

表1. 診断マーカー

文献	対象	方法	結果・考察
Otto et al. (2002) Neurology	CJD 297 N-CTL 23	14-3-3 Immunoblot Total tau ELISA	sensitivity 94.0% specificity 92.0%
Sjogren (2002) Dement Geriatr Cogn Disord	AD 19 FTD 14 ALS 11 PD 15 CTL 17	Total tau P-tau 181 A beta 42 ELISA	A beta 42 AD ↓ ALS ↓ FTD ↓
Itoh et al. (2001) Ann Neurol (1)	AD 236 N-CTL 95 D-CTL 122 FTD 16 PSP 21 CBD 15 DLB 13 VD 23 ME 18 CJD 11	P-tau 199 ELISA	sensitivity 85.2% specificity 85.0%
Vanmechelen et al. (2000) Neurosci lett	AD 41 N-CTL 17 FTD 18	P-tau 181 ELISA	AD vs N-CTL p<0.01 AD vs FTD p<0.01
Kohnken et al. (2000) Neurosci Lett	AD 27 Non-AD 31	p-tau 231 ELISA	sensitivity 85.0% specificity 97.0%
Arai et al. (2000) Exp Neurol	MCI 20	p-tau 231-235 ELISA	13/25(65%) develop AD
Hampel et al. (1999) Brain Res	AD 25 N-CTL 19	IL-6 receptor ELISA	sensitivity 92.0% specificity 90.0%
Kanai et al. (1998) Ann Neurol	AD 93 N-CTL 54 D-CTL 56 Non-AD 33	total tau A-beta 40, 42 ELISA	sensitivity 71.0% specificity 83.0%
Foy et al. (2001) QJM	AD 40 VD 18	somatostatin RIA	VD vs CTL p<0.05 VD vs AD p<0.005
Ingelsson (1999) Dement Geriatr Cogn Disord	AD 16 FTD 10 VD 16	total tau ELISA	20% detectable AD vs N-CTL n.s.

分担研究報告書

アルツハイマー病の診察・介護に関するガイドラインの作成(一般向け)に関する研究

治療ガイドラインの作成

分担研究者 繁田雅弘 東京慈恵会医科大学精神医学教室 講師

研究要旨

アルツハイマー型痴呆の認知機能障害に対して薬物療法が有効か否か、有効であるとすればどういった内容の薬物療法が有効かという点に関して文献を検証して明らかにすることが本研究の目的である。今年度は、あらかじめ設定した **research questions** について得られた文献を対象として、診療ガイドラインの作成に採用するもの (**included study**) と、採用しないもの (**excluded study**) とに分ける作業と、採用した文献一つ一つについて、あらかじめ作成したチェック項目 (**abstract form**) に則って批判的吟味を行う作業を行った。次年度は、この作業を継続し、終了したのち診察・介護に関するガイドラインをフォーマットに則ってまとめる予定である。

A. 研究目的

アルツハイマー型痴呆の認知障害に対して薬物療法が有効か否か、有効であるとすればどういった内容の薬物療法が有効かという点に関して文献を検証して明らかにする。

B. 研究方法

実際に行われている診療の現状をふまえ

て、疑問点 (**research question**) を設定した。その疑問点に対して必要な文献を収集すべく、検索を行った。得られた文献それぞれについて、疑問点との関連性を中心に一定の基準に則って、診療ガイドラインの作成に採用するもの (**included study**) と、採用しないもの (**excluded study**) とに分けた。採用した文献一つ一つについて、研究デザインの項目を含むあらかじめ作成し

たチェック項目 ( abstract form ) に則って批判的吟味を行った。採用する文献については、一定のフォーマットで一覧表 ( abstract table ) を作成した。採用する文献、採用しない文献すべてについて、バンクーバースタイルにしたがって書誌情報 ( 著者、タイトル、雑誌名、巻、号、ページ ) を記載した。疑問点について「エビデンスのレベル」を分類した。疑問点について複数の文献 ( エビデンス ) がある場合には、最もレベルの高いエビデンスを採用した。疑問点について「勧告の強さ」を決定した。疑問点に関する勧告やエビデンスを網羅した診察・介護に関するガイドラインをフォーマットに則ってまとめた。

ただし今年度は、得られた文献について、診療ガイドラインの作成に採用するもの ( included study ) と、採用しないもの ( excluded study ) とに分ける作業と、採用した文献一つ一つについて、あらかじめ作成したチェック項目 ( abstract form ) に則って批判的吟味を行う作業を行った。次年度は、この作業を継続し、終了したのち診察・介護に関するガイドラインをフォーマットに則ってまとめる予定である。

