

200/00590 A

厚生科学研究費補助金

21世紀型医療開拓推進研究事業

アルツハイマー病の医療手順に関する総合的調査研究

平成13年度 総括研究報告書

主任研究者 新井 平 伊

平成14（2002）年3月

目 次

I. 総括研究報告	-----	1
アルツハイマー病の医療手順に関する総合的調査研究		
新井平伊		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	10
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	13

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）

総括研究報告書

アルツハイマー病の医療手順に関する総合的調査研究

主任研究者 新井 平伊 順天堂大学医学部 教授

〔分担研究者〕

千葉 茂 旭川医科大学 教授
笠原洋勇 慈恵医科大学柏病院 教授
伊豫雅臣 千葉大学医学部 教授
古川壽亮 名古屋市立大学医学部 教授
福居顯二 京都府立医科大学 教授

〔研究協力者〕

一宮洋介 順天堂大学医学部 助教授
黄田常嘉 順天堂大学医学部 助手

A. 研究目的

本研究計画は、いまだ根本的な治療法が医学的に確立されていないアルツハイマー病に関して、その診断法と治療のためのガイドラインを明確にし、その後の医療従事者や介護職員などによるチーム医療を確立するための医療手順（クリティカルパス）を作成すること、また臨床経過として徐々に進行する機能障害に対しての適切な社会サービス支援を計画・実行するシステムを開発することを目的としている。

このような研究が必要な背景としては、痴呆性高齢者が増加する中でその診断や治療、そしてその後の介護や福祉サービスの提供に関して担当する医療従事者によってその考え

方や方法がかなり異なり、また医療施設の設備や環境によっても大きく左右されている現状があげられる。つまり、痴呆性高齢者が受ける医療・看護・介護・福祉サービスには、検査や薬物療法といった医学的問題のみでなく、ソフト面（看護や介護など）やハード面（施設環境）が関与するが、このためもあってどこの医療施設でも同じように一定レベル以上のサービスを提供しているとはいえない。また、このような医療の質とともに、医療経済的にも効率の良い医療を確保することがわが国の現状では必要である。そこで、とくに痴呆性疾患の代表であり、また原因も不明で根本的な治療法が確立されていないアルツハイマー病に対してはその医療・看護・介護・福祉サービスの標準化が急務であることはいまでもなく、本調査研究の必要性はまさにここにあるといえる。

このような研究によりアルツハイマー病に対するクリティカルパスを作成し、医療・看護・介護・福祉サービスを標準化することができれば、どの医療施設においてもこの医療手順に従って実践することによりある程度以上のレベルを保つことが可能になる。つまり、本研究により

(1)標準化による医療の質の向上

- (2) チーム医療の推進、スタッフの連携の推進
 - (3) 在院日数の適正化、無駄のない入院期間の確保
 - (4) インフォームドコンセントなど患者参加型の医療の導入
 - (5) 医療事故防止などの効果
 - (6) 教育や普及活動にも応用可能
- などの成果が直接的および間接的に期待されるものである。

B. 研究方法

1. アルツハイマー病用クリティカルパスに関する現状の調査

国内外におけるクリティカルパス導入の現状を文献的及びインターネット情報を用いて調査し、アルツハイマー病に関するパスの現状を把握する。

2. 精神医学領域におけるクリティカルパス導入の検討

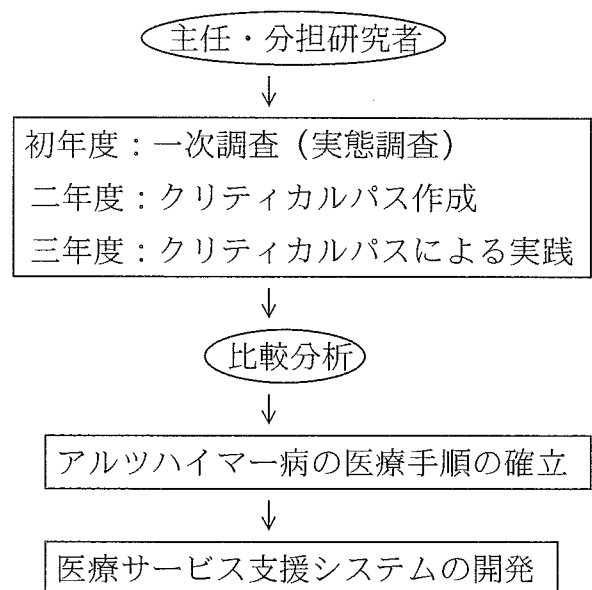
精神医学領域におけるクリティカルパス導入の現状を文献的およびインターネット情報を用いて調査する。

3. アルツハイマー病患者の入院に関する現状調査

主任及び分担研究者が所属する施設において、入院適応となったアルツハイマー病患者の実態調査を行う。これには、クリティカルパスのモデルになるような症例をピックアップすることを目的として、入院目的、入院日数、各種検査、薬物療法、入院・退院指導、転帰、退院後の行き先などを記入する調査票を作成した。そこで、この調査票を分担研究

者に配布し、各施設における平成13年1月1日から12月31日までの入院症例をすべて調査した。その中から、アルツハイマー病もしくは痴呆性疾患疑いのために入院となった症例をピックアップし、調査票に必要事項を記入した。

