

認知症者における抑うつ・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のためには、両症状を区別して同定し、治療標的を絞って研究を進める必要がある。そこで、本研究では、認知症者における抑うつ・無気力の概念を整理し、ワークショップを開催し、抑うつと無気力の診断基準を吟味した上で、今後、本研究で用いる適切な評価スケールを選定した。また、抑うつと無気力の薬物療法と非薬物療法のシステマティックレビューを行った。さらにまた、病理学的な背景を考慮した神経基盤に基づき抑うつと無気力を区別することを目標に、脳画像による認知症患者データを用いた抑うつと無気力の調査を開始するとともに、その比較対照となるよう健常者を対象に抑うつと無気力の評価を含むアンケート調査を実施した。

認知症に伴う抑うつの診断基準と無気力の診断基準は、BPSD とは独立した臨床研究の文脈で以前より作成されていた中で、2000 年代になって、両症状のそれぞれ代表的な研究者達のコンセンサスに基づき、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発表されたことが文献調査により把握された。両診断基準は、それまでの概念研究と臨床研究の到達点ではあったが、完全ではなく、同質性が不十分な抑うつあるいは無気力が同定されうるものであった。よって本研究で用いる評価スケールは、それぞれの不十分な点、特に抑うつと無気力の鑑別を補うように、また、脳画像やバイオマーカーとテストバッテリーを構成することも念頭に選定された。システマティックレビューは、治療のエビデンスが未確立であることを明らかにした。既存の臨床試験の多くが、BPSD の多様な症状を一度に評価する中でその一部として得られた抑うつまたは無気力の変化を介入群と対照群で比較したものであり、介入前に臨床的に意義のある重症の抑うつや無気力であったことを担保していなかった。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は少なかったが、その中から治療効果の見込める薬剤と心理社会的アプローチの萌芽を見出した。

認知症患者を対象とする調査は、AD とレビー小体型認知症について、既存の MRI データとアミロイド PET データを用いて抑うつまたは無気力と関係する所見の探索を開始した。レビー小体型認知症のうち、無気力を主訴とした 1 例については、剖検を行い前頭葉の萎縮とレビー病理と生前の MRI 上の脳萎縮と SPECT での前頭葉での血流低下との照合を行った。また非侵襲的な生理学的検査である光ポトグラフィーによるパイロット研究により、無気力を伴う認知症患者で認められた前頭葉の機能低下が治療により改善していたことを確認した。さらにまた、特発性正常圧水頭症の調査を行い、無気力が 64% で認められ抑うつよりも頻度の高い症状であることが明らかになった。

アンケート調査の結果、うつと無気力は、健常中高年者の高次の生活機能に異なる影響を与えている可能性が示された。認知症者におけるうつと無気力と高次の生活機能とを調査し、健常者の結果と対照させることで、認知症におけるうつと無気力の特徴を浮かび上がらせ、両症状の鑑別に資する研究の推進につながると考えられた。

研究分担一覧

本研究は、次の研究代表者と分担研究者により次のように分担して実施した。

井原一成：認知症における抑うつと無気力の疾患概念の整理と既存研究の文献レビュー、健常中高齢者の調査

川勝 忍：脳画像・光トポグラフィーを用いた抑うつと無気力の調査

大庭 輝：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

小林良太：脳画像・アミロイドPETを用いた抑うつと無気力の調査

鈴木匡子：特発性正常圧水頭症の患者における認知機能・うつ・無気力の調査

本総括研究報告では、井原が分担した研究について、次の4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 健常中高齢者における抑うつと無気力の調査

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、それぞれの歴史の変遷を概観した。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ガーデンシティ一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

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 responsivity to positive or negative events
 - Euphoric or flat affect
 - Absence of excitement or emotional intensity

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,

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 responsivity 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).

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。

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。

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

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).

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狀となる場合もあり、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、組み入れ基準に含められるうつの基準には、MD とともにより軽症のうつ病が含められるようになった。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

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

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.

つ目の症状、興味喜びの減退は、Lyketsos (2000)

なっていた時代背景がある (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・喜び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・喜びの喪失は、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・喜びの減退は、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 の基準が興味・喜びの減退のないうつ病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・喜び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か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 のうつ病基準論文において、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・喜び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。いずれにしても、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・喜びの減退を区別し、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 の基準はサイコーススを除外しない。DSM の *MDD* との大きな違いであるが、これにより *AD 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ス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、福島県立医科大学会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

Chemerinski 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マティックレビュー

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、相次いでシステマ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つのシステマ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つのシステマ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 の項に記載したものもある。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

(Lanctot 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 で評価すれば必ず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つ

