一定期間後に改訂される必要がある」と記載されている.

II. BPSD ガイドラインの問題点

薬物療法フローチャート (図1) において, 向精神薬よりも優先して抗認知症薬を使用するよう推奨しているのに抗認知症薬の使用上の注意点が記載されていない. すなわち, 抗認知症薬には適応病名が限られていることや精神症状への有効性に十分な根拠がないこと, 抗認知症薬に精神症状をかえって悪化させる危険があることが述べられていない. 以下, 具体的に問題点を挙げていく.

1. 抗認知症薬を推奨しているのに鑑別診断に言及していない問題について

BPSD ガイドラインでは認知症鑑別診断について特段の言及がない. 抗認知症薬の適応があるのは「アルツハイマー型認知症 (AD)」と「レビー小体型認知症 (DLB)」のみである. 一般住民を対象にした疫学調査¹⁾では認知症と判定された者の疾患別内訳は AD 67.6%, DLB 4.3%であるので, 抗認知症薬の適応があるのは認知症状態の患者のうち約7割ということになる. 鑑別診断に言及せず抗認知症薬の使用だけを推奨すれば適応外使用増加につながることは明らかである. また

仮に AD だったとしても重症度が軽度であればメマンチンに効果の根拠はなく、重症度が高度であればリバスチグミンとガラントミンに効果の根拠はない。したがって、重症度にも言及すべきなのに BPSD ガイドラインではそれが記載されていない。さらにいえば「認知症症状の進行抑制」という効能に対して抗認知症薬は承認を受けているのであって、精神症状に対して用いるのは適応外使用であるのに BPSD ガイドラインにはその注意喚起がない。コリン分解酵素阻害薬のうち DLB について承認を受けているのはドネペジルのみであるのにその注意喚起もない。つまり、厚生省の推奨するガイドラインでありながら抗認知症薬の適応外使用をかかりつけ医に推奨しているのも同然である。

2. 幻覚, 妄想, 攻撃性, 焦燥にメマンチンが効く根拠はない問題について

BPSD ガイドラインのフローチャートでは「幻覚, 妄想, 攻撃性, 焦燥」に対して「メマンチンを使用」とある。BPSD ガイドラインの元になった研究報告書⁵⁾のうちメマンチンにふれられているのは以下の部分¹³⁾である。

“一方, NMDA 拮抗薬であるメマンチンは, 徘徊などの行動障害や暴言・暴力などの攻撃性や興奮などへの有効性も指摘されている¹⁵⁾。”

ここで挙げられている参考文献¹⁵⁾をみるとメマンチンの精神症状に対する効果は以下のように述べられている。

“わが国において, 50 歳以上の中等度から高度 AD 患者 (MMSE スコア: 5 点以上 14 点以下, FAST ステージ: 6a 以上 7a 以下) を対象にプラセボ対照第 III 相試験が行われた¹¹⁾。(中略) Behave-AD の領域別スコア変化量を検討したところ, 徘徊などの「行動障害」および暴言, 暴力などの「攻撃性」の領域においてメマンチン群はプラセボ群に対して有意差が認められた。”

“メマンチンのドネペジルへの追加投与群は, 特に「興奮・攻撃性」, 「易刺激性」, 「食欲・食行動変化」などの症状に有意な改善効果を示した²⁾。”

すなわち参考文献の根拠論文は国内で行われたメマンチンの中等度から高度 AD 患者に対する第 III 相試験 (IE3501 試験) 結果論文¹¹⁾と海外で行われたメマンチンの中等度から高度 AD 患者に対する第 III 相試験 (MEM-MD-02 試験) 結果論文²⁾である。

そこでまず前者から検討すると, IE3501 試験の精神症状評価尺度「Behave-AD」の last observation carried forward 解析においてプラセボ群とメマンチン群の間に“有意差” ($p=0.0302$) が認められた。しかし IE3501 試験の事前に計画された解析は SIB-J (認知機能を評価) と Modified CIBIC plus-J (全般臨床症状を評価) の 2 つのみなので Behave-AD の解析は事後解析である。事後解析は探索的な解析にとどまり擬陽性の確率が高い。しかも検定の多重性が調整されないまま複数の項目で検定が行われている。すなわち擬陽性の確率が高い解析を複数回繰り返してやっと 1 項目だけ p 値が 0.05 を下回ったということとどまるので真に統計的に意味があるとはいえない。その証拠に, 著者たちは考察・結論の欄で“メマンチン塩酸塩の行動・心理症状 (BPSD) に対する有効性が示唆された”と控えめに述べるにとどまっている。