これは下記のような三年計画の初年度にあたるものである。



C. 研究結果

1. アルツハイマー病用クリティカルパスに関する現状調査

我々が調査した結果では、アルツハイマー病に対するクリティカルパスは国内外を問わず、確立したものはまだないのが現状であった。クリティカルパス自体がアメリカで議論され始めたのが1980年代であり、わが国では最近の2,3年前からいろいろな身体的疾患・病態への導入が検討され始めているところであり、神経変性疾患への適用はまだほとんど

なされていない。しかし、わが国でも 1998 年から診断郡別定額支払制度の施行がなされており、今後さらにこの方向で医療制度が改革されていくものと予想されている。したがって、いずれの疾患においてもクリティカルパスの導入は現実的なものとして認識されることになる。

また、クリティカルパス確立の前提となるアルゴリズムについては、国際的にもいくつかの提案がなされているが、わが国の現状に適応するような形で再構成する必要がある。

2. 精神医学領域におけるクリティカルパス導入の検討

1980 年代にはアメリカでも精神科ではクリティカルパスはなじまないとされた。その理由は、精神障害には個別性が大きく、また疾病自体にも異種性もあるとのかんてんからであった。

しかし、最近では、正当な支払いを受ける

一つの根拠として精神科領域でもクリティカルパスが導入されつつあり、Dykes PC により Psychiatric Clinical Pathways という著書も出版されている。

3. アルツハイマー病患者の入院に関する現状調査結果

(1) 入院目的

入院目的としては、図 1 に示すごとく入り番多くを占めたのは随伴症状治療のためで 28% であり、検査入院である初期診断と検査入院は 20% であった。また合併した身体疾患の治療のためという入院も 25% と高かった。

(2) 入院日数 (図 2)

上記の調査で上位を占めた 4 つの入院目的について入院日数を調べたところ、図 2 に示すごとく、随伴症状の治療目的入院では入院日数が 8 日から 305 日にまで分布し、平均は 60.5 日であった。初期診断目的入院では、5 日から 112 日で、平均 44.1 日であった。また、