### C. 研究結果

「アルツハイマー型痴呆の認知機能障害に対して薬物療法が有効か否か、有効であればどういった内容の薬物療法が有効であ

るか ( Does pharmacotherapy for cognitive symptoms improve outcomes in patients with dementia of Alzheimer type including Alzheimer's disease ) 」を疑問点 ( research question ) として設定した。この疑問点に関して情報を収集すべく、文献検索を下記の要領で行った。米国の National Library of Medicine ( PubMed ) において、 publication type を ” randomized control trial ” に、keywords を ” Alzheimer ” に設定して、2001年11月19日午前9時12分に検索したところ476件が該当した。該当した論文の中には、すでに設定した疑問点と直接関連しない論文、すなわちアルツハイマー型痴呆以外の痴呆性疾患を対象とした論文や、随伴精神症状の治療に関する論文、薬物療法以外の治療に関する論文、ケアに関する論文などが含まれているため、それらを除外する作業を行っている。またこれと平行して、日本で厚生省が認可した薬剤および米国で FDA が認可した薬物については、診療ガイドラインの作成に採用することが確実と考えられるので、アブストラクトフォーム ( abstract form ) の作成をすでに開始している。アブストラクトフォームの作成を開始した薬剤はタクリン ( tacrine )、ドネペジル ( donepezil )、リバスティグミン ( rivastigmine )、ガランタミン ( galantamine ) である。現在までに下記の文献のアブストラクトフォームを作成した。今回は研究の進

捗状況を報告するために現在作成中のアブストラクトテーブルを下記に転載する(付表)。しかし、アブストラクトフォームを作成すべき論文は未だ多く残されており、下記のアブストラクトテーブルも体裁の整っていない部分のある作成途中のものであることをお断りしておく。

#### D. 考察

日本において厚生省が、米国においてはFDAがすでに認可している薬剤は、今までにアブストラクトフォームを作成した文献を見る限り高いエビデンスレベルをもつと考えられた。

上記4剤すなわちタクリン、ドネペジル、リバスティグミン、ガランタミンについては、いずれもアルツハイマー型痴呆における認知機能障害について効果を認めている。副作用なども含めたその薬剤の有用性については、さらに文献を調査して今後検討する。さらに次年度は、その他の治療方法についても、アブストラクトフォームの作成とアブストラクトテーブルへの追加を行う予定である。

一方、文献検索をすでに何度か行っているが、最も最近行った文献検索(米国の National Library of Medicine ( PubMed )、2001年11月19日午前9時12分)でも、採用しないと判断できる文献が数多く含まれている。検索用語 ( publication type: randomized control trial 、 keywords:

Alzheimer ) に関しても再度検討し、さらに文献検索を何度か試行錯誤する必要があると考えられた。

#### E. 結論

日本において厚生省が、米国においてはFDAがすでに認可している薬剤は、今までにアブストラクトフォームを作成した文献を見る限り高いエビデンスレベルをもつと考えられた。

文献検索については、検索用語を順次変更しながら、再度試行錯誤を繰り返す必要があると考えられた。

付表. アブストラクトテーブル

(リサーチクエスチョン:アルツハイマー型痴呆の認知障害に対して薬物療法の効果)

論文コード (年代順)	Patient	Intervention	Outcome
タクリン			
Farlowら 1992	軽度から中等度の アルツハイマー病 患者 468名	6つの患者群(6週ずつ2相の二重盲検 試験からなる:第1相-第2相) 第1群:2相ともプラセボ。第2群:プラセ ボ-タクリン20mg/日。第3群:2相ともタ クリン20mg/日。第4群:タクリン20mg/ 日-タクリン40mg/日。第5群:2相ともタ クリン40mg/日。第6群:タクリン40mg/ 日-タクリン80mg/日。	12週後の結果では、タクリン 群における用量依存的に有 意な改善が、 ADAS-cog , 主治医による CGIC 及び介 護者による CGIC で認めら れた。タクリン80mg/日とプラ セボとの比較では、全主要 評価項目で有意な改善が認 められた。
Davisら 1992	アルツハイマー病 患者632名(うち21 5人で評価)	3つの群:①'プラセボ'(P)-タクリン(T)40mg/ 日-T 80mg/日。② T 40mg/日-P-T 80 mg/日。③ T 40mg/日-T 80mg/日-P。 この期で responder のみが次相へ移 行。 (二重盲検期)6週間 2つの群:① P 群。② T 群(40mg/日ま たは80mg ) その後6週間はいずれの群も実薬( best dose )を服薬。	6週後の ADAS-cog の得点 は、プラセボ群の32.7に対し てタクリン投与群の平均調整 得点は30.3点であった。これ はタクリン投与群で認知機能 の悪化が2.4点プラセボ群よ りも少ない(P<.001)ことを示し ている。CGIC では差はなか った。
Knappら 1994	軽症から中等症の アルツハイマー病 患者 663名(うち 263人が30週間の 評価可能)	4つの患者群 第1群:プラセボ。第2群:タクリン40mg/ 日を6週, 続いて80mg/日を24週。第3 群, 第4群:タクリン40mg/日を6週, 続 いて80mg/日を6週, さらに120mg/日を 6週, その後第3群では120mg/日のま まで計18週続けるが, 第4群では最後 の12週は160mg/日に増量。	ITT 解析では CIBI 及び ADAS-cog において用量-反 応傾向や群間比較で有意差 (P ≤ .05)を示した。評価可能 な患者集団では、3つの主要 項目すべてで用量-反応傾 向に有意差を認めた(P ≤ .0 01)。タクリン160mg/日は3つ の主要項目すべてでプラセ ボに比べ有意差を認めた。

