

	Group on 15 May 2002		バスチグミン、タクリンなどと類似していた。	
--	-------------------------	--	-----------------------	--

リバスチグミン Rivastigmine (Exelon®)

AChE といった結合するとその分離に長く時間がかかるため、“偽”非可逆性の AChE 阻害剤といわれる。血中半減期は2時間であるにもかかわらず、AChE 阻害作用は 10 時間にわたって持続し、服用回数が少なくすむ。また作用部位に関して、大脳皮質や海馬に対する選択性が高いため、悪心、嘔吐、下痢、食欲不振などの副作用の出現頻度が低いことが期待された。米国に先んじてEU諸国で広く認可された薬剤で、米国で認可された時には、すでに30カ国以上で使用されていた。

今回の検索では10編の論文が得られた。そのうちオープン試験の報告^[2, 28, 29]、bioavailability に関する論文^[30]、本剤にホルモン補充療法を併用して効果を高めようとした試み^[31]、対象例数の少ない論文^[4, 32]はエビデンスから除外した。なお二重盲検比較試験に引き続いて行われた、延長投与試験は今回のエビデンスから除外した^[28, 29]。

エビデンスレベルの高い論文が複数得られており、ADにおける認知障害の治療薬として、その使用が強く推奨される。ただし、邦人における有効性や安全性が確認されておらず、認可されていない。

文献 (年代順)	対象 (Patient)	試験デザイン (Intervention)	結果・考察・副作用 (Outcome)	評価 (level)
Forette ら 1999 [33]	軽度から中等度の AD 患者 114 名	12mg/日までのリバスチグミンを一日 2 回または 3 回の服用群をプラセボ群と比較。	2 回服用群は NOSGER(memory component)と ADAS-cog においてプラセボより有意に優れた。3 回服用群より 2 回服用群が効果的であった。	lb
Rosler ら 1999 [34]	軽度から中等度の AD 患者 725 名	プラセボ群、低用量 (1-4mg/日)群、高用量 (6-12mg/日)群。最初 1~12 週間は 1 週に 1.5mg/日まで段階的増量、7 週にはターゲットレンジにする。13~26 週はターゲットレンジ内の至適用量に調節。	高用量リバスチグミン(6-12mg/日)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。認容性も良好であった。	lb
Kumar ら 2000 [35]	血管障害の危険因子を有する AD と有さない AD 235 名	プラセボ群(n = 235)、低用量群 (1-4 mg/day, n = 233)、高用量群 (6-12 mg/day, n = 231)の 26 週間の比較。	認知機能、ADL、重症度において効果が認められた。治療反応の良好な患者は高用量群に多かった。血管障害の危険因子を有する群と有さない群、ともに効果がみられた。	lb
Birks ら 2002 [36]	Cochrane Controlled Trials Register, the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group Register of Clinical Trials.	3370 名の対象を含む 7 つの臨床試験	軽症から中等症の AD 患者の認知、AD、全般重症度に、6~12 mg で効果が認められた。	la

タクリン Tacrine (Cognex®)

タクリン以下の薬剤については、アブストラクトテーブルは省略して簡単に述べる。AChE 阻害薬のフィノスチグミンは、効果発現が遅く蓄積による副作用の頻度が高いことから開発された中枢性・可逆性の非特異的 AChE 阻害剤がタクリンである。1993 年に世界初の AD の治療薬として発売された。しかし、消化器症状などのコリン性副作用や、肝機能障害の頻度が高いことから、日本における開発の予定はない。今回の検索では 37 編の報告が得られた。そのうち、治療効果の評価方法や解析方法に関する論文 [37-41]、効果の有無ではなく作用プロファイルや作用機序に関する論文 [42-44]、既発表のデータについて ApoE との関連を検討した論文 [45, 46]、副作用である肝臓への影響を減少させようとする試み [47]、その他、一般的なメタ分析を含まない総説ないしは認知機能への効果を主題としていない論文 [48-52]、薬剤の漸増法など使用方法に関する論文は除外した [53]。さらに、対象例数が少ない論文も除外した [54-67]。

複数の臨床試験[68-70]において、ADの認知障害に対する効果が示されている。ただし、メタ分析[71]を行なった結果では、かろうじて ADAS-cog で有意差がみられた程度であった。肝と関連する臨床検査値異常の発現頻度が他の AChE 阻害薬に比べて高いため、使用に際しては定期的な臨床検査を施行する必要がある。邦人における有効性や安全性が確認されていない。

Velnacrine maleate

Aminoacridine の 1 種で、タクリンの誘導体であり、今回の検索では 4 編の論文が得られた。そのうち 1 編は記憶や脳血流に対する影響を検討したものであるためエビデンスから除外した [72]。他の 3 つの大規模臨床試験 [73-75] の結果をみる限り、効果は軽度に留まっていた。さらに、認められた効果は、二重盲検期間に先行して本剤を投与し、治療に対する反応が良好であった患者をあらかじめ選択した上での臨床試験結果であった。

Physostigmine

アフリカ産のカラバル豆から単離したコリンエステラーゼの可逆的阻害作用を有する成分である。抗コリン剤であるスコポラミンによって引き起こされる健常者の学習能力や記憶力の低下がフィノスチグミンの投与によって抑制されることから治療効果が期待された。様々の投与経路が可能で、経口、除放性の経口、静脈内、脳室内、皮下吸収などが試みられた。試験デザインが近年の方法と異なる試験はエビデンスとして採用しなかった [76]。対象例数の少ない報告 [77-88] は今回のエビデンスから除外し、残る 5 編 [89-93] について検討したが、副作用が高いことに加えて、臨床効果に関して一致したデータが得られていなかった。

Eptastigmine (MF-201)

新しい長時間作用型の ChEI である。本検索では 6 件の報告が得られた。うち 1 編は、eptastigmine に対して反応良好な患者の予測に関する研究であるためエビデンスから除外した [94]。また別の 1 編は、二重盲検比較試験後の延長投

与のオープン試験でありこれも除外した^[95]。大規模な臨床試験[96-99]において、一定の治療効果が示されている。しかし二つの臨床試験で顆粒球減少症が報告され、以後の臨床試験が中断されている。邦人における有効性や安全性も確認されていない。^[100]

Metrifonate

新たな長時間作用型の AChE 阻害薬である。本剤の患者の ADL に対する影響を検討した報告^[101]、介護者の負担感に対する影響を検討した報告^[102]、ApoE 遺伝子型が本剤の反応を予測し得るか否か検討した報告^[103]は、エビデンスから除外した。また対象例数の少ない報告^[104-106]もエビデンスから除外した。臨床効果を認めたという臨床試験の報告^[107-112]はあるが、その後、呼吸麻痺や神経筋伝達における障害が報告され、開発が中止されている。

Huperzine (Huperzine-A, Huperzine-Alpha, Hup)

Huperzine は漢方で用いられる *Huperzia serrata* に含まれる成分である。AChE の阻害作用があるとされる。今回の検索では 3 編の論文を得た。そのうち 2 編の論文は試験デザインが近年の方法と異なり、また対象例数も不十分なため除外した^[113, 114]。残る 1 編^[115]で効果を報告しているが、エビデンスとして十分でない。

Besipirdine hydrochloride (HP 749, indole-substituted analog of 4-aminopyridine)

今回の検索で二重盲検比較試験の報告が 2 編得られた。しかし最近の臨床試験で標準的に用いられている臨床的な全般改善度評価(CIBIC)で有意差がみられなかった^[116]。もう一方の報告は、そのデータの追加解析結果であり^[117]であった。

