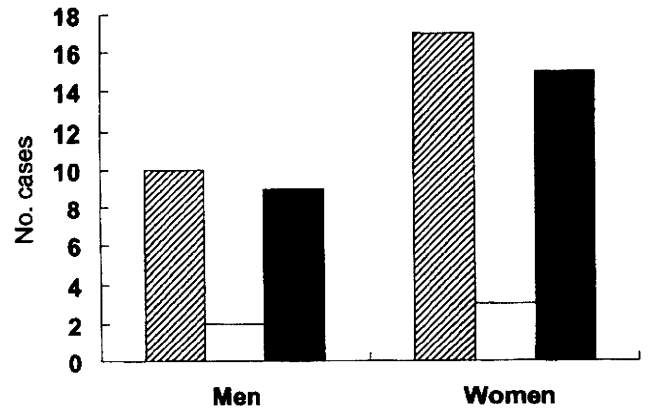
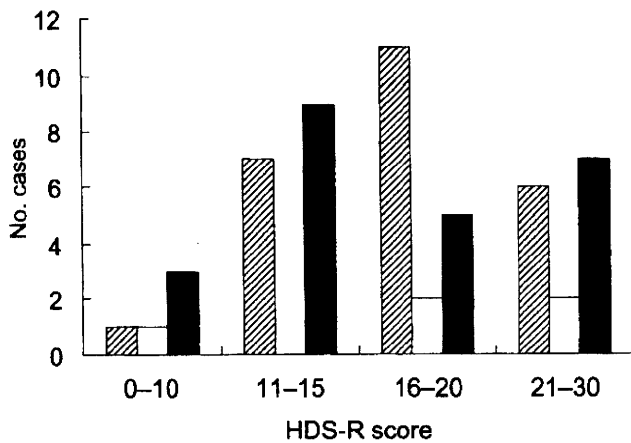


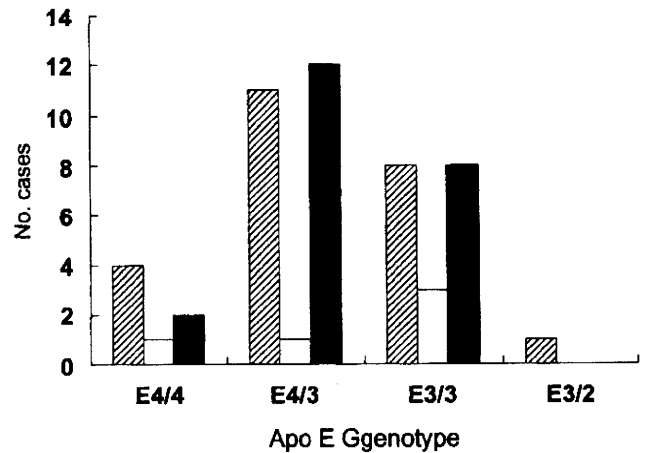
**Figure 2** Differences in the effects of donepezil according to age of onset of Alzheimer's disease in patients in whom donepezil treatment was deemed effective (▨), producing no change (□) or non-effective (■).



**Figure 4** Differences in the effects of donepezil according to gender in patients in whom donepezil treatment was deemed effective (▨), producing no change (□) or non-effective (■).



**Figure 3** Differences in the effects of donepezil according to Revised Hasegawa Dementia Scale (HDS-R) scores before administration in patients in whom donepezil treatment was deemed effective (▨), producing no change (□) or non-effective (■).



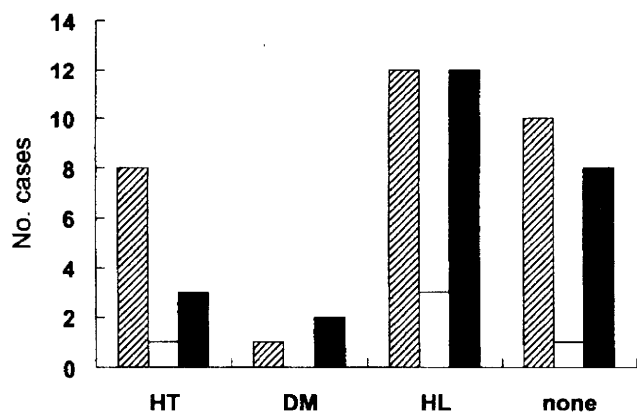
**Figure 5** Differences in the effects of donepezil according to apolipoprotein (Apo) E genotype in patients in whom donepezil treatment was deemed effective (▨), producing no change (□) or non-effective (■).

**DISCUSSION**

In the present study, 56 of 62 cases were able to take donepezil. Of the 56 cases treated with donepezil, treatment was found to be effective (an improvement on the HDS-R following donepezil) or resulted in no change in 32 patients. Because both inhibition of the progression of dementia and an improvement of dementia symptoms are recognized as effects of donepezil,<sup>9,10</sup> the results of the present study suggest that donepezil was effective in 57% of patients. This is almost as effective as conventional treatment of AD in Japan.<sup>5</sup>

Figure 3 shows that the effect of donepezil was maintained for approximately 2 years and that sudden degradation of points on the HDS-R was not seen in patients in whom donepezil treatment was effective after their symptom progressed.