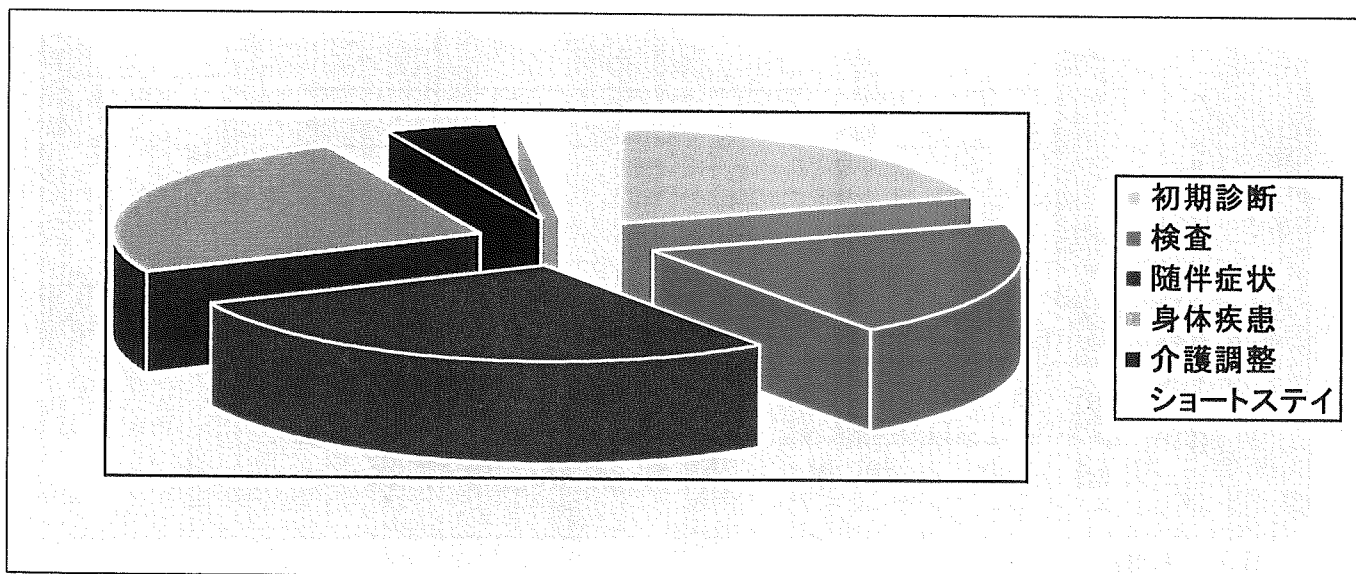


図1. アルツハイマー病患者の入院目的

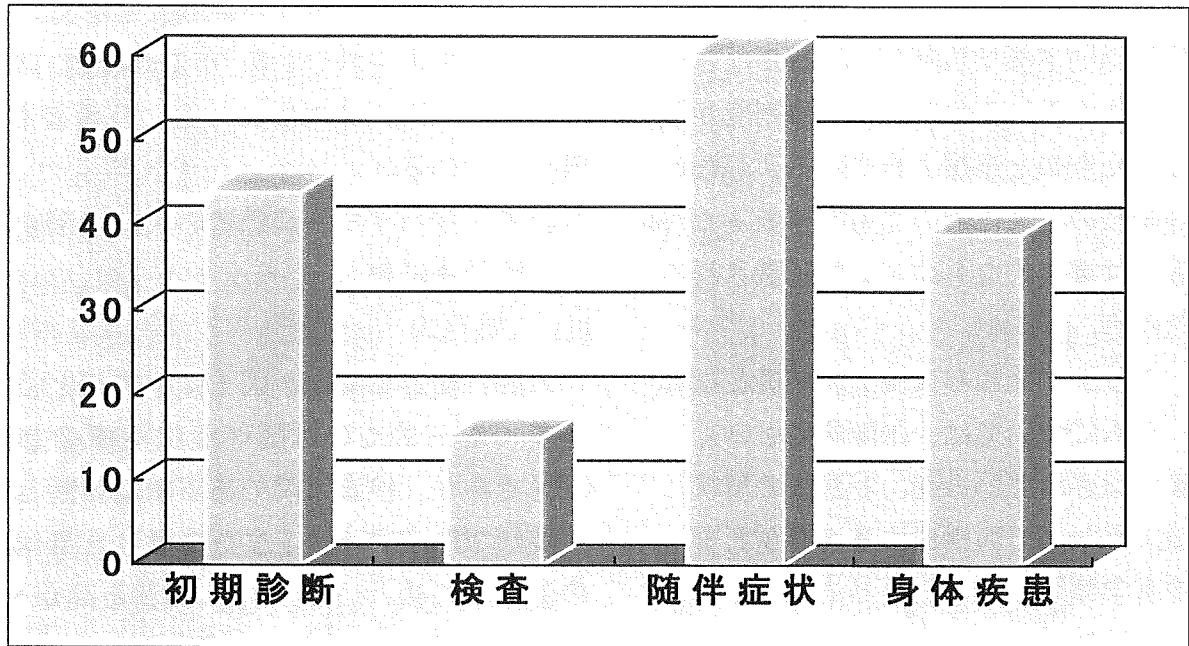


図2. 入院日数

縦軸の数字は日数を示す。

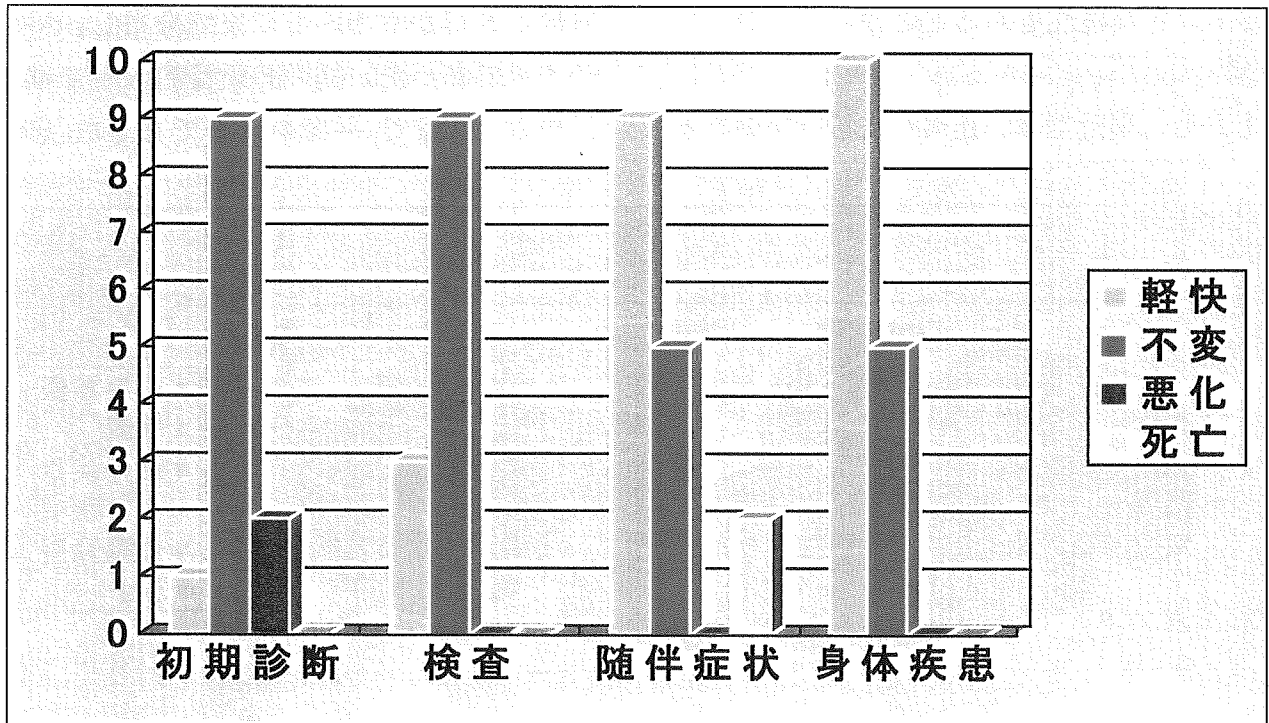


図3. 転帰

縦軸の数字は症例数を示す。

検査目的入院は3日から49日で、平均15.1日、また身体疾患治療目的入院では9日から162日で、平均39.1日であった(図2)。

(3) 転帰(図3)