アセチルコリン受容体作動薬

Nicotine

ACh 作動系ニューロンでは、ニコチン性受容体がムスカリン性受容体に比して前頭葉、側頭葉、後頭葉などでより強く障害されていることから、ニコチンの治療効果が期待された。シナプス後膜だけでなくシナプス前部にも作用し、コリンだけでなく、セロトニン、ドーパミン、GABA にも作用するとされている。今回の検索では 2 編^[118, 119]の論文が得られたが、いずれも対象例数が少なくエビデンスとして採用しなかった。CDSR^[120]も、十分な信頼性を持つエビデンスはないと結論している。

Xanomeline tartrate (M1/M4 selective receptor agonist)

今回の検索で5編の論文が得られた。そのうち2編 [121, 122]は対象例数が少ないため除外した。残りの3編 [123-125]はいずれも同一の臨床試験の解析結果であった。エビデンスになり得る大規模臨床試験は複数回行われておらず、しかも結果は ITT 対象群における解析結果と PC 対象群における解析結果が必ずしも一致してはいない。

Lu 25-109 (selective partial M1 agonist with M2/M3 antagonist)

今回の検索で2編の報告が得られたが、1編は認容性の改善に関する検討であり [126]、その後の軽症から中等症のADにおける認知障害の治療において良好な結果は得られなかった [127]。

Arecoline

1編は本剤の薬物動態に関する検討であり [127]、残る3編は対象例数が少なく [82, 128, 129]、エビデンスとはならなかった。

Linopirdine (phenylindolinone, UP 996)

今回の検索で2編の報告が得られたが、主としてADASの再現性や信頼性の検討に主眼がおかれ [130]、後の382名のADを対象とした6ヶ月間の二重盲検試験では、臨床的に意味のある統計学的有意差を見出すことはできなかった [131]。

アセチルコリン系以外の神経伝達改善薬

Memantine (uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist)

現在用いられているADの治療薬および開発中の化合物の多くがAChE阻害剤であるのに対し、本剤はグルタミン酸受容体の1つであるNMDA受容体(N-メチル-D-アスパラギン酸受容体)への拮抗作用を示すことが特徴である。NMDA受容体とは、記憶と学習等に関与している脳内神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体の1つであり、本剤は、この受容体に作用しグルタミン酸の過剰による脳内神経の障害や変性に保護的に働くことが期待された。本剤については、2003年から2004年にかけて大規模臨床試験のエビデンスが得られたため、それらを追加して検討した(2004年1月31日現在)。検索で4編の論文が得られたが、1編[132]は対象例数が少ないためエビデンスとして採用しなかった。残る3編の論文を下記に示す。なおうち1編は、すでにAChE阻害剤が使われている患者に、併用しその効果を検討したものである。すでにドネペジルを服用している患者においても、メマンチンを併用することで、ドネペジルのみの治療よりも優れた効果を示した。

文献 (年代順)	対象 (Patient)	試験デザイン (Intervention)	結果・考察・副作用 (Outcome)	評価 (level)
Winbladら 1999 [133]	166名のDSM-III-RによるAD及びVaD	実薬10mg (n=82) またはプラセボ (n=84)を12週間投与	CGICにおける改善は、実薬で73%、 プラセボで45%であった。ケアへの依 存度(BGPサブスコア)は実薬で3.1ポ イント、プラセボで1.1ポイント改善し	Ila

			た。	
Reisberg ら 2003 [134]	252 名の中等度から高度のAD	メマンチン 20mg/日またはプラセボを 28 週間投与	181 名 (72%) が臨床試験を満了し、主要評価項目である、CGICと ADCS-ADLsev をプラセボに比して有意に改善し、副次評価項目の SIB についても有意に改善した。本財と関連した有害事象は認めなかった。	Ib
Tariot ら 2004 [135]	中等度から高度の AD で、すでにドネペジルが使われている患者 404 名。	メマンチン群 203 名 (5mg/日から 20mg/日までに増量)またはプラセボ群 201 名を 24 週間治療	322 名 (80%) が試験を満了し、主要評価項目である SIB と ADCS-ADL19、および副次評価項目である CIBIC-plus においてプラセボに比して有意に効果を認めた。	Ib

D-cycloserine

本剤は、NMDA (N-methyl-D-aspartate) グルタミン酸受容体の間接的部分作動薬である。今回の検索で 5 編の報告を得た。しかしそのうち 4 編は対象例数が少ないためエビデンスとして採用し得なかった^[136-139]。残りの 1 編 [140] においては一部の記憶テストで効果が示唆されただけで、CDSR [141]でも臨床的に意味のある効果を確認し得なかったと結論している。

Nicergoline (Sermion®, サアミオン®)

ニセルゴリンは世界 50 ヶ国以上で 30 年以上にわたって、高齢者の認知障害、感情障害、行動障害に使われてきた。当初循環改善薬とみなされ脳血管障害に使われたが、最近 AD を含む種々の痴呆の治療薬としての可能性が示唆されている。今回の検索には 3 編の論文が含まれていた。しかし、1 編は対象数が少なく^[142]、残る 1 編も対象を AD に限って認知障害への効果を確認したものではなかった^[143]。CDSR [144]でも、結論を得るだけの結果が得られていないとしている。

Aniracetam (Ro 13-5057)

今回の検索で二重盲検比較試験の報告が 2 編得られた^[145, 146]。それらの報告がなされたのは 1987 年と 1991 年であり、試験デザインが昨今のものと大きく異なるため、エビデンスとして採用することはできなかった。

モノアミンモノアミン酸化酵素阻害薬 Monamine oxidase inhibitor-B (MAOI-B)

Selegiline (l-deprenyl, eldepryl)

Selegiline に関する論文は 19 編含まれていた。そのうち、認知障害に関する評価でない報告の 3 編 [147-149] を除外した。また 15 編は、いずれも対象症例数が少ないため [150-164]、エビデンスとして採用しなかった。認知障害を有意に改善したという残り 1 編 [165] ではエビデンスとして不十分である。CDSR [166]でも十分なエビデンスがないと結論している。

Milacemide

今回の検索では2編 [167, 168]の論文が得られたが、そのどちらも薬剤の有意な効果を見出すことはできなかった。

抗酸化作用薬

Ginkgo biloba extract (Egb761)

イチョウの抽出物である。中国では種々の病気の治療に用いられてきた長い歴史がある。作用機序には不明の点も多いが、抽出物の各種成分が、脳血管を拡張したり血液性状を改善することで脳の血液循環を高めたり、抗酸化剤として作用し細胞の傷害と関連するフリーラジカルを減少させたり、神経伝達物質に影響したりするなどの機序が想定されている。今回の検索では9編が得られたが、そのうちの多くは対象例数が少ないためエビデンスから除外せざるを得なかった [169-171]。また総説ないしは解説で、メタ分析の結果を含まないものも除外した [172, 173]。対象に痴呆以外のAAMIが含まれている試験も除外した [174]。Le Barsら(1997)の報告は3編 [175-177]あるが、主要評価項目のCGICで有意差が認められず、残りの二つの報告はそのデータの再解析結果であった。アルツハイマー型痴呆に関して、十分な対象数で治療効果を解析した報告はなく、認知機能に対する改善効果は、臨床的に必ずしも意味のある効果とは言えなかった。

L-carnitine (Acetyl-L-carnitine)