\* 次ページへ続く

\* 前ページよりの続き

ドネペジル			
Sharonら 1996	アルツハイマー病 患者 161名	塩酸ドネペジル(実薬) 1mg, 3mg, 5 mg またはその偽薬 1日一回	ADAS-cog に関しては3, 9, 12週及び最終評価時期で 実薬群が有意に優れてい た。
Sharonら 1998	軽度及び中等度の アルツハイマー病 患者 468名	塩酸ドネペジル 5mg, 10mg 及び 偽薬.	プライマリーエンドポイントた る、 ADAS - cog 及び CIBIC-plus において、9週、 12週、及び最終評価時期に おいて実薬群が有意差を持 って有効であった。
Rogersら 1998	軽度及び中等度の アルツハイマー病 患者 473名	塩酸ドネペジル 5mg, 10mg. 偽薬	プライマリーエンドポイントた る、 ADAS - cog 及び CIBIC-plus において、12 週、18週、24週及び最終評 価時期において実薬群が有 意差を持って有効であった。
Burnsら 1999	軽度及び中等度 のアルツハイマ ー病患者 818名	塩酸ドネペジル5mg, 10mg.偽薬	ADAS-cog は、6週以降、最 終観察時期まで有意であっ た。CIBIC plus は全ての経 過観察時期でプラセボに有 意であった。
Rogersら 2000	アルツハイマー 病患者 133名	塩酸ドネペジル	塩酸ドネペジル治療群で は、24週まで ADAS-cog が 治療開始時のベースライン を上回っていた。すなわち先 行する14週間の二重盲検 比較試験と合わせ、38週 間、ベースラインより認知機 能スコアが改善側に存在し た。

\* 次ページへ続く

\* 前ページよりの続き

Hommaら 2000	軽度及び中等度のアルツハイマー病患者 280名	塩酸ドネペジル 5mg	ADAS-cog 日本語版は投与8週目より最終評価時期までプラセボに有意であった。全般臨床症状評価は24週目にプラセボに有意であった。
Mohsら 2001	軽度及び中等度のアルツハイマー病患者 430名	塩酸ドネペジル 10mg	塩酸ドネペジル群は、プラセボ群と比較し、約172%の期間にわたり、ADL を中心とした患者機能を保持した。
Doodyら 2001	アルツハイマー病患者 1035名	塩酸ドネペジル, 5mg, 10mg.	12週DB+3週プラセボウォッシュアウト群では ADAS-cog スコアはベースラインに比較して39週まで改善傾向にあった。しかし、24週DB+6週間のウォッシュアウト群では ADAS-cog スコアがベースラインより改善傾向になることはなかった。
Winbladら 2001	軽度及び中等度のアルツハイマー病患者 286名	塩酸ドネペジル, 5-10mg	塩酸ドネペジルとプラセボ群を比較し、GBS スコア、MMSEでは24週、36週及び52週で有意差があった。
Feldmanら 2001	中等度から重度のアルツハイマー病患者 290名	塩酸ドネペジル10mg	4,8,12,18,24の各週において、CIBIC-plus は実薬群が有意に優れていた。また、s-MMSE ならびに SIB においても同様の結果であった。

