

FIGURE 1. Mean BRMAS scores in patient with bipolar disorder.

significantly different between the 2 treatment periods ( $P = 0.002$ ).

Long-acting risperidone was well tolerated. Somatic complaints were limited, with 8% dizziness and 16% constipation. No significant adverse events (including extrapyramidal symptoms) occurred.

## DISCUSSION

Oral risperidone received approval from the US Food and Drug Administration for use in bipolar disorder include monotherapy for the short-term treatment of acute manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder and combination therapy with lithium or valproate for the short-term treatment of acute manic or mixed episodes associated with bipolar disorder. A number of controlled and open-label treatment trials have demonstrated the efficacy and tolerability of risperidone in the manic phase of bipolar disorder. Risperidone has also been reported to be useful in the longer term treatment of bipolar disorder.<sup>9</sup>

The use of long-acting antipsychotic preparations can help to ensure compliance with therapy and has been shown to improve efficacy in relapse prevention when compared with oral agents in schizophrenia.<sup>10</sup>

Long-acting risperidone was associated with significant symptom improvement in patients with schizoaffective disorder,<sup>11</sup> but no specific mood symptom

scales were used in this study. However, to our knowledge, any article related with treatment of bipolar disorder with LAR has not been published yet.

Long-acting risperidone significantly reduced the severity of symptoms, and no manic or depressive episodes were seen in these previously noncompliant patients in 6-month period. Also, switching from mood stabilizers or mood stabilizers plus atypical antipsychotics to LAR, or adding on LAR, was safe and well tolerated in our population. These naturalistic, uncontrolled observations suggested the potential of LAR in the long-term management of bipolar I patients. Larger and controlled studies are needed to determine the role of LAR more clearly in treatment of bipolar disorder.

Haluk A. Savas, MD  
Mehmet Yumru, MD  
Murat Eren Özen, MD

Department of Psychiatry  
Gaziantep University Faculty of  
Medicine, Gaziantep, Turkey  
drmehtumru@yahoo.com

## REFERENCES

1. Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J, et al. Treatment guidelines for bipolar disorder: a critical review. *J Affect Disord.* 2005;860:1-10.
2. Yatham LN. Efficacy of atypical antipsy-

chotics in mood disorders. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23:9-14.

3. Brambilla P, Barale F, Soares JC. Atypical antipsychotics and mood stabilization in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;166:315-332.
4. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry.* 2003;160:1263-1271.
5. Yatham LN, Binder C, Riccardelli R, et al. RIS-CAN 25 Study Group: risperidone in acute and continuation treatment of mania. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18:227-235.
6. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, et al. Remission in schizophrenia: results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. *Schizophr Res.* 2005;77:215-227.
7. Montgomery DB. European College of Neuropsychopharmacology ECNP Consensus Meeting March 2000 Nice: guidelines for investigating efficacy in bipolar disorder. European College of Neuropsychopharmacology. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2001;11:79-88.
8. Jensen HV, Plenge P, Mellerup ET, et al. Lithium prophylaxis of manic-depressive disorder: daily lithium dosing schedule versus every second day. *Acta Psychiatr Scand.* 1995;92:69-74.
9. Sajatovic M, Madhusoodanan S, Fuller MA, et al. Risperidone for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* 2005;5:177-187.
10. Ereshefsky L, Mannaert E. Pharmacokinetic profile and clinical efficacy of long-acting risperidone: potential benefits of combining an atypical antipsychotic and a new delivery system. *Drugs R D.* 2005;6:129-137.
11. Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, et al. Efficacy and safety of long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder. *J Affect Disord.* 2004;83:263-275.

## Perospirone Is a New Generation Antipsychotic

### Evidence From a Positron Emission Tomography Study of Serotonin 2 and D<sub>2</sub> Receptor Occupancy in the Living Human Brain

#### To the Editors:

Since perospirone has been shown to have a high affinity for both serotonin

2 (5-HT<sub>2</sub>) and D<sub>2</sub> dopamine receptors in rodents, the agent has been classified among the new generation antipsychotics.<sup>1</sup> However, it remains unknown whether the agent has the similar pharmacological action (ie, operating on the 5-HT<sub>2</sub> receptor as well as the D<sub>2</sub> dopamine receptor) in the living human brain. We therefore used positron emission tomography (PET) to investigate whether perospirone would indeed act on 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptors in the *in vivo* brains of healthy humans, and we also evaluated the possibility of a relationship between perospirone plasma concentration and 5-HT<sub>2</sub> receptor and D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy.

This study was approved by the local ethics committee. Written informed consent was obtained from each of the subjects. Four healthy men (mean age  $\pm$  SD, 35.0  $\pm$  3.2 years; mean body weight  $\pm$  SD, 73.3  $\pm$  4.3 kg) participated in this study. Occupancy measurements of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptors were performed on 2 separate days, at least 2 weeks apart, in the following order: 5-HT<sub>2</sub> receptor occupancy on the first day and D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy on the second day. On each day, 2 PET scans were performed. The first PET scan was performed to determine the baseline radioligand binding level. Subsequently, perospirone was administered as 8-mg tablet 6 hours after the establishment of the baseline value. The dosage was chosen based on tolerability in healthy subjects.<sup>2</sup> Then, the second PET scan was performed 1 hour after the subject was given perospirone because it has been reported that in healthy humans, oral perospirone can reach the maximum plasma level at that time approximately 1 hour after administration.<sup>2,3</sup> [<sup>11</sup>C]N-methylspiperone was used as a tracer for the determination of 5-HT<sub>2</sub> receptor occupancy, and [<sup>11</sup>C]raclopride was used to determine D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy.<sup>4,5</sup> To quantify 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> dopamine occupancy, we applied an equilibrium ratio analysis that used the ratio between the total radioactivity in the region of interest (ROI) and that in a reference region with negligible density.<sup>5,6</sup> The

frontal cortex was used as the ROI for the calculation of 5-HT<sub>2</sub> receptor occupancy, whereas the putamen was used as the ROI for D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy. The cerebellar cortex was used as a reference region in both examinations. To minimize the contribution of the partial volume effect, magnetic resonance images were superimposed onto PET images according to previously described procedures.<sup>7</sup> During the scan performed after the administration of perospirone, a total of 5 blood samples were withdrawn periodically at intervals of 15 minutes after the injection of the tracer. The samples were analyzed by high-performance liquid chromatography for the determination of the perospirone plasma concentrations.<sup>8</sup> The mean concentration of the 5 samples was used as the representative perospirone plasma concentration during the PET scanning procedure. The preclinical observations suggest that perospirone has at least 13 nonactive and 4 active metabolites, including hydroxyperospirone, which has the highest affinity for both 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptors among the known metabolites; however, even hydroxyperospirone has one eighth or even less of the affinity for both 5-HT and D<sub>2</sub> receptors than that of unmetabolized perospirone.<sup>2</sup> Therefore, in the present study, we restricted our evaluation to the relationship between the unmetabolized perospirone plasma concentration and receptor occupancy. The relationship between the perospirone plasma concentration and receptor occupancy was modeled according to the following equation: %Occupancy = 100  $\times$  pConc / (ED<sub>50</sub> + pConc), where ED<sub>50</sub> is the perospirone concentration at which 50% receptor occupancy is achieved, and pConc is the perospirone plasma concentration.<sup>5,6,9</sup> The severity of extrapyramidal symptoms (EPSs) was assessed using the Simpson-Angus Rating Scale for EPSs<sup>10</sup> and the Barnes Akathisia Rating Scale.<sup>11</sup>

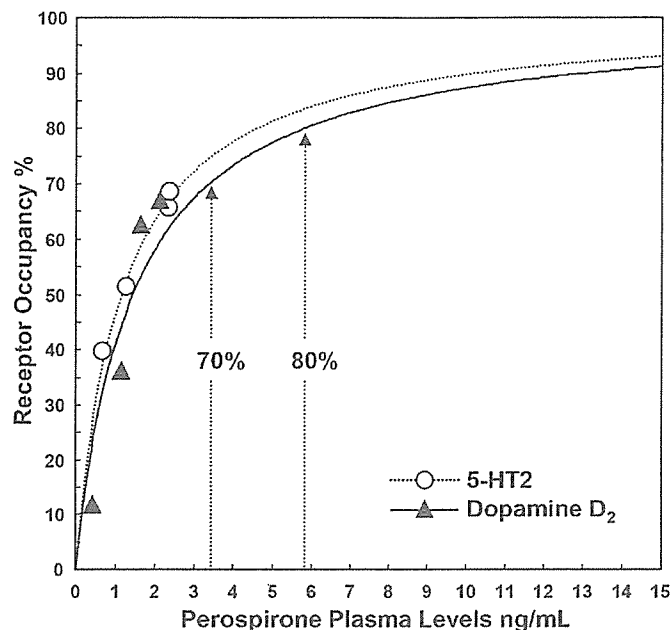
All 4 participants completed the study. None of the participants exhibited EPSs. Each subject's paired values of 5-HT<sub>2</sub> occupancy (perospirone concentration)/D<sub>2</sub> receptor occu-

pancy (perospirone concentration) were as follows: subject 1 is equal to 39.6% (0.7 ng/mL)/36.1% (1.2 ng/mL); subject 2, 65.6% (2.4 ng/mL)/11.9% (0.5 ng/mL); subject 3, 51.4% (1.3 ng/mL)/62.7% (1.6 ng/mL); and subject 4, 68.6% (2.4 ng/mL)/67.1% (2.1 ng/mL). The mean  $\pm$  SD value for 5-HT<sub>2</sub> receptor occupancy after oral administration of 8-mg perospirone was 56.3%  $\pm$  13.4%, and that for D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy was 44.4%  $\pm$  25.7%. The modeled curves relating plasma levels and receptor occupancies were found fit well (Fig. 1). In the present study of the oral administration of an 8-mg dose of perospirone, the values of ED<sub>50</sub> for 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptors were 1.2 and 1.4 ng/mL, respectively.