次に後者の MEM-MD-02 試験について検討する。MEM-MD-02 試験はドネペジルの治療を受けている中等度～高度 AD 患者を対象にメマンチン 20 mg を投与したときの安全性と有効性について検討するプラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験である。著者らは副次評価項目の NPI (精神症状を評価) の 12 個ある下位項目のうち興奮・攻撃性, 易刺激性, 食欲・食行動変化の 3 項目で統計的に有意に ($p<0.05$) 改善がみられたとしている。しかし, NPI の下位項目は事前に計画された解析に含まれていない事後解析なので探索的な解析にとどまり擬陽性の確率が高い。しかも検定の

多重性が調整されないまま複数の項目で検定が行われている。すなわち擬陽性の確率が高い解析を複数回繰り返してやっと一部少数の項目だけ p 値が 0.05 を下回ったというにとどまるので真に統計的に意味があるとはいえないのである。その証拠に著者たちは考察²⁾で以下のように述べている。

“This study has several limitations, and caution must be exercised in generalizing the results. This is a post-hoc exploratory analysis of a secondary outcome, and the results must be confirmed in prospective clinical investigations. No effort was made to correct for repeated statistical testing.”

このように根拠論文はいずれもメマンチンが AD 患者の精神症状に良い影響をもたらす可能性について示唆しているものの擬陽性の可能性が排除されていないので論文結果を直ちに一般化しないよう戒めている。それなのにこの 2 論文結果をもって“有意差が認められた”“有意な改善効果を示した”と表現している参考文献¹⁵⁾のみを引用してガイドライン研究報告書¹³⁾は“攻撃性や興奮などへの有効性も指摘されている”と直ちに一般化し、それがガイドラインの文言の元になった。つまり、ガイドライン本文は根拠論文と矛盾している。

以上のように幻覚、妄想、攻撃性、焦燥にメマンチンが効く根拠はない。念のためメマンチンの系統的レビュー¹⁰⁾を検討すると、すでにある焦燥にメマンチンが効く根拠はない旨が以下のように記載されている。

“There is no evidence either way about whether it has an effect on agitation which is already present.”

3. 幻覚、妄想、攻撃性、焦燥にコリン分解酵素阻害薬が効く根拠はない問題について
BPSD ガイドラインのフローチャートでは「幻

覚、妄想、攻撃性、焦燥」に対して「コリン分解酵素阻害薬を使用」とある。BPSD ガイドラインの元になった研究報告書⁵⁾のうち「幻覚、妄想、攻撃性、焦燥」とコリン分解酵素阻害薬についてふれられているのは以下の部分¹³⁾である。

“ガラントミンは興奮、不安、脱抑制異常行動に、リバスチグミンは不安、アパシー、脱抑制異常行動に効果があるとの指摘がある¹⁴⁾。”

ここで挙げられている参考文献¹⁴⁾をみると、ガラントミンとリバスチグミンの精神症状に対する効果は以下のようにふれられている。

“ガラントミンは興奮、不安、脱抑制異常行動に、リバスチグミンは不安、アパシー、脱抑制異常行動などに対して有意な効果が示されている^{6,12)}。”

ここで挙げられている参考文献の根拠論文はガラントミン国内第Ⅲ相試験結果論文⁶⁾とリバスチグミン国内第Ⅲ相試験結果論文¹²⁾である。

そこでまず前者から検討するとガラントミン国内第Ⅲ相試験の副次評価項目である Behave-AD (精神症状を評価) について試験結果論文⁶⁾は以下のように述べている。

“最終評価時における Behave-AD 総得点のベースラインからの変化量において、プラセボ群との最小二乗平均値の差 (95%信頼区間) は、GAL 16 mg/日群で 0.1 (-0.6~0.8), GAL 24 mg/日群で -0.1 (-0.8~0.6) であり、有意差は認められなかった。”

つまり、精神症状評価尺度の総得点においてガラントミンはプラセボとほとんど差がなかった。加えて下位項目について特段の解析はされていないのでガラントミンが「興奮、不安、脱抑制異常行動」に効く根拠はないといえる。

次にリバスチグミン国内第Ⅲ相試験について検討する。リバスチグミン国内第Ⅲ相試験結果論

文¹²⁾によると精神症状評価尺度である Behave-AD を事後解析したところプラセボとリバスチグミンで有意差はなかった¹²⁾。著者たちの考察は以下の通りである。

“No significant difference between rivastigmine and placebo was observed on the BEHAVE-AD.”