However, the long-term consequences of AD in cases in which donepezil treatment had been non-effective after 6 months were similar to patients who had not been administered donepezil. Because there has been a report published stating that the long-term treatment with donepezil is not cost effective,<sup>11</sup> the administration of donepezil without specific aims must be avoided. On the basis of the results of the



**Figure 6** Differences in the effects of donepezil according to medical history in patients in whom donepezil treatment was deemed effective (▨), producing no change (□) or non-effective (■). HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; HL, hyperlipidemia.

present study, we suggest that the presence of drug efficacy after 6 months is an indicator that long-term treatment with donepezil is warranted.

A medical history of hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia is assumed to indicate risk factors for the development of AD.<sup>12,13</sup> However, there was no difference in the effect of donepezil between the cases with hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia. This suggests that the effectiveness of donepezil treatment is not affected by patient age or the medical history of AD patients.

According to some reports,<sup>6,14,15</sup> the effect of donepezil in patients with the E4 gene is inferior to that in patients without this genotyped. However, in the present study, there was no difference in the effect of donepezil between patients with and without the E4 gene. This supports previous reports that the effect of donepezil is not affected by apolipoprotein E genotype.<sup>16,17</sup>

Specifically, we found that donepezil was effective in patients who developed AD between 71 and 80 years of age or who had a point on the HDS-R of 16–20 before administration of the drug. This suggests that donepezil is effective in patients with mild to moderate AD, which is in accord with published reports.<sup>18,19</sup>

Until now, the long-term effects of donepezil have been investigated in the US,<sup>7,8</sup> but the number of reports remains insufficient, especially for Asian populations. The results of the present study suggest

that donepezil is effective for Japanese AD patients in the long term.

In the present study, we evaluated the degree of dementia using the HDS-R, which was used originally as a screening test. In the future, the relationship between the points obtained on the screening test and dementia symptoms must be investigated in detail.

## ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by a grant from the Medical Care Center for the Demented Elderly, Urayasu, Japan.

## REFERENCES

- Matsushita M. What is Alzheimer's disease? *Brain Sci* 2000; **22**: 13–18 (in Japanese).
- Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: A meta-analysis. *Neurology* 1998; **51**: 728–733.
- Watanuki Y, Urakami K, Adachi Y et al. Epidemiology in Alzheimer type dementia. *Brain Sci* 2000; **22**: 21–26 (in Japanese).
- Nakamura S. A guideline for the treatment of dementia in Japan. *Intern Med* 2004; **43**: 18–29.
- Tohgi H, Homma A, Imai Y et al. Long-term safety and efficacy of acetylcholinesterase inhibitor E2020 in patients with Alzheimer-type dementia: 52-week open label study. *Rinsho Hyoka* 2000; **28**: 97–126 (in Japanese).
- Kono K. Clinical evaluation of donepezil, the 1st report: Over 3 months of donepezil treatment improved 51% of 221 patients with either Alzheimer's disease or Pick's disease. *Rinsho Seisin Yakuri* 2000; **3**: 1053–1060 (in Japanese).
- O'Brien J, Ames D, Burns A. *Dementia*, 2nd edn. London: Arnold, 2000.
- Imai Y, Hasegawa K. The revised Hasegawa's dementia scale (HDS-R): Evaluation of its usefulness as a screening test for dementia. *J Hong Kong Coll Psychiatry* 1994; **4**: 20–24.
- Rogers SL, Doody RS, Pratt RD et al. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: Final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; **10**: 195–203.
- Rogers SL, Friedhoff LT. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: An interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; **31**: 67–75.
- AD 2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): Randomized double-blind trial. *Lancet* 2004; **363**: 2105–2115.
- Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in laterlife: Longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; **322**: 1447–1451.
- Otto A, Stolk RP, van Harskamp F et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; **53**: 1937–1942.
- Borrioni B, Colciaghi F, Pastorino L et al. ApoE genotype influences the biological effect of donepezil on APP metabolism in Alzheimer disease: Evidence from a peripheral model. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; **12**: 195–200.

- 15 Bizzarro A, Marra C, Acciarri A *et al.* Apolipoprotein E  $\epsilon 4$  allele differentiates the clinical response to donepezil in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; **20**: 254–261.
- 16 Rigaud AS, 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* 2002; **12**: 415–420.
- 17 Winblad B, Engedal K, Soininen H *et al.* A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; **57**: 489–495.
- 18 Rogers SL, Farlow MR, Doody RS *et al.* A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; **50**: 136–145.
- 19 Burns A, Gauthier S, Perdomo C. Efficacy and safety of donepezil over 3 years: An open-label, multicentre study in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; **22**: 806–812.

