

PubMed による検索を行ったが、使用したキーワードとその結果の文献数を表1に記す。

以上の文献より重複したものを除外し、さらにわが国では一般的に使用されておらず海外でも広く使用されていない薬剤に関する文献、薬物療法の副作用としての精神症状・行動障害に関する文献等を除外した結果、合計 49 文献になった。また、睡眠障害とせん妄については PubMed による検索結果ではエビデンスレベルの高い文献や薬物療法に関する文献がごく少数であるため、2002 年出版の成書(49,60)による meta-analysis を参考にした。PubMed による 49 文献およびシステマティックレビューに含まれる 8 文献についてアブストラクトテーブルを作成した。(アブストラクトテーブルは別表)

I「リサーチクエストション:アルツハイマー型痴呆に伴う agitation および精神病症状の治療」

アルツハイマー病の症状は認知症状とBPSD(Behavioral and psychological symptoms of dementia)に二分することができる。BPSD の中でも agitation や幻覚・妄想は家族や介護者を最も悩ませる症状の一つであり、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する以前には、ハロペリドールなどの従来型の抗精神病薬が使用されることが多かった。ただし、従来の抗精神病薬は錐体外路症状をはじめとする副作用が出現しやすいため、次第にリスペリドン等の非定型抗精神病薬が痴呆の精神症状、行動障害に対して使用されることが多くなってきている。また、抗精神病薬以外に抗けいれん薬のカルバマゼピンやバルプロ酸、さらに抗うつ薬であるトラゾドンや一部の SSRI についてもその効果が検討されている。

(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プラセボを対照群とした二重盲検が行われている。

Katz ら(21)は、痴呆に伴う agitation、攻撃、精神病症状に対する効果を、リスペリドン 0.5mg 群、1mg 群、2mg 群、プラセボ群で比較したが、0.5mg 以上の内服により攻撃性はプラセボ群より有意な改善

がみられ、1mg 以上の内服により精神病症状も改善がみられた。ただし、リスペリドンを高齢者に用いる場合、1日量 2mg 以上では錐体外路症状や傾眠が出現しやすいため 1日量 1mg の投与が推奨される。DeDeyn ら(10)により、ハロペリドールとリスペリドンのランダム比較試験も行われている。agitation、精神病症状については 2 群間の効果に有意差はないものの、いずれもプラセボ群と比較すると有意な改善がみられた。攻撃性に対してはハロペリドールよりリスペリドンが優れると報告されている。錐体外路症状の出現についてリスペリドンはプラセボと同等であるためハロペリドールより使用しやすいとも報告されている。認知および日常生活能力については 3 群とも有意差はなかった。ほかにもハロペリドールとリスペリドンの比較試験が行われているが、DeDeyn らの報告と同様の結果である(6)。

Street ら(58)によるとオランザピンは 1日量 5-10mg 投与で agitation や妄想に対してプラセボ群より有意な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傾眠と歩行障害がプラセボ群より有意に出現した。Kennedy ら(22)はオランザピンの中枢性抗コリン作用の出現をプラセボ対照二重盲検で検証しているが、抗コリン作用の出現はプラセボと有意差を認めなかった。また、Mintzer ら(38)は、オランザピンの抗不安作用を確認している。Clark ら(7)は幻覚や妄想を認めないものの行動障害のある痴呆患者に対してオランザピンを投与したところ、プラセボ群と比較して幻覚妄想が出現しにくいことを明らかにしている。ただし、オランザピンは血糖値上昇のリスクがあり、糖尿病患者では使用禁忌となっている。

オランザピンとリスペリドンの両者間の二重盲検は行われていないが、Edell ら(13)によるレトロスペクティブな研究報告では、agitation、精神病症状ともにリスペリドンよりオランザピンが優れると報告している。

わが国ではまだ発売されていないが、急速に鎮静を要するような agitation、精神病症状がある場合、オランザピンの筋肉注射が有効であり、安全であるとも報告されている(36,3)。

症例数は少ないもののびまん性レビー小体病 (DLB)に対するオランザピンのランダム化試験も行われている。DLB では抗精神病薬の使用でパーキンソニズムが生じやすいが、オランザピン 5～10mg の使用ではパーキンソニズムは出現せず、なおかつ幻覚や妄想が減少したと報告されている 9)。

(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 1mg)から開始することを Devanandら 12) は推奨している。精神病症状、精神運動興奮、身体的な暴力について 1 日量 1mg 投与でもプラセボと比較すると有意な改善がみられたと報告されている。ただし、リスペリドンとの比較では DeDeynら 10) 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。また、ハロペリドールの有効性、安全性は実際の投与量よりも血中濃度と関連するとの報告もあり、可能であれば血中濃度の測定が望まれる 42)。

わが国ではチアプリドも使用頻度の高い薬剤である。Allainら 2)や Robertら 52)は agitation と攻撃性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れると報告している。

(3) 抗けいれん薬

カルバマゼピンも行動障害がある痴呆患者に用いられることがある。少数の患者を対象とした非ランダム化試験ではあるが、Lemkeら 26)は抗精神病薬で効果が得られなかった患者に対するカルバマゼピンの投与で、BPRS が改善したと報告している。ただし、有害事象として白血球減少がみられるなど、安全性には注意が必要である。Tariotら 62)は、51名の痴呆患者を対象とした無作為二重盲検により、カルバマゼピン 1 日量 100mg で開始し、6 週間で 300mg 程度まで増量した場合、短期的には副作用も少なく、BPRS 合計得点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。Olinら 41)も抗精神病薬には反応しない行動障害のある痴呆患者に対してカルバマゼピンを使用した 6 週間の二重盲検を行っているが、敵対心、幻覚で改善がみられている。カルバマゼピンは規模は小さいものの数件の無作為二重盲検が行われており、いずれでも有効性が報告されているものの、有害事象の問題もあるため、第 1 選択となりにくい。抗精神病薬では反応しない agitation や精神病症状、行動障害に対して 6 週間程度の短期間であれば、使用を検討してもよいと思われる。

Sival56)らはバルプロ酸について 480mg/日の使用群とプラセボ群の比較を行っている。攻撃についてはプラセボと有意差はみられないものの、不安や抑うつ、落ち着きのなさといった項目ではプラセボよりも有意な改善がみられた。Porsteinsson46)はバルプロ酸について 13 例の痴呆患者を対象に臨床試験を行っている。抗精神病薬に反応しない痴呆患者の agitation・精神病症状に対して投与され、投与前より有意に改善したと報告している。その後、Porsteinssonら 47)は無作為二重盲検を divalproex(バルプロ酸)について行っている。Agitation は改善傾向であるもののプラセボ群との有意差は認めなかった。さらに 6ヶ月間延長してのオープン試験ではさらに agitation に改善がみられ、有害事象はないか軽度であるため、バルプロ酸の使用も検討に値するかもしれない 48)。

その他、わが国では発売されていないものの gabapentin などの抗けいれん薬についても有効であるとの報告がある 37)。

(4) その他

痴呆に伴う agitation やその他の精神症状・行動障害に対して抗うつ薬のトラゾドンが用いられ、症状改善はハロペリドールと同等であったとの報告もある 59)。SSRI のシタロプラムとセルトラリン(いずれもわが国では未発売)が agitation に有効であるといった報告もあり、SSRI の agitation や精神病症状への効果も期待できるかもしれない 25,34,45)。

わが国では未発売であるがコリンエステラーゼ阻害薬の physostigmine 徐放剤や tacrine、

metrifonate などの報告がある 8,64)。コリンエステラーゼ阻害剤は痴呆の中核症状の改善を目的として使用されるが、精神症状・行動障害にも効果が期待できる。抗精神病薬のペルフェナジン 8mg/口により精神病症状に改善が見られなかった痴呆患者に対して、ペルフェナジンを倍量に増量した群とペルフェナジンは増量せずドネペジル 5mg/口を加えた群を比較した報告がある 4)。症例数は少ないもののドネペジルを加えた群の方が精神病症状が有意に改善し、錐体外路症状も出現しにくかったことから、ドネペジルと抗精神病薬の併用も有効であるかもしれない。女性のアルツハイマー型痴呆患者に対するエストロゲンの使用の試験も行われているが、効果はプラセボとの有意差が認められていない 67)。

介護者を対象とした痴呆についての学習、行動異常に対する対処法の学習で agitation が薬物療法と同等に減少したとの報告もある 63)。薬物療法以外にも介護者の患者に対する知識・態度も重要である。

