

認知症への対応・治療の原則と 選択肢

A. 認知症症状への対応・治療

CQ 3A-1

認知症の治療の際にはどのような症状に目を向け、リハビリテーションやケアや薬物療法をどのように施行するか(治療の標的となる症状にどのように対応するか)

推奨

認知症の治療において、医学的アプローチでは認知機能向上や認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD)低減を目標にした薬物療法が行われるが、ケアのアプローチでは生活障害を改善するために、認知症者がその人らしく暮らせるように支援することが基本である。リハビリテーションは、認知機能や生活能力、生活の質(QOL)の向上を目的とする。認知症の治療では、薬物療法を開始する前に、適切なケアやリハビリテーションの介入を考慮しなければならない。薬物療法開始後は有害事象のチェックを含めた定期的な再評価が重要である(グレードなし)。

背景・目的

認知症は「認知障害により社会生活が困難となった状態」であり、医学的アプローチとして認知機能向上や BPSD 低減を目標にした薬物療法が行われ、ケアのアプローチでは生活障害を改善することを目的とする。リハビリテーションは両者の中間的視点からのアプローチであり、認知機能や生活能力、QOL の向上を目的とする。環境やケアの影響を大きく受ける BPSD に対する治療の基本は適切なケアであり、それでも不十分なときには薬物療法を併用する。薬物療法開始後は有害事象のチェックを含めた再評価が重要である。認知症では認知障害を引き起こす脳病変は徐々に進行していくため、認知機能を向上させる治療や訓練は容易ではない。しかしながら、脳を活性化し、残存機能を高めて廃用を減らすようリハビリテーションができれば、生活能力や QOL の維持・向上に有効であり、結果的に認知機能の維持・向上に結びつくこともある。認知症の治療では、薬物療法を開始する前に、あるいは考慮するとともに、適切なケアやリハビリテーションの介入を試行する。

解説・エビデンス

1. リハビリテーション

認知症の中核症状を構成する記憶や注意等の認知機能そのものの向上を目的としたリハビリテーション(以下、リハ)は、Cochrane Libraryでも認知症に対する認知機能向上効果の有意性が示されていない¹⁾。しかしながら、認知機能そのものの向上を目指すのではなく、廃用を防ぎ残存機能を高めることで二次的に認知機能の向上が期待できる回想法や各種の学習等のリハの価値は否定できない²⁾。楽しい時間を共有することにより、快刺激による全般的な脳活性化を介して意欲や学習能力の向上が生じる可能性が期待できる。リハの各論に関してはCQ 3C-1(115頁)、3C-2(117頁)を参照されたいが、脳を活性化して生活能力を維持・向上させるリハの原則は、①快刺激であること、②他者とのコミュニケーション、③役割と生きがいの賦与、④正しい方法を繰り返しサポートすること、であり²⁾、リハの有効性は方法よりもこれらの原則が遵守されているかどうかにより大きく影響される³⁾。

2. 認知症ケア

認知症ケアの基本は「パーソンセンタードケア person-centered care」とされ、パーソンフッド personhood(その人らしさ)を維持することを大切にする⁴⁾。即ち、認知症になっても「いつでも、どこでも、その人らしく」暮らせるように支援し、本人の言動を本人の立場で考えてみるのが認知症ケアの基本である³⁾。例えば、BPSDを介護者の立場から「問題行動」と捉えるのではなく、「その人の心の表現」と解釈し、本人の意図するところ・訴えたいことを把握し、本人の立場で対応すると結果的にBPSDの軽減につながる。また、このような「尊厳」を重視するケアでは、脳の適応力により認知症もある程度の回復が見込めるものと考えられている。理想の介護を実現するためには、「認知症ケアマッピング」によりケアの質を客観的に分析して介護者にフィードバックする評価法を用いる。これに基づく、「人間の尊厳を高める状態」がケアのよい状態として点数化され、介護者の都合を優先するケアから認知症者の尊厳や思いを優先するケアへと対応法の転換が促される。「認知症の人のためのケアマネジメントセンター方式」⁵⁾の理念と視点に則ると、認知症ケアの原則は、①尊厳、利用者本位：その人らしく生きられるように支援、②安心、生の充実：叱責されない否定されない環境で安心、快適に、③自立支援、リハ：残存している認知機能を見極めて何らかの役割の賦与により、心身の力の発揮を支援、④安全・健康・予防：余病併発に注意して安全・健やかなQOLの達成(医療職とケア職の連携)、⑤家族や地域とともに進むケア：なじみの暮らしの環境を継続、である。本邦では、認知症への対応が社会的にも医学的にも乏しかった昭和50年代(1970年代後半)に既に室伏は認知症ケアの問題に取り組んできており、上記と同様な内容を含む室伏の示した認知症高齢者ケアの原則⁶⁾に基づくことにより、BPSDの減少や認知症の進行抑制が指摘されている(表1)。認知症ケアの各論については該当項[CQ 3C-1(115頁)~CQ 3C-6(127頁)]を参照されたい。

表1 認知症高齢者ケアの原則

1. なじみの人間関係(仲間)をつくって、安心・安住させる。
2. 高齢者の心や言動を受容・理解し、信頼・依存関係をつくる。
3. 高齢者の心身の動きやペースやレベルに合わせ、よい交流を！
4. ふさわしい状況を与え、隠れた能力(手続き記憶)の発揮を！
5. 理屈による説得よりも共感的納得をはかり自覚言動を促す。
6. よい刺激を絶えず与え、情意の活性化と生きがいを得させる。
7. 孤独の放置や安易に寝たきりにしない。廃用性低下を防ぐ。
8. 高齢者は変化に弱いので急激な変化を避ける。また変化するものほど忘れやすいので、変化させずパターン化して教える。
9. 高齢者のよい点を認めよい付き合いをして、生き方の援助を！
10. 高齢者は過去と未来がないので、“今”の安住を常にはかり、時間の観念がないので日課を与え順序・時間づけを得させる。

(室伏君士. 痴呆老人への対応と介護. 東京：金剛出版；1998. より一部改変)

3. 認知症の治療手順⁷⁻¹¹⁾

1) 認知機能障害に対する治療

認知機能障害に対する非薬物療法として、軽度から中等度の認知症にはその疾患や薬物療法の有無によらず、脳を活性化させるようなりはや適切なケアを施行する。Alzheimer病の認知機能障害に対する薬物療法としては、コリンエステラーゼ阻害薬が推奨されるが(CQ 5-7, 238 頁参照)、治療者が患者の状態を把握するのみでなく介護者の観察内容を調査し追跡することが望ましい。服薬開始後の患者は定期的に Mini-Mental State Examination (MMSE) や介護者の観察をチェックし、全体的、機能的、行動的に評価しなければならない。

2) BPSD に対する治療

BPSD には幻覚、妄想、不安、興奮、攻撃性等が含まれるが、患者の生活を困難とし、介護者に影響を与える攻撃性、興奮、徘徊、収集癖、性的脱抑制、無気力、叫び等が治療の対象となる。認知症者に BPSD が出現した場合は、まずその発現に関連する因子や増悪、改善要因を評価しなければならない。健康状態、うつ状態、疼痛や不快感、薬物の有害事象、個人の宗教、心理社会的要因、身体環境的要因等であり、必要に応じてそれらの改善を図る。各個人に適合したケアプランを作成し実施する。また、それぞれの嗜好、技能、能力に応じて芳香療法、認知刺激療法、音楽療法、ペットセラピー、マッサージ等の非薬物療法[CQ 3C-1(115 頁)～CQ 3C-2(117 頁)参照]のなかで可能なものを考慮する(費用対効果に関する研究がさらに必要であるが)、BPSD が高度で患者や周囲に危害が及ぶ危険性がある場合は薬物療法を考慮し、できるだけ早期に BPSD 関連要因の評価とケアプランの立案を行う。BPSD が高度でない場合はまず非薬物療法を試みてから薬物療法を考慮する。抗精神病薬は軽度から中等度の BPSD には有害事象の危険があるため使用を控える。高度の BPSD には抗精神病薬を考慮するが、以下の諸点に注意する。即ち、薬物治療の利点と危険性の検討を十分行うこと、認知機能や標的症状の定期的な評価を行うこと、薬物用量は少量より開始すること、期間を限定し定期的(3 か月ごと等)に治療を見直すこと、である。特に Lewy 小体型認知症では錐体外路症状を含めた薬物過敏反応に注意する。

個々の症状に対する薬物治療については CQ 3B-2(96 頁)～CQ 3B-7(112 頁)を参照されたい。

文献

- 1) Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, et al. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (4): CD003260.
- 2) 山口晴保, 佐土根 朗. 認知症の正しい理解と包括的医療・ケアのポイント. 東京:協同医書出版社: 2005: 113-176.
- 3) 山口晴保. 認知症のリハビリテーションとケア. 日本認知症学会編. 認知症テキストブック. 東京: 中外医学社: 2008: 181-199.
- 4) Kitwood T(高橋誠一訳). 認知症のパーソンセンタードケア. 東京, 筒井書房: 2005: 5-37.
- 5) 認知症介護研究・研修東京・大阪・仙台センター編. 改訂 認知症の人のためのケアマネジメント センター方式の使い方・活かし方. 認知症介護研究・研修東京センター: 2006: 28-45.
- 6) 室伏君士. 痴呆老人への対応と介護. 東京: 金剛出版: 1998: 123-149.
- 7) National Institute for Health and Clinical Excellence. Dementia. 2006.
- 8) National Institute for Health and Clinical Excellence. Quick reference guide. Dementia. 2006.
- 9) Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001; 56(9): 1154-1166.
- 10) Hogan DB, Bailey P, Carswell A, et al. Management of mild to moderate Alzheimer's disease and dementia. *Alzheimer's Dementia.* 2007; 3(4): 355-384.
- 11) Herrmann N, Gauthier S, Lysy PG. Clinical practice guidelines for severe Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia.* 2007; 3(4): 385-397.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 17 日)

"Dementia/therapy" [MAJR]AND("Meta-Analysis" [PT]OR "Practice Guideline" [PT]OR Review[PT]) AND(training[TI]OR clinical[TI]OR management[TI]) = 191 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

検索外 9 件

CQ 3A-2

薬物治療の標的となる認知症の症状にはどのようなものがあり、どのような薬剤が使われるか

推奨

認知症の認知機能障害に対しては現在コリンエステラーゼ阻害薬 cholinesterase inhibitor (ChEI) が主として用いられその進行を遅らせることが知られているが、認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) に対しても有効性が報告されている薬剤が存在する(グレードなし)。

背景・目的

認知症の認知機能障害や BPSD に対して薬物療法が行われ、特に BPSD は適切な対応(薬物療法等)により症状が消失する可能性がある。

解説・エビデンス

認知症の中核症状は記憶障害、失語、失行、失認、遂行機能障害等の認知機能障害からなり、現在 ChEI が主として用いられ、その進行を遅らせることが知られている(CQ 3B-1, 93 頁を参照)。

認知症の BPSD は 1996 年の国際老年精神医学会コンセンサス会議において behavioral and psychological signs and symptoms of dementia (BPSD) として提唱され、その後 sign が除かれ BPSD と呼ばれるようになった¹⁾。Alzheimer 病(AD)患者の 50~90% に生じるといわれている²⁾。未治療の BPSD により、早期の施設入所になってしまう³⁾、財政負担が増加する⁴⁾、介護者と患者双方の QOL の低下⁵⁾が引き起こされる等、本人にとっては“中核でない”症状ではあるが、介護者にとってはこの BPSD が大きな負担となることが多い。BPSD には行動症状といわれる、身体的攻撃性、叫び、不穏、焦燥性興奮、徘徊、文化的不適切行為、性的脱抑制、収集癖、罵り、つきまとい等と、心理症状といわれる、不安、うつ気分、幻覚、妄想がある^{6,7)}[BPSD それぞれの症状については、CQ 2-4(33 頁)を参照頂きたい]。これらに対していくつかの薬剤が試みられており、有効性が指摘されているいくつかの薬剤を下記に示す。なお、それぞれの薬物療法については、CQ 3B-2(96 頁)~CQ 3B-7(112 頁)を参照されたい。

1. 焦燥性興奮

一般的には苛立つことであるが、英語で用いられる agitation はより広義に用いられ、患者の要求・意識障害等によって生じたとは考えられない“不適当な言語・音声・運動上の行動”とされる⁷⁻⁹⁾。ベンゾジアゼピン¹⁰⁾、抗精神病薬¹¹⁾、ChEI・トラゾドン・クエチアピ

ン¹⁰等が有効とされるが、詳細はCQ 3B-2(96頁), CQ 3B-3(99頁)を参照されたい。

2. 攻撃性

焦燥性興奮 agitation のなかにも含まれているが、暴言や暴行がこのなかに含まれる。欧米では認知症者の18~65%¹²⁾に認められる。本邦ではBPSDが認知症者の88.3%に認められ、そのうちの35%に攻撃性が認められている^{13,14)}。ベンゾジアゼピン¹⁰⁾、ChEI・トラゾドン・クエチアピン¹⁰⁾等が有効とされるが、CQ 3B-2(96頁), CQ 3B-3(99頁)を参照されたい。

3. 脱抑制

衝動的で不適切な行動を取り、注意が保てず感情が不安定で、社会的行動を取れず、泣く、多幸感、言葉の暴力、物・人に暴力をふるう、自傷、性的な行動、徘徊等も現れる。またギャンブルや、買い物等に走ることもある。トラゾドン・ベンゾジアゼピン・ChEI・クエチアピン¹⁰⁾等が有効とされる。CQ 3B-2(96頁)~CQ 3B-6(109頁)も参照されたい。

4. 睡眠障害

系統的な臨床試験はほとんどない¹⁵⁾。抑肝散¹⁶⁾、リスペリドン^{17,18)}等が有効と報告されている。詳細はCQ 3B-7(112頁)を参照頂きたい。

5. うつ状態

意欲が低下し、それまでの趣味や楽しみにも関心を示さず、「晴れ晴れしない」「つらい」等のうつ症状を訴える¹⁹⁾。AD患者では40~50%にうつ症状を認める^{7,20)}。本症状には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)¹¹⁾が有効と考えられている。詳細はCQ 3B-5(107頁)を参照頂きたい。

6. 体重減少

BPSDのさまざまな症状により体重減少をきたし得るが、総体として本現象を軽減するものとしてChEI²¹⁾が挙げられている。

7. 精神症状

全般的な改善を示すものということで、ベンゾジアゼピン・ChEI・トラゾドンに加えてクエチアピン¹⁰⁾等が挙げられる。

また、焦燥性興奮、徘徊、サーカディアンリズム障害、不安に対してリスペリドンがハロペリドールより有意に改善を示したとの報告もある²²⁾。

文献

- 1) 犬塚 伸, 高橋 徹, 天野直二. 痴呆の行動異常判定の実際: 痴呆の行動異常判定の原則と基準. 老年精医誌. 2002; 13(2): 143-151.
- 2) Lanari A, Amenta F, Silvestrelli G, et al. Neurotransmitter deficits in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease. Mech Ageing Dev. 2006; 127(2): 158-165.
- 3) Colerick EJ, George LK. Predictors of institutionalization among caregivers of patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. 1986; 34(7): 493-498.
- 4) Cohen-Mansfield J. Assessment of disruptive behavior/agitation in the elderly: function, methods, and difficulties. J Geriatr Psychiatry Neurol. 1995; 8(1): 52-60.
- 5) Deimling GT, Bass DM. Symptoms of mental impairment among elderly adults and their effects on family caregivers. J Gerontol. 1986; 41(6): 778-784.

- 6) Finkel SI. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) Educational Pack: Module 1: An Introduction to BPSD. International Psychogeriatric Association; 2002.
- 7) Luxenberg J, Tune L. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) Educational Pack: Module 2: Clinical issues. International Psychogeriatric Association; 2002.
- 8) Cohen-Mansfield J, Billig N. Agitated behaviors in the elderly. I. A conceptual review. *J Am Geriatr Soc.* 1986; 34(10): 711-721.
- 9) 山下功一, 天野直二. 認知症の症候学: BPSD とその対応. 日本認知症学会編. 認知症テキストブック. 東京: 中外医学社; 2008: 70-80.
- 10) Bishara D, Taylor D, Howard RJ, et al. Expert opinion on the management of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) and investigation into prescribing practices in the UK. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009; 24(9): 944-954.
- 11) Locca JF, Büla CJ, Zumbach S, et al. Pharmacological treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in nursing homes: development of practice recommendations in a Swiss canton. *J Am Med Dir Assoc.* 2008; 9(6): 439-448.
- 12) Ballard CG, O'Brien J, James I, et al. Aggression. In: *Dementia: Management of behavioural and psychological symptoms.* New York: Oxford University Press; 2001: 61-78.
- 13) 服部英幸. BPSD の生物学: 攻撃性と焦燥. 老年精医誌. 2005; 16(1): 24-29.
- 14) Ikeda M, Fukuhara R, Shigenobu K, et al. Dementia associated mental and behavioural disturbances in elderly people in the community: findings from the first Nakayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75(1): 146-148.
- 15) 小林美雪, 犬塚 伸, 天野直二. アルツハイマー病の危険因子と予防, 治療: アルツハイマー病の治療: 周辺症状, BPSD に対する薬物療法. *Modern Physician.* 2005; 25(9): 1101-1103.
- 16) Shinno H, Inami Y, Inagaki T, et al. Effect of Yi-Gan San on psychiatric symptoms and sleep structure at patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32(3): 881-885.
- 17) Duran JC, Greenspan A, Diago JI, et al. Evaluation of risperidone in the treatment of behavioral and psychological symptoms and sleep disturbances associated with dementia. *Int Psychogeriatr.* 2005; 17(4): 591-604.
- 18) Meguro K, Meguro M, Tanaka Y, et al. Risperidone is effective for wandering and disturbed sleep/wake patterns in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004; 17(2): 61-77.
- 19) 水上勝義. 高齢者の薬物療法のポイント EBM の限界と非薬物療法との比較: 老年症候群に対する薬物療法: 認知症薬(周辺症状). *Modern Physician.* 2009; 29(1): 27-29.
- 20) Wragg RE, Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1989; 146(5): 577-587.
- 21) Guérin O, Andrieu S, Schneider SM, et al. Characteristics of Alzheimer's disease patients with a rapid weight loss during a six-year follow-up. *Clin Nutr.* 2009; 28(2): 141-146.
- 22) Suh GH, Greenspan AJ, Choi SK. Comparative efficacy of risperidone versus haloperidol on behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006; 21(7): 654-660.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 17 日)

```
#1 ("dementia/drug therapy" [MH] AND ("signs and symptoms" [MH] OR sign [TI] OR signs [TI] OR symptom [TI] OR symptoms [TI]) AND (meta-analysis [MH] OR meta-analysis [PT] OR metaanaly* [TIAB] OR "meta analysis" OR multicenter study [PT] OR evaluation studies [PT] OR validation studies [PT] OR systematic review* OR systematic [SB])) = 105 件
```

医中誌(検索 2009 年 1 月 19 日)

```
((認知症/MTH or 痴呆/AL) and (((薬物/TH or 薬物/AL) or (薬物療法/TH or 薬物療法/AL) or (薬物療法/TH or 薬物治療/AL)))) and ((臨床試験/TH or 臨床試験/AL) or (準ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/AL) or (第 I 相試験/TH or 第 I 相試験/AL) or (第 II 相試験/TH or 第 II 相試験/AL) or (第 III 相試験/TH or 第 III 相試験/AL) or (第 IV 相試験/TH or 第 IV 相試験/AL) or (ランダム化比較試験/TH or ラン
```

ダム化比較試験/AL or RCT/AL or 無作為化比較試験/AL or 無作為臨床試験/AL) or (比較研究/AL or 比較臨床試験/AL or CCT/AL) or (ランダム割付け/TH or ランダム割付け/AL or 無作為割付け/AL or 無作為化/AL) or (二重盲検法/TH or 二重盲検法/AL or 二重盲検/AL) or ランダム/AL or (システマティックレビュー/TH or システマティックレビュー/AL) or (メタアナリシス/TH or メタアナリシス/AL) or (プラセボ/TH or プラセボ/AL or 偽薬/AL) or (診療ガイドライン/TH or 診療ガイドライン/AL)) and (PT=症例報告除く, 会議録除く) = 330 件

CQ 3A-3

認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) の頻度はどの程度であり、それらの薬物治療の有効性評価尺度にはどのようなものがあるか

推奨

それぞれの BPSD の頻度は、対象集団によって異なり、報告によって差がある。また、BPSD を評価する尺度には、NPI, BEHAVE-AD, CGI, CMAI 等があり、薬物療法の有効性評価に用いられる(グ
レードなし)。

背景・目的

認知症の症状には認知機能障害と BPSD があり、特に BPSD では適切な対応(薬物療法等)により症状が消失する可能性がある。これらの BPSD に対して評価尺度があり、それらを用いて治療薬の有効性が評価される。

解説・エビデンス

BPSD 個々の症状出現の頻度としては、74 例の市民病院精神科入院患者に関する日本の報告(表 1)¹⁾、435 例の外来患者について全経過中の発症率を示したアイルランドの報告(表 2)^{2,3)}、シカゴ周辺の 6 施設で登録された 735 例についての米国での報告(表 3)⁴⁾等、報告によりやや異なる。認知症の原因疾患別にみられる BPSD の症状としては、血管性認知症においてはうつ状態が多く認められ、Alzheimer 病(AD)ではアパシー(無気力)、妄想、幻覚、易刺激性、異常行動等を認める(表 1~3)。ベルギーでの研究では AD と混合性認知

表 1 AD における BPSD の出現頻度(日本)

アパシー(無気力)	97%
妄想	62
易刺激性	60
不快感	53
不安	51
異常行動	47
興奮	45
脱抑制	31
幻覚	26
快活/多幸	14

[Shimabukuro J, Awata S, Matsuoka H. Behavioral and psychological symptoms of dementia characteristic of mild Alzheimer patients. Psychiatry Clin Neurosci. 2005; 59 (3): 327-336. より一部改変]

表2 ADにおけるBPSDの出現頻度(アイルランド)

アパシー(無気力)	76%
異常行動	65
食欲/摂食障害	64
易刺激性/動揺性	63
興奮/暴力行為	63
うつ状態/不快感	54
睡眠障害	54
不安	50
妄想	50
脱抑制	30
幻覚	28
快活/多幸	17

[小林祥泰. BPSDの生物学: 抑うつと無気力(アパシー). 老年精医誌. 2005; 16(1): 16-23. および Mirakhur A, Craig D, Hart DJ, et al. Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2004; 19(11): 1035-1039. より一部改変]

表3 ADにおけるBPSDの出現頻度(米国)

興奮	29%
うつ状態	24
アパシー(無気力)	22
異常行動	17
不安	15
パラノイア	12
幻覚	11
妄想	9
感情の不安定性	6

[Cohen D, Eisdorfer C, Gorelick P, et al. Psychopathology associated with Alzheimer's disease and related disorders. J Gerontol. 1993; 48(6): M255-260. より一部改変]

症では活動性低下や攻撃性が80%以上の患者にみられ、前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia(FTD)ではアパシーが多く(70%)、妄想や幻覚はまれである⁵⁾。FTDは、常同行動や食行動異常、脱抑制による反社会的行動等が特徴とされる。Lewy小体病では幻覚が特徴的で、脱抑制も65%と高率であり前頭葉の障害を示唆する⁶⁾。

BPSDの評価には、いくつかの評価尺度が用いられる。以下に、評価尺度とそれを用いて評価した薬剤を示す。なお、これらの評価尺度については、CQ 2-8b(52頁)も参照頂きたい。

1. NPI(Neuropsychiatric Inventory)

ADによくみられる行動の頻度や重症度をスケール化したもので、他の認知症に対しても使用される⁶⁾。10領域からなり、専門家により評価される。それぞれの領域はスクリーニング項目と7もしくは8個の副質問からなり、最高は120点である⁷⁾。本スケールで評価されたものとしては抑肝散⁸⁻¹⁰⁾、memantine¹¹⁾、リスペリドンもしくはオランザピンや

promazine¹²⁾, ゾテピン(特に攻撃性と脱抑制)¹³⁾がある。オランザピンでは80%, promazineでは65%, ゾテピンでは36%に有効とされている。ドネペジル¹⁴⁾は特に妄想, 興奮, 脱抑制に有効とされる¹⁵⁾。一方, クエチアピンでは有意な改善なし¹⁶⁾との報告もある。

2. BEHAVE-AD (Behavioral Pathologic Rating Scale for Alzheimer's Disease)

ADに特徴的な妄想, 盗癖, 孤独への恐怖, 睡眠障害(断片的な睡眠)等に注目したもので¹⁷⁾, 薬物療法の評価を目的に使用される。本スケールで評価されたものとしてはリスペリドン¹⁸⁾, ハロペリドール¹⁹⁾が有効であり, クエチアピン(特に妄想, 活動性障害, 攻撃性, サーカディアンリズム障害)²⁰⁾も報告されている。

3. CGI (Clinical Global Impression of Change scale)²¹⁾

3項目だけの簡単なもので, 重症度, 変化, 治療反応性を7点満点で評価する。本スコアが改善したのものとして, クエチアピン²²⁾・リスペリドン^{18, 22)}, ミルタザピン²³⁾が挙げられる。

4. CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory)

叩く, 足踏みする, 叫ぶ等の行動に注目し²⁴⁻²⁶⁾, 過去2週間の行動の頻度について38項目の質問を行うものである。CMAIの変化から有効性を判断したものとして, リスペリドンやハロペリドール¹⁹⁾, ミルタザピン²³⁾等がある。

5. その他

複数の評価尺度により, BPSD一般に有効性が認められた薬物として, ガバペンチン²⁷⁾, 抗精神病薬もしくはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬ならびに memantine²⁸⁾, 抗痙攣薬(カルバマゼピン, バルプロ酸, ガバペンチン, ラモトリギン, トピラマート)²⁹⁾, divalproex sodium³⁰⁾, rivastigmine³¹⁾, リスペリドン^{32, 33)}とオランザピン³²⁾, イチョウ抽出液 EGb761³⁴⁾等がある。

文献

- 1) Shimabukuro J, Awata S, Matsuoka H. Behavioral and psychological symptoms of dementia characteristic of mild Alzheimer patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 59(3): 327-336.
- 2) 小林祥泰. BPSDの生物学: 抑うつと無気力(アパシー). *老年精医誌*. 2005; 16(1): 16-23.
- 3) Mirakhor A, Craig D, Hart DJ, et al. Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; 19(11): 1035-1039.
- 4) Cohen D, Eisdorfer C, Gorelick P, et al. Psychopathology associated with Alzheimer's disease and related disorders. *J Gerontol*. 1993; 48(6): M255-260.
- 5) Engelborghs S, Maertens K, Nagels G, et al. Neuropsychiatric symptoms of dementia: cross-sectional analysis from a prospective, longitudinal Belgian study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20(11): 1028-1037.
- 6) Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994; 44(12): 2308-2314.
- 7) Camicioli R, Wild K. Assessment of the elderly with dementia. In: Herndon RM, editor. *Handbook of Neurologic Rating Scale*. 2nd ed. New York: Demos Medical Publishing; 2006: 195-260.
- 8) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, et al. A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(2): 248-252.
- 9) Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, et al. A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009; 12(2): 191-199.