退院時点での転帰では、予想と変わらず、初期診断及び検査目的入院では不変が相当数を占めたが経過と悪化も存在し、一方、随伴症状治療及び身体疾患治療目的入院については軽快がより多くを占めていた(図3)。

(4) 検査(図4)

CT、MRI、脳波、SPECT、血液生化学、内分泌、ビタミン、脳脊髄液検査について調べたところ、初期診断目的入院におい

ては概ね実施されていたものの、他の目的入院ではMRI及び血液生化学検査を除いては各検査の実施率がかなり低いことが明らかで、特に治療目的の際にはその傾向が強かった。

(5) 治療(図5)

入院中に用いられた薬物に関する調査では、当然のことながら初期診断目的入院での低い薬物使用率を除いて、脳代謝循環改善薬と共に抗精神病薬が高い率で用いられていることが明らかとなった。また、睡眠導入剤や抗うつ薬、抗パーキンソン薬の使用が相当数を占めるのに、塩酸ドネペジルに使用が比較的低いことも明らかとなった。

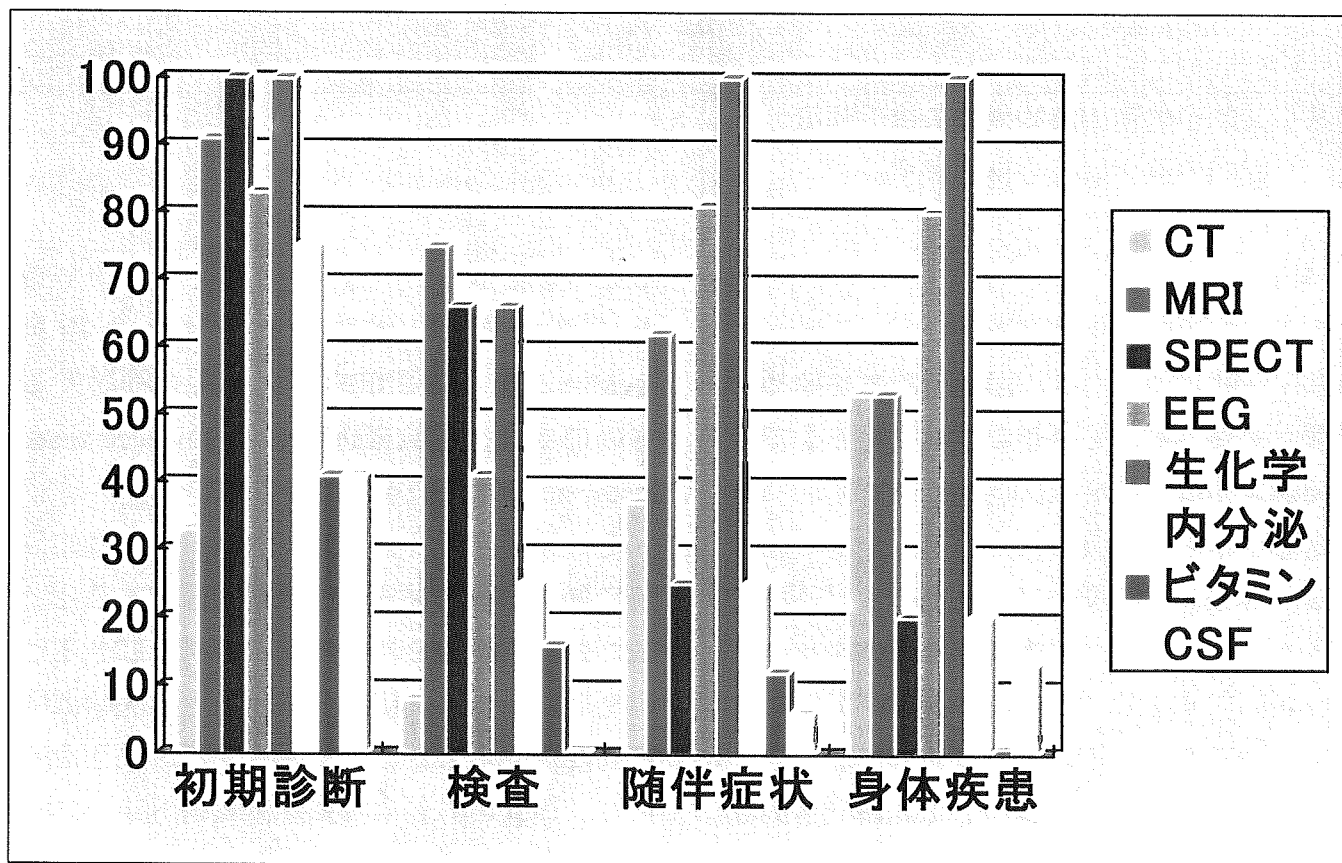