(5) 使用期間

痴呆患者の精神病症状や agitation に対して抗精神病薬の使用を開始した後、症状が軽快し、仮に症状の再発がなく安定していても、再発した場合の介護者の負担増を考慮してなかなか投与を終了できないことが多い。Bridges-Parlet ら 5)は攻撃行動が高度であった痴呆患者で3ヶ月以上服薬を継続している者について、服薬の終了を試みている。その結果、22 名中 20 名が服薬終了とした後に特別な問題がなく、わずか 2 名に症状の再発を認めたにとどまった。また、Thapa ら 64)も施設入所中の痴呆患者を対象に抗精神病薬の中止を試みているが、やはり終了群の多数が症状悪化を認めなかった。Reekum 65)らも同様の報告を行っている。痴呆に伴う精神病症状や行動障害に対して抗精神病薬を開始した場合、漫然と投与せず、最低でも3ヶ月に1回は投薬の見直しをする必要があるものと思われる。

Ⅱ「リサーチクエスチョン:アルツハイマー型痴呆に

伴う抑うつ症状の治療」

アルツハイマー型痴呆に対する抑うつ症状に対しては、三環系や四環系など従来の抗うつ薬と SSRI が主に用いられる。ただし、痴呆の有無に関わらず、高齢者では薬物の代謝能力の低下、他の身体疾患の治療薬との相互作用、せん妄の出現のしやすさなどがあり、抗うつ薬の使用には十分な注意が必要である。

(1) 従来の抗うつ薬(三環系・四環系など)

SSRI が使用される前は、主に三環系、四環系抗うつ薬が用いられた。従来型の抗うつ薬について無作為二重盲検の報告がいくつかあるが、プラセボ群との比較では効果に有意差が認められなかったとの報告も多い。

Reifler ら 51)は 28 名を対象にイミプラミンの二重盲検を行った。ハミルトンうつ病評価尺度(17 項目)でイミプラミン群は 19.3 点から 11.5 点に改善したものの、プラセボ群でも 18.6 点から 10.8 点に改善しており、両群に統計的な差は認められなかった。Petracca ら 43)は 24 名を対象としてクロミプラミンの二重盲検を行っており、ハミルトンうつ病評価尺度ではプラセボ群と比較して有意な改善がみられた。マプロチリンについても二重盲検が行われているが、プラセボ群との有意差は認められていない 16)。

(2) SSRI (セロトニン再取り込み阻害剤)

わが国でも数年前に発売開始されて以来、SSRI は従来の抗うつ薬と比較して安全性が高く、高齢者にも使用しやすいため、痴呆患者に用いられることも多くなっている。

ただし、従来型の抗うつ薬と同様、プラセボ群を対照とした二重盲検では痴呆に伴う抑うつ症状に対する効果についてプラセボ群と有意差がみられなかったとの報告が主である。Taragano ら 61)はフルオキセチン(わが国では未発売)とアミトリプチリンの 45 日間の比較試験を行っているが、HAM-D の改善は両群間に有意差がないものの、副作用出現による中止率はフルオキセチン 22%、アミトリプチリンで 58%であり、フルオキセチンの使用を勧めている。12 週間のパロキセチンとノルトリプチリンの比

較試験も行われているが、抑うつ症状の改善という点では両群間有意差がないものの副作用による中止率はノルトリプチリン 33%、パロキセチン 16%であり、高齢者ではフルオキセチンの使用を勧めている(39)。

Petraccaら(44)はフルオキセチンについて41名を対象としたプラセボ対照二重盲検を行っているが、フルオキセチンを最大 40 mgまで増量した後にハミルトン抑うつ評価スケールで評価したところ、開始前に比べてフルオキセチン群では 44%、プラセボ群では 33%の改善がみられたとの結果であった。統計的にはフルオキセチン群とプラセボ群の間に有意差はない。シタロプラム(わが国では未発売)についてプラセボ群対照二重盲検が行われており、一次性変性痴呆で HAM-D 等で有意な改善がみられている(40)。セルトラリン(わが国では未発売)を用いての二重盲検でも開始前と比較すると抑うつ症状に改善がみられたが、プラセボ群との比較では有意差がみられない(33,35)。

Ⅲ「リサーチクエスション:アルツハイマー型痴呆に伴うせん妄の治療」

せん妄は、脳機能の一時的低下による非特異的な症候群で、急性で変動する意識障害によって特徴づけられる。その発現の直接的原因として、薬物の使用や代謝性疾患などがあり、その準備因子には痴呆性疾患や加齢による脳の機能低下などがある(19)。アルツハイマー型痴呆患者にせん妄が出現することは多い。ただし、せん妄と痴呆はその症状に類似する点も多く、症状がいずれによるものであるか判断しにくいこともある(せん妄と痴呆の鑑別を表3に記す)。しかし、せん妄では急性・慢性の身体疾患や薬物中毒などの存在が疑われるため、慎重かつ早急に鑑別する必要がある(19)。痴呆に伴うせん妄の治療については、早期の診断とその背景にある疾患の鑑別、さらに原因となる疾患の治療が必要である(せん妄の主な原因を表2に記す)。Lipowski(31)はせん妄の臨床像により、精神運動興奮や徘徊、易刺激性などが主体となる活動過剰型せん妄、無気力、無表情、傾眠などを示す

活動減少型せん妄、両者を反復発症する混合型せん妄に分類しており、活動過剰型は、痴呆の行動異常と同様に、幻覚、妄想、不安、不穏、精神運動性興奮などの精神症状を認めるものとされる。

痴呆に伴うせん妄についての薬物療法に関するランダム化試験は報告されていない。せん妄に対しては、まずその原因を探索し、その解決を図ることが必要である。さらに、非薬物療法的な方法、例えば家族によるサポートを充実させる、コミュニケーションをとりやすくする工夫をする、身体疾患などの薬の使用を最小限とする、電解質や栄養のバランスに留意する、視覚や聴覚の障害などに注意する、などのアプローチが望ましい。部屋の変更の有無、時計の有無、老眼鏡の有無、家族の有無、抑制の有無などが、せん妄の重症度と関連するとの報告もある(49)。規則正しい生活、見当識を保つための生活用品(時計、カレンダー、家族の写真)、ほどよい光量の照明、家族の介護者、顔なじみの固定したスタッフ、抑制帯の不使用、トイレの場所など環境をわかりやすくすることがせん妄を減少させる(14)。

しかし、せん妄に伴って不穏や暴力行為があれば、原疾患の検索・治療がなされる前に薬物療法が必要となることがある。症例数が少ないオープン試験であるが、少量のリスペリドンによりせん妄のある高齢者10名中8名で症状が改善したとの報告がある(18)。その平均投与量は1.7mg/日であり、眠気以外の副作用は認められなかった。またクエチアピンについても少数の患者を対象とした臨床試験の報告がある(24)。12名の高齢者のせん妄に対して、平均93.75mg/日のクエチアピンが投与され、6日前後でせん妄が改善し、錐体外路症状は認められなかった。オランザピンについても少数の高齢者を対象とした臨床試験が行われている(23)。20名に対して平均5.9mg/日が投与され、平均3.8日で症状改善がみられ、平均6.6日間の投与で治療は終了した。有害事象は認められなかった。同様の報告はほかに1例ある(55)。

一方従来型抗精神病薬のハロペリドール 0.5mg筋注、(また経口投与)が用いられることも多い(49)。

効果のない場合は20分後に増量の必要性を検討することとなる。錐体外路症状出現の危険があるため、急性症状がおさまり次第、ハロペリドールは減量、または中止すべきである。

IV「リサーチクエスト:アルツハイマー型痴呆に伴う睡眠障害の治療」

睡眠障害は高齢者によくみられ、アルツハイマー型痴呆患者にもよくみられる。しかし、系統的な臨床試験はほとんど行われていない。エビデンスレベルは高くないものの、一般的な睡眠障害に対する治療をまとめた。

高齢者の4分の3が少なくとも睡眠の不満を訴えており、21～34%に不眠症があるとされる⁶⁰⁾。身体疾患がある場合や抑うつ気分がある場合は、さらに不眠症の割合が大きくなる。高齢者では睡眠障害が慢性化しやすいという特徴もある。睡眠障害が外来通院の痴呆患者の約半数に見られたとの報告もある。睡眠障害は通常の加齢によっても起こり得るが、高齢者では身体疾患や精神疾患に影響を受けたり、常用している薬物の影響を受けるため、いっそう睡眠が不調になりやすい。睡眠時無呼吸症候群も高齢者に多い。従って、睡眠障害の背景に何らかの身体疾患や精神疾患があれば、その原疾患の治療を優先させる。

