

図5 長期経管栄養を行っている重症心身障害児における黒コショウ精油嗅覚刺激による経口摂取回復¹⁾

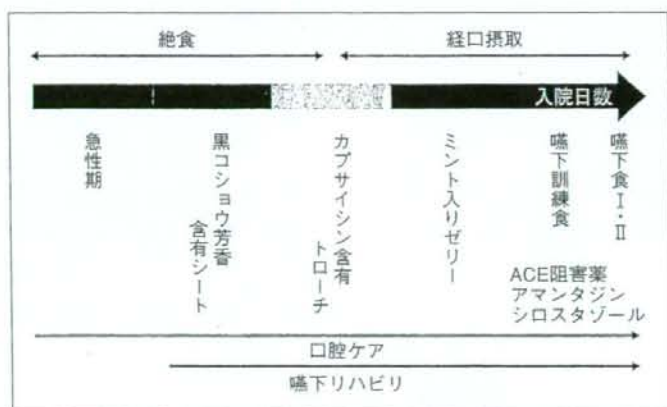


図6 科学的・効果的な誤嚥性肺炎食止め患者の食事再開プロトコール

をファースト食として食していただく。これを無事摂食できるようであれば、嚥下訓練食、嚥下食の摂取、また ACE 阻害剤などの内服をさせる。これらの過程は口腔ケアおよび嚥下リハビリテーションとともに行う。嚥下リハビリテーションの過程においてはある程度の認知機能を要することが多く、途中で「リハビリテーションにのらない」と中止になることも多々ある。これらの薬理的アプローチによる摂食再開法は、いままであきらめていたような高齢者にも応用でき、また、胃瘻造設患者にも食の楽しみを取り戻せるチャンスを与える。

実際の臨床現場において

いくら誤嚥予防を行っても、抗精神病薬の内服薬が誤嚥の原因になっていることも多い。抗精神病薬はなるべく中止し、せん妄などが認められる患者の場合は偽アルドステロン症の発症に注意しながら抑肝散を投与する。最後に、誤嚥予防にはメディカルとしてのアプローチだけでは不十分で、看護・介護的アプローチが鍵である。診療の際には介護者への教育が必須である。

文献

1) Teramoto, S. et al.: High incidence of aspiration

- * pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **56**: 577-579, 2008.
- 2) Yamaya, M. et al.: Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **49**: 85-90, 2001.
- 3) Okamura, N. et al.: Aspiration pneumonia and insular hypoperfusion in patients with cerebrovascular disease. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **52**: 645-646, 2004.
- 4) Kanda, A. et al.: A combinatorial therapy for pneumonia in elderly people. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **52**: 846-847, 2004.
- 5) Watando, A. et al.: Effect of temperature on swallowing reflex in elderly patients with aspiration pneumonia. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **54**: 2143-2144, 2004.
- 6) Ebihara, T. et al.: Capsaicin troche for swallowing dysfunction in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.*,

- 53**: 824-828, 2005.
- 7) Ebihara, T. et al.: Effects of menthol on the triggering of the swallowing reflex in elderly patients with dysphagia. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **62**: 369-371, 2006.
- 8) Yoshino, A. et al.: Daily oral care and risk factors for pneumonia among elderly nursing home patients. *JAMA*, **286**: 2235-2236, 2001.
- 9) Yoneyama, T. et al.: Oral care and pneumonia. *Lancet*, **354**: 515, 1999.
- 10) Ebihara, T. et al.: A randomized trial of olfactory stimulation using black pepper oil in older people with swallowing dysfunction. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **54**: 1401-1406, 2006.
- 11) Munakata, M. et al.: Olfactory stimulation using black pepper oil facilitates oral feeding in pediatric patients receiving long-term enteral nutrition. *Tohoku J. Exp. Med.*, **214**: 327-332, 2008.

●お知らせ●

■千里ライフサイエンスセミナー

「細胞の計算メカニズム: ES細胞からニューロンまで」

会期: 平成21年3月16日(月)10:00~17:30

会場: 千里ライフサイエンスセンタービル5階
ライフホール

着眼点: 脳科学と分子・細胞生物学は互いに影響を与えながらも独自の発展を遂げてきた。本セミナーでは、これらの研究分野によって明らかになった「脳」と「細胞」の計算能力とその実現機構について、物理スケールを超えた共通性と多様性を議論する。特に、1)「脳」と「細胞」はそれぞれどれくらい賢いのか、2)細胞にも脳のような記憶や学習則はあるのか、3)脳の学習能力に対する遺伝的プログラムの寄与、などについて分子・細胞生物学的な観点、脳科学的な視座から、徹底討論する。

コーディネーター: 理化学研究所発生・再生科学総合研究センター 上田泰己

沖縄科学技術研究基盤整備機構 銅谷賢治

プログラム:

- ES細胞: 細胞記憶の喪失と多能性
理化学研究所発生・再生科学総合研究センター
丹羽仁史
- 脳の発達におけるノンコーディングRNAを介したゲノム記憶
京都大学大学院理学研究科 今村拓也

3. 細胞の環境予測・感知システムとしての体内時計・体内カレンダー

理化学研究所発生・再生科学総合研究センター
上田泰己

4. スパイクタイミング依存性シナプス可塑性による学習

東京大学大学院理学系研究科 黒田真也

5. シナプスから核へ、そして核からシナプスへのシグナル伝達

東京大学大学院医学系研究科 尾藤晴彦

6. 行動学習の計算理論と細胞の可塑性メカニズム
沖縄科学技術研究基盤整備機構 銅谷賢治

7. パネルディスカッション

定員: 300名

参加費: 無料

申し込み要領:

- 氏名、勤務先、〒所在地、所属、電話およびFAX番号を明記の上、郵便、FAXまたはE-mailで下記宛にお申し込み下さい。
- 事務局より参加証を送付します。
- 参加証は、セミナー開催当日、受付で提示ください。

問合せ先: (財)千里ライフサイエンス振興財団セミナーY5事務局

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル20階

TEL: 06-6873-2001, FAX: 06-6873-2002

E-mail: tkd@senri-life.or.jp

特集：後期高齢者に活かす老年症候群の診断・治療・ケア

各論

3. 主要な老年症候群の診断，治療とケア

3) 誤嚥

海老原孝枝

海老原 覚

3. 主要な老年症候群の診断, 治療とケア

3) 誤嚥

SUMMARY

「後期高齢者を診たら、背後に誤嚥あり」で、診療に臨むことが肝要である。一般的な高齢者の誤嚥は、咽喉頭の器質的な病態が原因であるというよりも、脳あるいは消化管に起因する、神経の知覚や伝達の障害といっても過言でない。であるから、誤嚥の予防あるいは治療は、神経に対するアプローチがカギとなる。そして、そのアプローチ法は、従来の治療のような医薬品の投薬だけでは困難で、介護的アプローチが重要な位置を占める。われわれ医療人は、誤嚥について、メディカル分野のみ診るのではなく、家人や介護者への教育も、後期高齢者の診療の一部であることを認識するべきと考える。

海老原孝枝
海老原 覚

はじめに

嚥下性肺炎患研究会の全入院肺炎患者の前向き調査結果(1年間, 全20施設)では, 全肺炎症例のうち約67%, 院内肺炎の87%が誤嚥由来であった¹⁾。実際, 下述のように高齢者は誤嚥リスクの高い状態にある。であるから, 「高齢者をみたら陰に誤嚥あり」で診療に臨まなければならない。

診断

誤嚥の存在は臨床症状, 基礎疾患および客観的検査(表1A)を総合して診断する。誤嚥性肺炎の診断は胸部画像所見に加え, 発熱・炎症反応・喀痰などの気道症状のいずれか2つ以上の存在, および誤嚥診断基準(表1B)によって行う。

1. 症状

1) 発熱

発熱は誤嚥の存在を鋭敏に示す。37.5℃以上の発熱あるいは長引く場合には, 肺炎発症の可能性があるので要注意である。また, 一過性の, 1日あるいは数日の繰り返す発熱の場合も誤嚥

の存在が疑える。高齢者では, 低免疫状態のため発熱反応が出にくいことがあり, 37℃前後の軽度あるいは発熱がない場合でも肺炎を発症している場合がある。また, 元気がない, 食欲や活動性が落ちているなど典型的症状でないときも, 肺炎を発症していることがしばしばあるので要注意である。このような高齢者の日常診察時には, 動脈血酸素飽和度(SpO₂)の測定が大変鋭敏で有用である。

2) むせ

飲食あるいは非飲食時でも, 食物・液体や唾液を「むせる」あるいは「空咳が頻回に出る」などの症状が認められる。確かに「むせる」という症状は気管内に誤嚥したものを咳で排除するということであるから, 「むせ」が認められているうちは誤嚥しているものの, 肺炎になりにくい。