Research report

## Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression

Yoshiyuki Nakano <sup>a,1</sup>, Hajime Baba <sup>a,\*</sup>, Hitoshi Maeshima <sup>a</sup>, Akiyoshi Kitajima <sup>b</sup>,  
Yoshie Sakai <sup>a</sup>, Kanako Baba <sup>a</sup>, Toshihito Suzuki <sup>a</sup>, Masaru Mimura <sup>c</sup>, Heii Arai <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, Juntendo University, School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>b</sup> Genkikai Yokohama Hospital, Kanagawa, Japan

<sup>c</sup> Department of Neuropsychiatry, Showa University, School of Medicine, Tokyo, Japan

Received 27 October 2007; received in revised form 17 January 2008; accepted 30 January 2008

Available online 4 March 2008

### Abstract

**Background:** Past neuropsychological studies on depression have documented executive dysfunction and it has been reported that some dysfunction persists even after depressive symptoms disappear. Studies have shown a correlation between cerebrovascular lesions and executive dysfunction in depression among the elderly. The aim of the present study was to focus on executive functions in remitted major depressive disorder (MDD) patients, and to investigate whether remitted young and elderly patients show different patterns of executive dysfunction, and to ascertain the relationships with vascular lesions.

**Methods:** Subjects were 79 inpatients with MDD and 85 healthy controls. Each subject received Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop test, and Verbal Fluency Test (VFT) in a remitted state. Both the MDD and control groups were divided into young and elderly groups, and the performances between 4 groups were compared.

**Results:** For Stroop test, the scores of the MDD group were significantly lower than controls. In addition, as for VFT, the scores for the elderly MDD group were significantly lower than the other groups. Multiple regression analysis showed that VFT scores were affected by the presence of vascular lesions.

**Conclusions:** The results of the present study demonstrated that executive dysfunction remained even in a remitted state in MDD patients, but the patterns of impairment were different between young and elderly patients. The results also suggested that vascular lesions affect executive dysfunction, particularly in elderly depressive patients.

© 2008 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Depression; Remission; Executive function; Elderly; Vascular

### 1. Introduction

It is well known that patients with major depressive disorder (MDD) present with cognitive deficits, in particular executive dysfunctions (Fromm and Schopf-flocher, 1984; Franke et al., 1993; Channon, 1996; Veiel, 1997; Degl'Innocenti et al., 1998). Lockwood et al. (2002) compared executive dysfunction between young

\* Corresponding author. Juntendo Koshigaya Hospital, 560 Fukuroyama, Koshigaya, Saitama, Japan 343-0032. Tel.: +81 48 975 0321; fax: +81 48 978 7821.

E-mail address: hbaba@med.juntendo.ac.jp (H. Baba).

<sup>1</sup> Y Nakano and H Baba contributed equally to this work.

and elderly MDD patients while on depressive episodes, and reported that selective and sustained attention exhibited no age and depression interaction whereas the elderly depressed patients alone demonstrated the slowed psychomotor speed and impaired performance on tasks requiring set sifting, problem solving and initiating novel responses. Recent studies have also documented that executive dysfunction may at least in part remain unresolved even after remission of depressive episodes (Trichard et al., 1995; Paradiso et al., 1997; Reischies and Neu, 2000; Neu et al., 2001; Biringer et al., 2005; Paelecke-Habermann et al., 2005).

Neural bases for residual executive dysfunction in remitted MDD patients are not well understood. One plausible account is existence of deep white matter vascular changes, which have reportedly been associated with executive dysfunction in elderly patients with MDD (Boone et al., 1992; Lesser et al., 1996; Aizenstein et al., 2002). White matter changes are more prevalent and severe in depressed elderly patients than in age-matched controls, and mainly occur in subcortical regions and their frontal white-matter projections (Coffey et al., 1990; Krishnan, 1993; Greenwald et al., 1996; Krishnan et al., 1997; Tupler et al., 2002; Taylor et al., 2003).

Although reports regarding executive dysfunction in remitted state of depression are increasing, few studies have investigated the possibly dissociable patterns between young and elderly patients. The aim of the present study was to explore differences in executive dysfunctions between young and elderly MDD patients in a remitted state and elucidate how cerebrovascular changes may affect these functions.

## 2. Subjects and methods

### 2.1. Subjects

Seventy-nine depressive inpatients (38 males and 41 females; mean age, 52.4 years; age range, 25–78 years) were recruited from Juntendo Koshigaya Hospital. All the patients previously met the Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) criteria for MDD. Thirty-eight patients experienced a single episode, 32 patients experienced recurrent episodes. For remaining nine patients it was unable to determine the number of episodes. At the time of the study, however, the patients were considered in remission, which was confirmed by the fact that they no longer met the DSM-IV criteria for MDD. In addition, their Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) scored below 7 points (Hamilton, 1960). Patients were excluded if they had a history of other psychiatric disorders

including delusions, severe or acute medical illnesses, neurological disorders, or use of drugs that may cause depression. All the patients were on antidepressant medication at the time of the study (Table 1).

Detailed demographic and clinical features of the participants are shown in Table 1. Presumed IQ was computed using the Japanese Adult Reading Test (JART) (Matsuoka et al., 2006). The patients were examined using the brain computed tomography (CT) to assess low density areas indicating white matter cerebrovascular changes. The brain CT of each patient was read by two reading specialists independently of and blindly to the results of the neuropsychological tests. Patients with large organic changes that may directly affect psychiatric features were excluded. The CT data were assessed using the Fazekas criteria by Krishnan et al. (1997). These criteria introduced a modified Fazekas classification system (Greenwald et al., 1996), which provided a rough assessment of the extent of subcortical gray matter, deep white matter, and periventricular changes on brain CT. Patients were classified as having vascular lesions if a score of  $\geq 2$  on either deep white matter low densities or subcortical gray matter ratings was obtained. Based on this criterion, 7% of young and 54% of elderly patients were classified as having vascular lesions.

Eighty-five healthy control participants (15 males and 70 females) matched for age and education were also recruited. All the controls were recruited from the employees of Genkikai Yokohama Hospital. Based on recent studies having reported individuals  $\geq 60$  years as geriatric subjects (Lockwood et al., 2002; Murphy et al., 2006), we divided both the MDD patients and controls into two age groups (young,  $< 60$  years and elderly,  $\geq 60$  years) and the neuropsychological performances were compared between the four groups. Presumed IQ was higher in the young MDD patients as compared to young controls ( $p < 0.05$ ). There were more females in the young controls than in the young MDD group ( $p < 0.001$ ). Subjects who had clinical evidence of dementia or whose Mini-Mental State Examination (MMSE) score  $< 24$  were excluded. Twelve MDD patients and 19 healthy subjects had hypertension.

The study was approved by the Medical Ethics Committee of Juntendo University, and was performed in accordance with the regulations outlined by Juntendo University. All the participants signed an informed consent form.

### 2.2. Executive function tests

Three executive function tests were given to each participant; the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop and Verbal Fluency Test (VFT). For the WCST,

Table 1  
Demographic of the subjects

	Young (<60 years)		Elderly (≥60)	
	Control (N=60)	MDD (N=55)	Control (N=25)	MDD (N=24)
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Age (years)	44.0 (11.4)	45.1 (8.3)	66.6 (4.5)	68.9 (4.5)
Sex (M/F)	12/48	32/23	3/22	6/18
Education (years)	13.2 (3.0)	14.2 (2.0)	12.1 (2.9)	11.5 (2.8)
Presumption IQ	101.2 (11.6)	105.5 (10.6)	95.7 (13.1)	97.3 (13.0)
On-set age (years)		40.5 (8.6)		63.0 (10.6)
Number of depressive episodes		1.8 (1.2)		2.1 (1.6)
Total duration of depressive phase (months)		25.8 (38.2)		43.0 (120.0)
Total duration of medication (months)		27.65 (42.1)		47.7 (116.4)
Vascular lesions		4(7%)		13(54%)

two indices of Categories Achieved (CA) and Perseverative Errors (PE) were selected as measures. The PE were useful for documenting problems in forming concepts, profiting from correction, and conceptual flexibility (Lezak et al., 2004). A computerized version of the test was used in the present study. We used modified Japanese version of Golden's (1978) 'Stroop Color and Word Test'. In the Stroop test Part I, the participant read aloud color words printed in ink of different colors (congruent condition). Part II required the participant to name the incongruent printed color of the color words (incongruent condition). Time difference between Part I and II (Part II–Part I) was evaluated (Golden, 1978). This difference has been attributed to a response conflict and to a failure of response inhibition (Lezak et al., 2004). For the VFT, we used the Japanese characters "a," "ka," and "sa" as prompts, and the score was the sum of all acceptable words produced within three one-minute trials. Successful performance in this test depends in part on the participant's ability to "organize output in terms of clusters of meaningfully related words" (Lezak et al., 2004). Fluency tests requiring word generation according to an initial letter provide subjects with the greatest scope for seeking a

strategy to guide the search for words (Estes, 1974; Lezak et al., 2004).

### 2.3. Data analysis

Statistical analysis was performed using 2 (diagnosis; MDD vs. controls) × 2 (age group; young vs. elderly) analysis of variance (ANOVA) at a significance level of  $p < 0.05$ . Performances on each executive function test between MDD and controls were compared using two-tailed unpaired Student's *t*-test for post hoc analysis within each age group. Bonferroni correction was applied, and 0.25% level of significance was adopted.

Multiple regression analysis was conducted using neuropsychological test scores as dependent variables and age, gender, education level, and vascular lesions as independent variables. Statistical procedures were performed using Japanese version of SPSS v15.1 (SPSS Japan Inc. Tokyo, Japan).

### 3. Results

The means and standard deviations of the executive function tests are presented in Table 2, along with the

Table 2  
Results of the four groups on the neuropsychological tests

	Young (<60)		Elderly (≥60)		Main effect of age		Main effect of diagnosis		Interaction between age × diagnosis	
	Control (N=60)	MDD (N=55)	Control (N=25)	MDD (N=24)	F (1,160)	p	F (1,160)	p	F (1,160)	p
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)						
<i>WCST</i>										
CA	3.3 (2.0)	3.4 (2.1)	1.96 (1.5)	2.0 (1.9)	14.84	<0.001	0.08	0.782	0.27	0.869
PE	5.6 (5.0)	6.0 (6.0)	9.6 (5.0)	7.9 (4.7)	8.95	0.003	0.43	0.515	1.20	0.275
Stroop test	55.2 (20.6)	78.5 (36.9)**	82.6 (31.0)	122.2 (77.8)*	26.73	<0.001	20.98	<0.001	1.41	0.236
VFT	32.1 (8.9)	32.7 (10.0)	29.8 (12.9)	22.2 (9.2)*	14.24	<0.001	4.19	0.042	5.73	0.018

Two-tailed paired Student's *t*-test for post hoc analysis within each age group. \* $p < 0.025$ , \*\* $p < 0.001$ .

Table 3  
Results of multiple regression analysis

	WCST				Stroop test		VFT	
	CA		PE		$\beta$	$p$	$\beta$	$p$
	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$				
Age	-0.27	0.129	0.05	0.780	0.54	0.001	-0.17	0.225
Sex	0.13	0.347	-0.21	0.153	0.11	0.370	0.09	0.398
Education	0.18	0.229	-0.15	0.335	-0.05	0.735	0.34	0.005
Vascular lesions	0.04	0.845	-0.02	0.923	-0.14	0.324	-0.33	0.015

main effects of age and diagnosis, and the interaction between the two. For both CA and PE on the WCST, two-way ANOVA revealed a significant main effect for age, but not for diagnosis. The age  $\times$  diagnosis interaction was not significant.

For the Stroop test, the main effects of both age and diagnosis were significant, indicating that MDD patients performed poorer than controls, irrespective of age. However, age  $\times$  diagnosis interaction was not significant. Post hoc analysis confirmed that both young ( $p < 0.001$ ) and elderly ( $p = 0.024$ ) patients with MDD showed poorer performance in the Stroop test as compared to their age-matched counterpart.

For the VFT, significant main effects of age and diagnosis were obtained. In addition, an interaction between age and diagnosis reached significant level, suggesting that the elderly MDD group alone performed more poorly than the other three groups. This was confirmed by the post-hoc analysis which indicated that only elderly depressives performed poorer than elderly controls.

Multiple regression analysis showed that age had a significant effect on the Stroop test, while education level and the presence of vascular lesions had a significant effect on VFT scores (Table 3).

#### 4. Discussion

Lockwood et al. (2002) investigated executive dysfunction in young and elderly MDD patients in depressed phase, and found that only elderly, but not young patients in current depression present with difficulty in set shifting as indexed by PE in the WCST. In contrast, Biringier et al. (2005) reported that the performance on the WCST of recovered patients with MDD were comparable to healthy controls. Our present results are in accordance with Biringier et al. (2005) study in that the two indices of the WCST were not affected by the previous episodes of depression. Although we did not directly compare WCST performance of MDD patients in depressed and remitted

states, by combining previous findings and ours, one may speculate that deficient set shifting of elderly patients observed during depressive state resolves as depressed symptoms improve. One may further speculate that within the subdivisions of the prefrontal cortex (PFC), dorsolateral PFC activity which is most sensitively indexed by WCST set shifting abilities is recoverable after remission.

In the present study, performances on the Stroop test were affected both by age and diagnosis. For both young and elderly groups, remitted MDD patients performed more poorly than age-matched controls. The results were consistent with previous findings suggesting residual impaired performance on Stroop even after remission of MDD (Trichard et al., 1995; Paradiso et al., 1997; Paelecke-Habermann et al., 2005). Recent functional neuroimaging studies have suggested that the PFC and the anterior cingulate cortex (ACC) are particularly impaired in MDD patients (Bench et al., 1992; Ito et al., 1996; Mayberg, 1997; Mayberg et al., 1997; Davidson et al., 2002). In addition, studies documented that dysfunctions of PFC, ACC and amygdala may remain even in a remitted state, suggesting pathological influence within fronto-subcortical networks persist in remission (Drevets, 2000; Harrison, 2002; Holthoff et al., 2004). Within such functional abnormalities of amygdala-ACC-PFC projection, we consider that dysfunction of the ACC is most crucial in pathogenesis of MDD and reasonably persists in remitted stage (Ishizaki et al., 2008). Recent fMRI study using Stroop task paradigm demonstrated inefficiency of ACC and dorsolateral PFC in MDD (Wagner et al., 2006). Our findings, together with those of Paelecke-Habermann et al. (2005), are in line with such fMRI experiment suggesting residual pathophysiological dysfunction of the ACC in remitted MDD, which is most sensitively indexed by poor Stroop performance.

Concerning the VFT, we found a different pattern; i.e., performances of only elderly, but not young patients with MDD were impaired even in remitted state. Such dissociable findings between young and elderly patients with remitted depression were observed by Trichard

et al. (1995). Their MDD patients with an average age of 47.0 years, which approximated that of our young patients (45.2 years), showed severe impairment in the VFT on admission. However, such impairment in the VFT resolved to a comparable level to healthy controls at discharge. In addition, our study suggests that VFT scores were influenced by vascular lesions independent of age, gender, and education level. These vascular lesions associated with executive dysfunction are more prevalent and severe in depressed elderly individuals than age-matched controls, and mainly occur in subcortical regions and their frontal white-matter projections.

Neuropsychological and functional neuroimaging studies have documented that VFT is tightly linked with the left PFC, including Broca's and adjacent areas, together with the premotor cortex and insula (Tucha et al., 1999; Baldo et al., 2001). In addition, PET and fMRI studies have suggested that not only the left, but also the right frontal lobe, may play a crucial role in voluntary speech intention and/or attentional resources. Interconnected areas such as these are implicated in organizing a functional language network subserving word output (Perani et al., 2003). In the present study, VFT scores were found to be poor only for elderly depressives, and these poor results correlated to the presence of white matter lesions. This suggests that the vascular lesions associated with elderly depression may lead to impairment of the language-related frontal lobe functions.

## 5. Limitations

There are several limitations in the present study. First, the patients were treated with one or two different antidepressants, which may possibly have exerted deleterious effects on cognition. Executive dysfunction in our patients may have been influenced by an adverse effect of anticholinergic medication. Accordingly, drug-free euthymic patients should be investigated in future research.

Second, in the present study, neuroimaging information was obtained using brain CT only for MDD patients. In addition, CT images were assessed using rating scales, not with more quantified method. When compared to MRI, the detection rate of white-matter lesions is lower for CT, and in reality, more patients may have had vascular lesions in the present study than were detected. Additional research is warranted in order to investigate the relationship between executive dysfunction and the degree of white matter changes using MRI, with more quantified measurement. Also, direct comparison of vascular lesions between MDD patients and controls are warranted.

## 6. Conclusion

In MDD patients, executive dysfunction persisted even when in a remitted state; however, impairment patterns differed between young and elderly MDD. And the results suggest that vascular lesions affect executive dysfunction, particularly in elderly depressive.

### Role of the funding source

This research was supported in part by a Health and Labor Science Research Grant for Special Research from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MM); the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare had no further role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

### Conflict of interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

## Acknowledgement

This research was supported in part by a Health and Labor Science Research Grant for Special Research from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MM).

## References

- Aizenstein, H.J., Nebes, R.D., Meltzer, C.C., Fukui, M.B., Williams, R.L., Saxton, J., Houck, P.R., Carter, C.S., Reynolds III, C.F., DeKosky, S.T., 2002. The relation of white matter hyperintensities to implicit learning in healthy older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 17, 664–669.
- Baldo, J.V., Shimamura, A.P., Delis, D.C., Kramer, J., Kaplan, E., 2001. Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions. *Journal of International Neuropsychological Society* 7, 586–596.
- Bench, C.J., Friston, K.J., Brown, R.G., Scott, L.C., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J., 1992. The anatomy of melancholia-focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychological Medicine* 22, 607–615.
- Biringer, E., Lundervold, A., Stordal, K., Mykletun, A., Egeland, J., Bottlender, R., Lund, A., 2005. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255, 373–380.
- Boone, K.B., Miller, B.L., Lesser, I.M., Mehlinger, C.M., Hill-Gutierrez, E., Goldberg, M.A., 1992. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subject. A threshold effect. *Archives of Neurology* 49, 549–554.
- Channon, S., 1996. Executive dysfunction in depression: the Wisconsin card sorting test. *Journal of Affective Disorders* 39, 107–114.
- Coffey, C.E., Figiel, G.S., Djang, W.T., Weiner, R.D., 1990. Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. *American Journal of Psychiatry* 147, 187–189.
- Davidson, R.J., Pizzagalli, D., Nitschke, J.B., Putnam, K., 2002. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology* 53, 545–574.



## 高齢者のせん妄

### —特徴と治療における留意点—

松原洋一郎\* 一宮 洋介\* 野澤 宗央\* 新井 平伊\*

抄録：せん妄は症候群であるため、単一の病因が存在するわけではなく、単一の治療法は存在し得ない。準備因子、誘発因子、直接因子が複雑に影響し合い発現し、症状は浮動性であるため対応を複雑にしている。高齢者においては準備因子しか見出せず、周期的にせん妄を繰り返す症例が多い。この場合の予防的長期投与は、第二世代抗精神病薬や四環系抗うつ薬の投与が推奨され始めている。しかし、ほとんどが保険適用外の薬物であるため、十分なインフォームド・コンセントの上で用いることが妥当である。また、鎮静処置を行わないほうが生命予後がよい場合もあり、環境調整を最大限に行う必要がある。薬剤の代謝機能の低下、感受性の亢進する傾向にある高齢者は抗パーキンソン病薬、ベンゾジアゼピン系薬物、H<sub>2</sub>ブロッカーなどの薬剤がせん妄の原因となることがある。

精神科治療学 22(9) ; 1019-1026, 2007

Key words : delirium, disturbance of consciousness, elderly patients, sleep disorders

### I. はじめに

コンサルテーション・リエゾン精神医療の定着、社会の高齢化などに伴い、精神科医がせん妄をみる機会が多くなっている。

せん妄は頻度の高い、患者のQOLの重要な構成因子の1つであり、患者の自己決定能力に影響を与える。また医療者、家族やそのケアギバーの負担を増し、身体疾患の治療やケアを妨げるばかりでなく、転倒・骨折、その他の不慮の事故の原

因ともなる。

せん妄の診断と治療は精神科医にとって難しい課題ではないかもしれないが、このような問題点を踏まえ、せん妄とそれらに関わるさまざまな問題について検討していきたい。

### II. せん妄の要因

アメリカ精神医学会におけるせん妄の操作的診断基準(DSM-IV-TR)および世界保健機関におけるせん妄の診断ガイドライン(ICD-10)を表1、表2に示す。ICD-10においては睡眠-覚醒周期の障害について言及されており、特に高齢者のせん妄を扱う場合、より実践的であろう。DSM-IV-TRやICD-10が示すようにせん妄は症候群であり、単一の病因が存在するわけではなく、単一の治療法は存在し得ない。意識障害により、注意の集中・維持、転導が障害され、しばしば錯覚・

Delirium in elderly patients.

\*順天堂大学医学部精神医学教室

(〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1)

Yoichiro Matsubara, M.D., Ph.D., Yosuke Ichimiya, M.D., Ph.D., Motohiro Nozawa, MD., Heii Arai, M.D., Ph.D.: Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8421 Japan.

表1 293.0…[一般身体疾患をしめすこと]…によるせん妄 (文献2より引用)

- 
- A. 注意を集中し、維持し、他に転じる能力の低下を伴う意識の障害 (すなわち環境認識における清明度の低下)
- B. 認知の変化 (記憶欠損, 失見当識, 言語の障害など), またはすでに先行し、確定され、または進行中の痴呆ではうまく説明されない知覚障害の発言
- C. その障害は短期間のうちに出現し (通常数時間から数日), 1日のうちで変動する傾向がある。
- D. 病歴, 身体診察, 臨床検査所見から、その障害が一般身体疾患の直接的な生理学的結果により引き起こされたという証拠がある。
- 

幻覚が出現するもので、多くは活動が亢進 (活動亢進型) するが、ときには不活発 (活動低下型)<sup>9)</sup> となる。その上、症状は浮動性であり、環境調整や薬物療法、原因の特定、そしてそれら原因の除去という一連の作業すべてがせん妄の治療となる。これらのことがせん妄への対処法を複雑にしている要因である。

せん妄は準備因子 (predisposing factors), 誘発因子 (facilitating factors), 直接因子 (precipitating factors) の3つの因子が複雑に影響し合い発現するという Lipowski<sup>8)</sup> による提唱が主流となっている。一瀬<sup>6)</sup> による高齢者せん妄入院患者150例の報告によれば、直接因子を有するものは54.7%, 直接因子を有さず誘発因子を有するものは18.0%, 直接因子も誘発因子も有さず準備因子を有するものは27.3%であった。これからもいかにせん妄の原因が多岐にわたり、複雑であるかがわかる。

### 1. 準備因子

準備因子はアルツハイマー病、血管性認知症、脳血管障害慢性期などの脳障害による慢性的な中枢神経の脆弱性を指し、高齢もこれに加わる。高齢になるほどせん妄の発症率は高くなる。塩崎ら<sup>10)</sup> によれば、65歳以上の高齢者においては、せん妄の発症率が若年者の4倍の頻度となることを報告している。

表2 F05 せん妄, アルコールおよび他の精神作用物質によらないもの (文献18より引用)

### 診断ガイドライン

確定診断のためには、以下のいずれの症状も軽重にかかわらず存在しなければならない。

- (a) 意識と注意の障害 (意識は混濁から昏睡まで連続性があり、注意を方向づけ、集中し、維持、そして転導する能力が減弱している)。
- (b) 認知の全体的な障害 (知覚のゆがみ、視覚的なものが最も多い錯覚および幻覚。抽象的な思考と理解の障害であるが、一過性の妄想をとまなうこともともなわないこともあるが、典型的にはある程度の思考散乱が認められる。即時記憶および短期記憶の障害をとまなうが、長期記憶は比較的保たれている。時間に関する失見当識、ならびに重症例では場所と人物に関する失見当識を示す)。
- (c) 精神運動性の障害 (寡動あるいは多動と一方から他方へと予測不能な変化。反応時間延長、発語増加あるいは減少。驚愕反応の増大)。
- (d) 睡眠-覚醒周期の障害 (不眠、あるいは、重症例では全睡眠の喪失あるいは睡眠-覚醒周期の逆転。昼間の眠気。症状の夜間増悪。覚醒後も幻覚として続くことがある、睡眠を妨げる夢または悪夢)。
- (e) 感情障害、たとえば抑うつ、不安あるいは恐怖、焦燥、多幸、無感情あるいは困惑。
- 