\* 次ページへ続く

\* 前ページよりの続き

リバステイグミン			
Corey-Bloomら 1998	軽度から中等度のアルツハイマー病患者 699名	リバステイグミン(1-4mg/日)低用量群、リバステイグミン(6-12mg/日)高用量群、最初7週間は固定用量でその後8~26週は範囲内の漸増用量または忍容される最大用量	全解析対象集団においてリバステイグミン群が ADAS-cog と CIBIC-plus (いずれもベースラインからの平均変化量)との両方でプラセボ群よりも統計的に有意に優れていた。一方、PDS では高用量のリバステイグミン群がプラセボ群よりも統計的に有意に優れていた。
Roslerら 1999	アルツハイマー病患者 725名	リバステイグミン(1-4mg/日)低用量群 リバステイグミン(6-12mg/日)高用量群 最初1~12週間は1週毎に1日当たり1.5mg まで段階的に漸増し、7週にはターゲットレンジ内になるようにする。13~26週の間は良い忍容性を維持するための範囲内を変動することが可能。	高用量リバステイグミン群は ADAS-cog , CIBIC-plus , 及び PDS でプラセボ群よりも統計的に有意に優れていた。
ガラントアミン			
Raskindら 2000	軽度及び中等度のアルツハイマー病患者 636名	1日2回経口投与 (二重盲検期間) 投与群: galantamine 24 mg/日 , galantamine 32mg/日及びプラセボ 1週間毎に8 mg/日増量し、各投与群の用量に達した後その用量を継続投与する。 (オープン延長期間)用量: galantamine 24mg/日 1週間毎に8 mg/日増量し、24mg/日に達した後その用量を継続投与する。	galantamine は ADAS-cog と CIBIC-plus においてプラセボに比べ統計的に有意に優れていた。また galantamine 24mg/日の12ヶ月の治療は、ADAS-cog において投与前の状態を維持した。
Tariotら 2000	軽度及び中等度のアルツハイマー病患者 978名	1日2回経口投与。投与群: galantamine (8, 16, 24mg/日)及びプラセボ 4週間毎に8 mg/日増量し、各投与群の用量に達した後その用量を継続投与する。	galantamine の16及び24 mg/日は ADAS-cog と CIBIC-plus においてプラセボに比べ統計的に有意に優れていた。



分担研究報告書

アルツハイマー病の診察・介護に関するガイドラインの作成(一般向け)に関する研究

精神症状・行動障害の治療ガイドラインの作成

分担研究者 天野直二 信州大学医学部精神医学教室 教授

研究要旨

アルツハイマー型痴呆には中核症状の認知障害のほか、介護を難渋させる症状として精神症状および行動障害がある。精神症状と行動障害に対しては薬物療法が奏効することが多いため、文献検索によりエビデンスに基づく薬物療法を検討した。平成13年度は特に agitation 焦燥についての薬物療法を整理した。なお、agitation は日本語では焦燥となるが、欧米ではさらに広範囲の症状(攻撃性、暴言暴力、落ち着きのなさ、無視、不平を言うなど)が含まれるため、本報告書では agitation を原語のまま記載することとした。痴呆に伴う agitation にはリスペリドン等の非定型抗精神病薬の使用が有効であり、副作用が少ないことが明らかになった。今後、痴呆に伴う幻覚妄想、抑うつ状態等が薬物療法の対象となると考えられ、検討していく予定である。

研究協力者

犬塚 伸

信州大学医学部精神医学教室助手

ンスに基づき整理した後ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

A. 研究目的

アルツハイマー病の精神症状・行動障害の治療法(特に薬物療法)を文献等既存の医療情報に基づき科学的見地からエビデ

Medline 等のデータベースを用いて、アルツハイマー型痴呆の精神症状・行動障害の治療について、いくつかのリサーチクエスチョンに基づき文献を検索し、整理する。

(倫理面の配慮)

文献等既存の医療情報を整理、評価するものであるため、倫理面への配慮は特に要しない。

### C. 研究結果

アルツハイマー型痴呆の精神症状・行動障害について既存の文献を検索、整理するにあたって、いくつかのリサーチクエスチョンを設けた。

- ①「agitation の治療法」
- ②「幻覚妄想の治療法」
- ③「抑うつ状態の治療法」
- ④「その他BPSDの治療法」

以上のリサーチクエスチョンについてキーワードを設定し、文献を検索し整理中である。平成13年度は agitation についての文献について、入手できたものを、アブストラクトテーブルにまとめることとした。

Medline による検索を行ったが、agitation についてのキーワードとその結果の文献数を以下に記す。

pharmacotherapy dementia agitation (275)  
(検索日2002年1月13日)

文献数が膨大であるため、randomized controlled study や pharmacotherapy を加えるなどして検索を繰り返し文献数を絞った。

randomized controlled study dementia

agitation (15) (検索日2002年1月13日)

senile dementia pharmacotherapy agitation  
randomized controlled study (6)

(検索日2002年3月12日)

以上の計21文献の中から、3月12日現在入手できたものについてアブストラクトテーブルを作成した。なお、ごく少数の症例についての記述報告や薬物療法以外の報告は中間報告のテーブルより除外した。最終報告では薬物療法以外の治療法についても取り上げる予定である。