また、高齢の痴呆患者に対しては睡眠障害に対して、まず薬物療法以外の方法が推奨される。例えば口中は眠らないように注意し運動を心がける、といった方法や、夜間の雑音を少なくしたり、照明の明るさを調整するなど、環境から受ける刺激をコントロールすることも有効である。口中の高照度光線暴露の有効性も報告されている³²⁾が、自然風土の違うわが国での効果は不明である。また、睡眠障害の誘因となる薬物の減量、中止ないし変更を試みる。また夕刻にはアルコールやカフェインを摂取しないことも有効である⁶⁰⁾。

痴呆患者の不眠に対する薬物療法の臨床試験はきわめて少なく、しかもその多くは少数の高齢者に対する短期間のものであり、長期間の臨床試験は行われていない。バルビツール酸系は半減期が

長く、依存が生じやすく、口中の眠気、焦燥、混乱、運動失調、徐脈、低血圧、呼吸抑制が出現しやすい⁵⁷⁾。それゆえ高齢者には勧められない。抱水クロラルが有効との報告もあるが、反跳性不眠も起こりやすく、またわが国での使用は一般的ではない²⁸⁾。ベンゾジアゼピン系は、あらゆる年齢層で用いられるが、高齢者では副作用が生じやすい。中でも長時間作用型薬剤は口中の傾眠、混乱、運動失調、筋緊張低下による転倒、外傷の危険性が高いため、高齢者では避けるべきであろう。中時間作用型・短時間作用型薬剤も痴呆患者の睡眠時間を改善させるものの、夜間の運動失調、転倒等の原因となることが多い。また短時間作用型薬剤は反跳性不眠の出現のしやすさ、依存の形成のしやすさに十分注意すべきである。結局、ベンゾジアゼピン系薬剤はごく短期間、かつ少量の使用にとどめておくべきであろう。ゾルピデムは非ベンゾジアゼピン薬剤であり、イミダゾピリジン系であるが、高齢の精神病患者と痴呆患者において副作用がなく、睡眠の持続時間が改善したとの報告がある⁵³⁾。3ヶ月以上ゾルピデムを用いた2名の痴呆患者についての報告があるが、明らかな副作用はなく、睡眠時間は延長し、夜間の徘徊も改善した⁵⁴⁾。その他、抗うつ薬であるトラズドンや抗精神病薬のチオリダジン、ハロペリドールなども不眠に対して用いられることがあるが、いずれも短期間の使用にとどめておくことが望ましい²⁷⁾。

痴呆患者の睡眠障害は、介護者の負担を増大させる症状であり、睡眠障害に対する臨床試験が行われることが望まれる。

D. 考察

痴呆に伴う精神病症状、agitation、抑うつ症状に関するRandomized controlled trialの文献を収集し、整理した。せん妄、睡眠障害についても文献を検索したものの、十分な情報を得ることができなかったため、2002年に出版された成書を参考に情報を加え整理した。Agitationや精神病症状については、非定型抗精神病薬を中心とした抗精神病薬が有効であることが、エビデンスレベルの高い文献から

明らかになった。一方、抑うつ症状に対しては、三環系・四環系抗うつ薬、SSRI のいずれもプラセボとの比較では有意差がみられなかったとする文献も少なくなかった。アルツハイマー型痴呆の自然経過中、抑うつ症状は変動しやすく長期間持続しないとの報告もあり¹¹⁾、それがプラセボ群との効果の差が出にくい一因かもしれない。ただし、開始前と比較すると抑うつ症状は改善し、また SSRI では副作用も出現しにくいため、痴呆に伴う抑うつ症状に対しては必要に応じて抗うつ薬の使用を検討すべきであろう。せん妄については薬物療法の有効性を示す文献は少数に限られ、エビデンスレベルも高くないものの、リスペリドン、クエチアピン、オランザピンといった非定型抗精神病薬の使用が有効であるとの報告があった。睡眠障害についてはベンゾジアゼピン系を用いる場合は筋緊張低下等の副作用の出現のおそれが強い長時間作用型は避けるべきであろう。新しい薬剤のゾルピデムも有効である。

E. 結論(表 4,5,6,7 参照)

アルツハイマー型痴呆に伴う agitation、精神症状に対しては、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はハロペリドールやチアプリドが有効であるとのエビデンスが得られている。ただし、認知面への影響が少ないこと、錐体外路症状や眠気といった副作用が出現しにくいことから、少量の非定型抗精神病薬(リスペリドン 0.5mg あるいはオランザピン 5mg)から開始することが推奨される(推奨 A)。効果を十分検討しながら漸増していくが、リスペリドンであれば 2mg、オランザピンであれば 10mg が上限と考えてよいだろう。ただしいずれも海外の報告であり、わが国で使用する場合は、さらに少量からの開始が望ましいかもしれない。リスペリドンとオランザピンはいずれもプラセボより BPSD に対する効果があるものの、リスペリドンとオランザピンのいずれが優れるかについてははっきりしない。レトロスペクティブな研究ではオランザピンが優れるとの一報告もあるがエビデンスレベルは高くない。オランザピンは糖尿病患者につ

いては使用禁忌であり、血糖値の定期的な検査が必要であることにも注意を払う必要がある。有害事象の少なさからはオランザピン、リスペリドンが第 1 選択となるが、従来型の抗精神病薬であればチアプリドが認知面への影響や錐体外路症状の出現の少なさから使用を検討してもよい(推奨 A に近い B)。以上の薬剤で十分な効果を得られなければ、副作用に十分注意しつつ少量のハロペリドールの使用を検討する。また、抗精神病薬で十分な効果を得られない場合は抗けいれん薬のカルバマゼピンの使用を考慮してもよいかもしれない(推奨 A に近い B)。介護者に対する心理教育も有効である。

抑うつ症状については、忍容性からは SSRI の使用が推奨される(推奨 B)。せん妄に対しては、原疾患の検索・治療を最優先する。さらに環境を整え患者の不安を軽減させるが、不穏が強くなりやすく薬物療法を行う場合はごく少量の非定型抗精神病薬(オランザピン 5mg/日またはクエチアピン 50mg/日またはリスペリドン 0.5mg/日)から徐々に増量していく(推奨 B に近い C)。睡眠障害では、ゾルピデム(推奨 B)または短時間型ないし中時間型のベンゾジアゼピン系(推奨 B に近い C)を用いるが、いずれも筋緊張低下、転倒等のリスクや、依存性、反跳性不眠のおそれがあり、短期間の使用にとどめるべきであろう。

わが国では今後さらなる高齢化社会となるが、アルツハイマー型痴呆の精神症状・行動障害は介護に難渋する原因となる症状である。高齢者であるがゆえの薬物動態の変化もあり、薬物療法に伴う身体への負担や副作用の出現のしやすさ等を考慮すると、まずは十分な環境調整や介護者の対応の工夫等で対処すべきであろう。そういった対処で十分な症状の改善がみられない場合、抗精神病薬、抗うつ薬、場合により抗けいれん薬等を使用する。高齢であることを考慮し、副作用に注意しながら低用量で開始し、緩やかな増量を心がけ、なおかつ漫然投与を続けないことが重要である。

文献

1) 新井平伊: 異常行動と痴呆状態. 精神科治療学,

6:1257-1265(1991) .

2) Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, Schuck S, Bonhomme D, Gerard D. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000 Mar;148(4):361-6.

3) Battaglia J, Lindborg SR, Alaka K, et al. Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. *Am J Emerg Med*. 2003 May;21(3):192-8.

4) Bergman J, Brettholz I, Shneidman M, et al. Donepezil as add-on treatment of psychotic symptoms in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Clin Neuropharmacol*. 2003 Mar-Apr;26(2):88-92.

5) Bridges-Parlet S, Knopman D, Steffes S. Withdrawal of neuroleptic medications from institutionalized dementia patients: results of a double-blind, baseline-treatment-controlled pilot study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1997 Jul;10(3):119-26.

6) Chan WC, Lam LC, Choy CN, et al. A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001 Dec;16(12):1156-62.

7) Clark WS, Street JS, Feldman PD, et al. The effects of olanzapine in reducing the emergence of psychosis among nursing home patients with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2001 Jan;62(1):34-40.

