

## 第104回日本精神神経学会総会

## シンポジウム

認知症の行動心理症状に対する薬物療法  
——抗精神病薬を用いた治療を中心に——

植木 昭紀 (兵庫医科大学精神科神経科学教室)

## はじめに

認知症の行動心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD) は介護負担を増大させると共に、介護者だけでなく介護の質を損なうことによって患者自身の生活の質をも低下させる。さらに患者の入所や医療費の増大につながる。BPSD は、認知症に必須ではないが、記憶障害や見当識障害などの認知症の中核症状による歪んだ外界認知に心理的、社会的要因が複合的に作用して出現するため、適切な対応には幅広い視点での評価が必要である。認知機能障害である認知症の中核症状は、現在、根治療法はなく、非可逆性である。しかし非認知機能障害である BPSD は可逆性であり、治療に反応することが多く、BPSD の治療によって認知症の症状を全体として緩和することができる。従って BPSD への対処は認知症治療にとって極めて重要な課題である。BPSD には多くの場合、合併身体疾患の増悪、服用薬剤といった身体的要因、家族など周囲との人間関係、環境の変化や出来事など環境心理的要因が関与している。患者をよく観察して BPSD を誘発している因子を取り除く非薬物的対応が肝要である。BPSD が出現する頻度や重症度、負担の大きさを評価して BPSD の誘因となる特定の出来事を見つけ出すことが必要である。それらを分析して身体的要因、環境心理的要因、介護・ケアの問題を把握することが重要である。こういった BPSD の把握に基づいて介護者の対応、介護の工夫や環境調整など非薬物

療法的介入をまず検討することが第一であり、BPSD に対して薬物療法による介入に安易に走らないことが大切である。しかし BPSD の治療法として非薬物的方法による効果が乏しい場合には薬物療法が最も強力な重要な手段となる。とくに幻覚や妄想といった精神病症状、身体攻撃性、暴力的行動、敵意といった攻撃性、agitation は抗精神病薬が最も反応する症状であると古くから言われてきた<sup>4,43)</sup>。しかし 2005 年 4 月に米国食品医薬局 (FDA) は新規の非定型抗精神病薬が投与された高齢認知症患者で心臓障害、感染症、脳血管障害などの発生により死亡率がプラセボ投与に比べ 1.6~1.7 倍高かったと警告し、死亡率の上昇と適応未承認であることを添付文書に明示するよう要請した<sup>19)</sup>。この FDA の要請後、厚生労働省も新規の非定型抗精神病薬の添付文書での認知症を有する高齢者に対する警告を指示した。その後、従来の定型抗精神病薬と新規の非定型抗精神病薬の死亡を比較した米国のレトロスペクティブコホート解析の結果より、従来の定型抗精神病薬の死亡率が有意に高く危険であると報告され<sup>62)</sup>、BPSD に対する抗精神病薬の使用を躊躇せざるを得ない状況が生じた。しかし、日本精神科病院協会と日本老年精神医学会の会員を対象とした調査結果から、抗精神病薬にとってかわる治療薬は存在せず、多くの医師が FDA の警告後も BPSD の適応を有する薬物がないことを知り困りながら処方している現状が明らかになった<sup>26)</sup>。今回、BPSD に対する抗精神病薬療法に焦点をおいて

抗精神病薬の代替となる薬剤, 抗精神病薬の有効性, 実際に使用すべき薬剤, 薬剤投与時の注意点を既存の医療情報から得た科学的エビデンスに基づいて考察する。医療情報を得る手段として医学分野における代表的なデータベースである米国NCBIのPubMedを用い, キーワードとして randomized controlled trial (RCT) 1つに dementia (Dem), Alzheimer (Alz), vascular dementia (Vas), dementia Lewy body (DLB), frontotemporal dementia (FTD) の中から1つ, agitation (Agi), aggression (Agg), psychosis (Psy) の中から1つ, anti-psychotics (Aps), anticonvulsants (Aco), antidepressants (Ade), cholinesterase inhibitor (ChEI) の中から1つを組み合わせ, 1990年1月1日から2008年2月29日までを検索対象期間として, エビデンスレベルの高い最近の文献を抽出した。その結果, 文献総数は1011となり(表1), 重複するものを除外すると351文献, さらに日本で使用されていない薬剤を除外しBPSDの薬物療法に関する無作為化比較試験, メタ解析を行った56文献が残った(表2)。本稿では2編以上の文献のある薬剤を対象に考察した。