図4 入院目的別の検査実施率
縦軸の数字は百分率を示す。

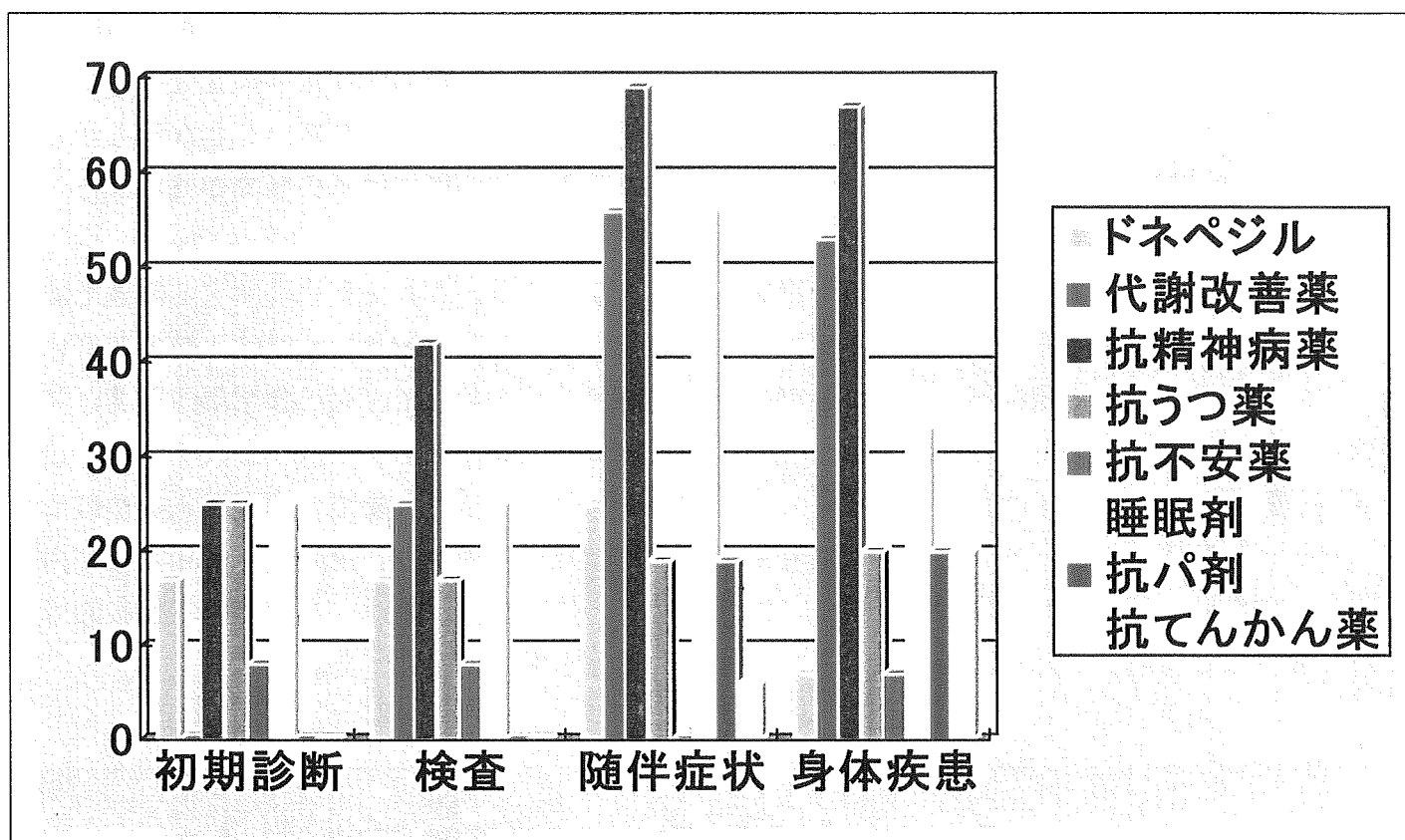


図5 入院目的別の薬物療法の使用頻度
縦軸の数字は百分率を表す。

D. 考察

近年、社会的にも注目を浴びているアルツハイマー病については、診断や治療を始め、看護、介護、そして福祉の領域に至るまでの広範囲な領域で活発な研究が行われており、先進的な結果も報告されている。しかし、それらが医療の現場までフィードバックされているとはいえず、医療現場でのアルツハイマー病に対するサービスでは施設間でかなりのばらつきがあることが予想された。

このような現状を背景にして本研究計画は企画され、クリティカルパスの導入により医療から福祉までの一連のサービスを標準化する

ことを目指している。そして、いうまでもなくそれぞれの領域で確立された所見 (evidence) を基に標準的プロセスを検討するものであり、本調査研究でも evidence-based medicine の考え方を基本にしている。