本剤はAChの放出に関係し、AChトランスフェラーゼの作用を増進し、抗酸化作用をもつとされている。今回の検索で11編の報告が得られた。その中で、報告が古く対象選択に際しての診断基準が、記念確立された国際的な診断基準を用いていない報告 [178]、薬剤効果の評価が神経心理テストや行動評価など近年確立された評価方法とは異なる報告 [179]、メタ分析結果を含まない総説や解説論文 [180, 181]、すでに発表したデータの再解析報告 [182]は検討から除外した。対象例数が少ない報告も検討対象から除外した [183-186]。残った2編 [187, 188]の論文について検討した。Thalら(1996)による報告では、対象全体では有意な効果を認めなかったが、若年発症群(65歳以下の発症群)では、有意に病気の進行を遅延させるとの結果が得られた。そこで、あらためて45～65歳のAD患者を対象に臨床試験が行われたが、主要評価項目において有意な効果を確認することができなかった。

Idebenone (Arkzat)

今回の検索では4編の報告が得られた。うち対象例数のすくない報告 [189]はエビデンスから除外した。残りの3編のうち、1編 [190]は認知機能の改善を報告したが、残る2編は、認知機能だけでなく精神症状や行動障害を含めての評価 [190]と、脱落率を加味した有効性を評価するEISを用いて tacrine と比較したものであった [191]。推奨に値する十分なエビデンスが得られていない。

Alpha-tocopherol (Vitamin E)

Vitamine は、脳内のカテコラミンレベルを上昇させ、酸化による神経細胞の障害を抑制し、AD の進行を遅くする効果が期待された。今回の検索で2編(同一試験の報告) [149, 192]が得られたが、効果に関してのエビデンスは不十分である。

神経伝達促進作用ないし神経保護作用薬を有する薬剤

Piracetam

今回の検索で二重盲検比較試験の報告が3編得られた。そのうちの1編 [193]は対象例数が少ないためエビデンスとして採用することはできなかった。残る1編 [194]の臨床試験ではADを対象にして良好な結果が得られなかった。

Oxiracetam

今回の検索では3編 [154, 195, 196]の論文が得られたが、それらの対象は数が少なく、また血管性痴呆や混合型痴呆が含まれており、エビデンスとして採用できるものはなかった。

Cerebrolysin

神経保護作用を有するとされ、頭部外傷後遺症あるいは脳外科手術後の後遺症状に対する薬剤で、投与経路は静脈内投与である。今回の検索で5編の論文が得られたが、うち1編は対象選択に標準的な国際的な診断基準が用いられていないため除外した [197]。別の1編は対象例数が少ないためエビデンスから除外した [198]。残る3編のうちの1編[199]は他の論文 [200] の再解析であったため、オリジナルのデータによる報告は2編[200, 201]であった。それらの臨床試験では、CGIやADAS-cog、CIBIC-plus などにおいて、有効であるとの結果が得られているが、投与経路の問題もあり本邦では、開発の予定はない。

Propentofylline (HWA 285)

今回の検索で二重盲検比較試験の報告が2編得られた。1編 [202]は、対象にAD以外にVaDなどの他の痴呆性疾患も含まれていた。もう一方の報告 [203]はADのみを対象にしているが対象数がエビデンスとして十分ではなかった。

Cyclandelate

今回の検索で二重盲検比較試験の報告が2編得られたが、その対象にはAD以外のVaDやその他の認知障害が含まれていた [191, 204]。現時点でで推奨するだけのエビデンスはない。

Denbufylline (phosphodiesterase inhibitor)

今回の検索で2編の報告が得られたが、一方は対象例数が少なく^[148]、他方[205]はVDとVaDを対象としており、また認知障害に対して良好な結果が得られていない。

BMJ 21,502

今回の検索で2編の報告[206, 207]が得られたが、どちらの臨床試験もエビデンスとするには対象例数が少なかった。

抗炎症薬

Hydroxychloroquine (anti-inflammatory drug)

今回の検索で2編の報告が得られた。一方[208]のAD20名を対象としたパイロットスタディでは認容性が確認されたが、もう一方[209]のAD168名を対象とした18ヶ月の二重盲検比較試験[209]では、効果に関して良好な結果は得られなかった。

Prednisone (anti-inflammatory/immunosuppressive drug)

疫学調査やいくつかの実験から抗炎症作用のある薬剤がADの治療に有効であるとの可能性が示唆されている。今回の検索では2編の報告が得られた。Prednisoneについて行われた予備的研究[210, 211]では、良好な結果は得られなかった。

その他の薬剤

エストロゲン補充療法・ホルモン補充療法

EstrogenによってADの脳病理学的変化であるベータアミロイドの沈着を低下させるとの実験結果があり、またADは男性よりも女性に多いことから、ADの治療や予防に有効であるとの期待がもたれている。今回の検索で11編の報告が得られた。そのうち、患者の背景要因とエストロゲンや抗炎症剤の併用とが認知機能に与える影響を検討した報告[212]、ADの有無とエストロゲン使用の関連性を検討した疫学調査で、治療や予防の前向き研究ではない報告[213]、estrogenとtacrineとの併用を報告した論文^[214-216]、estrogenがtacrineの薬物動態に与える影響を報告した論文^[217]は除外した。また対象数がエビデンスとして少な論文^[218-221]も除外した。残りの1編[222]は、軽症から中等症のADの女性に対する1年間のエストロゲン治療試験に関する報告で、病気の進行を遅らせたり全般機能や認知機能を改善する効果は確認できなかった。

Nimodipine (カルシウム拮抗薬)

血液脳関門を通過する Ca チャンネルブロッカーで、細胞内へのカルシウムイオンの流入を制限する薬剤である。AD や VaD などの痴呆や認知障害への効果は確認されていませんが、欧州では頻繁に処方されている。今回の検索では 2 編の論文 [223, 224] が得られたが、試験デザイン最近のものと異なりエビデンスは高いとはいえない。

Anapsos (Polypodium leucotomos extract)

熱帯雨林に自生するシダの 1 種からの抽出物である。二重盲検比較試験の報告 [225] があり、anapsos (360 mg/day) の有効性を示唆するものであるが、対象には AD 以外に VaD などの他の痴呆性疾患も含まれていた。

Thiamine (Vitamin B1)

ウエルニッケ・コルサコフ症候群の治療に用いられている薬剤である。この成分は Ach の代謝に関係するだけでなく、シナプス前部における放出にも関係するとされている。検索で 1 編の報告が得られ、軽度ながらも治療効果が期待されることを報告している [226]。3 つの報告についてメタ分析を行った CDSR の報告 [227] があるが、いずれの報告も対象例数が少なく、一定の結論は得られなかった。

Phosphatidylserine

今回の検索で二重盲検比較試験の報告が 4 編得られた。そのうちの 2 編 [228, 229] は 1980 年代の報告であり、試験デザインが最近のものと異なるためエビデンスとして採用しなかった。残る 2 編の [230, 231] は対象例数が少ないためエビデンスとして採用することはできなかった。

Lecithin

今回の検索で二重盲検比較試験の報告が 3 編得られた。しかし、そのうち 2 編 [232, 233] は 1980 年代の報告であり、試験デザインが最近のものと異なるためエビデンスとして採用しなかった。さらに 1 編 [234] は本剤の長期投与が赤血球のコリン移送に与える影響を検討したもので治療効果そのものの検討ではないためエビデンスから除外した。CDSR [235] においても痴呆に本剤の使用を支持するエビデンスは得られなかったとしている。