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 (Lancot 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 Lancot (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 ≥ 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)".
Frakey LL 2012 J Clin Psychiatry 73: 796-801	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	G1 n=11, age 75.27(8.34) G2 n=11, age 79.36(7.62)	mild-to-moderate stage "probable" AD (NINCDS- ADRDA)	mild or moderate (decided by consensus of the study neurologist and study neuropsychol ogists)	FrSBe apathy t-score \geq 65	FrSBe- apathy G1: 95.64 (10.79) G2: 88.91 (11.95)	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>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)

<p>Gauthier S 2008 Int J Geriatr Psychiatry 23: 537-545</p>	<p>G1: memantine initiated at 5mg/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>Apathy/Indi fference G1: 5.59 (2.98) G2: 5.30 (2.95)</p>	<p>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>
<p>Herrmann N 2007 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 (NINCD-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>Monotherapy study G1: n=126, mean age 75.9 (8.40) G2: n=126, mean age 76.3 (7.76)</p> <p>Combination 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.

Feldman H 2001 Neurology 57: 613-620	G1: donepezil (5 mg/day for 28 days and 10 mg/day thereafter.) G2: placebo Duration: 24 weeks	G1: n=144, age 73.3(52-92) G2: n=146, age 74.0(48-92)	"Clinically probable" or "clinically possible" AD (NINCD-ADRDA)	sMMSE score G1 11.72±0.35(5.0-17.0) G2 11.97±0.34(5.0-18.0)	Not specified	NPI G1 19.55±1.48 (0.0-89.0) G2 19.30±1.45 (0.0-90.0)	Individual NPI item analysis showed significant differences between donepezil treatment and placebo about apathy.
Cummings JL 2001 J Geriatr Psychiatry Neurol 14:101-8.	StudyA : G1 : metrifonate (30 to 60 mg based on weight) G2 : placebo StudyB: G1 : metrifonate (50mg fixed dose) G2 : plasebo 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-apathy improved from baseline at end point more in G1 than in G2 (P=0.019, Least square mean t test).
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).
Morris JC 1998 Neurology 50: 1222-1230	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)	G1: n=273, age 73.5± 8.1 G2: n=135, age 73.7± 73.7±7.3	Probable AD (NINCDS-ADRDA)	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	Not specified	Not shown	About apathy, the change did not reach statistical significance.

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ので、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(5Petracca 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 で評価すれば自ずと 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 (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な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.

Nyth 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.

表6 認知症に伴う抑うつ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	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.

<p>Blytt KM, 2018 Int J Geriatr Psychiatry. 33: 663-670.</p>	<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>	<p>dementia (DSM- V)</p>	<p>MMSE≤20</p>	<p>CSDD≥8</p>	<p>Not shown</p>	<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>
<p>Padala PR 2018 Am J Psychiatry. 175: 159-168.</p>	<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>	<p>dementia (DSM- IV) AES-C>40</p>	<p>MMSE≥18</p>	<p>excluding current MDD</p>	<p>mean CSDD 6.7 (3.3)</p>	<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 psychosocial intervention	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.

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	G1: Methylcobalamin (1mg/day) + folic acid (5mg/day)	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	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/ 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	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

Hampel H 2009	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	G1: n=33 Age 68.2 (7.2) G2: n=38 Age 68.9 (8.3)	Probable AD (DSM-IV-TR and NINCDS-ADRDA)	MMSE 21-26	Not specified	NPI depression/ dysphoria G1 68.4% G2 76.1%	Frequency of NPI depression/dysphoria did not significantly decrease either in G1 or G2 (61.1% and 80.0% respectively).
Mizukami K 2009	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	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)	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.	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.	Not specified	NPI- dysphoria G1: 3.4 (2.7) G2: 4.7 (3.2)	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.

Streim JE 2008 Am J Geriatr Psychiatry. 16: 537-50.	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 Duration: 10 weeks	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
Sultzer DL 2008 Am J Psychiatry. 165: 844-54.	G1: olanzapine (2.5mg or 5mg) G2: quetiapine (25mg or 50mg) G3: risperidone (0.5mg or 1mg) G4: Placebo Duration: 12 weeks	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.

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) Duration: 12 months	G1 n=89, mean age 72.6 (9.0) G2 n=85, mean age 72.9 (8.6)	AD (DSM-IV)	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)	Not specified	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)	Change of depression measurements from baseline did not differ between G1 and G2 (Repeated measurement ANOVA).
Gauthier S 2008 Int J Geriatr Psychiatry 23: 537-545	G1: memantine (initiated at 5 mg/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	NPI- depression score for those patients who were symptomatic for NPI- depression. G1: 3.01 (2.31) G2: 2.67 (2.17)	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>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- apathyG1: 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>
<p>Soininen H 2007 Dement Geriatr Cogn Disord. 23: 8-21.</p>	<p>G1: Celecoxib (200 mg bid) G2: Placebo Duration: 52 weeks</p>	<p>G1: n=285 G2: n=140 > 50 years of age</p>	<p>Probable AD (NINCDS or DSM-IV criteria)</p>	<p>MMSE 12-26 Global Deterioration Scale 3-5</p>	<p>Not specified</p>	<p>Excluded participants of depression score > 16 for Montgomery-Asberg Scale</p>	<p>Nothing of the treatment group differences for MADRS were statistically significant (p= 0.452, respectively)</p>