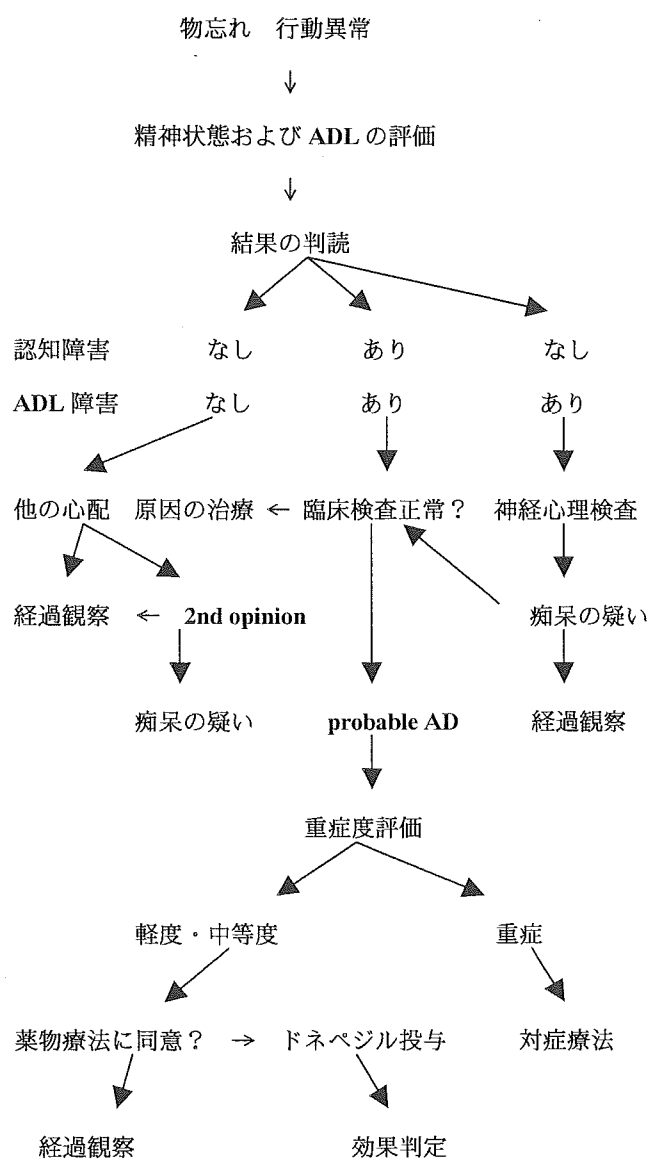
そこで、初年度にはアルツハイマー病の入院に関する医療現場の実態を調査することとしたが、本調査の特徴は以下の二点にあるといえる。一つはまず調査施設を大学医学部附属病院に限定したことである。このような選択は、運営の方針や様式が比較的共通し、またある程度の医療レベルが確保できていると判断できるためであり、第一次調査としてま

ず実施し、将来の二次調査に置いては地域期間病院や民間精神科病院において実態調査を行うことを視野に入れた計画である。しかし、結果で述べたように、ある程度均一化された施設での実態調査としては、各調査項目において予想を超えるバリエーションが認められた。二つ目の特徴は、地域的に偏らないような班員（分担研究者）構成にし、調査研究結果に地域性の影響を最小にすることを目指したことである。ただし、この点については、まだ十分なサンプリング数でなかったことも影響しているとは思われるが、6施設間で明らかな地域性は認められなかった。

さて、このような特徴を有する今回の第一次調査では、アルツハイマー病患者の入院に関する現状が明らかになったと考えられる。まず、その入院目的に関しては、初期診断や経過中の検査入院といった診断・精査目的入院、随伴症状の治療を目的とした対症療法目的入院、そして合併する身体疾患治療目的の合併症治療目的入院といった三グループに大別できることである。これは、今回の調査で入院に至る要因を分析し、その結果に基づきクリティカルパスの適応となるような病態を何通り設定するかが最初から大きな議論となっていたところであるため重要な所見であるといえる。

次いで注目されるのは、予想をはるかに超える大きなバリエーションを持って、入院日数、検査実施率、薬物使用頻度などがばらつくことであった。とくに、入院日数には各入院目的ともばらつきが大きかった。もちろん

図 6. アルツハイマー病治療のアルゴリズム作成



これには個々の痴呆老人を取り巻くさまざまな社会的要因が関与していることも考えられ、一概には結論付けられないこともあろうが、一定基準以上の医療レベルを有する医療機関においてもこのようなばらつきが見られるということは注目に値するものである。さらに、検査項目や薬物療法においてもばらつきが大

きく、必ずしも標準的なレベルで医療が実施されているとは言い難い。つまり、前者についていえば、初期診断の際にはある程度基本的な検査の組み立てが行われている可能性が高いが、経過途中の検査入院にもかかわらず鑑別診断に必要な標準的検査が行われていないことも伺われる。また、薬物療法では、検討した各種薬剤の中で抗精神病薬が高頻度に広く使われていることも明らかとなった。これは、アルツハイマー病の根本的治療法がまだ開発されていない現状においては、随伴症状を抑え患者のQOLを高めることが最重要となっている第一線での状況を表しているといえようが、さらには、身体抑制ゼロ運動の影響により管理的立場からより薬物に頼らざるを得ないとの現状を認識することも必要かもしれないし、さらにはこれ程良く使用される抗精神病薬治療に関するコンセンサスがある程度必要なことも痛感させられる結果である。このように考えてくると、入院日数、検査頻度、薬物使用頻度の調査結果いずれからも、ある程度標準化された医療手順の必要性が強く示唆される。