8) Coccaro EF, Kramer E, Zemishlany Z, et al. Pharmacologic treatment of noncognitive behavioral disturbances in elderly demented patients. *Am J Psychiatry*. 1990 Dec;147(12):1640-5.

9) Cummings JL, Street J, Masterman D, et al. Efficacy of olanzapine in the treatment of

psychosis in dementia with lewybodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13(2):67-73.

10) De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):946-55.

11) Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, et al. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Mar;54(3):257-63.

12) Devanand DP, Marder K, Michaels KS, et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1998 Nov;155(11):1512-20.

13) Edell WS, Tunis SL. Antipsychotic treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia in geropsychiatric inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001 Summer;9(3):289-97.

14) Fick DM, Agostini JV, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Oct;50(10):1723-32.

15) Freedman M, Rewilak D, Xerri T, et al. L-deprenyl in Alzheimer's disease: cognitive and behavioral effects. *Neurology*. 1998 Mar;50(3):660-8.

16) Fuchs A, Hehnke U, Erhart C, et al. Video rating analysis of effect of maprotiline in patients with dementia and depression. *Pharmacopsychiatry*. 1993 Mar;26(2):37-41.

17) Harenko A. A comparison between chlormethiazole and nitrazepam as hypnotics in psycho-geriatric patients. *Curr Med Res Opin*. 1974-75;2(10):657-63.

18) Horikawa N, Yamazaki T, Miyamoto K, et al. Treatment for delirium with risperidone: results of a prospective open trial with 10 patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003 Jul-Aug;25(4):289-92.

19) 一瀬邦弘, 土井永史, 中村満ほか: せん妄の臨床. *精神科治療学*, 11:452-460(1996).

- 20)鹿島晴雄,水野雅文:老人の異常行動と意識障害. 精神科治療学, 6: 1381-1387(1991).
- 21)Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry. 1999 Feb;60(2):107-15.
- 22)Kennedy JS, Zagar A, Bymaster F, et al. The central cholinergic system profile of olanzapine compared with placebo in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2001 Dec;16 Suppl 1:S24-32.
- 23)Kim KS, Pae CU, Chae JH, et al. An open pilot trial of olanzapine for delirium in the Korean population. Psychiatry Clin Neurosci. 2001 Oct;55(5):515-9.
- 24)Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, et al. Treatment of delirium in older adults with quetiapine. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2003 Mar;16(1):29-31.
- 25)Lancot KL, Herrmann N, van Reekum R, et al. Gender, aggression and serotonergic function are associated with response to sertraline for behavioral disturbances in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2002 Jun;17(6):531-41.
- 26)Lemke MR. Effect of carbamazepine on agitation in Alzheimer's inpatients refractory to neuroleptics. J Clin Psychiatry. 1995 Aug;56(8):354-7.
- 27)Linnoila M, Viukari M. Efficacy and side effects of nitrazepam and thioridazine as sleeping aids in psychogeriatric in-patients. Br J Psychiatry. 1976 Jun;128:566-9.
- 28)Linnoila M, Viukari M, Lamminsivu U, Auvinen J. Efficacy and side effects of lorazepam, oxazepam, and temazepam as sleeping aids in psychogeriatric inpatients. Int Pharmacopsychiatry. 1980;15(2):129-35.
- 29)Linnoila M, Viukari M, Numminen A, Auvinen J. Efficacy and side effects of chloral hydrate and tryptophan as sleeping aids in psychogeriatric patients. Int Pharmacopsychiatry. 1980;15(2):124-8.
- 30)Lipowski ZL: Transient cognitive disorders (Delirium. Acute confusional states) in the elderly. Am J Psychiat, 140:1426-1436(1983).
- 31)Lipowski ZL: Delirium in geriatric patients: Acute Confusional states. New York: Oxford Univ Press,413-441(1990).
- 32)Lyketsos CG, Lindell Veiel L, Baker A, et al. A randomized, controlled trial of bright light therapy for agitated behaviors in dementia patients residing in long-term care.Int J Geriatr Psychiatry. 1999 Jul;14(7):520-5.
- 33)Lyketsos CG, Sheppard JM, Steele CD, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the Depression in Alzheimer's Disease study.Am J Psychiatry. 2000 Oct;157(10):1686-9.
- 34)Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, et al.. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. Arch Gen Psychiatry. 2003 Jul;60(7):737-46.
- 35)Magai C, Kennedy G, Cohen CI, et al. A controlled clinical trial of sertraline in the treatment of depression in nursing home patients with late-stage Alzheimer's disease.Am J Geriatr Psychiatry. 2000 Winter;8(1):66-74.
- 36)Meehan KM, Wang H, David SR, et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. Neuropsychopharmacology. 2002 Apr;26(4):494-504.
- 37)Miller LJ. Gabapentin for treatment of behavioral and psychological symptoms of

- dementia. *Ann Pharmacother.* 2001 Apr;35(4):427-31.
- 38) Mintzer J, Faison W, Street JS, et al. Olanzapine in the treatment of anxiety symptoms due to Alzheimer's disease: a post hoc analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001 Dec;16 Suppl 1:S71-7.
- 39) Mulsant BH, Pollock BG, Nebes R, et al. A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older depressed inpatients and outpatients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001 Fall;9(4):406-14.
- 40) Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand.* 1992 Aug;86(2):138-45.
- 41) Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, et al. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001 Fall;9(4):400-5.
- 42) Pelton GH, Devanand DP, Bell K, et al. Usefulness of plasma haloperidol levels for monitoring clinical efficacy and side effects in Alzheimer patients with psychosis and behavioral dyscontrol. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2003 Mar-Apr;11(2):186-93.
- 43) Petracca G, Teson A, Chemerinski E, et al. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996 Summer;8(3):270-5.
- 44) Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2001 Jun;13(2):233-40.
- 45) Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry.* 2002 Mar;159(3):460-5.
- 46) Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, et al. An open trial of valproate for agitation in geriatric neuropsychiatric disorders. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1997 Fall;5(4):344-51.
- 47) Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, et al. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001 Winter;9(1):58-66.
- 48) Porsteinsson AP, Tariot PN, Jakimovich LJ, et al. Valproate therapy for agitation in dementia: open-label extension of a double-blind trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2003 Jul-Aug;11(4):434-40.
- 49) Qizilbash N, Lopez AJ, Swearer JM. *Delirium. Evidence-based dementia practice.* Oxford UK: Blackwell Science, 728-729, 2002.
- 50) Raji MA, Brady SR. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother.* 2001 Sep;35(9):1024-7.
- 51) Reifler BV, Teri L, Raskind M, et al. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry.* 1989 Jan;146(1):45-9.
- 52) Robert PH, Allain H. Clinical management of agitation in the elderly with tiapride. *Eur Psychiatry.* 2001 Jan;16 Suppl 1:42s-47s.
- 53) Shaw SH, Curson H, Coquelin JP. A double-blind, comparative study of zolpidem and placebo in the treatment of insomnia in elderly psychiatric in-patients. *J Int Med Res.* 1992 Apr;20(2):150-61.
- 54) Shelton PS, Hocking LB. Zolpidem for dementia-related insomnia and nighttime wandering. *Ann Pharmacother.* 1997 Mar;31(3):319-22.
- 55) Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics.* 1998 Sep-Oct;39(5):422-30.

- 56)Sival RC, Haffmans PM, Jansen PA, et al. Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia--a randomized placebo controlled clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 Jun;17(6):579-85.
- 57)Stotsky BA, Cole JO, Tang YT, Gahm IG. Sodium butabarbital (butisol sodium) as an hypnotic agent for aged psychiatric patients with sleep disorders.*J Am Geriatr Soc*. 1971 Oct;19(10):860-70.
- 58)Street JS, Clark WS, Gannon KS, et al. A. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group.*Arch Gen Psychiatry*. 2000 Oct;57(10):968-76.
- 59)Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, et al. Does behavioral improvement with haloperidol or trazodone treatment depend on psychosis or mood symptoms in patients with dementia? *J Am Geriatr Soc*. 2001 Oct;49(10):1294-300.
- 60)Swearer JM. Sleep disturbance. Evidence-based dementia practice. Oxford UK: Blackwell Science,711-715,2002.
- 61)Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, et al. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics*. 1997 May-Jun;38(3):246-52.
- 62)Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry*. 1998 Jan;155(1):54-61.
- 63)Teri L, Logsdon RG, Peskind E, et al. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology*. 2000 Nov 14;55(9):1271-8.
- 64)Thapa PB, Meador KG, Gideon P, et al. Effects of antipsychotic withdrawal in elderly nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 1994 Mar;42(3):280-6.
- 65)van Reekum R, Clarke D, Conn D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the discontinuation of long-term antipsychotics in dementia. *Int Psychogeriatr*. 2002 Jun;14(2):197-210.
- 66)Viukari M, Linnoila M, Aalto U. Efficacy and side effects of flurazepam, fosazepam, and nitrazepam as sleeping aids in psychogeriatric patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1978 Jan;57(1):27-35.
- 67)Wang PN, Liao SQ, Liu RS, Liu CY, Chao HT, Lu SR, Yu HY, Wang SJ, Liu HC. Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology*. 2000 Jun 13;54(11):2061-6.