加えて Behave-AD 下位項目について特段の解析はされていないので、リバスチグミンが「不安、アパシー、脱抑制異常行動」に効く根拠はないといえる。

以上のようにガイドライン本文は根拠論文と矛盾している。幻覚、妄想、攻撃性、焦燥にコリン分解酵素阻害薬が効く根拠はない。

4. 抑うつ症状、うつ病にコリン分解酵素阻害薬が効く根拠はない問題について

BPSD ガイドラインのフローチャートでは「抑うつ症状、うつ病」に対して「コリン分解酵素阻害薬を使用」とある。BPSD ガイドラインの元になった研究報告書⁵⁾のうち「抑うつ症状、うつ病」とコリン分解酵素阻害薬についてふれられているのは以下の部分¹³⁾である。

“ドネペジルはアパシー、抑うつ、不安に（中略）効果があるとの指摘がある¹⁴⁾。”

ここで挙げられている参考文献¹⁴⁾をみると、ドネペジルの精神症状に対する効果は以下のように説明されている。

“ドネペジルは、アパシー、抑うつ、不安に（中略）対して有意な効果が示されている^{6,12)}。”

ここで挙げられている参考文献の根拠論文はガラタミン国内第Ⅲ相試験結果論文⁶⁾とリバスチグミン国内第Ⅲ相試験結果論文¹²⁾のみである。すなわち、ドネペジル関連のデータは根拠論文に含

まれていない。

以上のように、抑うつ症状、うつ病にコリン分解酵素阻害薬が効く根拠はない。

5. 幻覚、妄想、攻撃性、焦燥がみられたとき、DLB ではコリン分解酵素阻害薬が第一選択とはいえない問題について

BPSD ガイドラインのフローチャートでは「幻覚、妄想、攻撃性、焦燥」に対して「DLB ではコリン分解酵素阻害薬が第一選択となる」とある。だが研究報告書⁵⁾に DLB へのコリン分解酵素阻害薬使用を論じた記述は 1 行もない。すなわちガイドライン本文の根拠が研究報告書⁵⁾に示されていない。ゆえに第一選択とはいえない。

なお、近年コリン分解酵素阻害薬の一種であるドネペジル（商品名アリセプト）が DLB への効能追加を承認されたので念のため添付文書を検討する。

アリセプト添付文書³⁾の効能・効果の欄には以下のように記載されている。

“アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制”（下線部は原文ママ）

効能・効果に関連する使用上の注意の欄には以下のように記載されている。

“レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制

1. 本剤は、レビー小体型認知症の臨床診断基準に基づき、適切な症状観察や検査等によりレビー小体型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
2. 精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は確認されていない。”（下線部は原文ママ）

BPSD ガイドラインでは「DLB ではコリン分解酵素阻害薬が第一選択となる」とあるが添付文書は「精神症状・行動障害に対する本剤の有効性は

確認されていない」と矛盾している。添付文書と本ガイドラインには一貫性がない。

アリセプト添付文書には明確な医学的根拠がある。すなわちDLB患者を対象としたドネペジルの有効性と安全性を検証する目的で行われたプラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験において、精神症状・行動障害については実薬群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった⁷⁾。しかし臨床現場ではDLBの幻覚と妄想にはアリセプトを優先的に試みることは一般的である。そうすると添付文書や医学的根拠を軽視した処方習慣を助長しているのが本ガイドラインということになる。

6. 問題点のまとめ

これまで述べてきたことで明らかなようにBPSDガイドラインの中の抗認知症薬使用を推奨する部分については医学的根拠に乏しい。したがってBPSDガイドライン通りに認知症の精神症状に抗認知症薬を用いても効果は望めない。むしろ、添付文書にも記載されている興奮、不穏、不眠、眠気、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、多動、抑うつ、無感情などの副作用が生じ、一般臨床医がBPSDガイドラインを順守することでかえって精神症状が悪化するおそれがある。

Ⅲ. BPSDガイドライン策定の製薬会社からの独立性への疑義

一部報道によると抗認知症薬を販売する製薬会社がBPSDガイドライン策定に関与した研究者に給与などを支払ったとのことである。BPSDガイドラインは国の補助金による事業の産物なので厚生労働省の指針⁸⁾にそって利益相反が管理される。指針によると研究者の所属する機関の長は、原則として、当該機関における研究者の利益相反を審査し、適当な管理措置について検討するための委員会（COI委員会）を設置しなければならない。指針の利益相反管理基準の例示は“企業・団体からの収入（診療報酬を除く）について、年間の合計金額が同一組織から100万円を超える場