#### 抗精神病薬以外の薬剤のBPSDに対する有効性

カルバマゼピンに関して高度の認知症や抗精神病薬が無効のBPSDがみられる21人, 51人と少数の認知症患者に6または12週間の無作為化二重盲検比較試験が行われている。1日投与量が300~400 mg, 血中濃度が約5 µg/mLで攻撃性に50~60%有効であったが, 失調, 転倒などの有害事象が有意に多くみられた<sup>42,57,58</sup>。バルプロ酸では攻撃性, agitationに対する有効性に関してプラセボと差はないという報告<sup>52</sup>や逆にプラセボの方が有効とする報告がある<sup>24</sup>。バルプロ酸による副作用の出現も有意に多い。選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルボキサミン<sup>34,41</sup>やセルトラリン<sup>21,32</sup>ともに攻撃性, 破壊的行動, 妄想に対する効果として相反する結果が出ており有効性については疑問である。前頭側頭型認知症

表1 PubMedの検索キーワードと文献数

| 検索キーワード |     |     |      | 文献数 |
|---------|-----|-----|------|-----|
| RCT     | Dem | Agi |      | 161 |
| RCT     | Dem | Agg |      | 68  |
| RCT     | Dem | Psy |      | 72  |
| RCT     | Alz | Agi |      | 101 |
| RCT     | Alz | Agg |      | 42  |
| RCT     | Alz | Psy |      | 46  |
| RCT     | Dem | Aps |      | 163 |
| RCT     | Dem | Aco |      | 46  |
| RCT     | Dem | Ade |      | 82  |
| RCT     | Alz | Aps |      | 91  |
| RCT     | Alz | Aco |      | 22  |
| RCT     | Alz | Ade |      | 46  |
| RCT     | Vas | Aps |      | 20  |
| RCT     | Vas | Aco |      | 2   |
| RCT     | Vas | Ade |      | 7   |
| RCT     | DLB | Aps |      | 4   |
| RCT     | DLB | Aco |      | 1   |
| RCT     | DLB | Ade |      | 0   |
| RCT     | FTD | Aps |      | 0   |
| RCT     | FTD | Aco |      | 0   |
| RCT     | FTD | Ade |      | 0   |
| RCT     | Dem | Agi | ChEI | 23  |
| RCT     | Dem | Agg | ChEI | 6   |
| RCT     | Dem | Psy | ChEI | 8   |

の興奮, 易刺激性, 行動異常に対してトラゾドンが有効であるとする報告がある。パロキセチンに関して相反する結果報告されている<sup>12,40</sup>。これらすべての試験では10~30人程度の少数の前頭側頭型認知症患者を対象としており結果の信頼性は高くない<sup>33</sup>。中等度, 高度の認知症の攻撃性, agitationに対して1日投与量50~300 mg, 平均200 mg前後のトラゾドンが用いられ40~50%に症状改善がみられ, ハロペリドールと同等の効果であったとする報告もあるが, 逆に効果はないとする報告もある<sup>55,56,60</sup>。塩酸ドネペジルはアルツハイマー型認知症の認知機能障害の治療を目的に使用されている。幻覚, 妄想, 易刺激性, 興奮, 異常行動に対しても1日量10 mg, 12~24週間の投与で有効であるとする試験結果があるが, 有効性を認めない報告もあり結果は乖離している<sup>10,23,25,27</sup>。試験規模が小さく対象患者数は少ないが, 易刺激性, agitationに対してアルプラゾ

表2 抗精神病薬とその代替となる薬剤の無作為化比較試験とメタ解析の文献数

| 無作為化比較試験・メタ解析         | 報告年  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                       | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 |
| 定型抗精神病薬 vs. プラセボ      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      | 1    |      |      |      |      |      |      |      |
| 非定型抗精神病薬 vs. プラセボ     |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    | 1    | 2    | 1    | 2    | 2    | 3    | 1    | 5    |
| 非定型抗精神病薬 vs. 定型抗精神病薬  |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      | 1    |      | 1    |      | 1    | 3    |      |
| 非定型抗精神病薬 vs. 非定型抗精神病薬 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      | 1    | 1    | 1    |
| 抗うつ薬 vs. プラセボ         |      | 1    |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    | 1    | 1    | 4    |      |      |      |
| 抗うつ薬 vs. 定型抗精神病薬      |      |      |      |      |      |      | 1    |      |      | 1    | 1    |      |      |      |      |      |      |
| 抗けいれん薬                |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      |      | 1    | 1    |      |      |      |      | 1    |
| コリンエステラーゼ阻害薬          |      |      |      |      |      |      |      |      | 1    |      |      |      |      | 1    |      | 1    | 1    |
| その他                   | 1    |      |      |      |      |      |      | 1    | 1    |      |      |      |      | 1    | 2    |      |      |

ラム 1 日投与量 0.5~1.5 mg が 42 % で有効であり，ロラゼパムやハロペリドールより副作用の出現が少ないとする報告がある<sup>2,8)</sup>。

#### 抗精神病薬の BPSD に対する有効性

BPSD に対する有効性に関して従来型定型抗精神病薬または新規非定型抗精神病薬とプラセボの比較だけではなく，最近では従来型定型抗精神病薬と新規非定型抗精神病薬，新規非定型抗精神病薬同士の無作為化比較試験が多く行われている(表2)。中等度，高度の認知症の幻覚，妄想，攻撃性，agitation に対して行われた無作為化比較試験でリスペリドン 1 日 0.25~4 mg，平均 1 mg 前後が投与され，1 ヶ月間は 1 週ごと，それ以降は 2 週ごとに 3 ヶ月間経過をみている。有効性は 60~70 % で副作用として眠気，傾眠，錐体外路症状，尿路感染などが出現した<sup>5,6,16,29,30,37,44,45,48)</sup>。オランザピンは主に中等度，高度の認知症の BPSD に対して投与され，試験期間は短く 6 週間であるが，1 日 1~15 mg，平均 5 mg の使用が幻覚，妄想，興奮，易刺激性，agitation に有効であった。副作用として歩行障害，前屈姿勢，傾眠，体重増加があり用量依存性に出現頻度が増加した<sup>9,11,14,36,53)</sup>。クエチアピンの試験数は少なく試験期間は 10 週間と短い，1 日 25~200 mg，平均 100 mg が投与された。効果に関しては相反する結果で，傾眠，過鎮静といった中枢神経系の副作用が多くみられた<sup>31,63)</sup>。アリピプラゾールは軽

度から高度の認知症に対して用いられたが，試験数は少なく試験期間も 10 週間と短く 1 日 2~15 mg，平均 10 mg の投与が幻覚，妄想，agitation に有効で 65 % の改善を認めた。副作用として無力症が有意に多く用量依存性に出現した<sup>15,38)</sup>。ハロペリドール 1 日 0.5~6 mg，平均 3 mg を 3~6 週間と短期間ではあるが投与して，幻覚，妄想，攻撃性に対し 60~80 % の改善を認めた。有効性は高いが錐体外路症状の出現が有意に多かった<sup>1,18)</sup>。全般的には抗精神病薬以外の薬剤の BPSD に対する効果は抗精神病薬のそれに比べて弱く抗精神病薬の代替にはなり得ないと思われる。現時点では抗精神病薬をこえて推奨できる薬剤はないと言ってよい。抗精神病薬の中で新規の非定型のものと従来の定型のものまたは新規の非定型のもの同士の無作為化比較試験の結果は有効性の高い抗精神病薬を選択する場合のエビデンスとなる。中等度，高度の認知症の BPSD を対象としてリスペリドンとハロペリドール各 1 日平均 1 mg 前後投与して比較した試験がある。行動障害とくに攻撃性に対してハロペリドールよりリスペリドンが有効であった。錐体外路系副作用はハロペリドールで有意に多かった<sup>7,17,54)</sup>。オランザピンとハロペリドールの比較では有効性に差はなく，副作用はハロペリドールが多く歩行障害，日常生活動作能力の低下がみられた<sup>39,61)</sup>。クエチアピンとハロペリドールの比較ではクエチアピンで効果が勝っており，副作用はハロペリドールで錐

体外路症状が有意に多かった<sup>47,59)</sup>。新規非定型抗精神病薬間での比較を行った試験では平均 1 日量 リスペリドン 1~1.5 mg, オランザピン 5~6 mg, クエチアピン 60~80 mg が中等度, 高度の認知症で使用されている。有効性に関して 3 つの薬剤間に有意差はなかったが, 副作用の出現頻度はオランザピンが 16.2%, 24%, クエチアピンが 57.9% とリスペリドンよりも多い傾向があった<sup>13,22,46,51)</sup>。BPSD に対してアリピプラゾール, オランザピン, クエチアピン, リスペリドンを投与した 16 の無作為化比較試験のメタ解析結果ではアリピプラゾールとリスペリドンの有効性が確認された。しかし軽度の認知症では効果が乏しく, 副作用としてリスペリドンでは錐体外路症状と認知機能障害, アリピプラゾールでは認知機能障害が多かった<sup>50)</sup>。

### BPSD の治療に用いる抗精神病薬

抗精神病薬は BPSD の中でもとくに幻覚, 妄想, 攻撃性, agitation に効果が期待できる。エビデンスレベルの高い文献の数, 無作為化比較試験の結果から便益性と危険性を考慮すると, 新規の非定型抗精神病薬, その中でリスペリドンが最も有用であると言ってよいと思われる。従来の定型抗精神病薬の中ではハロペリドール, 抗精神病薬以外の向精神薬の中ではカルバマゼピンの使用を検討してもよいと思われる (表 3)。投与量, 投与期間についても臨床試験の方法に準じると, 単剤で低用量から開始し, 1 ヶ月間は 1 週間ごとに, 1 ヶ月以降は 2 週間ごとに効果, 副作用の両面について評価を行いながら漸増し, 3 ヶ月を目処に治療の継続を検討する。アルツハイマー型認知症では向精神薬の使用の前に塩酸ドネペジルを試みる必要がある (表 3)。

### 抗精神病薬を用いた薬物療法の注意点

FDA の警告以降, 心臓障害や脳血管障害などの発生による死亡率の上昇が注目されており, 新規の非定型抗精神病薬を BPSD に対して使用した場合の最近のメタ解析結果からもやはり死亡率

表 3 認知症の行動心理症状に対して使用する抗精神病薬

#### 第 1 選択

非定型抗精神病薬

リスペリドン 1 日量 0.25 mg で開始, 4 mg まで増量可, 0.5~1.5 mg で維持

#### 第 2 選択

定型抗精神病薬

ハロペリドール 1 日量 0.5 mg で開始, 4 mg まで増量可, 1~3 mg で維持

抗精神病薬に替えて使用できる薬

カルバマゼピン 1 日量 100 mg で開始, 600 mg まで増量可, 300 mg で維持

■少量から投与を開始し 1 ヶ月間は 1 週間毎に効果をみながら漸増する。

■その後 2 週間毎に経過をみて, 3 ヶ月を目処に効果を検討する。

■アルツハイマー型認知症では第 1 選択, 第 2 選択の前に塩酸ドネペジルを使用する。

の上昇が明らかになっている<sup>49)</sup>。このことは定型, 非定型を問わず同様であり抗精神病薬以外の向精神薬の使用よりも有意に死亡率は高くなり, 複数の抗精神病薬を同時に使用することは単剤よりさらに死亡率が上昇した<sup>28)</sup>。リスペリドン, オランザピン, クエチアピン, ハロペリドールの投与開始から 3 ヶ月間における突然死の原因となる脳血管関連有害事象の発現頻度の比較では定型抗精神病薬が非定型抗精神病薬より高いとされている<sup>20)</sup>。心室性不整脈や心停止などの心臓障害の発現には非定型抗精神病薬の使用は影響しなかった。しかし心疾患を合併している高齢者では頻度が高くなることから, 心臓障害に関して抗精神病薬投与前の心疾患の評価が大切であると言える<sup>35)</sup>。非定型抗精神病薬の有効性が確立されているのは約 3 ヶ月間であること, 抗精神病薬の使用による死亡を含めた副作用の発現の可能性が否定できず安全上の懸念があること, さらに使用を継続しても中止しても 4 割程度の悪化がみられることから<sup>3)</sup>, 治療によって症状が軽減, 消退すれば漫然と長期間投与することを避け抗精神病薬の減量, 中止が望ましい (表 4)。

表4 認知症の行動心理症状に対する抗精神病薬を用いた薬物療法の注意点

---

|   |
|---|
| ■治療の標的となる症状と基礎疾患を慎重に判断する。               |
| —とくに中等度から高度の認知症にみられる精神病症状、攻撃性・agitation |
| —非薬物的な対応（ケア）による効果が不十分                   |
| —身体的評価（とくに糖尿病，心疾患，脳血管疾患，高コレステロール血症）     |
| ■治療の目標を設定して副作用に注意しながらできるだけ短期間に行う。       |
| —単剤投与（例えば多剤併用による副作用の出現や死亡率の上昇の防止）       |
| —副作用（例えば錐体外路症状，眠気・傾眠）の監視                |
| —症状が軽減，消退した場合は減量，投与中止                   |
| ■家族，患者に説明し同意を得る。                        |
| —効果                                     |
| —適応外使用                                  |
| —副作用，危険性（とくに死亡率の上昇）                     |

---

### おわりに

抗精神病薬療法に際して糖尿病，心疾患，脳血管疾患，脂質異常症など身体疾患を評価することは，現実的には患者に対して困難な場合が多いと思われるが，少なくとも家族に薬剤の効果だけでなく，適応外使用であること，死亡を含めた副作用や危険性について十分に説明し同意を得ることが重要である（表4）。

### 謝 辞

本稿を終えるにあたり文献の検索にご協力いただいた兵庫医科大学精神科神経科学教室の佐藤典子先生に深謝します。

### 文 献

- 1) Allain, H., Dautzenberg, P.H., Maurer, K., et al.: Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)*, 148 (4) ; 361-366, 2000
- 2) Ancill, R.J., Carlyle, W.W., Liang, R.A., et al.: Agitation in the demented elderly: a role for benzodiazepines? *Int Clin Psychopharmacol*, 6 (3) ; 141-146, 1991
- 3) Ballard, C., Lana, M.M., Theodoulou, M., et

al.: A randomised, blind, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med*, 5 (4) e76 ; 0587-0599, 2008

4) Barnes, R., Veith, R., Okimoto, J., et al.: Efficacy antipsychotic medications in behaviorally disturbed dementia patients. *Am J Psychiatry*, 139 (9) ; 1170-1174, 1982

5) Brodaty, H., Ames, D., Snowdon, J., et al.: Risperidone for psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 20 (12) ; 1153-1157, 2005

6) Brodaty, H., Ames, D., Snowdon, J., et al.: A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry*, 64 (2) ; 134-143, 2003

7) Chan, W.C., Lam, L.C., Choy, C.N., et al.: A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16 (12) ; 1156-1162, 2001

8) Christensen, D.B., Benfield, W.R.: Alprazolam as an alternative to low-dose haloperidol in older, cognitively impaired nursing facility patients. *J Am Geriatr Soc*, 46 (5) ; 620-625, 1998

9) Clark, W.S., Street, J.S., Feldman, P.D., et al.: The effects of olanzapine in reducing the emergence of psychosis among nursing home patients with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*, 62 (1) ; 34-40, 2001

10) Cummings, J.L., McRae, T., Zhang, R.: Donepezil-Sertraline Study Group: Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14 (7) ; 605-612, 2006

11) Cummings, J.L., Street, J., Masterman, D., et al.: Efficacy of olanzapine in the treatment of psychosis in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 13 (2) ; 67-73, 2002

12) Deakin, J.B., Rahman, S., Nestor, P.J., et al.: Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology*

(Berl), 172 (4) ; 400-408, 2004

13) Deberdt, W.G., Dysken, M.W., Rappaport, S.A., et al. : Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13 (8) ; 722-730, 2005

14) De Deyn, P.P., Carrasco, M., Deberdt, W., et al. : Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19 (2) ; 115-126, 2004

15) De Deyn, P., Jeste, D.V., Swanink, R., et al. : Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 25 (5) ; 463-467, 2005

16) De Deyn, P.P., Katz, I.R., Brodaty, H., et al. : Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia : a pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double-blind trials in nursing home residents treated with risperidone. *Clin Neurol Neurosurg*, 107 (6) ; 497-508, 2005

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

18) Devanand, D.P., Marder, K., Michaels, K.S., et al. : A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 155 (11) ; 1512-1520, 1998

19) FDA Talk Paper (<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2005/ANS0153.html>)

20) Finkel, S., Kozma, C., Long, S., et al. : Risperidone treatment in elderly patients with dementia : relative risk of cerebrovascular events versus other antipsychotics. *Int Psychogeriatr*, 17 ; 617-629, 2005

21) Finkel, S.I., Mintzer, J.E., Dysken, M., et al. : A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19 (1) ; 9-18, 2004

22) Fontaine, C.S., Hynan, L.S., Koch, K., et al. : A

double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the acute treatment of dementia-related behavioral disturbances in extended care facilities. *J Clin Psychiatry*, 64 (6) ; 726-730, 2003

23) Gauthier, S., Feldman, H., Hecker, J., et al. : Donepezil MSAD Study Investigators Group : Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 14 (4) ; 389-404, 2002

24) Herrmann, N., Lanctôt, K.L., Rothenburg, L.S., et al. : A placebo-controlled trial of valproate for agitation and aggression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 23 (2) ; 116-119, 2007

25) Holmes, C., Wilkinson, D., Dean, C., et al. : The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology*, 63 (2) ; 214-219, 2004

26) 本間 昭 : 認知症の精神症状・行動障害 (BPSD) に対する抗精神病薬の使用実態に関するアンケート調査. *老年精神医学雑誌*, 17 (7) ; 779-783, 2006

27) Howard, R.J., Juszczak, E., Ballard, C.G., et al. : CALM-AD Trial Group : Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 357 (14) ; 1382-1392, 2007

28) Kales, C.L., Valenstein, M., Kim, H.M., et al. : Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry*, 164 (10) ; 1568-1576, 2007

29) Katz, I., de Deyn, P.P., Mintzer, J., et al. : The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia : a meta-analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22 (5) ; 475-484, 2007

30) Katz, I.R., Jeste, D.V., Mintzer, J.E., et al. : Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia : a randomized, double-blind trial. *Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry*, 60 (2) ; 107-115, 1999

31) Kurlan, R., Cummings, J., Raman, R., et al. : Alzheimer's Disease Cooperative Study Group : Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology*, 68 (17) ; 1356-1363, 2007

32) Lanctôt, K.L., Herrmann, N., van Reekum, R.,

et al. : Gender, aggression and serotonergic function are associated with response to sertraline for behavioral disturbances in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 17 (6) ; 531-541, 2002

33) Lebert, F., Stekke, W., Hasenbroekx, C., et al. : Frontotemporal dementia : a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 17 (4) ; 355-359, 2004

34) Levkovitz, Y., Bloch, Y., Kaplan, D., et al. : Fluvoxamine for psychosis in Alzheimer's disease. *J Nerv Ment Dis*, 189 (2) ; 126-129, 2001

35) Liperoti, R., Gambassi, G., Lapane, K.L., et al. : Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for vascular arrhythmias or cardiac arrest. *Arch Intern Med*, 165 (6) ; 696-701, 2005

36) Mintzer, J., Faison, W., Street, J.S., et al. : Olanzapine in the treatment of anxiety symptoms due to Alzheimer's disease : a post hoc analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16 Suppl. 1 ; S71-77, 2001

37) Mintzer, J., Greenspan, A., Caers, I., et al. : Risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer disease : results from a prospective clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14 (3) ; 280-291, 2006

38) Mintzer, J.E., Tune, L.E., Breder, C.D., et al. : Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia : a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. *Am J Geriatr Psychiatry*, 15 (11) ; 918-931, 2007

39) Moretti, R., Torre, P., Antonello, R.M., et al. : Olanzapine as a possible treatment of behavioral symptoms in vascular dementia : risks of cerebrovascular events. A controlled, open-label study. *J Neurol*, 252 (10) ; 1186-1193, 2005

40) Moretti, R., Torre, P., Antonello, R.M., et al. : Frontotemporal dementia : paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *Eur Neurol*, 49 (1) ; 13-19, 2003

41) Olafsson, K., Jørgensen, S., Jensen, H.V., et al. : Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients : a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand*, 85 (6) ; 453-456, 1992

42) Olin, J.T., Fox, L.S., Pawluczyk, S., et al. : A

pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 9 (4) ; 400-405, 2001

43) Petrice, W.M., Lawson, E.C., Hallender, M.H. : Violence in geriatric patients. *JAMA*, 248 (4) ; 443-444, 1982

44) Rabinowitz, J., Katz, I., De Deyn, P.P., et al. : Treating behavioral and psychological symptoms in patients with psychosis of Alzheimer's disease using risperidone. *Int Psychogeriatr*, 19 (2) ; 227-240, 2007

45) Rabinowitz, J., Katz, I.R., De Deyn, P.P., et al. : Behavioral and psychological symptoms in patients with dementia as a target for pharmacotherapy with risperidone. *J Clin Psychiatry*, 65 (10) ; 1329-1334, 2004

46) Rainer, M., Haushofer, M., Pfolz, H., et al. : Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia : efficacy, safety and cognitive function. *Eur Psychiatry*, 22 (6) ; 395-403, 2007

47) Savaskan, E., Schnitzler, C., Schröder, C., et al. : Treatment of behavioural, cognitive and circadian rest-activity cycle disturbances in Alzheimer's disease : haloperidol vs. quetiapine. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9 (5) ; 507-516, 2006

48) Schneider, L.S., Dagerman, K., Insel, P.S. : Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia : meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14 (3) ; 191-210, 2006

49) Schneider, L.S., Dagerman, K.S., Insel, P. : Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia : meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *JAMA*, 294 (15) ; 1934-1943, 2005

50) Schneider, L.S., Katz, I.R., Park, S., et al. : Psychosis of Alzheimer disease : validity of the construct and response to risperidone. *Am J Geriatr Psychiatry*, 11 (4) ; 414-425, 2003

51) Schneider, L.S., Tariot, P.N., Dagerman, K.S., et al. : CATIE-AD Study Group : Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 355 (15) ; 1525-1538, 2006

- 52) Sival, R.C., Haffmans, P.M., Jansen, P.A., et al.: Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia—a randomized placebo controlled clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 17 (6) ; 579-585, 2002
- 53) Street, J.S., Clark, W.S., Gannon, K.S., et al.: Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry*, 57 (10) ; 968-976, 2000
- 54) Suh, G.H., Son, H.G., Ju, Y.S., et al.: A randomized, double-blind, crossover comparison of risperidone and haloperidol in Korean dementia patients with behavioral disturbances. *Am J Geriatr Psychiatry*, 12 (5) ; 509-516, 2004
- 55) Sultzer, D.L., Gray, K.F., Gunay, I., et al.: A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 5 (1) ; 60-69, 1997
- 56) Sultzer, D.L., Gray, K.F., Gunay, I., et al.: Does behavioral improvement with haloperidol or trazodone treatment depend on psychosis or mood symptoms in patients with dementia? *J Am Geriatr Soc*, 49 (10) ; 1294-1300, 2001
- 57) Tariot, P.N., Erb, R., Podgorski, C.A., et al.: Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry*, 155 (1) ; 54-61, 1998
- 58) Tariot, P.N., Jakimovich, L.J., Erb, R., et al.: Withdrawal from controlled carbamazepine therapy followed by further carbamazepine treatment in patients with dementia. *J Clin Psychiatry*, 60 (10) ; 684-689, 1999
- 59) Tariot, P.N., Schneider, L., Katz, I.R., et al.: Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14 (9) ; 767-776, 2006
- 60) Teri, L., Logsdon, R.G., Peskind, E., et al.: Alzheimer's Disease Cooperative Study. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology*, 55 (9) ; 1271-1278, 2000
- 61) Verhey, F.R., Verkaaik, M., Lousberg, R.: Olanzapine-Haloperidol in Dementia Study group: Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21 (1) ; 1-8, 2006
- 62) Wang, P. S., Schneeweiss, S., Avorn, J., et al.: Risk of death in elderly user of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*, 353 (22) ; 2335-2341, 2005
- 63) Zhong, K.X., Tariot, P.N., Mintzer, J., et al.: Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Alzheimer Res*, 4 (1) ; 81-93, 2007
-