このためには、アルツハイマー病に対する診断・治療に用いるアルゴリズムの設定が必要と思われる。この一つのプロトタイプを図6に示してある。このようなアルゴリズムを基に具体的な面から考えれば、初期診断のための検査入院、経過途中の検査入院、そして薬物療法の導入目的入院などはクリティカルパスも設定し易く、またその医療経済的問題も検討しやすい。しかし、さまざまな行動異

常や随伴症状に対する治療入院に適応するようなクリティカルパスや身体疾患治療のためのクリティカルパスの導入には、現実的にはさまざまなケースが考えられ、今後さらなる検討を要すると思われる。その中では、せん妄、徘徊などの行動異常、妄想、うつ状態などに対するクリティカルパスが現実的に検討できるものと思われる。そして、なるべく多彩な痴呆症状に対して汎用性のあるクリティカルパスのセットを考案し、病期や病状に対応して臨床的に実用可能な形で提案できたらと考えている。つまり、症例ごとにケースバイケースで対応できるように、共有的(shared)かつ注文の(semi-tailor-made)な医療手順を今後の医療に提供することを目指したい。

なお、二年度の研究計画予定としては、今年度ピックアップした症例の医療経済的調査、今年度の調査結果とアルゴリズムを基に数種類のクリティカルパス第一案の作成、そして普及活動の第一弾として今年8月に開催される世界精神医学会横浜大会において「アルツハイマー病におけるクリティカルパスの臨床応用」と題したワークショップの開催、などを計画している。

E. 結論

本研究計画の初年度として、アルツハイマー病の精神科病棟への入院に関する実態調査を行ったところ、入院は診断・治療目的、随伴症状の対症療法目的、そして身体合併症治療目的に大別できること、しかし、入院日数、検査項目、薬物使用頻度などについては予想

をはるかに超える範囲でのばらつきが見られた。今回の調査対象施設が大学医学部附属病院という一定レベルを有する医療施設であることを考慮すればますます本研究計画が目指す標準的医療手順の必要性が改めて浮き彫りにされたといえる。今後は、今年度の基礎データを基に、医療経済的な調査を行うと共に、現状にあわせた形での数種類のクリティカルパスの立案を行い、現実的に臨床応用の準備に入る予定である。

F. 健康危険情報

現在までのところ、健康危険情報に該当するような所見は得られていない。

G. 研究発表

(本報告書の研究成果の刊行に関する一覧表との重複を避けるため、本項では代表的発表論文のみ記載する。)

1) Arai H, Tsubaki H, Mitsuyama Y, Fujimoto N, Urata Y, Homma A: Early onset Alzheimer type dementia more rapidly deteriorates than late onset type: A follow-up study on MMSE scores in Japanese patients. *Psychogeriatrics* 1: 303-308, 2001.

2) Arai H and Takano M: The long and winding road: Can psychogeriatrics point a way to the door of psychiatric services in Japan? *Psychogeriatrics* 1:2590260, 2001.

3) Nakamura H, Nakanishi M, Hamanaka T, Nakaaki S, Yoshida S: Semantic promiming in patients with Alzheimer and semantic dementia.

Cortex 32: 151-162, 2000.

4) Ikawa M, Nakanishi M, Furukawa T, Nakaaki S, Hori S, Yoshida S: Relationship between EEG dimensional complexity and neuropsychological findings in Alzheimer's disease. *Psychiatr Clin Neurosci* 54: 537-541, 2000.

5) Nunomura A, Perry G, Aliev G, Hirai K, Takeda A, Balraj EK, Jones PK, Ghanbari H, Wataya T, Shimohama S, Chiba S, Atwood CS, Peterson RB, Smith MA: Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 60:759-767, 2001.

6) 上田英樹、北林百合之介、成本 迅、中村佳永子、北 仁志、福井顕二: Behavioral and Psychological symptoms of dementia に対し塩酸 donepezil が著効を示した早期アルツハイマー病の 1 症例. *精神科治療学* 16:465-469, 2001.

7) 上田英樹、中村佳永子、北林百合之介、成本 迅、守谷 明、北 仁志、木下清二郎、岸川雄介、福井顕二: 京都府立医科大学附属病院老人性痴呆診断センターにおける 10 年間の活動状況と今後の課題. *京都府立医科大学雑誌* 111: 19-28, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録情報