( abstract table は別表)

「リサーチクエスチョン:アルツハイマー型痴呆に伴う agitation の治療法」

アルツハイマー病の症状は認知症状とBPSDに二分することができる。BPSDの中でも agitation は家族や介護者を最も悩ませる症状の一つである。また、薬物療法に反応しやすい症状でもある。

非定型抗精神病薬が登場して以来、痴呆の精神症状、行動障害に対して使用されることが多くなっている。従来の薬物としてはハロペリドールやチアプリド、抗けいれん薬が使用されることが多い。

#### (1) 非定型抗精神病薬

リスペリドンとオランザピンについてはRCTが行われている。Katz によると、リス

ペリドンは高齢者に用いる場合、1日量2 mg 以上では錐体外路症状や傾眠がみられやすいため1日量1 mg の投与が推奨される。実際、agitation についての1 mg 投与と2 mg 投与の比較では有意な差はみられなかった。Street らによるとオランザピンは1日量5~10mg 投与で agitation 、妄想に改善がみられたという。また錐体外路症状はほとんど認められず、主な副作用としては25~35.8%に傾眠がみられた程度である。

## (2) 定型抗精神病薬

痴呆患者の行動障害や精神病症状に対して、非定型抗精神病薬が使用されるようになる以前はハロペリドールが使用されることが多く、現在も使用頻度は高い。ハロペリドールでは錐体外路症状が非定型抗精神病薬よりも出現しやすいために、少量(1日量1 mg)から開始することを Devanand らは推奨している。agitation は1日量1 mg 投与でもプラセボと比較すると有意な改善がみられる。ただし、リスペリドンとの比較では DeDeyn らによると、攻撃性においてハロペリドールの効果が劣るという結果が得られており、また錐体外路症状はハロペリドール投与群において有意に出現しやすい。

わが国ではチアプリドも使用頻度の高い薬剤である。Robert らは agitation に対する効果はハロペリドールと同等であり、錐体外路症状が生じにくい点でハロペリドールより優ると主張している。

## (3) 抗けいれん薬

カルバマゼピンも agitation のある痴呆患者に用いられることの多い薬剤である。Tariot らは、1日量100mg で開始し、300mg 程度に増量した場合、副作用は少なく、agitation はプラセボに比較して有意に改善がみられたと報告している。

バルプロ酸はRCTは行われていないが、使用経験の報告が散見される。13名に投与したところ agitation ・精神病症状が投与前より改善したとの報告があるが、対象が少数であり、今後のRCTが期待される。

## (4) その他

β ブロッカーやベンゾジアゼピン系抗不安薬、抗ヒスタミン薬、MAO阻害薬、SSRI などの使用もあり得るが現在のところはエビデンスが十分あるとはいえない。またフィズスチグミン、タクリンなどのコリンエステラーゼ阻害薬の使用報告もあるが、ドネペジルでは逆に agitation が増悪することがある。

## D. 考察

文献の検索・整理中であるが、今のところ、痴呆に伴う agitation に対する有効性についてエビデンスを有する薬剤は数種類のみであった。

## E. 結論

アルツハイマー型痴呆の精神症状・行動障害の中でも agitation に対して、非定型

抗精神病薬ではリスペリドンやオランザピン、従来の抗精神病薬ではハロペリドールやチアプリド、抗けいれん薬ではカルバマゼピンが有効であるとのエビデンスが得られている。錐体外路症状や眠気といった副作用を考慮すると、リスペリドンやオランザピンが第1選択として推奨される。わが国では今後さらなる高齢化社会となるが、agitation は痴呆患者の介護に難渋する原因となる主要な症状である。リスペリドンやオランザピンのほかにも新たな抗精神病薬が市場に現れ始めており、現在のところエビデンスレベルの低いデータだけであるが、それらの agitation に対する効果も興味深い。

別表. アブストラクト・テーブル

(アルツハイマー型痴呆に伴う焦燥・攻撃性の薬物療法(Randomized controlled study))

