

認知症患者における抑うつ・無気力に対する治療法に関するエビデンス構築を目指した研究

研究代表者 井原 一成 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座 教授

研究要旨

BPSD の治療研究は、多様な症状からなる BPSD 全体を標的とする段階から、個々の BPSD 症状を標的とする段階へと進んでいる。認知症における抑うつと無気力の治療法に関するエビデンス構築には、両症状を適切に区別し治療標的を絞って研究を進める必要がある。両症状の区別には、病理学的な背景を考慮した神経基盤に基づく両症状の理解が求められる。

本研究事業では、認知症に伴う抑うつと無気力の概念を整理し、薬物療法と非薬物療法を検討した。また、認知症の抑うつと無気力を区別するための作業上のテストバッテリーを選定し、それを用いて、3つの診療機関で認知症患者の評価を行いながら、脳画像・バイオマーカーを収集し、また、抑うつや無気力を伴う認知症例の神経病理学的な検討から責任病巣の探索を行った。

文献調査により、認知症に伴う抑うつについてはアルツハイマー病（AD）用に、無気力については AD 及びその他の認知症用に診断基準が発表されていることが明らかになったが、どちらも、同質性が不十分な抑うつと無気力が同定されるものであった。抑うつと無気力の概念整理から、両者の鑑別が論点の一つであることが明らかになった。両概念はともに興味・喜びの減退を含むからである。本研究では、抑うつについては DSM-V の大うつ病性障害（MD）で有無を、無気力については Starkstein の構造化面接法の規準で医師が評価することとした。無気力は、無気力は、単に気力（エネルギー）の低下した状態、あるいはモチベーション（やる気）が低下した状態ではなく、複数の領域、例えば、executive、emotional、initiation の3次元からなる症候群としてとらえることが重要ととらえた。

先行研究のレビューは、治療のエビデンスが未確立であることを明らかにした。組み入れ基準に適切な診断基準を採用し重症度を明示した研究が少ないが、そのシステマティックレビューは無気力の薬物療法として methylphenidate の有効性を示した。我々が新たに行った非薬物療法のシステマティックレビューでは、感情や刺激に焦点を当てたアプローチが抑うつと無気力に有効であった。最近行われた Placebo 研究と実薬間の比較研究とを統合するネットワーク・メタ・アナリシスは、認知症における大うつ病性障害（MD）には相当しない軽度のうつについては、Cholinesterase inhibitor が有効で、非薬物療法の cognitive stimulation と組み合わせることで症状改善効果が増すことを報告していた。しかし MD 相当のうつの有効な治療法は示せなかった。我々が行った無気力の治療の新たなネットワーク・メタ・アナリシスは、methylphenidate の治療有効性を示した。

3施設で登録された認知症患者 188 人において、MD 相当ではない軽度のうつの頻度が高く、主たる治療標的になることがわかった。MD 相当のうつは、レビー小体型認知症（DLB）では2割近くに達したが、アルツハイマー型認知症（AD）では数%、特発性正常圧認知症（iNPH）では 0%であった。無気力の頻度は、医師による判定で、DLB で 37%、他の病型でも約 15%で認められた。Dimensional Apathy Scale（DAS）総得点とその3つの下位尺度 executive、emotional、initiation で評価した無気力の頻度は、それぞれ、22.3%、27.7%、1.1%、19.1%であった。

MD 相当のうつも軽度のうつも認知機能と関係しなかった。医師の診断した無気力は、Frontal Assessment Battery と MOCA-J と関係した。また、無気力の者は抑うつのある者に比べて両検査の値が低かった。

うつと関係する脳画像・脳機能検査はなかったが、無気力は MRI での海馬の萎縮との関係していた。SPECT では、無気力と右の中心後回との関係が示された。無気力があると病型によらず、光トポグラフィ検査による前頭葉の反応性が低下しており、治療経過で改善する例では、光トポグラフィ検査の前頭葉の反応性も改善していた。病理学的な検討から、認知症の無気力は蓄積蛋白の種類にかかわらず前頭葉の病変と関係する傾向が示された。

アンケート調査で得た健常中高年者との比較で、認知症患者は無気力傾向が強かったが、GDS で評価した抑うつ傾向は高くなかった。認知症患者において、Neuropsychiatric Inventory で評価した場合、抑うつと無気力が併存する例は多かったが、医師の診断による無気力と抑うつ (MD) の合併例は少なく無気力全体の 6%程度、抑うつ (MD) の 25%に過ぎなかった。医師が評価する臨床的な意義のある抑うつと無気力の鑑別は比較的容易であると考えられた。

研究分担一覧

本研究は、研究代表者と分担研究者の川勝忍、大庭輝、小林良太、鈴木匡子、研究協力者のヤン・イチとの共同で実施した。本総合研究報告では、井原が担当した研究（一部、大庭分担研究者とヤン研究協力者の担当部分を含む）について、次の9つに分けて報告する。

I-1 認知症における抑うつと無気力の概念の整理、区別についての調査

I-2 無気力を伴う認知症の薬物療法のシステムティックレビュー

I-3 抑うつを伴う認知症の薬物療法のシステムティックレビュー

I-4 認知症の抑うつと無気力に対する非薬物的介入研究のレビュー

I-5 うつを伴う認知症の薬物療法のネットワーク・メタ・アナリシス —既存研究の調査—

I-6 無気力を伴う認知症の薬物療法のネットワーク・メタ・アナリシスの実施

I-7 地域高齢者における抑うつと無気力の調査

I-8 研究参加3施設における抑うつを伴う認知症と無気力伴う認知症の調査のデータベース作成

I-9 研究参加3施設における抑うつを伴う認知症と無気力を伴う認知症の併存

I-1 認知症における抑うつと無気力の概念の整理、区別についての調査

A. 研究目的

抑うつ（うつ）または無気力（アパシー）を伴う認知症の治療法を開発するために、認知症におけるうつとアパシーの概念を整理する。また、その概念整理により、今後行う認知症患者を対象とした医学調査（「脳画像・バイオマーカーを用いた抑うつと無気力の病態の検討」と「高次脳機能と抑うつと無気力の関係性」）で用いるうつとアパシーの診断基準や評価尺度の選定を行うものである。

B. 研究方法

ナラティブレビューとワークショップである。ナラティブレビューでは臨床研究の文脈で、認知症の抑うつと無気力の概念について、それぞれの歴史的変遷を概観した。なお、抑うつは、depression に対応する日本語ではあるが、狭義には depressive mood を表す場合がある。よって本

稿では、depression のより一般的な表現として「うつ」を用いることにし、depressive mood の日本語については「抑うつ気分」を用いることにした。無気力は、国際的な認知症研究の文脈では Apathy の意味であると考えた。日本語の無気力は、意欲の低下とともに気力の低下を表す場合もあるので本稿では無気力の代わりにアパシーを使うことにした。

ワークショップは 2020 年 11 月 14 日と 15 日の 1 泊 2 日の日程で仙台市の TKP ガーデンシティ ー仙台において開催した。参加者は、研究班の井原、川勝、鈴木、小林、大庭の 5 人であった。

C. 結果

(1) 認知症におけるアパシー概念の調査
 老年精神医学臨床にアパシー概念を初めて明示的に登場させたのは Marin の 1990 年論文である。Marin は、認知症のアパシー研究、RCT で最もよく使われる評価尺度である Apathy Evaluation Scale (AES) の作者であるが、アパシーについて精神病理学的な検討を行い (Marin 1990)、AES 論文 (Marin 1991a) の発表と前後して、アパシー概念をまとめている

(Marin 1991b、表 1)。Marin においてアパシーは、認知症だけでなく、うつ病やせん妄にもおこる 1 つの症候群として提案された。つまり、Marin は、老年精神医学の様々な疾患の患者にあらわれるアパシーをひとまとめに捕えようとしたのであり、認知症のアパシーに焦点を合わせたわけではない。しかし、アパシーの本体を motivational loss ととらえ、それを目的志向的な行動と認知を中心に 3 つの要素 (Marin においては 3 つ目の要素は、目的志向的な行動に付随する感情) に分けて整理するアパシーの概念化の方法は、その後の認知症のアパシー研究に大きな影響を与えている。

米国の Marin によって始まったアパシーの概念化は、オーストラリアの Starkstein のアルツハイマー病 (AD) のアパシー概念に引

き継がれた (Starkstein 2001)。表 2 にみるように、Starkstein のアパシー概念は、Marin のそれを簡潔にしてはいるが、その構造と文言をほぼ踏襲し、機能障害の基準と除外基準を設けて DSM 式の操作的診断基準となっている。Starkstein は、日本でもアパシー研究で使われている Apathy scale を 1993 年に発表している。Apathy scale は、元は、脳血管病変に伴うアパシー研究用に開発されたものである。また、Starkstein は、パーキンソン病を対象にアパシー研究を行っている。AD 用のアパシー概念を作ったとはいえ、Starkstein も Marin と同じように、様々な疾患に起こりうる一つの症状としてとらえていた。

表 1. Criteria for the syndrome of apathy

The syndrome of apathy: lack of motivation that is not attributable to intellectual impairment, emotional distress, or diminished level of consciousness (drowsiness and/or diminished attentional capacity).	
A.	Lack of motivation, relative to the patient's previous level of functioning or the standards of his or her age and culture, as evidenced by all three of the following: 1 Diminished goal-directed overt behavior as indicated by: Lack of productivity Lack of effort Lack of time spent in activities of interest Lack of initiative or perseverance Behavioral compliance or dependency on others to structure activity Diminished socialization or recreation 2 Diminished goal-directed cognition as indicated by: Lack of interests, lack of interest in learning new things, lack of interest in new experiences Lack of concern about one's personal, health, or functional problems Diminished importance or value attributed to such goal-related domains as socialization, recreation, productivity, initiative, perseverance, curiosity 3 Diminished emotional concomitants of goal-directed behavior as indicated by: Unchanging affect Lack of emotional responsiveness to positive or negative events Euphoric or flat affect Absence of excitement or emotional intensity
B.	Lack of motivation is not attributable to intellectual impairment, emotional distress, or diminished level of consciousness. When lack of motivation is attributable to intellectual impairment, emotional distress, or diminished level of consciousness (drowsiness or diminished attention), then apathy is a symptom of some other syndrome such as dementia, delirium, or depression.
C.	Emotional distress is absent or is insufficient to account for the lack of motivation.

表 2. Diagnostic Criteria for Apathy[↵]

Lack of motivation relative to the patient's previous level of functioning or the standards of his or her age and culture, as indicated either by subjective account or observation by others. [↵]	
Presence, with lack of motivation, of at least one symptom belonging to each of the following three domains: [↵]	
Diminished goal-directed behavior [↵]	
Lack of effort. [↵]	
Dependency on others to structure activity. [↵]	
Diminished goal-directed cognition [↵]	
Lack of interest in learning new things or in new experiences. [↵]	
Lack of concern about one's personal problems. [↵]	
Diminished concomitants of goal-directed behavior [↵]	
Unchanging affect. [↵]	
Lack of emotional responsiveness to positive or negative events. [↵]	
The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning. [↵]	
The symptoms are not due to a diminished level of consciousness or the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication). [↵]	

表 3 Apathy proposed criteria

For a diagnosis of Apathy the patient should fulfil the criteria A, B, C and D	
A.	Loss of or diminished motivation in comparison to the patient's previous level of functioning and which is not consistent with his age or culture. These changes
B.	Presence of at least one symptom in at least two of the three following domains for a period of at least four weeks and present most of the time
Domain B1	Loss of, or diminished, goal-directed behaviour as evidenced by at least one of the following: - Loss of self-initiated behaviour (for example: starting conversation, doing basic tasks of day-to-day living, seeking social activities, communicating choices) - Loss of environment-stimulated behaviour (for example: responding to conversation, participating in social activities)
Domain B2	Loss of, or diminished, goal-directed cognitive activity as evidenced by at least one of the following: - Loss of spontaneous ideas and curiosity for routine and new events (i.e., challenging tasks, recent news, social opportunities, personal/family and social affairs). - Loss of environment-stimulated ideas and curiosity for routine and new events (i.e., in the persons residence, neighbourhood or community)
Domain B3	Loss of, or diminished, emotion as evidenced by at least one of the following: - Loss of spontaneous emotion, observed or self-reported (for example, subjective feeling of weak or absent emotions, or observation by others of a blunted affect) - Loss of emotional responsiveness to positive or negative stimuli or events (for example, observer-reports of unchanging affect, or of little emotional reaction to exciting events, personal loss, serious illness, emotional-laden news)
C.	These symptoms (A-B) cause clinically significant impairment in personal, social, occupational, or other important areas of functioning
D.	The symptoms (A-B) are not exclusively explained or due to physical disabilities (e.g. blindness and loss of hearing), to motor disabilities, to diminished level of consciousness or to the direct physiological effects of a substance (e.g. drug of abuse, a medication).

2009年、Robertらにより、アルツハイマー病と他の神経精神疾患向けのアパシー基準が発表された(表3)。フランスの生物医学的精神医学会と欧州精神医学会との後援によるタスクフォースが作ったアパシーの診断基準であるが、Motivation of loss を中核に位置付け、それを3つの要素に分けて整理するMartinからStarksteinに連なる概念となっている。文言も多くはStarksteinを引き継いでいるが、3つ目の要素から「目的志向」が除かれ、感情の反応性に焦点を移したのが特徴である。Robertらのアパシー基準の、MarinやStarksteinの概念との大きな違いは、3要素の存否の判定基準を”loss”から、”loss of, or diminished”へと緩和している点である。これは、DSM-IIIからDSM-IVのMD概念の緩和を連想させ、DSM式の操作的診断基準のスタイルとあわせて、このアパシー基準が大うつ病性障害(MDD)の診断基準を念頭に作成されたことを推測させるものである。

Robertらのタスクフォース基準は、近代医学におけるアパシー概念を整理した上で作られている。その論文では最初にMarinやStarksteinの他、Robert自身の概念(Robert 2002)を含む1990年代以後の7つの概念を列記し、概念間に幾つかの点で基本コンセプトの違いがあることを

指摘する。Marinらとは違って、そもそもアパシーの本態を motivational loss (あるいは diminished motivation)と考えない研究者も存在する。Robertらのアパシー概念は、そうした異なる概念を、議論の入り口で横に置いて作成されたものと言える。Robertらにより横に置かれた概念の一つには、LevyとDuboisのものがある(Levy 2006)。そこでは、アパシーは脳の器質的・機能的な病理と結び付けた3つのサブタイプに分類される。RobertらのDSM風の一定の病因を必ずしも含意しない症状記述とは異なり注目される。LevyとDuboisのアパシー概念に基づくアパシー尺度も発表され、日本語をはじめ英語以外の言語の翻訳版が発表されている(Kawagoe 2020)。他方、Robertらの診断基準に準拠したアパシー尺度は、今のところ発表されておらずアパシーのRCTのアウトカム評価には、AESやNeuropsychiatric Inventory (NPI) がもっぱら使われている。Robertらの診断基準に対応した半構造化面接もまだ発表されていない。診断精度を上げるために、半構造化面接のあることが望ましい。Starksteinは、半構造化面接法を開発し臨床研究に活用している。

(2) 認知症におけるうつ概念の調査

うつ病と認知症は、興味・関心や意欲、活動性などの減退（喪失）という共通点があり、両者の鑑別は臨床上の一つの論点である。うつ病が認知症の、逆に認知症がうつ病の前駆的症状となる場合もあり、さらに、一方が他方のリスク要因かという議論も古くて新しい課題である。

認知症の治療研究では、1980年代より認知症に伴ううつの研究が始まった。初期の認知症のうつは、**primary degenerative dementia with depression**でのみ定義されたものもあったが（Fuchs A 1993）、DSM-IIIの大うつ病（MD）も定義として採用され、認知症に伴ううつの輪郭を明らかにしようとする努力も払われるようになった（Reifler BL 1989 と Teri L 1991）。**primary degenerative dementia with depression**においては、**depression**が明示的に定義されていなかったため、MDの採用はうつ診断の信頼性と妥当性を高めることになった。

しかし、多くの認知症はMDレベルのうつを発生することはない。他方で、ADにおいては30-50%がうつを伴うことが知られており、認知症に伴ううつの多くはMDの診断基準の閾値以下のうつ病であると理解されるようになった。これにより、うつ病を伴う認知症（主にAD）のRCTで、組み入れ基準に含まれるうつの基準には、MDとともに軽症のうつ病が含まれるようになった。具体的にはMDの他に、気分変調性障害（Petracca 1996）と小うつ病（minD, Magai 2000、Petracca 2001）が加えられた。minDの診断基準は、大うつ病エピソードと同じ9つの症状で構成されるが、診断のために必要な症状数が3つまたは4つであることが要件となったうつ、まさに軽症型のうつで、DSM-IVの研究用診断基準に提案されたものである。つまりMD+minDで定義されたうつは、うつ症状が3つ以上のうつということになる。このMD+minDの変法として、MDあるいはminDの9症状のうち、興味喜びの減退

から興味を除き、思考力と集中力の低下及び判断力の低下から思考力と集中力の低下を除いた基準が、**Depression in Alzheimer's Disease Study (DIADS)**の組み入れ基準には採用されている

（Lyketsos 2000）。MD+minDから、その変法への展開は、うつ病とADの症状のオーバーラップを考慮して、認知症では説明できないうつ症状をもって、ADのうつ病を定義しようとした試みではあるが、認知用の興味喜びの減退から興味を除いたことはアパシーとの区別・鑑別を容易にするものかもしれない。interestの障害はアパシーを構成する主要素の一つであるので、うつからは除かれた可能性もある。

MDの診断基準を満たさない軽症のうつを含むADのうつを、minDを加えて描出するもう一つの変法が、DIADS研究の後に発表されている。Olin (2002)らによる **Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease** である（表4）。これは、ADにおいてMDの診断基準を満たさないうつの概念化の一つの完成形である。Olin においては、診断基準を構成する症状が、MDの9症状からADのうつ症状の特徴を反映するという10症状に改変されている。MDのDSM基準の2つ目の症状、興味喜びの減退は、Lyketsos (2000)と同様に、興味を除いた **anhedonia**のみを反映する項目 **Decreased positive affect or pleasure in response to social contacts and usual activities** になっている。Olinの第3基準の **Social isolation or withdrawal** は、興味の減退ではなく、認知機能の低下によるコーピング能力の低下により社会的接触や普段の活動から離脱を評価するものとして設定されている（Olin 2002のTable 1のfoot noteを参考）。Lyketsos (2000)では判断力の低下を残していたMDの8つ目の診断基準は、Olinにおいては完全に削除され、代わって **irritability** が **psychomotor change** の **agitation** とは別に採用されている。

D. 考察

認知症に伴うアパシーについての概念に関する

研究は1990年のMarinから始まり、2009年にRobertらのアパシーの診断基準の発表に到達した。認知症に伴ううつについては、上述のRCTにおける操作的診断基準の他、臨床または疫学研究のデータから診断類型を抽出する試み

(Chemerinski 2001年やLyketsos 2001)も折はさみながら、ADについてのみではあるが2002年に診断基準が提案された(Olin 2002)。2つの基準が成立したことは、うつとアパシーを区別しようとする認知症臨床の問題意識があることをとりもなおさず示している。他方で、BPSDが、治療薬の効果を評価するには、取り扱う症状が多岐に及びすぎるとFood and Drug Administrationによってみなされたため、個々の症状に焦点をあわせた研究が志向されるようになっていった時代背景がある(Olin 2002)。

OlinのProvisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer diseaseの特徴の一つは、MDDの中核症状の1つである興味・喜びの減退から、興味・喜びの減退を除いたことである。これは、言語による症状評価が難しい対象者の特徴と、興味・喜びの減退がアルツハイマー病の症状である可能性を考慮してのことである(Olin 2002b)。MDDの2つの中核症状のうち、興味・喜びの減退が除かれたことで、Olinの基準は、Dysphoria重視の基準となっている(Olinに追加されたirritabilityは

dysphoriaの一部に位置付けられている。Olin 2002b, 132頁)。

Dysphoriaと興味・喜びの減退をどう位置付けるかは、アパシー概念の開発過程において主要な課題の一つであった。興味の喪失がアパシーの主症状であるからである。Marinは、意欲の低下がdysphoriaによっても起こり、それは(アパシーではなく)うつ病の現れであると述べた(Marin 1990, 22頁)。そして、うつ病においてdysphoriaにより“2次性”におこる興味の喪失は、アパシー症状ではあるが、アパシー症候群ではない、と区別した。他方、うつ病においてdysphoriaがなくとも発生する興味・喜びの減退は、つまり、うつ病の1次性の興味の減退は、アパシー症候群に位置づけられるのである(1次性、2次性という用語をMarinは注意深く排除したが、ここでは簡単のため用いる)。そして、Marinのアパシーの診断基準において、emotional distress (dysphoriaと同義と考えてよいであろう)によるlack of motivationは除外基準に含まれて、アパシー(症候群)ではないことになった(Marin 1991b)。逆に言えばemotional distressによらないうつ病のlack of motivationはアパシー(症候群)である。

つまり、Marinも認めていたDysphoriaのない興味・喜びの減退を主症状とするうつ病を、OlinのProvisional diagnostic criteria for depression of

Alzheimer diseaseは、うつと認めない診断基準になっていることに注意を払う必要がある。実際には、アルツハイマー病においても、興味・喜びの減退を示すうつが存在するし、決して少なくない症状である。Olinの基準が興

表4. Provisional Diagnostic Criteria for Depression of Alzheimer Disease

A. Three (or more) of the following symptoms have been present during the same 2-week period and represent a change from previous functioning: at least one of the symptoms is either 1) depressed mood or 2) decreased positive affect or pleasure.

Note: Do not include symptoms that, in your judgment, are clearly due to a medical condition other than Alzheimer disease, or are a direct result of non-mood-related dementia symptoms (e.g., loss of weight due to difficulties with food intake).

- 1 Clinically significant depressed mood (e.g., depressed, sad, hopeless, discouraged, tearful)
- 2 Decreased positive affect or pleasure in response to social contacts and usual activities
- 3 Social isolation or withdrawal
- 4 Disruption in appetite
- 5 Disruption in sleep
- 6 Psychomotor changes (e.g., agitation or retardation)
- 7 Irritability
- 8 Fatigue or loss of energy
- 9 Feelings of worthlessness, hopelessness, or excessive or inappropriate guilt
- 10 Recurrent thoughts of death, suicidal ideation, plan or attempt

- B. All criteria are met for Dementia of the Alzheimer Type (DSM-IV-TR).
- C. The symptoms cause clinically significant distress or disruption in functioning.
- D. The symptoms do not occur exclusively during the course of a delirium.
- E. The symptoms are not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse or a medication). The symptoms are not better accounted for by other conditions such as major depressive disorder, bipolar disorder, bereavement, schizophrenia, schizoaffective disorder, psychosis of Alzheimer disease, anxiety disorders, or substance-related disorder.

味の減退のないうつを含まない理由は上に述べたとおりであり、Marin や Starkstein らのアパシー概念に関する研究への言及はなく、興味の減退の除外がアパシーからの切り分けを意図したものでどうかは不明である。基準の作成にあたり、うつとアパシーとのオーバーラップを認識していたのは確かであるが (Olin 2002b 132 頁)、“Apathy is defined as an absence of feelings. This passive indifference is distinguishable from moody sullenness.” の記述から、AD におけるうつの本態を dysphoria とみなしていた可能性とともに、アパシーの中核概念とされる motivational loss を重視していなかったことが伺える。“absence of feelings” は、一般精神医学や心理学の領域におけるアパシーは生きていく上でのパトスが失われた状態とする考え方 (加藤 2016) に近いものかもしれない。なお、Olin のうつ基準論文において、Apathy は上記以外にはほとんど議論されていないか (Olin 2002b)、全く取り扱われていない (Olin 2002a)。

他方、Apathy 診断基準を提案した Robert 論文においては、うつ病との鑑別は主要な論点に位置付けられている。しかし、その診断基準の除外基準に Depression は含まれていない (視覚障害や聴覚障害などの身体障害や運動障害、意識障害および薬物の影響は除外される)。Robert らの基準の源流となった Marin の Apathy 基準においては、emotional distress に基づく lack of motivation (興味の減退を含意している) をアパシーから除外していたのに対比されるべき点である。Robert らが、Depression を除外基準に含めなかったのは意図的であることは、論文中の除外基準の説明箇所 depression についてわざわざ言及していることから明らかである (Robert 2009 102 頁)。うつとアパシーが共存するということが、除外基準から depression を除いた一つの理由のようである。両者は区別されるべきであるが、区別することの難しさにも触れている。いずにしても、Marin が行ったような、dysphoria (あるいは emotional distress) の有無により lack of motivation、つまり

は興味の減退を区別し、さらには depression とアパシーを区別するという考え方を Robert は採用しなかった。Marin においては、認知症に限らないアパシーを論じていたからうつ病との対照は必然であって、Robert らにおいては認知症におけるうつを論じているのであるから dysphoria を含むうつ病とそうでないうつ病と対照させるまでもなかったということであろうか。Marin の考え方が採用されなかった理由が何であれ、Robert の基準で同定される限り、認知症にともなう depression もアパシーに含まれる。認知症のアパシーの病因論に踏み込まない操作的な症候評価であることが理解されるのである。

病因に踏み込まない操作性は Olin の Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease も同じである。Olin の基準で把握される限り、Dysphoria のない Depression がアパシーから除外されることは既に述べたが、他方で Olin の基準はサイコーシスを除外しない。DSM の MDD との大きな違いであるが、これにより AD の Depression が把握しやすくなると Robert らは信じているのである (Olin 2002b 136 頁)。一つの AD 観が含意されているとも言える。

根拠に基づく医療では、眼前の患者の臨床上的特徴・問題にあわせて焦点を絞った課題を設定し、その焦点を絞った課題に対する治療のエビデンスを探索する。それに対応するためにはまず標的となる疾患/病態を明確にし、より均一な対象で臨床試験を行ってエビデンスを積み上げていく必要がある。曖昧な標的は、介入対象を不均一にし、臨床試験で得られた結果を一般化することを難しくする。認知症の EBM において BPSD からアパシーとうつに焦点を絞った臨床試験への発展と診断基準の整備は当然の流れである。しかし、Robert らのアパシーの診断基準は、認知症に伴ううつ、あるいは合併するうつ病を除外しない。また、Olin らの AD におけるうつの基準は、興味の減退を主症状とするうつ (病) を除外するものである。これは、一定の臨床上的特徴により焦点を絞った症例の選定につながるとも言えるが、他方

で、この基準はサイコーシスの併存を除外しないという特徴を有している。これらの基準により同定されるアパシーとうつは、そもそも一定の病因を含意しない、操作的に作成された診断基準の特性上の限界にとどまらず、それぞれの診断基準を構成する症状と除外基準の設定にもより、背景にある病態は多様となりやすくなり、これらのことは、治療法開発を難しくする可能性がある。

Robert らの診断基準と Olin らの診断基準は、現在の認知症研究の一定の到達点であるので、認知症に伴うアパシーやうつの治療研究を行う上で参照すべきである。しかし、その活用にあたっては、アパシーとうつ病との鑑別を可能な限り行い、対象者の特徴を明確にする必要がある。また、臨床試験に向けて、より均質な対象者を設定できるように、アパシーやうつ病の半構造化面接法の採用が重要となる。さらにまた、認知症の病型の区別とともに、脳画像や高次脳機能検査により病理学的な背景を考慮した神経基盤に基づき、一定の病態を仮定した認知症の類型を探索する必要がある。また、うつやアパシーの重症度評価を行う必要がある。

今後、福島県立医科大学津医療センターや東北大学附属病院、山形大学附属病院などで行う認知症患者のうつとアパシーの調査においては、次のような診断基準や半構造化面接法や検査を採用・実施する必要があると考えた。

- ・ Robert らのアパシーの診断基準
- ・ Olin らの AD 向けの診断基準
- ・ Starkstein のアパシー診断用半構造化面接法
- ・ SCID-V
- ・ Apathy Evaluation Scale 介護者評価
- ・ GRID-HAMD
- ・ J-DAS
- ・ NPI
- ・ MMSE
- ・ Wechsler' s Memory Scale
- ・ Frontal Assessment Battery、MOCA-J、WAIS-III
の符号課題、TMT-J

E. 結論

臨床試験は、認知症の BPSD を全般的にとらえる研究から、個々の BPSD 症状に焦点を絞った研究を行う段階に進んでいる。その文脈において、2000 年代に発表された認知症のアパシーと AD のうつの診断基準は、それぞれの概念が整理されてきた中での到達点であり、標的となる病態を明示した点で一定の意義があるものである。しかし、両基準で選ばれたアパシーやうつは、治療研究を行う上では同質性が十分ではなく、アパシーとうつの鑑別の難しさが残っており、両診断基準は完全ではない。今後、これらの診断基準も用いながら、他の症候学的な検査と脳画像や高次脳機能検査を組み合わせることで、病理学的な背景を考慮した神経基盤に基づいた同質性の高い治療対象を選定、明確化していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

参考文献

- Chemersinski E et al. The specificity of depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2001 158:68-72
- Fuchs A et al. Video rating analysis of effect of maprotiline in patients with dementia and depression. *Pharmacopsychiatry*. 1993 26:37-41.