Cummings JL 2006 NEUROLOGY 67: 57-63	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 Am J Geriatr Psychiatry 13: 722-30.	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	Monotherapy study G1: 20mg/day memantine G2: Placebo Duration: 28 weeks	Monotherapy study G1: n=126, mean age 75.9 (8.40) G2: n=126, mean age 76.3 (7.76)	Mild to severe AD	Monotherapy study MMSE 3- 14	Not specified	Not shown	Memantine treatment did not show significant beneficial effect on NPI-depression in both monotherapy study or combination study.
Int J Geriatr Psychiatry 20: 459-464	Combination study G1: 20mg/day memantine and 10mg/day donepezil G2: Placebo Duration: 24 weeks	Combination study G1: n=202, mean age 75.5 (8.45) G2: n=201, mean age 75.5 (8.73)		Combination study MMSE 5-14			

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 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 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. $I1 \leq 6$, $I2 \leq 6$ and $I3 \leq 6$ in GBS $I4 \leq 4$ in GBS $I5 \leq 5$ in GBS</p>	<p>Not specified</p>	<p>GBS-item 25 (depressed mood) G1: 1.15 G2: 0.52 MADRS G1: 8.31 G2: 7.69</p>	<p>GBS-item 25 (depressed mood) at 4 weeks G1: 0.52 G2: 0.56 MADRS G1: 6.12 G2: 6.90 Changes 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 健常中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住民における抑うつと無気力の調査を実施した。

B. 研究方法

2020年、医療系ボランティア団体に所属する者を対象に、自記式質問紙を用いた、郵送法による調査を行った(資料1)。2020年12月にボランティア団体の会員984人の自宅に質問紙と返送用の封筒を郵送し、回答を記入してもらい1月中までに質問紙を弘前大学へ返送してもらい320人から回答を得た。

調査項目は、健康度自己評価、既往歴・入院歴、通院状況、移動範囲、痛み、気力、うつ、生活機能、年齢、性別、学歴、今後の健康調査への参加意思確認であった。

(倫理面への配慮) 弘前大学大学院医学研究科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、質問紙の返送を得ることで同意を得たと判断した。また、調査期間中に、質問紙で得た情報の抹消請求があれば、対応することとし連絡先を示した。

C. 結果

アパシー指標 (Dimensional Apathy Scale-

Japanese Version、24項目各4選択肢、0、1、2、3点)を用いてここ1ヶ月間のアパシーの程度を評価した。24項目を合計した総合得点は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。3点を回答した割合が30%を超えたのは次の3項目で、「4.一日中新しいことを考えている」の回答「ほとんどない」(31.3%)、「5.家族がどういう気持ちでいるか気になる」の回答「ほとんどない」(30.9%)、「7.何かする前に、他の人がそれについてどう感じるか考える」の回答「ほとんどない」(36.6%)であった。

アパシー総合得点とともに、その下位指標である3領域(8項目の合計)別得点も求めた。合計得点の範囲(最低点、最高点)は、アパシー総合得点(8点, 49点)、Executive領域(0点, 17点)、Emotional領域(3点, 20点)、Behavioral/Cognitive領域(0点, 24点)であった。Executive領域の平均値は他の2領域に比べ低い値を示した(表7)。

表7 アパシー総合得点と3領域得点の平均

	度数	平均値±標準偏差
アパシー総合得点	259	29.34±7.77
Executive領域	259	5.42±3.48
Emotional領域	259	12.07±2.93
Behavioral/Cognitive領域	259	11.85±5.08