3) 咳・痰

慢性誤嚥が存在すると, 常時膿性痰が存在する。咳反射が保持されていれば湿性咳という症状が認められるが, 咳反射低下あるいは咳強度が虚弱な場合, 誤嚥物は排除されず気道内に残存したままになる。このような「弱々しい咳」は, 痰排出能低下による痰づまりを起し, 酸素飽和度(SpO₂)低下を来す。

表1 A 誤嚥評価検査

1. 水飲み検査(WST: Water Swallowing Test)
2. 反復唾液嚥下試験(RSST: The Repetitive Saliva Swallowing Test)
3. 簡易嚥下誘発試験(Swallowing Provocation Test)
4. 嚥下造影検査(VF: Videofluorography)
5. シンチグラムによる不顕性誤嚥の検出
6. 咳感受性検査(クエン酸法)
7. 脳画像検査(脳MRI および脳血流検査)

表1 B 誤嚥診断基準

1. 確実例: 食物や吐物など明らかな誤嚥が直接確認された場合。
2. ほぼ確実例: 臨床的に飲食に伴って「むせる」あるいは「咳が頻回に出る」「ごはんの飲み込みが遅くて食事に時間がかかる」などの嚥下機能障害を反復して認める場合。
3. 疑い例: 臨床的に誤嚥や嚥下機能障害の可能性をもつ基礎病態ないし疾患を有する場合。また、客観的な検査法(表1 A)によって認められた場合。

2. 誤嚥を惹起しやすい病氣

1) 認知症

認知症の多くは、脳実質の変性(例: アルツハイマー病)あるいは脳血管障害(例: 脳血管性認知症)などによってもたらされる。典型的な脳血管性認知症では、脳梗塞が大脳基底核・内包近傍の穿通枝領域に多発しており、この部位でのドーパミン代謝障害が観察されるとともに、その下位のサブスタンスP神経系の障害、さらに嚥下反射・咳反射の劣化が認められる²⁾。特に、覚醒時に比べ夜間睡眠中における嚥下反射の劣化がみられる。無症候性脳梗塞でも同様で、2年間の肺炎発症率は、対照群の4倍に上る。また、延髄の嚥下中枢のその上位中枢として、島回が嚥下運動に重要に関わることが判明してきた³⁾。誤嚥性肺炎罹患の当科入院患者の解析では、島回の血流低下が認められ⁴⁾、島回関連の血管病変の有無も誤嚥の発症に重要である。アルツハイマー病においても、初期は反射的な嚥下機構は比較的保たれている。しかし、進行とともに肺炎を合併してくる。アルツハイマー病患者の肺炎の危険因子は、認知症の重症度、抗精神病薬の使用、合併する基底核脳梗塞が促進因子であった。アルツハイマー病に血管病変を合併する例は、健常高齢者の25%に対し、無症候性脳梗塞は33%に上る。

2) 消化管逆流を来しやすい病態

- ①胃食道逆流(GER)および食道裂孔ヘルニア
- ②胃切除
- ③円背・亀背など整形外科疾患

加齢による食道裂孔ヘルニアの罹患率増加、下部食道クリアランス低下により、健常成人と比較して胃酸・胃内容物の逆流現象を引き起こしやすい。本邦の複数の報告により、高齢者においては食道裂孔ヘルニアが存在すると、粘膜病変の有無に関係なく高率にGERの存在確立が高くなる。施設高齢者の約3割がGERによる咳感受性亢進の報告もある⁵⁾。慢性誤嚥を有するような低日常生活動作(ADL)度の高齢者は、無症状の症例が多数存在し、自覚症状は当てにならない。GERは、たとえ少量でも有意に誤嚥の機会を増やす。pH4以下の液体で、ヒト嚥下反射は有意に負の相関を示す⁶⁾。であるから、上記病態が存在する場合は、常に誤嚥の存在を念頭に置かなければならない。

3) 経管栄養(胃管・胃瘻)

胃管挿入中の高齢者は、経口摂取の高齢者よりも肺炎発症率は少ないが(13.2% vs 54.3%)、胃管挿入中の寝たきり高齢者は、嚥下および咳反射も重度低下している。このような高齢者は高率に肺炎を発症している(64%)⁷⁾。複数の研究によると、胃管自身や胃管中の液から細菌検出を認めている。また、胃管自身の存在が食道

下部括約筋圧低下をもたらす、胃食道逆流を来しやすい。また、胃管挿入群と胃瘻造設群の比較検討試験では、胃管挿入群は約2倍肺炎発症リスクが高いという報告の一方で、長期観察では、胃瘻造設群の方が死亡リスクが高いという報告もある⁸⁾。

4) 反回神経麻痺

交通事故あるいは手術(甲状腺、肺、食道、縦隔、心臓など)の際の神経損傷や、心臓および近傍の大動脈の拡大(大動脈瘤など)、さらには悪性腫瘍や全身麻酔で気管挿管による神経圧迫を受けた場合に反回神経麻痺を来しやすい。

5) 神経変性疾患

嚥下障害を呈する神経変性疾患は、パーキンソン病・脊髄小脳変性症・筋萎縮性側索硬化症など多数存在するが、ここでは、日頃接することが多いパーキンソン病について述べる。錐体外路を侵すパーキンソン病は、嚥下先行期の障害による食思低下に加え、上肢の無動・振戦による摂食障害、さらには、口腔期・咽頭期・食道期の障害を認める。特に、口腔期と食道期に時間がかかる。また、誤嚥物を排除するための咳強度が、Hoehn-Yahr分類Ⅱ～Ⅲ期(early PD)の早期から低下してくる。また、early PDの咳反射は健常者と同様に維持されるのに対し、Ⅳ期(advanced PD)患者の咳反射は、有意に低下している⁹⁾。

誤嚥評価検査(表1A)であるが、嚥下に関する全過程を診るには、嚥下造影が有用であるが、寝たきり高齢者に施行するのは困難である。また、認知機能低下の高齢者の場合はWST、RSST施行も困難なことが多い。施設設備および被験者の精神・身体機能に関係なく施行可能という観点からみれば、嚥下誘発検査および咳感受性検査が有用であろう。われわれのこれまでの調査では、繰り返す肺炎罹患の高齢者は、嚥下反射潜伏時5秒以上(正常値3秒以内)、咳反射感受性検査(クエン酸法)3.75 log mg/mL以上であった。実際の診療においては、嚥下反射の低下があり、おそらく誤嚥を起こしていても、咳反射が保持されている場合は肺炎になりにくい。嚥下および咳の両反射低下している場合は、

肺炎を高率に発症しやすい¹⁰⁾。

治療(図1)

誤嚥性肺炎の治療としては、絶食下での抗生物質投与が必要である。当初は、抗生物質が奏効しても、背後に不顕性誤嚥が存在する場合には、肺炎はなかなか軽快しない。そのうち喀痰よりMRSAの出現をみるのがよくある。であるから、抗生物質の投与後熱・炎症マーカーの改善をもって、図1に示した薬剤投与あるいはケアが有用と考えられる。

誤嚥の原因が主に脳血管障害である場合は、ドーパミン-サブスタンスP系ニューロンの賦活が主体である。ドーパミン神経系の賦活目的で、ドーパミン製剤(例：アママンタジン)およびドーパミン生成系に関与する葉酸の補充を行う。また、サブスタンスPの分解抑制作用をもつアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)も有効である。当院に誤嚥性肺炎で入院した高齢者に、抗生物質投与のほか、ACE阻害薬およびドーパミン遊離促進薬の投与群と非投与群を比較すると、投与群において、抗生物質使用日数、入院日数、MRSA感染率、医療費、院内死亡率が抑制できた(表2)¹¹⁾。また、脳内神経伝達物質抑制作用のあるアデノシン受容体の拮抗作用を有するテオフィリン製剤でも、嚥下反射は改善する¹²⁾。さらに、胃食道逆流を来しやすい病態(GER、円背、胃切除後、胃瘻など)を有するときは、プロトンポンプ阻害薬⁹⁾およびセロトニン受容体作動薬(例：モサプリド)¹³⁾を投与する。

ケア(図1)

誤嚥防止には、介護によるケアが重要な位置を占める。

1. 坐位保持

大体の高齢者は、消化管からの消化液や胃内容物の逆流が起きやすい状態にある。であるから、胃酸の逆流防止が重要である。われわれの

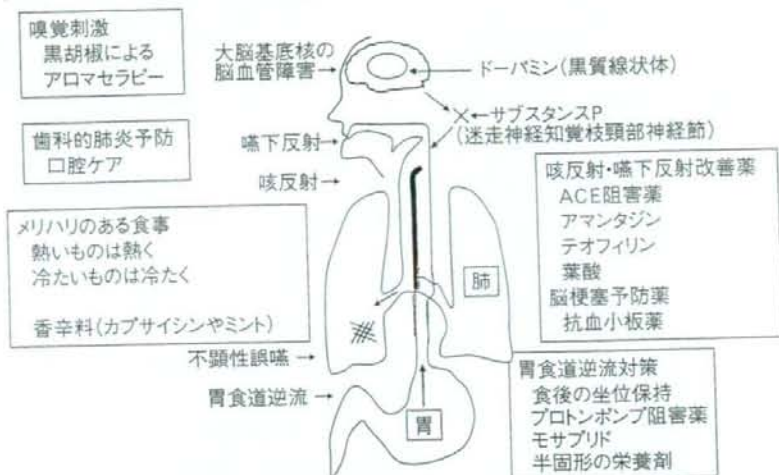


図1 高齢者摂食嚥下障害および誤嚥性肺炎の予防・治療法

表2 老人性肺炎治療における ACE 阻害薬およびアマンタジンの併用療法

	正常群 (n=35)	併用群 (n=33)	p 値
年齢(平均±SD)	78±8	78±7	0.83 ^{ns}
性別, 男性/女性	7/28	10/24	0.53 ^{ns}
ADL(バーセル指数)(平均±SD)	34±15	35±16	0.70 ^{ns}
抗生物質使用日数(平均±SD)	39±22	17±12	<0.01 ^{ns}
入院日数(平均±SD)	51±36	37±22	0.04 ^{ns}
医療費(ドル/人), (平均±SD)	15,114±10,806	10,766±6,148	<0.05 ^{ns}
MRSA 感染数, n	16	4	<0.01 ^{ns}
院内死亡数, n	15	5	0.03 ^{ns}

^{ns}: unpaired t-test ^{ns}: χ^2 検定

老人保健施設の調査では、毎食後2時間坐位を保持させると(介入群)、同群を介入を入れない通常のケア時、および非介入群に比べ、有意に発熱日数を減少する¹⁶⁾。

2. 口腔ケア

不顕性誤嚥の原因として、低殺菌性の唾および口腔内細菌特にグラム陰性嫌気性菌が誤嚥性肺炎の強力な起炎菌である。口腔ケアは口腔内雑菌を排除するだけでなく、ブラッシングそのものが口腔内の知覚神経終末を刺激し、末梢・中枢性にサブスタンスPをはじめとする神経伝達物質放出を促し、上気道防御反射を改善すると考えられる。全国老人保健施設で行った口

腔ケア介入試験(2年間)では、非介入群は肺炎発症リスクが1.7倍高いことが示された¹⁵⁾。また、ブラッシング自身がサブスタンスPの増加とともに、嘔下反射・咳反射を改善させることが判明している^{16,17)}。

3. 食事の温度・味付け(温度感受性受容体刺激, 図2)

日ごろの食事も重要である。食事の“物粘性”は重要である一方、高齢者の嚥下機能はたとえ障害されていても温度感受性であり、それゆえに、経口摂取時の食物温度やその味付けも重要である。われわれが調査したヒト嚥下反射と食事温度の関係は、ベル型(図2上部)であった¹⁸⁾。

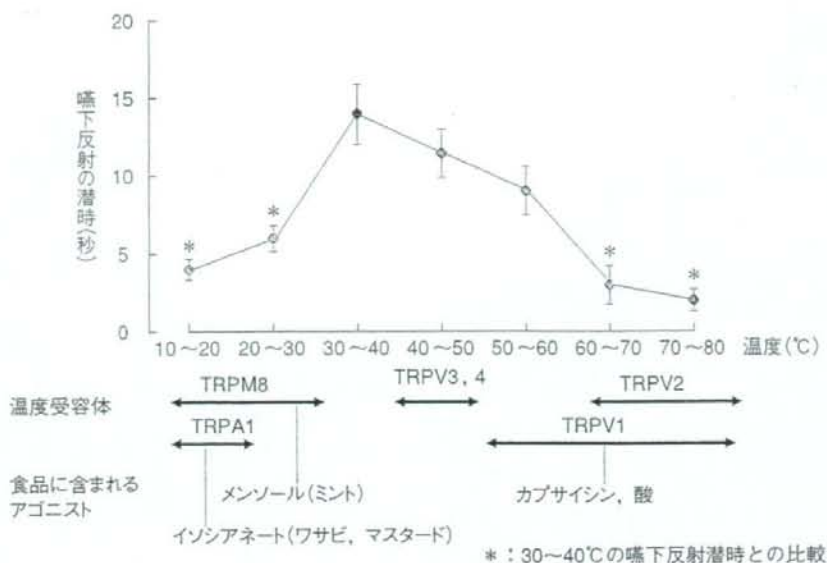


図2 温度感受性受容体と嚥下反射

これは、末梢神経上の Transient Receptor Potential (TRP) V1, TRPV2, TRPM8, TRPA1 が嚥下反射の活性化に関与する可能性が示唆された (図2下部)。TRP チャンネルは、温度受容のほか、個々に作動薬を有するポリモーダル受容器である。嚥下反射は、赤唐辛子の辛味成分のカプサイシンによる TRPV1 直接刺激により改善する^{19,20)}。一方、冷温度および清涼感をもたらすミントの主成分のメンソールは、水と同様、 $10^{-4} \sim 10^{-3} M$ で嚥下反射潜時は濃度依存性に改善した²¹⁾。普及しているアイスマッサージと同じ効果が薬物療法として得られ、メンソール味付けの食品 (例：ミント入りゼリー) が摂食開始時の嚥下訓練食として適していると思われる。

4. 嗅覚刺激

誤嚥予防の薬物療法は、誤嚥リスクのある人に薬を内服させるという矛盾を含んでおり、低 ADL・意識レベルの人には難しい。そこでわれわれは、このような経口摂取が困難な高齢者に対する摂食嚥下改善法として、嗅覚刺激による方法を考案した。黒胡椒精油による1日3回の嗅覚刺激は、上位嚥下中枢の島回の脳血流を回復させ、嚥下反射および嚥下運動を改善させ

る²²⁾。ドラッグガスデリバリーシステムにより、この有効芳香成分を24時間連続して成分をターゲットまで輸送することにより、夜間の不顕性誤嚥を防ぐことができる。

5. 経腸栄養剤

胃管挿入群と胃瘻造設群の比較では、胃瘻造設群は、肺炎発症リスクは1/2である。しかし、胃瘻造設したからといって、肺炎を発症しないわけではない。粘性度を高めた半固形の経腸栄養剤 (500 mL の経腸栄養剤に対し5gのアガロースを加えた粘度) を作成したところ、胃瘻造設の17人中10人に認められた胃食道逆流が4人に減少したと報告がある²³⁾。

おわりに

いくら誤嚥予防の投薬を行っても、抗精神病薬が投薬されており、誤嚥を起していることが多い。抗精神病薬はなるべく中止し、せん妄などが認められる患者の場合は、抑肝散を投与する。ただし、偽アルドステロン症の発症に注意する。

誤嚥予防には、メディカルとしてのアプロー

チだけでは不十分で、介護的アプローチが必須である。後期高齢者診療の際には、家人あるいは介護者への教育が非常に重要な位置を占める。

文 献

- 1) Teramoto S et al : High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients : a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc* 56 (3) : 577-579, 2008.
- 2) Yamaya M et al : Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc* 49 : 85-90, 2001.
- 3) Zald DH et al : The functional neuroanatomy of voluntary swallowing. *Ann Neurol* 46 : 281-286, 1999.
- 4) Okamura N et al : Aspiration pneumonia and insular hypoperfusion in patients with cerebrovascular disease. *J Am Geriatr Soc* 52 : 645-646, 2004.
- 5) Ebihara S et al : Contribution of gastric acid in elderly nursing home patients with cough reflex hypersensitivity. *J Am Geriatr Soc* 55 : 1686-1688, 2007.
- 6) Ebihara T et al : Acid and swallowing reflex. *Geriatr Gerontol Int* 7 : 94-95, 2007.
- 7) Nakajoh K et al : Relation between incidence of pneumonia and protective reflexes in post-stroke patients with oral or tube feeding. *J Intern Med* 247 : 39, 2000.
- 8) Dennis MS et al : Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD) : a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 365 : 764-772, 2005.
- 9) Ebihara S et al : Impaired Efficacy of cough in patients with Parkinson disease. *Chest* 124 : 1009-1015, 2003.
- 10) Nakazawa H et al : Risk of aspiration in the elderly. *Chest* 103 : 1636-1637, 1993.
- 11) Kanda A et al : A combinatorial therapy for pneumonia in elderly people. *Am Geriatr Soc* 52 : 846-847, 2004.
- 12) Ebihara T et al : Theophylline-improved swallowing reflex in elderly nursing home patients. *J Am Geriatr Soc* 52 : 1787-1788, 2004.
- 13) He M et al : Mosapride citrate prolongs survival in stroke patients with gastrostomy. *J Am Geriatr Soc* 55 : 142-144, 2007.
- 14) Matsui T et al : Sitting position to prevent aspiration in bed-bound patients. *Gerontology* 48 : 194-195, 2002.
- 15) Yoneyama T et al : Oral care and pneumonia. *Lancet* 354 : 515, 1999.
- 16) Yoshino A et al : Daily oral care and risk factors for pneumonia among elderly nursing home patients. *JAMA* 286 : 2235-2236, 2001.
- 17) Watando A et al : Daily oral care and cough reflex sensitivity in elderly nursing home patients. *Chest* 126 : 1066-1070, 2004.
- 18) Watando A et al : Effect of temperature on swallowing reflex in elderly patients with aspiration pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 54 : 2143-2144, 2004.
- 19) Ebihara T et al : Capsaicin and swallowing reflex. *Lancet* 341 : 432, 1993.
- 20) Ebihara T et al : Capsaicin troche for swallowing dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc* 53 : 824-828, 2005.
- 21) Ebihara T et al : Effects of menthol on the triggering of the swallowing reflex in elderly patients with dysphagia. *Br J Clin Pharmacol* 62 : 369-371, 2006.
- 22) Ebihara T et al : A randomized trial of olfactory stimulation using black pepper oil in older people with swallowing dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 54 : 1401-1406, 2006.
- 23) Kanie J et al : Prevention of gastroesophageal reflux using application of half-solid nutrients in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy feeding. *J Am Geriatr Soc* 52 : 466-479, 2004.

(執筆連絡先) 海老原孝枝 〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1 東北大学加齢医学研究所加齢老年医学研究分野

高齢者の肺炎—嚥下性肺炎を中心に

海老原 覚* 海老原孝枝*

はじめに

高齢者の感染症の動向を調べるため、われわれは比較的感染症対策が在宅と同じ状態でありながら、状況を把握しやすいグループホームにおいて全国調査を行った。回答をいただいた1,899の施設の状況をまとめると1年間で約3割の施設で呼吸器感染症を経験し、約1割はそのアウトブレイクを経験している¹⁾。

そのうちの、誤嚥性肺炎の頻度であるが、これはどこまでを誤嚥によるものとみなすかによって変わってくる。病的菌が少しずつ、本人が知らず知らずのうちに、気管に入ってしまう不顕性誤嚥もこれに含めると、高齢者肺炎のうちかなりの部分が誤嚥性肺炎であろうと考えられる。

誤嚥性肺炎の治療においては、肺炎そのものの治療とともに、誤嚥に対する対策をしっかり行うことが肝要である。事実、われわれの施設に入院した老人性肺炎の患者さんに対して、抗菌薬のみで治療した群と抗菌薬に加えて誤嚥対策を施した群を比較したところ、在院日数、かかった医療費、MRSAの発症さらには病院死とも、有意に誤嚥対策を施した群において低かったのである²⁾。

そこで本稿では誤嚥性肺炎における誤嚥の対策について私ども最近の研究成果を中心に概説する。

1. 嚥下と食物の温度

これまでの摂食・嚥下障害に対する食物のアプローチとしては主に「とろみ」等といった食物の物性にのみ注目が置かれていた。しかしながらわれわれは、高齢者の嚥下機能はたとえ障害されていても温度感受性であり、それゆえに経口摂取時の食物の温度がその物性とないように誤嚥予防に大事であることを見出した。摂食・嚥下障害があり嚥下反射が遅延している高齢者に、さまざまな温

*東北大学病院老年科

度の蒸留水(1cc)を口蓋垂の高さまで挿入した経鼻カテーテルより注入し、蒸留水注入から嚥下運動が起こるまでの時間を嚥下反射の潜時として測定すると、注入した蒸留水の温度と潜時との関係は図1のようにベル形となった³⁾。体温付近(30~40℃)においてもっとも嚥下反射が遅延し、温度がそれから離れれば離れるほど嚥下反射の潜時が短縮したのである(図1)。本結果は高齢者の食事は熱いもの、冷たいもののほうが嚥下を改善するというを示している。高齢者の介護食は介護者の負担減の観点からえてしてつくりおきになりがちであるが、できたてを供することの大事さが示唆されている。

ところで外界の温度受容は、末梢感覚神経が温度刺激を電気信号に変換してその情報が中枢へと伝達されると考えられているが、温度受容にかかわる分子として、哺乳類では末梢神経上に6つのTRPチャンネルのTRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM8, TRPA1が知られており、それぞれに活性化温度閾値が存在する(TRPV1>43℃, TRPV2>52℃, TRPV3>32~39℃, TRPV4>27~35℃, TRPM8<25~28℃, TRPA1<17℃)⁴⁾。図1の下部に示されるように、嚥下反射を活性化する温度領域よりこれまで同定されている6個の温度感受性TRPチャンネルのうち、TRPV1, TRPV2, TRPM8, TRPA1が嚥下反射の活性化に関与する可能性が示唆された。

2. 温覚受容体刺激による嚥下改善

これまで既にわれわれは、TRPV1の急性刺激により一過性に嚥下反射が改善することは示してきた⁵⁾。そこでTRPV1を慢性的に刺激することにより嚥下反射が持続的に改善されるかどうか、TRPV1アゴニストであるカプサイシンの含有トローチを作成して調べた。カプサイシントローチおよ

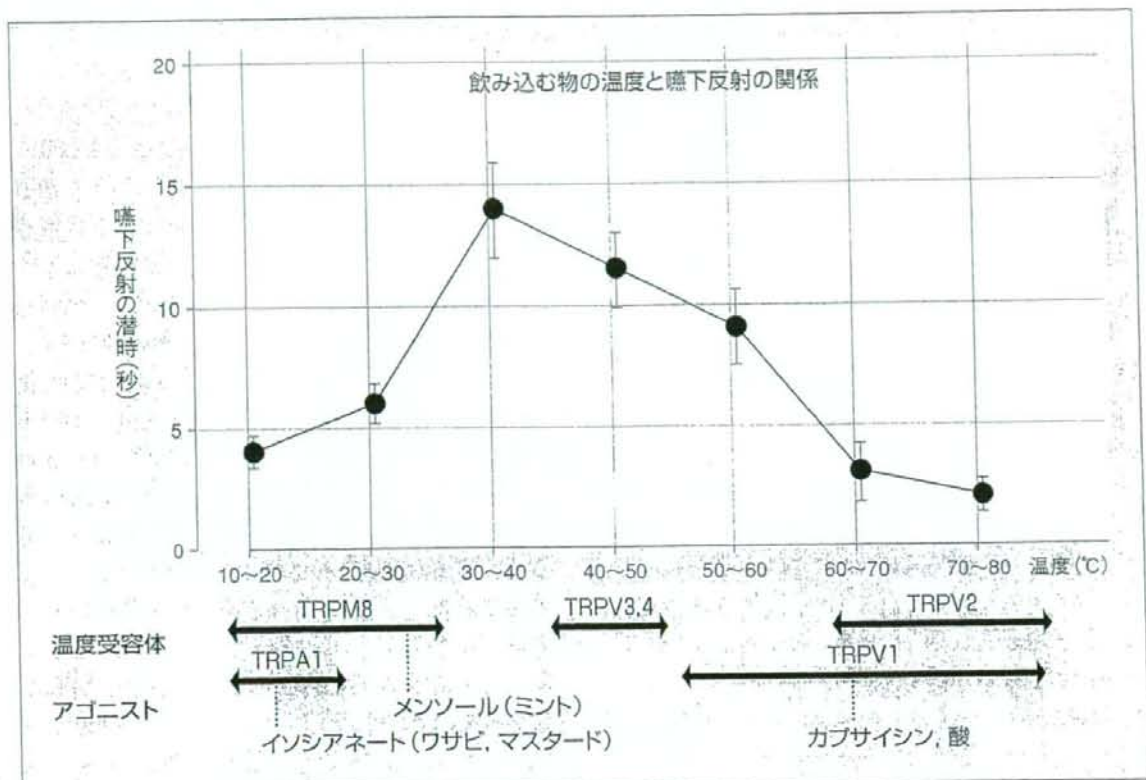


図1 嚥下と食物の温度
 上段：食物の温度と嚥下反射の関係
 中段：温度感受性に関係する可能性のある温度受容体
 下段：それぞれの温度受容体のアゴニスト(食物成分)

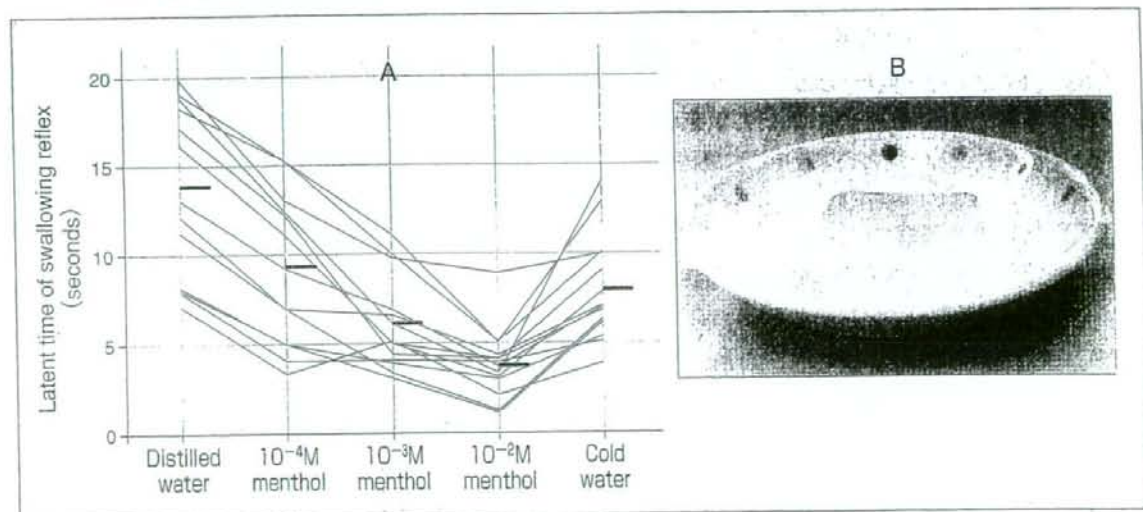


図2 メンソールの高齢者の遅延した嚥下反射に対する効果
 A：メンソールは高齢者の嚥下反射を用量依存性に改善する。
 B：メンソールが入った食品は嚥下改善の機能を持つ食品として期待できる。

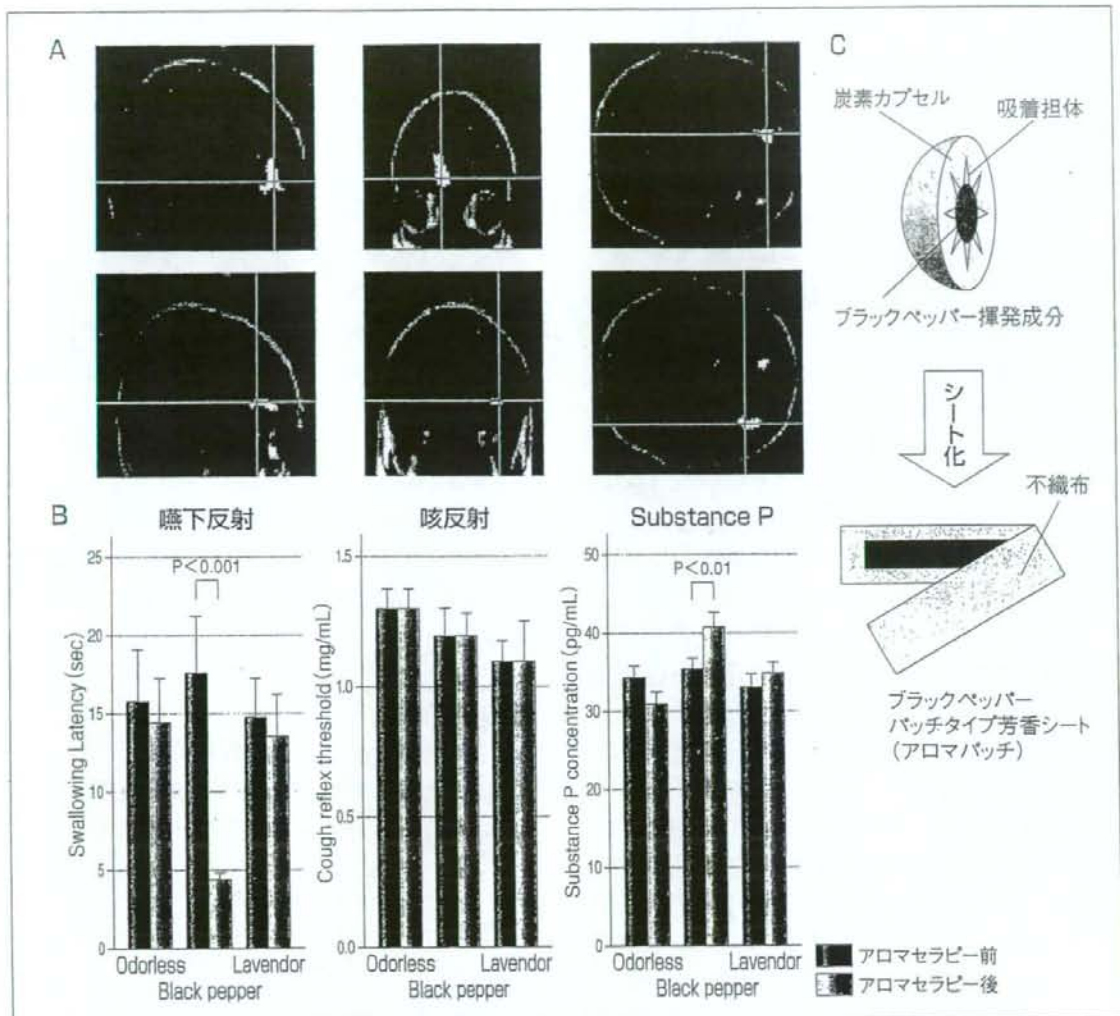


図3 ブラックペッパー匂い刺激の嚥下反射改善効果

A: ブラックペッパー匂い刺激は摂食・嚥下障害患者の前帯状回と島の血流を改善する。

B: ブラックペッパー匂い刺激は血清サブスタンスP濃度を上昇させ、嚥下反射を改善する。

C: ブラックペッパー匂い刺激を介護者の負担なく行うための新規ドラッグガスデリバリーシステム(アロマパッチ)の開発。

びそのプラセボを、施設入所中の高齢者をランダムに2群に分け投与し、1か月の中期投与の効果を見たところ、1か月の毎食前のカプサイシン投与により、カプサイシン含有トローチ群においてプラセボ群と比べ、有意に嚥下反射および咳反射が改善した⁹⁾。つまりカプサイシントローチなどにより口腔および咽頭部のTRPV1の慢性刺激が嚥

下反射を改善することが証明されたのである。このようなトローチの投与は高齢者の誤嚥性肺炎の予防につながるものと思われる。

3. 涼冷刺激受容体活性による嚥下改善

図1の結果より、熱刺激と同様に冷刺激も嚥下反射を改善することがわかった。これまでミント

の主成分のメンソール(menthol)が清涼感をもたらすことが知られていたが、2002年に涼冷刺激受容体遺伝子がメンソールの受容体TRPM1としてクローニングされた。そこでわれわれは、嚥下反射の遅延した高齢者に対し、 10^{-4} M、 10^{-3} M、 10^{-2} Mのメンソール溶液とice cold waterを注入し、嚥下反射の潜時を測定した。高齢者の遅延した嚥下反射はメンソールの用量依存性に改善される(短くなる)ことが判明した(図2A)⁷⁾。このことはこれまで、摂食嚥下障害のリハビリテーションとして行われていたアイスマッサージという理学療法と同じ効果が、メンソール投与により薬物療法として得られることを示唆する。さらに、メンソールなどの入った食品(ミント入りゼリーなど)(図2B)が、絶食から開始する嚥下訓練食として適していることを示唆する。

4. ブラックペッパー匂い刺激による嚥下改善

これまでの摂食・嚥下障害に対する薬物療法は誤嚥のリスクのある人に薬を内服させるというある意味矛盾を含んでいる方法であり、また非常にADL・意識レベルの悪い人は用いることができない。そこで非常にADL・意識レベルの悪くてとても経口の方法がとれないような高齢者に対する摂食・嚥下改善法として嗅覚刺激による方法を考案した。嗅覚刺激によって誤嚥と関係のある脳血流低下部位の脳血流を回復させることができる方法を開発した(図3A)。高齢施設入所者を任意に3群に分けブラックペッパー群、ラベンダー群、匂いなし群に振り分けた。それぞれブラックペッパー精油、ラベンダー精油、なにもつけないエソットによって毎食前一分間の嗅覚刺激を1か月間行った。嗅覚刺激介入の前後で嚥下反射、咳反射(クエン酸法)、末梢血中のサブスタンスP濃度を測定した(図3B)。嗅覚刺激の前後で嚥下反射を測定し比較したところ、ブラックペッパー刺激により嚥下反射が著明に改善した⁸⁾。同時に血液中のサブスタンスP濃度も有意に上昇した⁸⁾。ラベンダー投与群、コントロール群ではこのようなことはな

かった。このブラックペッパー匂い刺激によるアロマセラピーはどんな状態の悪い患者にも行えるので非常に有望な摂食・嚥下障害治療法・誤嚥性肺炎予防法であると思われた。

しかしながら、精油を利用した匂い刺激は面倒で介護者の負担増加を招く。そこでわれわれは、ブラックペッパー精油の芳香成分を吸着担体に吸着させそれを炭素カプセルにくるむことにより、24時間連続して成分をターゲットまで輸送する新規ドラッグガスデリバリーシステムを開発した(ブラックペッパーパッチタイプ芳香シート)(図3C)。これを使うことにより、1日1回のパッチシートの張替えで、恒常的に安定してブラックペッパー精油の芳香成分により嗅覚刺激を行うことができるようになった。効果はブラックペッパー精油による直接刺激とほとんど差異は見られなかった。

おわりに

これらわれわれの最新の研究知見を駆使することにより、高齢者の摂食・嚥下機能を保て、かなりの程度に誤嚥性肺炎を予防できるものと思われる。

＜文 献＞

- 1) Ebihara S, et al. Infection and its control in group homes for the elderly in Japan. *J Hospital Infection* (印刷中).
- 2) Kanda A, et al. A combinational therapy for pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(5): 846-847.
- 3) Watando A, et al. Effect of temperature on swallowing reflex in elderly patients with aspiration pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(12): 2143-2144.
- 4) Tominaga M, et al. Thermosensation and Pain. *J Neurobiol* 2004; 61: 3-12.
- 5) Ebihara T, et al. Capsaicin and swallowing reflex. *Lancet* 1993; 341: 432.
- 6) Ebihara T, et al. Capsaicin troche for swallowing dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(5): 824-828.
- 7) Ebihara T, et al. Effects of menthol on the triggering of the swallowing reflex in elderly patients with dysphagia. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 369-371.
- 8) Ebihara T, et al. A randomized trial of olfactory stimulation using black pepper oil in older people with swallowing dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1401-1406.

Association Between Unmet Needs for Medication Support and All-Cause Hospitalization in Community-Dwelling Disabled Elderly People

Masafumi Kuzuya, MD, PhD,* Yoshihisa Hirakawa, MD, PhD,* Yusuke Suzuki, MD, PhD,* Mitsunaga Iwata, MD, PhD,[†] Hiromi Enoki, MS,* Jun Hasegawa, MD,* and Akihisa Iguchi, MD, PhD*

OBJECTIVES: To clarify the association between unmet medication management need and 3-year mortality and hospitalization for community-dwelling older people with various levels of disabilities.

DESIGN: Prospective cohort study (the Nagoya Longitudinal Study for Frail Elderly).

SETTING: Community-based.

PARTICIPANTS: One thousand seven hundred seventy-two community-dwelling elderly subjects (611 men, 1,161 women).

MEASUREMENTS: Data included the clients' demographic characteristics, a rating for basic and instrumental activities of daily living (ADLs), number of prescribed medications and physician-diagnosed chronic diseases, medication adherence, ability to manage medication, and presence or absence of medication assistance. Cox proportional hazard models and the Kaplan-Meier method were used to assess the association between the medication management at baseline and mortality or hospitalization during a 3-year period.

RESULTS: Of 1,772 participants, 681 reported no difficulty with self-medication management, and 1,091 experienced difficulty with self-medication. Of participants with difficulty with self-medication management, 929 had medication assistance, and 162 did not. During a 3-year follow up, 424 participants died, and 758 were admitted to hospitals. The baseline data demonstrated that participants not receiving medication assistance were younger and had better ADL status and fewer comorbidities. Multivariate Cox regression models adjusting for potential confounders showed that the lack of assistance in those who needed medication assistance was associated with hospitalization but not mortality during the study period.

CONCLUSION: In community-dwelling disabled elderly people, lack of medication assistance in those needing medication support was associated with higher risk of hospitalization. *J Am Geriatr Soc* 56:881-886, 2008.

Key words: medication management; mortality; hospitalization; elderly; unmet need

Many community-living older people live without the help they need in performing not only basic activities of daily living (ADLs) but also instrumental ADL tasks (IADLs).^{1,2} Prior studies have determined that living with unmet ADL needs is associated with poor clinical outcomes, including mortality, and greater use of primary, emergency, and acute healthcare services.²⁻⁴ However, it remains unclear whether the unmet IADL needs may also lead to adverse outcomes for community-dwelling elderly people.

Of various tasks of IADL, medication management, including medication use, seems important for older people, because poor medication management skills seem to be involved in nonadherence to a medication regimen.⁵⁻⁷ However, it remains unclear whether unmet medication management need is associated with poor outcome for community-dwelling older people with various levels of disabilities.

The present study examined whether unmet needed support for medication management was associated with poor clinical outcomes, including all-cause mortality and hospitalization, during a 3-year study period.

METHODS

Subjects

The present study employed baseline data of the participants in the Nagoya Longitudinal Study for Frail Elderly (NLS-FE) and data on the mortality and hospitalization of these participants during the 3-year follow-up period.

From the *Department of Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Showa-ku, Nagoya, Japan; and [†]Emergency Department, Nagoya Ekisaikai Hospital, Nakagawa-ku, Nagoya, Japan.

Address correspondence to Masafumi Kuzuya, Department of Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan. E-mail: kuzuya@med.nagoya-u.ac.jp
DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01676.x

Details of participants ($N = 1,875$, aged 65–104) and the NLS-FE have been published elsewhere.^{8,9} The participants were eligible for a long-term care insurance (LTCI) program, lived in Nagoya City, and were provided various kinds of community-based services from the Nagoya City Health Care Service Foundation for Older People, which has 17 visiting nursing stations associated with care-managing centers. These NLS-FE participants, who were enrolled between December 1, 2003, and January 31, 2004, were scheduled to undergo comprehensive in-home assessments by trained nurses at baseline and at 6, 12, and 24 months. Data were collected about any important events in the lives of the participants, including admission to the hospital and mortality at 3-month intervals during the 3-year follow-up. Written informed consent for participation, according to procedures approved by the institutional review board of Nagoya University Graduate School of Medicine, was obtained from the patients or, for those with substantial cognitive impairment, from a surrogate (usually the closest relative or legal guardian). Because the 103 participants who were taking no prescribed medications at baseline were excluded, the study population consisted of 1,772 community-dwelling disabled elderly people (611 men and 1,161 women, aged ≥ 65).

Data Collection

The data were collected at the clients' homes from standardized interviews with patients or surrogates and caregivers and from care-managing center records taken by trained nurses. The trained nurses administered a standardized interview developed by the investigators that included participant's demographic characteristics; general socioeconomic status; living arrangement; use of formal care or medical service; overall health and nutritional status; presence of hearing, visual, or eating disorder; and medication matters as described below. When the participants were unable to answer or had cognitive impairment, surrogates and caregivers were asked. The data included a rating for 10 ADLs (feeding, bed mobility, bathing, grooming, dressing, using the toilet, walking inside and outside, transferring, and using stairs) using a summary score ranging from 0 (total disability) to 20 (no disability) and a rating for eight IADLs (using the telephone, grocery shopping, preparing meals, doing housework, doing laundry, taking medications, managing money, and using transportation systems) using a summary score ranging from 0 (total disability) to 8 (no disability). Information on the following physician-diagnosed chronic conditions was obtained from care-managing center records: ischemic heart disease, congestive heart failure, cerebrovascular disease, diabetes mellitus, dementia, cancer, hypertension, and other diseases from the Charlson Comorbidity Index,¹⁰ which represents the sum of weighted indexes, taking into account the number and seriousness of preexisting comorbid conditions.

Self-reported difficulty with self-medication management was assessed by asking participants whether they had any difficulty managing medication, as follows: "Do you have any difficulty removing prescribed medicines from the medication container or taking medications? Do you need reminding to take medications?" When participants said that they had any difficulty or need reminding, they were

categorized as having difficulty with self-medication management. When the participants were unable to answer or had cognitive impairment, surrogates and caregivers were asked. The data also included the number of prescribed medications. Information about regular prescribed medications was recorded based on prescription records. Clients eligible for LTCI had their own primary care physicians submit a report on their clinical status every 6 months. The participants or family were also asked whether they were receiving any assistance in taking medication or medication management by others, including reminding to take medications, opening the container, pouring the medication, handing the medication to the patient, guiding the patient's hand to bring the medication to his or her mouth, and supervision.

The adherence rate to the prescribed medication was defined as the total number of pills taken divided by the total number of prescribed pills that should have been taken and assessed according to the self-reported average medication adherence during 1 month, as recorded at the baseline interview. Adherence was averaged across the different classes of medications. When the participants were not able to respond, adherence was assessed by asking the help of a caregiver. The adherence rate was divided into two categories: 80% to 100% and less than 80%.

Statistical Analysis

An analysis of variance with a Bonferroni correction and the chi-square test were used to compare differences between participants who did not need assistance taking medication, those receiving medication management support, and those not receiving medication management support.

Cox proportional hazard models and the Kaplan-Meier method were used to assess the association between need for medication support or the presence or absence of medication support at baseline and mortality or hospitalization during a 3-year period. To create an ideal model for a multivariate Cox proportional hazards model, the association between each covariate and 3-year mortality or hospitalization during the 3-year period was evaluated using the univariate Cox proportional hazards model. The covariates included in the multivariate analysis were variables associated with mortality or hospitalization at $P < .05$ in univariate analysis. The risk of a variable was expressed as a hazard ratio (HR) with a corresponding 95% confidence interval (CI). All analyses were performed using SPSS, version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). A probability value of $< .05$ was considered significant.

RESULTS

Of 1,772 participants, 681 did not have difficulty with self-medication management, and 1,091 did. Of the 1,091 who had difficulty with self-medication, 929 had assistance, and 162 did not. At baseline, participants who had assistance with medication were older and lower baseline levels of ADL and IADL functions, a higher Charlson comorbidity index, and higher prevalence of congestive heart failure, cerebrovascular disease, and dementia than those who did not have difficulty and those who had difficulty but did not have assistance (Table 1). Participants who did not have

Table 1. Baseline Characteristics and Adverse Outcomes of Participants with and without Difficulty with Self-Medication Management

Characteristics and Outcomes	Difficulty n = 1,091			P-Value
	No Difficulty n = 681	Having Assistance n = 929	No Assistance n = 162	
Baseline characteristics				
Men/women, n (% of men)	191/490 (28.0)	368/561 (39.6)	52/110 (32.1)	<.001
Age, mean \pm SD ^a *	78.9 \pm 6.8	81.4 \pm 8.0	79.9 \pm 7.6	<.001
Activities of daily living, mean \pm SD (range 0–20) ^{a†}	17.4 \pm 3.0	9.2 \pm 6.5	14.5 \pm 4.6	<.001
Instrumental activities of daily living, mean \pm SD (range 0–8) ^{a‡}	5.7 \pm 1.5	1.4 \pm 1.8	3.4 \pm 1.7	<.001
Charlson Comorbidity Index, mean \pm SD ^{a*}	1.4 \pm 1.4	2.5 \pm 1.6	1.7 \pm 1.3	<.001
Chronic diseases (% of total)				
Ischemic heart disease	12.7	13.5	7.2	.09
Congestive heart failure	6.4	10.5	9.8	.02
Cerebrovascular disease	20.0	48.4	28.8	<.001
Diabetes mellitus	12.2	13.4	9.8	.44
Dementia	5.7	58.4	16.0	<.001
Cancer	10.6	8.7	7.8	.35
Hypertension	26.3	25.8	16.7	.03
Number of medications (% of total)				
1–2	15.0	20.8	13.0	
3–5	45.1	44.2	39.5	.002
\geq 6	39.8	35.0	47.5	
Adherence (% of total)				
80–100%	90.7	86.9	76.5	<.001
<80%	9.3	13.1	23.5	
Regular medical examination (% of total)				
53.3	64.9	58.0	<.001	
Living alone (% of total)				
41.7	9.0	19.9	<.001	
Having caregiver (% of total)				
68.7	96.4	85.2	<.001	
Adverse outcomes (% of total)				
Hospitalization during study period	36.3	46.8	46.9	<.001
Mortality	14.0	32.2	18.5	<.001

* Analysis of variance; others were analyzed using the chi-square test.

[†] No difficulty versus having assistance, $P < .001$; no difficulty versus no assistance, $P = .34$; having assistance versus no assistance: $P = .05$.

[‡] No difficulty versus having assistance, $P < .001$; no difficulty versus no assistance, $P < .001$; having assistance versus no assistance, $P < .001$.

[§] No difficulty versus having assistance, $P < .001$; no difficulty versus no assistance, $P < .001$; having assistance versus no assistance, $P < .001$.

[¶] No difficulty versus having assistance, $P < .001$; no difficulty versus no assistance, $P = .16$; having assistance versus no assistance, $P < .001$.

SD = standard deviation.

assistance with medication had higher rates of poor medication adherence (<80%). Participants who had assistance with medication had a higher rate of mortality during the 3-year follow-up.

During the 3-year follow-up, 424 participants died, and 758 were admitted to hospitals. Table 2 provides the results of the crude and multivariate Cox proportional hazards models to examine the HRs for mortality and hospitalization for participants who reported difficulty with self-medication management or unmet need for medication assistance during the 3-year study period. In the crude models, difficulty with self-medication management was significantly associated with mortality (HR = 2.48, 95% CI = 1.97–3.11) and hospitalization (HR = 1.51, 95% CI = 1.30–1.76), although these associations were attenuated after adjusting for potential confounders (mortality, HR = 0.98, 95% CI = 0.72–1.32; hospitalization, HR = 1.13, 95% CI = 0.93–1.38). In those who reported difficulty with self-medication management, receipt of

medication assistance was significantly associated with a higher risk for 3-year mortality (HR = 2.70, 95% CI = 2.14–3.40) and hospitalization (HR = 1.53, 95% CI = 1.31–1.79) in the crude model, whereas not receiving medication assistance was associated with hospitalization (HR = 1.41, 95% CI = 1.09–1.83) but not with mortality (HR = 1.37, 95% CI = 0.91–2.06). The adjustment for confounders abolished the association between presence of medication assistance and risk of mortality (HR = 1.00, 95% CI = 0.72–1.38) and hospitalization (HR = 1.06, 95% CI = 0.86–1.32), although the association between lack of support and hospitalization during study period persisted after the adjustment (HR = 1.32, 95% CI = 1.01–1.73). The inclusion of adherence to medication (80–100% and <80%) in the multivariate analysis led to a nonsignificant risk of unmet medication support need for hospitalization during the study period, but the HR remained rather constant (HR = 1.31, 95% CI = 0.99–1.72). Figure 1 shows the multivariate-adjusted Kaplan-Meier plots of

Table 2. Cox Proportional Hazard Models for Mortality or Hospitalization During a 3-Year Period

Mortality and Hospitalization	Difficulty with Self-Medication		
	Difficulty with Self-Medication	Receiving Assistance	Absence of Assistance
	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)		
Mortality			
Crude model	2.48 (1.97–3.11)	2.70 (2.14–3.40)	1.37 (0.91–2.06)
Adjusted*	0.98 (0.72–1.32)	1.00 (0.72–1.38)	0.92 (0.60–1.42)
Hospitalization			
Crude model	1.51 (1.30–1.76)	1.53 (1.31–1.79)	1.41 (1.09–1.83)
Adjusted†	1.13 (0.93–1.38)	1.06 (0.86–1.32)	1.32 (1.01–1.73)

* Adjusted for sex, age, activity of daily living (ADL) score, living arrangement, regular medical examination, number of regular medications, and presence or absence of chronic diseases, including congestive heart failure, dementia, cancer, and hypertension.

† Adjusted for sex, age, ADL score, living arrangement, regular medical examination, number of regular medications, and presence or absence of chronic diseases, including congestive heart failure, cerebrovascular disease, diabetes mellitus, and cancer.

survival and hospitalization during the 3-year follow-up in participants according to the presence or absence of difficulty with self-medication management, or receiving medication assistance.

DISCUSSION

The present study found that difficulty with self-medication management in elderly people, in other words in elderly

people who require medication assistance, was associated with higher all-cause mortality and all-cause hospitalization during a 3-year follow-up period, although these associations disappeared after adjusting for potential confounders. However, in participants who had difficulty with self-medication management, the crude model demonstrated that receipt of medication assistance was associated with higher mortality and hospitalization during the study period. Needing but not receiving assistance was as-

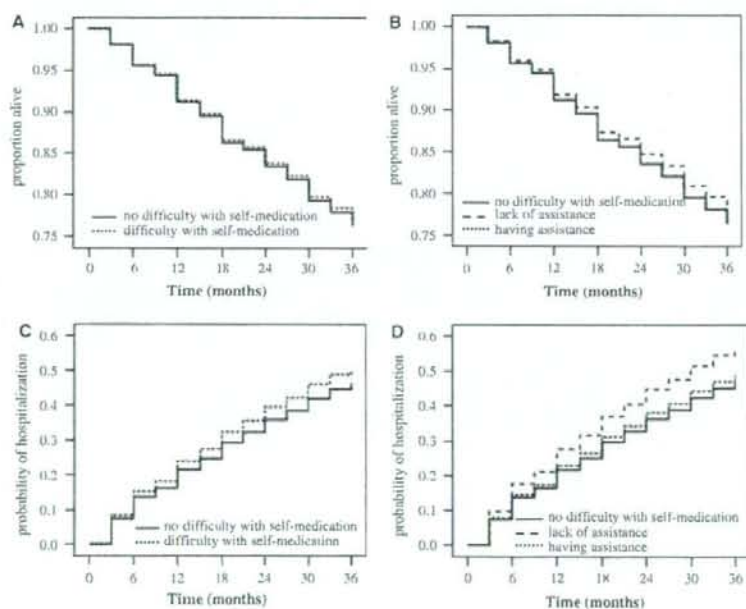


Figure 1. Multivariate adjusted Kaplan-Meier plots of survival (A, B) and hospitalization (C, D) during the 3-year follow-up in participants according to the presence or absence of difficulty with self-medication management, or receiving medication assistance. Gender, age, activities of daily living (ADL) score, living arrangement, regular medical checkup, number of regular medications, and presence or absence of chronic diseases including congestive heart failure, dementia, cancer, and hypertension were included as covariates for mortality analysis and gender and age, ADL score, living arrangement, regular medical checkup, number of regular medications, and presence or absence of chronic diseases including congestive heart failure, cerebrovascular disease, diabetes mellitus, and cancer were included as covariates for hospitalization analysis. (B) The lines of "having assistance" overlap the lines of no difficulty with self-medication.

sociated with more hospitalization but not greater mortality than having no difficulty, although after adjustment for potential confounders, the association between 3-year mortality and hospitalization and receipt of medication management assistance disappeared, suggesting that higher risk of mortality or hospitalization in participants receiving assistance was related to their baseline characteristics, including age, ADL status, comorbidity, and living arrangement. In contrast, the association between hospitalization during the 3-year study period and the absence of medication management assistance in those having difficulty with self-management persisted even after full adjustment for potential confounders.

These observations may indicate that unmet need for assistance with medication management is a risk factor of all-cause hospitalization in community-dwelling older people with disabilities. The lack of help to appropriately self-manage complicated medication regimens seems to lead to poor adherence to medication regimens.¹¹ Poorer adherence was observed in participants who had no help for medication than in those who reported no difficulty with medication management or in participants receiving medication assistance. Poor adherence to medication regimens accounts for substantial worsening of disease and health condition.^{12–14} In addition, it has been reported that a high percentage of medication-related hospital admissions are due to poor medication adherence.^{13,15} These results suggest that the poor adherence contributes to the higher risk of hospitalization at least in part because of unmet need for support for medication management in community-dwelling disabled older people. However, in the present study, the inclusion of medication regimen did not greatly influence the HR of the lack of needed assistance for all-cause hospitalization adherence in the multivariate analysis, which suggests that poor adherence may not be a major cause of the higher hospitalization in participants who do not receive help for medication management. It has been demonstrated that the adverse drug events in older people are a major cause of hospitalization in older people.^{16,17} The lack of needed assistance may lead not only to poor adherence to medication regimens, but also to the adverse drug events that the inappropriate use of drugs causes, including taking the wrong dose and inappropriate frequency or route of administration.

Reasons other than taking medication might be involved in the greater risk of hospital admission in those with an unmet need for medication management. The unmet needs for medication support by family or formal community-based services under the LTCI program may also reflect the multiple types of unmet needs for various kinds of ADL tasks. Poorer total informal care levels, as assessed by visiting nurses or care managers, were observed in participants who did not receive the help that they needed with medication management than in those who had medication support (data not shown). These total unmet needs for care may contribute to substantial worsening of disease and increase the risk of hospitalization in community-dwelling older people with disabilities.

This study had important limitations. Because of the observational design, the marginal significance of the unmet need for medication support for hospitalization risk could be due to unmeasured factors, including the severity of

chronic diseases of patients, health conditions of caregivers, socioeconomic status, educational attainment, and quantity and quality of community services. In the analysis, baseline data about medication management and medication use were included, but changes in care and medication during the follow-up period were not considered. In addition, these findings may not be generalizable to other populations, given that health practices, a variety of social and economic factors, ethnic attitudes about caring for very old people, and cost may have influenced them. The self-reported ability to manage medication and the self-reported average medication adherence may not have been accurate or reflected precise ability and adherence rate. More-objective and -precise assessments of difficulty with medication management and adherence rate should be used in the future research in this area, and further studies are needed to determine what kind of medication management problems are involved in the poor outcomes of disabled elderly people and what kind of medication supports are important to improve the outcomes.

The present study demonstrated that lack of medication assistance in those needing medication support was associated with higher risk of hospitalization. Healthcare providers and families should recognize the importance of evaluating the ability of older people to independently administer medications and provide the appropriate medication support for subjects who need medication assistance.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank all the patients and caregivers and the many nurses participating in the study and the Nagoya City Health Care Service Foundation for Older People for their cooperation.

Conflict of Interest: Masafumi Kuzuya received financial support from a Grant-in Aid for the Comprehensive Research on Aging and Health from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan, and a grant from Mitsui Sumitomo Insurance Welfare Foundation. The authors have no conflicts of interest with the manufacturers of any drug evaluated in this paper.

Author Contributions: Masafumi Kuzuya: study concept, design, conduct of study, interpretation of data, study supervision, and preparation of manuscript. Yoshihisa Hirakawa: conduct of study and interpretation of data. Yusuke Suzuki: analysis and interpretation of data. Mitsunaga Iwata: analysis and interpretation of data. Hiromi Enoki: statistical analysis and interpretation of data. Jun Hasegawa: acquisition of data. Akihisa Iguchi: study supervision.

Sponsor's Role: The sponsor had no role in the design, methods, subject recruitment, data collection, analysis, or manuscript preparation.

REFERENCES

- Desai M, Lentzner HR, Weeks JD. Unmet need for personal assistance with activities of daily living among older adults. *Gerontologist* 2001;41:82–88.
- LaPlante MP, Kaye HS, Kang T et al. Unmet need for personal assistance services: Estimating the shortfall in hours of help and adverse consequences. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2004;59B:S98–S108.
- Allen SM, Mor V. The prevalence and consequences of unmet need: Contrasts between older and younger adults with disability. *Med Care* 1997;35:1132–1148.

4. Sands LP, Wang Y, McCabe GP et al. Rates of acute care admissions for frail older people living with met versus unmet activity of daily living needs. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:339-344.
5. Orwig D, Brandt N, Gruber-Baldini AL. Medication management assessment for older adults in the community. *Abstr Title: Gerontologist* 2006; 46:661-668.
6. Salzman C. Medication compliance in the elderly. *Abstr Title: J Clin Psychiatry* 1995;56(Suppl 1):18-22.
7. Beckman AG, Parker MG, Thorslund M. Can elderly people take their medicine? *Patient Educ Couns* 2005;59:186-191.
8. Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y et al. Underuse of medications for chronic diseases in the oldest of community-dwelling older frail Japanese. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:598-605.
9. Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y et al. Day care service use is associated with lower mortality in community-dwelling frail older people. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1364-1371.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-383.
11. Barat I, Andreassen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: What doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:615-622.
12. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353:487-497.
13. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:1836-1841.
14. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;166:1842-1847.
15. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC et al. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1290-1295.
16. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V et al. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992; 21:294-300.
17. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:841-845.

Discontinuation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in geriatric practice

Hiroyuki Umegaki,¹ Akio Itoh,² Yusuke Suzuki¹
and Toshitaka Nabeshima³

¹Department of Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan

²Department of Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan

³Department of Chemical Pharmacology, Meiji University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Aichi, Japan

ABSTRACT

Background: Maintaining continuous pharmacological treatment of patients with dementia is often difficult. In the current study we surveyed the discontinuation of donepezil, a cholinesterase inhibitor, for the treatment of Alzheimer's disease in a Japanese geriatric outpatient clinic in a university hospital.

Methods: Using a retrospective chart review from 1 July 2003 to 30 June 2005, prescriptions of donepezil and the reasons for discontinuing the prescription in a university hospital were determined. The severity of dementia was evaluated by the clinical dementia rating (CDR).

Results: Out of 264 patients, 140 (53.1%) discontinued taking donepezil during the two-year observation period. The mean age of the continued group and the discontinued group did not differ significantly (79.5 ± 6.7 , 79.8 ± 6.4 , respectively). Kaplan-Meier analysis showed that the patients with more severe cognitive impairment (CDR score = 3) discontinued donepezil earlier and more frequently. The reasons for discontinuation were a change in the doctors treating the patients ($n = 71$), ineffectiveness ($n = 16$), gastrointestinal side-effects ($n = 11$), and others ($n = 41$). In patients with CDR = 1 or 2, changes of doctors were the most frequent reason for discontinuation. However, in patients with CDR = 3, ineffectiveness of the medication was the major reason for discontinuation.

Conclusion: Donepezil was frequently discontinued, and the rate of discontinuation was higher in patients with advanced dementia.

Key words: Alzheimer's disease, donepezil, cholinesterase inhibitor, clinical dementia rating

Correspondence should be addressed to: Hiroyuki Umegaki, Department of Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-Cho, Showa-Ku, Nagoya, Aichi, 466-8550, Japan. Phone: +81 52 744 2365; Fax: +81 52 744 2371. Email: umegaki@med.nagoya-u.ac.jp. Received 17 Sep 2007; revision requested 10 Dec 2007; revised version received 7 Jan 2008; accepted: 10 Jan 2008. First published online 17 March 2008.