## DISCUSSION

Our results indicated that perospirone, when administered at an oral dose of 8 mg, led to the occupancy of both the 5-HT<sub>2</sub> receptor and the D<sub>2</sub> receptor in the living human brain; furthermore, these 2 types of occupancy increased in accordance with increases in plasma levels of perospirone, thus suggesting that perospirone shares the pharmacological profile of the serotonin-dopamine antagonist family of agents.<sup>12</sup> The curves that relate dose and occupancy reveal a similar pattern between the pharmacokinetic responses to perospirone and risperidone;<sup>13</sup> this observation suggests that these 2 agents may share clinically similar profiles. In fact, it has been reported that perospirone is associated with not only a dose-related increase in risk of EPSs but also a dose-related rise in the plasma prolactin concentration,<sup>3</sup> both of which are generally observed after the administration of risperidone to humans.

It has been suggested that nearly 70% to 80% of D<sub>2</sub> receptor occupancy is suitable for obtaining a sufficient antipsychotic effect with a minimal risk of EPS in most patients with schizophrenia.<sup>5</sup> In this study, the range of plasma perospirone concentrations within which 70% to 80% occupancy of the D<sub>2</sub> receptor would be achieved was estimated at 3.4 to 5.8 ng/mL (see Fig. 1), suggesting that maintaining a



**FIGURE 1.** Relationship between 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy and perospirone plasma concentration levels in 4 healthy men administered an 8-mg dose of perospirone.

median level within this range, that is, an approximate perospirone plasma concentration of 4.5 ng/mL could provide an optimal initial treatment that would yield antipsychotic effects with a minimal risk of EPS. However, it should be noted that there was considerable individual variability in perospirone plasma concentration (range, 0.5–2.4 ng/mL), which is consistent with the results of previous studies.<sup>2,3,8</sup> In fact, the D<sub>2</sub> receptor occupancy varied from 11.9% to 67.1% despite the administration of identical dosage of perospirone. Studies with larger sample sizes will be needed to verify the present findings and to further explore this issue.

To the best of our knowledge, this is the first PET study to provide direct evidence in support of the notion that perospirone possesses the properties of an serotonin-dopamine antagonist in the human brain in vivo. Our findings of a relationship between perospirone plasma levels and the occupancy of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptors may offer a useful guide for determining the therapeutic dosage of perospirone with minimal side effects in patients with schizophrenia.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Messrs Yoshimasa Inoue and Toshihiko Kanno for the excellent technical support.

This work was supported by a grant from The Stanley Medical Research Institute and a Grant-in-Aid for the Center of Excellence from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, Japan.

Yoshimoto Sekine, MD, PhD\*  
 Yasuomi Ouchi, MD, PhD†  
 Nori Takei, MD, PhD, MSc\*†  
 Etsuji Yoshikawa, BA§  
 Hiroyuki Okada, BA§  
 Yoshio Minabe, MD, PhD\*  
 Kazuhiko Nakamura, MD, PhD\*  
 Katsuaki Suzuki, MD, PhD\*  
 Yasuhide Iwata, MD, PhD\*  
 Kenji J. Tsuchiya, MD, PhD\*  
 Genichi Sugihara, MD\*  
 Norio Mori, MD, PhD\*

\*Department of Psychiatry and Neurology  
 Hamamatsu University School of Medicine  
 Hamamatsu, Japan

†Positron Medical Center  
 Hamamatsu Medical Center

Hamakita, Japan  
 ‡Division of Psychological Medicine  
 Department of Psychiatry  
 Institute of Psychiatry, De Crespigny Park  
 London, UK  
 §Central Research Laboratory, Hamamatsu  
 Photonics KK Hamakita, Japan  
 ysekine@hama-med.ac.jp

#### REFERENCES

1. Onrust SV, McClellan K. Perospirone. *CNS Drugs*. 2001;15:329–337.
2. Japan Pharmacists Education Center. *New Drug Approval Package No. 61: Perospirone*. (in Japanese); 2000.
3. Yasui-Furukori N, Furukori H, Nakagami T, et al. Steady-state pharmacokinetics of a new antipsychotic agent perospirone and its active metabolite, and its relationship with prolactin response. *Ther Drug Monit*. 2004; 26:361–365.
4. Nyberg S, Farde L, Eriksson L, et al. 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy in the living human brain. A PET study with risperidone. *Psychopharmacology*. 1993;110:265–272.
5. Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G, et al. Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D<sub>2</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1999;156:869–875.
6. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, et al. Positron emission tomographic analysis of central D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:538–544.
7. Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, et al. Brain serotonin transporter density and aggression in abstinent methamphetamine abusers. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:90–100.
8. Yasui-Furukori N, Inoue Y, Tateishi T. Determination of a new atypical antipsychotic agent perospirone and its metabolite in human plasma by automated column-switching high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2003;789:239–245.
9. Remington G, Kapur S, Zipursky R. The relationship between risperidone plasma levels and dopamine D<sub>2</sub> occupancy: a positron emission tomographic study. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:82–83.
10. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand (Suppl)*. 1970;212:11–19.
11. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*. 1989;154:672–676.
12. Meltzer HY. The role of serotonin in schizophrenia and the place of serotonin-dopamine antagonist antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15(suppl 1):2S–3S.
13. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156:286–293.

## MCI について —— 臨床研究における MCI の考え方 ——

鷺見 幸彦

Key words: 軽度認知機能障害、J-COSMIC 研究

## はじめに

近年認知症をより早期に発見しようという試みが多くなされるようになった。その意義は患者と家族にとっては、認知症は病気であるという意識を確立し、治療により進行抑制や改善する認知症があるという希望を持たせることや、認知症の行動障害に対する対応方法や公的福祉制度の知識を得ることで、介護が容易になり虐待が減ることがあげられる。医師にとっては、早期診断・早期治療を通じて認知症症状の改善や進行抑制、日常生活の指導が可能となり、治療意欲が生じることが考えられ、行政にとっては医療費の削減が可能となり医療経済的効果が期待できることがあげられる。

これらとあいまって、認知症における疫学、画像、神経心理学、バイオマーカーなどの診断技術、治療のあらゆる分野にわたって早期の認知症に対する関心が高まっている。

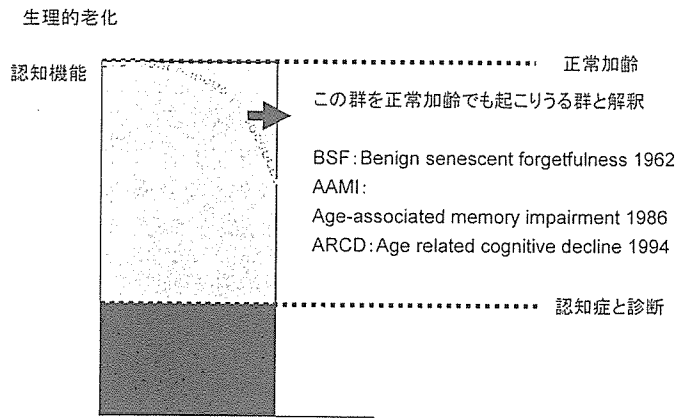
現在の mild cognitive impairment (MCI) の概念は Petersen らが 1995 年に提示した概念であるが<sup>1)</sup>、その後さまざまな変遷を経ている。本稿では MCI の概念の変遷と現在の考え方、最近の論文での MCI の取り扱い方、認知症の早期診断における脳血流 SPECT の有用性を調査する、MCI を対象としたアルツハイマー型認知症の早期診断に関する研究 Japan Cooperative SPECT Study on assessment of Mild Impairment of Cognitive function (J-COSMIC) での MCI の扱い方について述べる。