表1. 検索キーワードと文献数(検索日は2003年12月1日～2003年12月7日)

検索キーワード	文献数
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND agitation AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	40
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND psychosis AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	15
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND aggression AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	15
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND depression AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	50
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND (sleep disturbance OR sleep disorder OR insomnia) AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	11
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND delirium AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	6
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND risperidone AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	6
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND olanzapine AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	6
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND quetiapine AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	0
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND atypical antipsychotics AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	1
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND haloperidol AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	14
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND tiapride AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	1
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND carbamazepine AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	2
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND valproate AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	2
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND anticonvulsants AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	10
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND antidepressants AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	17
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND SSRI AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	1
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND paroxetine AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	1
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND fluvoxamine AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	1
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND trazodone AND (randomized controlled trial[PT]) Eng[LA]	6

以上の検索から重複した文献を取り除き整理したところ114文献となった。

なお、せん妄に関しては文献が少ないため、検索の要件を緩めた。

キーワード	文献数
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND delirium AND pharmacotherapy AND Eng[LA]	37
(Alzheimer OR SDAT OR senile dementia) AND delirium AND atypical antipsychotics AND Eng[LA]	1
elderly AND delirium AND atypical antipsychotics AND Eng[LA]	16
elderly AND delirium AND olanzapine AND Eng[LA]	11
elderly AND delirium AND quetiapine AND Eng[LA]	3
elderly AND delirium AND risperidone AND Eng[LA]	18

重複した文献を除くと70文献となった。

表2 せん妄の原因 26),49)より引用、一部改変

-
1. 痴呆(血管性痴呆、アルツハイマー型)
 2. 脳血管障害(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、慢性硬膜下血腫)
 3. 感染症(脳炎、髄膜炎、肺炎、尿路感染)
 4. 変性疾患(パーキンソン病、脊髄小脳変性症)
 5. 中毒性疾患(急性一酸化炭素中毒後遺症、低酸素脳症、アルコール・薬物およびその離脱)
 6. 頭部外傷
 7. てんかん
 8. 栄養、内分泌、代謝異常
 9. 頭蓋内占居性病変(脳腫瘍)
 10. 頭蓋外腫瘍(肺癌他の悪性腫瘍)
 11. 心疾患(心筋梗塞、狭心症、肺塞栓、心不全)
 12. 血液疾患:悪性貧血、血小板減少症、赤血球増多症
-

表3 痴呆とせん妄の鑑別 文献 1),20),30)より一部改変

	せん妄	痴呆
発症	急性 しばしば夜間に発症	緩徐、潜行性
期間	数時間から数週間	数ヶ月から数年
経過	動揺性、清明なときもある 夜間に増悪しやすい	比較的安定 日内変動なし
知覚の障害	見違い、聞き違いなどの錯覚が多い 幻覚もしばしばみられる	知覚の障害はあまり目立たない 幻覚はないことが多い
記憶の障害	記憶錯誤が多い	とくに短期記憶は障害されやすい
思考の障害	思考のまとまりがなく、時に 思考散乱 しばしば妄想（特に被害的内容の もの）がある 妄想はしばしば錯覚や幻覚と 結びつく	思考の貧困化 物盗られ妄想などが時にあるが、 それはもの忘れと密接に関係する
注意力	注意力が散漫となり、間違いが 多い しばしば限られたことにのみ 注意が向けられ、それに注意過剰 となる	全体的な注意の減退
睡眠・覚醒リズムの障害	夜間不眠、昼間傾眠	せん妄のないときは睡眠・覚醒 リズムの障害は少ない
気分	しばしば易怒的、恐怖	感情鈍麻、時に感情失禁、多幸

表 4 アルツハイマー型痴呆に伴う agitation(興奮、不穏など)と幻覚妄想に対する治療

推奨度 A	1.リスペリドン 0.5mg/日で開始。1 日量 2mg まで増量可。 2.オランザピン 5mg/日で開始。1 日量 15mg まで増量可。
推奨度 B	1.チアプリド 50~100mg/日で開始。1 日量 300mg まで増量可。 2.ハロペリドール 0.75mg/日で開始。1 日量 2~3mg まで増量可。 以上で効果みられなければ 3.カルバマゼピン 100~300mg/日で開始。1 日量 600mg まで増量可。
推奨度 C	バルプロ酸、トラゾドン、SSRI など。

いずれの薬剤も患者の状態によりさらに少量から開始することが必要な場合がある。
増量する際は副作用に十分注意する必要がある。
(なお、わが国では保険適応外である)

表 5 アルツハイマー型痴呆に伴う抑うつ状態に対する治療

推奨度 B	SSRI
-------	------

わが国で発売されている SSRI はフルボキサミン、パロキセチンの 2 剤であるが、いずれが優れるかとのエビデンスや用量のエビデンスは得られていない。一般的に高齢であることを考慮して少量(フルボキサミンであれば 10~25mg/日、パロキセチンであれば 10~20mg/日程度)からの開始が望ましい。

表 6 アルツハイマー型痴呆に伴うせん妄に対する治療

推奨度 B に近い C	1.リスペリドン 0.5mg/日で開始。 2.クエチアピン 50mg/日で開始。 3 オランザピン 5mg/日で開始。
-------------	---

せん妄の原因疾患の検索・治療や環境の調整を十分行う必要がある。増量する際は副作用に十分注意する必要がある。
(いずれの薬剤もわが国では保険適応外である)

表 7 アルツハイマー型痴呆に伴う睡眠障害に対する治療

推奨度 B	ゾルピデム 5~10mg/日
推奨度 C	1.ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤(短時間作用型・中時間作用型) 2.トラゾドン、抗精神病薬