論文コード (年代順)	薬剤名	デザイン	対象者数	選択基準	結果	安全性
Chanら (2001)	リスペリドン ハロペリドール	Randomized Double blind  12週。 ハロペリドールま たはリスペリドン をフレキシブルに 0.5-2mg/day の範囲内で使用。	中国人の AD または VaD の患者 58名	DSM IV で AD または VaD 患者で BPSD があ るもの。 CMAI、 Behave-AD 等で評価。	最終週の平均用 量はハロペリド ール0.9mg、リスペリ ドン0.85mg。 両群とも、開始時 より有意に CMAI、 Behave-AD とも改 善がみられた。両 群間に有意差は みられなかった。	少用量の場 合、いずれの 薬物も安全 であった。リス ペリドンがより EPS を起こし にくい点で望 ましいか。
Robertら (2001)	Tiapride	2 件 の R a n d o m i z e d d o u b l e - b l i n d t r i a l の review A) melperone との 比較 B) 21 日間。 haloperidol、プラ セボとの比較	A) 176 名 の入院患者 B) 306 名	A/B ともに 焦燥・攻撃 性のある痴 呆患者	A. melperone と同等 の安全性があり、 効果も認められ た。 B. haloperidol, tiapride ともにあ 焦燥・攻撃性にお いて有意に改善が みられた。	ハロペリド ールよりも EPS が有意に少 ないなど、チ アプリドは安 全性におい て優れてい る。
Streetら (2000)	Olanzapine	Randomized Double-blind Placebo-controlled Multicenter 6 週 5,10,15mg/day	施設入所の 206 名 の AD 患者	Neuropsychi atric Inventory の 施設版で攻 撃/焦燥、幻 覚、妄想の 合計得点で 選択。	NPI の 攻 撃 / 焦 燥、幻覚、妄想の 合計点において、 5mg 使用群、 10mg 使用群でプ ラセボ群より有意 に改善がみられ た。15mg 使用群 ではプラセボ群と 有意差がみられな かった。	傾眠はオラン ザピン使用群 では 25-35.8%に みられた。認 知機能障害、 錐体外路症 状、中枢性抗 コリン作用は プラセボ群と 差がなかつ た。

\*次ページへ続く

\*前ページよりの続き

Thal (1999)	Physostigmine の徐放剤	Randomized Double masked Placebo-controlled multicenter 24 週 physostigmine 徐 放剤 30mg,36mg	24 の施設で の 475 名	Probable AD	Alzheimer's Disease Assesment Scale-Cognitive subscale にて 30mg, 36mg 群の いずれもプラセボ 群より改善がみら れた。Agitation も 有意に減少した。	嘔気、嘔吐、 下痢、 食思不振、腹 痛などの消 化器症状は 有意に増加 した。心拍や 肝機能異常 は明らかでは なかった。
De Deyn ら (1999)	Risperidone Haloperidol	Randomized double-blind placebo controlled 13 週 risperidone 0.5-4mg/day haloperidol 0.5-4mg/day	施設入所中 の 55 歳以 上の 344 名 の痴呆患者	DSM IV で AD, VaD, mixed type。 FAST 4 以上 MMSE 23 以下 BEHAVE-A D global rating で 1 以上、合計 8 以上	終了時の投与量 平均は haloperidol 1.1mg/d、 risperidone 1.2mg/d 有意ではないもの の risperidone 投 与群でプラセボよ り改善した者の割 合が高かった。 BEHAVE-AD の 合計点はプラセボ 群より有意に risperidone 投与群 において改善が 見られた。 BEHAVE-AD, CM AI の攻撃性の部 分も有意に RIS で 改善がみられた。 BEHAVE-AD の 攻撃性において は、HP よりも RIS において有意に 改善が大きかつ た。	EPS はプラセ ボ群と有意差 はなく、HP では出現し やすい傾向 があった。

\*次ページへ続く

\*前ページよりの続き

<p>Katzら (1999)</p>	<p>risperidone</p>	<p>Randomized double-blind placebo controlled multicenter 12週。 0.5, 1, 2mg/d</p>	<p>施設入所中 の625名。 67.8%が女 性。 平均年齢 82.7歳</p>	<p>DSM IV で AD(73%)、 VaD(15%)、 mixed(12%) )。精神病症 状、行動障 害がある重 度の痴呆患 者。</p>	<p>70%が試験を終了 した。 BEHAVE-AD の 総得点、精神病症 状の下位尺度、攻 撃性の下位尺度 において1mg投 与群と2mg投 与群では有意に改 善がみられた。 0.5mg投与群も 12週攻撃性下位 尺度でプラセボ群 より有意に改善。 Risperidone 1mg/d が推奨される。</p>	<p>1mg群より 2mg群の方 が有害な作 用が多く見 られた。1mg 群とプラセボ 群では有意 差がみられ なかった。 EPS、傾眠、 軽度の四肢 の浮腫、が みられやす かった。</p>
<p>Devanand ら (1998)</p>	<p>Haloperidol</p>	<p>Random assignment Double blind Placebo-controlled HP 2-3mg(標準 用量群), 0.5-1.0mg(低用量 群),プラセボ群の 3群。 前半6週と後半6 週で、HP内服群 とプラセボ内服群 を入れ替え。</p>	<p>71名のAD 外来患者。</p>	<p>精神病症状 と破壊的行 動のある AD患者</p>	<p>60名が前半期間 を終了できた。 haloperidol 標準 用量群は低用量 群やプラセボ群よ りもBPRSの精神 病症状尺度と精神 運動興奮尺度に おいて有意な改 善がみられた。低 用量群ではプラセ ボと有意差がみ られなかった。錐体 外路症状の出現 に注意しながら 1mgで開始し、漸 増するのがよい。</p>	<p>錐体外路症 状は標準量 群が他の2 群より出現し やすかった。</p>