## I. MCI の概念の変遷と現在の考え方

従来から正常加齢においても、ある程度の認知機能低下は起こりうるという考え方はことに欧州の研究者を中心に存在した。(図 1) これらは BSF: Benign senescent

forgetfulness<sup>2)</sup>, AAMI: Age-associated memory impairment<sup>3)</sup> ARCD: Age related cognitive decline<sup>4)</sup> AACD: Age-associated cognitive decline<sup>5)</sup> といった様々な名称で記述されてきた。このうち AACD は加齢に伴う認知機能の低下は記憶障害からのみ始まるものではないとし、言語機能や遂行機能、判断力などの領域から始まることもあるとした点が特記される。この考えは後述する 2003 年 Stockholm での Consensus Meeting の考え方に大きな影響を与えている。一方米国の Petersen らのグループはあくまで病的過程、主としてアルツハイマー病の前駆段階として MCI の概念を提唱した。当初彼らは MCI の定義として 1) 自覚的な記憶障害の訴えがある。2) 日常生活動作は正常。3) 全般的認知機能は正常。4) 年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在し、標準化された記憶検査で平均より 1.5 SD 以下。5) 認知症ではない。6) CDR のスコアは 0.5 とした<sup>1)</sup>。この MCI の概念への批判がいくつかありその主な論点は 1) この定義の MCI の有病率が約 4% と低く。そのうち年間 12% が認知症に移行するのでは認知症の年間発症率を説明できない<sup>6)</sup>。2) 病理学的な裏づけに欠ける。3) CDR0 であっても病理学的には AD の変化を認めることがある。4) 本人の自覚的な記憶障害はあてにならないことなどがあげられた。このうち 2) については病理学的な裏づけとなる論文が出ている<sup>7)</sup>。Petersen ら自身も 1999 年<sup>8)</sup> 2001 年<sup>9)</sup> と少しずつ MCI の概念を拡大しつつあり、Amnesic type: 健忘型、Multiple cognitive domains slightly impaired type: 複数の高次機能にまたがり軽微な障害があるが全体としては認知症といえないもの、Single non-memory domain impaired type: 記憶以外の高次機能領域であきらかな障害のあるものと MCI を subtype に分けている。このうち Amnesic type: 健忘型が従来の MCI に相当する。この健忘型のクライテリアを表 1 に示した。

国立長寿医療センター



病的状態の前段階

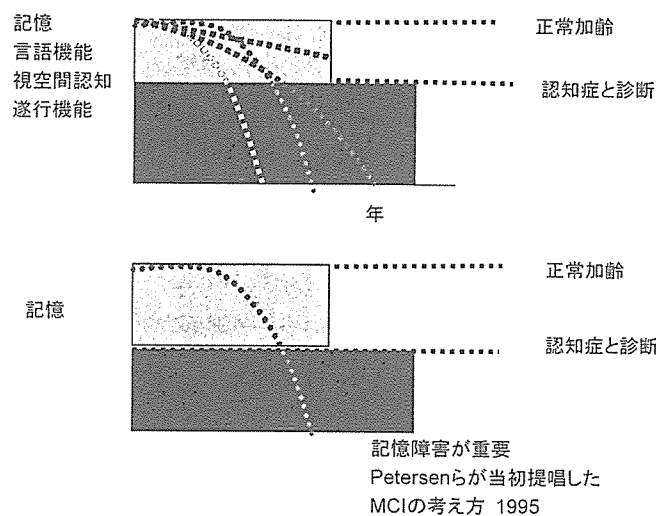


図1. 軽度認知機能障害の考え方の変遷

表1. 2001年 Petersen の amnesic MCI のクライテリア

- ・記憶障害の自覚、または情報提供者の証言がある
- ・全般的な認知機能は正常
- ・日常生活活動は正常
- ・認知症ではない
- ・記憶障害が年齢を考慮しても客観的に示される

表2. 2003 Key symposium (Stockholm) での MCI のクライテリア

- ・正常ではないが認知症でもない (DSM IV, ICD10 の認知症のクライテリアを満たさない)
- ・認知機能の低下 自ら かつ/または 情報提供からの報告があり  
客観的な認知機能検査でも障害が認められること
- ・客観的な認知機能検査上、年余にわたる認知機能低下の存在
- ・基本的な ADL は保たれており複雑な道具の使用障害が軽度

このような状況のなかで2003年9月にSwedenのStockholmでMCIに関するConsensus Meetingが行われ、その内容は2004年のJournal of Internal Medicineに掲載された<sup>10)</sup>。ここではMCIの臨床型のheterogeneityとその原因の多様性が強調された。可能性のある原因としては、変性性、血管性、代謝障害、外傷性、精神疾患、

その他があげられた。MCIと診断した後には記憶障害が存在するかどうかで2群に分かれ、記憶障害のある群ではさらに記憶障害のみなのか他の領域にも認知機能障害があるのかでamnesic MCIとmultidomain MCI am-

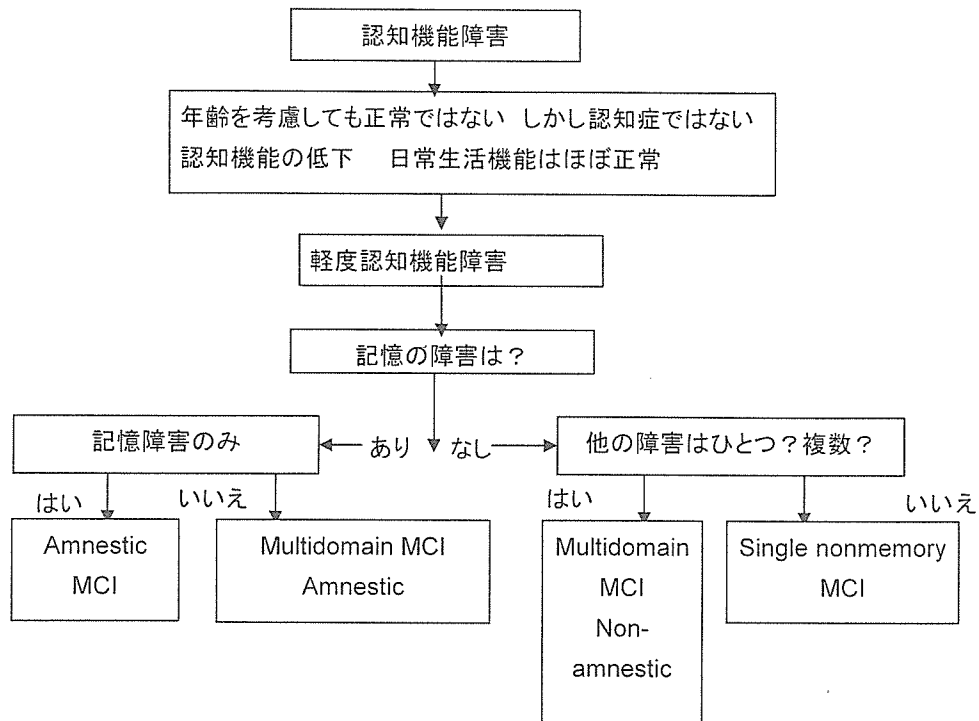


図2. MCIの病型分類のプロセス

表3. 画像関連論文のMCIの具体的な評価基準

著者	雑誌・発表年	内容	具体的な評価基準
Mosconi L et al <sup>11)</sup>	Neurology 2005	FDG-PET 海馬の代謝低下	MMSE>24 GDS=3
Rombouts SA et al <sup>12)</sup>	Neuroimage 2005	FMRIのBOLD低下よりも遅延が初期ADの診断に有用	MMSE>25 CDR 0.5
Johnson NA et al <sup>13)</sup>	Neuroradiology 2005	AD MCIに対するarterial spin-labeling MRIの検討	MMSE 24以上 CDR 記憶は0.5か1 記憶以外の2つ以上の分野が1でないことどの分野も1を超えない

Amnesticに分類される。一方記憶障害のない群では障害が単一の領域なのか複数あるかによって、multidomain MCI Non-amnesticとsingle nonmemory MCIに分類される。(図2)このシンポジウムにおいてもたとえば記憶障害の検査においてどのバッテリーを用いるのがよいのかといった、具体的な手段についての報告はなかった。MCIの診断基準を考える上で1)年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害の存在これを客観的に示すにはどのような評価尺度がよいのか。2)正常高齢者との境界をどのように設定するのかといった問題点が残っているように思われる。

## II. 最近の論文でのMCIの取り扱い方

それでは最近の論文では実際にMCIをどのような診断基準、あるいはどのような具体的なバッテリーを尺度として用いているのであろうか。2005年1-6月中旬までのMCIの論文数はPubMedで検索すると194件にものぼり、そのうち画像に関する論文は23件であった。そのうち入手可能な17編について検討したところ記載のなかった3編を除きいずれもPetersenのクライテリアを使用していた。(2001年7編、1999年5編、1996年2編)一方具体的な評価方法を示している論文は少なく6編のみであり、そのうち3編のみが具体的な評価基準まで

記載されていた。(表3) 文献<sup>11-13)</sup> 少なくとも画像関連の論文では具体的な評価基準が十分記載されていない。

### III. J-COSMIC (Japan Cooperative SPECT Study on assessment of Mild Impairment of Cognitive function) 研究における MCI の診断・登録基準