Pyritinol

今回の検索で二重盲検比較試験の報告が 2 編得られた。そのうちの 1 編 [236] は 1980 年代の報告であり試験デザインが昨今のものと異なるためエビデンスとして採用しなかった。もう 1 編 [237] は対象に VaD が含まれており、AD に対するエビデンスとしては十分でなかった。

Naloxone hydrochloride (Narcan®)

今回の検索で二重盲検比較試験の報告が 2 編 [238, 239] 得られたが、それらは 1980 年代の報告であり、試験デザインが最近のものと異なるため、エビデンスとして採用しなかった。

その他の薬剤

上記の薬剤の他にも多数の薬剤がアルツハイマー型痴呆における認知障害の治療薬として検討されている。しかし、これらの薬剤に関する報告はきわめて少なく、今後の検討を待たねばならない。これら薬剤について薬剤名のみを下記に示した(アルファベット順)。

ABT-418 (nicotinic agonist) [240], ACTH 4-9 analog (Org 2766) [241], 4-Aminopyridine [242], Amiridin [243], Antihypertensive treatment [244], Citicoline [245], Clioquinol [246], Colostrinin [247], Cranapril (ngiotensin-converting enzyme inhibitor) [248], Desferrioxamine [249], DGAVP citrate, vasopressin-related peptide (Org 5667) [250], Diclofenac/misoprostol [251], Ergoloid mesylates [252], Essential fatty acids (EFAs, SR-3) [253, 254], Gnglioside GM1 [255], Guanfacine (noradrenergic agonist) [256], Herbal drugs [257], HP 128 (adrenergic/cholinergic agent) [258], Hydergine [259], Inositol [260], Interleukin-2 (rIL-2) [261], Lamotrigine (Antiglutamatergic therapy) [262], Lisuride [263], L-tryptophan [264], Methanesulfonyl fluoride (MSF) [265], Mifepristone (RU 486) [266], Minaprine [267], Naftidrofuryl [268], N-acetylcysteine [269], Nimesulide [270], Nizatidine (H2 histamine receptor blockade) [271], Nonsteroidal antiinflammatory drug [272], Olanzapine [273], Ondansetron [274], Posatirelin [275], Pyridostigmine [276], Sabeluzole [277], SDZ ENA 713 [126], Simvastatin [278], Thyrotropin releasing hormone (高用量) [279], Vincamine [280], vitamin and trace-element supplementation [281], Xantinolnicotinate [282].

4. アルツハイマー型痴呆の認知障害に対する薬物療法のガイドライン

ガイドライン(勧告) 勧告のグレード:A

アルツハイマー型痴呆における認知障害の薬物療法には、コリンエステラーゼ阻害薬(本邦においてはアリセプト®)の投与を行うことが強く勧められる。

説明:

アルツハイマー型痴呆における認知障害の薬物療法には、コリンエステラーゼ阻害薬の投与を行うことが強く勧められる。具体的には、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンの4剤が、実地臨床において推奨されるだけの十分なエビデンスを有していた。ちなみに、その中で、本邦で現在認可されているのはドネペジル(アリセプト®)だけである。

その他の薬剤では、いくつかの臨床試験の報告があるが、いずれの薬剤も臨床試験の結果が異なっていたり、プラセボとの有意差がわずかで臨床的な意味合いが少ないものであったり、脱落率が高かったり、アルツハイマー型痴呆という慢性疾患の治療にもかかわらず短期効果しか認められなかったりと、実地臨床で推奨するだけの証拠が認められなかった。

このガイドラインは今後随時変更されるものである。

II. 実地臨床での使用方法や使用上の留意点について

コリンエステラーゼ阻害薬で、本邦で認可されている薬剤は、現時点で塩酸ドネペジルだけである。実地臨床の様々の状況における、実際の使用方法の詳細については、必ずしも十分なエビデンスが揃っているわけではない。しかし、実地臨床で使用する上で、留意すべき下記のいくつかの点について、塩酸ドネペジルに関する知見を中心に、従来の研究・検討から知見や見解を紹介する。

1. 重症例に対する処方意義について

ACHe 阻害剤、塩酸ドネペジルに認められている適応は、「軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制」である。重症のアルツハイマー型痴呆は適応に含まれておらず、したがって正式には、保険診療として、塩酸ドネペジルを処方することはできない。しかし、重症例においても痴呆の進行抑制効果が認められる可能性があり、実際に国内外において、塩酸ドネペジルの中等症から重症のアルツハイマー型痴呆に対する効果に関して、臨床開発試験が行われている。未治療の重症例についても、効果の有無を判定するために一旦薬物治療を試みる意義はあるものと考えられる。また、治療中に痴呆症状が進行して重症に至った例についても、一旦薬物を中止して効果を判定し、服用を再検討する意義があるものと考えられる。薬剤を一旦中止した後、再開する際の留意点については後述する。

(注)アルツハイマー型痴呆の軽症・中等症・重症については、いかなる評価尺度ないしは基準によって判定するかについては、規定されていない。よく用いられる目安としては、Mini-Mental State Examination (MMS) の10点前後が軽症と中等症の境界、20点前後が中等症と重症の境界とするものである。

2. 長期間の使用について

治療経過中に重症に進行した場合について前項で述べたが、痴呆症状の重症度とは別に、投与開始後長期間が経過した時点でも効果が維持されているか否かについても考える必要がある。投与開始から数ヶ月間程度、認知機能の改善が認められ、その後アルツハイマー型痴呆は進行するため、症状は悪化してゆく。その後、数年間にわたって塩酸ドネペジルを使用し続けた時点でも依然効果があるのか否かについては検討しておく必要がある。

米国で行われた14週間の二重盲検比較試験後に行われた、多施設オープン延長試験の報告がある[8]。その結果、計354週にわたって治療継続した結果が報告された。その結果、全期間を通じて服薬した群はプラセボ群に比べて、症状の悪化が有意に少なかった。すなわち、5年近くにわたって進行を抑制し続けたことがわかる。

3. “不変例”に対する処方意義について

実地臨床において、一時は症状が改善したにもかかわらず、その後症状が進行し悪化する症例や、さらには一過性の改善さえも認められない症例がある。不変例とは用語として確立した定義はみあたらないが、例えば、「投与(開始)後3ヶ月以上にわたり、症状になんら変化を認めない」などと考えられる[283]。確かに、多数例を対象とした臨床試験では統計的に有意な進行抑制効果があることが確認されているが、日常臨床における個々の事例については、患者それぞれについて薬物治療の継続を検討する必要がある。塩酸ドネペジルが痴呆症状の進行を抑制していれば継続する

意義があるが、何ら効果を発揮しておらず進行を抑制していないのならば中止すべきであると考えられる。しかしその判定はしばしば困難である。塩酸ドネペジルの認知機能に対する改善効果は、投与開始後3ヶ月から明確になり[13]、この時の改善が明確である場合、その後の進行抑制効果もより確実に期待できるが、投与数ヶ月間の効果とその後の長期にわたる進行抑制効果の関連を期待した報告はない。数ヶ月間の改善効果が認められたからといって、必ずしも進行抑制効果が認められるとは限らない。また、数ヶ月間の改善効果が認められなかったからといって、進行抑制効果がないとは限らない。アルツハイマー型痴呆の症状の進行には個人差があると考えられるからである。こうした場合に治療効果を確認する方法として、前項の重症例と同様に、一旦薬物治療を中止して、悪化の有無を検討することが、最も確実な効果の判定方法と考えられる。