Kato M. Apathy towa – Seishinka no tachibakara -. In Nou shikkan niyoru apathy no rinsho 2nd (Ed. Kobayashi S.) 2016, Shinkoigakushuppansha, Tokyo.

Kawagoe T et al. Developing and validating the Japanese version of Dimensional Apathy Scale (J-DAS). *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 74:411-412.

Levy R et al. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex.* 2006 16:916-28.

Lyketsos CG 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, 157: 1686-9.

Lyketsos CG et al. *Int J Geriatr Psychiatry.* Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: the Cache County study. 2001, 16: 1043-53.

Magai C 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, 8: 66-74.

Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry* 1990, 147:22-30

Marin RS et al. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991 38:143-62

Marin RS Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991 3:243-54

Olin JT et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am J Geriatr*

Psychiatry. 2002 10:125-8.

Petracca G et al. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996, 8: 270-5.

Petracca GM et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2001, 13: 233-40.

Radakovic R et al. Developing a new apathy measurement scale: dimensional apathy scale. *Psychiatry Res* 2014 219:658–63.

Reifler BV et al. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry.* 1989 146:45-9.

P. Robert et al. Vellas, J. Byrne "Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders" *European Psychiatry* 2009 24: 98e104

Robert PH et al. The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002 17:1099e105.

Starkstein SE et al. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 2001 158:872-7.

Starkstein SE et al. Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke.* 1993 24:1625-30.

Starkstein SE et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992 4:134-9.

Teri L et al. Imipramine in the treatment of depressed Alzheimer's patients: impact on cognition. J Gerontol 1991 46: 372-7

I-2 無気力を伴う認知症の薬物療法のシステムティックレビュー

A. 研究目的

無気力を伴う認知症の治療法開発の基礎的資料を得るために、薬物療法の既存研究について文献レビューを行う。

B. 研究方法

無気力を伴う認知症のうちアルツハイマー病の薬物療法については、2017年に Theleritis C らが、また2018年にコクランライブラリーから Ruthirakuhan MT らが、相次いでシステムティックレビューを発表している。そこで本研究は、これらの2つのシステムティックレビューがカバーしないAD以外の認知症と、2018年以後のADを含む認知症について Pubmed と Web of Science を用いた文献検索を行い、2つのシステムティックレビューについてはアンブレラレビューとして活用することにした。文献検索の検索式は、Ruthirakuhan らによるコクランレビューの Appendix に示された式に準じた。

(clinicaltrial[Filter])) AND (((AES[Title/Abstract] or "apathy evaluation scale"[Title/Abstract]) OR (NPI[Title/Abstract] or "neuropsychiatric inventory"[Title/Abstract])) OR (((((((parkinson*[Title/Abstract] AND dementia[Title/Abstract] OR PDD[Title/Abstract]) OR ((FTD[Title/Abstract] OR FTLD[Title/Abstract] OR "fronto-temporal"[Title/Abstract] OR frontotemporal[Title/Abstract]))) OR (VCI[Title/Abstract])) OR ((lewy*[Title/Abstract] OR

adj2[Title/Abstract] OR bod*[Title/Abstract]) OR DLB[Title/Abstract] OR LBD[Title/Abstract])) OR (alzheimer*) OR (dement*)) OR (exp Dementia/)) AND (((BPSD[Title/Abstract] OR (behav*[Title/Abstract])AND (psychological symptom*[Title/Abstract]))) OR (((((((("lack of interest*" [Title/Abstract] OR (dispassion*[Title/Abstract]) OR (disinterest*[Title/Abstract]) OR (detachment[Title/Abstract] OR detached[Title/Abstract])) OR (lethargic[Title/Abstract]) OR (Lethargy[Title/Abstract])) OR (Lethargy)))) OR (apathetic[Title/Abstract])) AND (clinicaltrial[Filter]))

検索された文献のタイトルとアブストラクトを2人の研究者が精査し、次の基準でスクリーニングした。①認知症の薬物療法の RCT で primary または secondary outcome に apathy または apathy の評価尺度を含むものとした。但し②アパシーを含むことがアブストラクトに明記されていなくても、outcome に BPSD を多項目で評価する尺度を用いているものはスクリーニングに加えることにした。

続いて3人の研究者が、スクリーニングした文献本体を精読し、英語以外の言語で書かれた論文、レビュー論文および認知症の診断基準が明確でないものを除外した。無気力を伴う認知症の治療薬を探索することが目的なので、プラセボ研究以外の研究を除くことにしたが、プラセボを作ることが困難である漢方薬については、実薬なしとの比較研究も採用することにした。また実臨床では抗認知症薬を使用しているものに他剤を追加することもあることなので、プラセボありの augmentation 研究は採用することにした。

以上のより最終的に選定された文献について、用いられている薬剤の種類とその効果を整理した。効果については、認知症に伴う無気力の改善効果の他に、RCT の組み入れ基準に、一定の無気力の基準が設定されている研究については、無気力

の改善効果以外に認知機能などの改善効果も吟味することにした。

C. 結果

コクランシステマティックレビューは21のAD文献を採用し、Theleritisらのレビューは39文献を採用していた。両者の重なりが12文献あるので合計は51文献であった。なおTheleritisだけに含まれる27文献のうち2文献はコクランレビューで除外された論文であり、3文献はコクランレビューでは参照論文に位置付けられた文献であった。本研究事業のために新たに行ったPubmedとWeb of Scienceの検索で105文献がヒットした。このタイトルとアブストラクトを2人の研究者が精査し、13文献をスクリーニングした。これらとコクランレビューとTheleritisらのレビューの合計51と合わせた64文献の本体を3人の研究者が精読し、英語以外の言語で書かれた論文、レビュー論文、プラセボ研究でないもの、認知症の診断基準が明確でないものを除外し、選定基準に合致した35文献を同定した。また、別途検索を行ったうつを伴う認知症の薬物療法の文献の6件が、本研究の選定基準に合致したので、2つのデータベースではヒットしなかったが選定に加えた。最終的に選定した計41文献を表2に示した。なお、表2に示した文献の中には、outcomeとしてのアパシーが示されていない論文もあったが、コクランレビューにmean differenceが示されていたので、それを表2のoutcomeの項に記載したのもある。Ruthirakuhanらは、システマティックレビューの過程で、それらの論文の著者よりデータ提供を受けてmean differenceを算出しているからである。

C. 結果

認知症に伴うアパシーについての薬物療法研究のうち、研究開始時に、組み入れ基準にアパシーの基準を設定し、その効果を評価した研究が41文献中5文献認められた。アパシーの基準は、AESのclinician versionで41点以上（Padala PR 2018）

とNPIのアパシーの下位尺度で4点以上

（Lancot KL 2014とRosenberg PB 2013）と1点以上（Herrmann 2008）、Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe)のアパシー症状の上昇t-score ≥ 65 であった（Frakey LL 2012）。組み入れ基準にアパシーを設定していなかった残る36文献は、認知症への薬剤の治療効果を評価する一連の検査項目として認知機能や身体機能評価の指標などとともに加えられたAESの治療前後の測定値やその変化を掲載したものである。あるいは、primary またはsecondary outcomeとして、BPSDを例えばNPIで評価すれば自ずとアパシーが評価されることになり、治療薬のうつへの治療影響を検討することができることになる。そうして見出したアパシーへの影響に注目して論文題目にapathyを掲げたもの（Rea R 2015、Waldermar G 2011）もこの36研究に含まれる。

アパシーの基準を予め設定して研究を行った5文献で検証された治療薬は、methylphenidate

（Padala PR 2018、Lancot KL 2014、Rosenberg PB 2013、Herrmann N 2008）とModafinil（Frakey LL 2012）であった。アパシーの基準を予め設定しない36研究では、抗認知症薬やYokukansan、抗うつ剤、バルプロ酸、向精神薬など多様な薬剤が治療薬になっていた。

アパシーの基準が設定された5研究のうち、Lancotを除く4研究でアパシーへの効果を報告していた。Methylphenidateの3研究は、AESで評価したアパシーを改善させるという結果

（Padala PR 2018とHerrmann N 2008）と改善しないという研究（Rosenberg PB 2013）とに分かれたが、コクランレビューのメタアナリシスはmean differenceが -4.99 [$-9.55, -0.43$]と比較的大きな効果を算出していた。Methylphenidateの3研究のうち2研究はNPIのサブスケールでもアパシーを評価していたが、結果は効果あり（Rosenberg PB 2013）と効果なし（Herrmann N 2008）とに分かれた。コクランレビューは、メタアナリシスのmean difference -0.08 [$-3.85, 3.69$]を報告し、この効果なしという結果について、2つの研究間の

heterogeneity と広い 95%信頼区間とに依拠すると考察していた。Modafinil (Frakey LL 2012) は、FrSBe で評価したアパシーに有効性を示せなかった。

アパシーの基準が設定された 5 研究のうち、methylphenidate の 4 研究が認知機能をアウトカムにしていた。MMSE で認知機能を評価した 3 研究のうち、methylphenidate の有効性を示したのは 1 研究 (Padala PR 2018) で 2 研究 (Rosenberg PB 2013 と Herrmann N 2008) は有効性を示さなかった。しかし、これら 3 研究のコクランレビューのメタアナリシスの mean difference は、1.98 [1.06, 2.91]で有効性を示した。Methylphenidate が認知機能を WAIS の Digital Span (DS)で評価した研究 (Lanctot KL 2014) は、attention の 6 週間後の低下が、methylphenidate 群でプラセボ群よりも小さかった。

全 41 文献中、31 文献の対象疾患は AD であった。残る 10 文献のうち、2 文献が AD と血管性認知症あるいは混合型認知症や血管病変を伴う AD、1 文献が AD とレビー小体型認知症で、3 文献が病型を区別しない認知症 (senile dementia を含む)、2 文献が認知症を伴うパーキンソン病、1 文献が FTD、1 文献がレビー小体型認知症であった。

D. 考察

アパシーを伴う認知症の RCT には、認知症のアパシーそのものを標的とした研究と、認知症の一症状としてアパシーへの影響に言及した研究とがあり、後者の研究が 9 割近くを占めていた。認知症の治療研究が認知機能改善を標的とした研究から BPSD 研究へと発展するなかで、その 1 症状としてアパシーへの治療効果のデータも得られることになったのは、認知症のうつ研究と同じ状況である。しかし、そこで評価されたアパシーが臨床的な意義のある重症度であるかについては吟味の余地がある。

臨床的な意義のある重症度のアパシー伴う認知症の治療研究として、アパシーの基準があらかじめ

設定された 5 研究は重要である。しかし、設定されたアパシーの基準はアパシー尺度での一定の値をカットオフ値としたものであった。Robert ら (2009 年) のアパシーの診断基準を含めて一定の基準で対象者を選んだ研究を一件も認めなかったのは、うつを伴う認知症研究と大きく異なる点である。

アパシーの基準があらかじめ設定された 5 研究は、いずれも AD を対象とした研究で、コクランレビューも、これらのうちの Lanctot (2014) を除く 4 研究を特に取り上げてエビデンスを吟味している (Lanctot (2014) は Rosenberg (2013) と同じデータを用いて attention だけについて報告したものである)。4 研究のエビデンスレベルは必ずしも高くなかったが、最終的に、コクランレビューは、methylphenidate は AD のアパシーの治療に有効であろう、という結論にいたっていた。研究毎に用いたアパシー評価尺度の違いにより結果が異なっている点、つまり methylphenidate が AES で評価したアパシーには有効だが、NPI で評価したアパシーでは有意でなかった点については、NPI で N 数が少なかったことや、介入期間が短いことが影響していた可能性を指摘している。しかし、Rosenberg と Herrmann の研究は、それぞれの研究の中でだけでも、アパシーを AES で評価した場合と NPI で評価した場合とで結果が異なり、その解釈に難しさがある。またコクランレビューは、MMSE で測定した認知機能にも methylphenidate が有効であろうとしているが、mean difference は小さいので臨床的意義については慎重な解釈が必要となる。

全 41 研究が対象とした認知症の類型別でみると、AD 単独が 2 / 3、他の疾患もあわせて組み入れ基準を設定した研究を含めれば 8 割 (44 研究) が AD を対象とした研究であった。血管性認知症や DLB、FTLD のアパシーに関する研究は少なく、今後、研究が進むべき分野と考えられた。

E. 結論

認知症のアパシーに対する研究は、AD を中心に進んでおり、他の類型のアパシーについての研究はほとんど行われていなかった。臨床的意義のある重症度のアパシーについての研究は5件で、methylphenidate と modafinil の2つの覚醒効果のある薬剤が治療薬になっていた。Methylphenidate には、AD のアパシーに対する一定の効果が期待される結果が得られており、我が国でも治療研究が行われることが期待される。AD 以外の認知症のアパシーに対しては、methylphenidate の他、BPSD に対する治療研究から派生的にアパシーへの影響評価が行われた薬剤も含めて、有用性を吟味していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

参考文献

Frakey LL et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of apathy in individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease. J Clin Psychiatry. 2012; 73(6): 796-801.

Herrmann N et al. Methylphenidate for the treatment of apathy in Alzheimer disease. J Clin Psychopharmacol. 2008; 28: 296-301.

Lanctot KL et al. Effect of methylphenidate on attention in apathetic AD patients in a randomized,

placebo controlled trial. Int Psychogeriatr. 2014; 26(2): 239-246.

Padala PR et al. Methylphenidate for apathy in community-dwelling older veterans with mild Alzheimer's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Psychiatry. 2018; 175:159-168.

Rosenberg PB et al. Safety and efficacy of methylphenidate for apathy in Alzheimer's disease: A randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2013; 74(8): 810-816.

表5 認知症に伴う無気力に対する薬物を用いた臨床試験（RCT）の概要

authors	Intervention and Control	Participants	Dementia type (diagnostic criteria) at baseline	Dementia severity at baseline	Apathy type at baseline	Apathy severity at baseline	Outcome
Svenningsson P 2020 Movement disorders 35:1046-1054	G1: ave. 600 mg (max. 750 mg) IRL752 G2: Placebo Duration: 28 days	G1: n=25, mean age 71.8 (3.9) G2: n=7, mean age 72.7 (5.6) age 55-85	PD (United Kingdom PD Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria) with Dementia (DSM-IV)	MMSE 12-26	Not specified	Not shown	UPDRS-Motivation/initiative G1: decreased from 1.7 at baseline to 1.3 at end (p<0.05, paired t test) G2: 1.3 at baseline to 1.2 at end (n.s., paired t test) NPI subscale Apathy/indifference G1: -75.0% (range -100% to 33%) compared with baseline (p<0.004) G2: -33.0% (range -33% to -25%)
Padala PR 2018 Am J Psychiatry 175: 159-168.	G1: Methylphenidate (10 mg/day and titrated to 20mg/day) Placebo Duration: 12 weeks	G1: n=30 G2: n=30 mean age 76.6 (7.9)	AD (DSM-IV)	MMSE≥18	AES-C >40	AES-C >40 G1: 51.8 (7.1) G2: 47.9 (5.7)	AES improved significantly more in G1 than in G2 at 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks (repeated-measures mixed model ANCOVA). MMSE improved significantly more in G1 than in G2 at 12 weeks, but not at 4 weeks.

Carotenuto A 2017 J Alzheimers Dis 56: 805- 815.	G1: Donepezi (10 mg/day) + Choline Alphoscerate (1200 mg/day) G2: Donepezil (10 mg/day) + Placebo Duration: 24 months	G1: n=57 G2: n=56 Age>50, mean 77 (7)	AD with vascular damage (NINCDS- ADRDA), Score ≥ 2 at the New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes (ARWMC)	MMSE 12-24	Not specified	NPI-apathy as mean (s.d.) G1: 4.2 (4.5) G2: 3.2 (3.9)	Changes of NPI-apathy from baseline to 24th month G1: 0.6 (6.1) G2: 3.6 (4.8) P<0.05, ANOVA
Leonpacher AK 2016 Am J Psychiatry 173: 473-480 Porsteinsson AP 2014 JAMA. 311: 682-691	G1: citalopram 30mg/day with planned titration over 3 weeks from a starting dosage of 10mg/day G2: Placebo Intervention period 9 weeks	G1 n=94, age 78(9) G2 n=92, age 79(8)	Probable AD (NINCDS-ADRDA), and clinically significant agitation (on the agitation/aggression domain of the NPI).	MMSE 5 - 28	Not specified	NPI- Apathy/indi fference, median (IQR): 6 (4. 8)	NPI-Apathy/indifference, Mean difference -1.25 (-1.45, -1.05)
Herrmann N 2016 JAMDA 17 142-147	G1: ChEI continuation G2: placebo (discontinuation with a 2-week tapering phase) Duration: 8weeks	G1: n=21, age 88.9(\pm 3.3) G2: n=19, age 89.7(\pm 3.8)	Probable AD (NINCDS-ADRDA) and primary degenerative dementia (DSM-V)	sMMSE score ≤ 15 G1 6.4 (\pm 4.8), G2 10.0 (\pm 5.1)	Not specified	AES G1 59.0 (\pm 8.7) G2 52.4 (\pm 12.7)	There was no significant effect about the score of AES (p=0.32).

Rea R 2015 Journal of Alzheimer's Disease 48: 377-383	G1: Donepezil (10 mg/day) + Choline Alphoscerate (1200 mg/day) G2: Donepezil + Placebo Duration: 24 months	G1: n=57, mean age 76 (8) G2: n=56, mean age 78 (5)	AD with vascular damage (NINCDS- ADRDA), Score ≥ 2 at the New Rating Scale for Age- Related White Matter Changes (ARWMC)	MMSE 14-24 G1: 19.9 (3.1) G2: 20.3 (2.9) ADAS-Cog G1: 27.0 (7.4) G2: 29.7 (8.2)	Not specified	NPI-apathy (Fxs) G1: 4.6 (4.5) G2: 3.4 (4.2)	Apathy was lower in subjects treated with donepezil plus choline alphoscerate than in those receiving donepezil alone at 12 (p<0.05, ANOVA), 18 (p<0.05), and 24 (p<0.05) months of treatment.
Lanctot KL 2014 Int Psychogeriatr 26: 239-246	G1: methylphenidate (20 mg/day) G2: Placebo Duration: 6 weeks	G1: n=29 G2: n=31 mean age 76	Possible or probable AD (NINCDS- ADRDA)	MMSE 10-26 20 (5)	NPI- apathy ≥ 4	NPI-apathy mean score 7.2 (2) AES 51 (12)	Secondary analysis of the data used by Rosenberg (2013.). Attention was measured with Wechsler Adult Intelligence Scale Digit Span (DS forward). The change in DS forward ($\delta=0.87$ (95% CI: 0.06-1.68), p=0.03) and DS total ($\delta=1.01$ (95% CI: 0.09- 1.93), p=0.03) favoured methylphenidate over placebo.

Rosenberg PB 2013 J Clin Psychiatry 74: 810-816	G1: methylphenidate (20 mg/day) G2: Placebo Duration: 6 weeks	G1: n=29, mean age 78 (8) G2: n=31, mean age 75 (9)	Possible or probable AD (NINCDS- ADRDA)	MMSE \geq 10 G1: 19 (5) G2: 20 (5)	NPI- apathy Frequency of “often” or greater and severity of “modulate” or “marked”	AES G1: 50 (13) G2: 51 (11) NPI apathy subscale G1: 7 (2) G2: 8 (2)	Mean (SD) change in AES was -1.9 (1.5) in G1 and 0.6 (1.4) in G2. P=0.23 (linear mixed model). NPI- apathy, G1>G2 by 1.8 points (0.3- 3.4). ADCS-CGI-C improved 21% of G1 vs. 3% of G2. P=0.02, proportional odds logistic regression analysis.
Doody RS 2013 N Engl J Med 369:341-50 Rosenberg PB 2016 JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE 54: 373-381	G1: semagacestat (100 mg/day) G2: semagacestat (140 mg/day) G3: placebo Duration: 76 weeks	G1: n= 507 G2: n=529 G3: n=501	Mild-to-moderate AD (NINCDS-ADRDA)	MMSE 6-26	Not specified	NPI Apathy/Indi fference, median (IQR) G1: 0 (0,4) G2: 0 (0, 4) G3: 0 (0, 3)	Estimated mean difference of change in NPI-apathy from baseline 0.20 [0.15, 0.25]
Trzepacz PT 2013 Int Psychogeriatr 25: 707-19.	G1: Mibampator (LY451395) (3 mg/day) G2: Placebo	G1: n=63 age 77.2 (8.2) G2: n=69 age 77.7 (7.6)	Probable AD (DSM-IV and NINCDS- ADRDA) with persistent agitation/aggression	MMSE 6-26	Not specified	Not shown	"Mibampator was significantly better than placebo on the FrSBe subscale T-scores main treatment effect for apathy (p=.040)".

<p>Frakey LL 2012 J Clin Psychiatry 73: 796-801</p>	<p>G1: modafinil (100 mg/day in the morning for the first week and 200 mg/day in the morning for remaining 7 weeks) G2: placebo Intervention period 8 weeks</p>	<p>G1 n=11, age 75.27(8.34) G2 n=11, age 79.36(7.62)</p>	<p>mild-to-moderate stage “probable” AD (NINCDS- ADRDA)</p>	<p>mild or moderate (decided by consensus of the study neurologist and study neuropsychol ogists)</p>	<p>FrSBe apathy t-score \geq 65</p>	<p>FrSBe- apathy G1: 95.64 (10.79) G2: 88.91 (11.95)</p>	<p>Both groups showed a significant decrease from pretreatment (F1,20=18.017 P<.001 n2=0.474). However, no significant group \times time interaction was found. FrSBe-apathy at posttreatment G1: 89.09 (9.61) G2: 82.09 (13.52)</p>
---	---	--	---	---	--	--	---

<p>Tariot PN* 2011 Arch Gen Psychiatry. 68: 853-861</p>	<p>G1: valproate (1 tablet daily for 1 week, with a weekly titration continued until target dose of 10 - 12 mg/kg of body weight per day) G2: placebo Dose reduction was permitted if clinically warranted, and the target dose could be resumed if appropriate. Adherence of 80% was required Duration: 24- month double-blind treatment phase + 2-month single- blind placebo treatment period</p>	<p>G1: n= 153 Age, mean 74.9 (8.2) G2: n= 160 Age, mean 76.6 (7.4)</p>	<p>possible or probable AD (NINCDS- ADRDA) and NPI delusions, hallucinations and agitation/aggression \geq 1</p>	<p>MMSE 12 - 20</p>	<p>Not specified</p>	<p>Mean NPI- Apathy G1: 1.1 (2.7) G2: 1.2 (2.9)</p>	<p>Changes in apathy from baseline G1: 1.06 (2.66) G2: 1.2 (2.94) Std Mean Difference -0.05 [-0.36, 0.26]</p>
---	--	--	---	-------------------------	--------------------------	---	---

Waldermar G 2011 Int J Psychiatry 26: 150-157.	G1: donepezil (10 mg/day) G2: Placebo Duration: 24 weeks	G1: n=241, mean age 72.9 (8.6) G2: n=249, mean age 73.5 (8.0)	Possible or probable AD (DSM-IV and NINCDS-ADRDA)	MMSE 10-26 G1: 17.0 (4.5) G2: 17.1 (4.6) NPI 10 total G1: 12.4 (12.4) G2: 13.2 (13.6)	Not specified	Prevalence of NPI- apathy (composite) G1: 49.8 % G2: 51.5 %	“Donepezil was superior to placebo on both apathy milestone analyses (time-to-event log-rank test and shift table CMH test, p = 0.01).”
Okahara K 2010 Prog Neuropsychop armacol Biol Psychiatry. 34: 532-6.	G1: yokukansan (7.5 g/day + donepezil G2: no placebo for yokukansan + donepezil duration 4 weeks	G1: n=21 age 76.1 (8.1) G2: n=32 age 77.1 (6.8)	AD including mixed type AD (DSM-IV and NINCDS- ADRDA) with BPSD (At least one symptom score of 4 or more in the NPI subscales)	MMSE G1 18.3 (5.2) G2 17.9 (5.5)	Not specified	NPI-apathy as mean (s.d.) G1: 4.9 (1.7) G2: 6.3 (3.3)	NPI-apathy in both G1 and G2 improved at 4 weeks compared with at baseline (p<0.05 for both comparisons, signed rank-sum test).