環境調整も重要である。長期にわたる漫然投与は避けるべきである。

別表1a.非定型抗精神病薬

論文コード	対象	方法	結果	評価
Katz JS(21)1999	老人ホームと慢性期病棟入院中、アルツハイマー病、VAD、混合型痴呆。625人、平均82.7歳DSM-IVでFAST4以上、MMSE23以下、Behave AD合計8以上	リスペリドンについてのプラセボを対照群とした二重盲検。プラセボによる3-7日のウォッシュアウトの後、12週間。プラセボ 163名、0.5 mg /day 148名、1mg/day 148名、2mg/day165名。	70%の被検者が完了。1-2mg/day群はBehave-AD合計点、精神病症状下位尺度、攻撃性下位尺度ともプラセボより有意に減少。12週の時点では0.5mg/day群も攻撃性尺度で有意に低下。リスペリドンは攻撃性、精神病症状に有効であることが明らかになった。認知(MMSE)については、プラセボ群とリスペリドン使用各群との間に有意差はみられなかった。ADLはプラセボ群と有意差なし。EPSは1mg以下であればプラセボ群との間に有意差はないが、2mg群では有意に出現がみられた。眠気は容量依存性出現率が高まった。1mg/dayが適量と考えられた。	II
Street JS(58)2000	施設入所中の206名のAD(NINCDS-ADRDA)	使用薬はオランザピン。プラセボ使用群を対照群とした二重盲検。3-14日のウォッシュアウト。その後6週間実施。プラセボ群、5mg/day群、10mg/day群、15mg/day群の4群の比較。	NPIの3項目の合計点において、5-10mg /day群はプラセボにより有効。15mg群はプラセボ群と有意差なし。オランザピン各群とも傾眠がプラセボ群より有意にみられた。5mgと15mg群で歩行障害が有意に出現しやすかった。認知機能、EPS、中枢性抗コリン作用についてはオランザピン各群ともプラセボ群と有意差なし。5-10mgが適量と結論。	II
Kennedy JS(22)2001	206名。老人ホーム入所者。AD、混乱、せん妄、妄想、幻覚、異常思考	薬剤はオランザピン。無作為二重盲検。プラセボ対照。中枢性抗コリン作用の出現についての研究。5mg/day群、10mg/day群、15mg/day群、プラセボ群の比較。	中枢性抗コリン作用の出現はプラセボと有意差なし。認知症状(ADAS-cog合計点)もプラセボと比較して有意差はみられなかった。安全性が確認された。	II
Mintzer JS(38)2001	NPIの不安得点が 2以上の120名。	薬剤はオランザピン。発表された2研究の事後研究。NPIの不安下位得点が対象。	オランザピン5mg/day内服で不安得点が-3.72プラセボ群-1.67 と有意に改善。5~15mg/day内服群で有意に眠気多いがその他の有害事象なし。	II
Clark WS(7)2001	DSM-IVのAD、agitation、攻撃行動、または精神病症状のある施設入所の206名。66-98歳。	薬剤はオランザピン。多施設、二重盲検、プラセボ対照。オランザピン5mg、10mg、15mg プラセボの4群。期間は6週間。うち幻覚、妄想がなしたまたはごく軽い患者165名が対象。	幻覚と妄想が軽度またはみられない75名ではNPIの幻覚得点+妄想得点がbaselineよりプラセボ群で+2.73点、オランザピン群が+0.27点。有意にオランザピン使用群での幻覚妄想の得点は低く、プラセボ群に幻覚妄想症状出現しやすかった。NPIの幻覚得点についてもプラセボ群が有意に高く、オランザピン群では低かった。オランザピンは幻覚や妄想の出現を抑制することがわかった。MMSEはいずれの群も開始時と終了時で有意な変化なし。EPSも有意な変化なし。身体傾いたり、足を引きずったり、前屈姿勢、動揺歩行は5mg群、15mg群でプラセボより有意に多くみられた。眠気は10mg群と15mg群でプラセボ群より有意に多くみられた。	II
Kim KS(23)2001	韓国のせん妄のある高齢者20名。	薬剤はオランザピン。DRSにて評価。オープン試験。	投与開始量は平均4.6mg/日。その後平均5.9mgまで増量。治療は6.6日続いたが、3.8日でせん妄は改善した。DRSは開始時と比較して有意に改善。重大な有害事象は認めなかった。せん妄に対してオランザピンは有効であり安全である。	IV
Cummings JL 9)2002	DLB29名。プラセボ群10名、5mg 群5名、10mg群 7名、15mg 群7名。	薬剤はオランザピン。無作為二重盲検、プラセボ対照、パラレル試験。	5mg群~幻覚・妄想 有意に減少10mg~NPI NH 妄想 有意に減少15mg~プラセボ群と有意差なし。5mgまたは10mgは精神病症状を減少させるパーキンソニズムの悪化もなし。	II

Meehan KMら36)2002	272名。施設入所中または入院中の55歳以上のADまたは血管性痴呆でagitationがある患者。	薬剤はオランザピンとロラゼパム。プラセボ群を対照群とした3群間の二重盲検。いずれも筋肉注射を用いた短時間での効果の検討を行った。PANSSの興奮項目(PANSS-EC)、Agitation-Calmness Evaluation Scale(ACES)、CMAIにて評価。オランザピンは2.5mgまたは5mgを筋注。ロラゼパムは1mg筋注。2時間後と24時間後に評価。	2時間後にはオランザピン2.5mg投与群、5mg投与群、ロラゼパム投与群にてプラセボ群より有意にagitationが改善。24時間後でもオランザピン5mg投与群ではプラセボ群と比較して有意に改善がみられた。維体外路症状や心電図変化(QT延長など)といった有害事象はプラセボと同等であり、安全も確認された。	II
Horikawaら18)2003	せん妄のある高齢の入院患者10名。	薬剤はリスベリドン。せん妄のある高齢者を対象としたオープン試験。	平均1.7mg/日という少量のリスベリドンの内服により80%の患者で数日以内に効果がみられた。しかし、30%に眠気が認められ、10%に軽度のパーキンソニズムが認められた。わずかに0.5mgで効果が見られた患者もあり、ごく少量から開始するべきであろう。	IV
Kim KYら24)2003	せん妄のある高齢者12名。	薬剤はクエチアピン。12名に対して1日量50mgで開始し、効果をみながら増量。平均93.75mg/日のクエチアピンを投与。Delirium rating scaleで評価。	平均5.91日でせん妄は軽快。維体外路症状は全く出現しなかった。2名に傾眠がみられた。	IV
Battaglia Jら3)2003	agitation、興奮があり鎮静が必要な痴呆患者206名(ほかに統合失調症311名、双極性障害201名)。	薬剤はオランザピンとロラゼパム。プラセボ群を対照群とした3群間の二重盲検。痴呆患者ではオランザピン2.5mg、ロラゼパム1mg、プラセボ筋注し、2時間以上経過しても効果が得られなければさらに同量を筋注。さらに1時間以上経過しても効果が得られなければ、オランザピン群は1.25mg筋注、ロラゼパム群は1mg筋注、プラセボ群は3回目のみオランザピンを5mg筋注。ACES、PANSS-ECにて評価。	オランザピン群、ロラゼパム群ともにプラセボ群より有意にagitationが改善。ただし、過鎮静や傾眠といった有害事象ではオランザピン群がロラゼパム群より少なく、より安全である。	II

別表1b. 非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬の比較

Sipthaimalani Aら55)1998	せん妄の高齢者22名。	薬剤はオランザピン。ハロペリドール群との比較試験。オランザピン群が11名、ハロペリドール群が11名。	オランザピンでは平均8.2mg、ハロペリドール群では平均5.1mgで最もよく反応がみられた。せん妄の改善では両群間に有意差はみられなかったが、過鎮静、維体外路症状の出現といった有害事象はハロペリドール群で5名にみられたのに対しオランザピン群ではなかった。安全性ではオランザピンが優められる。	II
De Deynら10)1999	施設入所中の55歳以上の344名の痴呆患者	リスベリドンとハロペリドール。プラセボ群を対照群とした2重盲検。13週。リスベリドン0.5-4mg/day、ハロペリドール0.5-4mg/day。	終了時の投与量平均はハロペリドール1.1mg/日、リスベリドン1.2mg/日。BEHAVE-ADの合計点はプラセボ群より有意にリスベリドン投与群において改善が見られた。BEHAVE-AD、CMAIの攻撃性の部分も有意にリスベリドンで改善がみられた。BEHAVE-ADの攻撃性においては、ハロペリドールよりもリスベリドンにおいて有意に改善が大きかった。MMSEについてはリスベリドン群とプラセボ群では有意差がなく、ハロペリドール群では悪化した。FASTは三群間に有意差はなし。維体外路症状はリスベリドンがプラセボと有意差なく、ハロペリドールより出現は少なかった。行動症状の重症度および出現回数ともリスベリドン群が優れており、有害事象もプラセボと同等であった。	II
Edell WSら13)2001	急性期の病棟に入院してきた2747名のDementia disorder(DSMIV)の患者	調査対象の薬剤はハロペリドール、オランザピン、リスベリドン。レトロスペクティブに調査。2747名のうち、3種の薬剤の単独投与は998名。入院時、退院時に質問紙で調査。ハロペリドール289名、オランザピン209名、リスベリドン500名。	攻撃、大声を出す、幻・妄などでオランザピンが他の2剤より有意に効果的。ハロペリドールとリスベリドンには有意差なし。入院期間はオランザピン18.2日、ハロペリドール15.8日、リスベリドン16.4日。入院が必要となったBPSD患者にはオランザピンが最も有用であるといえる。	IV
Chan WCら6)2001	中国人のADまたはVaDの患者58名	使用薬剤はハロペリドール、リスベリドン。2重盲検。12週。ハロペリドールまたはリスベリドンを用いた0.5-2mg/dayの範囲内で使用。	最終週の平均用量はハロペリドール0.9mg、リスベリドン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。	II