4. 治療の中断期間の長短がその後の治療に与える影響

重症例や重症化した例、あるいは不変例について、治療の効果を確認するために、薬剤を一旦中止することも一つの方法であることはすでに述べた。薬剤を中止しても悪化しない場合は、薬剤が効果をもたらしていないと考えられるが(注)、悪化する場合や、それまでと比べて進行が速くなるならば、治療は効果があつたと考えられる。その際に、薬剤を再開する必要があると考えられるが、その際の断薬期間に関するデータがある。

米国で行われた塩酸ドネペジルの24週間の二重盲検比較試験後、6週間の服薬の中断を行うと、プラセボ群よりも急な認知機能の低下を認め、知的機能はプラセボ群と有意な差が認められなくなってしまう。一方、3週間の中断の場合は、中断中に認知機能の急激な低下を認めるが、薬剤の再開時も、プラセボ群に比して有意差が認められた[6]。すなわち、中断期間が6週間の場合は、それまでの治療効果が失われるのに対して、3週間の場合は依然治療効果が維持されていたわけである。中断期間の限度として、1ヶ月間が一つの目安と考えられる[284]。いずれにしても、中断期間は短いほどよいと考えられるため、症状の悪化が確認された時点で、すみやかに治療を再開すべきであろう[283]。(注)この場合、悪化がないからその後年単位でみたときの進行を抑制する効果がないと判断することは必ずしも正しくないかもしれない。

<文献>

1. Onofri, M., et al., Clin Neuropharmacol, 2002. 25: 207-15.
2. Wilkinson, D.G., et al., Int J Clin Pract, 2002. 56: 441-6.
3. Greenberg, S.M., et al., Arch Neurol, 2000. 57: 94-9.
4. Thomas, A., et al., Clin Neuropharmacol, 2001. 24: 31-42.
5. Steele, L.S. and R.H. Glazier, Can Fam Physician, 1999. 45: 917-9.
6. Doody, R.S., et al., Arch Neurol, 2001. 58: 427-33.
7. Rogers, S.L. and L.T. Friedhoff, Eur Neuropsychopharmacol, 1998. 8: 67-75.
8. Rogers, S.L., et al., Eur Neuropsychopharmacol, 2000. 10: 195-203.
9. Rogers, S.L. and L.T. Friedhoff, Dementia, 1996. 7: 293-303.
10. Rogers, S.L., et al., Arch Intern Med, 1998. 158: 1021-31.
11. Rogers, S.L., et al., Neurology, 1998. 50: 136-45.
12. Burns, A., et al., Dement Geriatr Cogn Disord, 1999. 10: 237-44.
13. Homma, A., et al., Dement Geriatr Cogn Disord, 2000. 11: 299-313.
14. Mohs, R.C., et al., Neurology, 2001. 57: 481-8.

15. Winblad, B., et al., *Neurology*, 2001. 57: 489-95.
16. Feldman, H., et al., *Neurology*, 2001. 57: 613-20.
17. Tariot, P.N., et al., *J Am Geriatr Soc*, 2001. 49: 1590-9.
18. Birks, J.S., D. Melzer, and H. Beppu, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002.
19. Kertesz, A., *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2002. 2: 503-4.
20. Marder, K., *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2002. 2: 389-90.
21. Erkinjuntti, T., et al., *Lancet*, 2002. 359: 1283-90.
22. Raskind, M.A., et al., *Neurology*, 2000. 54: 2261-8.
23. Tariot, P.N., et al., *Neurology*, 2000. 54: 2269-76.
24. Wilcock, G.K., S. Lilienfeld, and E. Gaens, *Bmj*, 2000. 321: 1445-9.
25. Rockwood, K., et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 71: 589-95.
26. Wilkinson, D. and J. Murray, *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001. 16: 852-7.
27. Olin, J. and L. Schneider, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002.
28. Farlow, M., et al., *Eur Neurol*, 2000. 44: 236-41.
29. Farlow, M.R., et al., *Arch Neurol*, 2001. 58: 417-22.
30. Hossain, M., et al., *Clin Pharmacokinet*, 2002. 41: 225-34.
31. Rigaud, A.S., et al., *Neurology*, 2003. 60: 148-9.
32. Potkin, S.G., et al., *Int J Neuropsychopharmacol*, 2001. 4: 223-30.
33. Forette, F., R. Anand, and G. Gharabawi, *Eur J Neurol*, 1999. 6: 423-9.
34. Rosler, M., et al., *Bmj*, 1999. 318: 633-8.
35. Kumar, V., et al., *Eur J Neurol*, 2000. 7: 159-69.
36. Birks, J. and e. al., *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002.
37. Knopman, D.S., et al., *Neurology*, 1994. 44: 2315-21.
38. Holford, N.H. and K.E. Peace, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992. 89: 11471-5.
39. Holford, N.H. and K.E. Peace, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992. 89: 11466-70.
40. Smith, F., *J Biopharm Stat*, 1996. 6: 59-67.
41. Smith, F., et al., *J Biopharm Stat*, 1996. 6: 395-409.
42. Egger, S., et al., *Br J Psychiatry*, 1992. 160: 36-40.
43. Raskind, M.A., et al., *Arch Neurol*, 1997. 54: 836-40.
44. Talwalker, S., *J Biopharm Stat*, 1996. 6: 443-56.
45. Farlow, M.R., et al., *Ann N Y Acad Sci*, 1996. 802: 101-10.
46. Farlow, M.R., et al., *Neurology*, 1998. 50: 669-77.
47. Allain, H., et al., *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999. 10: 181-5.
48. Arsland, D. and K. Laake, *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1996. 116: 2791-4.
49. Davies, B., et al., *Lancet*, 1989. 2: 163-4.
50. Gracon, S.I., *Acta Neurol Scand Suppl*, 1996. 165: 114-22.
51. Gracon, S., F. Smith, and A. Shokry, *Schweiz Rundsch Med Prax*, 1997. 86: 1350-4.
52. Knopman, D., et al., *Neurology*, 1996. 47: 166-77.
53. Foster, N.L., et al., *Dementia*, 1996. 7: 260-6.
54. Almkvist, O., et al., *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2001. 12: 22-32.
55. Chatellier, G. and L. Lacomblez, *Bmj*, 1990. 300: 495-9.
56. Egger, S.A., R. Levy, and B.J. Sahakian, *Lancet*, 1991. 337: 989-92.
57. Egger, S.A., R. Levy, and B.J. Sahakian, *Acta Neurol Scand Suppl*, 1992. 139: 75-80.
58. Gauthier, S., et al., *N Engl J Med*, 1990. 322: 1272-6.
59. Harkins, S.W., J.R. Taylor, and V.S. Mattay, *Int J Neurosci*, 1996. 84: 149-56.
60. Maltby, N., et al., *Bmj*, 1994. 308: 879-83.
61. Molloy, D.W., et al., *Cmaj*, 1991. 144: 29-34.
62. Riekkinen, P., Jr., et al., *Neuroreport*, 1997. 8: 1845-9.
63. Riekkinen, P., Jr. and M. Riekkinen, *Neuropsychopharmacology*, 1999. 20: 357-64.
64. Roberts, C.J., et al., *Eur J Clin Pharmacol*, 1998. 54: 721-4.
65. Sahakian, B.J., et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 1993. 110: 395-401.