- 10) Monji A, Takita M, Samejima T, et al. Effect of yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33(2): 308-311.
- 11) Maidment ID, Fox CG, Boustani M, et al. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2008; 42(1): 32-38.
- 12) Gareri P, Cotroneo A, Lacava R, et al. Comparison of the efficacy of new and conventional antipsychotic drugs in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 2004; (9): 207-215.
- 13) Rainer MK, Mucke HA, Krüger-Rainer C, et al. Zotepine for behavioural and psychological symptoms in dementia: an open-label study. *CNS Drugs*. 2004; 18(1): 49-55.
- 14) Paleacu D, Mazeh D, Mirecki I, et al. Donepezil for the treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2002; 25(6): 313-317.
- 15) Barak Y, Bodner E, Zemishlani H, et al. Donepezil for the treatment of behavioral disturbances in Alzheimer's disease: a 6-month open trial. *Arch Gerontol Geriatr*. 2001; 33(3): 237-241.
- 16) Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, et al. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 23(4): 393-400.
- 17) Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. *Int Psychogeriatr*. 1996; 8(Suppl 3): 301-308; discussion 351-354.
- 18) Katz I, de Deyn PP, 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*. 2007; 22(5): 475-484.
- 19) Chan WC, Lam LC, Choy CN, et al. A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001; 16(12): 1156-1162.
- 20) Fujikawa T, Takahashi T, Kinoshita A, et al. Quetiapine treatment for behavioral and psychological symptoms in patients with senile dementia of Alzheimer type. *Neuropsychobiology*. 2004; 49(4): 201-204.
- 21) Guy W. Clinical Global Impressions. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised. Guy W, editor. Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976: 218-222.
- 22) Rainer M, Haushfer 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*. 2007; 22(6): 395-403.
- 23) Cakir S, Kulaksizoglu IB. The efficacy of mirtazapine in agitated patients with Alzheimer's disease: a 12-week open-label pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008; 4(5): 963-966.
- 24) Finkel SI. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) Educational Pack: Module 1: An Introduction to BPSD. International Psychogeriatric Association; 2002.
- 25) Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. A description of agitation in a nursing home. *J Gerontol*. 1989; 44(3): M77-84.
- 26) Cohen-Mansfield J. Conceptualization of agitation: results based on the Cohen-Mansfield Agitation Inventory and the Agitation Behavior Mapping Instrument. *Int Psychogeriatr*. 1996; 8(Suppl 3): 309-315; discussion 351-354.
- 27) Kim Y, Wilkins KM, Tampi RR. Use of gabapentin in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: a review of the evidence. *Drugs Aging*. 2008; 25(3): 187-196.
- 28) Miller LJ. The use of cognitive enhancers in behavioral disturbances of Alzheimer's disease. *Consult Pharm*. 2007; 22(9): 754-762.
- 29) Kononov S, Muralee S, Tampi RR. Anticonvulsants for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review. *Int Psychogeriatr*. 2008; 20(2): 293-308.
- 30) Meinhold JM, Blake LM, Mini LJ, et al. Effect of divalproex sodium on behavioural and cognitive problems in elderly dementia. *Drugs Aging*. 2005; 22(7): 615-626.
- 31) Finkel SI. Effects of rivastigmine on behavioral and psychological symptoms of dementia in

- Alzheimer's disease. *Clin Ther.* 2004; 26(7): 980-990.
- 32) Lee PE, Gill SS, Freedman M, et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ.* 2004; 329(7457): 75.
 - 33) Wancata J. Efficacy of risperidone for treating patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Int Psychogeriatr.* 2004; 16(1): 107-115.
 - 34) Hoerr R. Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): effects of EGb 761. *Pharmacopsychiatry.* 2003; 36(Suppl 1): S56-61.

検索式・参考にした二次資料

CQ 3A-2 参照

A. 認知症症状への対応・治療

CQ 3A-4

高齢の認知症者への薬物治療の注意点と原則は何か

推奨

高齢の認知症者では過剰反応や有害事象を生じやすい。薬物治療は少量で開始し、若年者の用量より少なく (small), 薬効を短期間 (short) で評価し、服薬方法は簡易 (simple) にする (3S)。特有の有害事象に注意を払いながら、多剤服用をなるべく避けて定期的に薬剤の種類、過量投与、長期投与等処方の見直しを行い、服薬コンプライアンス (アドヒアランス) を確認することが重要である (グレード B)。

背景・目的

高齢の認知症者では有害事象が高率にみられるので、生理機能の変化を考慮し、有害事象を避けるための薬物治療の原則や注意点を示す。

解説・エビデンス

高齢者の特徴として、複数の疾患に罹患 (多病性)、非定型症状や不定愁訴の増加、慢性化、個人差が大きい等の理由により薬物の種類も多種にわたり、かつ投薬が長期になりやすい。さらに薬剤感受性の個人差により、有効な投与量においても有害事象がみられることがある。薬物有害事象は75歳以上で15%、80歳以上で20%に達する¹⁾。

高齢者の薬物治療では、加齢による生理機能変化である薬物動態要因と薬物感受性変化等の薬力学要因の二つに配慮する。一般に若年者と比較して高齢者では薬物動態の個人差が大きくなる。加齢による薬物の吸収に大きな変化はないが²⁾、蛋白結合状態³⁾、分布、代謝と排泄は影響を受ける可能性がある⁴⁾。また、薬物相互作用による蛋白結合状態の変化に伴う、代謝、排泄の変化にも留意しなければならない³⁾。高齢者では、肝臓での薬物代謝能が低下するため、血中薬物半減期が延長する。アルブミン濃度の減少、腎機能低下による薬物代謝・排泄低下により遊離薬物濃度は増加し、有害事象は出現しやすい。特に、腎排泄型薬物では血中濃度の過上昇に注意が必要である⁵⁻⁷⁾。

加齢による薬力学的変化として、高齢者では薬の有害事象や毒性に対する忍容性の低下、特に脳機能の予備能力低下による中枢神経作動薬の過剰反応や有害事象が起こりやすく、低用量での有害事象が発現することがある²⁾。薬物治療は認知症を伴ううつ症状、認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)、不安症状、不眠等の症状管理に効果的であり³⁾、多用されているので、以下の薬物治療の原則や注意点に従い投薬することが望ましい。

1. 少量で開始し、緩やかに増量する

高齢者は腎機能、肝機能、肝代謝の低下があり、特に認知症者の場合、少量で開始し、増やす量は少なくし、増量から次回増量までの間隔は長くする必要がある^{3,4)}。

2. 薬剤用量は若年者より少なくする

高齢者では過剰量投与になりやすいので若年成人投与量の1/2量～1/4量程度の少量投与にし²⁾、肝機能・腎機能障害の有無や程度を勘案し、投薬量を定める⁸⁾。

3. 薬効を短期間で評価する

効果に乏しい場合は漫然と増量せず短期間で中止し、別の薬に変更する²⁾。投薬前に効果判定の材料となる所見や検査データ(クリニカルマーカー)を定め、薬効判断を怠らない⁸⁾。

4. 服薬方法を簡易にする

複雑な投与回数・方法は認知症者では対応できない²⁾。1日3回を1日1回にする等服薬回数を減らして⁸⁾、有害事象の軽減や服薬コンプライアンスの向上を図る。また、ワンドーズパッケージ等を導入する⁸⁾。

5. 多剤服用を避ける

高齢者の認知症者はさまざまな身体合併症があり、多剤を服用していることが多い³⁾。一方、高齢者では身体状態と複数の薬物の使用は、多くの薬物の薬物動態にさらに影響を及ぼす可能性があるので注意しなければならない⁴⁾。

6. 服薬コンプライアンス(アドヒアランス)を確認する

認知症の症状は、薬物管理能力を低下させ、薬物の服薬コンプライアンスを危険な方向に変える可能性がある^{4,8)}。在宅高齢者では受け持ち医による一元的な投薬管理と家族、薬剤師、訪問看護師等多職種による服薬管理や有害事象の早期発見が重要である²⁾。

文献

- 1) 鳥羽研二, 秋下雅弘, 水野有三, 他. 薬剤起因性疾患. 日老医学会誌. 1999; 36(3): 181-185.
- 2) 日本老年医学会編. 老年医学テキスト, 改訂第3版. 東京: メジカルビュー社; 2008: 179-187.
- 3) 米国精神医学会編(日本精神神経学会監訳). 米国精神医学会治療ガイドライン「アルツハイマー病と老年期の痴呆」. 東京: 医学書院; 1999: 50.
- 4) Work Group on Alzheimer's Disease and Other Dementias. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias, Second Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2007.
- 5) O'Malley K, Crooks J, Duke E, et al. Effect of age and sex on human drug metabolism. Br Med J. 1971; 3(5775): 607-609.
- 6) Williams L, Lowenthal DT. Drug therapy in the elderly. South Med J. 1992; 85(2): 127-131.
- 7) Goldberg PB, Roberts J. Pharmacologic basis for developing rational drug regimens for elderly patients. Med Clin North Am. 1983; 67(2): 315-331.
- 8) 日本老年医学会編. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン<2005>. 東京: メジカルビュー社; 2005: 16-27.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 19 日)

("dementia/drug therapy" [MAJR]AND(systematic[SB]OR Meta-Analysis[PT]OR Practice Guideline [PT])) = 271 件

医中誌 CQ 3A-2 参照

CQ 3A-5

抗精神病薬あるいは向精神薬による治療の有害事象(転倒, ADL 低下, 認知機能低下, 嚥下性肺炎等)に何があるか

推奨

抗精神病薬では過鎮静, 低血圧, 脱力による転倒が多く, 便秘や口渇も起きやすく, 悪性症候群も生じる。死亡率の上昇, リスベリドンによる錐体外路系の有害事象, オランザピンによる体重増加, 血糖値上昇との関連等が指摘されている。抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) やセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) では消化器症状として悪心や軟便がみられ, まれにセロトニン症候群も生じる。主としてベンゾジアゼピン系薬物である抗不安薬や睡眠導入薬では転倒, 誤嚥, 嚥下障害, 日中の傾眠, 呼吸抑制等がみられる。高齢者の薬物療法は十分に注意すべきである(グレードなし)。

背景・目的

高齢者における薬物療法では有害事象は十分に起こり得るものであり, 留意すべきことが多い。抗精神病薬では過鎮静, 低血圧, 脱力による転倒が多く, 便秘や口渇も起きやすく, 悪性症候群もまれに生じる。最近使用頻度の高くなった SSRI や SNRI の抗うつ薬では抗コリン作用はほとんどみられないが, 消化器症状として悪心や軟便がみられる。主としてベンゾジアゼピン系薬物である抗不安薬・睡眠導入薬には鎮静作用と筋弛緩作用があり, 有害事象に直結しやすい。具体的には転倒, 誤嚥, 嚥下障害, 日中の傾眠, 呼吸抑制等である。このような有害事象は薬物個別の添付文書に記載されているが, 実際, どのような報告があるのかを検証する。

解説・エビデンス

有害事象については個々の薬物ではさまざまな事象が記述されており, 個別の添付文書を参考にして処方に臨むべきである。論文検索でエビデンスの高い内容では死亡率, 脳血管障害, 錐体外路系の有害事象について検討したものが比較的多くみられる。

死亡率に関する報告は数編みられ, いずれも死亡率が高くなるとしている。この中には脳血管障害を惹起する可能性が大きくなることに言及した報告もみられる。具体的には, 65 歳以上の高齢者でオランザピン, リスベリドン等の抗精神病薬, バルプロ酸, カルバマゼピン等を服用する人の死亡率を調べたところ, 全体に高くなる傾向にはあったが, ハロペリドールではオランザピンに比べて死亡率上昇に関与していた¹⁾。また, 調査期間の1年で 65/273 人(23.8%)が死亡し, 抗精神病薬を内服していない者の死亡率は6か月で

0%, 12か月で26.8%であったが, 抗精神病薬を内服していた者は6か月で4.6%, 12か月で20.6%であった. 死亡者は高齢でMMSEスコアが低く, BEHAVE-ADスコアは高く, 認知症はより重く, 脳血管障害の有病率は低く, Alzheimer病(AD)と診断されやすかった²⁾. オランザピン内服の高齢者に関する5件の二重盲検試験では死亡率は高まる傾向にあり, 脳血管障害は5倍のリスクがみられた³⁾.

脳血管障害に関連する報告では, 虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作 transient ischemic attack(TIA)で入院するリスクは, 非定型抗精神病薬では有意な上昇はなかったとする報告が多くみられた. 脳血管障害で入院した者のオッズ比は, 抗精神病薬の未使用者と比較してリスペリドン投与0.87, オランザピン投与1.32, その他の非定型1.57, 定型抗精神病薬1.24であった. リスペリドンや定型抗精神病薬では脳卒中やTIAの病歴にかかわらず脳血管障害で入院するリスクは増加しなかった. 一方で, 脳血管障害の病歴のある場合のオランザピン等の非定型抗精神病薬では病歴がなく薬を内服していない者に比べるとより入院率が高い傾向にあった⁴⁾. また, コホート研究では非定型抗精神病薬でリスペリドン13,503人, オランザピン3,459人, クエチアピン883人が含まれ, すべての対象例で虚血性脳卒中の一般的なリスクファクターは共通であり, 定型抗精神病薬との間に差はなかった. 高齢認知症者の虚血性脳卒中のリスクは非定型と定型抗精神病薬との間に有意な差はなかったとする報告もみられる⁵⁾.

錐体外路系の有害事象に関連する報告では, リスペリドンの平均用量が0.96 mg/日で, 二重盲検の終了後にオープンラベルに入った330人のうちジスキネジアありと診断されたのは59人であった. 0.9%はコリンエステラーゼ阻害薬, 3.6%は抗コリン作用薬を内服していた⁶⁾. また, 最初にジスキネジアの症状のなかった255人のうち持続性晩発性ジスキネジアの1年間の累積発生率は2.6%, 生存率は97.4%であった. リスペリドンの用量と持続性晩発性ジスキネジアの発症との間には高い相関があり, 用量が多いほど発症率が高い傾向にあった⁷⁾. オランザピンは抗コリン活性の基準値からの上昇と関連性があるが, リスペリドンはあまりなく, 抗コリン活性が上昇した患者には抗コリン性の有害事象がみられた⁸⁾. さらに930の抄録をスクリーニングして適当な12のランダム化比較試験を選択したところ, AD, 血管性認知症 vascular dementia (VaD), 混合型のいずれかで平均80歳の高齢者で, 3~6週間のフォローの調査では, 有害事象については不完全に述べられていたが, 非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬と比べると錐体外路症状と傾眠が少なかった. しかし, これらの差異は用量が増加すると消失したことがわかった. さらに一つの報告であるが, 心血管系の有害事象を指摘している⁹⁾.

体重や血糖値に関連した報告では, 高齢認知症者におけるオランザピン治療と体重の変化との関係は, 統合失調症や双極性障害のより若い患者ほど大きくはなく, 治療の結果と体重変化の出現に関しては明らかではなかった¹⁰⁾. 140 mg/dL以上の血糖値は treatment-emergent diabetes になり得る唯一の危険因子であるという報告もあった¹¹⁾.

その他の視点では, SSRIの最大量40 mgの使用の結果, 55件のうち9件(16.4%)で血漿ナトリウム濃度が正常に戻り, 2件(3.6%)でナトリウム濃度が低かったものの症状はなかった. リスペリドン, オランザピンともに社会的機能が改善され, 統計的に薬剤間に差

異はなかったが、リスペリドン服用者は Mattis Dementia Rating Scale や MMSE のスコアが有意に下がり、オランザピンでは Simpson-Angus Score が上がり血圧は下がった¹²⁾。さらにオランザピンによる認知機能の低下¹³⁾、定型抗精神病薬による転倒と大腿骨頸部骨折¹⁴⁾、リスペリドン 2 mg による転倒の可能性の増大¹⁵⁾等が報告されている。

文献

- 1) Hollis J, Grayson D, Forrester L, et al. Antipsychotic medication dispensing and risk of death in veterans and war widows 65 years and older. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007; 15(11): 932-941.
- 2) Suh GH, Shah A. Effect of antipsychotics on mortality in elderly patients with dementia: a 1-year prospective study in a nursing home. *Int Psychogeriatr*. 2005; 17(3): 429-441.
- 3) Kryzhanovskaya LA, Jeste DV, Young CA, et al. A review of treatment-emergent adverse events during olanzapine clinical trials in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(6): 933-945.
- 4) Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, et al. Cerebrovascular events among elderly nursing home patients treated with conventional or atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(9): 1090-1096.
- 5) Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005; 330(7489): 445.
- 6) Jeste DV, Okamoto A, Napolitano J, et al. Low incidence of persistent tardive dyskinesia in elderly patients with dementia treated with risperidone. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(7): 1150-1155.
- 7) Strachan J, Shepherd J. Hyponatraemia associated with the use of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Aust N Z J Psychiatry*. 1998; 32(2): 295-298.
- 8) Mulsant BH, Gharabawi GM, Bossie CA, et al. Correlates of anticholinergic activity in patients with dementia and psychosis treated with risperidone or olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(12): 1708-1714.
- 9) van Iersel MB, Zuidema SU, Koopmans RT, et al. Antipsychotics for behavioural and psychological problems in elderly people with dementia: a systematic review of adverse events. *Drugs Aging*. 2005; 22(10): 845-858.
- 10) Lipkovich I, Ahl J, Nichols R, et al. Weight changes during treatment with olanzapine in older adult patients with dementia and behavioral disturbances. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2007; 20(2): 107-114.
- 11) Micca JL, Hoffmann VP, Lipkovich I, et al. Retrospective analysis of diabetes risk in elderly patients with dementia in olanzapine clinical trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14(1): 62-70.
- 12) Ellingrod VL, Schultz SK, Ekstam-Smith K, et al. Comparison of risperidone with olanzapine in elderly patients with dementia and psychosis. *Pharmacotherapy*. 2002; 22(1): 1-5.
- 13) Kennedy J, Deberdt W, Siegal A, et al. Olanzapine does not enhance cognition in non-agitated and non-psychotic patients with mild to moderate Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20(11): 1020-1027.
- 14) Kolanowski A, Fick D, Waller JL, et al. Outcomes of antipsychotic drug use in community-dwelling elders with dementia. *Arch Psychiatr Nurs*. 2006; 20(5): 217-225.
- 15) Katz IR, Rupnow M, Kozma C, et al. Risperidone and falls in ambulatory nursing home residents with dementia and psychosis or agitation: secondary analysis of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004; 12(5): 499-508.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 16 日)

((("Antipsychotic Agents/adverse effects" [MAJR]OR "Psychotropic Drugs/adverse effects" [MAJR]) AND "dementia/drug therapy" [MAJR])AND "dementia/drug therapy" [MAJR]) = 103 件

CQ 3B-1

認知症の認知機能障害に対する有効な薬物はあるか

推奨

Alzheimer 病 (AD) や Lewy 小体型認知症 (DLB) の認知機能を改善する目的でコリンエステラーゼ阻害薬 cholinesterase inhibitor (ChEI) の使用が推奨され、認知機能障害の進行抑制に有効である。

AD に対するドネペジル、galantamine (本邦未発売)、rivastigmine (本邦未発売)、memantine (本邦未発売) の有効性が示され (**グレード A**)、DLB に対する rivastigmine (本邦未発売)、ドネペジル (本邦未承認) の有効性が指摘されている (**グレード B**)。

背景・目的

さまざまな認知症による認知機能障害に対して、薬物治療についての適切な判断が下せるよう支援する。

解説・エビデンス

AD や DLB の中核症状に対する ChEI の有効性が報告されている。ChEI はこれまで4種が発売され、現在、ドネペジル、galantamine (本邦未発売)、rivastigmine (本邦未発売) の3種類が世界中で使用されている。その特徴を表1にまとめた。ドネペジルは本邦で開発されたピペリジン系 ChEI であり、本邦で唯一発売されている薬剤である。その治療効

表1 コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI) の特徴

	Tacrine	ドネペジル	Galantamine	Rivastigmine
分類	アクリジン系	ピペリジン系	フェナントレンアルカロイド系	カルバメート系
作用機序	AChE/BuChE 阻害	AChE 阻害	AChE 阻害 nAChR アロステリックモジュレーター	AChE/BuChE 阻害
可逆	可逆性	可逆性	可逆性	偽非可逆性
用量 (mg/日)	80~60	5~10	16~24 (有効用量)	4.5~18 (パッチ剤)
用法 (回/日)	4	1	2	1
半減期 (時間)	1.3~2	70~80	5~7	10
代謝	肝臓 (CYP1A2, 2D6)	肝臓 (CYP2A6, 3A4)	肝臓 (CYP2D6)	非肝臓 (腎排泄)

AChE=アセチルコリンエステラーゼ、BuChE=ブチリルコリンエステラーゼ、nAChR=ニコチン性アセチルコリン受容体

果については CQ 5-7(238 頁)や CQ 7-5(307 頁)を参照されたい。galantamine はアルカロイド系薬剤であり、コリンエステラーゼ阻害作用に加えて、allosterically potentiating ligand(APL)としてのニコチン受容体増強作用を有する。rivastigmine はカルバメート誘導体で、腎排泄型であるため、肝代謝される薬剤との相互作用がない薬剤で、パッチ剤があり、経口薬に比べ投与直後の血中濃度の急峻な上昇がないため、高い忍容力が期待される薬剤である。

軽度から中等度の AD に対し、ChEI の有用性についての報告は多数ある。ランダム化プラセボ対照二重盲検試験のメタアナリシスによって、ドネペジル、galantamine、rivastigmine の 3 剤の有用性をそれぞれ確認したとする報告がある(エビデンスレベル I)¹⁾。長期的にも、galantamine で、24 mg、36 か月間のオープンラベル試験において Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale(ADAS-cog)にて有意に進行が抑制された(エビデンスレベル IVa)²⁾。rivastigmine では、2,010 例、2~12 mg、5 年間のオープンラベル試験で Mini-Mental State Examination(MMSE)において有意な進行抑制を認めた(エビデンスレベル IVa)³⁾。重度の AD でも、ランダム化二重盲検プラセボ対照試験においてドネペジル 10 mg の 24 週投与は MMSE や Severe Impairment Battery(SIB)スコア、CIBIC-Plus において有意な改善を示した(エビデンスレベル II)⁴⁾。

NMDA 受容体拮抗薬である memantine(本邦未発売)については、中等度~重度の AD において複数のランダム化二重盲検プラセボ対照試験のメタアナリシスの報告があり、MMSE や ADAS-cog、SIB にて有意な改善が認められている(エビデンスレベル I)⁵⁾。

DLB においても ChEI の有効性が複数の試験で認められている。rivastigmine によるランダム化プラセボ対照二重盲検試験では、6~12 mg、20 週間投与にて MMSE スコアの有意な改善を示した(エビデンスレベル II)⁶⁾。ドネペジルにおいても、Parkinson 病の診断後、認知症を発症した患者 24 例に対して 5~10 mg を 12 週投与したオープンラベル試験で、MMSE にて有意な改善を認めた(エビデンス IVa)⁷⁾。

血管性認知症 vascular dementia(VaD)に対しては、ドネペジルならびに galantamine が有効であったとするメタアナリシスによる検討がある(エビデンスレベル I)⁸⁾。ただし、これら薬剤の VaD への実際の使用については、否定的ないし慎重な意見もある(エビデンスレベル V)⁹⁾。

AD については CQ 5-7(238 頁)、VaD に関しては CQ 6-10(282 頁)、DLB については CQ 7-5(307 頁)を参照頂きたい。

文献

- 1) Ritchie CW, Ames D, Clayton T, et al. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004; 12(4): 358-369.
- 2) Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, et al. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial. *Arch Neurol*. 2004; 61(2): 252-256.
- 3) Small GW, Kaufer D, Mendiondo MS, et al. Cognitive performance in Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine for up to 5 years. *Int J Clin Pract*. 2005; 59(4): 473-477.
- 4) Black SE, Doody R, Li H, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with

- severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; 69(5): 459-469.
- 5) Emre M, Mecocci P, Stender K. Pooled analyses on cognitive effects of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2008; 14(2): 193-199.
 - 6) McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000; 356(9247): 2031-2036.
 - 7) Muller T, Welnic J, Fuchs G, et al. The DONPAD-study—treatment of dementia in patients with Parkinson's disease with donepezil. *J Neural Transm Suppl* 2006; (71): 27-30.
 - 8) Demaerschalk BM, Wingerchuk DM. Treatment of vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Neurologist*. 2007; 13(1): 37-41.
 - 9) Practice Guideline for the Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias. Second Edition. www.psych.org

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 17 日)