<p>Mizukami K 2009</p> <p>Int J Neuropsychop armacol. 12: 191-9.</p>	<p>G1: Yokukansan (2.5 g × 3 /day) in the first study period; no treatment in the second period</p> <p>G2: no treatment in the first period ; Yokukansan (2.5 g × 3 /day) in the second period</p> <p>First period: 4 weeks Second period: 4 weeks</p>	<p>G1: n=54 29 outpatients with mean age 80.6 (3.9)</p> <p>25 inpatient with mean age 78.9 (6.9)</p> <p>G2: n=52 30 outpatients with mean age 76.9 (6.1)</p> <p>22 inpatients with mean age 78.0 (6.7)</p>	<p>AD including mixed type AD (DSM-IV and NINCDS- ADRDA) and probable DLB (McKeith Criteria). They showed, in the NPI-10, a score of ≥6 for at least one of ten items.</p>	<p>MMSE</p> <p>G1: 17.4 (6.3) for outpatients and 9.8 (6.9) for inpatients</p> <p>G2: 14.9 (5.6) for outpatients and 9.4 (6.7) for inpatients.</p>	<p>Not specified</p>	<p>NPI-apathy as mean (s.d.)</p> <p>G1: 6.6 (2.8) G2: 6.8 (3.1)</p>	<p>Changes in NPI-apathy after 4 weeks intervention period did not differ between G1 and G2.</p> <p>Subgroup analysis in terms of disease type was not conducted for apathy, while total NPI in DLB patients seemed decreased by Yokukansan.</p>
--	--	--	--	--	--------------------------	---	--

<p>Herrmann N 2008 J Clin Psychopharma col 28: 296-301</p>	<p>G1: methylphenidate (initiated at 5 mg orally twice/day for 3 days and increased to 10 mg orally twice/day for 11 days) G2: placebo Intervention period 5 weeks (2-week treatment phases with a 1-week placebo washout between phases) + at least 1 week washout after the D-amph challenge test</p>	<p>G1: n=13 age 77.9(7.8) G2: n=12</p>	<p>“possible” or “probable” AD (NINCDS-ADRDA)</p>	<p>MMSE score ≥ 10 (mild-to- moderate cognitive impairment). G1: MMSE 19.9 (4.7)</p>	<p>NPI- Apathy subscale score of 1 or higher</p>	<p>G1: NPI- apathy score range: 2 –12 mean: 5.9 (3.0) AES total score range: 31-67 Mean: 48.3 (11.0)</p>	<p>Patients demonstrated greater improvement with methylphenidate compared with placebo according to AES total change scores (Wilcoxon Z= -2.00, P=0.045). G1: -2.31 (5.11) G2: 0.50 (3.87) P=0.045 The NPI-apathy scale also showed a significant difference in change scores between the methylphenidate and placebo treatment phases. G1: 0.38 (4.19) G2: -1.69 (2.93) P=0.082</p>
---	---	--	---	--	--	--	---

<p>Ruths S 2008</p> <p>Int J Geriatr Psychiatry; 23: 889-895</p>	<p>G1: placebo (antipsychotic drug discontinuation) (intervention group) G2: Continued antipsychotic drug treatment at current dose (no discontinuation) (reference group)</p> <p>Duration: 4-week intervention</p>	<p>G1: n = 27 mean age 83.6 (8.1) G2: n = 28 mean age 84.6 (5.9)</p>	<p>Dementia (ICD-10) with stable dosage of either risperidone, olanzapine, or haloperidol for BPSD.</p>	<p>"Formal cognitive testing (MMSE) was not considered feasible and therefore not executed."</p>	<p>Not specified</p>	<p>Not shown</p>	<p>Changes in NPI apathy score did not differ significantly between G1 and G2 (P=0.32, Repeated measure ANOVA).</p>
<p>Sultzer DL* 2008</p> <p>Am J Psychiatry 165: 844-54.</p>	<p>G1: olanzapine (2.5 mg or 5 mg/day) G2: quetiapine (25 mg or 50 mg/day) G3: risperidone (0.5 mg or 1mg /day) G4: Placebo</p> <p>Duration: 12 weeks</p>	<p>G1: n=99 G2: n=94 G3: n=84 G4: n=139</p> <p>mean age 77.9 (7.5)</p>	<p>AD (DSM-IV) Probable AD (NINCDS-ADRDA)</p>	<p>NPI total score 36.9 (18.3)</p> <p>ADAS-Cog 34.6 (13.3) MMSE 15.0 (5.8), 5-26</p>	<p>Not specified</p>	<p>Not shown</p>	<p>NPI-aphathy Standardized mean difference 0.22 (0.02, 0.43)</p>

Freund-Levi Y 2008 Int J Geriatr Psychiatry. 23:161-9.	G1: 1.7g DHA/day and 0.6g EPA/day G2: Placebo (inc. 1g corn oil, 0.6g linoleic acid) 12 months	G1 n=89, mean age 72.6 (9.0) G2 n=85, mean age 72.9 (8.6)	AD (APA, DSM-IV)	MMSE>15	Not specified	NPI-apathy as mean (95%CI) G1: 5.3 (4.6- 5.9) G2: 5.1 (4.3- 6.0)	Change of NPI-Apathy from baseline did not differ between G1 and G2 (Repeated measurement ANOVA).
Litvinenko IV 2008 Neuroscience and Behavioral Physiology 38: 937-945	G1: 16mg/day galantamine G2: Placebo Duration: 24 weeks	G1: n=21, mean age 68.6 (9.3) G2: n=20, mean age 72.6 (8.6)	Dementia (ICD-10) with PD (British Brain Bank criteria)	MMSE<25 G1: 17.6 (3.3) G2: 18.1 (3.6) ADAS-cog 23.5 (1.2) 22.9 (1.5) Frontal Assessment Battery G1: 7.2 (1.4) G2: 7.8 (1.4)	Not specified	Mental disturbance : apathy (56.1%), NPI-apathy G1: 3.5 (0.9) G2: 3.6 (1.1)	NPI-apathy difference at 12 weeks (p<0.05) G1: 2.1 (0.5) G2: 3.8 (1.5) difference at 24 weeks (p<0.01) G1: 2.1 (0.3) G2: 4.1 (1.1)

Gauthier S 2008 Int J Geriatr Psychiatry 23: 537-545	G1: memantine initiated at 5mg/day and titrated up to 20 mg/day G2: Placebo Duration: 24 weeks or 28 weeks	G1: n=959, mean age 76.2 (8.1) G2: n=867, mean age 76.2 (8.3)	Moderate to severe AD	MMSE<20 G1: 12.3 (4.2) G2: 12.2 (4.1) NPI total G1: 15.9 (14.7) G2: 15.4 (14.6)	Not specified	Apathy/Indi fference G1: 5.59 (2.98) G2: 5.30 (2.95)	NPI-apathy at 12 weeks G1: improved G2: worsen (but, n.s., Kraskall-Wallis test) NPI-apathy at 24 or 28 weeks G1: improved G2: worsen (but, n.s., Kruskall-Wallis test)
--	---	--	--------------------------	--	------------------	---	--

<p>Herrmann N 2007</p> <p>Dement Geriatr Cogn Disord 23: 116- 119</p>	<p>G1: valproate liquid suspension (initiated at 125 mg orally, twice/day with forced titration to 500 mg orally, twice/day over the first 2 weeks. Thereafter, dose could be increased to a maximum of 1500 mg/day or decreased based on tolerability) G2: placebo Duration: 14 weeks</p>	<p>G1: n=14 G2: n=13 The subjects were 85.6± 4.5 years old</p>	<p>primary degenerative dementia (DSM-IV) and “probable” AD of at least 1 year’s duration (NINCDS- ADRDA)</p>	<p>Average MMSE score of 4.5±4.6.</p>	<p>Not specified</p>	<p>Not shown</p>	<p>Standardized mean difference of NPI-apathy -0.14 (-1.23, 0.95)</p>
---	--	--	--	---	--------------------------	------------------	---

Cummings JL 2006 NEUROLOGY 67: 57-63	G1: memantine (20 mg/day) G2: Placebo Duration: 24 weeks	G1: n=202, mean age 76.5 (8.45), 50 or over G2: n=201, mean age 75.5 (8.73), 50 or over 24 weeks	Probable AD (NINCDS/ADRDA)	MMSE 5-14	Not specified	NPI-Apathy G1: 2.8 (3.3) G2: 2.7 (3.3)	The percentages of patients remaining asymptomatic on NPI- apathy at week 24 did not differ between G1 and G2.
Herrmann N 2005 Am J Geriatr Psychiatry. 13: 527-34.	G1: Galantamine (16 mg or 24 mg or 32 mg /day) G2: Placebo Duration: one year	G1: n=1347 age 76.5 (7.7) G2: n=686 age 76.2 (7.9)	mild to moderate AD (NINCDS-ADRDA)	MMSE 10-24 Mean 18.2	Not specified	PI-Apathy G1: 2.34 (3.20) G2: 2.32 (3.30)	Mean changes from baseline in NPI- apathy G1: -0.22 (3.25) G2: -0.13 (3.21) p =0.28 (van Elteren tests)
Feldman H 2005 Int J Geriatr Psychiatry; 20: 559-569	G1: donepezil (5 mg/day for 28 days and 10 mg/day thereafter.) G2: placebo (5mg/day for 28 days and 10mg/day thereafter.) Duration: 24 weeks	G1: n=72, age 72.2± 8.21 G2: n=73, age 73.8± 7.10	"Clinically probable" or "clinically possible" AD (NINCDS-ADRDA)	MMSE 5-17. More severe AD subgroup was defined by screening sMMSE score of 5-12. G1: 9.0 (2.2) G2: 8.9 (2.2)	(Apathy was evaluated by NPI item score.)	NPI total score G1 20.65± 18.47 G2 20.55± 18.39	At week 24 LOCF (Last Observation Carried Forward), significant differences were observed for apathy/indifference (p=0.0116). There were no treatment × severity interactions for any of the efficacy measures.

<p>Gauthier S 2005 Int J Geriatr Psychiatry 20: 459-464</p>	<p>Monotherapy study G1: memantine (20 mg/day) G2: Placebo Duration: 28 weeks</p> <p>Combination study G1: memantine (20 mg/day) and donepezil (10 mg /day) G2: Placebo Duration: 24 weeks</p>	<p>Monotherap y study G1: n=126, mean age 75.9 (8.40) G2: n=126, mean age 76.3 (7.76)</p> <p>Combinatio n study G1: n=202, mean age 75.5 (8.45) G2: n=201, mean age 75.5 (8.73)</p>	<p>Mild to severe AD</p>	<p>Monotherapy study MMSE 3-14</p> <p>Combination study MMSE 5-14</p>	<p>Not specified</p>	<p>Not shown</p>	<p>Memantine treatment did not show significant beneficial effect on NPI- apathy in both monotherapy study and combination study.</p>
---	--	---	--------------------------	---	--------------------------	------------------	---

<p>Deyn PPD 2004</p> <p>Int J Geriatr Psychiatry 19: 115-126</p>	<p>G1: olanzapine (1.0 mg/day)</p> <p>G2: olanzapine (2.5 mg/day)</p> <p>G3: olanzapine (2.5 mg/day for first week, titrated to 5.0 mg/day)</p> <p>G4: olanzapine (2.5 mg/day for first week, titrated to 7.5 mg/day)</p> <p>G5: Placebo</p> <p>Duration: 10-week treatment phase (+ maximum 14-day placebo lead in)</p>	<p>G1 n=129</p> <p>G2 n=134</p> <p>G3 n=125</p> <p>G4 n=132</p> <p>G5 n=129</p> <p>age 76.6±10.4</p>	<p>Possible or probable AD(NINCDS-ADRDA and DSM-IV-TR)</p>	<p>MMSE ≥ 5.</p> <p>Overall mean baseline MMSE score was 13.7±5.1. The mean baseline</p>	<p>Not specified</p>	<p>NPI/NH-Apathy/Indifference</p> <p>G1 3.2 (3.9)</p> <p>G2 3.2 (3.7)</p> <p>G3 3.4 (3.9)</p> <p>G4 3.4 (3.7)</p> <p>G5 3.0 (3.5)</p>	<p>NPI/NH-Apathy/Indifference score changed from baseline</p> <p>G1: -1.0 (3.2) P=0.492 (ANCOVA)</p> <p>G2: -0.8 (3.5) P=0.174</p> <p>G3: -0.8 (3.0) P=0.043</p> <p>G4: -0.9 (3.3) P=0.612</p>
--	--	--	--	--	----------------------	---	--

<p>Seltzer B 2004 Arch Neurol; 61: 1852-1856</p>	<p>G1: 10mg/day donepezil G2: Placebo Duration: 24 weeks</p>	<p>G1: n=96, mean age 73.3 (9.6) G2: n=57, mean age 75.1 (8.8)</p>	<p>Probable AD (DSM-IV, NINCDS-ADRDA) Hachinski Ischemia Scale\leq4</p>	<p>global Clinical Dementia Rating Scale 0.5 or 1.0 MMSE 21-26 G1: 24.1 (1.7) G2: 24.3 (1.3) Modified ADAS-cog 13 total G1: 21.0 (7.9) G2: 21.3 (6.8)</p>	<p>Not specified</p>	<p>mild apathy (in COMMENT , p.1855)</p>	<p>“On the Apathy Scale, the donepezil group tended to score higher than the placebo group; however, the difference was not significant.” (Exact data were not shown.)</p>
--	--	--	--	---	--------------------------	--	--

<p>Lebert F 2004 Dement Geriatr Cogn Disord 2004;17(4):355-9.</p>	<p>G1 : Placebo- trazodone G2 : Trazodone- placebo 150mg/day of trazodone for 3 weeks, and 300mg/ day of trazodone for the next 3 weeks if the patient had no side-effects reported two 6-week (No washout period)</p>	<p>G1 n=16 G2 n=15 age 61.7</p>	<p>FTD(①Lund and Manchester group criteria for FTD with a score >3 on the Frontal Behavioural Dysfunction Scale, and ②total score on the NPI >8, and ③ a score ≥4 for one of the following items: delusion, hallucinations, aggression, depression/ dysphoria, anxiety, disinhibition, irritability, abnormal motor behaviour or sleep disorders)</p>	<p>MMSE 20.8 ± 8.3 (range 0-30)</p>	<p>Not specified</p>	<p>NPI-apathy subscale as mean (s.d.) G1: 8.0 or around (7.3- 8.7) G2: 7.7 or around (from Fig 2),</p>	<p>NPI-apathy was not improved with treatment effect of Trazodone. p=1.0, Wilcoxon signed rank test (Hills and Armitage approach for a 2period × 2 sequence cross-over design.)</p>
---	--	--	---	---	--------------------------	--	---

<p>Lanctot KL 2002 Int J Geriatr Psychiatry 17: 531-541</p>	<p>G1: sertraline (50 mg/day for 3 days, followed by 100 mg/day for 25 days) G2: placebo (1 orally/day for 3 days, followed by 2 orally/day for 25 days) Intervention period: 9-week treatment phase (4 weeks of first treatment phase + 1 week placebo washout, and cross over to 4 weeks of second treatment phase) + approximately 1-week placebo run-in</p>	<p>n=21, age 82±6 years</p>	<p>Primary degenerative dementia (DSM-IV) and “probable” AD with 1 year or more duration (NINCDS-ADRDA)</p>	<p>MMSE ≥ 24, MMSE 4.1±4.7</p>	<p>significant behavioral problems (NPI ≥ 8)</p>	<p>NPI-Apathy G1: 1.27 (3.5) G2: 1.45 (3.6)</p>	<p>Mean difference of changes in apathy from baseline between G1 and G2 -1.25 (-1.45, -1.05)</p>
---	---	-----------------------------	---	------------------------------------	--	---	--

Gauthier S 2002 Int Psychogeriatr 14: 389-404	G1: Donepezil (5 mg/day) G2: Placebo Duration: 24 weeks	G1: n=144, age 73.3 G2: n=146 age 74.0	moderate to severe AD (DSM-IV, NINCDS-ADRDA)	MMSE 5-17	NPI- apathy, Prevalence 67%	LS mean of NPI-Apathy G1: 3.48 (0.29) G2: 3.48 (0.28)	Mean changes from baseline in NPI- apathy were more in G1 than in G2 (P=0.0018, ANCOVA)
Sival RC 2002 Int J Geriatr Psychiatry 17: 579-585	G1: sodium valproate (2 x 6 ml of a 40 mg/ml suspension; 240 mg twice/day) G2: placebo Duration: 8 weeks (1-week baseline + 3-week placebo period + 1-week washout + 3-week treatment phase with sodium valproate).	N=42 (cross-over design) Mean age 80.4 (6.8)	Senile dementia (DSM-IV and NINCDS-ADRDA) Clinically significant aggressive behavior according to Patel's criteria	MMSE 11.4 (5.0)	Not specified	Not shown	Changes in GIP-apathetic behavior from baseline G1 0.3 (2.5) G2 -0.1 (2.5) P=0.46, t-test
Erkinjuntti T 2002 Lancet 359: 1283-90	G1: galantamine (24 mg/day) G2: Placebo Duration: 6 months	G1: n=396, mean age 75.0 (6.84) G2: n=196, mean age 75.2 (7.32)	Probable vascular dementia (NINDS- AIREN) or possible AD (NINCDS- ADRDA)	MMSE 10-25 ADAS-cog ≥ 12	Not specified	Not shown	NPI-apathy improved significantly from baseline in G1 (p<0.0001, paired t test), whereas there was no change from baseline in G2.

<p>Feldman H 2001 Neurology 57: 613-620</p>	<p>G1: donepezil (5 mg/day for 28 days and 10 mg/day thereafter.) G2: placebo Duration: 24 weeks</p>	<p>G1: n=144, age 73.3(52-92) G2: n=146, age 74.0(48-92)</p>	<p>"Clinically probable" or "clinically possible" AD (NINCD-ADRDA)</p>	<p>sMMSE score G1 11.72±0.35(5.0-17.0) G2 11.97±0.34(5.0-18.0)</p>	<p>Not specified</p>	<p>NPI G1 19.55±1.48 (0.0-89.0) G2 19.30±1.45 (0.0-90.0)</p>	<p>Individual NPI item analysis showed significant differences between donepezil treatment and placebo about apathy.</p>
<p>Cummings JL 2001 J Geriatr Psychiatry Neurol 14:101-8.</p>	<p>StudyA : G1 : metrifonate (30 to 60 mg based on weight) G2 : placebo StudyB: G1 : metrifonate (50mg fixed dose) G2 : plasebo Duration 26-week</p>	<p>Study A and B G1: n=450, age 74.0(7.4) G2: n=222, age 73.9(8.1)</p>	<p>probable AD (NINCDS-ADRDA) (Modified Ischemia Scale scores <4)</p>	<p>MMSE 10-26</p>	<p>Not specified</p>	<p>Not shown</p>	<p>NPI-apathy improved from baseline at end point more in G1 than in G2 (P=0.019, Least square mean t test).</p>

Tariot PN 2001 JAGS 49: 1590-1599	G1: donepezil (5 mg/day for the first 28 days and 10 mg/day thereafter per the clinician's judgement) G2: placebo Duration: 24 weeks	G1: n=103 mean age 85.4 (64-98) G2: n=105 mean age 85.9 (65-102)	Probably or possible AD (NINCDS-ADRDA)	MMSE 5-26	Not specified	Not shown	No significant difference observed in NPI-apathy /indifference between G1 and G2.
McKeith Ian 2000 Lancet 356: 2031-36	G1: rivastigmine (12 mg/day) G2: Placebo Duration: 20 weeks followed by 3 weeks rest	G1: n=59, mean age 73.9 (6.5) G2: n=61, mean age 73.9 (6.4)	Probable Lewy-body dementia (clinical diagnosis) with mild to moderately-severe dementia	MMSE >9 G1: 17.9 (4.7) G2: 17.8 (4.4)	Not specified	Not shown	Symptom domains of NPI improving on rivastigmine included apathy/indifference. Mean changes (95%CI) G1: -2 (-3 to -1) G2: 0.2 (-0.9 to 1.3) P value was not reported.

Dubois B 1999 Int J Geriatr Psychiat 14: 973-982	G1: metrifonate (40mg for <65 kg BW or 50mg/day for ≥65 kg BW) G2: metrifonate (60 mg for <65kg BW or 80 mg/day for ≥65kg BW) G3: Placebo Duration: 26 weeks	G1: n=197, mean age 72.2 (7.8) G2: n=196, mean age 72.1 (8.2) G3: n=206, mean age 72.0 (8.1)	Mild to moderate AD (DSM-IV) modified Ischaemic Score<4	MMSE 10-26 G1: 18.22 (0.33) G2: 18.68 (0.33) G3: 18.68 (0.32) ADAS-cog G1: 25.72 (0.85) G2: 25.35 (0.85) G3: 24.48 (0.81)	Not specified	Not shown	NPI Apathy difference from G3 after intervention G1: 0.17 (p=0.63) G2: 0.70 (p=0.048)
Raskind MA 1999 J Clin Psychiatry 60: 318-325	G1: metrifonate (50 mg/day) G2: placebo Duration: 26 weeks	G1: n = 177, mean age 74.6 (8.3) G2: n = 87, mean age 74.5 (7.5)	Probable AD (NINCDS-ADRDA) modified Ischemia Scale scores <4,	MMSE 10-26	Not specified	Not shown	Changes from baseline to endpoint on NPI apathy G1: -0.25 (0.67) G2: 0.2 (2.8) P>0.05
Kaufer D 1998 Dement Geriatr Cogn Disord 2:8-14	G1 : metrifonate (0.65 mg/kg (30- 60mg)) G2 : placebo Duration: 26-week	G1 : n=273 G2 : n=135	probable AD (NINCDS-ADRDA) (modified Hachinski Ischemia Scale scores <4)	MMSE 10-26	Not specified	Not shown	Mean change of NPI-apathy (least- square mean change) G1: -0.19 G2: 0.55 Mean difference between G1 and G2 (P=0.03, ANOVA).

<p>Morris JC 1998</p> <p>Neurology 50: 1222-1230</p>	<p>G1: metrifonate (loading dose, based on weight, of 100 to 180 mg (2.0 mg/kg) for 2 weeks followed by maintenance dose, based on weight, of 30 to 60 mg (0.65 mg/kg) for 24 weeks) G2: placebo Duration: 26-week double-blind period (+ 2-week screening period at beginning of the study + follow-up visit at 8 weeks post-treatment; 36 weeks total)</p>	<p>G1: n=273, age 73.5±8.1 G2: n=135, age 73.7±73.7±7.3</p>	<p>Probable AD (NINCDS-ADRDA)</p>	<p>sMMSE score between 10 and 26. MMSE score G1 18.8±5.0 G2 19.4±4.3 ADAS-cog score G1 22.9±12.3 G2 20.4±9.7</p>	<p>Not specified</p>	<p>Not shown</p>	<p>About apathy, the change did not reach statistical significance.</p>
--	--	---	-----------------------------------	--	----------------------	------------------	---

I-3 抑うつを伴う認知症の薬物療法のシステマティックレビュー

A. 研究目的

うつを伴う認知症の治療法開発の基礎的資料を得るために、薬物療法の既存研究について文献レビューを行う。

B. 研究方法

システマティックレビューである。Pubmed と Web of Science により認知症とうつをキーワードに文献検索を行った。検索式は、

((pharmacological treatment) AND ((depression) AND (((((dementia) OR (alzheimer's disease)) OR (dementia with Lewy bodies)) OR (Frontotemporal dementia)) OR (vascular dementia)) OR ((dementia) AND (Parkinson disease)))) AND

(randomizedcontrolledtrial[Filter])) OR

((Pharmacological treatment) AND ((depression) AND (((((dementia) OR (alzheimer's disease)) OR (dementia with Lewy bodies)) OR (Frontotemporal dementia)) OR (vascular dementia)) OR ((dementia) AND (Parkinson disease)))) AND

(clinicaltrial[Filter])) NOT (protocol AND

(randomizedcontrolledtrial[Filter]))とした。

検索された文献のタイトルとアブストラクトを2人の研究者が精査し、次の基準でスクリーニングした。①認知症の薬物療法の RCT で

primary または secondary outcome にうつを含むもの、または②うつ病の薬物療法で inclusion

criteria に認知症を含むもの、とした。但し①については、うつを含むことがアブストラクトに明記されていなくても、outcome に BPSD を多項目で評価する尺度を用いているものはスクリーニングに加えることにした。

続いて3人の研究者が、これらの論文を精読し、英語以外の言語で書かれた論文、レビュー論文および認知症の診断基準が明確でないものを合議により除外した。うつを伴う認知症の治療薬を探索することが目的なので、プラセボ研

究以外の研究を除くことにしたが、プラセボを作ることが困難である漢方薬については実薬または実薬なしの比較研究も採用することにした。また実臨床では抗認知症薬を使用しているものに抗うつ剤などを追加することもありうるため、プラセボありの augmentation 研究は採用することにした。

以上により最終的に選定された文献について、用いられている薬剤の種類とその効果を整理した。効果については、認知症に伴ううつの改善効果の他に、RCT の組み入れ基準に、一定のうつの基準が設定されている研究については、うつの改善効果とともに認知機能の改善効果も吟味することにした。

C. 結果

Pubmed で 359 件、Web of Science で 212 件の計 571 件がヒットした。このうち重複する 45 文献を除いた 526 文献のタイトルとアブストラクトを2人の研究者が精査し、102 文献をスクリーニングした。続いて3人の研究者が、これらの論文を精読し、英語以外の言語で書かれた論文、レビュー論文、プラセボ研究でないもの、認知症の診断基準が明確でないものを除外し、選定基準に合致した 49 文献を同定した。このうち2件は発表雑誌が異なるが内容はほぼ同じである duplication と考えられた。また、これらの文献の引用文献2件と、別途検索を行った無気力を伴う認知症の薬物療法の文献の5件が、本研究の選定基準に合致したので、2つのデータベースではヒットしなかったが選定に加えた。最終的に選定した計 55 文献を表1に示した。

認知症に伴ううつについての薬物療法研究のうち、研究開始時に、うつ状態やうつ病の診断基準を設定し、その効果を評価した研究が 55 文献中 15 文献認められた。うつの基準は、CSDD の重症度 (8 点以上) を採用したものの 3 件 (Blytt 2017、Erdal 2018、Banerjee 2011) と

DSM などの診断基準を採用した 12 件に大別できる。後者は、DSM-III の大うつ病 (Reifler 1989) または臨床的うつ病 (9 割以上は大うつ病、Roth 1996)、DSM-III-R の大うつ病と気分変調性障害 (Petracca 1996)、DSM-IV の大うつ病と小うつ病 (Magai 2000、Petracca 2001) とその変法 (大うつ病エピソードを構成する症状のうちの興味喜びの減退から興味を除き、思考力と集中力の低下及び判断力の低下から思考力と集中力の低下を除いた操作的基準、Lyketsos 2000、Lyketsos 2003) 及び Depression in AD (Olin の基準。Weintraub 2010、Rozenberg 2010、Drye 2011、Munro 2012) であった。

他の 40 文献は、認知症への薬剤の治療効果を評価する一連の検査項目として認知機能または BPSD などとともに加えられたうつ評価尺度、Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) や、Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) などの治療前後の測定値やその変化を掲載したものである。あるいは、primary または secondary outcome として、BPSD を例えば NPI で評価すれば必ずと depression/dysphoria が評価されることになり、治療薬のうつへの治療影響を検討することができることになる。そうして見出したうつへの影響に注目して論文題目に depression や emotional disturbance を掲げたものの (Nyth 1990、Valen-Sendstad 2010、Esfandiary 2018) もこの 40 研究に含まれる。この 40 研究には、むしろ除外基準に臨床的うつ病を設定しているものも 8 件認められた。

うつ状態やうつ病の診断基準を予め設定して研究を行った 15 文献で検証された治療薬のほとんどは抗うつ剤で、Imipramine (Reifler 1989)、Clomipramine (Petracca 1996)、Moclobemide (Roth 1996)、Fluoxetine (Petracca 2001)、Venlafaxine (de Vasconcelos Cunha 2007)、Mirtazapine (Banerjee 2011) で、中でも Sertraline 研究が多かった (Magai 2000、Lyketsos 2000、Lyketsos 2003、Weintraub 2010、Rozenberg

2010、Drye 2011、Banerjee 2011、Munro 2012)。抗うつ剤以外では、Paracetamol (Blytt 2017、Erdal 2018) の研究が比較的最近発表されている。うつ状態やうつ病の診断基準を予め設定しない 40 研究では、抗認知症薬や Yokukansan、抗うつ剤、リチウム、向精神薬、estradiol など多様な薬剤が治療薬になっていた。

うつの診断基準が設定された 15 研究のうち、うつをアウトカムにした研究は 13 研究で、Sertraline の 2 研究 (Lyketsos 2000 と Lyketsos 2003、どちらも DIADS 研究) と Moclobemide (Roth 1996) と Clomipramine (Petracca 1996) の研究で介入薬の効果がプラセボに比べて有意に大きいという結果が示された。しかし、Moclobemide 研究は、介入群と非介入群のそれぞれの HAM-D 得点の変化量を t 検定 (いわゆる差の差の検定) した素朴なものであり、逆にクロスオーバー法を用いた Clomipramine 研究は 3 元配置の分散分析で $p < 0.05$ となった交互作用項から 2 つの 6 週間の HAM-D 得点の挙動 (論文中の Figure 1) を複雑に解釈するものである。両論文の結果をもって 2 つの抗うつ剤が有効とは言い難い。有意な治療効果を得た Sertraline のうちの 2 研究は、Depression in Alzheimer Disease Study (DIADS) から出た暫定報告と最終報告だが、同じ研究グループが行った追試験 DIADS-2 (上述の Weintraub 2010、14Rozenberg 2010、Drye 2011) は Sertraline の有効性を示すことが出来なかった。また sertraline の他の 2 研究 (Magai 2000、Banerjee 2011) も有効性を示さなかった。

うつの診断基準が設定された 15 研究のうち、認知機能をアウトカムにした研究は 4 研究で、このうち Clomipramine 研究 (Petracca 1996) では実薬群で MMSE 得点が有意に高いことが報告されているが、クロスオーバー法の 3 元配置分散分析で $p < 0.05$ となった交互作用項に基づく結果の解釈は難しく、この研究をもって Clomipramine が認知機能の改善に有効とは言い

難いと考えられた。Clomipramine 以外の 3 研究 (Munro 2012、Banerjee 2011、Lyketsos 2003) では抗うつ剤に認知機能改善効果を認めなかった。

全 55 文献中、36 文献の対象疾患は AD であった。残る 19 文献のうち、7 文献が AD と血管性認知症あるいは混合型認知症や血管病変を伴う AD、1 文献が AD とレビー小体型認知症で、6 文献が病型を区別しない認知症、3 文献が認知症を伴うパーキンソン病、1 文献が FTD、1 文献がレビー小体型認知症であった。これら 19 文献のうち、うつの診断基準のある文献は 4 件で、全て病型を区別しない認知症を標的とした研究であった。AD だけを対象とする 36 研究では、11 件がうつの診断基準を設定していた。

D. 考察

うつを伴う認知症の RCT には、認知症のうつそのものを標的とした研究と、認知症の一症状としてうつへの影響に言及した研究とがあり、後者の研究が 7 割がたを占めていた。認知症の治療研究が認知機能改善を標的とした研究から BPSD 研究へと発展するなかで、その 1 症状としてうつへの治療効果のデータも得られることになった。しかし、そこで評価されたうつが臨床的な意義のある重症度であるかについては吟味の余地がある。

臨床的な意義のある重症度のうつを伴う認知症の治療研究として、うつの基準があらかじめ設定された 15 研究は重要である。これらのうち 13 研究の実薬が抗うつ剤で、ほとんどの研究でうつに対する効果を検討しているが、改善効果を示せていなかった。また、認知機能への効果も示せていなかった。対象疾患は AD が 11 件で 4 件が類型を問わない認知症であった。全 15 研究と数が少ない中、Sertraline が 8 研究占めていた。2 つは最初の DIADS プロジェクトの同じデータを、4 つは DIADS2 の同じデータを異

なる切り口で報告したものであるが、Sertraline については、うつ症状を伴う AD に対する治療効果のエビデンスは得られていないと言えるかもしれない。

全 55 研究が対象とした認知症の類型別でみると、AD 単独が 2 / 3、他の疾患もあわせて組み入れ基準を設定した研究を含めれば 8 割 (44 研究) が AD を対象とした研究であった。血管性認知症や DLB、FTLD のうつに関する研究は少なく、今後、研究が進むべき分野と考えられた。

うつの基準は、1990 年代までの imipramine や Clomipramine、moclobemide 研究は大うつ病を主要な標的にして設定されていた。しかし 2000 年代以後の研究には、depression in AD を含めて、小うつ病レベル、つまりは大うつ病の診断基準を満たさないレベルのうつ病を標的に含めるよう設定される一つの流れをみることが出来た。これには、認知症に伴ううつには大うつ病レベルの者が少ないという症候学的な理解の進展が影響しているものと思われる。他方で、CSDD を用いて、うつを定義する研究も存在した。CSDD を使った研究は AD ではなく認知症全般を対象疾患とした研究の他に、DSM の大うつ病と小うつ病を同定するツールとしても使われている例 (Magai 2000) のあったことも記録にとどめておく。

E. 結論

認知症のうつに対する研究は、AD を中心に進んでおり、他の類型のうつについての研究はほとんど行われていなかった。AD についても、臨床的に意味のある重症度のあるうつについての研究は 15 件で、抗うつ剤 (7 種類) を中心に効果検証が行われていたが、有効な治療薬は確立していなかった。我が国発の治療研究が行われることが期待される。治療薬の候補の選定にあたっては、抗うつ剤の他、認知症の BPSD に対する治療研究から派生的にうつへの

影響評価が行われた薬剤も含めて、さらに吟味する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

.参考文献

Banerjee S et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial.

Lancet. 2011, 30; 378 (9789): 403-11.

Blytt KM et al. Effects of pain treatment on sleep in nursing home patients with dementia and depression: A multicenter placebo-controlled randomized clinical trial. Int J Geriatr Psychiatry. 2018, 33: 663-670.

de Vasconcelos Cunha UG et al. A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 2007, 24:36-41.

Drye LT et al. Do treatment effects vary among differing baseline depression criteria in depression in Alzheimer's disease study ± 2 (DIADS-2)? Int J Geriatr Psychiatry. 2011, 26: 573-83.

Erdal A et al. Efficacy and Safety of Analgesic Treatment for Depression in People with Advanced

Dementia: Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (DEP.PAIN.DEM). Drugs Aging. 2018, 35: 545-558.

Esfandiary E et al. Novel Effects of Rosa damascena Extract on Patients with Neurocognitive Disorder and Depression: A Clinical Trial Study. International Journal of Preventive Medicine, 2018, 9:57

Lyketsos CG 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, 157: 1686-9.

Lyketsos CG 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, 60: 737-46.

Magai C 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, 8: 66-74.

Munro CA et al. Cognitive outcomes after sertaline treatment in patients with depression of Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 10.1097/JGP.0b013e31826ce4c5.

Nyht AL et al. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. Br J Psychiatry. 1990, 157: 894-901.

Olin JT et al. Provisional Diagnostic Criteria for Depression of Alzheimer Disease. Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10:125-128

Petracca G et al. A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1996, 8: 270-5.

Petracca GM et al. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients

with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2001, 13: 233-40.

Reifler BV 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.

Rosenberg PB et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010, 18: 136-45.

Roth M et al. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: an international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 1996, 168: 149-57.

Valen-Sendstad A et al. Effects of hormone therapy on depressive symptoms and cognitive functions in women with Alzheimer disease: a 12 month randomized, double-blind, placebo-controlled study of low-dose estradiol and norethisterone. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010, 18:11-20.

Weintraub D et al. *Am J Geriatr Psychiatry*. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week-24 outcomes. 2010, 18: 332-40.

authors	Intervention and Control	Participants	dementia type (Diagnostic criteria) at baseline	Dementia severity at baseline	Depressio Type (Diagnostic criteria) at baseline	Depression Severity at baseline	Outcome
Svenningsson P 2020 Movement disorders 35:1046-1054	G1: ave. 600 mg (max. 750 mg) IRL752 G2: Placebo Duration: 28 days	G1: n=25, mean age 71.8 (3.9) G2: n=7, mean age 72.7 (5.6) age 55-85	PD (United Kingdom PD Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria) with Dementia (DSM-IV)	MMSE 12-26	Not specified	Not shown	UPDRS-depression G1: increased from 1.7 at baseline to 1.3 at end (ns, paired t test) G2: 0.5 at baseline to 0.7 at end (n.s., paired t test)
Erdal A 2018 Drugs Aging. 35: 545-558.	G1: Paracetamol (3mg/day) G2: Placebo tablet G3: Buprenorphine maximum 5mg/day G4: placebo patch Duration: 13 weeks	G1: n=36 G2: n=44 age ≥ 60	Dementia (DSM- V)	MMSE≤20	clinically significant depression CSDD≥8	CSDD G1: 10.8 (3.1) G2: 11.7 (4.1)	CSDD estimated effect of analgesics treatment, 0.74 at 8-week (P=0.441) - 2.64 at 13-week (P=0.013) 1.89 from 6 to 13 weeks (P=0.090) *stratified analyses by cognition (MMSE 11-20 and MMSE 0-10) gave no significant effect.

Blytt KM, 2018	<p>G1: paracetamol (3g/day) or buprenorphine transdermal system (max. 10 μg/h/7 days, for those who were taking nonopioid analgesics/paracetamol >1 g/day, and/or NSAID/buprenorphine, but had difficulty with swallowing tablets before starting study) G2: placebo Duration: 14 days</p>	<p>G1: n=57 G2: n=49 Age 85.5 (7.3)</p>	dementia (DSM- V)	MMSE \leq 20	CSDD \geq 8	Not shown	<p>Improvement in; ①Sleep efficacy Analgesics 70-72% Placebo 70-67% ②Sleep onset latency Analgesics 32-24 min. Placebo 47-60 min. ③Early morning awakening Analgesics 50-40 min. Placebo 31-35 min. P=0.01, P=0.5, and P<0.05 respectively.</p>
Padala PR 2018	<p>G1: Methylphenidate (10 mg/day and titrated to 20mg/day) G2: Placebo Duration: 12 weeks</p>	<p>G1: n=30 G2: n=30 mean age 76.6 (7.9)</p>	dementia (DSM- IV) AES-C>40	MMSE \geq 18	excluding current MDD	mean CSDD 6.7 (3.3)	<p>CSDD mean difference of change at 8 week -1.4 (P=0.114) mean difference of change at 12 week -2.5 (P=0.004)</p>

Esfandiary E 2018 INTERNATIONAL JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE vol9	G1: donepezil 5mg/day for 2 weeks, 10mg until end of the 1st month and 15 mg in the 2nd month + <i>R.damascena</i> 1 capsule/day in the 1st week, 2 capsules for the 2nd week and the 3 capsules in the 3rd week until end of the study G2:donepezil+placebo Duratuion:3 months	G1: n=21 age 76(10.98) G2: n=19 age 77(8.68)	mild-to-moderate cognitive decline dementia (DSM-IV-TR)	ACE-R total score G1:25.80 ± 17.35 G2:22.68 ± 17.43 MMSE G1:11.04(7.09) G2:10.89(7.03)	Not specified	GDS G1:15.28(7.96) G2:15.15(6.73)	GDS G1: 14.0 (8) within 1 month and 13.5 (7.5) within 3 months G2: 15.3 (6.7) within 1 month and 13.5 within 3 months P=0.015 (Repeated measures ANOVA)
Carotenuto A 2017 J Alzheimers Dis. 56: 805-815.	G1: Donepezil (10mg/day) + Choline Alphoscerate (1200mg/day) G2: Donepezil + Placebo Duration: 24 months	G1: n=57 G2: n=56 Age>50, mean 77 (7)	AD with vascular damage (NINCDS ADRDA criteria), Score ≥2 at the New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes (ARWMC)	MMSE 12-24	Not specified	MDD was excluded. NPI-depression G1: 4.7 (4.4) G2: 4.2 (4.2)	Changes of NPI-depression from baseline to 24th month G1: -0.1 (5.0) G2: 2.1 (6.4) P<0.05, ANOVA
Choe YM 2016 Int J Geriatr Psychiatry. 31: 731-9.	G1: Escitalopram (20mg/day) G2: Placebo Duration: 24 months	G1: n=37 Age 74.2 (7.4) G2: n=37 Age 75.4 (8.3)	Probable AD (DSM-IV and NINCDS-ADRDA)	0.5 ≤ CDR ≤ 2.0 MMSE G1 17.0 (5.9) G2 15.6 (4,3)	Not specified	Current MDD was exclude	CSDD Not significant

Rosenberg PB 2016 JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE 54: 373-381.	G1: semagacestat (100 mg/day) G2: semagacestat (140 mg/day) G3: placebo Duration: 76 weeks	G1: N = 507 72.7 (7.9) G2: N=529 74.0 (8.5) G3: N=501 73.3 (8.0)	Mild-to- moderate AD (NINCDS- ADRDA)	MMSE 6-26	Not specified	NPI Depression /Dysphoria, median (IQR) G1: 0 (0, 1) G2: 0 (0, 1) G3: 0 (0, 1)	Change in NPI- depression from baseline was greater in G2 than in G3 at 52 weeks. There were no significant differences between G3 versus G1 across intervention period.
Tsai CH 2014 Psychiatry Clin Neurosci. 68: 692-700.	G1: Sarcosine (2 g/day) G2: Placebo Duration: 8 weeks	G1: n=15 Age 76.3 (5.3) G2: n=15 Age 77.3 (6.6)	PD-D (criteria proposed by 2007 movement disorders PD-D task force) excluding VaD	CASI G1 50.9 (23.8) G2 63.9 (23.9) MMSE G1 14.9 (6.4) G2 19.7 (7.0)	Not specified	HAM-D G1 11.8 (8.0) G2 7.6 (3.5) BDI G1 14.3 (10.1) G2 9.9 (4.2)	Estimated mean difference of change HAM-D at 2nd week -1.9 (0.9) at 4th week -1.8 (1.1) at 8th week -0.5 (2.1) p=-0.049, 0.104, and 0.803, respectively BDI at 2nd week 0.7 (1.4) at 4th week 1.1 (1.6) at 8th week 3.52 (1.9) p=-0.604, 0.494, and 0.086, respectively
Trzepacz PT 2013 Int Psychogeriatr. 25: 707-19.	G1: Mibampator (LY451395, 3 mg/day) G2: Placebo Duration: 12 weeks	G1: n=63 Age 77.2 (8.2) G2: n=69 Age 77.7 (7.6)	Probable AD (DSM-IV and NINCDS ADRDA) with persistent agitation/aggress ion	MMSE 6-26	Not specified	CSDD G1 8.4 (5.4) G2 8.0 (4.6)	No difference in changes of CSDD between G1 and G2 (Data not shown)

del Ser T 2013 J Alzheimers 33: 205-15.	G1: Tideglusib (initiated at 400 mg/day and titrated up to 1000 g/day) G2: Placebo Duration: 20 weeks	G1: n=20 Age 73.1 (7.4) G2: n=10 Age 68.2 (9.9)	Probable AD (NINCDS- ADRDA)	MMSE 16-26	Not specified	GDS<8	Changes from baseline in GDS G1 -0.2 (2.2) G2 0.2 (2.8) p > 0.05, ANCOVA with LOCF
Molloy DW 2013 Int J Geriatr Psychiatry. 28: 463-70.	G1: Rifampin (300mg/day) G2: Doxycycline (200mg/day) G3: Rifampin (300mg/day) + doxycycline (200mg/day) G4: Placebo Duration: 12 months	G1: n=101 Median age (IQR) 78.6 (73.5-82.3) G2: n=102 78.7 (74.1-83.6) G3: n=101 79.2 (74.4-83.5) G4: n=102 78.6 (72.4-83.0)	AD (NINCDS)	SMMSE 14-26	Not specified	Not shown	Neither G1, G2, nor G3 improved GDS more compared with G4 (P>0.05, mixed repeated measure regression analysis). AEs in gastrointestinal category, in the category of weight loss and in the category of blood were significantly more frequent in G3 compared with G4 (P <0.001, P=0,002, and P=0.01, respectively). AEs in category of blood were more frequent in G1 than in G4 (P<0.001).
Munro CA 2012 Am J Geriatr Psychiatry. 20: 1036-44.	G1: Sertraline (target dose 100mg/day) + standardized psychosocial intervention G2: Placebo + standardized	G1: n=67 G2: n=64 Median age 79	AD (DSM-IV)	MMSE 10-26	criteria for depression of AD (Olin)		No difference in changed of cognition (MMSE, ADAS-Cog, Digit Span, Fluency, SDMT, FTT) between G1 and G2.

psychosocial
intervention
Duration: 24 weeks

Banerjee S 2011	<p>G1: Sertraline (150mg/day as target dose) G2: Mirtazapine (45mg/day) G3: Placebo Duration: 13 weeks (outcomes at 39 weeks were also assessed)</p>	<p>G1: n=107 Age 80 (8.4) G2: n=108 79 (8.4) G3: n=111 79 (8,8)</p>	possibly or probable AD	MMSE>8	assessed as potentially needing antidepress ants (MDD were not evaluated)	CSDD≥8	<p>Mean difference of CSDD from placebo at 13 weeks Sertraline 1.17 Mirtazapine 0.01 MD at 39 weeks Sertraline 0.37 Mirtazapine -0.66 P=0.72, P=0.70, P=0.76, and P=0.74, respectively, time × treatment in mixed linear-regression model. Mean difference of MMSE from placebo at 13 weeks Sertraline -0.22 Mirtazapine -1.27 at 39 weeks Sertraline -0.55 Mirtazapine -1.71 P=0.65, P=0.61, P=0.68, and P=0.67, respectively</p>
--------------------	--	---	----------------------------	--------	---	--------	--

Kwok T 2011 Clin Nutr. 30: 297-302.	G1: Methylcobalamin (1mg/day) + folic acid (5mg/day) G2: Placebo Duration: 24 months	G1: n=70 Age 79.1 (6.7) G2: n=70 Age 77.2 (7.9)	AD (NINCDS- ADRDA) VaD (NINDS- AIREN)	MMSE G1 16.5 (4.9) G2 16.6 (4.6)	Not specified	CSDD G1 1.9 (2.5) G2 1.8 (2.5)	Mean difference of change from baseline in CSDD G1 0.0 (-2, 0) G2 0.0 (-2, 1) P=0.436 (Mann- Whitney test)
Drye LT 2011 Int J Geriatr Psychiatry. 2011 Jun;26(6):573- 83.	G1: Sertraline (target dose 100mg/day) + standardized psychosocial intervention G2: Placebo + standardized psychosocial intervention Duration: 24 weeks	G1: n=67 G2: n=64 Median age 79	AD (DSM-IV-TR)	MMSE 10-26	criteria for depression of AD (Olin)	G1: MDE 38.8%, minD 41.8%, AAAD 68.2%, and CSDD>12 55.2% G2 MDE 40.6%, minD 40.6%, AAAD 67.2%, and CSDD>12 53.1%	No evidence that sertraline treatment was more efficacious for depression, assessed with mADCS- CGIC nor CSDD, in those patients meeting baseline criteria for MaD compared to MiD or to neither

Bachinskaya N 2011 Neuropsychiatric Disease and Treatment 7: 209-215.	G1: EGb 761 (240mg/day) G2: Placebo Duration: 24 weeks	G1: n=202, mean age 65 (10) G2: n=202, mean age 65 (9)	Probable AD (NINCDS/ADRD A) Probable VaD (NINCDS-ADRDA) Possible AD (NINCDS-ADRDA) with CVD (NINDS/AIREN) or probable VaD (NINDS/AIREN)	SKT total score G1: 16.7 (3.9) G2: 16.4 (8.1)	Not specified	NPI-depression (composite) G1 2.6 (2.3) G2 2.5 (2.4)	Changes from baseline in NPI-depression decreased more in G1 than in G2 (P<0.05, ANCOVA).
Waldermar G 2011 Int J Psychiatry 26: 150-157.	G1: donepezil (10mg/day) G2: Placebo Duration: 24 weeks	G1: n=241, mean age 72.9 (8.6) G2: n=249, mean age 73.5 (8.0)	Possible or probable AD (DSM-IV and NINCDS-ADRDA)	MMSE 10-26 G1: 17.0 (4.5) G2: 17.1 (4.6) NPI 10 total G1: 12.4 (12.4) G2: 13.2 (13.6)	Not specified	Prevalence of NPI-depression (composite) G1: 17.6 % G2: 16.2 %	"donepezil did not have a significant treatment effect on depression" (in Discussion).
Weintraub D2010 Am J Geriatr Psychiatry. 18: 332-40.	G1: Sertraline (initiated at 5mg/day and increased to the target of 100mg) G2: Placebo Duration: 24 weeks	G1: n=67 G2: n=64 Median age 79	AD (DSM-IV)	MMSE 10-26	criteria for depression of AD (Olin)	The CSDD scores reflected a moderately depressed group, and approximately 40% of subjects met criteria for MDE	mADCS-CGIC Proportional Odds ratio 1.23 (p=0.54) of being better than a given CGIC category for G1 vs. G2. CSDD difference in median 0.60 (-2.26, 3.46) Remission G1: 32.8%, G2: 21.8% (P=0.26)

Okahara K 2010 Prog Neuropsychoph armacol Biol Psychiatry. 16; 34: 532-6.	G1: Yokukansan (7.5 g/day + donepezil administrated at a fixed dose from 4 weeks before starting the study treatment) G2: Donepezil (the same procedure as G1) without placebo Duration: 4 weeks	G1: age n=61, 76.1 (8.1) G2: n=62, age 77.1 (6.8)	AD including mixed type AD (DSM-IV and NINCDS/ ADRD) with BPSD (At least one symptom score of 4 or more in the NPI subscales)	MMSE G1 18.3 (5.2) G2 17.9 (5.5)	Not specified	SDS G1: 40.9 (7.7) G2: 43.7 (8.2)	No difference in change of SDS G1 0.2 G2 1.1 No difference in changes of dysphoria subscale of the NPI G1 -1.2 G2 -0.6
Valen-Sendstad A 2010 Am J Geriatr Psychiatry. 18 : 11-20.	G1: Estradiol (1 mg/day + norethisterone 0.5 mg/day) G2: Placebo Duration: 12 months	G1: n= 33, Mean age 81.0 (5.7) G2: n=32, Mean age 81.0 (4.5)	Probable AD (DSM-IV and ICD-10)	MMSE G1 22.0 (4.3) G2 21.8 (3.9)	Those receiving antidepress ant or MDD were excluded.	CERAD- Depression Scale G1 1.1 (1.3) G2 1.6 (1.6)	Mean difference in change of CERAD- Depression scale -0.6 (1.3), P=0.13
Rosenberg PB 2010 Am J Geriatr Psychiatry. 18: 136-45.	G1: Sertraline (0.5 mg/day for one week and escalated to the target dose of 100 mg/day) G2: Placebo Duration: 12 weeks	G1: n=67 Age 76.5(8.0) G2: n=64 Age 78.2 (8.0)	AD (DSM-IV)	MMSE 10-26	criteria for depression of AD (Olin)	The CSDD scores reflect a moderately depressed group, and approximat ely 40% of subjects met criteria for MDE	mADCS-CGIC Proportional Odds ratio 1.01 (p=0.98) of being better than a given CGIC category for G1 vs. G2.CSDD difference in median 1.20 (-1.65, 4.05)Estimated Odds of remission on G1 vs. G2 2.06, P=0.11

<p>Hampel H 2009</p> <p>J Clin Psychiatry. 70: 922-31.</p>	<p>G1: Lithium (42 mg/day and escalated to the target until serum lithium concentration of 0.5- 0.8 mmol/L was reached) G2: Placebo Duration: 10 weeks</p>	<p>G1: n=33 Age 68.2 (7.2) G2: n=38 Age 68.9 (8.3)</p>	<p>Probable AD (DSM-IV-TR and NINCDS-ADRDA)</p>	<p>MMSE 21-26</p>	<p>Not specified</p>	<p>NPI depression/ dysphoria G1 68.4% G2 76.1%</p>	<p>Frequency of NPI depression/dysphoria did not significantly decrease either in G1 or G2 (61.1% and 80.0% respectively).</p>
<p>Mizukami K 2009</p> <p>Int J Neuropsychoph armacol. 12: 191-9.</p>	<p>G1: Yokukansan (TJ- 54) 2.5g × 3/day in the first study period + no treatment in the second period G2: no treatment in the first period ; Yokukansan (TJ-54) 2.5g × 3/day in the second period First period: 4 week Second period: 4 week</p>	<p>G1: n=5429 outpatients with mean age 80.6 (3.9) 25 inpatient with mean age 78.9 (6.9) G2: n=5230 outpatients with mean age 76.9 (6.1) 22 inpatients with mean age 78.0 (6.7)</p>	<p>AD including mixed type AD (DSM-IV and NINCDS-ADRDA) and probable DLB (McKeith Criteria). They showed, in the NPI-10, a score of ≥6 for at least one of ten items.</p>	<p>MMSEG1: 17.4 (6.3) for outpatients and 9.8 (6.9) for inpatients G2: 14.9 (5.6) for outpatients and 9.4 (6.7) for inpatients.</p>	<p>Not specified</p>	<p>NPI- dysphoria G1: 3.4 (2.7) G2: 4.7 (3.2)</p>	<p>NPI dysphoria G1: decreased from 3.4 (2.7) at baseline to 2.0 (2.5) at the end of the first period. P=0.149 (Wilcoxon test). G2: decreased from 5.1 (4.1) at the beginning of the second period to 3.5 (3.0) at the end of the second period. P=0.012 (Wilcoxon test). Subgroup analysis in terms of disease type was not conducted for dysphoria, while total NPI in DLB patients seemed decreased by Yokukansan.</p>

Streim JE 2008	G1: Aripiprazole (2 mg/day for 1 week, 5 mg/day for 2 weeks, 10 mg/day for 2 weeks and 15 mg/day for remaining weeks) G2: Placebo	G1: n=131 G2: n=125 55-95 years old,	AD (DSM-IV) and who had psychotic symptoms of delusions or hallucinations	MMSE 6-22	Subjects who had mood disorder or current episode of major depression with symptoms of psychosis were excluded.	CSDD G1: 8.7 (9.4) G2: 9.2 (8.8)	Mean change from baseline was greater in G1 than in G2. G1: -1.98 (4.12) G2: -0.13 (5.09) P=0.006, ANCOVA
Duration: 10 weeks							
Sultzer DL 2008	G1: olanzapine (2.5mg or 5mg) G2: quetiapine (25mg or 50mg) G3: risperidone (0.5mg or 1mg) G4: Placebo	G1: n=99 G2: n=94 G3: n=84 G4: n=139 mean age 77.9 (7.5)	AD (DSM- IV) Probable AD (NINCDS- ADRDA)	NPI total score 36.9 (18.3) BPRS total score 27.8 (12.3) ADAS- Cog 34.6 (13.3) MMSE 15.0 (5.8), 5- 26	Not specified	CSDD 9.9 (5.5)	Comparisons vs. G4, LS mean difference of CSDD G1: -0.4 (-1.5, 0.8) G2: -0.1 (-1.4, 1.1) G3: -0.8 (-0.2, 0.5) P=0.533, 0.841, and 0.216, respectively, ANCOVA with adjustment for baseline value.
Duration: 12 weeks							

<p>Freund-Levi Y 2008 Int J Geriatr Psychiatry. 23: 161-9.</p>	<p>G1: 1.7g DHA/day and 0.6g EPA/day G2: Placebo (inc. 1g corn oil, 0.6g linoleic acid) Duration: 12 months</p>	<p>G1 n=89, mean age 72.6 (9.0) G2 n=85, mean age 72.9 (8.6)</p>	<p>AD (DSM-IV)</p>	<p>MMSE>15 NPI G1: 15.6 (12.9-18.2) G2: 14.9 (12.1-17.7) MADRS G1: 1.8 (1.3-2.3) G2: 1.9 (1.5-2.4)</p>	<p>Not specified</p>	<p>MADRS G1: 1.8 (1.3, 2.3) G2: 1.9 (1.5-2.4) NPI-Depression G1: 3.5 (2.8, 4.1) G2: 3.90 (2.8, 5.0)</p>	<p>Change of depression measurements from baseline did not differ between G1 and G2 (Repeated measurement ANOVA).</p>
<p>Gauthier S 2008 Int J Geriatr Psychiatry 23: 537-545</p>	<p>G1: memantine (initiated at 5 mg/day and titrated up to 20 mg/day) G2: Placebo Duration: 24 weeks or 28 weeks</p>	<p>G1: n=959, mean age 76.2 (8.1) G2: n=867, mean age 76.2 (8.3)</p>	<p>Moderate to severe AD</p>	<p>MMSE<20 G1: 12.3 (4.2) G2: 12.2 (4.1) NPI total G1: 15.9 (14.7) G2: 15.4 (14.6)</p>	<p>Not specified</p>	<p>NPI-depression score for those patients who were symptomatic for NPI-depression. G1: 3.01 (2.31) G2: 2.67 (2.17)</p>	<p>NPI-apathy at 12 weeks G1: improved G2: worsen (but n.s., Kruskal-Wallis test) NPI-apathy at 24 or 28 weeks G1: improved G2: worsen (but n.s., Kruskal-Wallis test)</p>

<p>Litvinenko IV 2008</p> <p>Neuroscience and Behavioral Physiology 38: 937-945</p>	<p>G1: galantamine (16mg/day) G2: Placebo Duration: 24 weeks</p>	<p>G1: n=21, mean age 68.6 (9.3) G2: n=20, mean age 72.6 (8.6)</p>	<p>Dementia (ICD- 10) with PD (British Brain Bank criteria)</p>	<p>MMSE<25 G1: 17.6 (3.3) G2: 18.1 (3.6) ADAS-cog G1: 23.5 (1.2) G2: 22.9 (1.5) Frontal Assessment Battery G1: 7.2 (1.4) G2: 7.8 (1.4)</p>	<p>Not specified</p>	<p>depression (51.2%) NPI- apathy G1: 2.5 (0.5) G2: 2.3 (0.5)</p>	<p>NPI- depression difference compared to the baseline (n.s.) and between two groups (n.s.) at 4 wks, 12 wks, and 24 wks.</p>
<p>de Vasconcelos Cunha UG 2007</p> <p>Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24(1):36- 41.</p>	<p>G1: Venlafaxine (18.75mg bid increasing 18.75 mg every week up to 131.25 mg/day) G2: Placebo Duration: 7 days wash out + 6 weeks</p>	<p>G1: n=14 G2: n=17 60 years and over</p>	<p>mild to moderate dementia (DSM- IV)</p>	<p>MMSE 11-23</p>	<p>DSM-IV and Cornell Scale for depression</p>	<p>MADRS G1: 24.5 (9.1) G2: 24.5 (5.3)</p>	<p>MADRS scores persisted to show no difference between 2 groups (P=0.719, ANCOVA)</p>

<p>Napryeyenko O 2007 Arzneimittelforschung 57: 4-11.</p>	<p>G1: Egb 761 (Ginkgo) (240mg/day) G2: Placebo Duration: 22 weeks</p>	<p>G1n=198, age 65 (8) G2n=197, age 63 (8)</p>	<p>Probable AD(NINCDS-ADRDA), or Possible AD with cerebrovascular disease or Vascular dementia (NINCDS-ADRDA with AIREN)</p>	<p>Patients had to score at least 5 on the NPI-12, with at least one itemscore (other than delusions or hallucinations) being 3 or higher. Mild to moderate dementia as evidenced by a total score from 9 to 23 (both inclusive) on the SKT test battery, which roughly corresponds to a range from 14 to 25 on the MMSE.</p>	<p>Current or recent major depression or other psychiatric disorder were excluded.</p>	<p>HAM-D<20</p>	<p>Mean difference of changes from baseline on HAM-D between G1 and G2: 4.3 (3.8,4.8). P=0.001 (t-test).</p>
---	--	--	--	---	--	--------------------	--

Soininen H 2007	G1: Celecoxib (200 mg bid) G2: Placebo Duration: 52 weeks	G1: n=285 G2: n=140 > 50 years of age	Probable AD (NINCDS or DSM-IV criteria)	MMSE 12-26 Global Deterioration Scale 3-5	Not specified	Excluded participants of depression score > 16 for Montgomer y-Asberg Scale	Nothing of the treatment group differences for MADRS were statistically significant (p= 0.452, respectively)
Cummings JL 2006	G1: memantine (20mg/day) G2: Placebo Duration: 24 weeks	G1: n=202, mean age 76.5 (8.45), 50 or over G2: n=201, mean age 75.5 (8.73), 50 or over	Probable AD (NINCDS- ADRDA)	MMSE 5-14	Not specified	NPI- Depress/dy sphoria G1:1.0 (1.9) G2: 0.9 (1.9)	The percentages of patients remaining asymptomatic on NPI- Depression at week 24 did not differ between G1 and G2.
Deberdt WG 2005	G1: Olanzapine (2.5-10 mg/day) G2: Risperidone (0.5 mg/day) G3: Placebo Duration: 10 weeks	G1: n=204 G2: n=196 G3: n=94 age ≥ 40 years	AD, VaD, and Mixed type dementia (NINCDS-ADRDA or DSM-IV) with clinically significant psychotic symptoms associated with dementia	MMSE mean= 14.4	Not specified	Not shown	No significant differences emerged between treatment groups. Changes in mean MMSE were not significantly different among or between treatment groups (overall p = 0.197, F = 1.63)

Herrmann N 2005 Am J Geriatr Psychiatry. 13: 527-34.	G1: Galantamine (16 mg or 24 mg or 32mg /day) G2: Placebo Duration: one year	G1: n=1347 age 76.5 (7.7) G2: n=686 age 76.2 (7.9)	mild to moderate AD (NINCDS- ADRDA)	MMSE 10-24 Mean 18.2	Not specified	NPI- depression G1: 1.30 (2.19) G2: 1.06 (1.94)	Mean changes from baseline in NPI- depression G1: 0.11 (2.40) G2: 0.13 (2.26) p =0.97 (van Elteren tests)
Sparks DL 2005 Arch Neurol. 62: 753-7.	G1 : atorvastatin calcium(80mg/d) G2 : placebo Duration: 1-year	G1 n=31, age 78.9(1.2) G2 n=32, age 78.15(1.3)	probable or possible AD (NINCDS/ADRD A and DSM-IV). Modified Hachinski Ischemia Scale score ≤4.	MMSE 12-28	Not specified	G1: 5.3 (0.7) G2: 6.6 (0.9)	There was deterioration (approximately 2 points) in G2 on the GDS and a nearly 1.5 point improvement in G1 (P<0.04, ANCOVA).
Gauthier S 2005 Int J Geriatr Psychiatry 20: 459-464	Monotherapy study G1: 20mg/day memantine G2: Placebo Duration: 28 weeks Combination study G1: 20mg/day memantine and 10mg/day donepezil G2: Placebo Duration: 24 weeks	Monotherapy study G1: n=126, mean age 75.9 (8.40) G2: n=126, mean age 76.3 (7.76) Combination study G1: n=202, mean age 75.5 (8.45) G2: n=201, mean age 75.5 (8.73)	Mild to severe AD	Monotherapy study MMSE 3- 14 Combination study MMSE 5-14	Not specified	Not shown	Memantine treatment did not show significant beneficial effect on NPI-depression in both monotherapy study or combination study.

Lebert F 2004 Dement Geriatr Cogn Disord. 17: 355-9.	G1 : Placebo- trazodone G2 : Trazodone- placebo 150mg/day of trazodone for 3 weeks, and 300mg/ day of trazodone for the next 3 weeks if the patient had no side- effects reported Duration: two 6-week (No washout period)	G1 n=16 G2 n=15 age 61.7	FTD(①Lund and Manchester group criteria for FTD with a score >3 on the Frontal Behavioral Dysfunction Scale, and ② total score on the NPI >8, and ③ a score ≥4 for one of the following items: delusion, hallucinations, aggression, depression/ dysphoria, anxiety, disinhibition, irritability, abnormal motor behavior or sleep disorders)	MMSE 20.8± 8.3 (range 0- 30)	Patients with major depression were excluded.	Not specified	NPI-depression was improved with treatment effect of Trazodone. p=0.02, Wilcoxon signed rank test (Hills and Armitage approach for a 2period × 2 sequence cross-over design.)
Loeb MB2004 J Am Geriatr Soc 52: 381-7	G1: Doxycycline (200mg/day) + Rifampin (300mg/day) G2: Placebo Duration: 12 months	G1: n=51 Age 76 (6.6) G2: n=50 Age 75 (9.2)	Probable AD (NINCDS- ADRDA)	SMMSE 20-25 (mild), 11-19 (moderate)	(excluded current clinical depression)	GDS G1 5.3 (4.6) G2 5.2 (4.4)	Between group difference in HAM-D at 3 months: 0.04 (-1.20 to 1.28), p=0.943 at 6 month 0.18 (-1.27 to 1.64), p=0.800 at 12 month 2.20 (0.21 to 4.20), p=0.032

Lyketsos CG 2003 Arch Gen Psychiatry 60: 737-746	G1: Sertraline (initiated 25 mg/day, increased dose to 150mg or the highest tolerate dose G2: Placebo Duration: 12 weeks	G1: n=24, age 75.5(9.5) G2: n=20, age 79.9(5.2)	probable AD (NINCDS-ADRDA)	MMSE>10 G1:17.5(6.3) G2:16.3(6.8)	major depressive episode + minor depressive disorder (DSM-IV) with some modifications	CSDD G1: 20.2 (5.4) G2: 18.1 (3.9) HDRS G1: 23.7 (6.5) G2: 21.8 (5.5)	Sertraline is superior to placebo for the treatment of major depression in Alzheimer's disease, but not for cognitive impairment (MMSE). Response rates G1: No response 17%, Partial Response 46%, Full Response 38% G2: No response 65%, Partial Response 15%, Full Response 20% P=0.007, proportional odds model. Mean score of CSDD and HAMD improved across treatment period more in G1 than in G2 (p=0.02 and p=0.01 respectively, Repeated measures ANCOVA).
Gauthier S 2002 Int Psychogeriatr. 14: 389-404.	G1: Donepezil (5 mg/day) G2: Placebo Duration: 24 weeks	G1: n=144, age 73.3 G2: n=146 age 74.0	moderate to severe AD (DSM-IV, NINCDS-ADRDA)	MMSE 5-17 Functional Assessment Staging score of <= 6	Not specified	LS mean of NPI-depression G1: 1.34 (0.19) G2: 1.19 (0.19)	Mean changes from baseline in NPI-apathy were more in G1 than in G2 (P=0.0166, ANCOVA)

Panisset M 2002	G1: Cerebrolysin (injected intravenously 30mL five days per week) G2: Placebo Duration: four weeks	G1: n=95 age 73.20 ± 0.63 G2: n=94 age 75 ± 19	Probable AD (NINCDS- ADRDA) modified Ischemia Scale scores of less than 5	MMSE10~26	(Exclude patients who meet MDD (DSM-IV))	Exclude	DSDD did not improve more in G1 than in G2 at month 1, month 3 or month 6.
Petracca GM 2001	G1: Fluoxetine (10 mg/day for Week 1, 20 mg/day for Week 2, 30 mg/day for Week 3 and 40 mg/day for Weeks 4 to 6) G2: Placebo Duration: 6 weeks	G1: n=17, age 70.2 (6.3) G2: n=24, age 71.3 (6.9)	Probable AD (NINCDS- ADRDA)	MMSE < 10 patients were excluded	Minor or major depression (DSM-IV criteria) identified with Structured Clinical Interview for DSM-IV	Hamilton Depression Rating Scale score ≥ 14	Fluoxetine treatment did not improve HAM-D score or MMSE score. Either p values for time × treatment did not reach statistically significance in repeated measure ANOVA for HAM-D or for MMSE.
Cummings JL 2001	Study A : G1 : metrifonate (30 to 60 mg based on weight) G2 : placebo Study B: G1 : metrifonate (50mg fixed dose) G2 : placebo Duration: 26-week	Study A and B G1 n=450, age 74.0(7.4) G2 n=222, age 73.9(8.1)	probable AD (NINCDS- ADRDA) (modified Ischemia Scale scores <4)	MMSE 10-26	Not specified	Not shown	NPI-depression improved from baseline at end point more in G1 than in G2 (P=0.011, Least square mean t test)

Bae CY2000 J Am Geriatr Soc. 48: 1566-71.	G1: Cerebrolysin (injected intravenously 30mL five days per week) G2: Placebo Duration: four weeks	G1: n=34, age 73.1 (9.7) G2: n=19, age 69.0 (9.1)	probable AD (NINCDS) modified ischemia scale scores <4	MMSE 10-24	Not specified	GDS G1: 6.1 (2.9) G2: 7.1 (3.4)	Mean difference in changes of GDS score was not statistically significant between G1 and G2.
Lyketsos CG 2000 Am J Psychiatry. 2000 157: 1686-9.	G1: Sertraline (initiated at 25 mg/day, increased to 50 mg/day 1 week later, and increased to a total maximum of 150 mg/day or the highest tolerated dose) G2: Placebo Duration: 12 weeks	G1: n=10 G2: n=12 age 77(8.4)	probable AD (NINCDS-ADRDA)	MMSE>10 G1:17.4 (SD=6f.5) G2:14.2 (SD=7.3)	major depressive episode + minor depressive disorder (DSM-IV) with some modifications	CSDD G1:21.2(SD =6.4) G2:17.5(SD =2.9) HAM-D G1:25.1(SD =7.2) G2:21.4(SD =4.4)	Sertraline is superior to placebo in reducing depression. CSD reduction G1:8.2~12.5 G2:2.1~3.5 Exact p value was not shown but "significant" with repeated measure ANOVA
Magai C 2000 Am J Geriatr Psychiatry. 8: 66-74.	G1: Sertraline (25mg to 100mg/day) G2: Placebo Duration: 8weeks	G1:n=17, Age 88.4 ± 6.1 G2:n=14, Age 90.1 ± 6.5	possible or probable AD, late stage. (NINCDS-ADRDA)	Global Deterioration Scale: Stage 6 or 7	Minor or major depression (DSM-IV)	CSDD≥3 G1: 5.8 (1.9) G2: 6.4 (2.1) Gestalt Scale ≥1 G1: 0.5 (0.9) G2: 0.9 (0.9)	Sertraline did not produce significant mean improvement on the score of the CSDD or Gestalt Scale at 8-week (Repeated measure ANOVA with LOCF). CSDD G1: 3.5 (2.1) G2: 4.4 (2.0) Gestalt Scale G1: 0.1 (0.2) G2: 0.6 (0.6)

McKeith Ian 2000 Lancet 2000;356: 2031-36	G1: 12mg rivastigmine G2: Placebo Duration: 20 weeks followed by 3 weeks rest	G1: n=59, mean age 73.9 (6.5) G2: n=61, mean age 73.9 (6.4)	Probable Lewy-body dementia (clinical diagnosis)	with mild to moderately-severe dementia (MMSE>9)	Not specified	Not shown	NPI-apathy did not worsen on treatment.
Raskind MA 1999 J Clin Psychiatry 60:318-325	G1: metrifonate (50 mg/daily) G2: placebo Duration: 26 weeks	G1: N = 177, mean age 74.6 (8.3) G2: N = 87, mean age 74.5 (7.5)	probable AD (NINCDS-ADRDA) modified Ischemia Scale scores <4,	MMSE 10-26	Excluded current MDD (DSM-IV)	Not shown	Changes from baseline to endpoint on NPI apathy G1: -0.25 (0.67) G2: 0.2 (2.8) P>0.05
Kaufer D 1998 Dement Geriatr Cogn Disord.9 Suppl 2:8-14.	G1 : metrifonate (0.65 mg/kg(30-60mg)) G2 : placebo Duration: 26-week	G1 : n=273 G2 : n=135 Age: not shown	probable AD (NINCDS/ADRD A) (modified Hachinski Ischemia Scale scores <4)	MMSE 10-26	Not specified	Not shown	Mean change of NPI-depression (least-square mean change) G1: 0.14 G2: 0.62 Mean difference between G1 and G2 (P=0.02, ANOVA).
Roth M 1996 Br J Psychiatry. 168: 149-57.	G1: moclobemide (400 mg/day) G2: placebo Duration: 6 weeks	G1+G2 n=511, age 74.4 (8.5)	dementia (DSM-III)	MMSE 10-27 G1+G2 20.2 ± 4.8	Clinical Depression (476 of 511 met major depressive episode (DSM-III))	GDS ≥ 5 HAM-D ≥ 14 G1+G2:HAM-D 24.5 ± 5.3	Moclobemide produced significantly greater mean improvement on the score of the HAMD-17. G1: -12.6 G2: - 9.1 P<0.001 (t-test)

Petracca G 1996	<p>G1: Clomipramine (25mg/day to 100mg/day) -Placebo</p> <p>G2: Placebo- Clomipramine (25mg/day to 100mg/day)</p>	<p>G1: n=11, Age 71.5 ± 7.2</p> <p>G2: n=10, Age 72.4 ± 7.3</p>	<p>Probable AD (NINCDS- ADRDA)</p>	<p>MMSE scores ≥10</p> <p>G1:21.0 ± 5.5</p> <p>G2:22.1 ± 6.9</p>	<p>either dysthymia or major depression (DSM-III- R)</p>	<p>HAM-D score >10</p> <p>G1:17.7 ± 6.6</p> <p>G2:17.3 ± 5.4</p>	<p>HAM-D score decreased on both clomipramine and placebo, but clomipramine was significantly more effective than placebo during the first 6-week treatment period. Patients started on clomipramine maintained improvement during the washout and placebo periods, whereas patients started on placebo worsened during the washout (period treatment assignment × drug × time interaction, p<0.0001). Patient on clomipramine showed significant lower MMSE score overall than patients on placebo (P<0.01).</p>
--------------------	---	---	--	--	--	---	---

<p>Parnetti L 1995</p> <p>Acta Neurol Scand. 92:135- 40.</p>	<p>G1: I.M Posatirelin 10 mg/day + 30 days follow-up placebo G2: I.M citicoline 500 mg/ day + 30 days follow-up placebo G3: I.M ascorbic acid (inactive drug) 100 mg/day + 30 days follow-up placebo</p> <p>Duration: 2 weeks oral placebo + 90 days intervention + 30 days follow-up placebo</p>	<p>G1: n=74 G2: n=70 G3: n=70 Age 65-85 years</p>	<p>Probable AD (NINCDS- ADRDA)</p>	<p>MMSE 11-20</p>	<p>Not specified</p>	<p>Hamilton Depression Scale score ≤ 22</p>	<p>At the end of treatment, adjusted mean values of GBS subscale and factors scores showed an improvement in the posatirelin group compared to citicoline and/or ascorbic acid,- motor impairment (1.1, p< 0.025)- intellectual impairment (1.8, p < 0.025)- Emotional impairment (1.5, p < 0.025)- orientation and memory impairment (1.9, p < 0.025)- Impaired ability to perform ADL (1.1, p < 0.025)- Impaired attention and motivation (1.7, p < 0.025)</p>
--	---	---	--	-------------------	--------------------------	---	--

<p>Nyth AL 1990 Br J Psychiatry. 157: 894-901.</p>	<p>G1: citalopram (20 or 30mg /day) G2: Placebo Duration: 4 weeks</p>	<p>G1: n=44 G2: n=45 mean age 77.6</p>	<p>AD, SDAT and VD (DSM-III)</p>	<p>Patient with server dementia were not included. Less than 5 points on items M1 and M2 of the GBS scale. I1<6, I2<6 and I3<6 in GBS I4<4 in GBS I5<5 in GBS</p>	<p>Not specified</p>	<p>GBS-item 25 (depressed mood)G1: 1.15G2: 0.52MADRS G1: 8.31G2: 7.69</p>	<p>GBS-item 25 (depressed mood) at 4 weeksG1: 0.52G2: 0.56MADRS G1: 6.12G2: 6.90Changes in two depression measures from baseline are significant in G1 (P<0.01 and P<0.05 respectively, paired t-test), not G2.</p>
<p>Reifler BV 1989 Am J Psychiatry 146: 45-49</p>	<p>G1: Imipramine (initiated at 25 mg/day, increased weekly, generally in 25-mg increment, until there was evidence of therapeutic response or side effects prevented further increments. G2: Placebo</p>	<p>G1: n=13 G2: n=15 Age ?</p>	<p>AD or Primary degenerative dementia (DSM-III)</p>	<p>MMSE ≤25</p>	<p>MDD (DSM-III)</p>	<p>HAM-D17≥15</p>	<p>The rate of improvement was comparable for the depressed subjects, regardless of treatment condition (repeated measures ANOVA).</p>

I-4 認知症の抑うつと無気力に対する非薬物的介入研究のレビュー

研究分担者 大庭 輝 大阪大学大学院人間科学研究科 助教

A. 研究目的

認知症の抑うつと無気力は認知症で頻繁にみられる症状であるが、その治療や対応は医療、福祉従事者にとって困難を伴うことが多い。抑うつと無気力はそれぞれ感情障害と動機づけ障害という概念的な違いがあるが、いずれにおいても様々な非薬物療法が実施されている。そこで、本研究では抑うつと無気力に対する非薬物的介入に関するシステマティックレビューを行い、抑うつと無気力に対する効果的な介入方策を構築するための知見を得ることを目的とした。

B. 研究方法

2020年9月25日にPubMed、Scopus、CHINAHL、PsycInfo、Web of Scienceの5つのデータベースを用いて文献検索を行った。抑うつ及び無気力に関する先行研究^(1,2)を参考にし、(“dementia” OR “Alzheimer” OR “cognitive impairment”) AND (“depression” OR “depressive symptom” OR “Apathy” OR “Abulia” OR “amotivation” OR “passivity”) AND “non-pharmacological” AND (“training” OR “rehabilitation” OR “treatment” OR “therapy” OR “intervention” OR “trial” OR “management”)のキーワードで検索を行った。

研究の適格基準は①認知症もしくは軽度認知障害を対象としていること、②抑うつ、無気力いずれかについて量的な尺度で評価されていること、③無作為化比較による介入であること、の3点であった。

各研究における介入効果の評価は、①統制群の介入が日常のかかわりの継続である場合は介入群の結果に基づいて評価し、②統制群も何かしらの介入を行っている場合は研究目的によらずそれぞれの介入について評価した。また、③介入群では

抑うつや無気力の尺度得点に変化がないが(維持)、統制群では悪化していた場合、すなわち機能が維持されている場合には効果的である、④抑うつとアパシー双方への効果も測定している場合は、いずれかの尺度得点が改善していれば効果的であると評価した。

(倫理面への配慮)

本研究はすでに出版された文献の検討であるため倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

総抽出文献数は1,113件であった。このうち、データベース間でタイトルが重複したもの及びレビュー論文を除外したところ、297件となった。これらの文献のアブストラクトを研究者2名が独立して確認し、抑うつと無気力を対象としていない研究を除外した。なお、2名の意見が一致しない場合には除外せず、結果として58件に絞った。これらの文献について全文を確認し、最終的に無作為化比較による介入研究20件を分析対象とした(図1、表1)。

抽出された文献のうち、抑うつは19件(95%)の研究⁽³⁻²¹⁾で評価されており、無気力は7件(35%)の研究^(8,10,11,16-18,22)で評価されていた。抑うつの評価で最

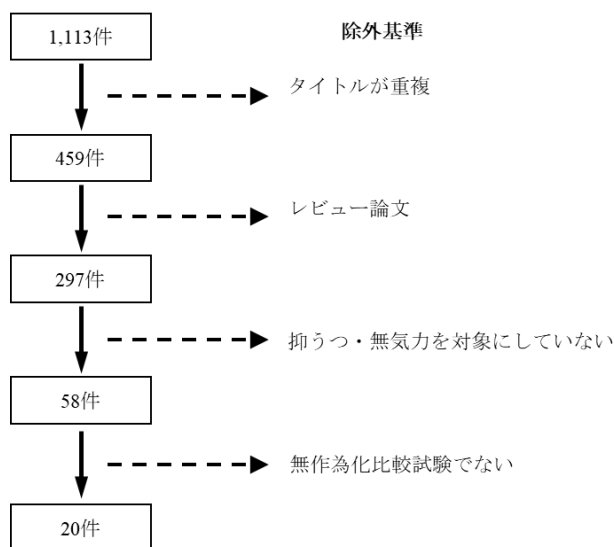


図1 システマティックレビューのプロセス

も使用されていた尺度は Geriatric Depression Scale (GDS)が 11 件 (57.9%) の研究で用いられ^(3,6-9,13,14,16-18,20)、無気力は Neuropsychiatric Inventory (NPI)が 5 件 (71.4%) の研究で用いられていた^(8,10,11,17,18)。1 件⁽¹¹⁾は NPI を使用していたが、無気力に関する結果の記載はなかった。

多くの研究は軽度認知障害や軽度から中等度の認知症をターゲットにしていた。介入期間は 6 週間⁽²¹⁾から 18 か月⁽¹⁴⁾であり、介入は週 1 回から週 5 回まで行われていた。介入の実施者は作業療法士や看護師、心理療法士、ボランティアなどであった。1 回の介入時間は 15 分⁽¹⁰⁾から 150 分⁽²⁰⁾であった。

介入の効果が見られなかった研究は 6 件 (30%)^(3,4,7-9,11)であり、いずれも抑うつは対象としていたが、無気力も対象にしていたのは 1 件⁽⁸⁾であった。これらの研究の対象者は、軽度認知障害が 3 件^(3,7,9)、軽度～中等度の認知症が 3 件^(3,4,11) (1 件はいずれも対象としていた)、家族介護者を対象にしたものが 1 件⁽⁸⁾であった。これらの研究で用いられた介入法は 4 件 (66.7%) が認知リハビリテーション、認知療法、認知的側面に焦点を当てた認知刺激療法であった^(3,4,7,9)。その他について、1 件 (16.7%) は介護者への教育的介入であり⁽⁸⁾、1 件 (16.7%) は回想法を用いていた⁽¹¹⁾。

一方、効果的と判定された 14 研究 (70%)^(5,6,10,12-22)で用いられていた介入法はマインドフルネスセラピー⁽²⁰⁾や音楽療法^(6,13)、作業療法⁽¹⁰⁾、回想法⁽¹⁷⁾、太極拳^(12,18)、芸術療法⁽¹⁶⁾など多様であった。

D. 考察

抑うつに比べて無気力を対象とした介入研究は少ないことが示された。抑うつは感情の障害であり、一方無気力は動機づけの障害であるという違いがある。また、無気力における動機づけの障害は感情面や行動面、認知面に及ぶとされる。多領域における動機づけの障害が非薬物的介入への志向性を阻害するために、介入に乗せることが難しいのかもしれない。

認知症に対する非薬物療法は、1. 認知、2. 刺激、3. 行動、4. 感情の 4 つに分類される⁽²³⁾。認知に焦点を当てたアプローチは主に高次脳機能を活用することが求められるが、抑うつや無気力の症状が高次脳機能を阻害している可能性が推測される。すなわち、抑うつや無気力により能動的な認知機能の活用が困難となり、認知リハビリテーションや認知トレーニングの効果が得られなくなっている可能性がある。一方、回想法は感情に焦点を当てたアプローチとされ、音楽療法や作業療法、太極拳は刺激に焦点を当てたアプローチである。介入期間や介入方法は多様であったが、感情的、身体活動による刺激の方が認知に焦点を当てるよりも効果が得られやすいと考えられる。

効果測定時における指標について、GDS は高齢者の抑うつの評価に焦点を当てているが、NPI は高齢者の無気力のみにも焦点を当てているわけではない。特に無気力を精査するためには、NPI をベースに用いると同時に、Apathy Evaluation Scale⁽²⁴⁾など無気力の評価に特化した尺度を用いることも考慮する必要がある。

先行研究で行われていた非薬物的介入では、軽度認知障害や軽度～中等度の認知症を対象としているものが多かった。重度を対象とした報告が少ない理由の一つとして出版バイアスの影響、つまり重度の認知症を対象とした研究は効果が見られにくく発表されていない可能性がある。少なくとも、認知症の抑うつや無気力に対して早期段階での介入を考慮することは有効性が高いことが推測される。

E. 結論

認知症の抑うつや無気力に対する非薬物的介入としては、認知に焦点を当てたアプローチよりも、感情や刺激に焦点を当てたアプローチの方が有効である可能性が示唆された。これは感情障害としての抑うつや、動機づけの障害としての無気力という双方の概念的定義を考慮しても矛盾しないと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

引用文献

1. Theleritis C, Siarkos K, Politis AA, Katirtzoglou E, Politis A. A systematic review of non-pharmacological treatments for apathy in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(2):e177–92.
2. Chan JYC, Chan TK, Kwok TCY, Wong SYS, Lee ATC, Tsoi KKF. Cognitive training interventions and depression in mild cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Age Ageing*. 2020;49(5):738–47.
3. Alves J, Alves-Costa F, Magalhães R, Gonçalves ÓF, Sampaio A. Cognitive stimulation for Portuguese older adults with cognitive impairment: A randomized controlled trial of efficacy, comparative duration, feasibility, and experiential relevance. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014;29(6):503–12.
4. Bergamaschi S, Arcara G, Calza A, Villani D, Orgeta V, Mondini S. One-year repeated cycles of cognitive training (CT) for Alzheimer’s disease. *Aging Clin Exp Res*. 2013;25(4):421–6.
5. Olsen C, Pedersen I, Bergland A, Enders-Slegers MJ, Patil G, Ihlebæk C. Effect of animal-assisted interventions on depression, agitation and quality of life in nursing home residents suffering from cognitive impairment or dementia: a cluster randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(12):1312–21.
6. Pérez-ros P, Cubero-plazasa L, Mejias-serrano T, Cunha C, Martinez-a-nau FM. Preferred Music Listening Intervention in Nursing Home Residents with Cognitive Impairment : A Randomized Intervention Study. *J Alzheimer’s Dis*. 2019;70:433–42.
7. Gomez-Soria I, Peralta-Marrupe P, Plo F. Cognitive stimulation program in mild cognitive impairment a randomized controlled trial. *Dement e Neuropsychol*. 2020;14(2):110–7.
8. Reverté-villarroya S, Zaragoza-brunet J, Matamoros-obiol C, Inglada-garcía E, Escalante-arroyo S, Forcadell-ferreres E, et al. Individual therapeutic-cognitive intervention of the psychological and behavioural symptoms of patients with dementia (PRESTA study) &. 2020;106(C).
9. Schmitter-Edgecombe M, Dyck DG. Cognitive rehabilitation multi-family group intervention for individuals with mild cognitive impairment and their care-partners. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014;20(9):897–908.
10. Treusch Y, Majic T, Page J, Gutzmann H, Heinz A, Rapp MA. Apathy in nursing home residents with dementia: Results from a cluster-randomized controlled trial. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2015;30(2):251–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.02.004>
11. Van Bogaert P, Tolson D, Eerlingen R, Carvers D, Wouters K, Paque K, et al. SolCos model-based individual reminiscence for older adults

- with mild to moderate dementia in nursing homes: a randomized controlled intervention study. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2016 Nov 1;23(9–10):568–75.
12. Wang W, Sawada M, Noriyama Y, Arita K, Ota T, Sadamatsu M, et al. Tai Chi exercise versus rehabilitation for the elderly with cerebral vascular disorder: A single-blinded randomized controlled trial. *Psychogeriatrics*. 2010;10(3):160–6.
 13. Pongan E, Tillmann B, Leveque Y, Trombert B, Getenet JC, Auguste N, et al. Can Musical or Painting Interventions Improve Chronic Pain, Mood, Quality of Life, and Cognition in Patients with Mild Alzheimer’s Disease? Evidence from a Randomized Controlled Trial. *J Alzheimer’s Dis*. 2017;60(2):663–77.
 14. Brooker DJ, Argyle E, Scally AJ, Clancy D. The Enriched Opportunities Programme for people with dementia: A cluster-randomised controlled trial in 10 extra care housing schemes. *Aging Ment Heal*. 2011;15(8):1008–17.
 15. Fernández-Calvo B, Contador I, Ramos F, Olazarán J, Mograbi DC, Morris RG. Effect of unawareness on rehabilitation outcome in a randomised controlled trial of multicomponent intervention for patients with mild Alzheimer’s disease. *Neuropsychol Rehabil*. 2015;25(3):448–77.
 16. Hattori H, Hattori C, Hokao C, Mizushima K, Mase T. Controlled study on the cognitive and psychological effect of coloring and drawing in mild Alzheimer’s disease patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11(4):431–7.
 17. Hsieh CJ, Chang C, Su SF, Hsiao YL, Shih YW, Han WH, et al. Reminiscence group therapy on depression and apathy in nursing home residents with mild-to-moderate dementia. *J Exp Clin Med [Internet]*. 2010;2(2):72–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1878-3317\(10\)60012-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1878-3317(10)60012-5)
 18. Huang N, Li W, Rong X, Champ M, Wei L, Li M, et al. Effects of a Modified Tai Chi Program on Older People with Mild Dementia: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimer’s Dis*. 2019;72(3).
 19. Lai FH yin, Yan EW hung, Tsui WS, Yu KK ying. A randomized control trial of activity scheduling for caring for older adults with dementia and its impact on their spouse caregivers. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020 Sep 1;90.
 20. Larouche E, Hudon C, Goulet S. Mindfulness mechanisms and psychological effects for aMCI patients: A comparison with psychoeducation. *Complement Ther Clin Pract*. 2019;34.
 21. Lin R, Chen HY, Li H, Li J. Effects of creative expression therapy on chinese elderly patients with dementia: An exploratory randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:2171–80.
 22. Valentí Soler M, Agüera-Ortiz L, Olazarán Rodríguez J, Mendoza Rebolledo C, Pérez Muñoz A, Rodríguez Pérez I, et al. Social robots in advanced dementia. *Front Aging Neurosci*. 2015;7(JUN).
 23. Work Group on Alzheimer’s Disease and Other Dementias. Practice guideline for the greatment of patients with Alzheimer’s disease and other dementias of late life Second Edition. American Psychiatric Association. 2007.
 24. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*. 1991;38(2):143–62.

表 1. 抑うつと無気力に対する非薬物的介入の効果検証研究の概要

Author	Participants	Scale	Group	Duration	Session time	Result	Conductor	Evaluation
Alves et al. (3)	Patients with MCI and mild to moderate dementia IG: n = 10 CG: n = 7	Depression Geriatric Depression Scale Apathy Not measured	IG: Standard intervention group of CST CG: Waiting list (No intervention except for the usual care, crossover) →IG2: received Brief intervention at M3	IG: 1.5 months IG2: 1 month	IG: Three sessions/week, 1hour, all 17 session IG2: Three sessions/week, a hour, all 11 session	Depression Baseline (M1) IG: 11.3±5.3 CG: 9±4.87 M2-M1 (Changed score, p = 0.84) IG: 0.20±4.96 CG: 0.14±2.41 IG2 M1→M2→M3 (p = 0.24) 9.67±4.97→9.33±6.15→7.00±3.23	One psychologist and two therapeutic assistants	ineffective
Bergamaschi et al. (4)	Mild to moderate AD patients, all participants have taken a donepezil. IG: n = 16 CG: n = 16 Cognitive status IG: 20.25±2.95	Depression Cornell Scale for Depression in Dementia Apathy Not measured	IG: Cognitive training CG: multiple sessions of non-specific cognitive activities	1 year	20 sessions 2h/day, 5 times/weeks	Depression (p = n.s.) T0 IG: 29.37±4.47 CG: 27.19±8.28 T1 IG: 30.44±4.87 CG: 26.75±7.73	Expert neuropsychologist	ineffective

	CG: 21.94±2.01 Measure: MMSE							
Olsen et al. (5)	Residents with dementia or cognitive deficit IG: n = 25 (dementia, 80%) CG: n = 26 (dementia, 100%) Cognitive status IG: 13.80±6.61 CG: not described	Depression Cornell Scale for Depression in Dementia Apathy Not measured	IG: Animal assisted activities CG: usual care	12 weeks (3 months)	30-min session, twice/week	Depression Pre-test (T0) IG(n = 23): 8.35±4.65 CG (n = 26): 6.88±4.70 Post-test (T1) IG(n = 22): 7.86±4.42 CG (n = 25): 8.28±5.62 Follow-up (T2) IG(n = 22): 7.41±5.01 CG (n = 24): 9.58±6.61 T1-T0: p = 0.171 T2-T0: p = 0.037	A qualified dog handler	effective

Pérez-Ros et al. (6)	Residents with dementia in the nursing home IG: n = 47 CG: n = 72 Cognitive status IG: 17.17±9.31 CG: 18.75±12.41	Depression 15-items Geriatric Depression Scale Cornell Scale for Depression in dementia	IG: preferred music listening CG: occupational therapy programs with no music-based intervention	8 weeks	5 times/week, 60 min	Depression (GDS) Pre IG:8.31±5.78 CG: 9.77±6.98 Post IG:8.27±5.86 CG: 11.55±6.56 Mean difference (p < 0.01) IG: -0.04 CG: 1.77 Depression (CSDD) Pre IG:5.00±4.53 CG: 8.03±5.89 Post IG:5.29±4.63 CG: 7.36±5.07 Mean difference (p = n.s.) IG: 0.29 CG: -0.66	Volunteer nurses not employed in the nursing home	effective
-------------------------	--	--	---	---------	----------------------	--	---	-----------

Gomez-Soria et al. (7)	<p>People with mild cognitive impairment IG: n = 54 CG: n = 68</p> <p>Cognitive status at pre-test IG: 25.91±1.03 CG: 25.62±1.02 Measures: MMSE</p>	<p>Depression 15-item Geriatric Depression Scale</p> <p>Apathy Not measured</p>	<p>IG (n = 54): Cognitive stimulation</p> <p>CG (n = 68): No intervention</p>	10 Weeks	10 session 45 min/week	<p>Depression</p> <p>Pre-test IG: 2.93±2.60 CG: 3.14±2.89</p> <p>Post-test IG: 2.83±2.97 CG: 3.62±3.35</p> <p>6-month post-test IG: 2.13±1.86 CG: 3.12±3.52</p> <p>Post-test vs Pre-test IG: -0.12±1.91 CG: 0.13±2.73 IG-CG: -0.25 (p = 0.600)</p> <p>6-month post- test vs Pre-test IG: -0.73±2.82 CG: -0.39±2.64 IG-CG: -0.34 (p = 0.600)</p>	Two occupational therapist	ineffective
------------------------	--	---	---	----------	---------------------------	---	----------------------------	-------------

<p>Reverté-Villarroya et al. (8)</p>	<p>Patients with dementia and their caregivers IG: n = 13 CG: n = 15</p> <p>Cognitive status IG: 16.92±7.48 CG: 16.53±5.02 Measure: MMSE</p>	<p>Depression 30-items Geriatric Depression Scale</p> <p>Neuropsychiatric Inventory-10</p> <p>Apathy Neuropsychiatric Inventory-10</p>	<p>IG: Routine clinical practice and educational nursing education in the family caregivers (consultation and telephones).</p> <p>CG: Routine clinical practice</p>	<p>90 days (3 months)</p>	<p>Face-to-face intervention: 90 - 120 min</p> <p>telephone intervention: 30min</p>	<p>Depression (GDS) (p = .000)</p> <p>Visit 1 IG: 4.85±0.68 CG: 5.07±0.88</p> <p>Visit 5 IG: 5.08±0.76 CG: 5.07±0.88</p> <p>Depression (NPI) (p = .013)</p> <p>IG Visit 1: 4 (30.8%) Visit 5: 3 (23.1%) resolved, 4 (30.8%) unchanged</p> <p>CG Visit 1: 3 (20.0%) Visit 5: 1 (6.7%) resolved, 3 (20.0%) unchanged, 2 (13.3%) worsened</p> <p>Apathy (p = .003)</p>	<p>Two expert nurses</p>	<p>ineffective</p>
--------------------------------------	---	--	---	---------------------------	---	--	--------------------------	--------------------

						<p>IG</p> <p>Visit 1: 7 (53.8%)</p> <p>Visit 5: 8 (61.5%)</p> <p>Unchanged</p> <p>CG</p> <p>Visit 1: 8 (61.5%)</p> <p>Visit 5: 1 (7.1%)</p> <p>resolved, 1 (7.1%)</p> <p>unchanged, 6 (35.8%)</p> <p>worsened</p>		
Schmitter-Edgecombe et al. (9)	<p>CDR0.5 or 1 with TICS >24</p> <p>IG: n = 23</p> <p>CG: n = 23</p> <p>Cognitive status</p> <p>IG: 32.00±3.16</p> <p>CG: 33.18±4.27</p> <p>Measure: TICS</p>	<p>Depression 15-items Geriatric Depression Scale</p> <p>Apathy</p> <p>Not measured</p>	<p>IG (n = 23): Cognitive rehabilitation techniques with multi-family group</p> <p>CG (n = 23): Standard care</p>	10 weeks	two sessions/week, 120min	<p>Depression</p> <p>Pre-test</p> <p>IG: 3.27±2.84</p> <p>CG: 2.17±2.72</p> <p>Post-test (p = n.s)</p> <p>IG: 2.77±3.65</p> <p>CG: 2.89±3.04</p>	Trained clinicians	ineffective
Treusch et al. (10)	<p>Patients having dementia with apathy</p> <p>IG: n = 67</p> <p>CG: n = 50</p>	<p>Depression</p> <p>Dementia</p> <p>Mood</p> <p>Assessment</p> <p>Scale (DMAS)</p>	<p>IG: Occupational therapy in form of a "biographically</p>	10 months	once/week, 15 min	<p>Apathy</p> <p>Baseline (t1, n = 117, p = 0.17)</p> <p>IG: 50.01±11.17</p> <p>CG: 47.38±8.87</p>	an occupational therapist and a sport therapist	effective

	<p>Cognitive status IG: 11.92±11.17 CG: 14.08±8.50 Measure: MMSE</p>	<p>Apathy Apathy Evaluation Scale Neuropsychiatr -ic Inventory apathy item</p>	<p>orientated mobilization" CG: No special intervention</p>			<p>Post-intervention (t2, n = 90, p = 0.10) IG: 50.13±10.06 CG: 53.92±11.38 Follow-up (t3, n = 76, p = 0.90) IG: 55.20±10.33 CG: 54.91±11.06 t2-t1 (p = 0.01) :IG, maintained; CG worsened t3-t2 (p = 0.03): IG worsened, CG, maintained t3-t1 (p = 0.77)* Both worsened</p>		
<p>Van Bogaert et al. (11)</p>	<p>Mild to moderate dementia of two nursing home residents IG: n = 29 CG: n = 31 Cognitive status IG: 15 (12.5 to 20)</p>	<p>Depression Cornell Scale for Depression in Dementia Apathy Neuropsychiatr -ic Inventory (But not be described the</p>	<p>IG: Standardized individual reminiscence intervention based on SolCos model CG: usual care</p>	<p>8 weeks</p>	<p>two times/week, 45 min/session</p>	<p>Depression Pre-session IG: 5 (2 to 8) CG: 3 (1 to 5) Post-session IG: 2 (0.5 to 3) CG: 3 (1 to 6) Delta score = -4 (-5.5 to</p>	<p>Trained 18 nursing home volunteers</p>	<p>ineffective</p>

	CG: 18 (15 to 22) Measure: MMSE	result of apathy)				0.5, p <.05) Linear regression analysis b = -2.37, t (55) = -1.953, 95% CI [-4.81, 0.06], p = 0.056 Apathy Not described		
Wang et al. (12)	Patients with cerebral vascular disorder IG: n = 16 CG: n = 13 Cognitive status MMSE >= 20 (those who scored under 20 were excluded)	Depression 60-items General Health Questionnaire; severe depression subscales Apathy Not measured	IG: Tai Chi exercise CG: Rehabilitation	12 weeks	IG: once/week, 50 min CG: once/week, 80 min	Depression Pre IG: 2.13±2.17 CG: 1.33±1.72 Post IG: 0.73±0.80 CG: 1.17±1.53 Time*Group: F = 6.143, p = 0.02	Not described	effective

<p>Pongan et al. (13)</p>	<p>Patients with mild Alzheimer's disease IG (n = 31) CG (n = 28)</p> <p>Cognitive status IG: 25.07±2.26 CG: 24.18±2.72</p> <p>Measure: MMSE</p>	<p>Depression 30-items Geriatric Depression Scale Apathy Not measured</p>	<p>IG: Singing Intervention (SI) CG: Painting Intervention (PI)</p>	<p>12 weeks</p>	<p>two hours</p>	<p>Depression (Interaction Time*Group: p = .001) Baseline (p = 0.68) IG: 8.81±5.99 CG: 8.79±6.23</p> <p>12 weeks follow up IG: 9.48±6.39 CG: 6.82±5.60</p> <p>16 weeks follow up IG: 8.96±6.40 CG: 7.941±5.69</p>	<p>IG (SI): a professional Choir conductor accompanied by a psychologist CG (PI): a painting teacher accompanied by a psychologist</p>	<p>effective</p>
<p>Brooker et al. (14)</p>	<p>Residents with dementia Baseline IG: n = 144 CG: n = 149</p> <p>After 18 months IG: n = 102 CG: n = 97</p>	<p>Depression 15-items Geriatric Depression Scale Apathy Not measured</p>	<p>IG: Enriched opportunities Programme (EOP) CG: Project sport worker coach</p>	<p>18 months</p>	<p>Usual</p>	<p>Depression Baseline IG: 6.3±0.5 CG: 5.3±0.4</p> <p>6 month IG: -1.6±0.3 (-25%, p < 0.001) CG: -0.3±0.3 (-6%, p = 0.35)</p>	<p>Trained Staff of EOP</p>	<p>effective</p>

	<p>Cognitive status IG: 18.8±7.2 CG: 19.5±8.2 Measure: MMSE</p>					<p>12 month IG: -1.6±0.3 (-25%, p < 0.001) CG: -0.8±0.4 (-15%, p = 0.024)</p> <p>18 months IG: -2.3±0.4 I(-37%, p < 0.001) CG: -0.5±0.4 (-9%, p = 0.19)</p>		
<p>Fernández-Calvo et al. (15)</p>	<p>Patients with mild Alzheimer's disease IG: n = 25 CG: n = 30</p> <p>Cognitive status IG: 21.32±1.38 CG: 22.02±1.80 Measure: MMSE</p>	<p>Depression Cornell Scale for Depression in Dementia</p>	<p>IG: Multi Intervention Programme CG: waiting list</p>	<p>16 weeks</p>	<p>3 sessions/week, 90min Total 48 session</p>	<p>Depression Baseline IG: 8.32±2.14 CG: 7.83±1.98</p> <p>After intervention IG: 7.44±2.10 CG: 11.13±2.09 EMMD - 0.17 (-2.80, .220)</p>	<p>Occupational therapist</p>	<p>effective</p>
<p>Hattori et al. (16)</p>	<p>Patients with Alzheimer's disease IG: n = 20 CG: n = 19</p>	<p>Depression 30-items Geriatric</p>	<p>IG: Art therapy CG: Calculation drill</p>	<p>12 weeks</p>	<p>once/week, 45 min instruction: 15 min</p>	<p>Depression Pre-post IG: 4.3±2.8→3.8±3.0 (p = 0.294)</p>	<p>Speech therapist, and industrial</p>	<p>effective</p>

	<p>Cognitive status IG:24.6±3.4 CG: 22.3±2.7 Measure: MMSE</p>	<p>Depression Scale Apathy Starkstein Apathy Scale Japanese version</p>				<p>CG: 2.3±1.8→3.8±1.4 (p = 0.466) Apathy Pre-post IG: 15.9±7.1→12.7±6.1 (p = 0.014) CG: 13.0±4.7→11.9±6.7 (p = 0.090)</p>	designer and artist	
Hsieh et al. (17)	<p>Two private nursing home residents IG: n = 29 CG: n = 32 Cognitive status mild dementia (67.2%) Clinical Dementia Rating</p>	<p>Depression 15-items Geriatric Depression Scale Apathy Apathy Evaluation Scale, Clinician administered Both Neuropsychiatric Inventor</p>	<p>IG: Reminiscence Group Therapy CG: not described</p>	12 weeks	12 session 40-50min/week	<p>Pre→Post Depression (GDS) z = -2.99, p = 0.003 IG: 7.79±1.83→6.41±1.43 CG: 7.41±1.78→7.66±2.06 Apathy Behavior (AES) z = -3.10, p = 0.002 IG: 9.55±1.57→8.14±1.57 CG: 8.94±2.50→8.40±3.77 Depression (NPI) z = -2.20, p = 0.028</p>	Nurse initiated intervention	effective

						IG: 2.83±4.06→1.11±1.78 CG: 1.97±3.83→2.06±3.86		
Huang et al. (18)	Diagnosed with dementia and CDR <2 IG: n = 36 CG: n = 38 Cognitive status IG: 20.73±6.57 CG: 20.80±5.16 Measure: MMSE	Depression Geriatric Depression Scale Apathy Neuropsychiatric Inventory (unknown subscale score)	IG: Tai Chi exercise CG: only routine treatments and personalized daily care	10 months	Three times/week, 20 min	Depression baseline IG: 4.83±2.57 CG: 4.95±1.93 5 month IG: 4.44±2.83 CG: 5.84±3.25 10 month IG: 2.44±1.04 CLT: 5.37±1.89 p: IG: baseline-10month (< .05, d = 0.35) 10month: IG-CG (< .05, d = 0.87)	Professional therapists	effective

Lai et al. (19)	<p>Older adults with dementia and caregivers IG: n = 50 CG: n = 50</p> <p>Cognitive status IG: 18.06+.52 CG: 18.16+.64 Measures: MoCA</p>	<p>Depression Revised memory and behavior problem checklist (RMBPC)</p> <p>Apathy Not measured</p>	<p>IG: dementia care education activity scheduling</p> <p>CG: usual demeneta care education</p>	12 weeks	Not described	<p>Depression Baseline IG: 20.87+5.56 CG:21.07+5.64</p> <p>After intervention IG: 18.3+4.47 CG: 20.7+5.7</p> <p>Between group difference: p < .05, cohen's d = .47</p> <p>Within group dfifferences p < .05, cohen's d = .50</p>	Occupation-al therapist	effective
Larouche et al. (20)	<p>Older adults with amnesic MCI</p> <p>MBI: n = 23 PBI: n = 22</p> <p>Cognitive status MBI: 24.3±2.7 PBI: 24.3±2.5 Measure: MoCA</p>	<p>Depression 30-items Geriatric Depression Scale</p> <p>Apathy Not measured</p>	<p>INT1: Mindfulness-based intervention (MBI)</p> <p>IG2: Psychoeducation - based intervention (PBI)</p>	8 weeks	eight sessions/150 min (two and a half hours)	<p>Depression (adjusted measn and SE)</p> <p>Pre MBI: 8.2±1.2 PBI: 7.7±11.2</p> <p>Post MBI: 7.1±1.2 PBI: 6.0±1.2</p> <p>Follow up MBI: 6.6±1.2 PBI: 6.2±1.2</p> <p>Time effect (p = .033)</p>	<p>MBI: co-facilitators who hold the MBCT instructor</p> <p>PBI: co-facilitators trained in clinical neuropsych-ology</p>	effective

						Condition effect (p = .652) Time * Condition (p = .864)		
Lin et al. (21)	<p>Persons with dementia living in the long-term care facilities</p> <p>IG: n = 43 CG: n = 48</p> <p>Cognitive status IG: 18.72±4.85 CG: 18.40±5.13 Measures: MMSE</p>	<p>Depression Cornell Scale for Depression in Dementia</p> <p>Apathy Not measured</p>	<p>IG: Creative Expression (CE) therapy Procedure: warm up: 10 min CE program: 30 min discussion: 5-10 min conclusion: 5 min</p> <p>CG: Standard Cognitive training (SC)</p>	6 weeks	twice/week, 1 hour each	<p>Depression</p> <p>Baseline (p = 0.085) IG: 3.79±2.57 CG: 5.04±4.03</p> <p>Post intervention (group; p = 0.06, time; p = 0.001 for IG, p = 0.015 for CG) IG: 2.26±2.49 CG: 3.44±3.26</p>	Psychotherapist (One leader and two facilitator)	effective

						Follow up (group; p = 0.047, time; p = 0.012 for IG, p = 0,872 for CG) IG: 2.86±2.22 CG: 4.90±6.24		
Valentí Soler et al. (22)	Moderate/severe dementia Phase 1 Nursing home (NH): n = 101 Day care center (DC): n = 20 Phase 2 NH: n = 110 DC: n = 17	Depression Not measured Apathy Neuropsychiatric Inventory the Apathy Scale for Institutionalized Patients with dementia nursing	Phase 1 NH IG: NAO (Humanoid) n = 30 IG2: PARO (Animal) n = 33 CG: n = 38 DC IG: NAO n = 20	3 months	two days/week, 30-40 min	Phase 1 APADEM-NH IG (NAO): -3.55 (p < .05) IG2 (PARO): -2.79 (p < .05) CG: 1.21 (p = n.s.) NPI-Apathy IG (NAO): -2.18 (p < .05) IG2 (PARO): -1.35 (p = n.s)	Certified occupational therapist, physical therapist, and neuropsychologist	effective

		Home version (APADEM- NH) Apathy Inventory	Phase 2 NH IG: Dog (real animal) n = 36 IG: PARO n = 42 CG: n = 32 DC IG2: PARO, n = 17			CG: -0.64 (p = n.s) Phase 2 APADEM-NH IG (DOG): 1.58 (p = n.s) IG2 (PARO): 3.81(p = n.s) CG: 4.44 (p = n.s.) NPI-Apathy IG (DOG): -2.18 (p = n.s) IG2 (PARO): -1.35 (p = n.s) CG: -0.64 (p = n.s) DC Phase 1 AI: - 5.33 (p = n.s) NPI-Apathy: -1.05 Phase 2 AI: 0.06 (p = n.s) NPI-Apathy: -0.24 (p = n.s)		
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Note. IG, Intervention Group; CG, Control Group; MCI, Mild Cognitive Impairment; MMSE, Mini-Mental State Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; TICS, Telephone Interview of Cognitive Status.

I-5 うつを伴う認知症の薬物療法のネットワーク・メタ・アナリシス —既存研究の調査—

A. 研究目的

無気力を伴う認知症と抑うつを伴う認知症に対する最善の治療薬を探索する。本研究事業の初年度の2020年度にシステマティックレビューを行ったが、原則的に、組み入れ基準で、原則的に対象を無作為化による Placebo 研究（実薬と Placebo との比較研究）に限定した。実薬間の比較研究は、いずれか1つの実薬が他の実薬よりも効果があったという結果が得られたとしても、そもそも、その実薬が治療しないことに比べて治療効果があるかという問いには答えを与えないからである。しかし、昨年度のシステマティックレビューでは、無気力を伴う認知症についても、うつを伴う認知症についても、エビデンスレベルの高い Placebo 研究が少なく、治療の最適化に結びつく薬剤の候補が限られてしまうという結果であった。そこで、Placebo 研究と実薬間の比較研究とを統合してメタ分析する統計手法、ネットワーク・メタ・アナリシスに調査を広げることにした。ネットワーク・メタ・アナリシスは、これまで考慮することができなかった実薬間の無作為化比較試験から得られたある実薬の治療効果をメタ分析に加えることが出来る利点がある。また、Placebo 研究がこれまで全くない実薬（例えば薬 A）についても、A と実薬 B との比較研究があって、その B 薬の Placebo 研究があれば、A 薬の治療効果を推定できるという利点がある。

B. 研究方法

うつを伴う認知症の治療については、ネットワーク・メタ・アナリシス論文が既に発表されている (Watt JA 2021)。この論文では、薬物療法と非薬物療法が取り上げられているが、2021年度本厚労科研研究では、Watt 論文の薬物療法に焦点をおいてネットワーク・メタ・アナリシスによるエビデンスを整理した。

C. 結果

Watt 論文では、うつを伴う認知症を大うつ病性障害の有無の2群に分けて治療法を検討していた。研究精度が高く組み入れ基準を満たしたのは大うつ病性

障害によるうつ症状がある認知症（大うつ病性障害有群）が 21 論文で、うつ症状があっても大うつ病性障害は伴わない認知症（大うつ病性障害無群）では 213 論文であった。

Watt らは大うつ病性障害有群については、論文数が少ないこととデータ欠損の割合が大きいため、ネットワーク・メタ・アナリシスもメタアナリシスも行っていない。21 文献中、13 論文が薬物療法の無作為化比較試験で、このうち 3 論文が Placebo を含まない実薬間の比較のみを行った研究であった。21 論文中の残る 8 論文は非薬物療法の無作為化比較試験で、このうちの 1 論文を除いては、非薬物療法は認知症に伴う大うつ病性障害レベルのうつ症状について有効性を示せていなかった。なお、この 21 文献中、9 文献は昨年のシステマティックレビューでヒットした論文であった。

大うつ病性障害無群の 213 論文は、60 論文が薬物療法の論文で、このうち 6 論文は薬物療法と非薬物療法の比較、または薬物療法と非薬物療法を組み合わせた治療法の効果評価の論文であった。効果が評価されていた薬剤は、Antidepressant (escitalopram, mirtazapine, selegiline, venlafaxine, imipramine, sertraline, desipramine, citalopram, fluvoxamine, clomipramine, fluoxetine, amitriptyline, trazodone, paroxetine, bupropion, vortioxetine)、Antihypertensive (nimodipine, propranolol)、Antimicrobial (doxycycline + rifampin)、Antipsychotics (haloperidol, olanzapine, aripiprazole, risperidone, thioridazine, perphenazine, loxapine, pimavanserin)、Cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine)、Dextromethorphan-Quinidine、Etanercept、Hormonal Therapy (estrogen, DDAVP, oxytocin, progesterone)、Lipid lowering、Memantine、Mood Stabilizers (carbamazepine, lithium)、Prednisone、Stimulant (methylphenidate)、Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Inhibitor であった。薬物療法だけの効果を検証した 54 論文で、薬剤の論文数は、表 1 のとおりである。

表1 大うつ病性障害は伴わない認知症のうつ症状への影響を検討した Watt 論文でネットワーク・メタ・アナリシスに用いた薬物療法の論文内訳

Antidepressants	14 論文
Antihypertensive	4 論文
Antimicrobial	1 論文
Antipsychotics	11 論文
Cholinesterase inhibitor	4 論文
Dextromethorphan-Quinidine	1 論文
Etanercept	1 論文
Hormonal Therapy	9 論文
Lipid lowering	1 論文
Memantine	3 論文
Mood Stabilizers	2 論文
Prednisone	1 論文
Stimulant	1 論文
Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Inhibitor	1 論文

ネットワーク・メタ・アナリシスは、計 1843 組（介入群 vs. 介入群、または介入群 vs. Placebo 群）の効果が比較されており、このうち 168 組で、Standardized Mean Difference (SMD)の絶対値が大きく、一方が他方よりも有意に効果があるという結果を与えていた。168 組のうち、75 組の介入群は薬物療法を含んでいた。つまり、比較された介入群は薬物療法だけの場合もあるが、薬物療法と非薬物療法の組み合わせも含まれている。

薬剤のみの効果評価が行われた論文で最も引用数の多かった Antidepressant は、Placebo に対して、有意な SMD を与えなかった。しかし、Antidepressants は単剤で、幾つかの非薬物療法よりも有意に SMD が小さい、つまり治療効果が劣っていることが示されていた。また、他の薬物療法・非薬物療法に Antidepressants が組み合わせられた治療介入は、しばしば他の治療法よりも改善効果が劣っているという結果であった。

Cholinesterase inhibitor を含む介入研究が、大うつ病性障害無群で有意となった介入として、最も数が多かった。ネットワーク・メタ・アナリシスは、Cholinesterase inhibitor は、Placebo との比較で治療効果を示せず、また Cholinesterase inhibitor + antidepressants の組み合わせも Placebo との比較で治療効果を示せなかった。しかし、Cholinesterase inhibitors + Cognitive stimulation（非薬物療法）の組み合わせは、わずかだが Placebo よりも SMD で改善を示しており、多くの薬物療法（Antidepressants、Antihypertensive、Etanercept、Hormonal therapy、Prednisone、Stimulant）との比較では、SMD で明らかかな改善を示した。また、Cholinesterase inhibitors + Cognitive stimulation は、多くの非薬物療法に比較しても SMD 改善に優れていた。なお、213 論文のうち、17 論文は、昨年システマティックレビューでヒットしたものであった。

無気力を伴う認知症の無作為化比較試験については、Pubmed で計 320 件がヒットした。これらからタイトルとアブストラクトを 2 人の研究者が精査し、113 文献をスクリーニングした。これらの文献は全てアクセス可能であった。これらのうち、25 文献が昨年のシステマティックレビューでの検索にヒットしたもので、他の 88 文献は新しい文献であった。

D. 考察

Watt のネットワーク・メタ・アナリシスによりうつを伴う認知症の治療研究は、大うつ病性障害に拠らないうつ症状の研究を対象に実施されていた。Watt 論文は、非薬物療法の有用性の評価にアクセントが置いてまとめられていたが、薬物療法の効果についても報告していた。抗うつ剤は単剤でも、他の薬物療法や非薬物療法との組み合わせでも、うつ症状の改善効果は認められなかった。

認知症のうつ症状には、Cholinesterase inhibitor が有効である可能性があり、単剤での効果は弱い、非薬物療法である cognitive stimulation と組み合わせることで、うつ症状改善効果が増強されていた。なお、Cholinesterase inhibitor と Antidepressants との組み合わせは Placebo との比較で治療効果を認めなかつ

た。
これらの結果は、Cholinesterase inhibitor を使っても使っていないくても、認知症に伴ううつ症状には、抗うつ剤の有効性が低いことを示唆している。Cholinesterase inhibitor は単剤ではなく、Cognitive stimulation と組み合わせることのでうつ症状をより改善する可能性がある。Watt は、Cholinesterase inhibitor + Cognitive stimulation も含めて、非薬物療法が薬物療法よりも有用である可能性を強調しているように見える。しかし、このネットワーク・メタ・アナリシスに選ばれたうつを伴う認知症（大うつ病性障害無群）の無作為化比較試験には、ベースライン時に臨床的に意義のあるうつ症状を有した者が必ずしも選ばれていない可能性がある。213 論文中、1 割弱はベースラインのうつ症状の程度（うつ尺度の平均点など）が不明か軽い（Watt 論文 Supplement Table 4a）。また、213 論文中の 1 割強が Neuropsychiatric Inventory でうつ症状を評価しており、BPSD 研究の 1 指標として得られたうつ症状の変化を検討しただけであって、研究開始時に臨床的に意義のあるうつ症状を有していない者が対象者に含まれていた可能性がある。213 論文を吟味する必要がある。なお、この 213 論文のうち、26 論文（大うつ病性障害有群の 9 論文+大うつ病性障害無群の 17 文献）は、今年のシステマティックレビューでヒットした 55 文献に含まれていたが、今年の 55 文献のうちの残る 29 文献は含んでいなかった。今後、両者の異同を確認する必要がある。また、Antidepressants は、様々なスペクトラムの薬剤を全て 1 つの薬剤として扱っており、抗うつ剤の種類による効果の違いを考慮していない点に注意を払う必要がある。

E. 結論

ネットワーク・メタ・アナリシスにより、Placebo 研究のない薬剤や、直接比較されていない薬剤の効果の違いを評価することが出来る。うつを伴う認知症の治療効果については、ネットワーク・メタ・アナリシスの既報がある。この研究から、Cholinesterase inhibitor を単剤ではなく、非薬物療法の cognitive stimulation との組み合わせに、大うつ病性障害を伴

わない認知症のうつ改善効果のあることが示唆された。抗うつ剤については、改善効果が示されなかった。うつ病ではないうつ状態には、抗うつ剤が必ずしも効かない、あるいは、大うつ病性障害の正確な診断の下、薬剤選択を行うという、実臨床に相応する常識的な結果のように見える。しかし、このネットワーク・メタ・アナリシスは、様々なスペクトラムの抗うつ剤の治療効果の違いを考慮していない。このネットワーク・メタ・アナリシスの結果をもって、抗うつ剤の効果の治療効果を否定することは尚早であろう。また、ネットワーク・メタ・アナリシスに組み入れられた論文のうつ症状を持つ患者が、そもそも臨床的に意義のあるうつ病にかかっている可能性もある。このネットワーク・メタ・アナリシスが組み入れた論文を吟味する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

参考文献

Watt JA, Goodarzi Z, Veroniki AA, Nincic V, Khan PA, Ghassemi M, Lai Y, Treister V, Thompson Y, Schneider R, Tricco AC, Straus SE. Comparative efficacy of interventions for reducing symptoms of depression in people with dementia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Mar 24;372:n532. doi: 10.1136/bmj.n532. PMID: 33762262;

I-6 無気力を伴う認知症の薬物療法のネットワーク・メタ・アナリシスの実施

研究協力者 ヤン・イチ 弘前大学大学院医学系研究科社会医学講座 助手

A. 研究目的

気力は認知症の行動及び心理的症状であり、認知機能の低下、生活品質の低下、及び死亡率の増加と関連がある。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤や向精神性薬といったいくつかの薬剤が潜在的なオプションである。しかし、これらの治療の効果を比較した研究は少数しか存在しない。本研究は、認知症患者における無気力を治療する既存の薬剤の効果を比較することを目指している。

B. 研究方法

ネットワークメタアナリシスが実施され、3つのデータベース (PubMed, Web of Science, 及び Embase) からデータを収集した。

研究の選択基準は以下である：

- (i) 単一の薬物治療をプラセボまたは別の薬物治療と比較した RCTs や、RCTs からのデータを用いたプールされた分析；
- (ii) 参加者が認知症患者であり、AD、VaD、DLB、PD など、あらゆるタイプの認知症が考慮された研究。MCI を含む症候性認知症期を対象とした研究も含めた；
- (iii) NPI-apathy や AES など、無気力ベースの質問票を使用して無気力治療の治療効果を測定した研究；
- (iv) グラフや表など、原稿かでそれぞれのアームのサンプルサイズ、推定差、および介入間のバリエーションがアクセスできる研究。基準と終点情報のみを提供した研究の場合、コクランハンドブックに記載された方法が標準偏差の代入に使用され、相関は 0.5 で設定された。

このメタアナリシスから除外された研究は以下の

通りである：

- (i) 非薬物療法や複合治療を介入として用いた研究；
- (ii) 薬物の耐受性と安全性を評価したが、効果を測定しなかった研究；
- (iii) ランダム化中止デザイン；
- (iv) 英語以外の言語で書かれた原稿。

ランダム効果モデルを用いて治療効果を評価した。標準化平均差 (SMD) 及び標準誤差が計算され、異なる無気力尺度のための治療効果データを統合した。含まれる研究のバイアスのリスクは Risk of bias tools 2 (RoB 2) を使用して評価した。研究間の異質性も評価した。すべてのデータ管理と分析は R ソフトウェアバージョン 4.2.2 で行った。

C. 研究結果

PubMed、Embase、そして Web of Science データベースから 320 件、41 件、121 件の論文を特定した。54 件の重複を削除した後、428 件の論文が選出した。これら 428 件の論文の抄録が抽出され、スクリーニングが行われ、入選基準に従って 150 件の適格な研究が選ばれた。ただし、全文が入手できないため 11 件が除外された。残り 139 件の論文について全文スクリーニングが行われ、そのうち 32 件が本研究に適していると確認された。139 件の論文の参考文献リストからさらに 9 件の適格な研究が見つかり、合計で 41 件の適格な研究論文が得られた。しかし、私たちは 1 件の論文を除外した。その論文は介入としてアゴメラチンとメラトニンを使用していたが、これら 2 種類の介入は他の 40 件の研究で使用されておらず、1 つのネットワークプロットに統合することができなかったためである。最終的に、37 件のランダム比較試験から得られた 40 件の適格な論文をさらなる分析のために利用した¹⁻⁴⁰。

薬剤メチルフェニデートだけが有意な治療効果を示した (SMD=-3.39; 95%CI: -5.24, -1.54)。しかし、研究間で明らかな異質性が観察された ($I^2=95.3\%$)。アルツハイマー病における認知症を対象としたサブグループ解析では、メチルフェニデートが有意な治療効果を示した (SMD=-2.85; 95%CI: -4.26, -1.45)。

しかしながら、研究内異質性は依然として高かった ($I^2=82.1\%$)。臨床的によく使用される薬剤介入であるコリンエステラーゼ阻害剤は、有意な治療効果を示さなかった。

D. 考察

認知症患者における無気力のための既存の薬物療法の有効性を定量的に比較するため、ネットワークメタアナリシスを実施した。本研究の結果は、メチルフェニデートが無気力の治療のための有効な薬剤であることを示唆している。レビューされた研究は異なる患者集団を対象としており、研究集団の異質性を無視してこれらの研究に基づいた治療効果の直接比較を行うことは単純化すぎるかもしれない。今後の研究のためにターゲットとする集団に関するさらなる議論が重要である。

E. 結論

メチルフェニデートは認知症患者の無気力の治療において有効な可能性があり、さらなるランダム化比較試験を行い、証拠を収集する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
第33回日本疫学会学術集会 ポスト発表

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

1. Callegari I, Mattei C, Benassi F, et al. Agomelatine Improves Apathy in Frontotemporal Dementia. *Neurodegener Dis* 2016; 16: 352–356.

2. Mintzer J, Lanctôt KL, Scherer RW, et al. Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer Disease: The ADMET 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021; 78: 1324–1332.
3. Castrioto A, Thobois S, Anheim M, et al. A randomized controlled double-blind study of rotigotine on neuropsychiatric symptoms in de novo PD. *NPJ Parkinsons Dis*; 6. Epub ahead of print 1 December 2020. DOI: 10.1038/S41531-020-00142-X.
4. Nacu A, Hoerr R. Neuropsychiatric symptoms in dementia and the effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 treatment: additional results from a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *Open Access J Clin Trials* 2016; 8: 1–6.
5. Bachinskaya N, Hoerr R, Ihl R. Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: the effects of Ginkgo biloba extract EGb 761. Findings from a randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 209–215.
6. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease in the Nursing Home Setting. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1590–1599.
7. Devanand DP, Crocco E, Forester BP, et al. Low Dose Lithium Treatment of Behavioral Complications in Alzheimer's Disease: Lit-AD Randomized Clinical Trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2022; 30: 32–42.
8. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 682–691.
9. Rozankovic PB, Rozankovic M, Badzak J, et al. Impact of Donepezil and Memantine on Behavioral and Psychological Symptoms of

- Alzheimer Disease: Six-month Open-label Study. *Cogn Behav Neurol* 2021; 34: 288–294.
10. Fremont R, Manoochehri M, Armstrong NM, et al. Tolcapone Treatment for Cognitive and Behavioral Symptoms in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Placebo-Controlled Crossover Study. *J Alzheimers Dis* 2020; 75: 1437–1446.
 11. Padala PR, Padala KP, Lensing SY, et al. Methylphenidate for Apathy in Community-Dwelling Older Veterans With Mild Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 159–168.
 12. Furukawa K, Tomita N, Uematsu D, et al. Randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial of Yokukansan for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 211–218.
 13. Leonpacher AK, Peters ME, Drye LT, et al. Effects of Citalopram on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Dementia: Evidence From the CitAD Study. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 473–480.
 14. Finger EC, MacKinley J, Blair M, et al. Oxytocin for frontotemporal dementia: a randomized dose-finding study of safety and tolerability. *Neurology* 2015; 84: 174–181.
 15. Zhang N, Wei C, Du H, et al. The Effect of Memantine on Cognitive Function and Behavioral and Psychological Symptoms in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 40: 85–93.
 16. Cumbo E, Ligorì LD. Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, open-label trial. *J Alzheimers Dis* 2014; 39: 477–485.
 17. Rosenberg PB, Lanctôt KL, Drye LT, et al. Safety and efficacy of methylphenidate for apathy in Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 810–816.
 18. Teranishi M, Kurita M, Nishino S, et al. Efficacy and tolerability of risperidone, yokukansan, and fluvoxamine for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a blinded, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 600–607.
 19. Trzepacz PT, Cummings J, Konechnik T, et al. Mibampator (LY451395) randomized clinical trial for agitation/aggression in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2013; 25: 707–719.
 20. Dubois B, Zaim M, Touchon J, et al. Effect of six months of treatment with V0191 in patients with suspected prodromal Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012; 29: 527–535.
 21. Frakey LL, Salloway S, Buelow M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of apathy in individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 796–801.
 22. Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, et al. A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 191–199.
 23. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 969–977.

24. Litvinenko I v., Odinak MM, Mogil'naya VI, et al. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neurosci Behav Physiol* 2008; 38: 937–945.
25. Scripnikov A, Khomenko A, Napryeyenko O. Effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 on neuropsychiatric symptoms of dementia: findings from a randomised controlled trial. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157: 295–300.
26. Herrmann N, Rabheru K, Wang J, et al. Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease: post-hoc analysis of pooled data from three large trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 527–534.
27. Peskind ER, Tsuang DW, Bonner LT, et al. Propranolol for disruptive behaviors in nursing home residents with probable or possible Alzheimer disease: a placebo-controlled study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19: 23–28.
28. Gauthier S, Feldman H, Hecker J, et al. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2002; 14: 389–404.
29. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, et al. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 355–359.
30. Raskind MA, Cyrus PA, Ruzicka BB, et al. The effects of metrifonate on the cognitive, behavioral, and functional performance of Alzheimer's disease patients. Metrifonate Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 318–325.
31. Morris JC, Cyrus PA, Orazem J, et al. Metrifonate benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 1222–1230.
32. Kaufer D. Beyond the cholinergic hypothesis: the effect of metrifonate and other cholinesterase inhibitors on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9 Suppl 2: 8–14.
33. de Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 115–126.
34. Sival RC, Haffmans PMJ, Jansen PAF, 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; 17: 579–585.
35. Rosenberg PB, Lanctot KL, Herrmann N, et al. Changes in Neuropsychiatric Inventory Associated with Semagacestat Treatment of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 54: 373–381.
36. Doody RS, Raman R, Farlow M, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 341–350.
37. Herrmann N, Lanctôt KL, Rothenburg LS, et al. A placebo-controlled trial of valproate for agitation and aggression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 116–119.
38. Chung SJ, Asgharnejad M, Bauer L, et al. Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 1453–1461.
39. Herrmann N, Rothenburg LS, Black SE, et al. Methylphenidate for the treatment of apathy in Alzheimer disease: prediction of response

using dextroamphetamine challenge. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 296–301.

40. McKeith I, del Ser T, Spano PF, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy

bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031–2036.

I—7 地域高齢者における抑うつと無気力の調査

A. 研究目的

抑うつと無気力 (apathy、アパシー) は認知症で最も多く認められる症状である。他方で抑うつと無気力は一般住民においても認められ、特に高齢者で多いことが知られている。抑うつまたは無気力を伴う認知症の治療戦略を開発するためには、認知症患者の抑うつや無気力の臨床研究を行うこととともに、健常高齢者における抑うつ及び無気力と比較対照することで、認知症患者における抑うつと無気力の特徴を明らかにする必要がある。そこで、我々は比較対照となる地域高齢者における抑うつと無気力の調査を実施した。

B. 研究方法

2021、2022年に、東京都板橋区在住の65歳以上の高齢者を対象に実施した健康調査（お達者健診、大淵修一研究代表）において、日本語版 Dimensional Apathy Scale (J-DAS) と 15項目版の Geriatric Depression Scale (GDS) とを実施した。東京都健康長寿医療センター研究所に設定した健診会場において、心理士による見守りの下での自記式で J-DAS を実施した。GDS は事前に送った調査票により自記式での実施とし、対象者

に回答した調査票を健診会場に持参してもらった。

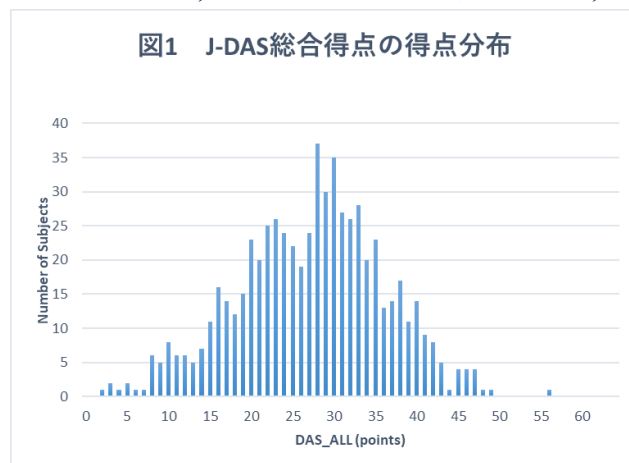
J-DAS は、24 の質問項目からなり、各質問の解答カテゴリーは4つで、4つに 0-3 点が与えられる。総合得点は 0 点(最も無気力でない)から 72 点(最も無気力である)を取り得る。J-DAS は、Executive 領域、Emotional 領域、Behavioral/Cognitive 領域の 3 つの下位指標を有する。GDS は、15 のうつ症状の有無を Yes-No で回

答し、合計点は 0~15 点の範囲をとり、点数が高いほど、多くのうつ症状を有することを意味する。

(倫理面への配慮) 東京都健康長寿医療センターの倫理委員会承認を得て調査を実施した。調査票とともに、回答は自由意思によることなどを説明する説明文書を送り、健診会場で改めて口頭で説明し文書で同意を得た。

C. 結果

2021 年健康調査の参加者は、642 人(男 252 人、女 390 人)であった。平均年齢は、73.7 ± 6.7 であった。2022 年健康調査の参加者は、623 人(男 237 人、女 386 人)であった。平均年齢は、74.0 ± 6.7 であった。2021、2022 年アパシー総合得点と、その 3 つの下位指標の得点分布を図 1~4、図 7~10 に示した。合計得点の範囲(最低点、最高点)は、アパシー総合得点(2 点、56 点)、Executive 領域(0 点、20



点)、Emotional 領域(0 点、22 点)、Behavioral/Cognitive 領域(0 点、24 点)であった。

2021、2022 年 Executive 領域の平均値は他の 2 領域に比べ低い値を示した(表 1、表 3)。GDS の合計点の範囲は(0 点、14 点)であった。7 点以上をうつとみなした場合の有病率は 17.5%であった。

図2 Executive領域 (J-DAS) の得点分布

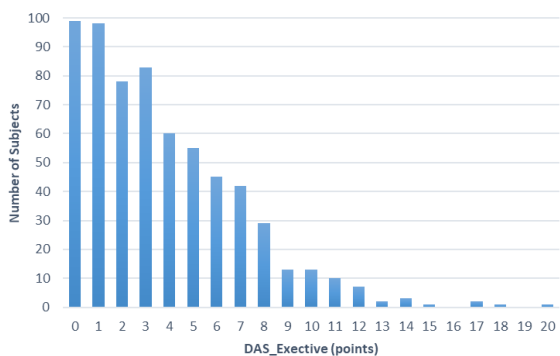


図7 J-DAS総合得点の得点分布

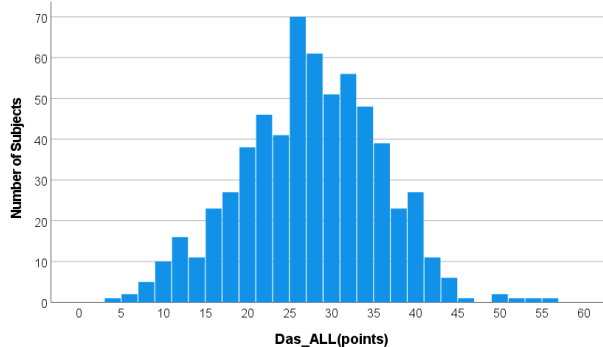


図3 Emotional領域 (J-DAS) の得点分布

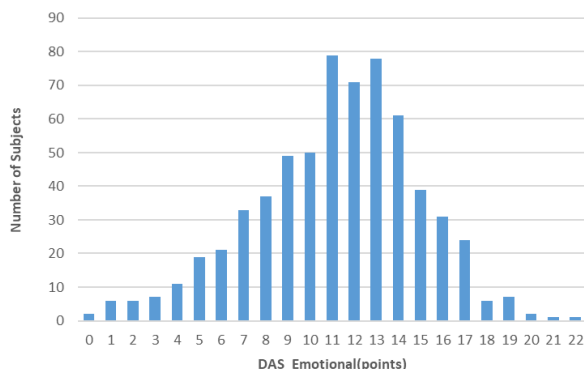


図8 Executive領域 (J-DAS) の得点分布

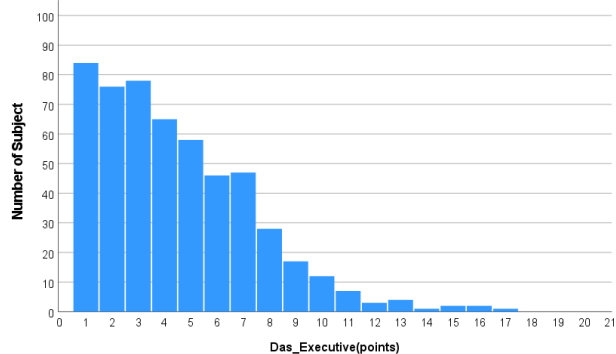


図4 Behavior/Cognitive領域 (J-DAS) の得点分布

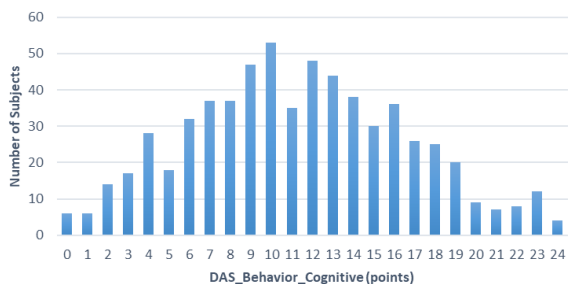


図9 Emotional領域(J-DAS)の得点分布

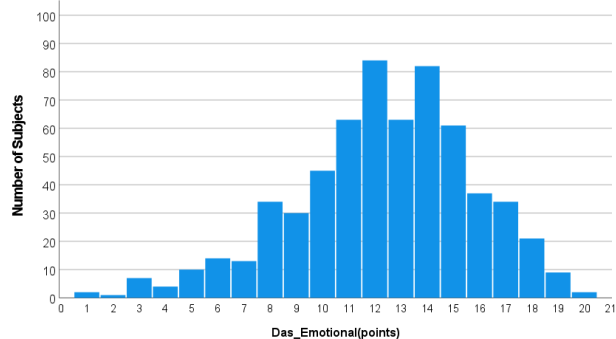


図10 Behavior/Cognitive領域 (J-DAS) の得点分布

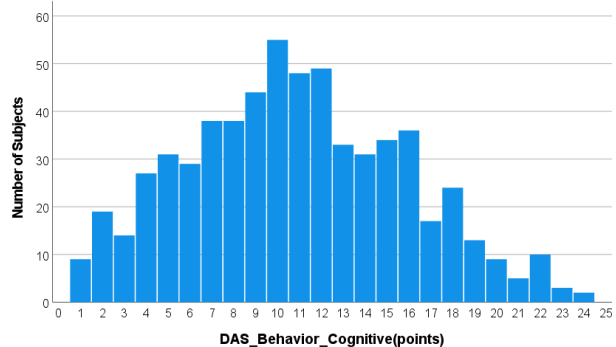


表1 アパシー総合得点と 3 領域得点の平均 (2021)

	度数	平均値±標準偏差
アパシー総合得点	635	27.2 ± 8.9
Executive領域	642	3.8 ± 3.3
Emotional領域	640	12.2 ± 3.7
Behavioral/Cognitive領域	637	11.3 ± 5.3
GDS	639	3.7 ± 3.0

表2 J-DAS と認知機能と GDS の相関(2021)

	J-DAS			
	総合点	Executive	Emotional	Behavior /Cognitive
MMSE	-0.134**	0.024	-0.149**	-0.133**
Age(yesrs)	0.095*	-0.016	0.213**	0.025
GDS	0.326**	0.361**	-0.085*	0.368**

表3 アパシー総合得点と3領域得点の平均(2022)

	度数	平均値±標準偏差
アパシー総合得点	618	27.0±8.3
Executive領域	622	3.8±3.2
Emotional領域	620	12.3±3.5
Behavioral/Cognitive領域	620	10.8±5.0
GDS	607	3.6±3.0

性別では、アパシー総合得点、領域別得、GDS 得点に差は認められなかった。

アパシーとうつと Mini Mental States Examination (MMSE) との関係 (Spearman の順位相関) を表2と表4とに示した。認知機能低下と加齢がアパシーの総合点と Emotional 領域、Behavior/Cognitive 領域の強さと相関していた。GDS で測定したうつもアパシー総合点と関係していたが、アパシーの emotional 領域とは負の相関を示し、うつ症状が強いほど、Emotional なアパシーが軽くなるという結果であった。GDS で測定したうつと年齢及うつと認知機能の間には相関を認めなかった。男女別での分析では、アパシーとうつ、両者と年齢との関係は、同様であったが、認知機能とうつとの間には、男では相関がなかったが、女で有意な相関があり、うつの強い者で認知機能が低下していた。

2021 年で健康調査参加者のうち MMSE24 点未満のものが 32 人認められた。これらの者と MMSE 得点が欠損であった 11 人とを除いた MMSE24 点以上の 599 人でも、MMSE は、相関係数の絶対値が小さくなったが、J-DAS の総合点、Emotional 領域、Behavior/Cognitive 領域と関係していた。GDS も、同じ MMSE24 点以上の者で、J-DAS と有意な相関を

認めた。年齢は、MMSE24 点以上の者では、J-DAS 総合点と有意な関係を認めず、Emotional 領域と相関していた (図5と図6)。

図5 年齢と DAS 総得点(2021)

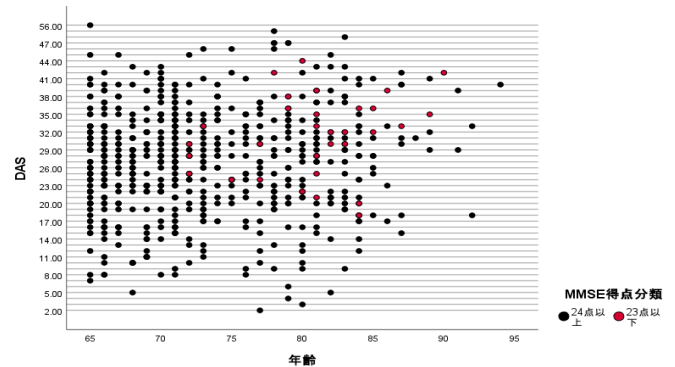


図6 年齢と Emotional 領域(2021)

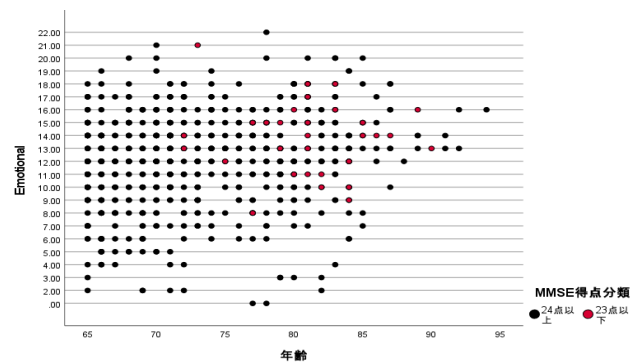


表4 J-DAS と認知機能と GDS の相関(2022)

	J-DAS			
	総合点	Executive	Emotional	Behavior/Cognitive
MMSE	-.116**	-0.005	-.125**	-.091*
Age (years)	0.007	-0.063	.139**	-0.013
GDS	.333**	.337**	-.108*	.367**

図11 年齢と DAS 総得点(2022)

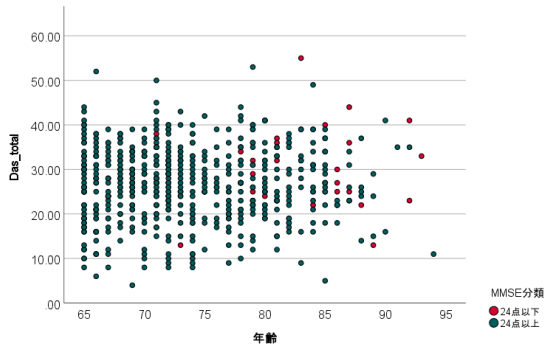
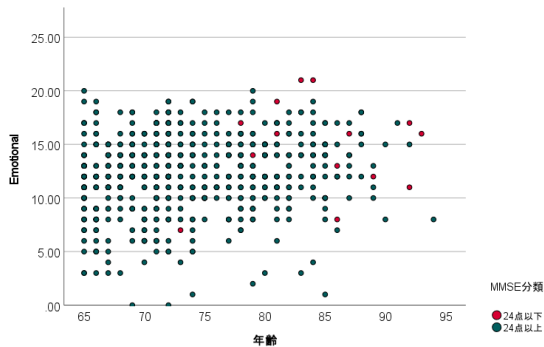


図 12 年齢と Emotional 領域(2022)



D. 考察

男女合わせた全体では、アパシーとうつには相関が認められた。昨年度の本研究において論じたように、両者には概念上の共通点がある。しかし、アパシーは、加齢とともに強まり、また認知機能の低下とともに強まる関係があるが、うつでは、その傾向は認められなかった。

アパシーと年齢の関係は、昨年度の本科学研究で行った青森県の医療系ボランティアの調査では、男だけで相関が認められた。昨年度の調査対象者は、今回の都市部の高齢者と平均年齢は、ほぼ同じであったが、年齢の範囲が広がった。そのことが両者の結果に影響を与えた可能性がある。

本年度の調査では、認知機能が、アパシー総合得点と Emotional と Behavior/Cognitive 領域の得点と負の相関関係にあることを示した。昨年度の調査では認知機能の評価を行っていなかったため、代替で、自覚的な記憶力の低下とアパシーの関係を検討し、記憶力の低下感のある者で、アパシー総合得点と Executive と Behavior/Cognitive が高得点であった。

本年度の調査で得られた年齢のアパシーの相関

関係は、MMSE24点以上の認知機能が保たれた者だけを対象とした分析では、J-DAS 総合点とは有意な関係を認めず、Emotional 領域との関係でのみ有意であった。加齢によりアパシーが現れるのは、認知機能低下を反映している可能性があり、認知機能が保たれている者では、年齢が高くなっても必ずしもアパシーになるわけではない可能性がある。しかし、Emotional 領域では、認知機能が保たれていてもアパシーになるのかもしれない。

E. 結論

都市部高齢者において、無気力とうつの調査を行った。認知機能が低下するほど、また、高齢になるほどアパシーは強くなるが、うつは認知機能や加齢と有意な関係性を認めなかった。認知機能の保たれた者では、アパシーは全般的には年齢との関係性を認めなかったが、Emotional 領域のアパシーは年齢と有意な関係性を認めた。Emotional 領域のアパシーは、認知機能の落ちる前から低下する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

参考文献

Kawagoe T, Onoda K, Yamaguchi S. Developing and validating the Japanese version of Dimensional Apathy Scale (J-DAS). *Psychiatr Clin Neurosci* 2020;74:406-415
doi: 10.1111/pcn.13009

「認知症患者におけるうつ状態とアパシーの病態比較のための多施設調査追跡調査（2022-086）」の研究によりインフォームド・コンセントの手続きを経て行われた。

本稿では、データベースの基本的情報を報告する。なお DAS とその下位領域による評価による無気力の有病率の算出にあたっては、原著者の方法にならって健常高齢者における DAS と下位領域の分布の 2 SD 以上の者を無気力と見なすこととした。

C. 結果

福島県立医科大学、山形大学、東北大学から、それぞれ 124 人、35 人、29 人のデータを得た。診断別では AD 81 人、DLB 35 人、iNPH 29 人、MCI 29 人、VD 12 人であった。

性別では 男 96 人、女 92 人、平均年齢 (SD) は 78.4 歳 (7.5)、平均の教育年数 (SD) は 12 年 (2.3) で、MMSE の平均 (SD) は 22.5 (4.7)、MOCA-J の平均 (SD) は 18.1 (5.9) であった。

3 施設全体で大うつ病性障害相当のうつは認知症の 4.3% で、GDS で 10 点以上の者は 14.4% であった。無気力の方は、Starkstein の半構造化面接を用いた医師による判定で 18.1% で、DAS 総得点とその 3 つの下位尺度 executive、emotional、initiation (Behave/Cognitive) による無気力の有病率は、22.3%、27.7%、1.1%、19.1% であった。

大うつ病性障害相当のうつまたは GDS で 10 点以上の者は全体の 19.3% であった。Starkstein の半構造化面接または DAS の判定で無気力であった者は全体の 32.4% であった。うつまたは無気力の者は 41.0%、77 人で、うつも無気力もない認知症は 59%、111 であった。うつと無気力の関係を表 1 に示した。

病型別の記述統計を表 2 に示した。

2020 年度に医療系ボランティア団体の会員を対象とした調査のデータを利用し、DAS と GDS の平均点を認知症と健常者とで比較した (表 3)。認知症の者は健常者に比べて DAS 総得点と executive 得点が有意に高かったが、emotional と behaveCog

I-8 研究参加 3 施設におけるうつを伴う認知症と無気力を伴う認知症の調査のデータベース作成

A. 研究目的

認知症臨床や介護の現場で、抑うつと無気力の頻度は非常に高いが、両者は一括りに取り扱われてしまいがちである。認知症における抑うつと無気力の治療法に関するエビデンス構築のためには、両症状を区別して認知症病型の違いを考慮した効果的な評価方法と治療方法のプロトタイプを開発することが求められる。この開発にむけた基礎的なデータ取得のために認知症のコホートを設定した。

B. 研究方法

分担研究者の川勝、小林、鈴木が、それぞれ福島県立医科大学会津医療センター、山形大学医学部附属病院、東北大学病院において症例を登録し、特定の個人を識別できないようにして弘前大学に提供、弘前大学では、それらを統合してデータベースを作成し、記述統計分析を行った。

収集したデータは、社会人口学的情報、認知機能検査とうつの評価、無気力の評価である。認知機能評価は MMSE、MOCA-J、FAB などで、うつの評価としては MINI のうつ病モジュールと HAMD、15 項目版 Geriatric Depression Scale (GDS)、無気力の評価としては Starkstein の構造化面接法を用いての多次元性を考慮した医師による診断と Dimensional Apathy Scale (DAS)、Apathy Evaluation Scale (AES) 介護版などである。

3 施設における症例登録は、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会承認研究「認知症患者におけるうつ状態とアパシーの病態比較のための多施設調査 (整理番号: 2020-256、2021-027)」または

(Initiation)、GDS 得点では両群で差は認められなかった。

表1 うつ（医師の診断による大うつ病性障害またはGDS≥10）と無気力（医師の診断またはDAS≥44）の関係

		うつなし	うつあり		
無気力なし	度数	111	16	127	
	横%	87.4%	12.6%	100.0%	
	縦%	85.4%	51.6%	78.9%	
無気力あり	度数	19	15	34	
	横%	55.9%	44.1%	100.0%	
	縦%	14.6%	48.4%	21.1%	
		度数	130	31	161

表2 データベース登録ケースの病型別の記述統計

	AD	DLB	VD	NPH	MCI
	N=81	N=35	N=12	N=29	N=29
大うつ病相当, %	1.2	14.7	16.7	0.0	0.0
GDS得点, 中央値	4	5	2.5	7	3
GDS得点>10, %	11.3	17.1	16.7	24.1	10.3
医師の診断によるアパシー, %	14.8	37.1	16.7	17.2	6.9
AES得点, 中央値	45	47	43	47	43
DAS総合得点, 中央値	36	37	34.5	41	33
Executive(DAS), 中央値	7	9	8	7.5	6
Emotional(DAS)得点, 中央値	12	12	11.5	12	13
Initiation(DAS)得点, 中央値	16	17.5	14	18.5	16
MMSE総合得点, 中央値	23	20	24	25	26
MOCA総合得点, 中央値	18	16	20	20.5	24
FAB総合得点, 中央値	13	12	12	13	16

表3 データベース登録ケースと健常者のDASとGDSの比較

		DAS総合得点	executive	emotional	behaveCo (Initiation)	GDS得点
正常群	平均値	29.3398	5.4069	12.0552	11.9512	4.6773
	度数	259	290	290	287	282
	標準偏差	7.76848	3.53528	2.89799	5.13909	3.55518
認知症群	平均値	36.5538	8.6111	12.0884	15.9727	4.9243
	度数	186	180	181	183	185
	標準偏差	9.73374	5.04659	3.23229	5.06706	3.68527
P値		0.008	<0.001	0.19	0.896	0.562

D. 考察

3施設から重症から軽症までの認知症とMCI症例188人のデータベースを構築した。ADの他、DLBやNPHを含む多様な認知症を含む点でうつと無気力研究において貴重なデータであるが、VD例が少

3といふ特徴を有している。認知症における抑うつには、DSM-5の大うつ病性障害相当のもの、それには至らない比較的軽度のうつ状態とが含まれる。我々の3施設の調査では、大うつ病性障害相当のうつの頻度は4.4%で、15項目版GDS10点以上が14%であり、大うつ病性障害相当ではない比較的軽度のうつ状態を伴う認知症が主なうつの治療標的になることが分かった。しかし、大うつ病性相当の抑うつの頻度も、一般高齢者における有病率に勝るとも劣らない高さであり、高頻度の病型があることも視野に入れて治療戦略を立てる必要があることが分かった。

無気力は、単に気力（エネルギー）の低下した状態ではなく、複数の領域、例えば、executive、emotional、initiationの3次元からなる症候群である（研究者によりこの分類に多少の異同はある）。しかし、やる気尺度やAESなど、ほとんどの無気力尺度が1次元のため、無気力の治療研究は、その多次元性を考慮してこなかった。そこで我々の3施設調査では、多次元性を考慮したDASを採用して認知症患者を評価した。我々のデータでは、DASの無気力、23%で、executive、emotional、initiation (Behave/Cognitive)の無気力の有病率は、27.7%、1.1%、19.1%で認められた。

E. 結論

研究分担者の所属する医療機関から得た計188人の認知症患者のデータを得て、データベースを構築した。この中には、医師の診断で大うつ病性障害相当のうつを伴う者が8人で、GDSによる評価で抑うつ状態の者が27人、医師の診断で無気力の者は34人、DASによる評価で無気力が42人含まれていた。医師による診断されないだけでなく、GDSやDASでもうつや無気力と判定されな

った者は111人であった。今後、神経心理学検査や画像データなどと統合した分析が可能である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Nakagawa H, Kyi Mar Wai, Kim H, Kojima N, Suzuki T, Ihara K. Cross-sectional and Longitudinal Association between Apathy and Cognitive Function in the Community-dwelling Japanese Elderly. 20th Congress of the European Psychiatric Association (EPA) Section of Epidemiology and Social Psychiatry in Cambridge, UK, Sep 8, 2022

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

I—9 研究参加3施設における抑うつを伴う認知症と無気力を伴う認知症の併存

A. 研究目的

認知症臨床や介護の現場で、抑うつと無気力の頻度は非常に高いが、両者は一括りに取り扱われてしまいがちである。認知症における抑うつと無気力の治療法に関するエビデンス構築のためには、両症状を区別して認知症病型の違いを考慮した効果的な評価方法と治療方法のプロトタイプを開発することが求められる。この開発にむけた基礎的情報を得るため、両症状の併存状況を調べた。

B. 研究方法

分担研究者の川勝、小林、鈴木が、それぞれ福島県立医科大学会津医療センター、山形大学医学部附属病院、東北大学病院において登録した症例を弘前大学で統合したデータベース用いた。

Neuropsychiatric Inventory (NPI) での抑うつと無気力の有無のクロス集計と医師の診断した大うつ病性障害 (MD) と無気力 (Starkstein) とのクロス集計から2つのベン図を作成した。

C. 結果

NPI の抑うつと無気力の関係を図1に医師の診断したMDと無気力の関係を図2に示した。

NPI の抑うつのみはADが4人とDLBが3人、無気力のみはAD37人、DLB20人、NPH23人、VD5人で、無気力かつ抑うつはAD11人、DLB2人、NPH6人、VD2人であった。医師の診断した抑うつ (MD) のみはAD1人、DLB3人、VD2人で、無気力のみはAD11人、DLB8人、MCI2人、NPH5人、VD2人で、無気力かつ抑うつはDLB2人であった。

認知症におけるMD相当の抑うつと無気力はDLBに多かった。DLBにおける抑うつと無気力を比較すると無気力の者でFABとMOCA-Jの得点が低かった。

図1 NPI での抑うつ症状と無気力症状の関係

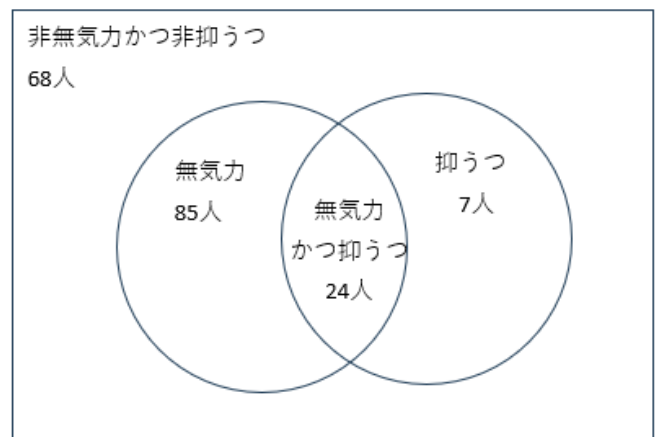
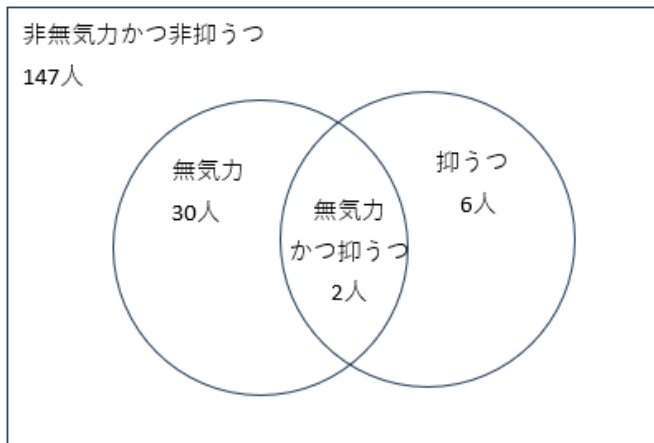


図2 医師の診断による抑うつ (MD) と無気力の関係



目することで両者を効率的に鑑別できることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

4

D. 考察

NPIによる症状評価で抑うつと無気力が併存する症例24人は、無気力の中の1/5、抑うつの中の3/4を占めており、併存例が高率であることは両者の鑑別の潜在的な難しさを示すものかもしれない。しかし、医師の診断による無気力と抑うつ

(MD)の合併例は2人と少なく無気力全体の6%程度、抑うつ(MD)の25%に過ぎなかった。

抑うつと無気力の概念整理では、両者の合併の取り扱いが診断基準作成時の1つの論点であることを指摘した。しかし、本研究結果は、抑うつと無気力を臨床的に厳格に定義すれば両者の区別/鑑別は必ずしも難しくはないことを示すものかもしれない。特にDLBでは前頭葉機能の低下で無気力を把握できる可能性がある。

E. 結論

認知症患者において、臨床的に意義のある抑うつと無気力の併存はDLBで起こりやすいが、数は少なかった。認知症と無気力の区別は、必ずしも難しくないと考えられた。前頭葉機能の低下に注