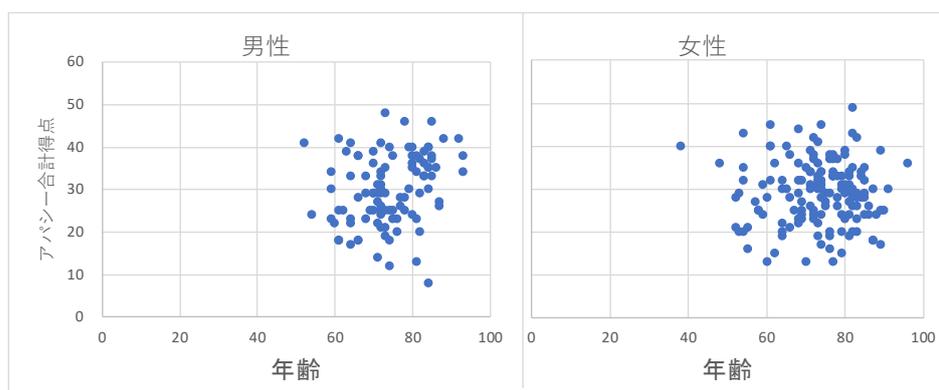


図1 年齢とアパシー合計得点との関連

性別では、アパシー総合得点、領域別得点に男女差は認められなかった。

アパシー総合得点の度数(人数)分布を男女別

表8 記憶力低下（自覚的）の有無別に見たアパシー得点の平均

ほかの人に比べて記憶力が落ちたと感じますか	はい		いいえ		合計	
	度数	平均値±標準偏差	度数	平均値±標準偏差	度数	平均値±標準偏差
アパシー総合得点	132	31.4±7.74	122	26.95±7.12	254	29.26±7.76
Executive領域	132	6.5±3.72	122	4.21±2.80	254	5.4±3.50
Emotional領域	132	11.85±3.01	122	12.21±2.83	254	12.02±2.92
Behavioral/Cognitive領域	132	13.05±4.75	122	10.52±5.07	254	11.84±5.06

に見たところ、女性は30点をピークに正規分布に似た分布型を示した。一方男性は、25点がピークだが38点に2番目のピークがあり、アパシー高得点者が比較的多い分布型を示した。

年齢とアパシー総合得点の関連を性別に見たところ、男はやや右上がりのパターン（年齢が高いほどアパシー総合得点が高い）が見られた（ $\rho = -0.252, p = 0.011$ ）。（図1）

問10「現在あなたは仕事をしていますか。」に対する回答別及び性別にアパシー指標の平均値を見たところ、男では、アパシー総合得点とBehavioral/Cognitive領域は、働いていない群が働いている群より高い値を示した（総合得点、31.6 vs. 26.9; Behavioral/Cognitive領域、13.8 vs. 10.2）。しかしながら、女性においては働いていない群と働いている群の総合得点と各領域の平均値にほとんど差を認めなかった。

問8-10「ほかの人に比べて記憶力が落ちたと思いますか。」の回答別にアパシー指標の平均値

を求めたところ、アパシー総合得点、Executive領域、Behavioral/Cognitive領域は、はいと答えた群がいいえと答えた群よりも高い値（ $p < 0.01, t$ 検定）を示した（表8）。

Emotional領域は、はいと答えた群がいいえと答えた群よりもわずかに低い値を示した（有意差なし）。

アパシーは興味・喜びの減退と関係する。そこで、問8-2「これまでやってきた事や趣味の多くを、最近辞めて（止めて）しまいましたか。」の回答別にアパシー指標の平均値を見たところ（表9）、総合得点、Executive領域、Behavioral/Cognitive領域はいずれも、はいと答えた群がいいえと答えた群よりも高い値を示した（いずれも $p < 0.001$ ）。一方、Emotional領域の平均値は、はいと答えた群といいえと答えた群の間に有意な差を認めなかった。

活動能力は、JST版活動能力指標を用いて評価した（質問紙の問9）。これは16項目（4領域×4問）の質問からなり、各項目は「はい」の回答を1点、「いいえ」の回答を0点とし、総得点（0～16点）、4領域別得点（各領域0～4点）を計算した。4領域別得点の内訳は、

1. 新機器利用得点（生活に使う新しい機器を使いこなす能力、(1)～(4)の合計）
2. 情報収集得点（より良い生活を送るため自ら情報収集し活用する能力、(5)～(8)の合計）
3. 生活マネジメント得点（自分や家族、周辺の人々の生活を見渡し管理する能力(9)～(12)の合計）
4. 社会参加得点（地域

表9 これまでやってきたことをやめたか否か別のアパシー得点の平均

問8.2 これまでやってきた事や趣味の多くを、最近辞めてしまいましたか。【いまの生活】	はい		いいえ		合計	
	度数	平均値±標準偏差	度数	平均値±標準偏差	度数	平均値±標準偏差
アパシー総合得点	87	32.05±7.24	167	27.87±7.63	254	29.3±7.74
Executive領域	87	6.85±3.78	167	4.63±3.09	254	5.39±3.50
Emotional領域	87	11.84±2.84	167	12.14±2.96	254	12.04±2.92
Behavioral/Cognitive領域	87	13.36±4.52	167	11.10±5.13	254	11.87±5.04