合”である。したがってガイドライン策定に関与した研究者の利益相反も例示に準じて審査されたはずだが、BPSDガイドラインのどこにも利益相反に関する記載がない。ゆえにガイドライン策定の製薬会社からの独立性は必ずしも明らかにされていないといえる。本来であれば利益相反についての記載が望ましい。

おわりに

筆者個人のBPSDガイドラインに対する問題意識は以下の3点である。①精神症状に対して抗認知症薬適応外使用を推奨する根拠が十分に示されていない。②抗認知症薬の使用上の注意点が示されていない。③ガイドライン策定の製薬会社からの独立性が明らかではない。本BPSDガイドラインは認知症の精神症状に対する抗認知症薬使用に読者を偏向させるおそれがある。さらに抗認知症薬の精神症状に対する適応外使用は安全性が担保できないものであり一般臨床医に普及させることには慎重でなければならない。したがってBPSDガイドラインは速やかに公開停止され新オレンジプランで“普及を図る”のは止めるべきというのが筆者の意見である。

世には無数の診療ガイドラインがある。仮に一学会の出したガイドラインにすぎなければ内容に問題があろうとも公開停止を求めるのは学問の自由への侵害だとの異論も成り立つだろう。しかしBPSDガイドラインは一学会ではなく厚労省が推奨するガイドラインである。ことは対等の学問論争ではない。精神医学知識によって行政上の問題を看取しておきながら黙認するのは精神科専門医を標榜する者にとってあるべき姿ではないと考える。

本稿が会員の皆様の議論のきっかけになれば幸いである。なお引用箇所の文献番号は本論文に準じた。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 朝田 隆：都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応，厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業，平成 23 年度～平成 24 年度総合研究報告書，p.7，2013
- 2) Cummings, J. L., Schneider, E., Tariot, P. N., et al. : Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*, 67 (1) ; 57-63, 2006
- 3) エーザイ株式会社：アリセプト D 錠添付文書第 21 版，2014
- 4) 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業) 認知症，特に BPSD への適切な薬物使用に関するガイドライン作成に関する研究班：かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン，2013 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000036k0c.html>) (参照 2016-03-15)
- 5) 本間 昭：認知症，特に BPSD への適切な薬物使用に関するガイドライン作成に関する研究，厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業，平成 24 年度総括・分担研究報告書，2013
- 6) 本間 昭，中村 祐，斎藤隆行ほか：ガランタミン臭化水素酸塩のアルツハイマー型認知症に対するプラセボ対照二重盲検比較試験，*老年精神医学雑誌*，22 ; 333-345, 2011
- 7) Ikeda, M., Mori, E., Matsuo, K., et al. : Donepezil for dementia with Lewy bodies : a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. *Alzheimers Res Ther*, 7 (1) ; 4, 2015
- 8) 厚生労働省：厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest : COI) の管理に関する指針 (別添 1)，2015 (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/150407sisin.pdf>) (参照 2016-03-15)
- 9) 厚生労働省：「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～ (新オレンジプラン)」について//資料 2「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～ (新オレンジプラン)」(本文)，2015 (http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-12304500-Roukenkyoku-Ninchishougya-kutaiboushitaisakusuishinshitsu/02_1.pdf) (参照 2016-03-15)
- 10) McShane, R., Areosa Sastre, A., Minakaran, N. : Memantine for dementia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2 ; CD003154, 2006
- 11) 中村 祐，本間 昭，北村 伸ほか：新規 NMDA 受容体拮抗剤であるメマンチン塩酸塩の中等度から高度アルツハイマー型認知症に対する第 III 相試験，*老年精神医学雑誌*，22 ; 464-473, 2011
- 12) Nakamura, Y., Imai, Y., Shigeta, M., et al. : A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 1 (1) ; 163-179, 2011
- 13) 中島健二：認知症，特に BPSD への適切な薬物使用に関するガイドラインへの期待，厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業 認知症，特に BPSD への適切な薬物使用に関するガイドライン作成に関する研究平成 24 年度総括・分担研究報告書，p.117-118, 2013
- 14) 下濱 俊：Alzheimer 病 (AD) の治療薬にコリンエステラーゼ阻害薬というものがああります。作用機序やその効果について教えてください。認知症診療 Q & A 92 (中島健二，和田健二編)，中外医学社，東京，p.182-184, 2012
- 15) 下濱 俊：Alzheimer 病 (AD) の治療薬に NMDA 受容体拮抗薬があると聞きました。どのような患者に対して使用するのでしょうか？ コリンエステラーゼ (ChE) 阻害薬と併用は可能でしょうか？ 認知症診療 Q & A 92 (中島健二，和田健二編)，中外医学社，東京，p.191-193, 2012