66. Summers, W.K., et al., *N Engl J Med*, 1986. 315: 1241-5.
67. Wong, W.J., et al., *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999. 10: 289-94.
68. Farlow, M., et al., *Jama*, 1992. 268: 2523-9.
69. Davis, K.L., et al., *N Engl J Med*, 1992. 327: 1253-9.
70. Knapp, M.J., et al., *Jama*, 1994. 271: 985-91.
71. Qizilbash, N. and e. al., *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002.
72. Ebmeier, K.P., et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 1992. 108: 103-9.
73. Antuono, P.G., *Arch Intern Med*, 1995. 155: 1766-72.
74. Zemlan, F.P., *J Neural Transm*, 1996. 103: 1105-16.
75. Zemlan, F.P., et al., *Life Sci*, 1996. 58: 1823-32.
76. Smith, C.M. and M. Swash, *Lancet*, 1979. 1: 42.
77. Asthana, S., et al., *Clin Pharmacol Ther*, 1995. 58: 299-309.
78. Asthana, S., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1995. 9: 223-32.
79. Beller, S.A., J.E. Overall, and A.C. Swann, *Psychopharmacology (Berl)*, 1985. 87: 147-51.
80. Bierer, L.M., et al., *Dementia*, 1994. 5: 243-6.
81. Bierer, L.M., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1993. 7: 98-104.
82. Christie, J.E., et al., *Br J Psychiatry*, 1981. 138: 46-50.
83. Jenike, M.A., et al., *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1990. 3: 13-6.
84. Levy, A., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1994. 8: 15-21.
85. Sano, M., et al., *Clin Neuropharmacol*, 1993. 16: 61-9.
86. Schwartz, A.S. and E.V. Kohlstaedt, *Life Sci*, 1986. 38: 1021-8.
87. Stern, Y., M. Sano, and R. Mayeux, *Neurology*, 1988. 38: 1837-41.
88. Tune, L., et al., *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1991. 366: 61-5.
89. van Dyck, C.H., et al., *Arch Gen Psychiatry*, 2000. 57: 157-64.
90. Thal, L.J., et al., *Neurology*, 1999. 52: 1146-52.
91. Moller, H.J., et al., *Pharmacopsychiatry*, 1999. 32: 99-106.
92. Thal, L.J., et al., *Neurology*, 1996. 47: 1389-95.
93. Coelho Filho, J.M. and J.S. Birks, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002. 4:
94. Imbimbo, B.P., et al., *Eur J Clin Pharmacol*, 1998. 54: 809-10.
95. Imbimbo, B.P., et al., *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999. 10: 139-47.
96. Canal, N. and B.P. Imbimbo, *Clin Pharmacol Ther*, 1996. 60: 218-28.
97. Imbimbo, B.P., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1998. 12: 313-22.
98. Imbimbo, B.P., et al., *Neurology*, 1999. 52: 700-8.
99. Imbimbo, B.P., et al., *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2000. 11: 17-24.
100. Braida, D. and M. Sala, *CNS Drug Rev*, 2001. 7: 369-86.
101. Gelin, I., S. Gauthier, and P.A. Cyrus, *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2000. 13: 9-16.
102. Shikar, R., et al., *J Am Geriatr Soc*, 2000. 48: 268-74.
103. Farlow, M.R., et al., *Neurology*, 1999. 53: 2010-6.
104. Becker, R.E., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1996. 10: 124-31.
105. Becker, R.E., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1998. 12: 54-7.
106. Pettigrew, L.C., et al., *J Clin Pharmacol*, 1998. 38: 236-45.
107. Cummings, J.L., et al., *Neurology*, 1998. 50: 1214-21.
108. Morris, J.C., et al., *Neurology*, 1998. 50: 1222-30.
109. McKeith, I.G., *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1998. 9 Suppl 2: 2-7.
110. Jann, M.W., et al., *Clin Ther*, 1999. 21: 88-102.
111. Raskind, M.A., et al., *J Clin Psychiatry*, 1999. 60: 318-25.
112. Dubois, B., et al., *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999. 14: 973-82.
113. Xu, S.S., et al., *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, 1995. 16: 391-5.
114. Xu, S.S., et al., *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, 1999. 20: 486-90.
115. Zhang, Z., et al., *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2002. 82: 941-4.
116. Huff, F.J., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1996. 10: 93-102.

117. Huff, F.J., *Ann N Y Acad Sci*, 1996. 777: 410-4.
118. Parks, R.W., et al., *Neuropsychol Rev*, 1996. 6: 61-79.
119. Wilson, A.L., et al., *Pharmacol Biochem Behav*, 1995. 51: 509-14.
120. Lopez-Arrieta, J.M., J.L. Rodriguez, and F. Sanz, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002.
121. Frederick, B., et al., *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002. 10: 81-8.
122. Sramek, J.J., et al., *J Clin Pharmacol*, 1995. 35: 800-6.
123. Bodick, N.C., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1997. 11 Suppl 4: S16-22.
124. Bodick, N.C., et al., *Arch Neurol*, 1997. 54: 465-73.
125. Veroff, A.E., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1998. 12: 304-12.
126. Sramek, J.J., et al., *Life Sci*, 1996. 58: 1201-7.
127. Thal, L.J., et al., *Neurology*, 2000. 54: 421-6.
128. Soncrant, T.T., et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 1993. 112: 421-7.
129. Tariot, P.N., et al., *Arch Gen Psychiatry*, 1988. 45: 901-5.
130. Kim, Y.S., D.W. Nibbelink, and J.E. Overall, *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1994. 7: 74-83.
131. Rockwood, K., et al., *Can J Neurol Sci*, 1997. 24: 140-5.
132. Fleischhacker, W.W., A. Buchgeher, and H. Schubert, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1986. 10: 87-93.
133. Winblad, B. and N. Poritis, *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999. 14: 135-46.
134. Reisberg, B., et al., *N Engl J Med*, 2003. 348: 1333-41.
135. Tariot, P.N., et al., *Jama*, 2004. 291: 317-24.
136. Mohr, E., et al., *Clin Neuropharmacol*, 1995. 18: 28-38.
137. Randolph, C., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1994. 8: 198-205.
138. Tsai, G.E., W.E. Falk, and J. Gunther, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1998. 10: 224-6.
139. Tsai, G.E., et al., *Am J Psychiatry*, 1999. 156: 467-9.
140. Fakouhi, T.D., et al., *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1995. 8: 226-30.
141. Laake, K. and A.R. Oeksengaard, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002.
142. Saletu, B., et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 1995. 117: 385-95.
143. Schneider, F., et al., *Ann N Y Acad Sci*, 1994. 717: 332-42.
144. Fioravanti, M. and L. Flicker, *Cochrane Database Syst Rev*, 2001. CD003159.
145. Serin, U., et al., *Eur Neuropsychopharmacol*, 1991. 1: 511-7.
146. Sourander, L.B., et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 1987. 91: 90-5.
147. Lawlor, B.A., et al., *Int J Geriatr Psychiatry*, 1997. 12: 319-22.
148. Saletu, B., et al., *Biol Psychiatry*, 1992. 32: 668-81.
149. Sano, M., et al., *N Engl J Med*, 1997. 336: 1216-22.
150. Agnoli, A., et al., *Eur Neuropsychopharmacol*, 1992. 2: 31-5.
151. Burke, W.J., et al., *J Am Geriatr Soc*, 1993. 41: 1219-25.
152. Burke, W.J., et al., *J Am Geriatr Soc*, 1993. 41: 367-70.
153. Campi, N., G.P. Todeschini, and L. Scarzella, *Clin Ther*, 1990. 12: 306-14.
154. Falsaperla, A., P.A. Monici Preti, and C. Oliani, *Clin Ther*, 1990. 12: 376-84.
155. Filip, V. and E. Kolibas, *J Psychiatry Neurosci*, 1999. 24: 234-43.
156. Finali, G., et al., *Clin Neuropharmacol*, 1991. 14: 523-36.
157. Finali, G., et al., *Ital J Neurol Sci*, 1992. 13: 141-8.
158. Freedman, M., et al., *Neurology*, 1998. 50: 660-8.
159. Marin, D.B., et al., *Psychiatry Res*, 1995. 58: 181-9.
160. Monteverde, A., et al., *Clin Ther*, 1990. 12: 315-22.
161. Piccinin, G.L., G. Finali, and M. Piccirilli, *Clin Neuropharmacol*, 1990. 13: 147-63.
162. Schneider, L.S., J.T. Olin, and S. Pawluczyk, *Am J Psychiatry*, 1993. 150: 321-3.
163. Sunderland, T., et al., *Int Psychogeriatr*, 1992. 4 Suppl 2: 291-309.
164. Tariot, P.N., et al., *Am J Geriatr Psychiatry*, 1998. 6: 145-54.
165. Mangoni, A., et al., *Eur Neurol*, 1991. 31: 100-7.
166. Birks, J. and L. Flicker, *Cochrane Database Syst Rev*, 2003. CD000442.

167. Dysken, M.W., et al., *J Am Geriatr Soc*, 1992. 40: 503-6.
168. Cutler, N.R., et al., *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1993. 6: 115-9.
169. Haase, J., P. Halama, and R. Horr, *Z Gerontol Geriatr*, 1996. 29: 302-9.
170. Kanowski, S., et al., *Pharmacopsychiatry*, 1996. 29: 47-56.
171. Maurer, K., et al., *J Psychiatr Res*, 1997. 31: 645-55.
172. Wettstein, A., *Fortschr Med*, 1999. 117: 48-9.
173. Horr, R. and M. Kieser, *Fortschr Med*, 1998. 116: 39-40.
174. van Dongen, M.C., et al., *J Am Geriatr Soc*, 2000. 48: 1183-94.
175. Le Bars, P.L., et al., *Jama*, 1997. 278: 1327-32.
176. Le Bars, P.L., M. Kieser, and K.Z. Itil, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2000. 11: 230-7.
177. Le Bars, P.L., et al., *Neuropsychobiology*, 2002. 45: 19-26.
178. Spagnoli, A., et al., *Neurology*, 1991. 41: 1726-32.
179. Parnetti, L., et al., *Drugs Aging*, 1993. 3: 159-64.
180. Bowman, B.A., *Nutr Rev*, 1992. 50: 142-4.
181. Carta, A. and M. Calvani, *Ann N Y Acad Sci*, 1991. 640: 228-32.
182. Brooks, J.O., 3rd, et al., *Int Psychogeriatr*, 1998. 10: 193-203.
183. Passeri, M., et al., *Int J Clin Pharmacol Res*, 1990. 10: 75-9.
184. Pettegrew, J.W., et al., *Neurobiol Aging*, 1995. 16: 1-4.
185. Sano, M., et al., *Arch Neurol*, 1992. 49: 1137-41.
186. Rai, G., et al., *Curr Med Res Opin*, 1990. 11: 638-47.
187. Thal, L.J., et al., *Neurology*, 1996. 47: 705-11.
188. Thal, L.J., et al., *Neurology*, 2000. 55: 805-10.
189. Bergamasco, B., L. Scarzella, and P. La Commare, *Funct Neurol*, 1994. 9: 161-8.
190. Weyer, G., et al., *Neuropsychobiology*, 1997. 36: 73-82.
191. Weyer, G., et al., *Pharmacopsychiatry*, 2000. 33: 89-97.
192. Sano, M., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1996. 10: 132-40.
193. Croisile, B., et al., *Neurology*, 1993. 43: 301-5.
194. Herrmann, W.M. and K. Stephan, *Int Psychogeriatr*, 1992. 4: 25-44.
195. Bottini, G., et al., *Acta Neurol Scand*, 1992. 86: 237-41.
196. Villardita, C., et al., *Neuropsychobiology*, 1992. 25: 24-8.
197. Ruther, E., et al., *Pharmacopsychiatry*, 1994. 27: 32-40.
198. Bae, C.Y., et al., *J Am Geriatr Soc*, 2000. 48: 1566-71.
199. Ruether, E., et al., *J Neural Transm Suppl*, 2002. 265-75.
200. Ruether, E., et al., *Int Clin Psychopharmacol*, 2001. 16: 253-63.
201. Panisset, M., et al., *J Neural Transm*, 2002. 109: 1089-104.
202. Marcusson, J., et al., *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1997. 8: 320-8.
203. Mielke, R., et al., *J Neurol Sci*, 1998. 154: 76-82.
204. Schellenberg, R., et al., *Neuropsychobiology*, 1997. 35: 132-42.
205. Treves, T.A. and A.D. Korczyn, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 1999. 10: 505-10.
206. Cutler, N.R., et al., *Ann N Y Acad Sci*, 1993. 695: 332-6.
207. Shrotriya, R.C., et al., *Ann Pharmacother*, 1996. 30: 1376-80.
208. Aisen, P.S., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2001. 15: 96-101.
209. Van Gool, W.A., et al., *Lancet*, 2001. 358: 455-60.
210. Aisen, P.S., et al., *Neurology*, 2000. 54: 588-93.
211. Koch, H.J. and A. Szecey, *Neurology*, 2000. 55: 1067.
212. Doraiswamy, P.M., et al., *Neurology*, 1997. 48: 1511-7.
213. Balderschi, M., et al., *Neurology*, 1998. 50: 996-1002.
214. Schneider, L.S., et al., *Neurology*, 1996. 46: 1580-4.
215. Schneider, L.S. and M. Farlow, *Ann N Y Acad Sci*, 1997. 826: 317-22.
216. Schneider, L.S., M.R. Farlow, and J.M. Pogoda, *Am J Med*, 1997. 103: 46S-50S.
217. Laine, K., et al., *Clin Pharmacol Ther*, 1999. 66: 602-8.

218. Asthana, S., et al., *Psychoneuroendocrinology*, 1999. 24: 657-77.
219. Asthana, S., et al., *Neurology*, 2001. 57: 605-12.
220. Henderson, V.W., et al., *Neurology*, 2000. 54: 295-301.
221. Wang, P.N., et al., *Neurology*, 2000. 54: 2061-6.
222. Mulnard, R.A., et al., *Jama*, 2000. 283: 1007-15.
223. Ban, T.A., et al., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1990. 14: 525-51.
224. Tollefson, G.D., *Biol Psychiatry*, 1990. 27: 1133-42.
225. Alvarez, X.A., et al., *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2000. 22: 585-94.
226. Meador, K., et al., *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1993. 6: 222-9.
227. Rodriguez-Martin, J.L., N. Qizilbash, and J.M. Lopez-Arrieta, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002.
228. Amaducci, L., *Psychopharmacol Bull*, 1988. 24: 130-4.
229. Delwaide, P.J., et al., *Acta Neurol Scand*, 1986. 73: 136-40.
230. Crook, T., et al., *Psychopharmacol Bull*, 1992. 28: 61-6.
231. Engel, R.R., et al., *Eur Neuropsychopharmacol*, 1992. 2: 149-55.
232. Brinkman, S.D., et al., *J Clin Psychopharmacol*, 1982. 2: 281-5.
233. Heyman, A., et al., *J Neural Transm Suppl*, 1987. 24: 279-86.
234. Uney, J.B., et al., *Biol Psychiatry*, 1992. 31: 630-3.
235. Higgins, J.P.T. and L. Flicker, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002.
236. Knezevic, S., et al., *Int Clin Psychopharmacol*, 1989. 4: 25-38.
237. Fischhof, P.K., et al., *Neuropsychobiology*, 1992. 26: 65-70.
238. Tariot, P.N., et al., *Psychopharmacol Bull*, 1985. 21: 680-2.
239. Tariot, P.N., et al., *Arch Gen Psychiatry*, 1986. 43: 727-32.
240. Potter, A., et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 1999. 142: 334-42.
241. Miller, T.P., K. Fong, and J.R. Tinklenberg, *Biol Psychiatry*, 1993. 33: 307-9.
242. Davidson, M., et al., *Biol Psychiatry*, 1988. 23: 485-90.
243. Bukatina, E.E., I.V. Grigor'eva, and E.I. Sokol'chik, *Neurosci Behav Physiol*, 1993. 23: 83-9.
244. Forette, F., et al., *Arch Intern Med*, 2002. 162: 2046-52.
245. Alvarez, X.A., et al., *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 1999. 21: 633-44.
246. Regland, B., et al., *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2001. 12: 408-14.
247. Leszek, J., et al., *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 1999. 47: 377-85.
248. Sudilovsky, A., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1993. 7: 105-11.
249. Crapper McLachlan, D.R., et al., *Lancet*, 1991. 337: 1304-8.
250. Wolters, E.C., et al., *Neurology*, 1990. 40: 1099-101.
251. Scharf, S., et al., *Neurology*, 1999. 53: 197-201.
252. Walker, C., *Geriatrics*, 1990. 45: 22, 24.
253. Corrigan, F.M., A. Van Rhijn, and D.F. Horrobin, *Ann N Y Acad Sci*, 1991. 640: 250-2.
254. Yehuda, S., et al., *Int J Neurosci*, 1996. 87: 141-9.
255. Flicker, C., et al., *Am J Psychiatry*, 1994. 151: 126-9.
256. Crook, T., et al., *Psychopharmacol Bull*, 1992. 28: 67-70.
257. Geng, J., *J Tradit Chin Med*, 1999. 19: 287-9.
258. Huff, F.J., et al., *Ann N Y Acad Sci*, 1991. 640: 263-7.
259. Tecce, J.J., et al., *Presse Med*, 1983. 12: 3155-62.
260. Barak, Y., et al., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1996. 20: 729-35.
261. Walker, L.G., et al., *Eur J Cancer*, 1996. 32A: 2275-83.
262. Tekin, S., et al., *J Neural Transm*, 1998. 105: 295-303.
263. Claus, J.J., et al., *Clin Neuropharmacol*, 1998. 21: 190-5.
264. Bentham, P.W., *Int Clin Psychopharmacol*, 1990. 5: 261-72.
265. Moss, D.E., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1999. 13: 20-5.
266. Pomara, N., et al., *Neurology*, 2002. 58: 1436.
267. Passeri, M., et al., *Lancet*, 1985. 1: 824.

268. Grossmann, W.M., et al., *Pharmacopsychiatry*, 1990. 23: 265-73.
269. Adair, J.C., J.E. Knoefel, and N. Morgan, *Neurology*, 2001. 57: 1515-7.
270. Aisen, P.S., J. Schneider, and G.M. Pasinetti, *Neurology*, 2002. 58: 1050-4.
271. Carlson, M.C., et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2002. 16: 24-30.
272. Lucca, U., et al., *Biol Psychiatry*, 1994. 36: 854-6.
273. Kennedy, J.S., et al., *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001. 16 Suppl 1: S24-32.
274. Dysken, M., M. Kuskowski, and S. Love, *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002. 10: 212-5.
275. Parnetti, L., et al., *Acta Neurol Scand*, 1995. 92: 135-40.
276. Molloy, D.W. and R.D. Cape, *Neurobiol Aging*, 1989. 10: 199-204.
277. Mohr, E., et al., *Clin Neuropharmacol*, 1997. 20: 338-45.
278. Simons, M., et al., *Ann Neurol*, 2002. 52: 346-50.
279. Mellow, A.M., et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 1989. 98: 403-7.
280. Fischhof, P.K., et al., *Neuropsychobiology*, 1996. 34: 29-35.
281. Chandra, R.K., *Nutrition*, 2001. 17: 709-12.
282. Kanowski, S., et al., *Pharmacopsychiatry*, 1990. 23: 118-24.
283. 丸木雄一ほか. 老年精神医学雑誌 2002. 13: 56-60.
284. 中野倫仁. 老年精神医学雑誌 2002. 13: 65-71.

アルツハイマー型痴呆診断・治療・ケアガイドラインを用いた老人保健及び福祉に従事する人材の養成・研修に

関する研究

精神症状・行動障害の治療ガイドライン

分担研究者 天野直二 信州大学医学部精神医学教室教授

研究協力者 犬塚 伸 信州大学医学部精神医学教室助手

研究要旨

アルツハイマー型痴呆の症状には中核症状の記憶障害や見当識障害といった中核症状とその辺縁症状である BPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia: 痴呆症にみられる行動・心理学的な症状) に大別できる。もともと痴呆に伴う行動障害・精神症状は従来 Behavioral Disturbances と呼ばれていたが、1996 年に国際老年精神医学会が BPSSD (Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia) を提唱し始め、その後 signs が省かれて BPSD と呼ばれるようになっていく。国際老年精神医学会では代表的な BPSD の精神症状として妄想、幻覚、抑うつ気分、睡眠障害、不安、誤認などをあげ、行動症状として攻撃、興奮、徘徊、彷徨、不穏、不適切な行動などをあげている。BPSD 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。BPSD ではおもに agitation と幻覚妄想等の精神病症状、抑うつ症状が薬物療法の対象となり、せん妄、睡眠障害も薬物療法の対象となり得る。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 や精神病症状には非定型抗精神病薬のリスペリドンやオランザピン、従来の抗精神病薬であるハロペリドールが有効であるが、副作用の少なからず非定型抗精神病薬が推奨される。痴呆に伴う抑うつ症状ではセロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)や従来の三環系抗うつ薬が有効であるが、安全性からは SSRI の使用が推奨される。さらに痴呆患者に高頻度に見られるせん妄と睡眠障害について薬物療法を検討した。せん妄については臨床試験は乏しく、環境調整などの非薬物的治療が推奨され、薬物についてはエビデンスレベルは低い非定型抗精神病薬の少量使用が望まれる。睡眠障害については二重盲検などの臨床試験は限られており、エビデンスは乏しいが、あえて推奨される薬物としては少量のゾルピデムがあげられる。

A. 研究目的

アルツハイマー型痴呆の精神症状・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
米国 NCBI の PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>)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、いくつかのライ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、以下のライクエスチョンを設けた。

- ①「agitation と幻覚妄想に対する薬物療法」
- ②「抑うつ症状に対する薬物療法」
- ③「せん妄に対する薬物療法」
- ④「睡眠障害に対する薬物療法」