表10 自覚的健康観別に見た活動能力指標合計及びその下位4領域得点の平均

問1. ふだん、自分で健康だと思うか	非常に健康だと思う		まあ健康な方だと思う		あまり健康ではない		健康ではない	
	度数	平均±標準偏差	度数	平均±標準偏差	度数	平均±標準偏差	度数	平均±標準偏差
活動能力指標合計	27	11.22±2.83	161	10.57±3.14	60	10.13±2.84	34	9.18±3.13
新機器利用	27	3.15±1.23	161	3.08±1.24	60	2.99±1.35	34	2.56±1.52
情報収集	27	3.33±0.83	161	3.37±0.96	60	3.32±0.93	34	3.38±0.89
生活マネジメント	27	3.00±0.96	161	2.85±1.14	60	2.73±1.10	34	2.44±1.16
社会参加	27	1.74±1.61	161	1.27±1.47	60	1.18±1.42	34	0.79±1.27

の活動に参加し地域での役割を果たす能力、(13)～(16)の合計

であった。4領域とも、得点が高いほど活動能力が高く、積極的に活動していると評価される。

健康だと思える程度が高い群は、低い群よりも活動能力指標合計 ($p<0.05$, 一元配置分散分析)、新機器利用 ($p<0.05$)、生活マネジメント (有意差なし)、社会参加 ($p<0.05$) の得点が高い傾向が見られた。一方、情報収集の得点は各群で0.1未満の差であり (有意差なし)、自覚的健康観を反映していなかった (表10)。

アパシー総合得点 (x軸) と活動能力指標合計得点 (y軸) との関連を見たところ、アパシー総合得点は、活動能力指標合計得点との間に有意な負の相関が見られた (図2、 $\rho=-0.451, p<0.001$)。アパシー尺度の各下位領域は、活動能力の4つの領域と負の相関を示し、ほとんどの相関係数は統計学的に有意であった。しかし Emotional と社会参加の相関は有意ではなく ($\rho=-0.037, p=0.533$)、Emotional 領域がアパシー傾向でも社会参加をする傾向が示された。また、Executive と、「新機器利用」及び「情報収集」との相関係数も有意ではなかった ($\rho=-0.088, p=0.141$ と $-0.075, p=0.215$)。

地域で暮らす高齢者のメンタルヘルス、特に抑うつ症状の実態を把握しその改善に関わる因子を検討した。抑うつ症状は、老年期うつ病評価

尺度 (GDS; Geriatric Depression Scale、短縮版) を用いた。問8「あなたのいまの生活についてお聞きします」の項目1、5、7、11、13に対する回答「はい」に0点、「いいえ」に1点を与えた。逆転項目である項目2、3、4、6、8、9、10、12、14、15には「はい」に1点、「いいえ」に0点を与えた。項目1～15の得点を合計して総合得点とした。合計得点5点以上がうつ傾向、10点以上がうつ状態とされている。

うつ傾向・うつ状態を示さない者 (0～4点) は56.0%であった。うつ傾向 (5～9点) の割合は31.2%、うつ状態 (10点以上) の割合は12.8%であった。

「現在あなたは仕事をしていますか」(問10)に対する回答別・性別にうつ傾向・うつ状態との関連を見た結果、うつ傾向・うつ状態を示さない者の割合は、「男性・働いている」(69.4%)が最も高く、「男性・働いていない」(51.4%)が最も低かった。うつ傾向の割合は、「女性・働いている」(36.2%)が最も高く、「男性・働いている」(25.0%)が最も低かった。うつ状態の割合は、「男性・働いていない」(17.5%)が最も高く、「男性・働いている」(5.6%)が最も低かった。

GDS得点と活動能力指標合計得点の間には、有意な負の相関 (Pearson 相関係数 $-0.371, p<0.01$) が見られた (図3)。活動能力指標の下位4領域 (各4項目) の得点と、うつ傾向・うつ状態との

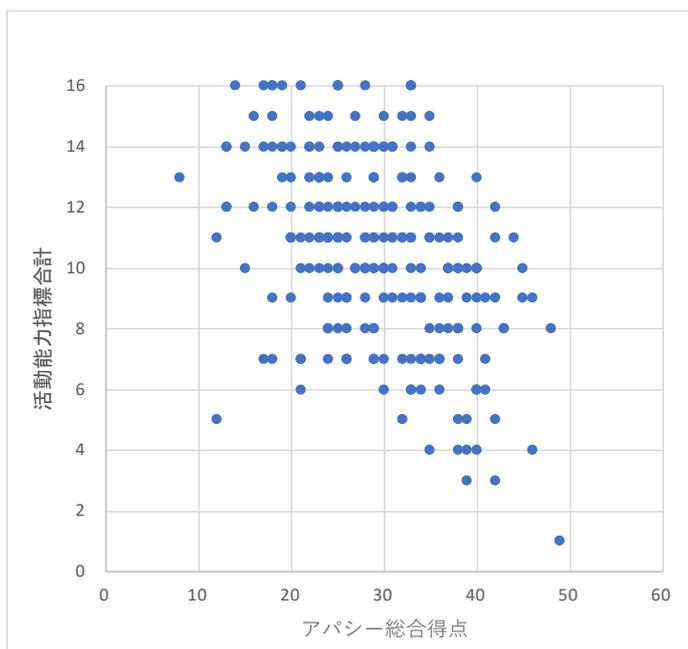


図2 アパシー総合得点と活動能力指標合計得点との関連

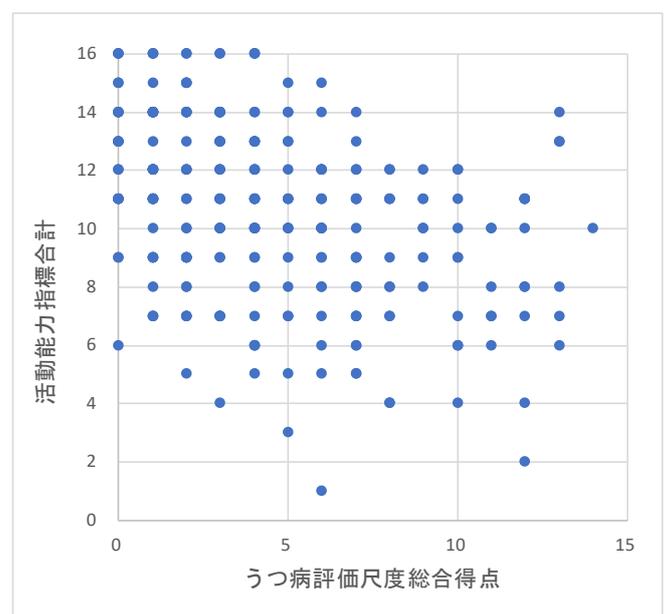


図3 うつ病評価尺度総合得点と活動能力指標合計得点との関連

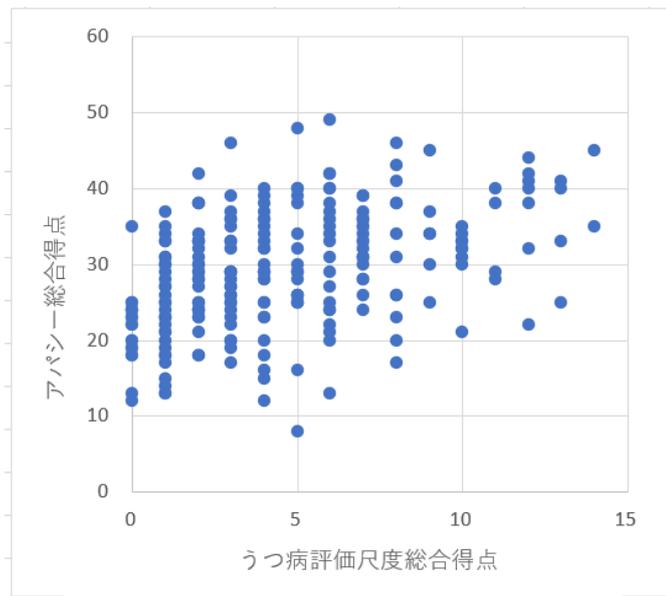


図4 GDS総合得点と
アパシー総合得点との関連

関連を見たところ、活動能力指標合計得点の平均は、うつ傾向・うつ状態を示さない者(0~4点)で最も高く、うつ傾向を示さない>うつ傾向>うつ状態の順に低かった。同様の傾向は、下位4領域のうち「生活マネジメント」、「社会参加」でも見られた。一方、「新機器利用」、「情報収集」ではうつ傾向と得点との間に顕著な関連は見られなかった。GDS 総合得点とアパシー総合得点の間には有意な正の相関 (Pearson 相関係数 0.436, $p<0.01$) が見られた (図4)。

D. 考察

アパシー総合得点は、男性のみ年齢と正の相関を示し、女性では相関を認めなかった。この性別での関連の有無は今後検討すべき課題である。

アパシーの下位指標である Emotional 領域は、記憶力が落ちたと感じているか否について、他の2領域のような群間差を認めなかった。また、これまでやってきた事や趣味の多くを最近止めた者は、他の2領域でのアパシーの傾向が高いが、Emotional 領域では、その傾向が認められなかった。

今回の調査で用いた DAS の3つの下位領域は、脳の異なる領域の器質的な変化を含意する3つの異なるタイプのアパシーである。今回検討をした自覚的な記憶力の低下や興味の減退、あるいは仕事をしていないことには、Emotional タイ

プのアパシーは影響を与えないのかもしれない。

Emotional タイプのアパシーは、JST 活動能力指標で測定した社会参加とも関係しなかった。一方、GDS で測定したうつは、社会参加と関係していた。また Emotional タイプのアパシーは、新器機利用や情報収集と関係していたのに、うつは新器機利用や情報収集と関係していなかった。つまり、うつは社会参加を減少させるが新器機利用や情報収集には影響せず、emotional タイプのアパシーは、社会参加には影響しないが、新器機利用や情報収集を減少させるということなのかもしれない。これらのことは、アパシーの Emotional がうつとは異なるものを測定していることを示唆し、さらにまた、認知症におけるうつと無気力の鑑別の参考になるものかもしれない。アパシーとうつと高次の活動能力の関係性を健常者でさらに検討することが、認知症研究においても有用であると考えられた。

E. 結論

地域における健常中高年者群の無気力とうつの調査を行った。無気力とうつと合わせて高次の活動能力を評価することで、無気力とうつの違いが浮かびあがった。この結果を対照させることは、認知症患者の無気力とうつを区別する研究の推進に寄与すると考えられた。

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

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

鈴木隆雄, 稲垣宏樹, 増井幸恵, 他. JST版活動能力指標利用マニュアル第2版, 2017

松林公蔵, 小澤利男. 総合的日常生活機能評価法－I 評価の方法. d 老年者の情緒に関する評価. *Geriatr Med* 1994;32:541-546

問1. ふだん、ご自分で健康だと思われますか。(ひとつだけ○印)

- | | |
|---------------|--------------|
| 1. 非常に健康だと思う | 3. あまり健康ではない |
| 2. まあ健康な方だと思う | 4. 健康ではない |

問2. この1年間(昨年10月1日～今年9月末日まで)に治療のために入院したことがありますか。《検査入院は含めない》

- | | |
|-------|-------|
| 1. あり | 2. なし |
|-------|-------|

問3. この半年間(今年4月～今年9月末日まで)に治療のために診療所や病院を受診しましたか。

- | | |
|---------|------------|
| 1. 受診した | 2. 受診しなかった |
|---------|------------|

問4. 次の病気にかかったことがありますか。

1. 高血圧

1.あり	2. なし
------	-------

2. 脳卒中

1.あり	2. なし
------	-------

↳ 病型 (1.脳出血 2.脳梗塞 3.くも膜下出血 4.その他の脳卒中)

3. 心臓病

1.あり	2. なし
------	-------

↳ 病型 (1.狭心症 2.心筋梗塞 3.心不全 4.不整脈(ペースメーカーを含む)
5.その他の循環器系疾患の病気(弁膜症など))

4. 糖尿病 1. あり 2. なし

5. がん

1.あり	2. なし
------	-------

6. 関節リウマチ

1.あり	2. なし
------	-------

問5. ふだん体の痛いところがありますか。あり、なしのいずれかに○印をつけてください。

1. 腰

1.あり	2. なし
------	-------

2. 膝

1.あり	2. なし
------	-------

3. うで(上肢)

1.あり	2. なし
------	-------

4. あし(下肢)

1.あり	2. なし
------	-------

問6. 自転車・車・バス・電車を使って、ひとりで外出できますか。

- | | |
|--------|---------|
| 1. できる | 2. できない |
|--------|---------|

問7. 次のように感じたり、行動したり、あるいは考えたりしたことが、最近1ヶ月にどのくらいあったかについて選択肢の中から選んでください。当てはまる答えに、それぞれ1つ○をつけてください。

		0:ほとんどない	1:たまにある	2:よくある	3:常にある
1	何かを始めるためには少し促される必要がある				
2	友人と連絡をとる				
3	自分の感情を表に出す				
4	一日中新しいことを考えている				
5	家族がどういう気持ちでいるか気になる				
6	ぼーっと宙を見つめているのに気づくことがある				
7	何かをする前に、他の人がそれについてどう感じるか考える				
8	日々の活動について事前に計画をたてる				
9	悪い知らせをもらうと気分が悪い				
10	終了するまで課題(作業)に集中することができる				
11	やる気に欠ける				
12	他者に共感することに苦勞する				
13	自分で目標を設定する				
14	新しいことを試す				
15	他者が私の行動についてどのように感じるかについて気にしない				
16	考えついたことはその日に行動に移す				
17	きつい課題はどのようにこなすか考えるのが難しい				
18	忙しくしている				
19	一度に複数のことをするとすぐに混乱する				
20	テレビなどで幸せなことや悲しいことを見るとすぐ感情的になる				
21	何かをずっと気にとめておくのは難しい				
22	私は自発的である				