\*次ページへ続く

\*前ページよりの続き

Tariotら (1998)	carbamazepine	Randomized Single-blind Placebo-controlled Multisite Parallel group 6週 100mgで開始し、 漸増、6週後には 300mg/day 血中 濃度は平均すると 5.3 $\mu$ g/ml	施設に居住 する51名	攻撃性、焦 燥のある痴 呆患者	BPRS得点は CBZ群では-7.7 点、プラセボ群で は-0.9点と有意に CBZ群に改善が みられた。CGIで もCBZ群におい て有意に改善が みられた。看護に 要する時間も減少 した。CBZは agitation に対して 短期的に、安全に 使用できる有用な 薬物である。	十分安全か つ許容されう る。
-------------------	---------------	---	----------------	-----------------------	--	-----------------------

アルツハイマー型痴呆に伴う焦燥・攻撃性の薬物療法(記述研究)

論文コード (年代順)	薬剤名	デザイン	対象者数	選択基準	結果	安全性
Porsteinsson ら (1993)	バルプロ酸	Open treatment 対象は高齢者13 名。 用量は症状の改 善度と副作用に応 じて患者ごとに調 整。	高齢者13 名、うち痴 呆患者12 名	焦燥、精神 病症状のあ る高齢者	CGIによる評価で はbaselineより改 善がみられた。バ ルプロ酸が効果的 な患者があること が示唆された。 今後のRCTがの ぞまれる。	副作用はみ られなかつ た。



分担研究報告書

アルツハイマー型痴呆の診察・介護に関するガイドラインの作成(一般向け)に関する研究

非薬物的治療ガイドラインの作成

分担研究者 長田 久雄 東京都立保健科学大学 教授

研究要旨

本研究では、アルツハイマー型痴呆の非薬物的治療に焦点を当てて文献検索を行い、ガイドラインの作成を検討することを目的としている。学術文献検索システム CINAHL、MEDLINE、psychLIT を利用し、*dementia*、*Alzheimer disease*、*non-pharmacological*、*reminiscence*、*memory rehabilitation*、*cognitive rehabilitation*、*reality orientation*、*animal therapy*、*music therapy*、*activity*などをキーワードとして文献検索を行った。その結果、アルツハイマー型痴呆の非薬物療法に関する実証研究は必ずしも多くなかったが、現在、それらの研究成果を一定の *evidence* 基準に基づいて検討し、科学的根拠を有したガイドラインを作成中である。

A. 研究目的

文献により既存の医療情報を整理、評価し、日本人の特性に配慮しつつ、科学的根拠を有した予防、診断、治療、リハビリテーション、看護、介護等の基本的、総合的なあり方を検討し、アルツハイマー型痴呆の診断・治療・介護に関するガイドラインを作成するという包括的な研究目的の中で、本研究では、非薬物的治療に焦点を当てて、文

献検索を行い、ガイドラインの作成を検討することを目的としている。

B. 研究方法

学術文献検索システム CINAHL、MEDLINE、psychLIT を利用し、以下のキーワードを手がかりとして文献を検索した。使用したキーワードは、*dementia*、*senile dementia*、*Alzheimer*、*Alzheimer disease*、

Alzheimer type、 non-pharmacologic、 non-pharmacological、 caregiver、 caregiving、 improve、 improvement、 non-pharmacologically、 reminiscence、 memory、 cognitive rehabilitation、 reality orientation、 animal therapy、 music、 music therapy、 activity、 memory、 health education、 health promotion であった。

### C. 研究結果

各システムによって検索された文献数は以下の通りであった。

#### 【 CINAHL 】

検索期間:1982年～2001年12月

最終検索日時:2002年1月28日

15時30分～16時30分

対象言語:英語

〈検索結果一覧〉

dementia :5578 Display

senile dementia :701 Display

Alzheimer :882 Display

Alzheimer disease :320 Display

Alzheimer type :314 Display

non-pharmacologic :69 Display

non-pharmacological :184 Display

( Alzheimer or senile dementia) and caregiver :309 Display

( Alzheimer or senile dementia) and caregiving :234 Display

( Alzheimer or senile dementia) and intervention :286 Display

( Alzheimer or senile dementia) and improve :80 Display

( Alzheimer or senile dementia) and improvement :92 Display

( Alzheimer or senile dementia) and non-pharmacologic :3 Display

( Alzheimer or senile dementia) and non-pharmacological :4 Display

( Alzheimer or senile dementia) and non-pharmacologically :0 Display

( Alzheimer or senile dementia) and reminiscence :28 Display

( Alzheimer or senile dementia) and memory rehabilitation :2 Display

( Alzheimer or senile dementia) and cognitive rehabilitation :30 Display

(Alzheimer or senile dementia) and reality orientation :37 Display

(Alzheimer or senile dementia) and animal therapy :2 Display

(Alzheimer or senile dementia) and music : 47 Display

(Alzheimer or senile dementia) and music therapy :19 Display

(Alzheimer or senile dementia) and activity :187 Display

( Alzheimer or senile dementia) and memory training :19 Display

(Alzheimer or senile dementia) and health  
education :29 Display

(Alzheimer or senile dementia) and health  
promotion :32 Display

【 MEDLINE 】

検索期間:1980年～2002年2月20日

最終検索日時:2002年1月28日

13時00分～14時30分

対象言語:日本語・英語

〈検索結果一覧:日本語文献〉

dementia :1735 Display

senile dementia :709 Display

Alzheimer :734 Display

Alzheimer disease :605 Display

Alzheimer type :222 Display

non-pharmacologic :1 Display

non-pharmacological :9 Display

Alzheimer and caregiver :14 Display

Alzheimer and caregiving :5 Display

Alzheimer and intervention :5 Display

Alzheimer and improve :6 Display

Alzheimer and improvement :13 Display

Alzheimer and non-pharmacologic :0  
Display

Alzheimer and non-pharmacological :0  
Display

Alzheimer and non-pharmacologically :0  
Display

Alzheimer and reminiscence :2 Display

Alzheimer and memory rehabilitation :3  
Display

Alzheimer and cognitive rehabilitation :3  
Display

Alzheimer and reality orientation :0  
Display

Alzheimer and animal therapy :29 Display

Alzheimer and music :1 Display

Alzheimer and music therapy :1 Display

Alzheimer and activity :45 Display

Alzheimer and memory training :1 Display

Alzheimer and health education :0 Display

Alzheimer and health promotion :0  
Display

senile dementia and caregiver :10 Display

senile dementia and caregiving :2 Display

senile dementia and intervention :2  
Display

senile dementia and improve :4 Display

senile dementia and improvement :7  
Display

senile dementia and non-pharmacologic :0  
Display

senile dementia and non-pharmacological :  
0 Display

senile dementia and non-pharmacologically  
:0 Display

senile dementia and reminiscence :2  
Display

senile dementia and memory rehabilitation

:3 Display

senile dementia and cognitive rehabilitation

:4 Display

senile dementia and reality orientation :0  
Display

senile dementia and animal therapy :23  
Display

senile dementia and music :2 Display

senile dementia and music therapy :2  
Display

senile dementia and activity :39 Display

senile dementia and memory training :1  
Display

senile dementia and health education :0  
Display

senile dementia and health promotion :1  
Display

(検索結果一覧: 英語文献)

dementia :45213 Display

senile dementia :23921 Display

Alzheimer :30687 Display

Alzheimer disease :23948 Display

Alzheimer type :4702 Display

non-pharmacologic :154 Display

non-pharmacological :527 Display

Alzheimer and caregiver :898 Display

Alzheimer and caregiving :237 Display

Alzheimer and intervention :445 Display

Alzheimer and improve :526 Display

Alzheimer and improvement and (English

in la)573 Display

Alzheimer and non-pharmacologic : 3  
Display

Alzheimer and non-pharmacological :11  
Display

Alzheimer and non-pharmacologically :0  
Display

Alzheimer and reminiscence :6 Display

Alzheimer and memory rehabilitation :132  
Display

Alzheimer and cognitive rehabilitation :255  
Display

Alzheimer and reality orientation : 6  
Display

Alzheimer and animal therapy :1187  
Display

Alzheimer and music :54 Display

Alzheimer and music therapy :27 Display

Alzheimer and activity :3476 Display

Alzheimer and memory training :5 Display

Alzheimer and health education :74  
Display

Alzheimer and health promotion :11  
Display

senile dementia and caregiver :807 Display

senile dementia and caregiving :206  
Display

senile dementia and intervention :336  
Display

senile dementia and improve :379 Display