((((dementia/drug therapy [MAJR])) AND (memory disorders [MAJR] OR disorientation OR confusion [MAJR] OR Cognition Disorders [MAJR] OR aphasia [MAJR] OR "cognitive decline")) AND (((meta-analysis [MH] OR meta-analysis [PT] OR metaanaly* [TIAB] OR "meta analysis" OR multicenter study [PT] OR evaluation studies [PT] OR validation studies [PT] OR systematic review* OR systematic [SB])) OR (comparative study [PT] OR placebos [MH] OR clinical trial [PT] OR random* [TIAB] OR controlled clinical trial [PT] OR randomized controlled trial [PT] OR double blind method [MH])) = 282 件
 医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3B-2

認知症者の不安に対する有効な薬物はあるか

推奨

認知症者の不安を改善する目的で、非定型抗精神病薬であるリスペリドン(グレードB)、オランザピン(グレードB)、クエチアピン(グレードC1)の使用が推奨される。

背景・目的

認知症者の不安に対する薬物では、ベンゾジアゼピン系薬物や選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) が用いられてきた。ベンゾジアゼピン系薬物は軽度の不安症状を緩和するために有用であるが、過鎮静、運動失調、失見当識、錯乱、脱抑制や記憶障害等の有害事象のため、認知症の不安や睡眠障害を含む精神症状に対する第一選択薬としては推奨されていない。また、SSRI やトラゾドン等のセロトニン作動薬も認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) に対して幅広い作用を示すことが見出されているが、その効能や有害事象についてはさらなる知見の蓄積が必要である。抗精神病薬は BPSD に対して最も広く用いられてきており、ハロペリドールなどの定型抗精神病薬の有効性が証明されているが、低血圧や錐体外路症状等の有害事象を伴うことが多い。一方、リスペリドン、クエチアピン、オランザピン等の非定型抗精神病薬は高齢者の BPSD に有効で、より安全性が高いことが知られてきた。

解説・エビデンス

認知症者の不安への対応としてまず行うことは、認知症によく出現する不安の形をよく理解することである。不安の原因を分析し、患者の真の要求を把握することが必要である。不安の対象を検討して明らかにできればその対策を立てていく。はっきりしない場合にも生活の変化をできるだけ避けて、なじみのある穏やかな環境で生活ができるように配慮する。受容と共感、なじみの関係の構築、穏やかでかつ刺激のある生活の支援、心地よい生活空間の工夫等を基本とするケアを行う。このような対応で不十分な場合に薬物療法を検討する。

1. ベンゾジアゼピン系

ベンゾジアゼピン系薬物は軽度の不安症状を緩和するために、ときに有用である。長時間作用型がもつ有害事象のため、短時間作用型のほうが好んで用いられる。主な有害事象は、過鎮静、運動失調、失見当識、錯乱、脱抑制等である。認知症が進行するとこれらの有害事象はより顕著となり、中等度から高度の認知症ではベンゾジアゼピン系薬物により

記憶障害が増悪する。軽度認知症段階の患者に投与を開始されたベンゾジアゼピン系薬物を中止することにより記憶や注意力が改善する場合もある。したがって、中等度から重度の認知症者の不安症状にはベンゾジアゼピン系薬物は推奨されない。クロナゼパムは忍容性が良好で認知症者の不安症状を含めた高齢者の精神症状に有効であることが報告されている¹⁾。しかしながら、厳密な比較対照試験は施行されておらず、今後、ベンゾジアゼピン系薬物が認知症者に対して極少量の血中濃度でも有害事象があるのか、認知機能に対する作用に薬剤間の違いがあるのか、受容体親和性との相関はどうか、等詳細な検討が必要である。

2. セロトニン作動薬

セロトニン作動薬では、トラゾドンの Alzheimer 病(AD)患者の BPSD に対する有効性が報告されているが²⁾、検討症例数が少なく薬効の傾向を示したに過ぎず、今後、二重盲検試験を行うことが推奨されている。

3. 抗精神病薬

定型および非定型抗精神病薬は、認知症者の激越、攻撃性、幻覚、妄想等の精神行動障害に有効であることが報告されてきたが、不安症状に対する検討は多くはない。BPSD に対し、リスペリドンが有効であり、激越、うつ症状、不安症状、睡眠障害等の改善が目立つことが報告された³⁾。また、1.5 mg/日程度の低用量のリスペリドンは高齢の認知症者に対して安全で、精神症状や行動異常、特に激越、攻撃性、易刺激性、幻覚、睡眠障害、不安症状、恐怖症に対して有効であることが示された⁴⁾。認知症にしばしば随伴する BPSD の激越、徘徊、サーカディアンリズムの障害、不安症状のすべてに対して、リスペリドンはハロペリドールよりも有意な改善効果を示すことも明らかにされた⁵⁾。クエチアピンは中等度の用量にて AD の幻覚、激越、うつ症状、不安症状等の BPSD に有効であり、ハロペリドールより忍容性が良好であることも報告された⁶⁾。Street らは、AD の幻覚、妄想、激越、攻撃性に対するオランザピンの効果に関するランダム化二重盲検多施設共同臨床研究を報告したが、Mintzer らは彼らの結果を事後分析し、非定型抗精神病薬であるオランザピンの AD 患者の不安症状に対する有効性と忍容性に関して検討した。その結果、眠気の有害事象は認められたものの、AD 患者の不安症状に対してオランザピンは安全で有効な治療薬であることが示された⁷⁾。

文献

- 1) Calkin PA, Kunik ME, Orenco CA, et al. Tolerability of clonazepam in demented and non-demented geropsychiatric patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997; 12(7): 745-749.
- 2) Lebert F, Pasquier F, Petit H. Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55(12): 536-538.
- 3) Goldberg RJ, Goldberg J. Risperidone for dementia-related disturbed behavior in nursing home residents: a clinical experience. *Int Psychogeriatr*. 1997; 9(1): 65-68.
- 4) Onor ML, Saina M, Trevisiol M, et al. Clinical experience with risperidone in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(1): 205-209.
- 5) Suh GH, Greenspan AJ, Choi SK. Comparative efficacy of risperidone versus haloperidol on behavioral

- and psychological symptoms of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006; 21 (7): 654-660.
- 6) 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*. 2006; 9(5): 507-516.
 - 7) Mintzer J, Faison W, Street JS, et al. Olanzapine in the treatment of anxiety symptoms due to Alzheimer's disease: a post hoc analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001; 16(Suppl 1): S71-S77.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 10 日)

“Anxiety/drug therapy” [MH]AND dementia = 35 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3B-3

認知症者の焦燥性興奮 agitation に対する有効な薬物はあるか

推奨

認知症者の焦燥性興奮を改善する目的では、非定型抗精神病薬であるリスペリドン、クエチアピン、オランザピン、アリピプラゾールの有効性が実証されており、その使用が推奨される(グレードB)。非定型抗精神病薬は適用外使用であり、本人と家族に十分に説明して、有害事象に留意しながら使用する。

抗てんかん薬であるバルプロ酸、カルバマゼピンの有効性は報告されているが、科学的根拠は十分でなく、必要な場合には使用を考慮してもよい(グレードC1)。

背景・目的

焦燥性興奮は、一般的には苛立ち・焦ることを意味するが、英語圏における agitation にはより広い意味があり、意識障害による錯乱から直接生じたとは考えられない不適当な言語、音声、運動上の行動をとることと定義される。この症状に対する薬物療法の科学的な妥当性について検討する。

解説・エビデンス

すべての焦燥性興奮に医学的介入が必要となるわけではなく、症状を緩和するためには焦燥性興奮の理由を明らかにして、社会的・環境的・行動的介入等を検討する。このような対応で不十分な場合に薬物療法を検討する。

さまざまな薬物が認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD)の治療に使われてきたが、システマティックレビュー¹⁾によると、「軽～中等度のBPSD患者はcognitive enhancerによって治療すべきであり、コリンエステラーゼ阻害薬 cholinesterase inhibitor(ChEI)は、無関心、精神病症状、情動不安定、気分、脱抑制、異常行動に対して優れた効果がある。memantineは情動不安定で攻撃的な行動に対して有効かもしれない。重症のBPSDには非定型抗精神病薬で治療できるが、その効能は脳血管障害性の有害事象 cerebrovascular adverse eventsと死亡率の増加を加味して考慮する必要がある、投与も定期的に吟味するべきである」と記述されている。ChEIについてはphysostigmineやrivastigmineのデータが主であるが、ドネペジルに関する報告もみられた。一方、非定型抗精神病薬や抗てんかん薬に関する知見は数多くみられた。

1. 非定型抗精神病薬

本邦で使用できる非定型抗精神病薬も数種類になっている。BPSDの治療には保険適用はないが汎用されるようになった。特にリスペリドンの報告が多い。リスペリドンでは

0.5~2 mg/日投与で、認知機能面では特に改善の徴候はなかったが、Clinical Global Impression (CGI)では82%の患者がよく反応し、Neuropsychiatric Inventory (NPI)でも改善したとする報告²⁾や同様に1.6 mgで改善しているという報告³⁾、さらに口腔崩壊錠で効果をみたとする症例報告がある⁴⁾。さらにリスペリドン0.5、1.0、2.0 mg/日に固定した群とflexibleに処方した群、プラセボ群と比較検討した研究では、焦燥性興奮を含み、暴力、悪態、不安、情緒不安定、悲壮、妄想に対して効果的であった⁵⁾。

クエチアピンに関しては、25 mg/日から投薬を開始し、4日ごとに25 mg/日ずつ増加させ、最大量を100 mg/日としたところ、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)やNPIの評価で明らかに改善したという報告⁶⁾や、クエチアピンが焦燥性興奮、不安、アパシー、脱抑制、睡眠障害等に効果があったとする報告^{7,8)}等がある。その一方で、クエチアピンの効果検証でBPRS、NPIの両方で有意な効果はなく、プラセボ効果の大きいことや不十分な服用量(平均120 mg/日)が関与していた可能性も指摘されている⁹⁾。

オランザピンでは、急速治療を目的に5.0 mgか2.5 mgを筋注し、ロラゼパム(1.0 mg)による治療と比較したところ、Positive and Negative Symptom Scale-Excited ComponentとAgitation-Calmness Evaluation Scaleで明らかに改善し、24時間後でも効果が持続し、認知機能の低下もなく有害事象も目立たなかったとする報告¹⁰⁾や、低用量5~10 mg/日のオランザピンで効果をみたとする報告がある¹¹⁾。アリピプラゾールでは、10 mg/日の投与でNPI、CGI、BPRS、Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)の評価でAlzheimer病(AD)にみられる精神症状に著効を示したことが報告された¹²⁾。

非定型抗精神病薬は適用外使用であり、本人と家族に十分に説明して、有害事象に留意しながら使用する必要がある。

ハロペリドールでは初めの6週間では2~3 mg/日を投与した群が0.5~0.75 mg群とプラセボの2群に比べて効能が大きく、6週後も維持されていた¹³⁾。このような定型抗精神病薬の報告はみられるもののがかなり以前であり、現在ではあまり使われていない。

2. 抗てんかん薬

精神科の治療では気分安定薬として抗てんかん薬が使われることが多く、BPSDに対しても使用されてきた。カルバマゼピンはBPRS、CGIの評価とともに改善がみられ、長期使用に耐え、健康状態や生体機能にあまり変化を与えなかったとする報告¹⁴⁾や、カルバマゼピンは筋弛緩の少ない治療薬であり、重度のADの焦燥性興奮に対して効果的であるが、ハロペリドールの併用が望ましいとする報告もある¹⁵⁾。また、カルバマゼピンを中止にした症例がもとの不安定な状態に戻ったとするランダム化二重盲検試験の報告がみられる¹⁶⁾。

バルプロ酸と類似の作用をもつdivalproexの単剤を7人に、8人に非定型抗精神病薬を併用して投与したところ、CMAI総点において1週間で17.1%、加えて3週間で3.4%の改善がみられ、攻撃的な行動はそれぞれ3週、6週で改善した。口頭による攻撃性はそれぞれ1週、3週で改善したが、6週ではそれ以上の改善はなかった。より重度の興奮状態にある患者において効果を認めている¹⁷⁾。他にもdivalproex単独で治療した群と他の抗精神病薬を併せて治療した群の両者において効果があったとする報告がある¹⁸⁾。一方で、

divalproex (800 mg/日) の治療で BPRS Agitation Factor Scores で変化なく有意な差を認めなかったとする報告もみられる¹⁹⁾。

3. コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI)

ChEI では認知症の中核症状だけでなく BPSD に対する効果の検討が数多くなされてきている。ChEI である physostigmine や rivastigmine では科学的根拠は乏しいが効果があるかもしれないと判断される。具体的には、physostigmine を第3週目まで 18 mg/日、それから第6週目までは 24 mg/日を投与し、それ以降は一方の群は 30 mg/日、もう一方の群は第9週目まで 30 mg/日の投与をした後、36 mg/日の投与に変更した。その結果、両者の群ともプラセボ群に比べて ADAS-Cog で 2.9、CIBIC で 0.26~0.31 の差を認めた²⁰⁾。また、rivastigmine を毎日 3~12 mg、26週にわたって投与したオープンラベル試験で、NPI-NH のスコアの平均において改善がみられ、MMSE の平均は上がって認知面での改善を反映した。CIBIC-Plus では 73% の患者において改善がみられ、rivastigmine による治療では行動障害における広い範囲での NPI-NH に改善をみている²¹⁾。galantamine に関しても軽度~中等度 AD 患者を対象とし 16 mg/日、24 mg/日、32 mg/日を 3、5、6 か月投与したランダム化二重盲検プラセボ対照試験において、軽度だが焦燥性興奮を含めた NPI スコアの有意な改善がみられている²²⁾。ドネベジルについても、MMSE が 10~26 点の AD 患者を対象とした 10 mg/日の 24 週のランダム化二重盲検プラセボ対照試験で焦燥性興奮を含めた NPI を改善させたという報告もある²³⁾が、10 mg/日の 12 週のランダム化二重盲検プラセボ対照試験においてドネベジル群とプラセボ群で CMAI、NPI、CGI において有意差はなく、効果がなかったとする報告もある²⁴⁾。

一方、ChEI ではないが、memantine についても中等度~重度 AD 患者を対象に 20 mg/日を投与した 3 つのランダム化二重盲検プラセボ対照試験をメタ解析した結果、memantine により焦燥性興奮の改善を示した報告もある²⁵⁾。

4. 抑肝散

エビデンスレベルの高い報告は少ないが、抑肝散が有効であったとの報告もある²⁶⁾。

文献

- 1) Herrmann N, Lanctôt KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 2007; 52(10): 630-646.
- 2) Rainer MK, Masching AJ, Ertl MG, et al. Effect of risperidone on behavioral and psychological symptoms and cognitive function in dementia. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(11): 894-900.
- 3) Kurz A, Schwalen S S, Schmitt A. Effects of risperidone on behavioral and psychological symptoms associated with dementia in clinical practice. *Int Psychogeriatr*. 2005; 17(4): 605-616.
- 4) Laks J, Engelhardt E, Marinho V, et al. Efficacy and safety of risperidone oral solution in agitation associated with dementia in the elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; 59(4): 859-864.
- 5) Rabinowitz J, Katz IR, De Deyn PP, et al. Behavioral and psychological symptoms in patients with dementia as a target for pharmacotherapy with risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(10): 1329-1334.
- 6) Onor ML, Saina M, Aguglia E. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2006-2007; 21(6): 448-453.
- 7) Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, et al. Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-

- blind, placebo-controlled study. *Curr Alzheimer Res.* 2007; 4(1): 81-93.
- 8) Tariot PN, Schneider L, Katz IR, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006; 14(9): 767-776.
 - 9) Kurlan R, Cummings J, Raman R, et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology.* 2007; 68(17): 1356-1363.
 - 10) Meehan KM, Wang H, David SR, et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 26(4): 494-504.
 - 11) Street JS, Clark WS, Gannon KS, 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.* 2000; 57(10): 968-976.
 - 12) Mintzer JE, Tune LE, Breder CD, 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.* 2007; 15(11): 918-931.
 - 13) Devanand DP, Marder K, Michaels KS, et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1998; 155(11): 1512-1520.
 - 14) Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry.* 1998; 155(1): 54-61.
 - 15) Lemke MR. Effect of carbamazepine on agitation in Alzheimer's inpatients refractory to neuroleptics. *J Clin Psychiatry.* 1995; 56(8): 354-357.
 - 16) Tariot PN, Jakimovich LJ, Erb R, et al. Withdrawal from controlled carbamazepine therapy followed by further carbamazepine treatment in patients with dementia. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60(10): 684-689.
 - 17) Forester B, Vanelli M, Hyde J, et al. Report on an open-label prospective study of divalproex sodium for the behavioral and psychological symptoms of dementia as monotherapy and in combination with second-generation antipsychotic medication. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007; 5(3): 209-217.
 - 18) Meinhold JM, Blake LM, Mini LJ, et al. Effect of divalproex sodium on behavioural and cognitive problems in elderly dementia. *Drugs Aging.* 2005; 22(7): 615-626.
 - 19) Tariot PN, Raman R, Jakimovich L, et al. Divalproex sodium in nursing home residents with possible or probable Alzheimer Disease complicated by agitation: a randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005; 13(11): 942-949.
 - 20) Nygaard HA, Bakke K, Brudvik E, et al. Dosing of neuroleptics in elderly demented patients with aggressive and agitated behaviour: a double-blind study with zuclopenthixol. *Curr Med Res Opin.* 1994; 13(4): 222-232.
 - 21) Cummings JL, Koumaras B, Chen M, et al. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005; 3(3): 137-148.
 - 22) Herrmann N, Rabheru K, Wang J, et al. Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease: post-hoc analysis of pooled data from three large trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005; 13(6): 527-534.
 - 23) Holmes C, Wilkinson D, Dean C, et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology.* 2004; 63(2): 214-219.
 - 24) Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2007; 357(14): 1382-1392.
 - 25) Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, et al. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69(3): 341-348.
 - 26) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, et al. A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66(2): 248-252.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 10 日)

((“dementia/drug therapy” [MH]))AND(agitation) = 316 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3B-4

認知症者の幻覚・妄想に対する有効な薬物はあるか

推奨

(1) 認知症者の幻覚・妄想に対してはリスペリドン、オランザピン、アリピプラゾールの使用が推奨される。非定型抗精神病薬は適用外使用であり、本人と家族に十分に説明して、有害事象に留意しながら使用する(グレードB)。

(2) 認知症者の幻覚・妄想に対して、クエチアピン、ハロペリドールは使用を考慮してもよい(グレードC1)。

背景・目的

認知症者の幻覚・妄想は介護者を最も悩ませる症状の一つである。このような認知症にみられる幻覚・妄想やそれに類する症状に対して、どのような薬物療法があるのか、そしてその治療効果について検証する。

解説・エビデンス

認知症者にみられる幻覚・妄想は認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) の焦燥性興奮 agitation など他の症状と併発する 경우가多く、それぞれが単独で現れることはむしろ少ない。これらの症状は精神症状として一括して治療されることが多いが、ここでは認知症にみる幻覚・妄想に焦点を合わせて、それに関連した報告を中心に検討してみた。

幻覚・妄想に焦点を絞って検討した場合でも、前項目の不安や焦燥性興奮で集められた論文と重なることが多く、実際の臨床場面ではコリンエステラーゼ阻害薬 cholinesterase inhibitor (ChEI)、非定型抗精神病薬等が使用されている機会が多かった。いずれにしても非定型抗精神病薬では科学的根拠はやや高かったが、他の薬物ではそれほど十分ではなく推奨レベルは低いものと考えられた。

このような幻覚・妄想に対して対応としてまず行うことは、本人の訴えに傾聴し、否定も肯定もせずに受容的、共感的な態度で接して、安心を与えることである。認知症の妄想には自分の能力や立場の喪失感、そして自己防衛が関係しており、安心感や生きがいを継続させることが大切である。それでもなお日常生活に支障がある場合に薬物療法を検討するべきである。

なお、認知症を伴う Parkinson 病 (PDD) や Lewy 小体型認知症 (DLB) の幻視に対する薬物療法については、CQ 7-6 (310 頁) を参照頂きたい。

1. 非定型抗精神病薬

大規模な試験ではオランザピンとリスペリドンの認知症患者 494 人(プラセボ群含む)での比較検討でいずれの精神症状にも改善があり, その中に幻覚・妄想が含まれていた¹⁾. さらに大規模なランダム化比較試験でオランザピン 7.5 mg の使用が精神症状, 焦燥性興奮, 不安, 妄想に効いたとする報告がみられる²⁾. さらに比較的低用量(5~10 mg)のオランザピンが精神症状に効いたとする報告³⁾や, リスペリドンが 0.5~2 mg で精神症状の中でも焦燥性興奮, 幻覚・妄想に効いたとする報告もある⁴⁾. クエチアピンでは 12.5~25 mg でせん妄や幻覚に効いたとする報告があり⁵⁾, さらにランダム化で二重盲検の大規模試験でアリピプラゾール 10 mg の効果をもっている⁶⁾. また, 抗コリン作用による有害事象と認知機能の低下の可能性も指摘されているので, 十分に注意しながらの使用が望ましい⁷⁾.

非定型抗精神病薬は適用外使用であり, 本人と家族に十分に説明して, 有害事象に留意しながら使用する必要がある.

2. ハロペリドール

かなり以前の報告であるが, Alzheimer 病(AD)の幻覚・妄想に対して, ハロペリドール 1 日量 2~3 mg 程度の使用であれば効果を得ることができ, 有害事象も少ないとされている⁸⁾.

3. コリンエステラーゼ阻害薬(ChEI)

galantamine が AD の焦燥性興奮や攻撃性, 脱抑制, 不安に効いたが, 幻覚・妄想は改善傾向にあるもののプラセボと有意差はなかったとする報告⁹⁾があるが, AD での効果ではエビデンスレベルの高い報告は少ない. 基本的には Parkinson 病(PD)や DLB における臨床試験が多い. エビデンスレベルは低いが, rivastigmine とドネペジルが, 幻視を呈する PD 患者において認知症の有無にかかわらず幻視に対する効果を指摘した報告がある¹⁰⁾. また, DLB 患者の幻視や睡眠障害に galantamine が有効であり, 有害事象による脱落者が全体の 8%であり 1 例の心筋梗塞もごく軽度のものであったことから安全性も示されている¹¹⁾. ドネペジルでは, 12 例のオープンラベル試験でペルフェナジンに 5 mg 追加投与したところ精神症状の改善が認められた¹²⁾.

4. 抑肝散

エビデンスレベルの高い報告は少ないが, 抑肝散が有効であったとの報告もある¹³⁾.

文献

- 1) Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005; 13(8): 722-730.
- 2) De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; 19(2): 115-126.
- 3) Street JS, Clark WS, Gannon KS, 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*. 2000; 57(10): 968-976.
- 4) Rainer MK, Masching AJ, Ertl MG, et al. Effect of risperidone on behavioral and psychological

- symptoms and cognitive function in dementia. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(11): 894-900.
- 5) Onor ML, Saina M, Aguglia E. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2006-2007; 21(6): 448-453.
 - 6) Mintzer JE, Tune LE, Breder CD, 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*. 2007; 15(11): 918-931.
 - 7) Mulsant BH, Gharabawi GM, Bossie CA, et al. Correlates of anticholinergic activity in patients with dementia and psychosis treated with risperidone or olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(12): 1708-1714.
 - 8) Devanand DP, Marder K, Michaels KS, et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(11): 1512-1520.
 - 9) Herrmann N, Rabheru K, Wang J, et al. Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease: post-hoc analysis of pooled data from three large trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005; 13(6): 527-534.
 - 10) Sobow T. Parkinson's disease-related visual hallucinations unresponsive to atypical antipsychotics treated with cholinesterase inhibitors: a case series. *Neurol Neurochir Pol*. 2007; 41(3): 276-279.
 - 11) Edwards K, Royall D, Hershey L, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 23(6): 401-405.
 - 12) Bergman J, Brettholz I, Shneidman M, et al. Donepezil as add-on treatment of psychotic symptoms in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Clin Neuropharmacol*. 2003; 26(2): 88-92.
 - 13) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, et al. A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(2): 248-252.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2009 年 4 月 18 日)

(((((dementia[MAJR])) AND(((“Delusions” [MH])) OR(“Hallucinations” [MH])))) AND(“drug therapy” [SH])) AND(((meta-analysis[MH] OR meta-analysis[PT] OR medline[TIAB] OR metaanaly* [TIAB] OR “meta analysis” OR overview* [TIAB] OR clinical trial[PT] OR multicenter study [PT] OR evaluation studies[PT] OR validation studies[PT] OR review[PT] OR systematic review* OR systematic [SB])) OR (comparative study [PT] OR placebos [MH] OR clinical trial [PT] OR random* [TIAB] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized controlled trial[PT] OR double blind method[MH] OR practice guideline[PT])) = 46 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3B-5

認知症のうつ症状に対する有効な薬物療法はあるか

推奨

認知症のうつ症状に対して、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)等の抗うつ薬、ドネペジルは使用を考慮してもよい(グレードC1)。

背景・目的

脳の器質の変化はうつ病を惹起しやすい。認知症にうつ症状がみられるのはよく知られているが、その際に高齢者のうつ病に使われる薬物療法と同じ方略でいいのか、薬物の選択についてのエビデンスを検証する。

解説・エビデンス

認知症の初期に記憶力等の能力の低下を指摘されたり、非難されたりするのでうつ症状を呈しやすい。うつ症状に対する基本的な姿勢としては、本人を不安な状況にさせないことであり、非難や叱責、激励、無理強い等を行わないように努める。また、うつ病性偽性認知症やアパシーの鑑別を十分に考慮しながら薬物療法を行っていく。

Bainsらのシステマティックレビューによると、ランダム化比較試験である7つの論文を選択し解析した結果では、マプロチリン 25~75 mg, sertraline 25~150 mg, citalopram 10 または 20 mg, クロミプラミン 25~100 mg(有意に効果あり), fluoxetine 10~40 mg, イミプラミン 83 mg, moclobemide 400 mg/日の投与されていたメタ解析を行ったが、これらの効果を積極的に支持するような結果にはいたらなかった¹⁾。強く推奨されるものではないが、必要であれば十分に注意しながら使うという結論であった。

本ガイドラインの検索では、抗うつ薬やコリンエステラーゼ阻害薬 cholinesterase inhibitor (ChEI)が単独あるいは併用で使われている傾向にあった。しかしながらその論文の数は少なく、使用を強く勧めるような結果は得られていない。特に抗うつ薬に関しても認知症のうつ症状に対してはむしろ科学的根拠には乏しい結果であり、これは前述したように認知症のうつ症状の特徴やアパシーとの鑑別が正確にできているかという課題があるからと考えられた。

具体的にはオープンラベルであるが、ミルナシبران 15~30 mg の使用により改善したとする報告²⁾、3症例であるが、ノルエピネフリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬であるミルタザピンで効果をみたとする報告³⁾があり、SSRI、ミルタザピン等の抗うつ薬で認知症の知的能力とうつ症状と両方に効果をみたとする報告⁴⁾もみられた。

ドネペジルの投与では Neuropsychiatric Inventory (NPI) を使って評価したところ、無関心(67%)、運動異常(53%)、うつ症状(52%)、不安(49%)、攻撃性上昇(45%)の改善がみられ、24週にはすべての項目においてプラセボよりよい結果が出たと提示された⁵⁾。ChEIと抗うつ薬の組み合わせで併用した報告では、臨床的に価値があるかもしれないと記述されているが、科学的根拠に乏しいためにさほど推奨に値しない報告⁴⁾もある。

文献

- 1) Bains J, Birks JS, Denning TR. The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4): CD003944.
- 2) Mizukami K, Tanaka Y, Asada T. Efficacy of milnacipran on the depressive state in patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006; 30(7): 1342-1346.
- 3) Raji MA, Brady SR. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother.* 2001; 35(9): 1024-1027.
- 4) Mossello E, Boncinelli M, Caleri V, et al. Is antidepressant treatment associated with reduced cognitive decline in Alzheimer's disease? *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008; 25(4): 372-329.
- 5) Gauthier S, Feldman H, Hecker J, et al. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2002; 14(4): 389-404.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2009年4月18日)

(((((meta-analysis[MH] OR meta-analysis[PT] OR medline[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "meta analysis" OR overview*[TIAB] OR clinical trial[PT] OR multicenter study[PT] OR evaluation studies[PT] OR validation studies[PT] OR review[PT] OR systematic review* OR systematic[SB])) OR (comparative study[PT] OR placebos[MH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized controlled trial[PT] OR double blind method[MH] OR practice guideline[PT]))) AND (dementia[MAJR] AND "Depression/drug therapy" [MH]) = 47件
 医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3B-6

認知症者の暴力，徘徊，不穏 restlessness，性的脱抑制 sexual disinhibition 等の行動異常に対する有効な薬物はあるか

推奨

(1) 認知症者の暴力や不穏に対する薬物療法ではリスペリドンの使用を考慮する。またその他の非定型抗精神病薬，気分安定薬も使用の候補となる。非定型抗精神病薬は適用外使用であり，本人と家族に十分に説明して，有害事象に留意しながら使用する(グレードC1)。

(2) 認知症者の徘徊に対する薬物療法ではリスペリドンの処方も考慮してよいが，科学的根拠は不十分であり，使用には十分な注意が必要である(グレードなし)。

(3) 認知症者の性的脱抑制，不適切な性的行動に対する薬物療法では，選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)，非定型抗精神病薬，トラゾドンの使用を考慮するが，科学的根拠は不十分であるので使用には十分な注意が必要である(グレードなし)。

背景・目的

認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD)の行動異常の中で代表的な症状である暴力，徘徊，不穏，性的脱抑制について，薬物療法の効果のエビデンスを検証する。

解説・エビデンス

認知症における暴力，徘徊，不穏，性的脱抑制等の行動異常に対する対応としては，その行動の内容を明らかにして問題を明確にし，その前後の状況を明らかにして要因を検討し，対処する具体的な行動目標を立ててみる等の行動的介入が行われる。これらの対応だけで不十分な場合には薬物療法が選択される。

1. 暴力

認知症に伴う暴力や攻撃性は介護者を悩ませる症状の一つである。例えば精神神経症状尺度の Neuropsychiatric Inventory (NPI)には agitation/aggression の項目があり，焦燥性興奮 agitation と攻撃性は類似するものと考えられている。実際，焦燥性興奮に効果がある薬剤は暴力に対しても効果を期待できる。焦燥性興奮のクリニカル・クエスチョン(CQ 3B-3, 99頁)に詳述されているが，リスペリドン，クエチアピン，オランザピン，アリピプラゾール等非定型抗精神病薬による効果が期待でき，さらに抗てんかん薬であるカルバマゼピンやバルプロ酸，コリンエステラーゼ阻害薬の効果も期待できる。その他では，βブロッカーのプロプラノロール投与により12人中8人の患者で暴力，暴言，焦燥感，徘徊で有意な改善がみられたという^{1,2)}。また，divalproex 投与あるいは非定型抗精神病薬との併

用によって、攻撃、焦燥性興奮、脱抑制、徘徊がベースラインと比較して有意に改善がみられたとの報告もある。

2. 徘徊

認知症者の徘徊だけに限って有効性を証明された論文はない。BPSD に対する薬物処方のうち、Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) の下位項目に徘徊が含まれており、多くの BPSD の症状の一つとして効果判定されている報告がいくつかある。例えばリスペリドン投与群とプラセボ投与群での比較で、リスペリドン群でさまざまな周辺症状で改善がみられたが、徘徊でも有意な改善 ($p < 0.007$) がみられたとの報告がある^{3,4)}。さらにリスペリドンで睡眠のパターンが改善して徘徊が減ったという報告もある⁵⁾。また前述の「1. 暴力」の項目で記したように、 β ブロッカーのプロプラノロールとバルプロ酸が有効であったとの報告もある。

3. 不穏

この不穏のみを取り上げた報告はないものの、CMAI や NPI の下位項目として不穏が含まれており、報告の中で不穏に言及されている場合がある。不穏についても焦燥性興奮に効果がある薬剤では、不穏に対する効果が期待できる。さらにリスペリドンの不穏に対する効果も明らかとなっている³⁾。

4. 性的脱抑制

十分なエビデンスはないものの、パロキセチンや citalopram, クロミプラミン, トラゾドンといった抗うつ薬に効果があったとの症例報告, クエチアピンの使用報告, アンチアンドロゲンやメドロキシプロゲステロン, エストロゲンといったホルモン剤使用の報告があるとの総説があり、それらが薬物選択の候補となる⁶⁾。

文献

- 1) Shankle WR, Nielson KA, Cotman CW. Low-dose propranolol reduces aggression and agitation resembling that associated with orbitofrontal dysfunction in elderly demented patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1995; 9(4): 233-237.
- 2) Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R. 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.* 2006; 21(1): 1-8.
- 3) Rabinowitz J, Katz IR, De Deyn PP, et al. Behavioral and psychological symptoms in patients with dementia as a target for pharmacotherapy with risperidone. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(10): 1329-1334.
- 4) Kurz A, Schwalen S S, Schmitt A. Effects of risperidone on behavioral and psychological symptoms associated with dementia in clinical practice. *Int Psychogeriatr.* 2005; 17(4): 605-616.
- 5) Meguro K, Meguro M, Tanaka Y, et al. Risperidone is effective for wandering and disturbed sleep/wake patterns in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004; 17(2): 61-67.
- 6) Black B, Muralee S, Tampi RR. Inappropriate sexual behaviors in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005; 18(3): 155-162.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2009 年 4 月 18 日)

(((((dementia [MAJR])) AND (((((((("physical aggression")) OR ("Violence" [MH])) OR ("Wandering

Behavior" [MH]))OR(wandering))OR(restlessness))OR("sexual disinhibition"))OR("Sexual Behavior" [MH]))AND(drug therapy[subheading]))AND(((comparative study[PT]OR placebos[MH]OR clinical trial[PT]OR random*[TIAB]OR controlled clinical trial[PT]OR randomized controlled trial[PT]OR double blind method[MH]OR practice guideline[PT]))OR(meta-analysis[MH]OR meta-analysis[PT]OR medline[TIAB]OR metaanaly*[TIAB]OR "meta analysis" OR overview*[TIAB]OR clinical trial[PT]OR multicenter study [PT]OR evaluation studies [PT]OR validation studies [PT]OR review [PT]OR systematic review* OR systematic[SB]))= 171 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3B-7

認知症者の睡眠障害に対する有効な薬物はあるか

推奨

- (1) 認知症者の睡眠障害にはベンゾジアゼピン系薬物が最も使用されているが、その鎮静や筋弛緩作用から高齢の認知症者にはあまり推奨されない(グレードC1)。
- (2) 認知症者の睡眠障害にはリスペリドンは使用を考慮してもよい(グレードC1)。
- (3) 認知症者の睡眠の質を改善させる目的で、ドネペジルや抑肝散は使用を考慮してもよい(グレードC1)。
- (4) Lewy 小体型認知症(DLB)のレム期睡眠行動異常症 REM sleep behavior disorder (RBD) に対してドネペジルは使用を考慮してもよい(グレードC1)。

背景・目的

認知症者において、睡眠障害は介護者にとって負担の高くなる症状の一つである。他の認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) とともに高頻度に認められ、介護者が対応に難渋する症状である。薬物療法について適切にデザインされた臨床試験は少ない。ベンゾジアゼピン系薬物、バルビツール系薬物が使用されてきたが、その鎮静や筋弛緩作用から高齢の認知症者にはあまり推奨されない。ゾルピデム、アミトリプチリンやトラゾドン等も使用されてきた。

睡眠障害に対する科学的根拠のある薬物療法がどの程度みられるのかを検証する。

解説・エビデンス

認知症者で高頻度に認められる睡眠障害とそれに関連する徘徊、夕暮れ症候群、せん妄等の行動障害は家族や介護者にとって大きな悩みや負担となる。それらの問題は施設入所を余儀なくされる契機にもなり得る。睡眠、覚醒という生体现象は、恒常性維持とサーカディアンリズム機構により複合的に調整されている。加齢によりこの生体維持機構にさまざまな変化が生じることで睡眠障害が出現する。睡眠障害は加齢とともに増加し、高齢者の75%が睡眠の不調を訴え、21~34%には不眠症があるとされる。睡眠時無呼吸症候群も高齢者に多い。DLBではRBDがしばしばみられる。また、高齢では睡眠障害が慢性化しやすいといった特徴がある。睡眠障害が増加する背景には身体疾患・精神疾患の増加、心理的・社会的ストレスの増加、常用している薬剤の影響等のさまざまな要因がある。したがって、睡眠障害の背景に何らかの問題があれば、その問題の整理を優先させる。さらに、夜間の雑音を少なくする、照明の明るさを調整する等の睡眠環境の改善と、日中の運動を促す、日中はなるべく臥床させない等の生活指導を試み、それらの効果が不十分な場合に

薬物療法を開始する。

睡眠導入薬を使用する場合にはベンゾジアゼピン系薬物が中心となる。一般臨床では極めて頻繁に処方され、認知症者の睡眠障害の治療でも中心的な役割を果たしている。長時間作用型薬物は日中の傾眠、混乱、運動失調、筋緊張低下による転倒、外傷等の危険性が高いため高齢の認知症者では避けるべきである。中間作用型、短時間作用型薬剤であっても、高齢者では、代謝能低下のために有害事象はみられやすく、傾眠や転倒の原因となり得るので十分な注意が必要となる。短時間作用型では半減期が短いために、早朝覚醒、退薬時の不安・緊張、依存の形成の可能性も考慮するべきであり、やはり十分な注意が必要である。高齢の認知症者であれば、成人の通常使用量の1/2か1/3程度の用量から開始することを原則とし、まずは半減期が短い薬剤が使用されるべきである。

認知症者の睡眠障害に対して、119人に対してランダム化比較試験が実施されているが、ゾルピデム20mgの使用により、不眠が改善し、有害事象はほとんどみられなかったとの報告がある¹⁾。また、1980年以降に検討された報告ではロラゼパム、oxazepam、temazepamとゾルピデムの二重盲検のランダム化試験で効果をみる。オープンラベル投与を推奨できるエビデンスレベルの報告はほとんどなされていない。

リスペリドン1mgで睡眠・覚醒のリズムが改善したとする報告²⁾がある。

melatoninについては、睡眠障害の改善や夕暮れ症候群の改善^{3,4)}等が報告されている一方、睡眠の質の改善が認められなかったとする報告もある³⁾。本邦では薬事法により、melatoninを製造、輸入、販売することは認められていない。

コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルでは、睡眠効率を高め、REM睡眠を増加させる作用がある可能性⁵⁾や、DLBのRBDが改善する可能性^{6,7)}が指摘されているが、エビデンスレベルとしては不十分である。DLBのRBDに対する治療については、CQ7-6(310頁)を参照頂きたい。

抑肝散の治療でNeuropsychiatric Inventory (NPI)-MH scoreは 10.8 ± 5.8 まで減少し改善がみられ、Mini-Mental State Examination (MMSE) scoreには相違はみられなかったが、睡眠ポリグラフの結果で全睡眠時間、睡眠効率等において明らかな改善がみられ、睡眠の質が改善し、治療後の有害事象もみなかった⁸⁾。

文献

- 1) Shaw SH, Curson H, Coquelin JP. A double-blind, comparative study of zolpidem and placebo in the treatment of insomnia in elderly psychiatric in-patients. *J Int Med Res.* 1992; 20(2): 150-161.
- 2) Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep.* 2003; 26(7): 893-901.
- 3) Olde Rikkert MG, Rigaud AS. Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review. *Z Gerontol Geriatr.* 2001; 34(6): 491-497.
- 4) Cardinali DP, Brusco LI, Liberczuk C, et al. The use of melatonin in Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002; 23(Suppl 1): 20-23.
- 5) Mizuno S, Kameda A, Inagaki T, et al. Effects of donepezil on Alzheimer's disease: the relationship between cognitive function and rapid eye movement sleep. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004; 58(6): 660-665.

- 6) Massironi G, Galluzzi S, Frisoni GB. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr*. 2003; 15(4): 377-383.
- 7) Edwards K, Royall D, Hershey L, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 23(6): 401-405.
- 8) Shinno H, Inami Y, Inagaki T, et al. Effect of Yi-Gan San on psychiatric symptoms and sleep structure at patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(3): 881-885.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2009 年 4 月 18 日)

(dementia AND “Sleep Initiation and Maintenance Disorders/drug therapy” [MH]) = 32 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3C-1

認知症の非薬物療法にはどのようなものがあるか

推奨

治療介入の標的とされるのは、認知、刺激、行動、感情の4つである。用いられる手法は、心理学的なもの、認知訓練的なもの、運動や音楽等芸術的なものに大別できる(グレードなし)。

背景・目的

認知症治療のうち薬物療法以外は非薬物療法として一括される。非薬物療法もまた認知機能障害のみならず、認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD)、日常生活機能の改善を目指すものである。本療法の種類は多いが、これまで体系的に整理されることは少なかった。なお患者のウェルビーイングを高めるべく介護者へ直接的に介入することで、患者への間接効果を期待する考え方もある。

解説・エビデンス

非薬物療法には多くの種類があるが、いずれも薬物治療だけでは不十分な改善効果ができるだけ高めるためになされる。患者自身はもちろんのこと、認知症の第2の「被害者」ともいわれる家族介護者もしばしばその対象になる。いずれであっても主たる標的症状は、認知機能障害とBPSDである。

米国精神医学会の治療ガイドラインによれば、治療介入でよく標的とされるのは、認知、刺激、行動、感情の4つである¹⁾(表1)。認知に関しては、リアリティオリエンテーション reality orientation (RO)²⁾、技能訓練がある。刺激については各種の芸術療法、レクリエーション療法が含まれる。感情についてはバリデーショナル療法³⁾、支持的精神療法、回想法⁴⁾がある。行動に焦点をあてるものに行動療法的アプローチがある。また用いられる手法か

表1 認知症に対する非薬物療法

1. 認知に焦点をあてたアプローチ
リアリティオリエンテーションや認知刺激療法等
2. 刺激に焦点をあてたアプローチ
活動療法、レクリエーション療法、芸術療法、アロマセラピー、ペットセラピー、マッサージ等
3. 行動に焦点をあてたアプローチ
行動異常を観察し評価することに基づいて介入方法を導き出すもの
4. 感情に焦点をあてたアプローチ
支持的精神療法、回想法、バリデーショナル療法、感覚統合、刺激直面療法等

らは、心理学的なもの、認知訓練的なもの、運動⁵⁾、音楽等芸術的なものに大別される。

代表的なものとして、ROは見当識等の能力を高めるために豊かなコミュニケーションを駆使する手法だが、以前からROは強制的だという批判もある。刺激に焦点をあてたアプローチに位置づけられる芸術療法の内容は幅広い。例えば音楽療法であれば、単なる音楽鑑賞から大規模な合奏に至るまで多彩である。感情に焦点をあてたアプローチである回想法は、認知症者でも比較的保たれている長期記憶を活かせることや、一人ひとりの経験や思いを尊重できることから注目されてきた。バリデーション(是認)療法は、現実を 수용し他人の経験を自分にとっての真実と受け止めるという原則に基づいている。この原則は、昨今定着したパーソンセンタードアプローチの基本である。さまざまな手法を統合してコミュニケーション技術を提供することで精神的健康を回復させようとする療法である。

さらに有酸素運動等の運動がもつ認知機能障害に対する治療効果も注目されている。

なお、Alzheimer 病の非薬物療法についてはCQ 5-8(242 頁)も参照されたい。

文献

- 1) Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. American Psychiatric Association Am J Psychiatry. 1997; 154(5 Suppl): 1-39.
- 2) Spector AE, Orrel M, Davies S, et al. Reality orientation for dementia (Cochrane Review). In the Cochrane Library. Issue4. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
- 3) Neal M, Wright PB. Validation therapy for dementia (Cochrane Review). In the Cochrane Library. Issue 1. Oxford; 2009.
- 4) Woods B, Spector A, Jones C, et al. Reminiscence therapy for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 18(2): CD001120.
- 5) Forbes D, Forbes S, Morgan DG, et al. Physical activity programs for persons with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (3): CD006489.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 15 日)

((dementia/therapy [MAJR] NOT dementia/drug therapy [MH]) OR (dementia/therapy [MAJR] AND (non-pharmacological OR nonpharmacological OR non-pharmacologic OR nonpharmacologic)) AND (meta-analysis [MH] OR meta-analysis [PT] OR metaanaly* [TIAB] OR "meta analysi" OR multicenter study [PT] OR evaluation studies [PT] OR validation studies [PT] OR systematic review* OR Systematic [SB])) = 407 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

C. 非薬物療法

CQ 3C-2

非薬物療法は認知機能障害や認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) 等を改善する効果をもつか

推奨

非薬物療法として主なものに、バリデーショナル療法、リアリティオリエンテーション reality orientation (RO)、回想法、音楽療法、認知刺激療法、運動療法がある(グレード C1)。これらの治療のうち認知刺激療法を除くと概して効果は証明されていない。

背景・目的

非薬物療法も薬物療法と同様に、認知機能障害のみならず、BPSD、日常生活機能の改善を目指すものである。主に前二者が標的的症状として注目されてきた。こうした治療が行われる背景には、薬物療法のみでは効果が不十分なこと、また大脳がもつ可塑性への期待がある。

解説・エビデンス

これまで非薬物療法としてよく行われてきたものには、表1の療法がある。これらの効果を個々に述べる。

1. バリデーショナル療法¹⁻⁴⁾

RCTの効果を検証した報告は3つある。対象となった患者数は42人、対照74人(普通に行われるケア43人、社会的接触21人、RO10人)で合計116人である。行動面への効果については、6週間の介入を行った Peoples の報告で普通のケアとの比較で有意な差を認めたが、他の2報告では対照とした介入法との間で有意差はなかった。認知機能と日常生活動作 activities of daily living (ADL) について、有意差を認めた報告はない。気分面では、唯一 Toseland らが12か月の介入により、社会的交流群との比較で、うつ症状が有意に少なかったと報告している以外には、有意差はない。介入の方法・期間、対照への介入

表1 代表的な非薬物療法とその標的

治療法	注目領域
バリデーショナル療法	感情
リアリティオリエンテーション	認知
回想法	感情
音楽療法	刺激
認知刺激療法	認知
運動療法	その他

法、アウトカムの測定法などの違いから現時点では、バリテーション療法の効果について結論を出すことは困難と思われる(エビデンスレベル 1b)。

2. RO⁵⁻¹⁰⁾

古くから行われてきた非薬物的な治療手法であるだけに報告数は多い。もっとも方法論的に満足できるものは例外的である。Spectorらは、2004年には6つの先行研究を用いてメタアナリシスを行い、認知面、行動面への有意な効果を確認したものの後にこれを撤回すると述べている。また別のシステムティックレビューでも効果に否定的な見解を示している。従来の研究のうち無作為割付で対照設定をした研究は2つあり、方法論と参加人数において最も優れていると思われる研究報告では患者の行動面での効果は得られていない(エビデンスレベル 1b)。

最近では、ドネペジルを服用している Alzheimer 病(AD)患者 156 人を対象に 25 週間にわたる RCT が行われ、MMSE と ADAS-cog の得点において、有意な改善があったと述べられている。このような薬物の併用によって効果が出やすくなる可能性も期待される(エビデンスレベル 1b)。

3. 回想法¹¹⁻¹³⁾

この分野についても RCT による介入研究は少ない。Spectorらは2004年のメタアナリシスで、認知症者への回想法の効果については結論付けることはできないとした。しかし、この Spector らのグループの Woods らが報告した 2005 年版のメタアナリシスでは、認知機能や気分、行動の面に有意な効果があることを確認している⁵⁾。Livingston らによれば有効性に関しては賛否相半ばしており、概して小規模の介入研究で方法論的にも不十分だとして推奨度 D としている(エビデンスレベル 1b)⁷⁾。

4. 音楽療法¹⁴⁻²⁰⁾

5つのRCTがある¹⁵⁾。介入法について、個人かそれとも集団か、演奏かそれとも鑑賞か、といった違いはある。認知機能、BPSD、感情面、社会的行動の改善が治療標的になっている。介入期間はすべて4か月と短い¹⁶⁻²⁰⁾。

BPSD への効果に注目した研究はいずれも効果があったとしている。また認知機能への効果を検討した報告では MMSE で測定した認知機能、Western Aphasia Battery で測った言語機能(聴覚的な言葉の理解)で改善を認めたとしている。さらに社会的機能や感情面への効果について有効性を報告したものが一つだけある。

しかしいずれの研究も方法論的に満足できるものではなく、結果の提示法も十分なものではない。したがって現時点では、音楽療法の効果は肯定できるものではない(エビデンスレベル 1b)。

5. 認知刺激療法²¹⁻²⁵⁾

これはいずれも RO から発達したもののだが、障害への対処法として事実としての知識ではなく情報処理過程に注目した手法である²¹⁾。4つのRCTのうち3つ²¹⁻²³⁾で効果を認めているが、いずれも気分や BPSD における改善である。もっとも追跡期間は、介入直後から9か月の介入の後までと幅がある。概して介入開始間もなくから効果を認めるが、9か月後には対照との間に有意差はなくなる。しかし最近のコリンエステラーゼ阻害薬にアド

オンする方法を採った介入研究では認知機能面への効果も認めている²⁵⁾。以上から、少なくとも短期的に、また非認知領域においては幾ばくかの効果を期待できる手法と考える(エビデンスレベル 1b)。

6. 運動療法²⁶⁻³⁰⁾

認知症予防に関して多くの疫学研究が運動の有効性を報告してきた。それだけに運動には認知症の症状改善効果もあるのではないかと期待される。知り得た限りで4つのRCTがあったが、メタアナリシスに利用できるデータを完備したものはFrancese 1997²⁷⁾とRolland 2007³⁰⁾の2つの研究のみであった。前者は週に3回各20分間の運動を課す介入を7週間継続した。後者は虚弱な高齢者用に開発された運動プログラムを音楽に合わせて行うように指導した。週2回、各1時間で12か月にわたって継続した。標的症状とされたのはADL障害、BPSD、うつ症状である。いずれについても有意な効果は見出されていないが、運動機能やADL面では少なくとも機能低下を遅延させる効果はあるかもしれない。

いずれにせよ現在のところ認知症の症状改善に対する運動療法の効果についてのエビデンスは不十分と言わざるを得ない(エビデンスレベル 1b)。

ADの非薬物療法については、CQ 5-8(242頁)を参照頂きたい。

文献

- 1) Neal M, Briggs M. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (3): CD001394.
- 2) Peoples M. Validation therapy, versus reality orientation as treatment for disorientated institutionalized elderly. Masters dissertation College of Nursing, University of Akron 1982.
- 3) Robb S, Stegman CE, Wolanin MO. No research versus research with compromised results: a study of validation therapy. *Nurs Res*. 1986; 35(2): 113-118.
- 4) Toseland RW, Diehl M, Freeman K, et al. The impact of validation group therapy on nursing home residents with dementia. *Journal of Applied Gerontology*. 1997; 16(1): 31-50.
- 5) Spector AE, Orrel M, Davies S, et al. Reality orientation for dementia. (Cochrane Review) In the *Cochrane Library*. Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
- 6) Spector A, Davies S, Woods B, et al. Reality orientation for dementia: a systematic review of the evidence of effectiveness from randomized controlled trials. *Gerontologist*. 2000; 40(2): 206-212.
- 7) Livingston G, Johnston K, Katona C, et al. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(11): 1996-2021.
- 8) Hanley IG, McGuire RJ, Boyd WD. Reality orientation and dementia: a controlled trial of two approaches. *Br J Psychiatry*. 1981; 138: 10-14.
- 9) Baines S, Saxby P, Ehlert K. Reality orientation and reminiscence therapy. A controlled cross-over study of elderly confused people. *Br J Psychiatry*. 1987; 151: 222-231.
- 10) Onder G, Zanetti O, Giacobini E, et al. Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomized controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2005; 187: 450-455.
- 11) Spector AE, Orrel M, Davies S, et al. Reminiscence therapy for dementia. (Cochrane Review) In the *Cochrane Library*. Issue 2. Oxford: Update Software. 2004.
- 12) Woods B, Spector A, Jones C, et al. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 18(2): CD001120.
- 13) Goldwasser AN, Auerbach SM, Harkins SW. Cognitive, affective, and behavioral effects on reminiscence group therapy on demented elderly. *Int J Aging Hum Dev*. 1987; 25(3): 209-222.
- 14) Korb C. The influence of music therapy on patients with a diagnosed dementia. *Can Music Therapy*.