23	気が散りやすい			
24	周りで起こっていることに無関心である			

問8. あなたのいまの生活についてお聞きします。

1	自分の生活に満足していますか。	1. はい	2. いいえ
2	これまでやってきた事や趣味の多くを、最近辞めてしまいましたか。	1. はい	2. いいえ
3	自分の人生はむなしなものと感じますか	1. はい	2. いいえ
4	退屈と感じる事が、よくありますか。	1. はい	2. いいえ
5	普段は、気分のよいほうですか。	1. はい	2. いいえ
6	自分に何か悪いことがおこるかもしれない、という不安がありますか。	1. はい	2. いいえ
7	あなたはいつも幸せと感じていますか。	1. はい	2. いいえ
8	自分が無力と感じることがよくありますか。	1. はい	2. いいえ
9	外に出て新しい物事をするより、家の中にいるほうが好きですか。	1. はい	2. いいえ
10	ほかの人に比べて記憶力が落ちたと感じますか。	1. はい	2. いいえ
11	いま生きていることは、素晴らしいことと思いますか。	1. はい	2. いいえ
12	自分の状況は、全く価値のないものと感じますか。	1. はい	2. いいえ
13	自分は、活力が満ちあふれていると感じますか。	1. はい	2. いいえ
14	いまの自分の状況は、希望のないものと感じますか。	1. はい	2. いいえ
15	ほかの人はあなたより、恵まれた生活をしていると思いますか。	1. はい	2. いいえ

問9. 次の質問に、「はい」か「いいえ」でお答えください。

(1) 携帯電話を使うことができますか	1. はい	2. いいえ
(2) ATMを使うことができますか	1. はい	2. いいえ
(3) ビデオやDVDプレイヤーの操作ができますか	1. はい	2. いいえ
(4) 携帯電話やパソコンのメールができますか	1. はい	2. いいえ
(5) 外国のニュースや出来事に関心がありますか	1. はい	2. いいえ
(6) 健康に関する情報の信ぴょう性について判断できますか	1. はい	2. いいえ
(7) 美術品、映画、音楽を鑑賞することがありますか	1. はい	2. いいえ
(8) 教育・教養番組を視聴していますか	1. はい	2. いいえ
(9) 詐欺、ひったくり、空き巣等の被害にあわないように対策をしていますか	1. はい	2. いいえ
(10) 生活の中でちょっとした工夫をすることがありますか	1. はい	2. いいえ
(11) 病人の看病ができますか	1. はい	2. いいえ
(12) 孫や家族、知人の世話をしていますか	1. はい	2. いいえ
(13) 地域のお祭りや行事などに参加していますか	1. はい	2. いいえ
(14) 町内会・自治会で活動していますか	1. はい	2. いいえ
(15) 自治会やグループ活動の世話役や役職を引き受けることができますか	1. はい	2. いいえ
(16) 奉仕活動やボランティア活動をしていますか	1. はい	2. いいえ

問10 現在あなたは仕事をしていますか。

1. 働いている → 週何日働いていますか。約_____日
2. 働いていない

問11 あなたの現在の年齢を教えてください。

_____歳

問12 あなたの性別を教えてください。

- 1 男
- 2 女

問13 最後に通った学校は、どれにあてはまりますか。（ひとつだけ○印）

1. 小学校
2. 中学校
3. 高等学校
4. 大学・短大・専門学校

問14 私どもは、「生活の中に楽しみをみつけ自分らしく暮らす高齢社会構築に向けた医学調査」の一環で、年末以後、弘前大学において健康調査を実施する予定です。対象は60歳以上の方で、通常の健診項目の他、頭のMRI検査や体組成測定など各種の身体面の検査とうつや気力の医師による詳しい検査を行います。参加をご検討いただける方には別途、お声がけをしますので、下記にお名前と連絡先を記入下さい。

御連絡先

氏名 _____

住所 〒 _____

電話番号 _____

- *健康調査に参加されない方は、氏名と住所をご記入いただく必要はありません。
- *希望者が多数の場合は全員に参加いただけない場合があります。

以上です。ご協力ありがとうございました。

本アンケートについて、ご意見のある方は記入下さい。

令和3年4月8日

機関名 国立大学法人弘前大学

所属研究機関長 氏名 学長

氏名 藤田 昌作



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の審査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 認知症施策研究事業
2. 研究課題名 認知症における吐うつ・無気力に対する治療法に関するエビデンス構築を目的とした研究
3. 研究者名 (所属部門・職名) 大学院医学研究科 教授
(氏名・フリガナ) 藤田 昌作 ・ イハラ カズシゲ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ミトゲノム・遺伝子発現研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	弘前大学大学院医学研究科 倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する保健機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するにあたり対象となる倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし、必要時しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 露上形の「医学研究に関する倫理指針」を「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI対策委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての相談・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその理由:)

(留意事項) ・報告する「」にチェックを記入すること。
・分任研究での所属する機関の署名を捺すること。