別表1c. 定型抗精神病薬

論文コード	対象	方法	結果	評価
Coccaro EF(8)1990	Dementia(DSMⅢ)。長期入所中の59名。ハロペリドール20名、オキサゼパム19名、ジフェンヒドラミン20名	ハロペリドール、オキサゼパム、ジフェンヒドラミンの3剤についての二重盲検、8週間。セネネス0.5mg→最大5mg オキサゼパム10mg→最大60mg ジフェンヒドラミン25mg→最大200mg。clinical dementia Rating scale scoreで評価。	3剤ともagitationに効果があった。改善率はハロペリドール24%、オキサゼパム21%、ジフェンヒドラミン38%。短期的には3剤は同等の効果があるといえる。	Ⅱ
Devanand DP(12)1998	DSM-ⅢRでAD。probable AD。71名の外来患者。64.8%は女性。平均72.1歳。ADになってから平均5.1年	使用薬はハロペリドール。1週のプラセボ使用によるウォッシュアウト。その後の6週間の二重盲検(A期間)。ハロペリドール2-3mg/day群、0.5-0.75mg/day群、プラセボ群の3群の比較。その後6週間はハロペリドール群→プラセボに変更。プラセボ→ハロペリドールに変更(B期間)。	ハロペリドール2-3mg/day群で他群より精神症状、精神運動興奮、身体的暴力において有意に改善。2-3mg群55-60%、0.5-0.75mg群25-35%、プラセボが25-35%。EPSは2-3mg群に有意に多い。(20%に中等度から重度のEPS)0.5-0.75mg群は効果、副作用ともプラセボと有意差はみられなかった。ハロペリドール2-3mg/day投与が至適用量。ただしEPS出現のおそれがあるため、1mg/dayで開始して徐々に増量することを推奨する。	Ⅱ
Allain HF(2)2000	軽度～中等度のDSMⅢRの痴呆老人306名。	ハロペリドール、チアプリドについてプラセボ対照二重盲検。チアプリドは100mgから300mg、ハロペリドールは2mg-6mg、期間は21日間。MOSESの攻撃性、興奮が主な指標。	チアプリド、ハロペリドールともプラセボ群と比較して有意に攻撃性、興奮とも改善がみられた。EPS、MMSEについてはチアプリドはプラセボ群と有意差はなく、ハロペリドールは悪化した。チアプリドは攻撃・興奮についてはハロペリドールと同等の効果があり、EPS、MMSEの悪化が見られない点でハロペリドールより優れている。	Ⅱ
Robert PH(52)2001	2研究のまとめ。①176名の入院痴呆患者。②306名の痴呆患者。(②はAllainの))	薬剤はチアプリド。①無作為二重盲検。対照群はMelperone。②多施設、二重盲検。期間は21日。チアプリド、ハロペリドール、プラセボの3群。agitation、攻撃行動のある痴呆患者。	①両群とも有意差なし。②ハロペリドール、チアプリドが無効、攻撃性に有意に効果。難体外路症状がハロペリドールより少ない点でチアプリドが安全性において優れている。	Ⅱ
Pelton GH(42)2003	71名の外来アルツハイマー病患者。	薬剤はハロペリドール。1週プラセボ使用の後、6週間のプラセボ対照二重盲検。ハロペリドール少量使用群(0.5-0.75mg/日)、標準量使用群(2-3mg/日)とプラセボ群の比較。6週後に血中濃度測定とBPRS、難体外路症状などの有害事象の評価を行う。	ハロペリドールの血中濃度はいずれも統合失調症における有効濃度には達しなかった。しかし、BPRS合計点の改善と血中濃度に有意な相関を認めたほか、下位項目の精神症状、猜疑心、agitationでも有意な相関がみられた。また難体外路症状出現と血中濃度との間にも有意な相関がみられた。内服量とは有意な相関は認められなかった。従って、アルツハイマー病の精神症状、行動障害でハロペリドールを使用する場合、血中濃度測定は有用である。	Ⅱ
Bergman J(4)2003	精神症状のあるアルツハイマー型痴呆の入院患者27名。	ペルフェナジン8mg/日を使用し3週間後には15名は精神症状が消失した。残りの12名について無作為に2群に分け、1群はドネペジル5mg/day+ペルフェナジン8mg/day、対照群はペルフェナジン16mg/day投与した。期間は4週間。	PANSSスコアはドネペジル+ペルフェナジン群50.5±14.9、ペルフェナジン群20.3±15.0と有意に改善。MMSE、CGI、AIMSも有意にドネペジル+ペルフェナジン群で改善。抗精神病薬単剤による治療では改善しない精神症状であってもドネペジル併用することで改善が期待できる。難体外路症状もペルフェナジン増量群より有意に出現が少なく安全性でもドネペジル+ペルフェナジン群が優れていた。	Ⅱ

別表1d. 服薬の終了

論文コード	対象	方法	結果	評価
Thapa PB(64)1994	271名(抗精神病薬を少なくとも6ヶ月内服を続けている)207名は継続、64名は中止。	長期間抗精神病薬を使用している老人ホーム入所の老人が抗精神病薬を中止した後の行動障害、精神症状を調べた。無作為に継続群、中止群を割り当てた。	行動障害は両群に有意差がない。精神症状は症状は21%減少。特に抑うつ症状は27%減少。攻撃性は両群有意差なし。結論:長期投与については見直しが必要。	Ⅱ
Bridges-Purlet(5)1997	36名 possible or probable AD(施設入所中)(過去に攻撃行動があった患者)3ヶ月以上服薬	抗精神病薬を長期間内服している痴呆患者が内服を中止した後の経過。無作為二重盲検。Baseline, 1w, 2w, 4w時点で各2時間観察。抗精神病薬中止群と継続群の比較。	22名が中止群。うち20名(81%)が中止成功。2名はスタッフが受け入れられないほどのagitation呈した。中止成功したPatの半数以上が試験終了後も問題なし。少数例の報告ではあるが一部の例外を除き、抗精神病薬中止が成功。	Ⅱ

Reekum RV565)2002	6ヶ月以上抗精神病薬を投与されており、現在は行動が安定している施設入所中の痴呆患者34名。	抗精神病薬投与継続群とプラセボ群(抗精神病薬中止群)の2群に分け、プラセボ対照二重盲検を行った。期間は6か月間。	症状悪化による早期の離脱者は2群間に統計学的な差はなかったが、プラセボ群の方が行動障害悪化のための離脱傾向がみられた。抗精神病薬投与群の方がプラセボ群よりも悪化がみられた項目があり、例えばプラセボ群より有意に身体的攻撃行動がみられた。プラセボ群では無気力を伴いやすかったが、それは認知機能の改善によるものとみられた。長期間の抗精神病薬投与は再検討が必要であろう。	II
-------------------	---	--	---	----