現在までのところ、出願の予定はなく、また、これまでも登録したことはない。

研究成果の刊行に関する一覧表

	著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Heii Arai, Hiroe Tsubaki, Yoshio Mitsuyama, Naoki Fujimoto, Yasuo Urata, and Akira Homma	Early Onset Alzheimer Type Dementia More Rapidly Deteriorates than Late Onset Type: A Follow-up Study on MMSE Scores in Japanese Patients	PSYCOGERIATRICS	Vol,1(4)	p303-308	2001
2	Heii Arai and Maki Takano	The long and Winding Road: Can Psychogeriatrics Point a Way to the Door of Psychiatric Services in Japan?	PSYCOGERIATRICS	Vol,1(4)	p259-260	2001
3	Masataka Hirose, Hideho Shimada, Heii Arai	Change of the Department Name for a Psychiatric Out-patient Clinic in a University Hospital	Japanese Journal of General Hospital Psychiatry	Vol,13(1)	p24-31	2001
4	Hikaru Nakamura, BA, Masao Nakanishi, MD, PhD Toshiaki A. Furukawa, MD, PhD, Toshihiko Hamanaka, MD, PhD and Shinkan Tokudome, MD, PhD	Validity of brief intelligence tests for patients with Alzheimer's disease	Psychiatry and Clinical Neurosciences	Vol,54	p435-439	2000
5	Karu Nakamura, Masao Nakanishi, Toshihiko Hamanaka, Shutaro Nakaaki and Shinichi	SEMANTIC PRIMING IN PATIENTS WITH ALZHEIMER AND SEMANTIC DEMENTIA	CORTEX	Vol,36	p151-162	2000
6	Arun K. Raina, Atsushi Takeda, Akihiko Nunomura, George	Genetic evidence for oxidative stress in Alzheimer's disease	NeuroReport	Vol,10	p1355-1357	1999
7	Hitoshi Shinotoh, Hiroki Nanba, Mika Yamaguchi, Kiyoshi Fukushi, Shin-ichiro Nagatsuka, Masaomi Iyo, Masato Asahina, Takamichi Hattori, Shuji Tanada, and Toshiaki Irie	In Vivo Mapping of Brain Cholinergic Mapping of Brain Cholinergic Function in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy	Advances in Neurology	Vol,86	p249-255	2001
8	新井平伊	アルツハイマー病—基礎研究から新たな治療への展開—	順天堂医学	Vol,47(1)	p2-7	2001
9	柴田展人, 大沼 徹, 高橋正, 大塚恵美子, 植木 彰, 新井平伊	孤発性アルツハイマー病における α -2マクログリブリン遺伝子多形とアポリポ蛋白E, α 1-アンチキモトリプシン、プリセニリン-1 遺伝子型間の相関について	精神医学	Vol, 42(3)	p299-302	2000
10	笠原洋勇	高齢者うつ病の臨床的特徴	精神神経学雑誌	Vol,103(8)	p613-621	2001
11	笠原洋勇	問題行動への対応	総合臨牀	Vol,51(1)	p138-143	2002
12	笠原洋勇, 小林 充, 橋爪俊彦	認知障害; その病態と痴呆の予防加齢と知能	老年精神医学雑誌	Vol,12(1)	p1239-1246	2001
13	笠原洋勇, 小林 充, 橋爪俊彦	アルツハイマー病の初期の神経心理学的、脳画像特徴	精神科治療学	Vol,16(4)	333-339	2001
14	笠原洋勇, 橋爪俊彦, 杉村 共英	介護保険制度の現況 介護保険制度と痴呆の判断	老年精神医学雑誌	Vol,12(5)	p485-492	2001
15	仲秋秀太郎, 吉田伸一, 古川壽亮, 中西雅夫, 濱中淑彦, 中村光	Alzheimer型痴呆における遠隔記憶に関する研究—自伝的記憶の検査、Dead/Alive testによる検討	失語症研究	Vol,18(4)	p293-303	1998
16	中西雅夫, 井川 真, 堀士郎, 品川好弘, 吉田伸一, 仲秋秀太郎, 濱中淑彦	アルツハイマー病の脳波所見—神経心理学的検査記憶検査との関連性について—	Therapeutic Research	Vol,20(6)	p247(1929)-252(1934)	1999
17	仲秋秀太郎	記憶とその評価 prospective memory(展望記憶)	臨床精神医学講座	Vol,2	p137-156	1999

18	濱中淑彦, 仲秋秀太郎	精神科臨床と記憶研究	精神医学	Vol,41(1)	p6-15	1999
19	中村 光, 中西雅夫, 濱中淑彦, 仲秋秀太郎, 吉田伸一,	表層失読(surface dyslexia)からみた言語認知	失語症研究	Vol,20(2)	p136-144	2000
20	仲秋秀太郎, 濱中淑彦	大脳高次機能障害(中核症状)記憶障害	カレントセラピー	Vol,18(4)	p21-p27	2000
21	上田英樹, 北林百合之介, 成本迅, 中村佳永子, 北仁志, 福居 顯二	Behavioral and psychological symptoms of dementiaに対し塩酸donepezilが著効を示した早期アルツハイマー病の一症例—SPECTによる局所脳血流評価を通して—	精神科治療学	Vol,16(5)	p456-469	2001
22	上田英樹, 北林百合之介, 成本迅, 中村佳永子, 北 仁志, 小尾口由紀子, 太田好美, 五十嵐達夫, 福居 顯二	アルツハイマー病における音楽幻聴 —症候学のおよび神経心理学的考察を中心に—	老年精神医学雑誌	Vol,13(2)	p209-214	2002
23	上田英樹, 中村佳永子, 北林百合之介, 成本 迅, 守屋明, 北 仁志, 木下清治郎, 岸川雄介, 福居 顯二	京都府立医科大学付属病院老人性痴呆診断センターにおける10年間の活動状況と今後の課題	京府医大誌	Vol,111(1)	p19-28	2002

研究成果の刊行物・別刷

20010590

以降 P14-P174までは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
P10-P11「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください