

CITATION:McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group , 2014 Issue 3; New Art. No.: CD009178 DOI: 10.1002/14651858.CD009178.pub2.

CRG名:Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group

## [最新版\(英語版\)はこちら](#)

英語版最終改訂年月:31 March 13

Clib issue No.;N/U: 2014 Issue 3; New

## アブストラクト

**背景:** 夜間睡眠時間の減少、睡眠の断片化、夜間徘徊および日中の眠気といった睡眠障害は、アルツハイマー病(AD)による認知症によくみられる臨床的問題であり、介護者の疲労困憊、医療費の増加および施設入所を余儀なくされることと関連する。これらの問題を解決する目的でしばしば薬物療法が試されるが、この弱い立場にある集団における様々な催眠薬の有効性や有害作用については著しく不確実である。

**目的:** 関連する全てのランダム化比較試験(RCT)を同定、解析することにより、アルツハイマー病患者における睡眠障害に対する薬物療法の作用を、よくみられる有害作用を含めて、プラセボと比較検討する。

**検索戦略:** 2013年3月31日にALOIS(www.medicine.ox.ac.uk/alois)、Cochrane DementiaおよびCognitive Improvement Group's Specialized Registerを以下の検索語を用いて検索した:睡眠(sleep)、不眠症(insomnia)、概日(circadian)、過眠症(hypersomnia)、睡眠時随伴症(parasomnia)、傾眠(somnolence)、「安静・活動(rest-activity)」、日没現象(sundowning)。

**選択基準:** 薬剤をプラセボと比較し、ベースライン時に睡眠障害が確認されていたアルツハイマー病患者を対象として睡眠の改善を主たる目的としたRCTについてレビューした。試験で非薬理学的介入が行われている場合は、薬剤群とプラセボ群の両方で等しく実施されていれば可とした。

**データ収集と分析:** レビューア2名が、レビュー対象とした研究報告の研究デザイン、バイアスリスクおよび結果に関するデータを個別に抽出した。必要となった追加の情報は、著者から適宜入手した。平均差を治療効果の指標とし、可能な場合は、固定効果モデルを用いて結果を統合した。

**主な結果:** 以下の3剤に関して、組み入れに適格なRCTが同定された:メラトニン(被験者209例、研究3件、但しメタアナリシスに適したデータが得られた研究は2件のみ)、トラゾドン(30例、研究1件)、ラメルテオン(74例、研究1件、査読済み公表文献ではない、入手可能な情報は非常に限られる)。

メラトニンとトラゾドンの研究は中等度～重度ADの人を、ラメルテオンの研究は軽度～中等度ADの人を対象としていた。いずれの研究も、被験者間でよくみられる睡眠障害にバラツキがあった。主要睡眠アウトカムはすべてアクチグラフィで測定されていた。メラトニンの研究1件では、薬物療法に早朝高照度光線療法を併用していた。有害作用をシステムティックに評価していた研究は2件のみであった。全体的に見ると、公表済みの研究はバイアスリスクが低かったが、報告に不完全な部分があるか、主にアクチグラフィへの忍容性不良や技術的困難に関連した被験者脱落の問題があった。ラメルテオンの研究におけるバイアスリスクは、報告が不完全であったためにはつきりしなかった。

速効型か徐放型かを問わず、メラトニンがAD患者の主な睡眠アウトカムを改善したというエビデンスは得られなかった。以下2件の睡眠アウトカムについてはデータを統合することができた:総夜間睡眠時間(MD 10.68分、95%CI -16.22～37.59、研究2件)、昼夜睡眠時間比(MD -0.13、95%CI -0.29～0.03、研究2件)。他の

アウトカムは1件の研究で報告されていた。睡眠効率(入眠後の覚醒時間、夜間覚醒回数)の改善は、Quality of Life、Care 認知機能または日常生活動作(ADL)の能力についても、介入群と対照群の間に差は認められなかった。レビューした研究では、メラトニンの重篤な有害作用は報告されなかった。

トラゾドン50 mgを夜に2週間投与したところ、総夜間睡眠時間(MD 42.46分、95%CI 0.9 ~84.0、研究1件)と睡眠効率(MD 8.53、95% CI 1.9~15.1、研究1件)は有意に改善されたが、入眠後覚醒時間(MD -20.41、95%CI -60.4~19.6、研究1件)または夜間覚醒回数(MD -3.71、95%CI -8.2~ 0.8、研究1件)に対する効果を示す明らかなエビデンスはなかった。日中の睡眠や、認知機能またはADLのいずれにも効果は認められなかった。重篤な有害作用は報告されなかった。

ラメルテオン8mgの夜間投与について検討した第2相試験の結果は、スポンサーの概要に記載された要約形式で入手できた。ラメルテオンは、1週時(主要アウトカム)または8週時(治療終了)の総夜間睡眠時間に効果をもたらさなかった。概要では、睡眠、行動、認知のいずれのアウトカムに関しても、プラセボとのわずかな有意差が報告されたが、いずれも臨床的に有意でないと思われた。ラメルテオンの重篤な有害作用はなかった。

**レビューアの結論:** ADにおける睡眠障害の薬物療法の指針として役立つエビデンスが明らかに不足していることが分かった。特に、ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系催眠薬といった、ADの睡眠障害に広く処方されている数多くの薬剤のRCTは同定されなかったが、これら一般的治療に伴う利益とリスクのバランスについてはかなり不確実である。本レビューで同定された研究から、メラトニンが中等度~重度認知症および睡眠障害のあるAD患者に有効であるというエビデンスは得られなかった。低用量(50mg)のトラゾドンの使用を支持するエビデンスはあるが、リスクと利益のバランスに関して確実な結論を下すには、より大規模な試験を実施する必要がある。ラメルテオンがADによる軽度~中等度認知症患者における睡眠に及ぼす効果を示すエビデンスはなかった。特にADの睡眠障害において臨床でよく用いられる薬剤のように、実用的な試験の必要性が高いのはこの分野である。有害作用のシステムティックな評価が不可欠である。

## 平易な要約(Plain language summary)

### アルツハイマー病の睡眠障害に用いられる薬剤

アルツハイマー病に起因する睡眠障害によって引き起こされる困難とは何か？ アルツハイマー病(AD)が原因となって起こる認知症をもつ人には、しばしば睡眠障害が現れます。この睡眠障害には、夜間の睡眠時間の減少、入眠後の頻繁な覚醒、夜間の徘徊、早期覚醒、ならびに日中の過度の睡眠などが含まれます。

これらの睡眠パターンは介護者にとって大きなストレスとなり、ADの人向けの長期療養施設(介護施設)へより早期に入所することと関連する可能性があります。また、これらの睡眠パターンは、介護施設のスタッフにとっても対応に窮する場合があります。

薬剤は有用か？ 薬剤による治療は、AD患者の睡眠を改善する試みとしてしばしば用いられます。睡眠障害の原因が、ADによって脳内で生じた変化にある可能性があるため、通常の睡眠薬がAD患者に有効であるかどうかは不明であり、睡眠薬が深刻な副作用(有害性)を引き起こすおそれが懸念されています。

本レビューの目的 本コクラン・レビューでは、AD患者の睡眠障害を治療する目的で用いられる薬剤の利益とよくある有害性を明らかにしようと試みました。

本レビューの結果 AD患者の睡眠障害の治療に用いられる薬剤を偽薬(プラセボ)と比較した全ランダム化試験について、2013年3月31日までの医学文献を検索しました。以下の3剤について検討した試験5件(被験者313例)が同定されました:メラトニン(3件)、トラゾドン(1件)、ラメルテオン(1件)。ラメルテオン試験は営利企業から、それ以外の試験は非営利団体から資金提供を受けていました。ラメルテオン試験に用いられた情報は非常に限られており、同試験のスポンサーから提供されたものでした。

認知症の重症度は、メラトニン試験とトラゾドン試験の被験者で中等度~重度、ラメルテオン試験の被験者で軽度

3件のメラトニン試験では計209人の被験者がいました。メラトニンが睡眠を改善したというエビデンスはありませんでした。重篤な有害性は報告されませんでした。

トラゾドン試験では30人の被験者がいました。低用量の鎮静系抗うつ薬トラゾドン50mgを夜に2週間投与したところ、一日の総睡眠時間が平均43分増加したことが分かりました。本剤は睡眠効率(睡眠にかかる就床している時間の百分率)を改善しましたが、入眠後の中途覚醒時間または被験者の夜間覚醒回数に及ぼす効果はみられませんでした。重篤な有害性は報告されませんでした。

ラメルテオン試験では74人の被験者がいました。入手可能であった情報は限られていたため、ラメルテオンがプラセボより優れているというエビデンスは全くありませんでした。ラメルテオンに起因する深刻な有害性はありませんでした。

試験では、QOLや介護者への影響といった、レビューにおいて関心の対象となるアウトカムのいくつかが報告されていませんでした。

本レビューの欠点 ADの人によく処方される他の睡眠薬に関する試験についても検索しましたが、見つけれませんでした。

ADの睡眠障害に用いられる薬剤に関して、判断の指針となるエビデンスは極めて少ないという結論に達しました。使用するいかなる薬剤も慎重に使用すべきで、患者毎にその有効性、リスクおよび副作用について注意深く評価する必要があります。診療に情報を提供するためにはより多くの試験が必要で、特にADの睡眠障害によく用いられる薬剤について検討する試験が必要です。試験では副作用を慎重に評価することが不可欠です。

(監訳 大神 英一)

翻訳公開日: 2015年 6月24日

ご注意: この日本語訳は、臨床医、疫学研究者などによる翻訳のチェックを受けて公開していますが、訳語の間違いなどお気づきの点がありましたら、Minds事務局までご連絡ください。なお、2013年6月からコクラン・ライブラリーのNew review, Updated reviewとも日単位で更新されています。Mindsでは最新版の日本語訳を掲載するよう努めておりますが、タイム・ラグが生じている場合もあります。ご利用に際しては、最新版(英語版)の内容をご確認ください。