別表2.抗けいれん薬

論文コード	対象	方法	結果	評価
Lemke MR526)1995	agitation, 敵意, 非協調等がある15名の重度AD. 抗精神病薬では効果を得られなかった患者が対象。	薬剤はカルバマゼピン。Open trial. 100~300mgで開始。効果出現と忍容性により増量し28日後には100~600mg/day. 平均323.1mg/day. 血中レベル平均4.13 μ g/ml.	BPRSで有意に改善。(ただし、不安/抑うつ、無力感、思考障害は変化なし)2名は白血球減少とアレルギー反応で中止。3名に失調、軽度の皮膚症状、嘔気が出た。	II
Porsteinsson AP546)1997	向精神薬による治療で十分効果を得られなかった痴呆患者13名。NINCDS-ADRDAのprobable or possible AD, VaD	Open trial. バルプロ酸ナトリウム5-21週使用し評価した。125mg/dayで開始。血中レベル50 μ g/mlとなるまで増量。	2名が脱落(①傾眠、失調、失行②agitation増悪)2名著明に改善、5名中等度改善、3名わずかに改善、2名不変、1名増悪。症例数が少ないものの無効への効果が期待できる。2重盲検はまだ行われていない。今のところ第1選択にはならない。	II
Tariot PN562)1998	51名。AD またはVaD、混合型痴呆平均86歳	使用薬はカルバマゼピン。多施設で行われた。プラセボ群を対照群とした盲検。期間は6週間。100mg/dayにて開始。血中濃度は5-8 μ g/mlで維持。43名が向精神薬の投与を受けており試験に先立ち2週のウォッシュアウトが行われた。	6週後のCBDの投与量は300mg/day. 平均5.3 μ g/ml. BPRS7.7(プラセボ0.9)と有意に低下。CGI改善77%(プラセボ21%)。看護時間も軽減。短期間では危険性も少ない。ただし長期使用の危険性不明。短期的には有効。	II
Miller LJ37)2001	DAT, VaD, アルコール性痴呆, 前頭葉痴呆, 計24名	抗てんかん薬gabapentinを使用したcase reportと、過去のcase report, open-label trialのまとめ。	24名中16名、MMSEが改善。agitation, 攻撃行動、落ち着けなさ、易怒性、睡眠障害などにおいて改善がみられた。900mg/day以内のgabapentinが有効である。ただし症例数は少ない。血中濃度測定が不要である点でカルバマゼピンより使用しやすい。	IV
Olin JT41)2001	21名のagitationのあるAD. 抗精神病薬に反応しない21名。(うち16名が終了)	薬剤はカルバマゼピン。期間は6週間。二重盲検、プラセボ対照。パラレルグループ。	CGI、BPRSにおいて、敵対、幻覚が有意に改善。	II
Porsteinsson AP547)2001	56名、老人ホーム。agitationのある痴呆。平均85歳。AD71%、VaD18%、mixed 11%	薬剤はdivalproex(抗けいれん薬)。二重盲検、プラセボ対照。6週間。375mg/dayで開始。副作用なければ3日ごとに125mg増。問題あれば125mg減量。	68%でagitation減少(プラセボ群では52%)。副作用は68% vs 33%。いずれも有意な差ではない。	II
Sival RC556)2002	短期入院の痴呆患者42名(女性25、男性17)。平均80.4歳。Patel's criteria for aggressive behaviorに合致し、SDAS-9の少なくとも1項目を満たす患者。	バルプロ酸ナトリウム480mg/dayとプラセボ対照群との比較。二重盲検、クロスオーバー試験。期間は前半3週間、ウォッシュアウト1週間、後半3週間。	攻撃行動に対するバルプロ酸ナトリウムによる効果はプラセボ群と差がなかった。血中バルプロ酸ナトリウム濃度は平均40.9 $\pm$ 10.8 μ g/ml. 回帰分析では血中のバルプロ酸濃度とSDAS-9、CGIスコアの間に改善傾向がみられた。有害事象はみられなかった。落ち着きのなさ、憂鬱、不安については有意な改善がみられ、猜疑心、依存については改善傾向がみられた。攻撃行動についてはバルプロ酸ナトリウムはプラセボ以上の効果はなかったが、バルプロ酸の使用量が不十分であったことがその原因かもしれない。	II
Porsteinsson AP548)2003	agitationを伴う施設入所中の痴呆患者46名。6週間のプラセボ対照二重盲検終了後の延長試験。	薬剤はバルプロ酸(divalproex)。6週間の二重盲検終了後のオープン試験。期間は6週。使用量は平均851mg/day(250~1500mg)。BPRSのagitation得点、CGIにて評価。	BPRSのagitation得点は開始時より3.1ポイント減少し、86%がCGIでも改善が見られた。いずれも統計的に有意な改善であった。60%で副作用を認めず、33%で軽度の副作用がみられた。血液検査上は有意な変化は認めなかった。バルプロ酸はagitationを伴う痴呆患者において比較的安全であり有用であろう。	II

別表3. 抗うつ薬

論文コード	対象	方法	結果	評価
Reifler BV(51)1989	ADでうつ病28名とADでうつ病でない患者33名。	薬剤はイミプラミン。二重盲検、プラセボ対照。期間は8週。25mg/dayから開始し、治療効果出現または副作用出現まで増量。	HAM-D(17項目)でイミプラミン群は19.3点から11.5点に改善したが、プラセボ群でも18.6点から10.8点に改善し、両群間に有意差なし。	II
Nyth AL(40)1992	149名。65～91歳。身体疾患か痴呆がある患者。	薬剤はシタロプラム。無作為二重盲検。プラセボ対照ウォッシュアウト1週間の後の6週間。10～30mg/day。	一次性変性痴呆ではHAM-D、MADRS、CGIでプラセボ群より有意に改善。有害事象はプラセボ群と有意差なし。	II
Fuchs AF(16)1993	127名。48～96歳。一次性変性型痴呆+DSM-Rの抑うつ。	薬剤はマプロチリン。無作為二重盲検、プラセボ対照。8週間。127名を2群に。マプロチリン:25mg/dayで開始、最大75mg/dayまで。	認知機能:変化なし。GDSでは改善傾向はあるものの、プラセボ群と比較して有意差は認めなかった。マプロチリンが効果的である可能性はあるが、はっきりしない。	II
Petracca GM(43)1996	21名のprobable ADで抑うつあり。	薬剤はクロミプラミン。プラセボ対照二重盲検。クロスオーバー試験。6週プラセボ→2週のウォッシュアウト→6週クロミプラミン10名、6週クロミプラミン6週→2週のウォッシュアウト→6週プラセボ11名。24名中3名中止。	HAM-Dではプラセボもクロミプラミンも開始時より有意に改善。さらに、クロミプラミン群はプラセボ群より有意に改善。1例にせん妄出現。	II
Taragano FE(61)1997	37名。平均72.1歳。Probable ADでうつ病。	フルオキセチンとアミトリプチリンの二重盲検。期間は45日。アミトリプチリン19名。フルオキセチン18名。	効果は両群間に有意差なし。45日で HAM-D 9.4点改善。MMSE 2.4point ↑。脱落者はアミトリプチリンで58%(11名)、フルオキセチンで4名(22%)。忍容性でフルオキセチンが優れる。	II
Freedman MR(15)1998	60名のAD。	薬剤はL-deprenyl(MAOI)。二重盲検、プラセボ対照。4週のプラセボによるウォッシュアウトの後、期間は6ヶ月。10mg/day群とプラセボ群の比較。	BPRS、MMSE等で評価。行動、精神症状、認知機能とも効果なし。	II
Magai CF(35)2000	31名女性。Probable/possible ADの後期。施設入院中。	薬剤はsertraline(SSRI)。二重盲検、プラセボ対照。期間は8週間。	開始時と比較して、コーネル痴呆患者うつ尺度、ゲシュタルト尺度、AFBSで改善がみられた。ただし、プラセボ群と比較すると有意差なし。	II
Lyketsos CG(33)2000	外来22名。アルツハイマー型痴呆。	薬剤はsertraline。二重盲検。プラセボ対照。期間は12週間。25mg/dayで開始。1週間後に50mg/day。150または副作用出現するまで増量(12週後の平均81mg/day)。	抑うつ症状に対して12週後、sertralineでは9名、プラセボで2名が効果あり。副作用～振戦、落ち着かなさはsertraline5名、プラセボ2名。消化器症状sertraline3名、プラセボ5名。効果、副作用ともプラセボと有意差なし。	II
Sultzer DL(59)2001	入院患者28名。痴呆+agitationまたは攻撃的行動	薬剤はハロペリドール、トラゾドン。二重盲検。パラレルグループ、9週間。ハロペリドール1～5mg、トラゾドン50～150mg。	両群とも開始時よりCMAIで有意に改善。トラゾドン群ではCMAIの改善とHAM-D改善が相関する。ハロペリドール群ではCMAI改善と幻覚妄想下位得点の相関は認めない。トラゾドン治療群では抑うつ改善により問題行動改善されたと考えられた。	II
Mulsant BH 39)2001	老年期病棟入院または外来通院のうつ病患者。116名。平均72歳。	薬剤はノルトリプチリンとパロキセチン。ノルトリプチリンとパロキセチンの二重盲検12週間。	副作用による中止率はノルトリプチリンでは33%、パロキセチンでは16%。改善率は57%、55%で有意差なし。12週まで残った患者で比較しても改善率は78%、84%となり、有意差なし。より副作用少ない点でパロキセチンのほうが高齢者には推奨できる。	II
Petracca GM(44)2001	アルツハイマー型痴呆41名。	薬剤はフルオキセチン。二重盲検。プラセボ対照。フルオキセチンを最大40mg/dayまで。HAM-Dで評価。	抑うつ改善はフルオキセチン服用44%、プラセボ33%。両群とも開始時より有意に改善。副作用はわずか。フルオキセチン群とプラセボ群と比較して有意な効果の差はない。プラセボがADの抑うつには効果的かもしれない。	II
Raï MA(50)2001	体重減少、不眠、不安、抑うつのあるアルツハイマー病患者。3名のケースレポート。	薬剤はミルタザピン。就寝前に7.5mgまたは15mgで開始し、2週後に増量し最終的には15～30mg内服とした。	1か月前後で3例とも不安、体重減少、不眠が改善し、副作用も認めなかった。少数のケースレポートなのでエビデンスレベルは低い。	V