J-COSMIC 研究は長寿科学振興財団の指定研究として2004年(平成16年)に開始された。(研究代表者 福井大学米倉義晴)。認知症の早期診断における脳血流 SPECT の有用性を示すエビデンスを提示することを目的に開始された多施設共同研究である。その研究方法は1) 軽度認知機能障害患者を前向き登録し登録時に<sup>123</sup>I-IMP-SPECT を実施する。2) SPECT 診断を行いADを示唆する画像所見の有無を記載。3) 3年間の臨床経過観察にてAD進展例と非進展例を決定。4) 登録時 SPECT のAD予測診断能を算出する。J-COSMIC における対象は脳血流 SPECT 検査を実施可能な軽度認知機能障害患者である。その選択基準は1) Amnesic MCI 2) 明らかな神経疾患、精神疾患を認めない。3) 神経学的徴候を認めない。4) 精神医学的徴候を認めない。の4点である。amnesic MCI の定義は2001年 Petersen らの amnesic MCI のクライテリアを採用した。さらにこのクライテリアに対する操作的な基準として以下のようなツールを用いた。1) 記憶障害の自覚、または情報提供者の証言がある事の裏づけとして数井らが日本語版を作成した生活健忘チェックリストを用いた<sup>14)</sup>。2) 全般的な認知機能は正常であることの裏づけとしてMMSEが24点以上であることとした。3) 日常生活活動は正常であることの裏づけとしてCDRを用い、記憶の項目が0.5でありかつその他の下位項目はすべて0.5以下とした。4) 認知症ではないことの条件として、NINCDS-ADRDA の probableAD の基準を満たさないこととした。5) 記憶障害が年齢を考慮しても客観的に示されるために、WMS-R 論理的記憶Iが13点以下という操作的基準を設けた。このようにJ-COSMICにおいては具体的な操作的診断基準を用いたが登録時にはいくつかの問題点が生じた。ひとつはMMSE日本語版そのものに内在する問題でMMSEの地域差、年齢をどう考慮するかという点である。MMSEでは場所の見当識の設問に地方をきく問があるが北海道在住の被験者ではこの質問には答えられないことがある。また高齢者で比較的

学歴の被験者ではMMSE 24点以下でもMCIと考える問題のない例が存在する。もう一点はWMS-R 論理的記憶I 14-20点でも amnesicMCI と診断しておかしくない症例は存在する。70-74歳の75%はWMS-R 論理的記憶I 14点以上となるため13点以下であることを基準としたが、このような症例は今回の研究では対象から外れることとなる。

#### まとめ

これまでのべてきたように現在MCIの概念は拡散しつつある。すなわちその初発症状を記憶の障害だけでなく記憶以外の認知機能障害にまで広げていること、単独の病因だけでなく複数の病因を考慮すべきであるという方向に向きつつある。この考え方は確立した概念ではなく今後も流動的であり、変遷していく可能性が高い。そのためMCIを臨床研究の対象とする際にはMCIの定義を明確にしておく必要があり、可能な限り操作的な基準を設けて、どのような疾患群を対象にしたのか、具体的にどのような神経心理検査バッテリーを用いたかを明確にしておくことが重要であろう。

#### 文献

- 1) Petersen RC. (1995) Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 273, 1274-1278
- 2) Kral VA. (1962) Senescent forgetfulness; benign and malignant. *Can Med Assoc J* 86, 257-260
- 3) Crook TH, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. (1986) Age-associated memory impairment; proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health Workgroup. *Dev Neuropsychol* 2, 261-276
- 4) American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders (4<sup>th</sup> ed), Washington, D.C., APA
- 5) Levy R. (1994) Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 6, 63-68
- 6) Ritchie K, Touchon J. (2000) Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 355, 225-228
- 7) Morris JC, Strandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. (2001) Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58, 397-405
- 8) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. (1999) Mild cognitive impairment; clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56, 303-308
- 9) Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. (2001) Current concepts in mild cognitive impairment.

- Arch Neurol 58, 1985-1992
- 10) Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jeric V, Fratiglioni L, Wahlund L-O, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, De Leon M, Decarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, Van Duijn C, Visser P, Petersen RC. (2004) Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Int Med* 256, 240-246
  - 11) Mosconi L, Tsui WH, De Santi S, Li J, Rusinek H, Convit A, Li Y, Boppana M, de Leon MJ. (2005) Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. *Neurology* 64, 1860-1867
  - 12) Rombouts SA, Goekoop R, Stam CJ, Barkhof F, Scheltens P. (2005) Delayed rather than decreased BOLD response as a marker for early Alzheimer's disease. *Neuroimage* 26, 1078-1085
  - 13) Johnson NA, Jahng GH, Weiner MW, Miller BL, Chui HC, Jagust WJ, Gorno-Tempini ML, Schuff N. (2005) Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience. *Radiology* 234, 851-859
  - 14) 数井裕光, 綿森淑子, 本多留実, 時政昭次, 博野信次, 森悦朗. (2002) 日本版リバーミード行動記憶検査 (RBMT) の有用性の検討. *神経進歩* 46, 307-317



# もの忘れ外来における性差

Sex Difference in the Memory Clinic

鷺見 幸彦\*<sup>1</sup>

Yukihiko WASHIMI

服部 英幸\*<sup>2</sup>

Hideyuki HATTORI

三浦 久幸\*<sup>1</sup>

Hisayuki MIURA

\*<sup>1</sup> 国立長寿医療センター 外来診療部

\*<sup>2</sup> 国立長寿医療センター 機能回復診療部

## Key Words

認知症 (dementia), 性差 (sex difference), もの忘れ外来 (memory clinic)

## 1. 認知症における性差

### 1) 発症率・予後における性差

認知症全体の発症率 (incidence) においては多くの報告が女性に高いと報告しており、ことに高齢になるに従って女性の発症率が高くなる<sup>1-3)</sup>。仙台におけるMinamiらの報告では65歳以上の地域住民を対象にDSM III-R診断基準として検討した認知症の発症率は、65~69歳で1,000人あたり、男性5.0、女性8.7、70~74歳で男性9.3、女性8.2、75~79歳で男性20.7、女性24.4、80~84歳で男性31.3、女性40.5、85歳以上で男性68.9、女性96.9であった<sup>1)</sup>。

オランダにおける検討でも同様の結果が出ている<sup>2)</sup>。病型別に検討した報告では、スウェーデンでのデータで、アルツハイマー病 (AD) においては75歳以上のあらゆる年齢層で女性の発症率が高く、男性では80~84歳の群のみで発症率が高かった。また血管性認知症 (VaD) においては女性であることはリスクとならないことが示された<sup>4)</sup>。

清原は久山町のデータをもとに老年期認知症の病型別発症率を検討した。1985年の時点で認知症のなかった827人を1997年まで追跡し、認知症を発症した180例につ

いて検討した。その結果、年齢調整後の認知症発症率は、1,000人あたり男性15.6、女性15.9で差はなかったが、病型別の発症率ではADでは男性3.4に対し女性8.3、VaDでは男性9.7に対し女性7.3、その他の認知症では男性2.5、女性1.1であった<sup>5)</sup>。

CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) は、米国の21の大学のメディカルセンターがネットワークを形成した多施設のADに関する長期縦断疫学研究であり、その中にADの生存期間について検討した報告がある<sup>6)</sup>。1,036人を7年間経過観察し、332人の死亡例があった。平均生存期間は5.9年であったが、男性では5.7年であるのに対し、女性では7.2年であった。男性AD患者における70歳、75歳、80歳の生存期間は6.5年、5.5年、4.4年であり、一般の平均生存期間より明らかに短かった。この結果は人種や教育歴、結婚の有無には関係がなかった。

### 2) 治療における性差

エストロゲンには神経保護作用があることが知られており、認知症の予防効果、および治療効果があるのではないかと期待が持たれた。予防についてはZandiらは前向き研究で閉経後早期にホルモン補充療法を開始した群

ではADの発症が減少するが、高齢になってからホルモン補充療法を行うとかえって増加すると報告した<sup>7)</sup>。Shumakerらは65歳以上の女性を対象に、2,229人のホルモン補充療法群と、2,303人の対照群に対して5年間の前向き研究を行ったところ、ホルモン補充療法群ではADが40人発症したのに対し、対象群では21人の発症で相対危険度は2.05で治療群のほうが高いことを示した<sup>8)</sup>。これらの報告からは、エストロゲンを予防的に用いるならば閉経早期の比較的若い時期からの投与が必要となることが示唆されるが、その一方では血栓症の増加や乳癌のリスクを高めるといった別の問題点が浮上してくる。また、どの程度の期間使用すべきかについては、はっきりしておらず、コンプライアンスが保たれにくい。

治療効果については2000年以降無効とする報告が多い。Wangらは25人のAD患者と25人の対照群に結合型エストロゲン1.25mgとプラセボの二重盲検試験を12週間にわたって行い、認知機能および感情障害の検査(CASI, CDR, CIBIC-plus, Behave-AD, Hamilton Anxiety rating scale, Hamilton Depression rating scale)とSPECTによる脳血流の変化を調べたが、認知機能、うつスコア、脳血流のいずれも有意な変化は認められなかった<sup>9)</sup>。塩酸ドネペジルについては動物実験でその有効性に性差が存在する可能性が示唆されたが、臨

床的には性差の関与は否定的である。RigaudらはApoEのε4対立遺伝子の型や患者の性が塩酸ドネペジル療法に対する反応性の予測因子になるかどうかを、軽中等度のAD患者で検討した。遺伝子の型と性別が、塩酸ドネペジル投与前後のADAS-cog, MMSE, IADL, Clinical global impressionのスコアの差に影響するかどうかを検討したがいずれも有意な差はみられず、性差はドネペジルに対する反応性の予測因子とはならないとしている<sup>10)</sup>。

### 3) 介護, その他

カナダにおいてAD患者の介護で、女性の介護者と男性の介護者で介護負担に差があるかどうかを調べた報告がある<sup>11)</sup>。在宅の557人の介護者に対して、女性が女性のケアをした場合、女性が男性のケアをした場合、男性が女性のケアをした場合、男性が男性のケアをした場合についてその負担度を比較している。その結果、女性が男性をケアした場合に介護負担スケールが5.61高かった。これは、易怒性に代表される精神行動症状が出た際の負担感が大きいためという。

米国においてNursing homeに住むAD患者の性差について解析した報告がある<sup>12)</sup>。全体で4万9,607人がADと診断されており、67.9%が女性であった。女性はより高齢で寡婦の傾向がみられ、男性は結婚している例が多

表1 国立長寿医療センターもの忘れ外来の診療科別疾患内訳

	神経内科	精神科	老年科	総数	%
AD	268	212	26	506	58.8
MCI	47	28	7	82	9.5
血管性	26	28	3	57	6.6
DLB	10	6	4	20	2.3
FTD	13	9	1	23	2.7
CBD	5	0	0	5	0.6
PSP	7	0	0	7	0.8
精神疾患	38	5	1	44	5.2
正常	54	3	1	58	6.7
その他	48	5	5	58	6.7
計	516	296	48	860	

い。認知機能そのものには性差はほとんどなかった。男性の入居者はより行動症状を起こしやすく、女性は身体障害を起こしてADLを他人に依存することになる例が多かった。性差による合併症の罹患率には大きな違いがみられ、男性では心疾患、脳血管障害、悪性腫瘍、その他の生命を脅かすような慢性疾患（慢性閉塞性肺疾患やパーキンソン病など）が多い。一方女性では、甲状腺機能低下症や骨粗鬆症や関節炎が多く合併していた。また男性の入居者では、AD special care unitでケアを受ける率が高く、毎日の抗精神病薬の投与、気分、行動、認知機能低下に対する特別なプログラムを受けている率が高い傾向にあることが示された。

## 2. 国立長寿医療センターもの忘れ外来における性差

2000年以降全国に認知症専門外来が増加してきたのは、①AD患者の増加、②核家族化が進み認知症患者を在宅でかかえることが困難になったこと、③認知機能検査、画像診断、バイオマーカーの進歩による早期診断力の向上、④塩酸ドネペジルの発売による早期治療の有用性、などがその背景にあるものと考えられる。

当院においても2001年4月から「もの忘れ外来」として認知症専門外来を開設した。当初は週2回、午後の外来が空いている時間に神経内科医1名と精神科医1名の診療体制で開設したが、現在は月曜から金曜の午後と月曜、火曜、水曜の午前に拡大し、神経内科医4名、精神科医2名、老年科医1名で診療している。2005年3月ま

でに860人の新患を診療し、現在は1,000人を超えている。2005年3月までのもの忘れ外来受診患者の初診時診断を表1に挙げた。約60%がADであり、軽度認知機能障害（MCI）も含めると70%近くがADまたはその前段階であった（表1）。もの忘れ外来の男女比は1：1.8であり、64.3%が女性であった（図1）。

次に主な疾患の性差について検討した。前述のようにADについては女性が、VaDについては男性に多いという報告が多い。レビー小体型認知症（DLB）については男性に多いという報告が多く、1.5：1から3：1という報告がある<sup>13)</sup>。ADについては男性164例、女性342例であり受診者数で補正すると0.85：1で女性に多かった。MCIでは男性25例、女性57例であり0.8：1である。VaDは男性31例、女性26例であり、2：1と男性に多

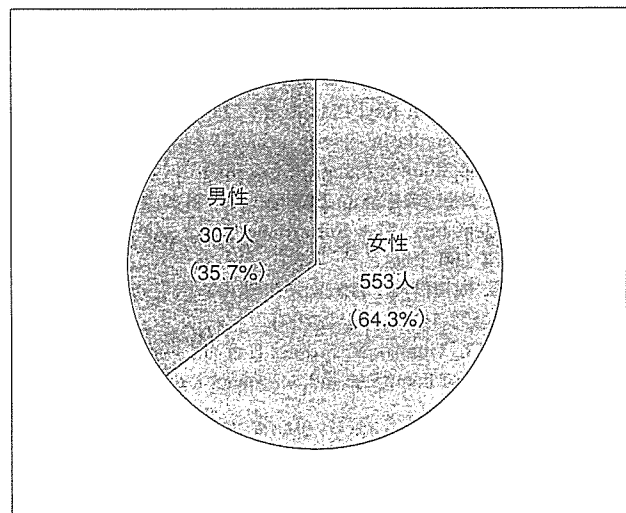


図1 もの忘れ外来の男女比

表2 当院もの忘れ外来における主要疾患の男女比

	総数	男性	女性	男女比
AD	506	164 / 307	342 / 553	0.85 : 1
MCI	82	25 / 307	57 / 553	0.8 : 1
VaD	57	31 / 307	26 / 553	2 : 1
DLB	20	10 / 307	10 / 553	1.5 : 1
FTD	23	13 / 307	10 / 553	2 : 1

AD : Alzheimer disease  
MCI : Mild cognitive impairment  
VaD : Vascular dementia

DLB : Lewy body dementia  
FTD : Fronto temporal dementia

い。DLBは男性10例，女性10例であり，1.5：1で男性に多く，前頭側頭型認知症（FTD）は13例と10例で2：1と男性に多かった（表2）。これらの結果は，ADとその前段階が多いと考えられるMCIでは女性に多く，血管性の認知症やその他の変性性認知症では男性に多いという従来の報告と合致した結果であった。

### 3. まとめ

もの忘れ外来では「もの忘れ」記憶障害を主訴に受診することが多いためにADの頻度が高い。このようなやや特殊な条件下ではあるが，性差に関しては一般の認知症の特徴が同様に発現している。認知症の治療法やケアについての性差は重要な問題であり，ことにケアについての性差は重要であるが，意外に意識されていない。今後この面での大規模な検討が必要であろう。

#### 参考文献

- 1) Minami Y, Tsuji I, Keyl PM, et al : The prevalence and incidence of dementia in elderly urban Japanese : The Sendai Longitudinal Study of Aging. *J Epidemiol* 13 : 83-89, 1993.
- 2) Ott A, Breteler MMB, van Harskamp F, et al : Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 147 : 574-580, 1998.
- 3) 鷲見幸彦, 太田壽城 : 痴呆疾患に関する医療経済的検討. *老年医学会雑誌* 41 : 451-459, 2004.
- 4) Fantiglioni L, Viitanen M, Strauss E et al : Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease : Incidence

data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology* 48 : 132-138, 1997.

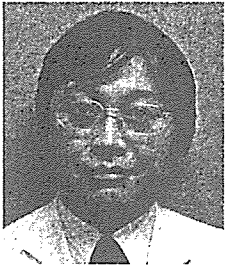
- 5) 清原裕 : 痴呆の疫学的事項-久山町疫学調査. *日本臨床増刊号 痴呆症学* 3 : 133-137, 2004.
- 6) Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G, et al : The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part XIV : Demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 46 : 656-660, 1996.
- 7) Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al : Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women. *JAMA* 288 : 2123-2129, 2002.
- 8) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al : Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The women's health initiative memory study ; A randomized controlled trial. *JAMA* 289 : 2651-2662, 2003.
- 9) Wang PN, Liao SQ, Liu CY, et al : Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD : A controlled study. *Neurology* 54 : 2061-2066, 2000.
- 10) Rigaud A-S, Traykov L, Latour F, et al : Presence or absence of at least one  $\epsilon$  4 allele and gender are not predictive for the response to donepezil treatment in Alzheimer's disease. *Pharmacogenetics* 12 : 415-420, 2002.
- 11) Bedard M, Kuzik R, Chambers L, et al : Understanding burden differences between men and women caregivers : the contribution of care-recipient problem behaviors. *Int Psychogeriatr*. 17 : 99-118, 2005.
- 12) Buchanan RJ, Wang S, Ju H, et al : Analysis of gender difference in profiles of nursing home residents with Alzheimer's disease. *Gender Med* 1 : 48-59, 2004.
- 13) Galasko D : Lewy Body Dementia In Evidenced-based Dementia Practice. (ed. Qizilbash N, Schneider L, Chui H, et al), Blackwell Oxford, p290, 2002.



# Alzheimer病：介護の現状と問題点

— 認知症介護における医師の役割

Care and medical support for the person with Alzheimer's disease



鷺見 幸彦

Yukihiko WASHIMI

国立長寿医療センター外来診療部

◎ここ数年、認知症のケアは個人から地域全体によるケアへと大きく変化しつつある。このような状況下で医師の認知症への対応も変化を求められている。認知症においては医師あるいは医療サイドだけでは対応は困難であり、福祉や行政との連携が必要となる。かかりつけ医としては早期段階での発見・気づき、専門医療機関への受診誘導、一般患者として日常的な身体的対応、健康管理、家族の介護負担、不安への理解、地域の認知症介護サービス諸機関との連携などが求められる。専門医療機関では認知症の鑑別診断、うつやせん妄、精神行動症状の治療、身体合併症を起こして入院が必要になった際の受け入れと治療が中心になる。地域包括支援センターを拠点とする地域包括支ケアシステムを念頭におき、今後の認知症のケアについて、医療と福祉の連携、医師の果たすべき役割、また現在考えられている問題点と検討課題を概説した。



Alzheimer病, 認知症, 介護, 医療と福祉の連携, 地域ネットワーク, かかりつけ医

ここ数年、認知症のケアは個人から地域全体によるケアへと大きく変化しつつある。その背景には、認知症患者が今後爆発的に増加することが予測されること<sup>1)</sup>、介護保険制度の開始により認知症介護に関する議論の高まりや啓発活動によって、認知症は家族だけのケアから社会全体で支え介護サービスを中心に第三者の力を借りるという方向へ考え方が変わってきていることがあげられる。このような状況下で医師の認知症への対応も変化を求められている。

本稿では、平成 18 年度(2006)から施行されたあらたな介護保険制度改革のなかで示されている、地域包括支援センターを拠点とする地域包括支ケアシステムを念頭におき、今後の認知症のケアについて、医療と福祉の連携、医師の果たすべき役割、また現在考えられている問題点と検討課題を提示する。

## 認知症ケアの医療と福祉の連携モデル

杉山らが川崎市で 1980 年代から行ってきたよ

うな先駆的な試みもあるが<sup>2)</sup>、1990 年代になってから各地で医療と福祉の連携が構築されはじめた。地域ケアといっても東京や大阪といった大都市圏と、地域の中核都市や町のレベル、人口過疎

サイド  
メモ

### 環境エンリッチメント

Alzheimer 病をはじめとする神経変性疾患の発症には遺伝的要因と環境因子が関係することが推測される。Lazarov らは Alzheimer 病モデルマウスで、餌と水しかないケージで飼育した場合よりも回し車やトンネルといった遊び道具を備えた環境のほうが、凝集 Aβ40 が約 90%、Aβ42 が約 50%低下し、nepriylisin も非トランスジェニック野生型マウスと同等になったと報告した。この報告では 3 週目に環境エンリッチメントの状況にしており、ヒトにあてはめるならば若いうちにこのような環境にさらす必要があることになる。ヒトではどのような環境がエンリッチに値するのか課題であるが、Alzheimer 病の予防を考えるうえで興味深い結果である。

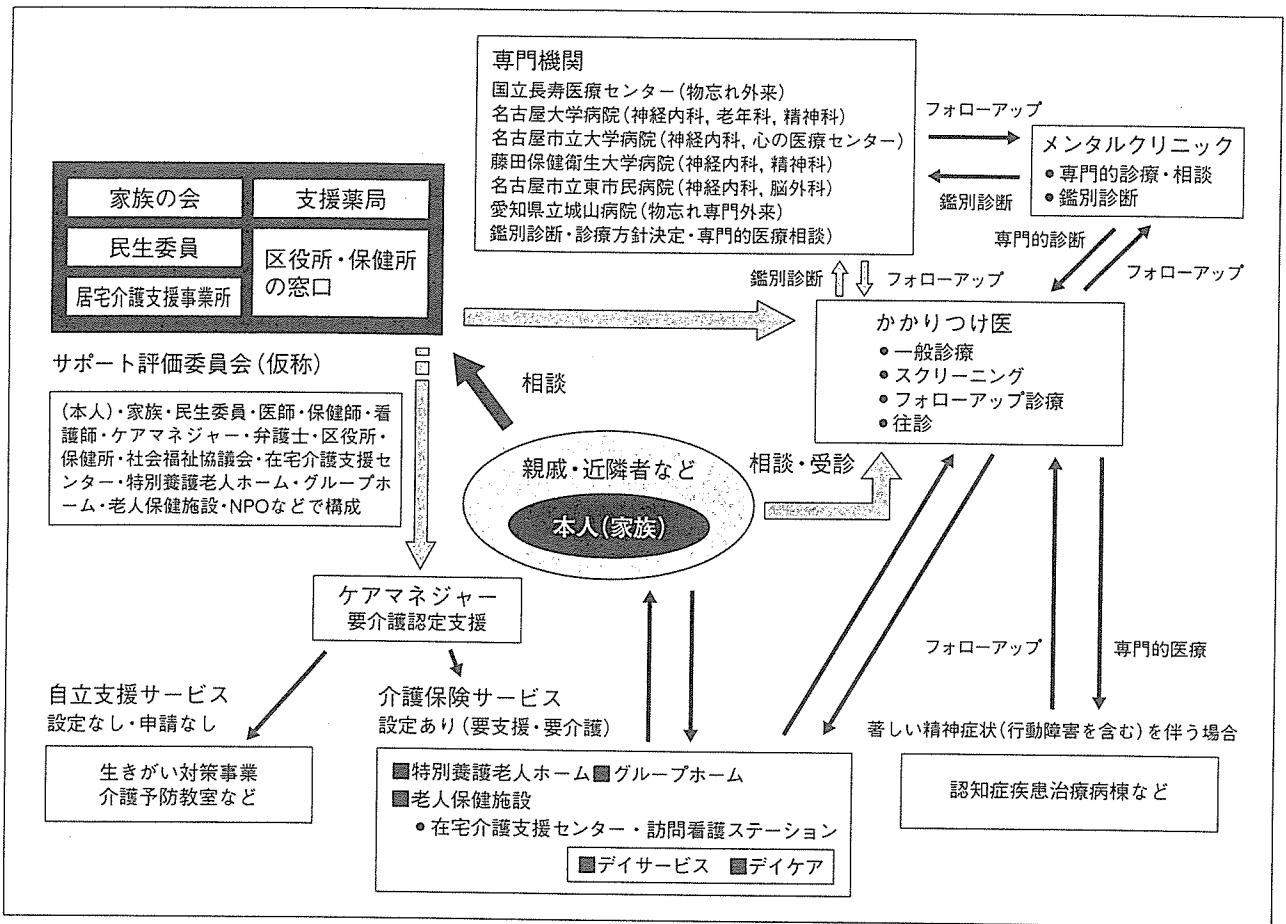


図 1 名古屋千種区認知症高齢者メディカル・ケア・サポートネットワーク<sup>4)</sup>

の地域では、その地域ケアの形態や問題点が異なるのは当然と考えられる。ここでは、これまでにわが国で試みられてきた代表的な地域ケアの例を示す。

大都市型の地域ケアの形態としては認知症に限定してはいないが、北九州市の構造様式が知られている<sup>3)</sup>。北九州市では政令市ではもっとも高い高齢化率(18.9%, 2000年9月)を背景に、市民や地域の保健・医療・福祉関係者の協力を前提として総合的な“高齢社会対策”を策定した。137ある小学校区域をひとつの単位として、それを7つの行政区レベル、市レベルの拠点が支える保健・医療・福祉ネットワークを構築した。

名古屋市<sup>4)</sup>においても試みは開始されている。名古屋市のモデルの概要を図1に示す。これらの地域では区の単位で連携がはかられており、地域の医師会がカバーしている範囲と一致している。

都市型の構造様式としては大津市の試みが知られている。滋賀県ではすでに1990年代のはじめか

ら、滋賀県立成人病センターが中心となってネットワークづくりを行ってきたが<sup>5,6)</sup>、2000～2003年にかけて大津市において“痴呆性老人地域ケア整備事業”を立ち上げた。その内容は、普及・啓発、医療体制整備、認知症ケア体制整備、ケースカンファレンス、権利擁護体制整備に大別される。藤本はこの経験からいくつかの地域ケア構築のポイントを指摘している<sup>7)</sup>。第1はかかりつけ医の役割であり、受診しやすいことから認知症の窓口としての重要性が高いことを指摘した。この段階で“年のせい”や“気のせい”で片づけてしまうと専門医への受診は大きく遅れることになる。そのためには認知症の初期症状をよく理解して早期発見の窓口であるという自覚が必要になる。第2は専門医の役割、第3はかかりつけ医と専門医の連携、第4は認知症ケアの受け皿とその質の確保である。早期発見しても受けられるサービスが少ないと、早期受診・診断の意味がなくなる。第5は啓発活動の重要性で、認知症の早期発見・早期対応とし

てなによりも重要であるとしている。この大津モデルは都市型の構造様式として意義が大きい。

一方、東北大学の栗田らは1990年半ばから、宮城県北西部の地域を中心に地域連携システムを構築した<sup>8,9)</sup>。このシステムは1997年から宮城県の事業として採用され、2002年までに仙台を除く県内すべての保健福祉事務所管内で実施されるようになった<sup>10)</sup>。この地域は過疎化と高齢化が著しい地域であり、独居率が高く、専門医療機関が少ないなど、大津市とは別の問題点があげられている。この取組みは高齢過疎地域での地域ケアの構造様式として意義が大きい。

### 認知症の医療と福祉の役割分担と連携

国立長寿医療センターと地域の関連施設や医師会が中心となって、認知症の医療と福祉の役割分担と連携を調査した。具体的には、認知症患者の重症度、あるいは問題行動の有無に応じて、診断、治療、介護をどのような医療機関、福祉施設のどこにどのレベルの患者が存在するのか、また連携上どのような問題があるのか調査した<sup>11)</sup>。

2001年4月～2004年12月に国立長寿医療センターのもの忘れ外来を受診した大府・東浦地区の認知症患者の家族130名にアンケート調査を行った。介護度は2～3が多いが、未申請も23.7%にみられた。未申請の例は軽症例が多かった。何らかの施設に入所していたのは25%で、75%は自宅で生活していた。入所者は要介護度が3を越すと急速に増加し、要介護度4以上では69.2%が自宅以外の施設に入所していた。要介護度2から3に上昇すると、介護困難の理由として徘徊、尿便失禁が増える。また、これらの症状がでている患者では施設・病院への入所率が高い。

同時期に、知多郡医師会における認知症高齢者の現状調査に資するためのアンケート調査を行った。大府市、東浦町の医院および病院51施設に送付し、28施設から回答を得た。在宅認知症高齢者の診療経験の有無に対して“あり”と答えた施設は16施設(57%)であった。“施設入所後に患者はかかりつけ医に戻ってきますか”という質問に対し、“戻ってくる”という回答は半数であり、紹介されたり入所するとかかりつけ医に戻らない状況

にある。在宅でみている認知症高齢者数は1～5人が10施設で最多であり、6～10人が4施設で、これに次いだ。病院で31～50人の施設と51～100人の施設があり、最大240人程度が通院していた。

さらに、大府東浦地域にある介護老人保健施設2施設、介護老人福祉施設3施設の施設長に対してアンケート調査を行った。入所中の認知症老人日常生活自立度Ⅱ以上の患者は493名。診断がついているかどうかに関しては30%から90%と施設格差が大きかった。“入院が必要と思われるときに受け入れ医療機関がなく死期が早まった例があるか”との問いに、特養3施設のうち1施設、老健2施設のうち1施設で“ある”という回答が得られた。入所継続困難症例への対応では、“自施設で対応するかかかりつけ医に連絡し検討する”が多くみられた。大府市・東浦町の65歳以上人口は約15,000人であり、65歳以上の認知症の有病率が5%前後であることを考えると、この地域には約750人の認知症患者がいるものと推定される。

今回の調査では概算700～800人の認知症患者に調査できており、この地域の認知症患者をカバーしているものと考えられた。今回の調査から、①介護度が高くなるにつれて入所の率は高く、要介護3以上で入所が増加する、②入所のきっかけは徘徊、尿便失禁、③介護認定を受けていない例が約1/4にみられたが比較的軽症例が多い、などが明らかとなった。これらを総括すると、おおむね重症度に即した入所が行われていると考えられた。今後の課題は連携面にあり、身体合併症を生じた際の連携、かかりつけ医への逆紹介などの問題がある。現在、知多郡医師会と長寿医療センターが中心となって知多郡認知症総合支援ネットワークを構築しつつあるが、福祉施設とのネットワーク形成が今後の課題である。

### かかりつけ医の役割

図2に示したように、地域ネットワークにおける医師の役割はきわめて重要かつ多様である。認知症ネットワークかかりつけ医には、①早期段階での発見・気づき、②専門医療機関への受診誘導、③一般患者として日常的な身体的対応、健康管理、④家族の介護負担、不安への理解、⑤地域の認知

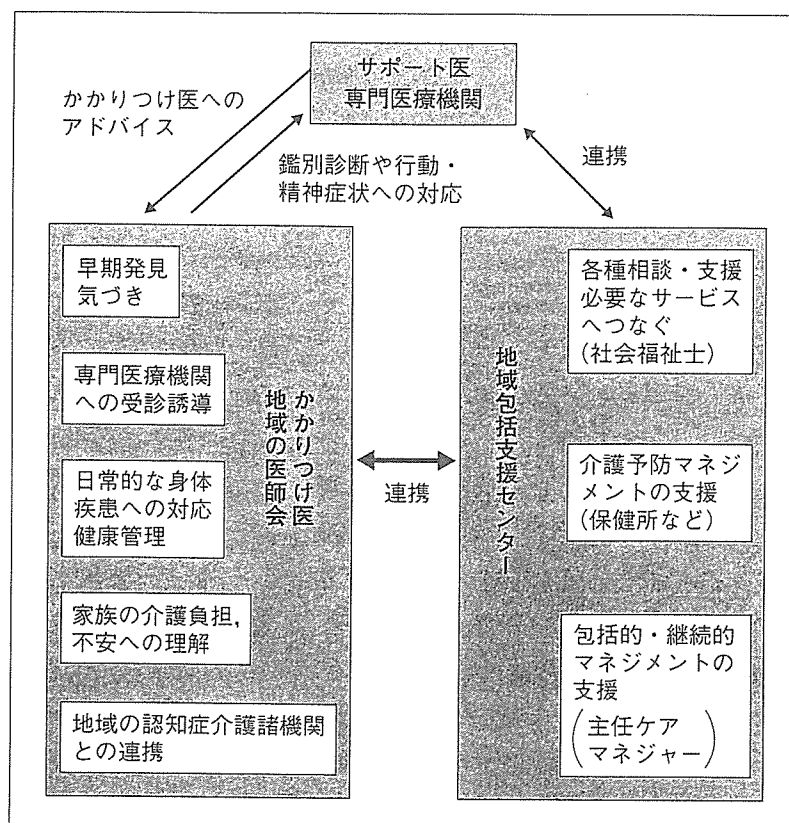


図 2 かかりつけ医が参画した早期からの認知症高齢者支援体制

症介護サービス諸機関との連携、などの役割が期待される。一般にはかかりつけ医という用語の定義に明確なものはないが、認知症ネットワークにおけるかかりつけ医とは、勤務形態(病院か診療所か)や診療科に関係なく、地域において認知症患者の医療を含めた生活全般の相談ができる医師をいう。

### 1. 早期段階での発見・気づき

認知症を早期に発見することの意義として、つぎのことがあげられている<sup>12)</sup>。

- ① 本人および家族の両者に対して認知症は病気であるという意識と、治療により進行抑制や改善する認知症があるという希望をもたせることができる。家族や介護者が認知症の行動障害に対する対応方法や公的福祉制度への知識を得ることで、介護が容易になり虐待が減る。
- ② 医師は、早期診断・早期治療を通じて認知症の症状の改善や進行抑制、日常生活の指導が可能となり、治療意欲が生じる。
- ③ 行政は、医療費の削減が可能となり医療経済効果が期待できる<sup>13)</sup>。

2003年に本間らが行った調査では、家族が相談した際に否定的な対応(家族がもの忘れなどで相談した際に、歳のせいと片づけてしまう、治らないので仕方がないといった対応)が初診時の医師の30%近くにみられていた<sup>14)</sup>。また、神経内科や脳外科でMRIをとってもらったが異常なしといわれたので放置していたという訴えも多い。しかし、一般診療のなかで、初期の認知症に気がつくことはかならずしも容易ではなく、技術を要する。短い診療時間内に外来を受診した高齢者すべてに長谷川式簡易認知症スケールやミニメンタルテストを行うことは困難であり、妥当ではない<sup>15)</sup>。高齢者の診療では観察式の初期認知症観察リストを念頭において<sup>16)</sup>、認知症の可能性をつねに意識することが必要であり、受付事務や看護師などからの情報も重要である。

### 2. 専門医療機関への受診誘導

認知症が疑われた場合にどのような病型なのかを確定することは、治療方針、経過を考えるうえで重要である。また、専門医療機関を受診することによって入院が必要となる事態に対しての連携の糸口となる。



### 3. 一般患者として日常的な身体的対応, 健康管理

認知症専門外来では日常的な身体的対応, 健康管理は逆に不十分である。高血圧の管理, 糖尿病の管理など, いわゆる生活習慣病の管理はかかりつけ医で行う。

### 4. 家族の介護負担, 不安への理解

認知症患者の家族の負担は大きい。進行した時期には肉体的な負担も大きくなるが, 初期から中期の日常生活に大きな支障がないがさまざまな遂行障害が出ている時期には相手や時間によって発揮できる能力が変動し, 周辺の理解が得られず, 介護者を振り回し, 介護者の精神的な負担がきわめて大きい。介護者自身も, “わざとやっているのではないか”と疑心暗鬼になっていることも多い。

介護者のおかれているこのような状況を複雑な家族関係のなかで理解し, 共感的に介護者を支える必要がある。

### 5. 地域の認知症介護サービス諸機関との連携

かかりつけ医と地域包括センターとの連携が必要となるのは, ①かかりつけ医が早期の認知症と気づいた場合で患者が独居やさまざまな理由で介護者が存在しない場合, ②専門医療機関での診断や治療が必要と判断したがその地域の専門医療機関の情報がない場合, ③かかりつけ医が介護サービスの活用をはかったほうがよいと判断した場合, ④逆に地域包括医療センターから住民が認知症ではないかと相談や連絡を受けた場合, が想定される。図1で示したように, 在宅介護支援センター(地域包括支援センター)のケアマネジャーとの連携は認知症診療においてきわめて重要であるが, 現状ではこの両者を連携させる具体的なツールが欠けている。藤本らの“滋賀認知症ケアネットワークを考える会”では毎月, かかりつけ医, 専門医, 一般病院勤務医と介護スタッフ, ケアマネジャー, 行政職と合同の勉強会を行っており, ひとつの方向性を示している<sup>17)</sup>。このように大規模な形式ではなくとも, ケアマネジャーや介護スタッフとの小さなミーティングの積み重ねが必要と考えられる。

このような状況下で医療と福祉の連携を推進するためには, かかりつけ医にいつそうの知識と技

術が必要となる。厚生労働省では平成16年度(2004)老人保健事業推進費等補助金による事業として“地域における認知症性高齢者の早期発見・対応のあり方に関する調査研究事業”を立ち上げ, “認知症患者の増加に対応したかかりつけ医の対応向上研修のあり方に関する研究会”を発足させた<sup>18)</sup>。その目的は, かかりつけ医の認知症対応向上のための研修のあり方や, かかりつけ医の診療および地域における役割を支援サポートする認知症診療に習熟した医師との連携方法およびシステムのあり方などについて幅広く検討し, 合わせて研修のモデル事業を実施することである。

## 専門医の役割

専門医療機関のおもな役割は3つある。第1は認知症の鑑別診断を行うことであり, 第2に経過中起こってくる, うつやせん妄の治療を行うことである。第3は身体合併症を起こして入院が必要になった際の受け入れと治療である。

### 1. 認知症の診断

画像診断の進歩<sup>19)</sup>から認知症の早期診断や鑑別診断がある程度可能となってきた。また, 病型によって治療方針や今後の経過を予測することも介護者には大きな情報となる。たとえば, Lewy小体型認知症とわかっていれば, 精神行動症状が起こった際の薬物療法が慎重になると思われるし, 前頭側頭型認知症であればつねに精神行動障害の出現の可能性を考えておかなければならず, 適切な収容施設を早くから検討する必要がある。また, 甲状腺機能低下症やビタミン欠乏といった治療可能な認知機能低下を鑑別し見逃さないようにすることが求められる。

### 2. うつ・せん妄の治療, 身体合併症を起こした際の受け入れと治療

これらとともに, 専門医のいる施設で診断治療方針を決定することが望ましい。

認知症患者が骨折や肺炎, 脳血管障害といった身体合併症を併発して入院すると, せん妄や徘徊, 大声興奮, 点滴ラインの引き抜きといった精神行動症状を起こし, 治療困難になる場合がある。急性期病院で認知症の専門医がいないと対応困難となり, 早期に退院を勧告されたり, 入院そのもの

を忌避されることすらある。著者らはかつて、東海・北陸地方医務局管内国立病院・療養所における認知症患者の実態に関する研究を行った<sup>20)</sup>。東海・北陸地方医務局管内の24施設についてアンケート調査し、認知症患者を専門に診療する医師のいる施設とない施設では診療内容に大きな隔たりがあるという結論を得た。

このなかで専門医がいない施設では、外来に認知症患者が受診した際の対応について、13施設中10施設は専門医のいる病院に紹介すると返答していた。しかし、それらの施設の入院患者のなかで認知症を有する患者の割合を尋ねると8施設で10%以下であるが、4施設では10~50%であり、50%以上と答えた施設も1施設存在した。入院管理困難となる理由は徘徊、せん妄、興奮が多かった。急性期病院における標準化された認知症患者への対応は確立されておらず、今後の課題である。また、急性期病院も医療と介護の連携により強く関心をもち機能強化をはかるべきである。

### ● よりよいケアに向かって今後なにが必要か

最後に繰り返しになるが、よりよいケアに向かって今後なにが必要か、なにが問題となっているのかを表1にまとめた。認知症のケアにおいて家族支援はきわめて重要であるが、標準的な家族支援の方法や家族支援プログラムの開発は十分とはいえない<sup>21,22)</sup>。一方でケアスタッフについては、ケアの質の評価法や介護スタッフのストレス調査と対策が求められる<sup>23,24)</sup>。在宅療法と地域連携についてはこれまで述べてきたように、①認知症患者の重症度と生活の場の適応性、②在宅認知症患者の地域における情報共有システム、③身体合併症発症時の一般病院での対応システム、④認知症患者の日常生活制限に関する検討、が必要であろう。また、特殊な病態のケアとして、FTDや若年性認知症のケア、尿便失禁の治療とケアが問題となる。終末期ケアは認知症に限定された問題ではないが、大きな課題である<sup>25,26)</sup>。

医師も含めた認知症スタッフの教育は端緒にすぎたばかりであり、今後の継続が必要である。また、すべての医療介護行為の医療経済的側面での検討はつねになされるべきであり、限られた財源

表1 介護・ケアに関する問題点、今後の研究課題

1. 家族支援
1) 家族支援の方法
2) 家族支援プログラムの開発
2. ケアスタッフ
1) ケアの質の評価法
2) 介護スタッフのストレス調査と対策
3. 在宅療法と地域連携
1) 認知症患者の重症度と生活の場の適応性
2) 在宅認知症患者の地域における情報共有システム
3) 身体合併症発症時の一般病院での対応システム
4) 認知症患者の日常生活制限に関する検討
4. 特殊な病態のケア
1) FTDのケア
2) 若年性認知症のケア
3) 尿便失禁の治療とケア
5. 認知症の終末期ケア
6. 認知症スタッフの教育
7. 医療経済的側面での検討

を効率よく運用することが求められる。

### 文献

- 1) 高齢者介護研究会：2015年の高齢者介護。厚生労働省老健局総務課，2003，pp.72-75.
- 2) 杉山孝博：老年精神医学雑誌，7：613-618，1996.
- 3) 舟谷文男：ジェロントロジーニューホライズン，14：217-221，2002.
- 4) 柴山漢人：明日の臨床，17：37-47，2005.
- 5) 藤本直規・他：老人性痴呆一地域ケアの実践に向けて（琵琶湖長寿科学シンポジウム実行委員会編）。医歯薬出版，1993，pp.79-87.
- 6) 大津市痴呆性老人地域ケア整備事業報告書，2002.
- 7) 藤本直規・他：Gerontology，15：41-48，2003.
- 8) 栗田主一：老年精神医学雑誌，10：339-346，1999.
- 9) 栗田主一：老年精神医学雑誌，13：1175-1184，2002.
- 10) 栗田主一：臨床看護，31：1193-1196，2005.
- 11) 鷺見幸彦・他：痴呆患者の医療と福祉の役割分担と連携に関する地域モデル構築と検証。平成17年度厚生労働科学研究費補助金総合研究報告書，2005.
- 12) 宮永和夫：日本老年医学会雑誌，42：40-41，2005.
- 13) 鷺見幸彦，太田壽城：日本老年医学会雑誌，41：451-459，2004.
- 14) 本間 昭：老年精神医学雑誌，14：573-591，2003.
- 15) Brogaty, H. et al.: Alzheimer Dis. Assoc. Disord., 12：1-13，1998.
- 16) Hopman-Rock, M. and Staats, P.G.: Int. J. Geriatr. Psychiatry, 16：406-414，2001.
- 17) 藤本直規・他：Progress in Medicine，10：87-91，2004.
- 18) (財)日本公衆衛生協会：認知症患者の増加に対応したかかりつけ医の対応向上研修のあり方に関する研究会報告書，2004，p.3.
- 19) Minoshima, S. et al.: Ann. Neurol., 42：85-94，1997.

- 20) 鷺見幸彦：東海・北陸地方医務局管内国立病院，療養所における痴呆患者の実態に関する研究，長寿医療共同研究報告書，2004，p.75.
- 21) Hebert, R. et al. : *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.*, 58B : S58-S67, 2003.
- 22) 尾野内直美：老年精神医学雑誌，15 : 949-955, 2004.
- 23) 水野 裕：老年精神医学雑誌，15 : 1384-1391, 2004.
- 24) 藤本直規：痴呆症学 3—高齢社会と脳科学の進歩，日本臨床社，2004，pp.367-372.
- 25) 別所遊子・他：日本公衆衛生誌，52 : 865-873, 2005.
- 26) 原 健二：LTC, 37 : 52-57, 2003.

\* \* \*

厚生労働科学研究費補助金・長寿科学総合研究事業

MCI を対象とするアルツハイマー病の

早期診断に関する多施設共同研究

(Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease – Japan)

## 実 施 計 画 書

平成17年10月

SEAD-Japan