- 1997; 5: 26-54.
- 15) Vink AC, Birks JS, Bruinsma MS, et al. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3): CD003477.
 - 16) Brotons M, Koger SM. The impact of music therapy on language functioning in dementia. *J Music Ther.* 2000; 37(3): 183-195.
 - 17) Clark ME, Lipe AW, Billbrey M. Use of music to decrease aggressive behaviors in people with dementia. *J Gerontol Nurs.* 1998; 24(7): 10-17.
 - 18) Gerdner LA. Effects of individualized versus classical "relaxation" music on the frequency of agitation in elderly persons with Alzheimer's disease and related disorders. *Int Psychogeriatr.* 2000; 12(1): 49-65.
 - 19) Groene RW. Effectiveness of music therapy I: 1 intervention with individuals having senile dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Music Therapy.* 1993; 30: 138-157.
 - 20) Lord TR, Garner JE. Effects of music on Alzheimer patients. *Percept Mot Skills.* 1993; 76(2): 451-455.
 - 21) Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, et al. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (4): CD003260.
 - 22) Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR, et al. A dyadic remediation program for care recipients with dementia. *Nurs Res.* 1995; 44(3): 153-159.
 - 23) Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR, et al. Coping with dementia: evaluation of four nonpharmacologic interventions. *Int Psychogeriatrics.* 2000; 12: 249-265.
 - 24) Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2003; 183: 248-254.
 - 25) Loewenstein DA, Acevedo A, Czaja SJ, et al. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004; 12(4): 395-402.
 - 26) Forbes D, Forbes S, Morgan DG, et al. Physical activity programs for persons with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3): CD006489.
 - 27) Francese T, Sorrell J, Butler FR. The effects of regular exercise on muscle strength and functional abilities of late stage Alzheimer's residents. *Am J Alzheimer's Disease Other Demen.* 1997; 12: 122-127.
 - 28) Holliman DC, Orgassa UC, Forney JP. Developing an interactive physical activity group in a geriatric psychiatry facility. *Activities, Adaptation and Aging.* 2001; 26(1): 57-69.
 - 29) Stevens J, Killeen M. A randomized controlled trial testing the impact of exercise on cognitive symptoms and disability of residents with dementia. *Contemp Nurse.* 2006; 21(1): 32-40.
 - 30) Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, et al. Exercise program nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(2): 158-165.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 15 日)

((dementia/therapy [MAJR] NOT dementia/drug therapy [MH]) OR (dementia/therapy [MAJR] AND (non-pharmacological OR nonpharmacological OR non-pharmacologic OR nonpharmacologic)) AND (meta-analysis [MH] OR meta-analysis [PT] OR metaanaly* [TIAB] OR "meta analysi" OR multicenter study [PT] OR evaluation studies [PT] OR validation studies [PT] OR systematic review* OR Systematic [SB])) = 407 件

PubMed(検索 2008 年 12 月 15 日)

(dementia [MAJR] AND day care [MAJR] AND (meta-analysis [PT] OR metaanaly* [TIAB] OR "meta analysis" OR multicenter study [PT] OR evaluation studies [PT] OR validation studies [PT] OR systematic review* OR systematic [SB] OR cohort studies [MH] OR prognosis [MH] OR disease progression [MH] OR comparative study [PT] OR placebos [MH] OR clinical trial [PT] OR random* [TIAB] OR controlled clinical trial [PT] OR randomized controlled trial [PT] OR randomized controlled trial [PT] OR double blind method [MH])) = 47 件

医申誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3C-3

介護者の負担とは何か、またそれに対する支援にはどのようなものがあるか

推奨

介護負担は、介護者の精神面(主観的な負担：心配、不安、フラストレーション、疲労等)と生活全般における次元(客観的な負担：患者の示す諸症状あるいは介護者が経験する困難に関連して生じる出来事・活動)とに二大別される。認知症の介護負担には患者の精神症状・行動異常が大きく寄与する。介護者に介入する手法には、介護者の心理教育、対応技術の指導、カウンセリング、休養、その他がある(グレードなし)。

背景・目的

認知症者の介護者は、他の身体疾患をもつ患者の介護者とは異なった労苦を経験する。認知症者の介護に派生する心身、社会、経済的な打撃を総称する用語が介護負担(英語では caregiver burden または caregiving burden の語が用いられる)である。これゆえに介護者は在宅介護を断念して入院・入所を決意するとされる。この介護負担を軽減する支援は、介護者自身のみならず患者に対しても有用と考えられてきた。

解説・エビデンス

この問題は伝統的に二大別して論じられてきた¹⁻³⁾。

- ① 介護者の精神面(主観的な負担)：心配、不安、フラストレーション、疲労等
- ② 生活全般における次元(客観的な負担)：患者の示す諸症状あるいは介護者が経験する困難に関連して生じる出来事・活動

研究者によっては、介護者のうつ症状の存在に注目する者もある。

また、こうした介護負担を扱った研究は次の点から検討されてきた。

- ① 患者の知的、身体的、精神・行動上の障害レベル
- ② 介護者の関わりの程度(ケアの総量、介護年数、介護への意気込み)
- ③ その他(ケアがもつプラス面、研究対象のリクルート方法、介護者の続柄)

メタアナリシスからは、認知症の介護負担には心身の機能障害、ケアの総量もさることながら、それ以上に患者の精神症状・行動異常が寄与することが示されている。次に配偶者によるケアを子どもによるケアと比較すると、配偶者のほうが患者の身体障害ならびに精神症状・行動異常と負担の関係がより強固だとされる。また研究対象のセレクションバイアスも結果に影響することが知られている。

介護者に介入する従来の手法は以下のように分類できる^{2,3)}。

- ① 介護者の心理教育：ストレスマネジメント、認知行動療法

- ② 対応技術の指導：疾患教育，ケースマネジメント，介護上の問題を解決する能力を高めるトレーニング
- ③ カウンセリング：個人および家族カウンセリング，ピアカウンセリング(患者・家族会)
- ④ 休養：ショート・ミドルステイ等のレスパイトケア respite care
- ⑤ その他：環境調整等

文献

- 1) Pinquart M, Sörensen S. Association of stressors and uplifts of caregiving with caregiver burden and depressive mood: a meta-analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2003; 58(2): 112-128.
- 2) Brodaty H, Green A, Koschera A, et al. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51(5): 657-664.
- 3) Spijker A, Vernooij-Dassen M, Vasse E, et al. Effectiveness of nonpharmacological interventions in delaying the institutionalization of patients with dementia: a meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(6): 1116-1128.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 11 日)

(((((dementia[MAJR]AND caregivers[MAJR]))AND((((meta-analysis[PT]OR metaanaly*[TIAB]OR "meta analysis" OR multicenter study [PT] OR evaluation studies [PT] OR validation studies [PT] OR systematic review* OR systematic[SB]))OR(cohort studies[MH]OR prognosis[MH]OR disease progression[MH]))OR(comparative study[PT]OR placebos[MH]OR clinical trial[PT]OR random*[TIAB]OR controlled clinical trial[PT]OR randomized controlled trial[PT]OR randomized controlled trial[PT]OR double blind method[MH]))))AND(support) = 461 件
 医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3C-4

非薬物(心理社会的)介入の家族介護者に対する有用性(心理状態と介護負担に与える影響)はどの程度か

推奨

心理社会的介入によって家族介護者の心理状態は改善できるが、介護負担を軽減することは容易でない。介護者のみならず患者も巻き込み、高い密度で施行し、介護者の求めに応じる柔軟な介入プログラムであれば有効になり得る(グレードB~C1)。

背景・目的

認知症者の家族介護が継続するための基本は、介護者の心理状態がよく、介護負担が軽いことにある。こうした目的によって行われる心理社会的介入が、どの程度まで有効かを検討する。

解説・エビデンス

認知症の治療効果判定における特徴の一つに、患者自身のみならず介護者にみられる改善も評価する点がある。特に認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)は患者・介護者の相互作用の結果という面もあることを考えればいかにもと理解できる。介護者への効果は、伝統的に介護負担 burden と精神的健康度という観点から判定されてきた。

1985~2001年の17年間に報告された合計2,040人の介護者が参加した30の研究(各研究の参加者数は12~206人、中間値53人)のメタアナリシスがある¹⁾。このメタアナリシスでは介護者に関わる5つの要因に注目して解析し、介入効果を評価している。心理的負担、介護に関する知識、その他の指標、さらに患者の気分状態、さらに介護負担である。評価の結果、介護負担を除く4項目については有意な介入効果を認めたとして、効果がエフェクトサイズ effect size (ES)と95%の信頼区間 confidence interval (CI)で表示されている。各要因の効果は、心理的負担(ES=0.31, 95% CI=0.13~0.50)、介護に関する知識(ES=0.51, 95% CI=0.05~0.98)、その他の指標(ES=0.32, 95% CI=0.15~0.48)、患者の気分状態(ES=0.68, 95% CI=0.30~1.06)であった。本解析では、個々の解析対象研究を5つの視点(デザイン2点、対象に用いた診断基準2点、アウトカムの指標2点、統計学的手法3点、結果の評価方法2点)から評価し、11点満点で8点以上の研究を上質であるとみなしている。以下ではそのような上質の研究について解説する²⁻⁸⁾。

研究ごとの介入方法の差異を反映してか、結果にはかなりの相違があった。しかし介入が有効なものであるための条件として以下が指摘された。介護者のみならず患者も巻き込

み、高い密度で介入を施行し、プログラムが介護者の求めるものを満たすべく柔軟に設定されていることである。また概して介入の量が多いものが心理負担を軽減する効果が大きかった。なお患者を巻き込むとは、介護場面における問題解決方法を教示するようなことを指している。逆に教育プログラムの実施期間が短いもの、支援グループだけによる介入、1度だけの介入、長期にわたって接触しないものは概して失敗に終わっている。

今後のこの種の研究では、薬物治療との併用効果の検討等も求められる(エビデンスレベル 1a)。

文献

- 1) Brodaty H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51(5): 657-664.
- 2) Gottlieb BH, Johnson J. Respite programs for caregivers of persons with dementia: a review with practice implication. *Aging and Mental Health.* 2000; 4(2): 119-129.
- 3) Pinquart M, Sörensen S. Association of stressors and uplifts of caregiving with caregiver burden and depressive mood: a meta-analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2003; 58(2): 112-128.
- 4) Hébert B, Leclerc G, Bravo G, et al. Efficacy of a support programme for care-givers of demented patients in the community: a randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr.* 1994; 18(1): 1-14.
- 5) Hinchliffe AC, Hyman IL, Blizard B, et al. Behavioural complications of dementia—can they be treated? *Int J Geriatr Psychiatry.* 1995; 10(10): 839-847.
- 6) Marriott A, Donaldson C, Tairrier N, et al. Effectiveness of cognitive-behavioural intervention in reducing the burden of care in carers of patients with Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry.* 2000; 176: 557-562.
- 7) McCallion P, Toseland RW, Freeman K. An evaluation of a family visit education program. *J Am Geriatr Soc.* 1999; 47(2): 203-214.
- 8) Moniz-Cook E, Agar S, Gibson G, et al. A preliminary study of the effects of early intervention with people with dementia and their families in a memory clinic. *Aging and Mental Health.* 1998; 2(3): 199-211.

検索式・参考にした二次資料

CQ 3C-3 参照

CQ 3C-5

非薬物介入が患者の施設入所に与える影響はどの程度か

推奨

施設入所までの期間をアウトカムにしたとき、非薬物介入はこれを伸ばすうえで有用だとされる。介入が有効なものであるためには、カウンセリング、問題解決のための個人支援等複数のメニューを用意し、しかも介護者がそれらを自由に選択できることが求められる。なお、本邦では、入所までの待機期間が長いのでこのアウトカムは実際的でない(グレードB~C1)。

背景・目的

認知症者への介入が有効なものであれば、家族介護者の負担は軽減されて患者の施設入所は先送りされるはずである。そこで非薬物療法の有用性を測定するアウトカムの一つとして入所の時期を遅らせ得るか否かに注目した。

解説・エビデンス

介護負担がある閾値を超えるとときに患者の入院・入所が決定されると考えて、入院・入所をアウトカムにして介入の効果を検討した研究は多い¹⁻⁷⁾。

合計9,043人が対象になった13の研究をメタアナリシスしたものがある¹⁾。このメタアナリシスでは解析対象の研究手法の質を4つのバイアスに注目して評価している。選択バイアス、パフォーマンスバイアス、指摘バイアス、それに減少バイアスである。また割付の隠匿、ベースラインで対象・対照群が同質であること、intention-to-treat analysisがなされていること、に注目している。以上の7要因についての充足度から7点満点で評価して5点以上を満足できる報告とみなしている。非薬物介入の方法には、心理教育、認知行動療法、レスパイトケア respite care(介護者の休養のための入院・入所)、環境調整、問題解決、ケースマネジメント、患者への記憶訓練、その他の全般的な介入等があった。

解析対象におけるサンプルサイズの平均は 120.9 ± 49.1 、介護者の過半数は女性、患者の性比はほぼ等しい、患者と介護者は必ずしも同居していない、認知症の診断がなされてから研究に参加するまでの期間は32~72か月、認知症の重症度はさまざまである。

入所の有無に注目したとき、オッズ比 $0.66(95\% \text{ CI}=0.43 \sim 0.99)$ ；CIは信頼区間 confidence interval)、また入所までの期間に注目すると標準平均差(SMD)で $1.44, (95\% \text{ CI}=0.07 \sim 2.81)$ である。いずれも有意な効果を示している。そして介入が有効なものであるためには、カウンセリング、問題解決のための個人支援等複数のメニューを用意し、しかも介護者がそれらを自由に選択できることが求められると述べられている(エビデンスレベル 1a)。

文献

- 1) Spijker A, Vernooij-Dassen M, Vasse E, et al. Effectiveness of nonpharmacological interventions in delaying the institutionalization of patients with dementia: a meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(6): 1116-1128.
- 2) Brodaty H, Peters KE. Cost effectiveness of a training program for dementia cares. *Int Psychogeriatr.* 1991; 3(1): 11-22.
- 3) Brodaty H, Gresham M, Luscombe G. The Prince Henry hospital dementia caregivers' training programme. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1997; 12(2): 183-192.
- 4) Eloniemi-Sulkava U, Notkola IL, Hentinen M, et al. Effects of supporting community-living demented patients and their caregivers: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49(10): 1282-1287.
- 5) Mittelman MS, Ferris SH, Steinberg G, et al. An intervention that delays institutionalization of Alzheimer's disease patients: treatment of spouse-caregivers. *Gerontologist.* 1993; 33(6): 730-740.
- 6) Mohide EA, Pringle DM, Streiner DL, et al. A randomized evaluation of family caregiver support in the home management of dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1990; 38(4): 446-454.
- 7) Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290(15): 2015-2022.

検索式・参考にした二次資料

CQ 3C-3 参照

CQ 3C-6

介護保険制度の開始により認知症ケアはどう変化したか、またどういう課題があるか

推奨

介護保険制度における認知症者の要介護度は、概して認知機能や日常生活動作 activities of daily living (ADL) と関連しているが認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) とはあまり関連しない。従来はこの BPSD をはじめとする認知症に固有の要因が適切に評価されなかったため、介護負担は重度であるにもかかわらず要介護度は低く判定される傾向があった。しかし平成 21 (2009) 年度の介護保険制度の見直しにより今後変化するものと思われる (**グ** **リードなし**)。

背景・目的

平成 12 (2000) 年に開始された介護保険制度は、本邦の高齢者の福祉制度を抜本的に組み直す大改革であった。本制度のもと認知症ケアサービスは質・量ともに向上したとされるがいくつかの問題点も当初から指摘されてきた。

解説・エビデンス

介護保険制度の下に指定されているサービスには、訪問介護、短期入所生活介護や短期入所療養介護、グループホーム、福祉用具の貸与等がある。認知症者の多くもこのようなサービスを利用している。介護保険制度の開始は、税による行政措置から私的な契約に基づくサービスへの転換を意味する。つまり介護サービスに経済原理が生まれ、利用者は自らの意思でサービス提供者を選択できるようになった結果、サービスは向上した。また多職種間の連携も従来以上に意識されるようになり、医療と福祉間の距離も近くなった。

しかし、当初から本制度の判定基準によれば、認知症者は実際以上に低い介護度に判定されるのではないかとの懸念があった。つまり身体機能の障害にウェイトが置かれていたので、ADL は高機能でも BPSD ゆえに重度の介護負担を生じるような認知症のケースが問題になる。このような観点から検討した研究は、概して要介護度は認知機能や ADL と相関するとしている。しかし予想どおり、認知症者では BPSD やその他の認知症に固有の要因のために介護負担は重度であるにもかかわらずその要介護度は低く判定される傾向があるとしている¹⁻³⁾。

なお、こうした研究は 2000 年代の初頭になされており、平成 17 (2005) 年の見直し後の認知症ケアの現状に関する報告は乏しい(エビデンスレベル 4)。

文献

- 1) Arai Y, Zarit H, Kumamoto K, et al. Are there inequities on the assessment of dementia under Japan's LTC insurance system? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18(4): 346-352.
- 2) Ito H, Miyamoto Y. Impact of long-term care insurance on institutional dementia care in Japan. *Health Policy*. 2003; 64(3): 325-333.
- 3) Ito H, Tachimori H, Miyamoto Y, et al. Are the care levels of people with dementia correctly assessed for eligibility of Japanese long-term care insurance? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001; 16(11): 1078-1084.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 15 日)

(dementia[MAJR]AND insurance, health[MAJR]AND japan[MH]) = 10 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

D. 合併症とその治療

CQ 3D-1

認知症に合併しやすい身体症状にはどのようなものがあるか

推奨

運動症状と廃用症候群や老年症候群等に属する症状がある(グレードなし)。

背景・目的

多くの認知症をきたす疾患に合併する身体症状を列挙する。

解説・エビデンス

認知症に合併しやすい運動症状と、認知症の経過の中で増加していく廃用症候群や老年症候群、また、文献検索によって抽出された身体症状をその他としてまとめ、表1に示す。

表1 認知症に合併しやすい身体症状

- | | |
|---------------------|---|
| 1. 運動症状 | パーキンソニズム, 不随意運動, パラトニア, 痙攣, 運動麻痺 |
| 2. 廃用症候群 | 筋萎縮, 拘縮, 心拍出量低下, 低血圧, 肺活量減少, 尿失禁, 便秘, 誤嚥性肺炎, 褥瘡 |
| 3. 老年症候群(一部1, 2と重複) | 転倒, 骨折, 脱水, 浮腫, 食欲不振, 体重減少, 肥満, 嚥下困難, 低栄養, 貧血, ADL低下, 難聴, 視力低下, 関節痛, 不整脈, 睡眠時呼吸障害, 排尿障害, 便秘, 褥瘡, 運動麻痺 |
| 4. その他 | 嗅覚障害, 慢性硬膜下血腫, 悪性症候群 |

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索2008年12月19日)

(((((Dementia/complications[MAJR]))OR(dementia[MAJR]AND“Comorbidity”[MH])))AND(((Signs[TI]ORsign[TI]ORSymPToms[TI]ORSymPTom[TI]))OR(signsandSymPToms[MAJR]))AND(meta-analysis[MH]ORmeta-analysis[PT]ORmedline[TIAB]ORmetaanaly*[TIAB]OR“meta analysis”ORoverview*[TIAB]ORclinicaltrial[PT]ORMulticenterstudy[PT]OREvaluationstudies[PT]ORvalidationstudies[PT]ORreview[PT]ORSystematicreview*ORSystematic[SB])=259件

医中誌(検索2008年9月20日)

((((認知症/THor痴呆/AL))and(身体症状/AL))and(PT=症例報告除く))=36件

CQ 3D-2

パーキンソニズムや不随意運動等の運動障害の治療はどのように行うか

推奨

認知症の進行期にみられるパーキンソニズムに有効な薬物はない。

大脳皮質性ミオクロオニスには piracetam と levetiracetam が有効である(グレードB)。

背景・目的

進行期の認知症ではパーキンソニズムや不随意運動がみられるが、その治療はどうすべきかを検討する。

解説・エビデンス

Lewy 小体型認知症(DLB)等のごとく、運動症状が中核症状である認知症疾患の運動症状治療については該当の章(第7章, 295頁～)を参照頂きたい。

1. パーキンソニズムの治療

多くの認知症を呈する疾患では病状の悪化とともにパーキンソニズムが認められる。進行期には多くの患者にパラトニア、筋強剛や寡動がみられ、このような運動症状の発現は認知症の悪化を予知させるし、このために入所や入院を余儀なくされる場合が多い。Alzheimer 病(AD)に伴う運動症状は6~50%とかなり異なった頻度の報告がなされている。それは抗精神病薬の服用の有無、病期や運動症状の定義や診断基準の不統一が原因と考えられる。Scarmeas らの474人のAD軽症患者を13年間経過観察した研究では、病初期にすでに薬剤誘発性でないパーキンソニズムは13%にあり、13年後には36%に認めている。振戦は少なく寡動や筋強剛が多かった¹⁾。

パーキンソニズムに対する治療に対しては、エビデンスレベルの高い報告は極めて少ない。認知症(AD11例と混合型3例)に伴う筋強剛に対するレボドパ治療には効果がないという1報告のみである²⁾(エビデンスレベルII)。

2. 不随意運動の治療

認知症をきたす疾患ではミオクロオニス、舞踏運動、アテトーゼ、ジストニア等の不随意運動がみられる。高頻度で認められる不随意運動はミオクロオニスで、Creutzfeldt-Jakob 病、AD、その他大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD)、DLB、Huntington 病やFTDP-17でもみられることがある。AD症例28人を追跡した縦断的研究では55%にミオクロオニスを認めている³⁾。

薬物治療に関してエビデンスのある論文はミオクロオニスについてのものだけである。大脳皮質性ミオクロオニスではバルプロ酸やクロナゼパムに効果を認めたというものであ

るが、その効果は乏しく、満足すべきものではないと報告されている^{4,5)}。それに対して未発売であるがピラセタムと levetiracetam の効果が示されている。ピラセタムについてはADに合併したミオクローヌスも含め、主として大脳皮質に起源のあるミオクローヌスに効果を認めている。多施設オープン試験⁴⁾や二重盲検クロスオーバー試験(エビデンスレベルⅡ)⁵⁾で確かめられている。一方の levetiracetam はピラセタムと構造が類似した薬物で、抗てんかん薬として使用され、同時に大脳皮質性ミオクローヌスに有効と報告されている⁶⁾。

文献

- 1) Scarneas N, Hadjigeorgiou GM, Papadimitriou A, et al. Motor signs during the course of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004; 63(6): 975-982.
- 2) Duret M, Goldman S, Messina D, et al. Effect of L-dopa on dementia-related rigidity. *Acta Neurol Scand*. 1989; 80(1): 64-67.
- 3) Risse SC, Lampe TH, Bird TD, et al. Myoclonus, seizures, and paratonia in Alzheimer diseases. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1990; 4(4): 217-225.
- 4) Ikeda A, Shibasaki H, Tashiro K, et al. Clinical trial of piracetam in patients with myoclonus: nationwide multiinstitution study in Japan. The Myoclonus/Piracetam Study Group. *Mov Disord*. 1996; 11(6): 691-700.
- 5) Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, et al. Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. *Mov Disord*. 1993; 8(1): 63-68.
- 6) Frucht SJ, Louis ED, Chuang C, et al. A pilot tolerability and efficacy study of levetiracetam in patients with chronic myoclonus. *Neurology*. 2001; 57: 1112-1114.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 19 日)

((("Movement Disorders/therapy" [MH]))AND("Dementia/therapy" [MH]))AND("Clinical Trial" [PT]OR "Meta-Analysis" [PT]OR "Practice Guideline" [PT]OR "Randomized Controlled Trial" [PT]) =150 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3D-3

痙攣の治療はどのように行うか

推奨

認知症者の痙攣に対しては、旧来の抗てんかん薬には認知機能に影響する有害事象がみられるので、その使用には注意が必要である。近年開発された薬物に忍容性が高いとのエビデンスが出つつある(グレードC1)。

背景・目的

認知症者にみられる痙攣発作の治療について検討する。

解説・エビデンス

認知症における痙攣やてんかん発作は基礎となる疾患の予後に重大な影響を与える。認知機能を悪化させ、日常生活動作 activities of daily living(ADL)も低下し、死亡率が高まる。症候性あるいは非誘発痙攣は高齢者に多く、60歳以上では10万人中127人にみられたと報告されている(エビデンスレベルIVb)¹⁾。高齢者で痙攣を惹起する疾患で多いのは脳血管障害、中毒・代謝性疾患、脳腫瘍と認知症である。認知症が先行し、その後脳卒中が合併した症例には痙攣が合併する率が高い(エビデンスレベルIVa)²⁾。

Alzheimer病(AD)はそれ自体が痙攣を引き起こす危険因子であり(エビデンスレベルIVb)³⁾、ADやその他の認知症では全身あるいは部分痙攣発作が対照群に比べて6倍多いと報告されている(エビデンスレベルIVb)⁴⁾。また、ADの10~20%は少なくとも1回非誘発痙攣が起こるといふ(エビデンスレベルVI)⁵⁾。その発作は多くは部分痙攣や全身痙攣ではあるが、後者は部分痙攣からの全般化である可能性が高いと考えられている。米国での危険因子研究では、若年であること、重症度が高く、脳波(EEG)で局在性異常が認められること、アフリカ系米国人であることが非誘発痙攣合併の要因として取り上げられた(エビデンスレベルIVa)⁶⁾。

認知症者での痙攣治療に関して有用なデータがほとんどない。認知症者への抗痙攣薬投与には認知機能悪化や沈静効果があることから特に注意が必要である。フェノバルビタールやフェニトインは認知機能に影響する。これらはその他に、眠気を引き起こし、運動失調等も起こす。カルバマゼピンは薬物の相互作用、心伝導障害、低ナトリウム血症や鎮静作用を引き起こすことから高齢者には不向きである。またプリミドンやベンゾジアゼピンは認知機能を悪化させるので推奨されない。一方、バルプロ酸は認知機能への影響が少なく、高齢者の部分痙攣や二次性全般化痙攣に処方されている。他方、カルバマゼピンやバルプロ酸は認知症の攻撃的行動や気分障害治療に使用されている。

このように旧来の抗てんかん薬を高齢者へ使用する際には注意を要する。一方、最近の新しい抗てんかん薬〔ガバペンチン, ラモトリギン, トピラマート(少量を注意して用いる)〕や levetiracetam(本邦では承認申請中)は高齢者に有効で、認知機能への有害事象が少ないといわれている(エビデンスレベルⅥ)⁷⁾。

Rowan らによる研究⁸⁾は、65歳以上で新しく診断された患者への多施設治療研究で、ラモトリギンかガバペンチンによる治療をカルバマゼピンによるものと比較したものである。結果は三薬に同等の効果は得られたものの忍容性ではラモトリギンが最も優れ、次にガバペンチンであった。したがってRowan らはラモトリギンとガバペンチンを認知症高齢者では第一選択とすべきと薦めている(エビデンスレベルⅡ)。

高齢者では血中アルブミンの減少や肝・腎機能の低下のために抗てんかん薬の血中濃度上昇をきたしやすい。したがって少量からの単剤投与が薦められる。また多くの薬物が投与されている可能性が高い認知症高齢者では薬物相互作用にも注意すべきである。

文献

- 1) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993; 34(3): 453-468.
- 2) Cordonnier C, Hénon H, Derambure P, et al. Influence of pre-existing dementia on the risk of post-stroke epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2005; 76(12): 1649-1653.
- 3) Romanelli MF, Morris JC, Ashkin K, et al. Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch Neurol*. 1990; 47(8): 847-850.
- 4) Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology*. 1996; 46(3): 727-730.
- 5) Mendez M, Lim G. Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. *Drugs Aging*. 2003; 20(11): 791-803.
- 6) Amatniek JC, Hauser WA, DelCastillo-Castaneda C, et al. Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia*. 2006; 47(5): 867-872.
- 7) Hommet C, Mondon K, Camus V, et al. Epilepsy and dementia in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25(4): 293-300.
- 8) Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005; 64(11): 1868-1873.
- 9) Belcastro V, Costa C, Galletti F, et al. Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study. *Eur J Neurol*. 2007; 14(10): 1176-1178.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008年12月19日)

(((((“Seizures/therapy” [MH]OR “Spasm/therapy” [MH])) AND(dementia)))AND(((comparative study[PT]OR placebos[MH]OR clinical trial[PT]OR random*[TIAB]OR controlled clinical trial[PT]OR randomized controlled trial[PT]OR double blind method[MH]OR practice guideline[PT]))OR(meta-analysis[MH]OR meta-analysis[PT]OR medline[TIAB]OR metaanaly*[TIAB]OR “meta analysis” OR overview*[TIAB]OR clinical trial[PT]OR multicenter study[PT]OR evaluation studies[PT]OR validation studies[PT]OR review[PT]OR systematic review* OR systematic[SB])))=19件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3D-4

摂食・嚥下障害の治療はどのように行うか

推奨

誤嚥性肺炎の発症予防のためには、口腔の知覚神経刺激のための口腔ケア、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) やアマンタジンの投与(それぞれ適用外使用)、食事中下顎を引き、食後1時間座位を保つのが有効である(グレードC1)。

背景・目的

摂食・嚥下障害は認知症者の予後に重要な影響を与える。誤嚥性肺炎を防ぐ治療法の有用性についてエビデンスを検討する。

解説・エビデンス

1. 嚥下障害による誤嚥性肺炎をどのように防止するか

前頭側頭葉変性症や Alzheimer 病(AD)では大脳辺縁系や前頭葉機能低下のため、過食傾向を含む食行動の異常が起り、特に前者で顕著にみられる。血管性認知症やパーキンソニズムをきたす認知症疾患では嚥下反射が低下し、夜間の不顕性誤嚥による誤嚥性肺炎が多い。一方、ADでは後期まで嚥下反射は保たれ、寝たきり状態でも嚥下反射が保たれる例が多い。Wadaらによると、ADでも、①認知症の重症度、②抗精神病薬の使用、③大脳基底核の梗塞の合併は有意な嚥下障害の危険因子と報告している(エビデンスレベルIVb)¹⁾。

誤嚥性肺炎の発症予防のための対策は、ドパミン-サブスタンスP系の賦活が重要である。そのために、①口腔の知覚神経刺激のための口腔ケアによってサブスタンスPを増加させ、咳反射の感受性を高め、嚥下反射を改善させる(エビデンスレベルII)^{2,3)}、②サブスタンスPの分解を抑制するACEIを投与する(エビデンスレベルI)⁴⁾、③ドパミン放出作用のあるアマンタジンの投与を行う(100mg/日)(エビデンスレベルII)⁵⁾。また、食後1時間座位を保つことも予防にとって重要である(エビデンスレベルII)⁶⁾。

液体の嚥下についての、認知症と Parkinson 病患者を対象とした大規模なクロスオーバー研究では、蜂蜜を混合するのが最も嚥下障害が少なく、続いて濃厚な果汁の混合、最後は下顎を引く行動の順であった。また認知症が重度であればこのような効果に乏しく、患者の満足度の点からは下顎を引く行動が最も高かった(エビデンスレベルII)⁷⁾。

2. 経皮内視鏡的胃瘻造設術 percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) は摂食・嚥下障害に有用か

認知症の末期での摂食障害に対してPEGが行われる。しかし、経管栄養によって誤嚥

性肺炎の予防や栄養状態の改善ができるという結論は得られていない(エビデンスレベルⅢ)⁸⁾。またPEG後の生存期間の中央値は糖尿病を合併している患者が最も短く(128日)、次に入院中の患者(161日)、80歳以上の認知症患者(171日)の順であった(エビデンスレベルⅣa)⁹⁾という。なお、栄養障害の治療の項(CQ 3D-9, 145頁)、終末期ケアに関する項(CQ 4C-6, 216頁)も参照されたい。

文献

- 1) Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, et al. Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. *Gerontology*. 2001; 47(5): 271-276.
- 2) Yoshino A, Ebihara T, Ebihara S, et al. Daily oral care and risk factors for pneumonia among elderly nursing home patients. *JAMA*. 2001; 286: 2235-2236.
- 3) Watando A, Ebihara S, Ebihara T, et al. Daily oral care and cough reflex sensitivity in elderly nursing home patients. *Chest*. 2004; 126(4): 1066-1070.
- 4) Rafailidis PI, Matthaïou DK, Varbobitis I, et al. Use of ACE inhibitors and risk of community-acquired pneumonia: a review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64(6): 565-573.
- 5) Nakagawa T, Wada H, Sekizawa K, et al. Amantadine and pneumonia. *Lancet*. 1999; 353(9159): 1157.
- 6) Matsui T, Yamaya M, Ohruï T, et al. Sitting position to prevent aspiration in bed-bound patients. *Gerontology*. 2002; 48(3): 194-195.
- 7) Logemann JA, Gensler G, Robbins J, et al. A randomized study of three interventions for aspiration of thin liquids in patients with dementia or Parkinson's disease. *J Speech Lang Hear Res*. 2008; 51(1): 173-183.
- 8) Cervo FA, Bryan L, Farber S. To PEG or not to PEG: a review of evidence for placing feeding tubes in advanced dementia and the decision-making process. *Geriatrics*. 2006; 61(6): 30-35.
- 9) Rimón E, Kagansky N, Levy S. Percutaneous endoscopic gastrostomy: evidence of different prognosis in various patient subgroups. *Age Aging*. 2005; 34(4): 353-357.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008年11月21日)

(((((“Deglutition Disorders/therapy” [MH]OR “Eating Disorders/therapy” [MH]))AND(dementia)))AND(((meta-analysis[MH]OR meta-analysis[PT]OR medline[TIAB]OR metaanaly*[TIAB]OR “meta analysis” OR overview*[TIAB]OR clinical trial[PT]OR multicenter study[PT]OR evaluation studies [PT]OR validation studies[PT]OR review[PT]OR systematic review* OR systematic[SB]))OR(comparative study[PT]OR placebos[MH]OR clinical trial[PT]OR random*[TIAB]OR controlled clinical trial [PT]OR randomized controlled trial[PT]OR double blind method[MH]OR practice guideline[PT])) = 34件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3D-5

排尿障害の治療はどのように行うか

推奨

認知症者では泌尿器科的な基礎疾患を見逃さないようにするとともに、排尿困難の原因を探求する。認知症者には機能的尿失禁が多いので、排尿誘導や環境整備等の支援が必要である。薬物療法を実施するにあたっては、膀胱が過活動性が低緊張性かによって正反対になるので、十分な鑑別診断を行ったうえで実施する。

切迫性尿失禁に対してオキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、ソリフェナシンが用いられる(グレードB)。

背景・目的

認知症者の場合、排尿障害があっても症状がわかりにくく、訴えることも少ないため、慎重な診察と治療が必要である。まず、重大な器質的疾患の有無に注意する。認知症では機能的と切迫性尿失禁が多く、高齢者尿失禁ガイドライン¹⁾と過活動膀胱診療ガイドライン²⁾を参考にしながら治療を行う。

解説・エビデンス

尿失禁は施設入居高齢者の約50%に認められ、認知症を伴う患者では①トイレに行けない、②場所の失見当があり、トイレの場所がわからない、③ところ構わず放尿する、④ズボンを下ろせない、⑤トイレへ行く意欲がなくなる等による機能的尿失禁を呈する。器質的尿失禁では切迫性尿失禁であることが多いが、残尿の増加による溢流性尿失禁もある。

治療には行動療法、薬物療法、手術療法とその他の治療法がある^{1,2)}。それぞれのエビデンスレベルは文献1と2による。

1. 行動療法

①あらかじめ決めておいた一定の時間ごとにトイレに誘導する(エビデンスレベルV)、②パターン排尿誘導：患者の排尿習慣を検討し、適当と判断した時間に排尿をさせる(エビデンスレベルⅢ)、③排尿習慣の再学習(エビデンスレベルⅡ)、等がある。

2. 尿失禁の薬物治療

①抗コリン薬：オキシブチニン(エビデンスレベルⅠ)、プロピペリン、プロパンテリン、トルテロジン、ソリフェナシン(エビデンスレベルⅡ)、②膀胱排尿筋に直接働くフラボキサート(エビデンスレベルⅡ)、③交感神経 α_2 受容体刺激作用により尿道括約筋の緊張を高め、腹圧性尿失禁に有効とされるクレンブテロール(エビデンスレベルⅥ)、④抗コリン

作用と α 受容体刺激作用を有する三環系抗うつ薬(エビデンスレベル II)が用いられている。

抗コリン薬であるオキシブチニンは血液脳関門を通過し、認知障害を起こす可能性が指摘されている。また三環系抗うつ薬でよく使われているのはイミプラミンであるが、心血管系の有害事象には注意が必要である。

Alzheimer 病を対象にした研究では、ドネペジルには下部尿路機能への有害事象はないと報告されている³⁾(エビデンスレベル IVa)。またコリンエステラーゼ阻害薬と抗コリン薬の併用は、コリンエステラーゼ阻害薬のみの場合と比べて、ADL 機能の有意な低下を引き起こす⁴⁾(エビデンスレベル IVa)。低緊張膀胱で残尿増加が認められる場合には、以上の薬物治療によって尿閉をきたす恐れがある。その場合にはコリン作動薬(ジスチグミン)の適応がある。

3. 切迫性尿失禁の外科治療

腸管を用いた膀胱拡大術または尿路変向術、フェノールを用いた神経破壊術等の報告があるが、高齢者の切迫性尿失禁に対する治療にこれらは一般的でない。難治性排尿筋過反射を有する神経因性膀胱には膀胱拡大術が、また薬物に抵抗性の切迫性尿失禁では神経刺激治療が行われることがある。

4. その他の治療法(エビデンスレベル III～VI)¹⁾

- ① 認知機能、身体機能に合わせた環境整備により、尿失禁の程度を改善する。
- ② 衣類の工夫によって尿失禁の程度を改善する。
- ③ 適宜、尿道留置カテーテルの使用、恥骨上カテーテルの設置、外採尿器の使用、尿吸収性製品等を使用する。
- ④ 膀胱頸部支持器の使用で腹圧性尿失禁を治療する。
- ⑤ 便秘は高齢者の尿失禁の程度を悪化させるので、適性な食物繊維と水分の摂取で便秘を改善させる。
- ⑥ 夕方以降の水分やカフェインを含む飲料水制限により夜間排尿回数や尿失禁を減らすことができる。
- ⑦ 尿失禁がみられたら、早期に陰部を清拭し清潔を保つ。

文献

- 1) 平成 12 年度厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業。高齢者尿失禁ガイドライン。
<http://www.ncgg.go.jp/hospital/pdf/sec16/guidelines.pdf>
- 2) 日本排尿機能学会。過活動膀胱ガイドライン作成委員会編。過活動膀胱診療ガイドライン。改訂ダイジェスト版。東京：ブラックウェルパブリッシング；2008：10-25。
- 3) Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshiyama M, et al. Preliminary communication: urodynamic assessment of donepezil hydrochloride in patients with Alzheimer's disease. *Neurourol Urodyn*. 2005; 24(3): 273-275.
- 4) Sink KM, Thomas J 3rd, Xu H, et al. Dual use of bladder anticholinergics and cholinesterase inhibitors: long-term functional and cognitive outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(5): 847-853.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 11 月 21 日)

(((((“urinary incontinence/therapy” [MH]))AND(“Dementia” [MH]))))AND(((meta-analysis[MH]OR meta-analysis[PT]OR medline[TIAB]OR metaanaly*[TIAB]OR “meta analysis” OR overview*[TIAB] OR clinical trial[PT]OR multicenter study[PT]OR evaluation studies[PT]OR validation studies[PT]OR review[PT]OR systematic review* OR systematic[SB]))OR(comparative study[PT]OR placebos[MH] OR clinical trial[PT]OR random*[TIAB]OR controlled clinical trial[PT]OR randomized controlled trial [PT]OR double blind method[MH]OR practice guideline[PT])) = 27 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

D. 合併症とその治療

CQ 3D-6

便秘の治療はどのように行うか

推奨

最も多い機能性便秘ではストレスの除去，食物繊維の多い食事，規則正しい食生活と歩行運動を奨励する。痙攣性便秘では特にストレスの除去が肝要で，弛緩性便秘では便の水分量の増加を図り，水溶性ビタミン摂取でビフィズス菌の増殖を促す(グレードC1)。

背景・目的

認知症者の場合，便秘があっても症状がわかりにくく，訴えることも少ないため，慎重な診察と治療が必要である。特に器質的疾患の有無に注意しなければならない。便秘は認知症者のQOLを阻害し，機嫌が悪くなり，易怒性を出現させたり，食欲低下を起し，さらにせん妄へと至る場合もある。

解説・エビデンス

骨盤底筋群の筋力低下や自律神経障害，大腸壁の異常や宿便によって便秘は引き起こされる。便秘は機能性便秘(弛緩性，痙攣性と直腸性)，器質性便秘，症候性便秘(代謝性および内分泌疾患等)，薬剤性便秘に分類されるが，これらの中で最も多いのが機能性便秘に分類される弛緩性便秘である。器質性便秘は大腸癌や癒痕等によって起こる。薬剤性便秘は抗コリン薬，抗うつ薬，抗精神病薬，抗Parkinson病薬，抗ヒスタミン薬等多くの薬物の使用による。

器質性便秘や症候性便秘では原疾患の治療を行う。薬剤性であれば，可能な限り減量あるいは中止する。最も多い機能性便秘に対しては①ストレスの除去，②食物繊維の多い食事，③規則正しい食生活と④歩行運動を奨励する。痙攣性では特にストレスの除去が肝要で，弛緩性では便の水分量の増加を図り，ビタミンB₁，B₂等の水溶性ビタミン摂取で，ビフィズス菌の増殖を促す。

以上の方法でも改善しない場合は下剤を使用する。下剤には水分量を増やすもの(酸化マグネシウムやカルメロース)，蠕動亢進作用のあるもの(センナやダイオウ等)があり，便通や便の性状に合わせて選択する。

以上の治療法について高齢者や認知症に関するエビデンスのある臨床研究はほとんどみられない¹⁾。唯一の論文は糖類下剤であるD-ソルビトールについてのもので，この薬物は安価であり，中等度以上の認知症者に有効であるという²⁾(エビデンスレベルIVa)。

認知症者では坐薬や浣腸治療は困難であることが多く，経口薬が望まれる。

文献

- 1) Potter J, Wagg A. Management of bowel problems in older people: an update. Clin Med. 2005; 5(3): 289-295.
- 2) Volicer L, Lane P, Panke J, et al. Management of constipation in residents with dementia: sorbitol effectiveness and cost. J Am Med Dir Assoc. 2005; 6(3): S32-S34.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 11 月 21 日)

((constipation AND dementia))AND(((comparative study[PT]OR placebos[MH]OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB]OR controlled clinical trial[PT]OR randomized controlled trial[PT]OR double blind method[MH]OR practice guideline [PT]))OR (meta-analysis[MH]OR meta-analysis[PT]OR medline [TIAB]OR metaanaly*[TIAB]OR "meta analysis" OR overview*[TIAB]OR clinical trial[PT]OR multicenter study[PT]OR evaluation studies[PT]OR validation studies[PT]OR review[PT]OR systematic review* OR systematic[SB]))=31 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

D. 合併症とその治療

CQ 3D-7

浮腫の治療はどのように行うか

推奨

長期臥床状態や低栄養への対処の他、基礎疾患の治療、皮膚の感染症や褥瘡等の合併症の治療によって対処する(グレードなし)。

背景・目的

高齢者に浮腫をもたらす基礎疾患は多く、基礎疾患とともに皮膚の感染症等の合併症の治療を行う。

解説・エビデンス

浮腫は、①全身性浮腫として、心臓性、腎性、肝性、甲状腺機能低下性、低栄養性、慢性閉塞性肺疾患 chronic obstructive pulmonary disease (COPD)によるもの、②局所性浮腫として、静脈性、リンパ性、炎症性浮腫、③その他薬剤性の浮腫もあり、高齢者では常に注意が必要である。入院高齢者にみられる浮腫の原因となる頻度について浅井はベッド上安静で動かないため最も多く、続いて心疾患によるもの、運動麻痺によるもの、低蛋白血症、肝硬変の順であると報告した¹⁾。

浮腫の治療は、原因診断による基礎疾患の治療とともに皮膚の感染症や褥瘡等の合併症治療を行う。また利尿薬の長期投与は脱水や腎機能障害をきたしやすいので注意が必要である。文献検索では認知症者での浮腫治療に関するエビデンスのある治療報告はなかった。

文献

- 1) 浅井乾一. 浮腫. 日老医学会誌. 1990; 27(2): 123-128.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008年11月21日)

(((((comparative study[PT]OR placebos[MH]OR clinical trial[PT]OR random*[TIAB]OR controlled clinical trial[PT]OR randomized controlled trial[PT]OR double blind method[MH]OR practice guideline[PT]))OR (meta-analysis[MH]OR meta-analysis[PT]OR medline[TIAB]OR metaanaly*[TIAB]OR "meta analysis" OR overview*[TIAB]OR clinical trial[PT]OR multicenter study[PT]OR evaluation studies[PT]OR validation studies[PT]OR review[PT]OR systematic review* OR systematic[SB])))AND(edema AND dementia) = 44件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3D-8

転倒予防はどのように行うか

推奨

(a)基礎疾患の治療, (b)薬物の調整, (c)運動, (d)歩行とバランス訓練, (e)補助具を装着しての訓練, (f)環境を整備し, 家庭環境への適応訓練を行い, 転倒予防に取り組む(グレードC1).

背景・目的

認知症者において転倒はさまざまな要因によって発生する。転倒やこれによる骨折によって寝たきりやQOLの低下等を引き起こすので、転倒予防をどのように行うかは認知症者の予後に重要な影響を与える。

解説・エビデンス

高齢者の転倒による骨折は寝たきりの主たる原因の一つであり、大腿骨骨折の大多数が転倒によって起こるとされている。認知症が中等度以上になると転倒が日常生活動作 activities of daily living (ADL) や意欲を低下させ、せん妄の誘因にもなる。結局転倒や転倒による障害は健康状態や生命予後に重大な影響を与え、QOLを阻害する。

認知症は転倒の重大な危険因子の一つである。Asada は外来認知症者を対象にした1年間の縦断調査で、41%の認知症者が転倒し、対照群と比較して転倒の危険性は6倍以上と報告した。認知症者の転倒に関わる要因について以下のメタアナリシスが報告されている。Neyens らの分析ではナーシングホームにいる認知症者では、①過去の転倒の既往、②薬物(特に心血管薬や向精神薬)、③運動機能障害、④補助具の不適切な使用が危険因子であることを明らかにし、これらを考慮した総合的な予防が必要であると結論している(エビデンスレベルI)²⁾。

American Academy of Neurology (AAN) は神経疾患で転倒が増大する危険は、① established レベルでは脳卒中、認知症、歩行やバランスの障害、② probable レベルでは Parkinson 病、末梢神経障害、下肢筋力低下、視力障害を取り上げ、認知症は重大な危険因子とされた。認知症における診察時には、バランスと歩行、下肢の筋力、感覚と協調運動、認知機能に着目し、治療には(a)基礎疾患の治療、(b)薬物の調整、(c)運動、(d)歩行とバランス訓練、(e)補助具を装着しての訓練、(f)環境を整備し、家庭環境への適応訓練を考えるべきである(エビデンスレベルI)³⁾。その他、視空間能力の低下も転倒の危険因子と報告されている(エビデンスレベルIVb)⁴⁾。

過去に転倒経験のある認知症者の転倒予防治療については、歩行、柔軟性、バランスに関する運動療法が、介入期間に転倒を防止できたという報告(エビデンスレベルII)⁵⁾や、

Alzheimer 病での検討では運動訓練は転倒発生に効果がなかったという報告もあり⁶⁾(エビデンスレベルⅡ), 結果は一定しない. 基礎疾患の治療, 薬物の調整, 運動, 歩行とバランス訓練等のいろいろな点から予防介入を行ったが, 一般高齢者には効果があったものの, 認知症では予防効果が得られなかったものもある(エビデンスレベルⅡ)⁷⁾. メタアナリシスとして発表された論文では単一の介入での効果は認めず, 入院の認知症者では危険因子の評価, ケアプラン, 医学的診断, 環境調整, 教育, 薬物調整, 運動, ヒッププロテクターの装着等患者の状態に合わせて総合的な予防介入により, 軽度の転倒予防が得られたというものであった. 一方, ケアホーム入居者ではヒッププロテクターはその部の骨折を防ぐ効果を示したものの, 総合的介入での効果は示されなかった(エビデンスレベルⅠ)⁸⁾.

このように認知症高齢者に対する転倒予防の介入には明確な効果がみられないとする報告が多い. 認知症による学習困難がその主たる原因と考えられる. このことは, 施設高齢者 308 人を MMSE 19 点を基準に群別して包括的転倒予防アプローチを行った結果 19 点未満の認知症者では転倒予防効果がなかったという報告にも表れている(エビデンスレベルⅡ)⁹⁾. そのため認知症者へはよりいっそうの多角的介入が求められ, 多職種の包括的連携のもとエビデンスを構築していくことが望まれる. また認知症の重症度の変化に伴って刻々と症状が変化する認知症者に対応するため予防を個別に行うという観点は重要である.

文献

- 1) Asada T, Kariya T, Kinoshita T, et al. Predictors of fall-related injuries among community-dwelling elderly people with dementia. *Age Ageing*. 1996; 25(1): 22-28.
- 2) Neyens JC, Dijcks BP, van Haastregt JC, et al. The development of a multidisciplinary fall risk evaluation tool for demented nursing home patients in the Netherlands. *BMC Public Health*. 2006; 6: 74.
- 3) Thurman DJ, Stevens JA, Rao JK. Practice parameter: assessing patients in a neurology practice for risk of falls (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008; 70(6): 473-479.
- 4) Olsson RH, Wambold S, Brock B, et al. Visual spatial abilities and fall risk: an assessment tool for individuals with dementia. *J Gerontol Nurs*. 2005; 31(9): 45-51.
- 5) Toulotte C, Fabre C, Dangeremont B, et al. Effects of physical training on the physical capacity of frail, demented patients with a history of falling: a randomized controlled trial. *Age Ageing*. 2003; 32(1): 67-73.
- 6) Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290(15): 2015-2022.
- 7) Shaw FE, Bond J, Richardson DA, et al. Multifactorial intervention after a fall in older people with cognitive impairment and dementia presenting to the accident and emergency department: randomised controlled trial. *BMJ*. 2003; 326(7380): 73.
- 8) Oliver D, Connelly JB, Victor CR, et al. Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2007; 334(7584): 82.
- 9) Jensen J, Nyberg L, Gustafson Y, et al. Fall and injury prevention in residential care—effects in residents with higher and lower levels of cognition. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51(5): 627-635.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 11 月 21 日)

(((((comparative study[PT]OR placebos[MH]OR clinical trial[PT]OR random*[TIAB]OR controlled clinical trial[PT]OR randomized controlled trial[PT]OR double blind method[MH]OR practice guideline [PT]))OR (meta-analysis[MH]OR meta-analysis[PT]OR medline[TIAB]OR metaanaly*[TIAB]OR “meta analysis” OR overview*[TIAB]OR clinical trial[PT]OR multicenter study[PT]OR evaluation studies[PT]OR validation studies[PT]OR review[PT]OR systematic review* OR systematic[SB])))AND(((“Accidental Falls/prevention and control” [MH]))AND(dementia)))= 42 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3D-9

栄養障害の治療はどのように行うか

推奨

重度認知症者の栄養障害治療のための経管栄養には、栄養改善、褥瘡予防、誤嚥性肺炎を減らす、生存期間を延長する等のエビデンスはない。そのようなこともあって、まずは介護者による経口摂取の可能性を追求すべきである(グレードC1)。

背景・目的

認知症では低栄養はよくみられ、それに伴って意欲の低下やせん妄、不穏等の認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) が発生する。栄養障害を有する重度認知症者をどのように栄養管理すべきか検討する。

解説・エビデンス

1. 認知症者の栄養障害対策

低栄養状態はQOLや日常生活動作 activities of daily living (ADL) の低下や免疫能力の低下を引き起こし、感染症や褥瘡を起こしやすくなる。また創傷治療を遅らせ、介護負担を増やし、死亡率を増加させる。認知症者が特に嚥下障害を合併していると容易に低栄養や脱水になり、体重減少が起こる。中期や後期の認知症では低栄養はよくみられ、それに伴って意欲の低下やせん妄、不穏等のBPSDが発生する。また、認知症者では、うつ症状の合併や、嗅覚や味覚の低下、失行や食物と認識できなくなったために食事を拒否する場合がある。

認知症を伴う高齢者の栄養摂取困難に関するシステマティックレビューでは、これまでのところ介入法研究のエビデンスがほとんどなく、あったとしても書かれている内容はただ記述的なもので、ランダム化された研究報告はないと報告されている(エビデンスレベルI)¹⁾。

経口摂取によらずに栄養を改善させるために経管栄養が用いられている。同時にその目的は誤嚥の予防にもあるが、これを前提にして延命、褥瘡の改善、入院期間の短縮、介護者負担の軽減への期待が込められている。しかし導入に対して医療者側の視点からの利点が強調されやすく、十分なインフォームドコンセントや議論が尽くされないまま実施されている傾向が指摘されている。

一般に栄養状態、食事摂取能力、栄養補給は長期か短期か、胃腸系は機能しているか、等の評価を行い、経管栄養法を決定していく。鼻腔栄養チューブは4週間位の短期の補給に使用し、経皮内視鏡的胃瘻造設術 percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) は長期補

給の場合に行い、胃全摘後の場合には腸瘻を設置する(エビデンスレベルVI)²⁾。

1999年に重度認知症への経管栄養が有用であるかについてのシステマティックレビューがFinucaneらによってなされた(1966~1999年の論文による)(エビデンスレベルI)³⁾。ランダム化した臨床研究がないためメタアナリシスではないが、その結果は経管栄養には褥瘡を防ぐ、誤嚥性肺炎を減らす、他の感染症の危険性を減少させる、栄養障害を予防する、生存期間を延長する、身体認知機能を改善する、患者の自覚症状を改善する、といったエビデンスはないというものであった。また、Finucaneらの論文に従って、1999~2005年の論文をレビューした星野は、①誤嚥性肺炎の予防に有効とする報告は確認できない、②生存率改善については質の高いエビデンスがなく、③栄養障害の予防という視点からは、それ以上悪化させないというための手段としての効果しか示さない、④褥瘡の予防には一定の効果が得られたとする論文もあるが③との関連で限界がある、⑤他の感染症の危険性を減少させる報告や身体認知機能改善効果を示す論文や患者の自覚症状改善の報告は確認できなかった、と述べている(エビデンスレベルI)⁴⁾。

以上のような点から、認知症では、まずは介護者による経口摂取の可能性を追求すべきである。抗精神病薬や抗コリン薬、抗炎症薬等の薬物は食欲減退を起こすので、使用は抑え、口腔ケア、嚥下機能の評価から嚥下障害の改善を図り、食事エネルギー量の増加を目指す経口栄養補給を行うことで体重増加が得られるという³⁾。

また、経管栄養については、CQ 3D-4(134頁)、CQ 4C-6(216頁)も参照されたい。

2. Alzheimer病(AD)の栄養障害対策

AD患者の体重減少改善のための治療管理法に関するメタアナリシス(エビデンスレベルI)⁵⁾では、体重減少はADのいずれの時期でも起こり、発病以前から起こることもあると指摘している。この論文には以下のような治療管理ガイドラインも記載されている。

栄養評価のために①月に一度は体重測定を行い、②2kg以上の減少や食欲低下がみられたときは医師の診察を受けることを推奨している。また3~6か月で5%の体重減少が起こるようなら栄養介入を開始すべきという。また、③コリンエステラーゼ阻害薬では食欲不振や体重増加が起こるので、本薬を使用していなければこれ以外の原因を追究する。

栄養介入では、①医学的あるいは社会経済的原因を取り除き、②経口的にカロリーや蛋白質摂取を増やし、③毎日身体活動を実施し、④体重減少、食欲低下や低栄養状態の重度ADでは人工栄養は効果を示さず、⑤外科手術や重度感染症状態のADでは栄養補給は系統的に行われなければならないと考えられている。

ランダム化した比較試験によってAD患者に3か月にわたる高蛋白、ビタミンやミネラルが多いサプリメントによる経口的栄養介入を行ったLauqueらの研究報告では、介入を止めた3か月後においてもエネルギーや蛋白質摂取が改善し、脂肪沈着のない体重の増加が得られたという(エビデンスレベルII)⁶⁾。

文献

- 1) Chang CC, Roberts BL. Feeding difficulty in older adults with dementia. J Clin Nurs. 2008; 17(17): 2266-2274.

- 2) Dharmarajan TS, Unnikrishnan D. Tube feeding in the elderly. The technique, complications, and outcome. *Postgrad Med.* 2004; 115(2): 51-54, 58-61.
- 3) Finucane TE, Christmas C, Travis K. Tube feeding in patients with advanced dementia: a review of the evidence. *JAMA.* 1999; 282(14): 1365-1370.
- 4) 星野智祥. 認知症患者に対する経管栄養について. *プライマリ・ケア.* 2006; 29(1): 22-30.
- 5) Belmin J. Practical guidelines for the diagnosis and management of weight loss in Alzheimer's disease: a consensus from appropriateness ratings of a large expert panel. *J Nurt Health Aging.* 2007; 11(1): 33-37.
- 6) Lauque S, Arnaud-Battandier F, Gillette S, et al. Improvement of weight and fat-free mass with oral nutritional supplementation in patients with Alzheimer's disease at risk of malnutrition: a prospective randomized study. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52(10): 1702-1707.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 19 日)

(((((comparative study[PT]OR placebos[MH]OR clinical trial[PT]OR random*[TIAB]OR controlled clinical trial[PT]OR randomized controlled trial[PT]OR double blind method[MH]OR practice guideline [PT])) OR (meta-analysis [MH] OR meta-analysis [PT] OR medline [TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "meta analysis" OR overview*[TIAB] OR clinical trial [PT] OR multicenter study [PT] OR evaluation studies [PT] OR validation studies [PT] OR review [PT] OR systematic review* OR systematic [SB]))) AND("Nutrition Disorders/therapy" [MH]))AND("Dementia" [MH]) = 49 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 21 日)

(認知症 or 痴呆)and 栄養障害 and 治療 = 107 件

CQ 3D-10

褥瘡の治療はどのように行うか

推奨

本邦独自のガイドラインが作成されているので、それに従った治療がなされるべきである。しかし予防を含み総合的管理においては高いレベルのエビデンスに乏しい。局所治療については褥瘡局所治療ガイドラインと解説があり、それらを参考にされたい(グレードC1)。

背景・目的

末期の認知症では寝たきりになり、褥瘡が発生しやすくなる。したがって、認知症診療において褥瘡の予防・治療は重要である。

解説・エビデンス

褥瘡は皮膚局所への持続的圧迫によって血行不全が原因で生じる虚血性の皮膚・皮下組織壊死である。皮下脂肪組織が少なく骨が突出している部位に生じやすく、加齢、低栄養、運動麻痺、関節拘縮、尿・便失禁等の全身状態の影響を強く受ける。寝たきりとなって寝返りができにくい状態になると、褥瘡が生じやすい。

1. 予防

褥瘡治療は体圧分散、栄養管理等の褥瘡予防を踏まえた総合的管理によるべきであるが、リスク要因への対処管理法については高いエビデンスレベルの研究論文を欠いている¹⁾。2時間ごとの体位変換、30°側臥位、30°までのヘッドアップ、踵部の除圧、体圧分散寝具の使用が望まれる²⁾。メタアナリシスによって、発泡プラスチックを利用した高性能の体圧分散マットレスの使用は、褥瘡発生の危険性が高い患者において褥瘡の頻度を減少させ得ることが示された³⁾(エビデンスレベルI)。栄養介入が褥瘡予防や治療に役立つか否かについてのシステマティックレビューがあり、それによるとこれまでの研究からは経管や経静脈栄養には明らかな治療・予防効果はないという⁴⁾(エビデンスレベルI)。

2. 局所治療

2005年日本褥瘡学会によって褥瘡局所治療ガイドライン⁵⁾が作成され、さらに2007年「ガイドラインを読む」シリーズの「褥瘡局所治療ガイドライン」⁶⁾が発刊された。①発赤、水疱、びらん、潰瘍の治療、②壊死組織の除去、③肉芽形成の促進、④創の縮小、⑤感染・炎症の制御、⑥滲出液の制御、⑦ポケットの解消の局所治療について推奨度C~Bのエビデンスがまとめられ、詳しく解説されているので、それらを参照にされたい。

文献

- 1) 宮地良樹, 真田弘美編. 「ガイドラインを読む」シリーズ 褥瘡局所治療ガイドライン編. 東京: メジカルレビュー社: 2007: 19.
- 2) 石川 治. 褥瘡. 日本老年医学会編. 老年医学テキスト. 東京: メジカルレビュー社: 2008.
- 3) McInnes E, Bell-Syer SE, Dumville JC, et al. Support surfaces for pressure ulcer prevention. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (4): CD001735.
- 4) Langer G, Schloemer G, Knerr A, et al. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (4): CD003216.
- 5) 日本褥瘡学会編. 科学的根拠に基づく褥瘡局所治療ガイドライン. 東京: 照林社: 2005.
- 6) 宮地良樹, 真田弘美編. 「ガイドラインを読む」シリーズ 褥瘡局所治療ガイドライン編. 東京: メジカルレビュー社: 2007.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 19 日)

(((((comparative study[PT]OR placebos[MH]OR clinical trial[PT]OR random*[TIAB]OR controlled clinical trial[PT]OR randomized controlled trial[PT]OR double blind method[MH]OR practice guideline[PT]))OR (meta-analysis[MH]OR meta-analysis[PT]OR medline[TIAB]OR metaanaly*[TIAB]OR "meta analysis" OR overview*[TIAB]OR clinical trial[PT]OR multicenter study[PT]OR evaluation studies[PT]OR validation studies[PT]OR review[PT]OR systematic review* OR systematic[SB])))AND(decubitus AND dementia) = 31 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 21 日)

(認知症 or 痴呆)and 褥瘡 and 治療 = 79 件

検索外 2 件

CQ 3E-1

認知症者の自動車運転はどのくらい危険なのか

推奨

認知症ドライバーの運転能力は概して低く, 介護者からの報告による事故率は対照群の2.5~4.7倍である(グレードB).

背景・目的

認知症ドライバーの運転能力について, 適切な知識を提供する.

解説・エビデンス

検索式にて得られた文献から, ①症例報告, ②ケースシリーズ, ③ナラティブレビュー, ④レター, ⑤コンセンサスペーパー, ⑥ガイドライン, および⑦認知症や運転を直接扱っていない文献を除外した. 上記選択基準を満たす本CQに関する文献は29件あり, 内3件¹⁻³⁾がシステマティックレビューであった. 以下では, Man-Son-Hing らのレビュー(エビデンスレベルI)³⁾に基づき解説する.

運転行為とは, 視覚や聴覚器官から入力される感覚情報の処理, 注意機能による情報の選択, 作業記憶による選択された情報の操作や長期記憶からの情報検索, 思考による問題解決や推論といったほとんどすべての認知機能が関与する複雑な作業である. 加えて入力される情報は時々刻々と変化し, それに応じて瞬時に適切な判断を下す必要がある. 運転とはこうした複合的な認知機能を要求される行為であるため, その能力を適切に評価することは非常に難しいことを理解しておく必要がある.

現在行われている運転能力の評価では, ①実車による on-road テスト, ②シミュレーター等によるテスト, ③公的機関(例えば米国やカナダの各州)の事故記録あるいは介護者からの事故に関する報告という3種類の尺度が使われている. Man-Son-Hing らにより検索された論文23件の内訳は, on-road テスト11件, シミュレーター等によるテスト6件, 州の事故記録3件および介護者からの事故報告3件であった³⁾.

事故の危険性は, 概して認知症ドライバーのほうが対照群より高くなる. まず, on-road テストやシミュレーター等によるテスト結果を尺度とした場合では, すべての文献において認知症ドライバーは対照群に比べて運転成績が悪かった. また, 介護者からの事故報告を尺度とした場合, 認知症ドライバーは対照群に比べ, 事故の危険性は2.5~4.7倍高かった. 一方, 州の事故記録を尺度としたデータベース研究3件に一貫した結果は得られておらず, 2件で認知症ドライバーと対照群で事故率に有意差はなく, 1件でのみ認知症ドライバーの事故率が2~2.5倍高かった. ただし, データベースには比較的大きな事故

が記録されやすく、被害の小さい事故は申告されずに見落とされる傾向がある等の理由により、データベース研究では認知症ドライバーの危険性を低く見積もる可能性のあることに注意が必要である。また事故率に関しては、事故の定義や事故率の算出方法(走行距離や運転時間等を考慮しているか否か等)などが研究ごとに異なることにも留意する必要がある。

なお、認知症者の運転に関するコンセンサスペーパーとしては Johansson と Lundberg⁴⁾、ガイドラインとしては米国神経学会による Dubinsky ら⁵⁾(エビデンスレベル I)がある。

文献

- 1) Carr DB. Motor vehicle crashes and drivers with DAT. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997; 11(Suppl 1): 38-41.
- 2) Breen DA, Breen DP, Moore JW, et al. Driving and dementia. *BMJ.* 2007; 334(7608): 1365-1369.
- 3) Man-Son-Hing M, Marshall SC, Molnar FJ, et al. Systematic review of driving risk and the efficacy of compensatory strategies in persons with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(6): 878-884.
- 4) Johansson K, Lundberg C. The 1994 International Consensus Conference on Dementia and Driving: a brief report. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997; 11(Suppl 1): 62-69.
- 5) Dubinsky RM, Stein AC, Lyons K. Practice parameter: risk of driving and Alzheimer's disease (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000; 54(12): 2205-2211.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 18 日)

((dementia))AND(automobile driving OR motor vehicles) = 208 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 3E-2

認知機能検査で自動車の運転適性を予測することは可能か

推奨

認知機能検査から認知症者の運転適性を予測できるほど, 両者の関連は明確なものではない。さらに, 検査結果から安全なドライバーか否かを判定するカットオフ得点を示した研究はほとんどなく, 今後の研究が待たれる(グレードC1)。

背景・目的

認知症者の運転能力と認知機能との関係を調べ, 検査結果から運転適性が予測可能か否かを検討する。運転能力に関連する要因は多岐にわたり, 現時点では運転能力の適否を認知機能検査結果によって行うことは困難であろう。2009年6月1日より, 75歳時の運転免許更新に際して認知症スクリーニング検査が導入されている。これは, 本検査によって運転能力の適否を判断するものではなく, あくまで認知症のスクリーニング検査である点に注意が必要である。

解説・エビデンス

検索式にて得られた文献から, ①症例報告, ②ケースシリーズ, ③ナラティブレビュー, ④レター, ⑤コンセンサスペーパー, ⑥ガイドライン, および⑦認知症, 認知機能検査, 運転能力を直接扱っていない文献を除外した。上記選択基準を満たす本CQに関する文献は39件あり, 内1件がメタアナリシス, 1件がシステムティックレビューであった。以下ではこの2件に基づき解説する。

Regerらのメタアナリシスでは, 神経心理学的機能の6つの領域(精神状態全般, 注意/集中, 視空間認知, 記憶, 遂行機能, 言語)と運転適性との間の関連の強さを検討している¹⁾(エビデンスレベルI)。検索の結果27件が抽出された。運転適性のアウトカムは, ①実車によるon-roadテスト得点(12件), ②シミュレーター等によるnon-roadテスト得点(7件), ③介護者からの事故報告(8件)であった。

対照群を除いた認知症例のみを分析した場合, 6つの認知領域で最も運転能力と関連の深かったのは視空間認知であったが, そのeffect sizeは中等度レベル(0.31)だった。また, 運転適性を最もよく評価するon-roadテストと認知機能検査との相関はそれほど大きくなく, 6領域のうち有意に相関するのは視空間認知と注意/集中の二つだけであった。ただしon-roadテストには, 得点化の客観性が保ちにくい, 運転場面や運転行動の条件が統制困難といった制限があり, これらが認知機能検査との関係を弱めている可能性のあることには注意が必要である。

一方、Molnar ら²⁾のシステマティックレビューでは、オフィスベースで実施可能な認知機能検査により認知症者の運転適性を評価できるか否かを検討している(エビデンスレベル I)。検索の結果 16 件が抽出された。運転適性のアウトカムは、① 事故履歴(6 件)、② シミュレーターテスト得点(4 件)、③ 実車による on-road テスト得点(6 件)であった。

認知機能検査結果と運転適性との関連は研究間で結果が一貫せず、両者の間に明確な関係があるとは言い難い。さらに、認知機能の検査結果から安全なドライバーか否かを判定するカットオフ得点を示した研究は 16 件中 1 件しかないが、感度・特異度および陽性・陰性適中度は報告されていない。なお、Molnar ら²⁾の検索後に報告されたものに Clark ら³⁾と Lincoln ら⁴⁾がある。ともにカットオフ得点が報告されており、前者では MMSE, Trail Making Part A, および WAIS-III の積木模様により感度 82.6%, 特異度 90.6%(エビデンスレベル IVb), 後者では MMSE をはじめとする 8 検査により 92%の精度(エビデンスレベル IVb)であった。

なお、運転行為とは人間のあらゆる認知機能が総動員される非常に複雑な作業であるため、運転と個々の認知機能の関係性を理解することは非常に難しく、健常高齢者を対象とした基礎研究と併せて今後の研究の進展が期待される。

文献

- 1) Reger MA, Welsh RK, Watson GS, et al. The relationship between neuropsychological functioning and driving ability in dementia: a meta-analysis. *Neuropsychology*. 2004; 18(1): 85-93.
- 2) Molnar FJ, Patel A, Marshall SC, et al. Clinical utility of office-based cognitive predictors of fitness to drive in persons with dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54(12): 1809-1824.
- 3) Clark M, Hecker J, Cleland E, et al. Dementia and driving. Australian Transport Safety Bureau. CANBERRA ACT 2608. Australia. 2005.
- 4) Lincoln NB, Radford KA, Lee E, et al. The assessment of fitness to drive in people with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006; 21(11): 1044-1051.

検索式・参考にした二次資料

CQ 3E-1 参照。

CQ 3E-3

認知症者の判断能力・同意能力はどのように評価すればいいのか

推奨

意思決定能力，つまり判断能力について機能的側面は認知機能検査で測定することが可能であり，キャパシティについては標準的な基準がほぼ作成されている。しかし，評価者，つまり医師の判断の一致度は必ずしも十分ではなく，関係者間で合意の得られた判断基準についてガイドラインを作成し，十分な教育が必要となる（**グレード C1**）。

背景・目的

認知症者では重症度が軽度であっても通常判断能力の低下が認められ，治療に対する同意を得る際には意思決定能力の機能的側面およびキャパシティの有無についての判断が医師に求められる。

解説・エビデンス

最初いくつかの言葉の説明を加えておく。まず，権利の主体となる資格を権利能力という。権利能力を有するのは生きている人間である自然人と法人である。どんなに重度の認知症者であっても権利能力が奪われることはなく，権利の主体となり得る。そして，自己の行為の性質を判断できる認知機能を意思能力という。意思能力の用語は本邦の民法の条文上は存在しないが，意思能力を欠く者の行った法律行為（契約，遺言などの法的効果を生じさせる行為）が無効であることについての異論はない。意思能力が問題となる場合は大きく分けて，①子ども，②病気・事故等による判断能力喪失者，③泥酔状態の成人のような一時的意無能力者の3つがある。認知症者は②に該当する場合がある。意思能力は後述するように，画一的な概念ではなく，法律行為の内容に応じて決定される相対的な概念である。コンビニで，あんパン1個を買う場合と，1億円の不動産を買う場合では意思能力の程度は異なる。認知症者であってもすべての法律行為について意思能力を欠くわけではない。また，単独で確定的に有効な法律行為を行うことができる能力を行為能力という。法律行為が有効であるためには意思能力を要するが，このような意思能力があったか否かの立証は必ずしも容易ではない。そのため，民法は意思能力が劣っているとみられる者を特定して，これらの者が行った法律行為はその都度意思能力の有無を判断するまでもなく，画一的に取り消せるものとすることによって，意思能力の劣る者を取引の過程において生じる不利な結果から保護しようとしている。この保護対象者を制限能力者という。制限能力者が取り消し権を行使すれば，法律行為は遡及的に無効になるので，意思能力がなかったことを立証したのと同じ効果を得ることができる。民法が具体的に制限能力

者と定めているのは、第1に未成年者、第2に成年被後見人、第3に被保佐人、第4に被補助人である。ただし、補助人には代理権のみが付与され、同意見・取り消し権が付与されていない被補助人については、完全な行為能力が認められることになるので、制限能力者とはならない。

医療の現場において、患者の意思能力あるいは意思決定能力に障害があるという際の意味は、患者が自分の受ける医療について、説明を受けたうえで、自ら判断を下すことができないということが多く、いわゆる法的な無能力を必ずしも意味するわけではない。Alzheimer病(AD)の診断についての説明や、なぜ抗認知症薬を服用する必要があるのかを理解することができても、つまりインフォームドコンセントが可能であっても、自分の財産管理ができない例はしばしば経験される。成年後見制度で用いられる事理弁識能力は、財産管理能力や身上監護に関する契約締結能力と一般的には理解されている。受ける医療の内容によって変化する医療同意能力に比べると、より安定的であり、状況によって変化しにくいものが求められる可能性がある。

五十嵐¹⁾は意思能力判定を①機能的能力 functional ability、②キャパシティ capacity、③コンピテンス competence の3つのレベルに分けて考えることができることを指摘している。認知症に関連しては、認知症がなければ意識障害がないかぎり大概の場合には意思能力があり、自己決定が可能であろう。しかし、認知症があっても、場面によって、あるいは受ける医療の内容によっては意思能力がある。では、医療行為を受けるにあたっての意思能力はどのように判断することができるのであろうか。意思決定に関する機能的能力の中核をなすのは、医療行為に対する同意に関する研究や判例の分析をもとに提示された、①意思決定に関連する情報を理解する(理解 understanding)、②得られた情報を論理的に操作する(論理的思考 reasoning)、③意思決定の行われる状況や意思決定の結果を認識する(認識 appreciation)、④意思決定の結果(選択)を他者に伝達する(選択の表明 expressing a choice)の4つの能力と考えられている^{2,3)}。MarsonらおよびDraneはそれぞれ5つの要素を示しているが^{4,5)}、基本的には先の4つの能力に収束される。

理解は、意思決定に関連する情報の性質と目的を一般的な意味で理解していることであり、意思決定に関連する情報をわかりやすい一般的な言葉で言い換えること、および可能な選択肢を提示することによって確認できる。論理的思考は、意思決定に関するさまざまな利益とリスクを比較することができることである。内的に首尾一貫した結果である必要がある。認識は、意思決定に関連する情報をただ理解しているだけでなく、認知症でいえば、認知症者自身が認知症に関連する症状を理解し、社会生活にどのような支障をきたしているのか自分も問題として認識できているかどうかということになる。病識に近い概念ということもできる。選択の表明は、意思決定の結果が一定である必要がある。一度決めたことを理由もなしに変えるような場合は選択の表明ができないということになる。

機能的能力は、知能のように認知機能検査によって判定可能な能力であり、連続量として測定することができる⁶⁻⁹⁾。キャパシティは臨床的な状態像であり、特定の人がある意思決定に関して、その人が置かれている状況下で意義のある意思決定を行うことができるかどうかの評価を指し、はい・いいえの2分法で判定される。キャパシティの判断は一般

の平均的な機能的能力を基準にして判定されるものではなく、本人の精神医学的状態像、思考や行動、経済状態等、および社会的関係等の背景を考慮し個別に判断される。コンピテンスは特に裁判官によって判定される法的な身分と考えられている。しかし、国外の文献では、ここで示した3つのレベルが必ずしも明確に使い分けられているわけではないことに留意が必要である。

Marsonら¹⁰⁾は16人の健常者と29人の軽度AD患者を対象にビデオテープ法を用いて経験を積んだ5人の医師のキャパシティの判定の一致度を検討し、健常者では98%の一致率であったが、軽度AD患者では56%であったことを報告し、標準的な判定方法の改善ならびに医師の訓練が必要であるとしている。VolicerとGanzini¹¹⁾は軽度認知症例についてキャパシティの判定の際に6つの要素のどれを重要と考えるかについて、米国心身医学会会員、退役軍人会倫理委員会委員長、米国老年学会会員から無作為に選ばれた老年科医および心理士のそれぞれ237人の精神科医、95人の委員長、103人の老年科医および46人の心理士に対して郵送法でアンケート調査を行い、医師は必ずしも単一の標準化された基準に従って判断を行っていないことを報告している。本邦ではこのような報告はない。

文献

- 1) 五十嵐禎人. 意思能力の判定方法. 成年後見法研究. 2008; 5: 23-29.
- 2) Appelbaum PS, Grisso T. Assessing patients' capacities to consent to treatment. *N Engl J Med.* 1988; 319(25): 1635-1638.
- 3) Grisso T, Appelbaum P. *Assessing Competence to Consent to Treatment: A guide to physicians and other health professionals.* NY: Oxford University Press; 1998: 22-26, 47-48, 77-80, 90-91.
- 4) Marson DC, Ingram KK, Cody HA, et al. Assessing the competency of patients with Alzheimer's disease under different legal standards. A prototype instrument. *Arch Neurol.* 1995; 52(10): 949-954.
- 5) Drane JF. Competency to give an informed consent. A model for making clinical assessments. *JAMA.* 1984; 252(7): 925-927.
- 6) Torralva T, Dorrego F, Sabe L, et al. Impairments of social cognition and decision making in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2000; 12(3): 359-368.
- 7) Karlawish JH, Casarett DJ, James BD, et al. The ability of persons with Alzheimer disease (AD) to make a decision about taking an AD treatment. *Neurology.* 2005; 64(9): 1514-1519.
- 8) Gurrera RJ, Moye J, Karel MJ, et al. Cognitive performance predicts treatment decisional abilities in mild to moderate dementia. *Neurology.* 2006; 66(9): 1367-1372.
- 9) Sherod MG, Griffith HR, Copeland J, et al. Neurocognitive predictors of financial capacity across the dementia spectrum: normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009; 15(2): 258-267.
- 10) Marson DC, McInturff B, Hawkins L, et al. Consistency of physician judgments of capacity to consent in mild Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45(4): 453-457.
- 11) Volicer L, Ganzini L. Health professionals' views on standards for decision-making capacity regarding refusal of medical treatment in mild Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51(9): 1270-1274.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索2008年12月18日)

((((dementia)) AND (decision making)) AND (neuropsychological tests)) AND (mental competency OR competenc* OR asses* OR cogniti* OR capacit* OR disability evaluation) = 110件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

E. 認知症における医学的管理のありかた, 社会資源, 倫理的配慮

CQ 3E-4

認知症者の QOL を測定することは可能か

推奨

特定の重症度の認知症者を対象に特定の目的のために QOL を測定することは可能である (グレード C1).

背景・目的

認知症者の quality of life (QOL) の測定はさまざまな領域における介入効果を評価するうえで有用である可能性がある。

解説・エビデンス

Whitehouse¹⁾ は International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines (IWG) の position paper のなかで, QOL は認知機能, 日常生活動作能力 activities of daily living (ADL), 社会的活動, 心理的ウェルビーイングを総合した概念であると定義しているが, 現在までにさまざまな領域を通してコンセンサスが得られている測度はない。つまり, 何らかの測度を開発しても基準関連妥当性を検討することはできない。一般的には, 軽度の認知症者では自身の評価に対して極めて楽観的な判断が下されることが多いし, 軽度以上に進行した例では判断すること自体が困難となる。したがって, 認知症者の QOL を評価する場合には, 主観的評価による領域を除き, 客観的評価が可能な領域を対象とせざるを得なくなる。つまり, ADL, 認知機能, 社会的な行動としての精神症状などが含まれる活動能力あるいは行動を評価することになる。また, 例えば, Alzheimer 病では何らかの介入によって一時的に認知機能や ADL で示される身体機能が改善することはあっても, 長期的にみれば経過は進行性であり, 非可逆的である。したがって, 短期的な変化をみる場合はともかくとしても, 1 年以上に及ぶ長期的な変化を評価するための指標として適切であるのかという疑問がある²⁾。さらに, QOL はあくまで主観的判断であるという考えに立てば認知症者の QOL という概念は成り立たない。実際には, 軽度から中等度の認知症では自己評価のみ, あるいは自己評価と他者評価(家族等からの情報に基づくか, あるいは直接観察法)の組み合わせ, 中等度から高度の認知症では他者評価が用いられることが多い。

最近, Schölzel-Dorenbos ら³⁾ は現在までに報告されている 9 つの QOL 測度について詳細なレビューを行い, 最適な QOL 測度には認知症の重症度, ケアのタイプ, 施設/在宅等の対象者が置かれている状況, 目的に合った特定の領域を評価するための項目が含まれていることが条件となり得ることを報告している。

文献

- 1) Whitehouse PJ, Orgogozo JM, Becker RE, et al. Quality-of-life assessment in dementia drug development. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Asso Disord.* 1997; 11(Suppl 3): 56-60.
- 2) Lawton MP. Quality of life in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Asso Disord.* 1994; 8(Suppl 3): 138-150.
- 3) Schölzel-Dorenbos CJ, Ettema TP, Bos J, et al. Evaluating the outcome of interventions on quality of life in dementia: selection of the appropriate scale. *Int J Geriatr Psychiat.* 2007; 22(6): 511-519.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 25 日)

((("Dementia" [MH])) AND ("Quality of Life" [MH] OR QOL)) AND ("Outcome and Process Assessment(Health Care)" [MH]) = 121 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

E. 認知症における医学的管理のありかた、社会資源、倫理的配慮

CQ 3E-5

認知症者の介護者の介護負担を測定するための有用な尺度は何か

推奨

認知症者の介護者の介護負担は介入効果を検討するための有用な指標の一つとなる(グレードなし).

背景・目的

認知症者の介護者の介護負担は介入効果を検討するための有用な指標の一つとなることが示されているが、文化的要因によっても影響される場合がある。

解説・エビデンス

本邦で用いられることが多い介護負担を評価する測度に自記式の22項目からなる Zarit 介護負担尺度 Zarit Caregiver Burden Interview (ZBI) があり、その日本語版¹⁾は8項目からなる短縮版²⁻⁴⁾も含めて信頼性と妥当性が確認されている。ただし、ZBIは認知症者の介護者の介護負担を測定するために作成された測度ではないことに留意が必要である。認知症者の介護者の介護負担の測定に関して、松本らは認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) の評価尺度である Neuropsychiatric Inventory (NPI) に対応した介護負担尺度 [NPI-Caregiver Distress Scale (NPI-D)] と NPI のアンケート版 [NPI-Brief Questionnaire Form (NPI-Q)] を邦訳し妥当性と信頼性を検討した⁵⁾。対象は認知症者152人であり、対象者に MMSE、主介護者に NPI-Q、NPI、NPI-D、ZBI を施行し、ZBI・MMSE と NPI-D を比較し NPI-D の妥当性を、NPI・NPI-D と NPI-Q を比較し NPI-Q の妥当性を検討した。30人に別の評価者が NPI-D を再評価し NPI-D の信頼性を、27人に NPI-Q を再施行し NPI-Q の信頼性を検討した。結果では日本語版 NPI-D、NPI-Q は原著版とほぼ同等の妥当性と信頼性を有し、認知症者の精神症状と介護者の負担度の評価に有用であることを報告している。

文献

- 1) Arai Y, Kudo K, Hosokawa T, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Zarit Caregiver Burden interview. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1997; 51 (5): 281-287.
- 2) 荒井由美子, 田宮葉奈子, 矢野栄二. Zarit 介護負担尺度日本語版の短縮版 (J-ZBI_8) の作成: その信頼性と妥当性に関する検討. *日老医学会誌*. 2003; 40 (5): 497-503.
- 3) Kumamoto K, Arai Y. Validation of 'personal strain' and 'role strain': subscales of the short version of the Japanese version of the Zarit Burden Interview (J-ZBI_8). *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004; 58 (6): 606-610.
- 4) 熊本圭吾, 荒井由美子, 上田照子, 他. 日本語版 Zarit 介護負担尺度短縮版 (J-ZBI_8) の交差妥当性の

検討. 日老医学会誌. 2004 ; 41 (2) : 204-210.

- 5) 松本直美, 池田 学, 福原竜治, 他. 日本語版 NPI-D と NPI-Q の妥当性と信頼性の検討. 脳神経. 2006 ; 58 (9) : 785-790.

検索式・参考にした二次資料

なし.

E. 認知症における医学的管理のありかた、社会資源、倫理的配慮

CQ 3E-6

成年後見制度とはどういう制度か

推奨

認知症者では判断能力が低下している場合が多く、成年後見制度の限界を踏まえたうえで積極的な活用が望まれる(グレードなし)。

背景・目的

現在の成年後見制度は2000年に介護保険が開始された時期と同時に従来の禁治産・準禁治産制度から改正された。しかし、例えば介護保険契約を目的とした申し立て件数は全体の3.4%に過ぎず、成年後見制度の実際の活用は認知症者数からみればほぼ皆無に近い現状がある。

解説・エビデンス

成年後見制度は2000年に従来の禁治産・準禁治産制度に代わって導入された。家産の維持と取引相手の保護を主眼とした従来の制度から、個人の自己決定権をできるかぎり尊重し、能力を喪失したあとでも自己の意思を実現できる可能性のある制度といえる。新しい成年後見制度の概要をまとめたものを図1に示す。従来の制度と比較して新しい後見制度では個人の自己決定権が尊重されることが挙げられる。このことは財産管理のみではなく身上監護を中心とした制度であることによっても示される。新しい制度のポイントは5つ挙げられる。

- ① まず、任意後見制度が設けられたことである。つまり、本人に判断能力があるときに後見人を選出し、後見の内容を自己決定することができる。内容は、財産管理以外に身上監護(医療、住居の確保、施設の入退所等、介護、生活維持、教育、リハビリテーション等)が含まれる。
- ② 補助類型が追加された。軽度の認知症、知的障害、精神障害に対応でき、本人の申し立てや意見をもとに補助人の権限の内容や範囲を自由に選ぶことができる。
- ③ 財産管理から身上監護を中心とした制度となった。法人後見あるいは複数後見が可能となった。後見人、保佐人、補助人、任意後見人のすべてに身上配慮義務を果たす規定が設けられた。
- ④ これまでの戸籍への記載が廃止され、成年後見登記制度が新設された。
- ⑤ これまでには親族に限られていた申し立て権が市区町村長にも付与された。このことは「介護の社会化」に対応して「後見の社会化」といわれる。

新しい成年後見制度では、契約によって後見人を定める任意後見制度が新設された。一

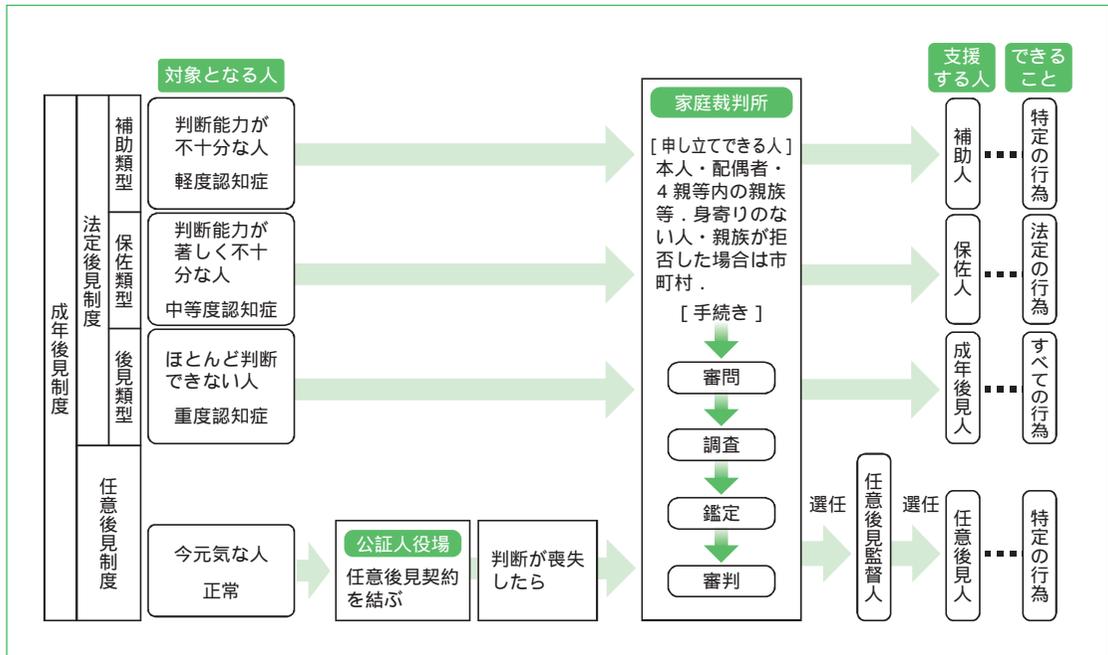


図1 成年後見制度の概略

方、法定後見制度では従来の禁治産に相当する後見類型、準禁治産に相当する保佐類型、そして能力をある程度保持している人のための補助類型が創設された。軽度の精神上的の障害がある場合で、自己の財産の管理・処分に援助を必要とする人と定められている。また、従来とは異なり戸籍への記載は廃止され、成年後見登記簿に登記される。もう一つの特徴として、配偶者が自動的に後見人になることも改められ、本人にとって最もふさわしい後見人が選択されるようになった。

文献

なし。

検索式・参考にした二次資料

最高裁判所ホームページ

http://www.courts.go.jp/tokyo-f/saiban/tetuzuki/koken/koken_qa.html

http://www.courts.go.jp/about/siry/siry_saiban_seinen03.html

E. 認知症における医学的管理のありかた，社会資源，倫理的配慮

CQ 3E-7

地域連携システムにはどのようなものがあるか

推奨

認知症の医療は診断・治療で完結することではなく，認知症者の生活をいかに支えるかが目標であることを考えれば，ケアと切り離して考えることはできない。この意味で，認知症の医療・ケアでは職間的な関わり，つまり多職種によるチームアプローチが基本になる。認知症者とその家族・介護者に対するチームアプローチを効率的に行うことが地域連携システムの大きな目的になる（**グレードなし**）。

背景・目的

現在，かかりつけ医，ケア提供者を対象として認知症に関するさまざまな研修等が行われ，一部の地域ではモデル的に地域連携が試みられている。

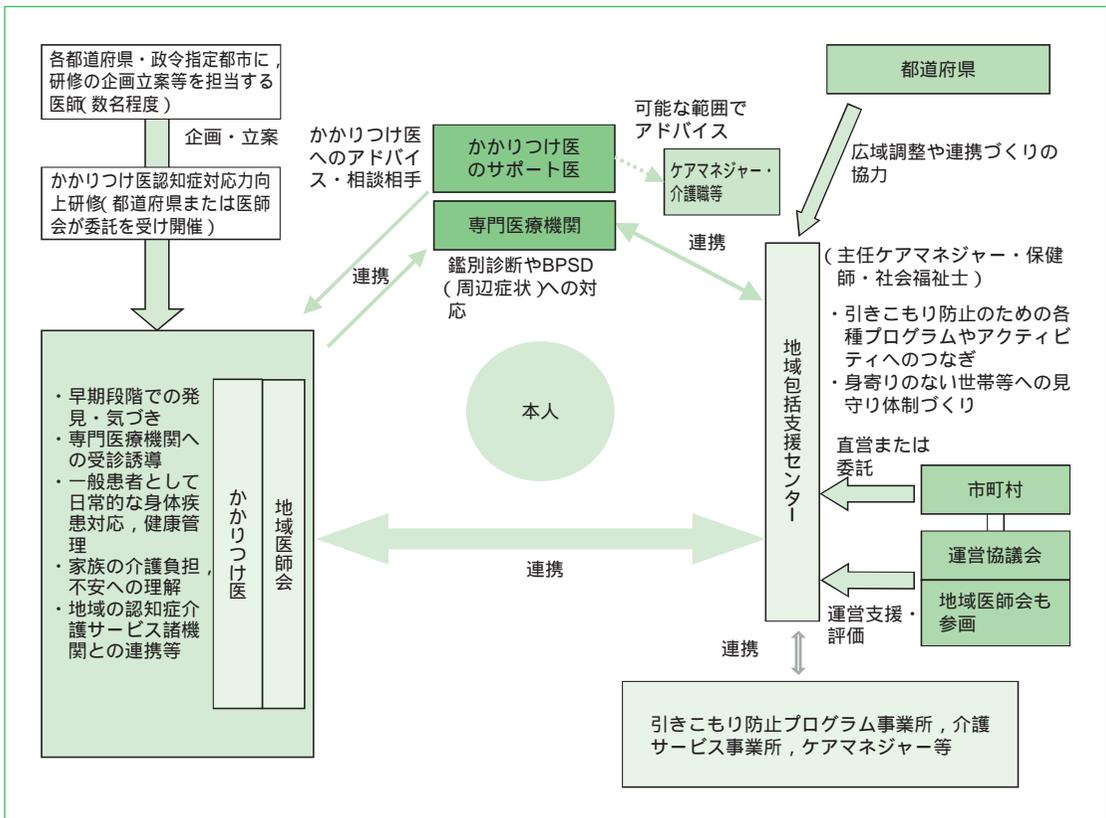


図1 早期からの認知症高齢者支援体制

2006年よりかかりつけ医を対象に認知症対応力向上研修が進められ、2009年現在21,000人以上が研修を修了している。この研修は図1に示すような早期からの認知症高齢者支援体制の一部になっている。本来、本プログラムは基礎知識、診断、治療および連携編の4部から構成され、ケア提供者あるいは家族も同時に研修に参加し、かかりつけ医と内容を共有することが望ましいが、それは今後の課題になっている。本プログラムのモデル事業では、かかりつけ医の認知症診断率が増加したことが予備的に示され、アンケート調査では介護支援専門員との連携が増えたことも回答されている¹⁾。現在行われている研修プログラムの効果の実証および継続研修のためのプログラムの作成についての検討が進められている。

文献

- 1) 本間 昭, 栗田 主一, 池田 学, 他. 認知症の地域連携: 認知症を地域で支えるために: かかりつけ医の認知症診断技術向上に関するモデル事業より. 老年精医誌. 2006; 17(5): 483-489.

検索式・参考にした二次資料

平成20年2月全国介護保険・高齢者保健福祉担当課長会議資料
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/02/s0219-2.html>
後期高齢者医療における認知症をめぐる課題
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/dl/s1025-5d.pdf>

E. 認知症における医学的管理のありかた、社会資源、倫理的配慮

CQ 3E-8

地域での取り組みを利用する方法は

推奨

認知症の医療とケアの目的の一つは認知症者の生活を支えることであろう。そのためには、地域全体で認知症に関する意識を高めつつ、早期発見・診断・治療につなげるとともに保健・医療・福祉・介護等の関係者の密接な連携あるいは協働を通して彼らの生活を支えることが必要になる(グレードなし)。

背景・目的

現在、認知症者の数は200万人以上と推定されているが、その中でどの程度の割合が適切な診断や治療等を受けることができているかに関する数字はない。認知症者の半数は自宅で生活を続けているが、必ずしも十分な啓発が行われていないために早期受診につながっていない。また、早期発見の機会が最も高いと思われる地域の一部のかかりつけ医の認識や知識が不足しているといわれている。関係者全員に十分な研修等の機会が提供されなければならないことはむろんであるが、かかりつけ医にまず求められる役割および彼らが利用可能である地域のリソースについて説明を加えた。

解説・エビデンス

地域での取り組みにはさまざまな目的をもった活動があるが、介護保険という本邦独自の制度を背景としたあるいは補おうとする目的であることが多い。活動実態に関する報告はあるが、実態報告^{1,2)}あるいはモデル事業の検証³⁾に留まっている。介護保険の主治医意見書の記載をしたことのないかかりつけ医はまれであろうと思うが、最も基本的かつ求められる役割は介護保険に関わるサービス担当者会議への参加であろう。多くは介護支援専門員が主催し、彼らの事業所で開催されたりするが、主治医の診療時間に合わせてクリニック等で行われることも少なくない。サービス担当者会議は介護保険の要支援・要介護者のケアプランを作成するにあたり、関わる関係者が課題を出し合い、ケアプラン作成の方針を決めることにある。本人や家族が加わることも少なくない。地域での取り組みの実態を知る、つまり本人の生活を支えるためにどのようなリソースがあり、主治医の役割を知るため最も手取り早い方法であろう。現実には、サービス担当者会議に加わっている主治医は極めて少数である。主治医に求められる情報は本人の診断を含む医学的な状態や服薬内容が中心になる。診断がAlzheimer病であり、その重症度が軽度であれば、そのことによって本人の日常生活にどのような影響があるのかというような内容であろう。決して多くの時間を割く必要はなく、保健、介護、福祉関係者との距離を縮めることができ、

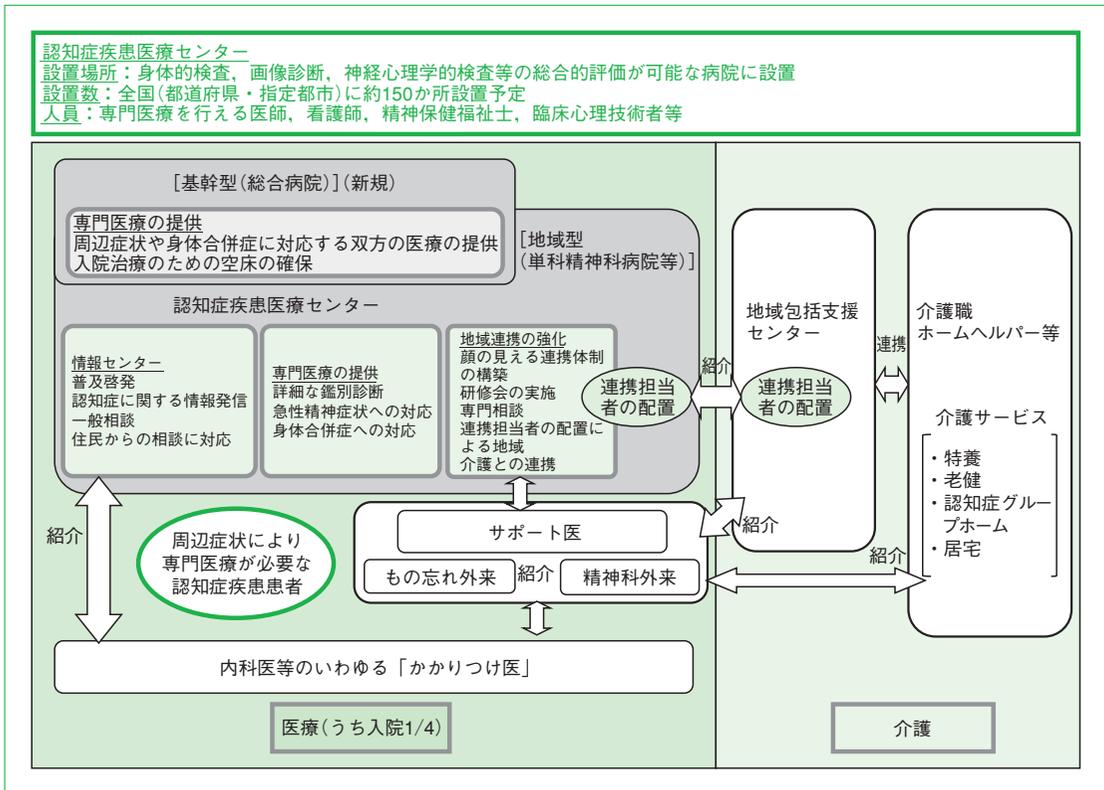


図1 認知症疾患医療センター運営事業
 (http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0531-14c_3.pdf)

主治医として彼らから得られる本人の日常生活の状態を把握することの意義は大きいはずである。

また、平成18(2006)年度から厚労省はかかりつけ医・サポート医が参画した認知症高齢者支援体制の構築を進めている。この支援体制におけるかかりつけ医とサポート医の役割はCQ3E-7の図1(163頁)に示すとおりである。実際には地域の医師会が中心となって進められるが、かかりつけ医を医師会のホームページ上で公開したり、地域包括支援センターでもの忘れ相談を実施あるいは介護支援専門員と合同の勉強会を開く等活発に活動している地域がある一方で、必ずしも十分に機能していない地域もある。この支援体制に課題があることは確かであるが、いわば認知症診療に関する地域連携パスとも捉えられるこのような取り組みはその地域における認知症診療が可能な医療機関がより住民の目に見えることになり、関係者の認知症に関する意識を向上するためにも積極的に進められるべきであろう。

さらに、厚労省は平成20(2008)年度からそれまでの認知症疾患センターを廃止し、新たに認知症疾患医療センターを立ち上げた。全国に150か所の配置が予定されている(図1)⁴⁾。地域における認知症診療の専門的医療機関としての役割が求められ、センターが設置されている地域の地域包括支援センターに配置される連携担当者との協働によってより円滑な認知症診療が行われることが期待される。

文献

- 1) 木之下 徹, 本間 昭. 認知症の地域連携: 認知症を地域で支える: 行動障害への対応. 老年精医誌. 2006; 17(5): 510-516.
- 2) 木之下 徹, 元永拓郎, 本間 昭. 認知症のターミナルケア: 実践と課題: 認知症のターミナルケアにおけるチームケア・アプローチの役割と意義. 老年精医誌. 2007; 18(9): 966-973.
- 3) 本間 昭, 栗田主一, 池田 学, 他. 認知症の地域連携: 認知症を地域で支えるために: かかりつけ医の認知症診断技術向上に関するモデル事業より. 老年精医誌. 2006; 17(5): 483-489.
- 4) 厚生労働省ホームページ. http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0531-14c_3.pdf

検索式・参考にした二次資料

なし.