### 2. 誘発因子

誘発因子はせん妄を誘発しうる要因を指す。急激な環境の変化による心理的ストレス、頻尿や痛みなどによる睡眠の妨害などがこれにあたる。ICUでの隔離された環境での治療は、それ自体、患者の不安、緊張をあおり、医療機材のモニター音、警報音、疾患自体の痛みで睡眠覚醒リズムは崩れ、隔離された環境はさらにこれらを増悪させる。

### 3. 直接因子

直接因子はそれ単一で意識障害をきたしうる要因を指す。特に高齢者においては抗パーキンソン病薬が問題となる例が多い。また長年の飲酒や習慣的に常用していたベンゾジアゼピン系薬物から

の離脱も多い。以下、比較的遭遇することの多いせん妄を誘発する薬物を挙げる。

### 1) 抗パーキンソン病薬

抗パーキンソン病薬はドーパミン神経系に作用するものと、抗コリン薬に大別される。後者は特にせん妄を引き起こす可能性が高いが、前者においてもせん妄を引き起こす報告は少なくない<sup>1)</sup>。同様に強い抗コリン作用を有する三環系抗うつ薬もせん妄を惹起する薬剤である。

レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies : DLB) の概念が普及される中、抗パーキンソン病薬による精神症状と DLB による精神症状の鑑別は困難なことが多い。急激な抗パーキンソン病薬の減量は悪性症候群のリスクを伴い、抗精神病薬の投与はパーキンソニズムの悪化を招くことが多い。抗パーキンソン病薬が他剤であれば、なるべく levodopa 製剤のみにし、抗精神病薬の投与が必要な状態であれば、なるべく錐体外路症状が出現しにくいとされている第二世代抗精神病薬の使用が望まれる。

### 2) ベンゾジアゼピン系薬物

不眠や不安耐性の低下しやすい高齢者において、ベンゾジアゼピン系薬物が慢性投与されている症例は少なくない。薬剤代謝能力の低下や薬剤感受性が亢進する傾向にある中、こうした薬物は体内に蓄積し中毒症状をきたしたり、入院を機に断薬され離脱症状を生じるなど、せん妄を惹起する原因となる。減量後の中止や、必要な場合はグルクロン酸抱合にて代謝される lorazepam に置き換えるなどの工夫が必要である。離脱症状に対してはベンゾジアゼピン系薬物の少量再開が効果的である。離脱症状はけいれんを伴うことが多いため、けいれん閾値を下げる抗精神病薬の投与は慎重を要する。

### 3) H<sub>2</sub>ブロッカー

一般的には精神症状を呈することは少ないとされるが、高齢者においては中枢移行性が上昇しせん妄の原因となるとの報告もされている。H<sub>2</sub>ブロッカーの中止、必要であれば他の系統の薬剤に置き換える対応が望まれる。

せん妄を診たときは、感染症、脳内病変や内科的な原疾患の重症化も念頭に入れなければならない

いが、Cassem<sup>4)</sup>は、対処が可能であるにもかかわらず、見逃してしまうと脳に非可逆性の変化を与えてしまうものとして以下の7つを挙げ、どんな場合においても忘れてはならない鑑別としている。

- ・ ウェルニッケ脳症 (ビタミン B<sub>1</sub>欠乏症)
- ・ 低酸素脳症
- ・ 低血糖
- ・ 高血圧脳症
- ・ 脳出血
- ・ 髄膜炎脳症
- ・ 中毒 (外因性, 医原性)

## Ⅲ. 薬物療法

実際、精神運動興奮が顕著なせん妄患者を前に「昼夜のリズムをつけましょう」などと言っても始まらない。薬物療法がさらに昼夜のリズムを狂わせたり、使用した薬物自体がせん妄の原因になってしまうことがジレンマとなるが、転倒・骨折、その他の不慮の事故にもなりうるため、環境設定や説得に応じなければ、薬物療法が必要となる。八田耕太郎氏を中心に作成された日本総合病院精神医学会による「せん妄の治療指針」<sup>12)</sup>は、わが国唯一のガイドラインであるが、初期鎮静に関して服薬に応じない場合はベンゾジアゼピン系薬物とともに、第一世代抗精神病薬である haloperidol の使用が推奨されている。一般的にも第一世代抗精神病薬が使用されていることが多いが、高齢者に対するこれらの投与は過鎮静を生じさせやすく、経口投与に応じる場合は risperidone などの第二世代抗精神病薬も推奨されている。また、高齢者の場合は準備因子しか見出せず、「夜間せん妄」の形をとり、周期的にせん妄を繰り返す症例が多い。この場合の予防的長期投与としても、第二世代抗精神病薬や四環系抗うつ薬である mianserin の投与が推奨され始めている。これらの薬物療法は、いわゆる対症療法によって一定の効果を上げてきた現状があり、そのほとんどが保険適用外の薬物である。昨今の医療経済や医学倫理の問題などを考慮した場合に、患者や家族・介護者への十分なインフォームド・コンセントの上で

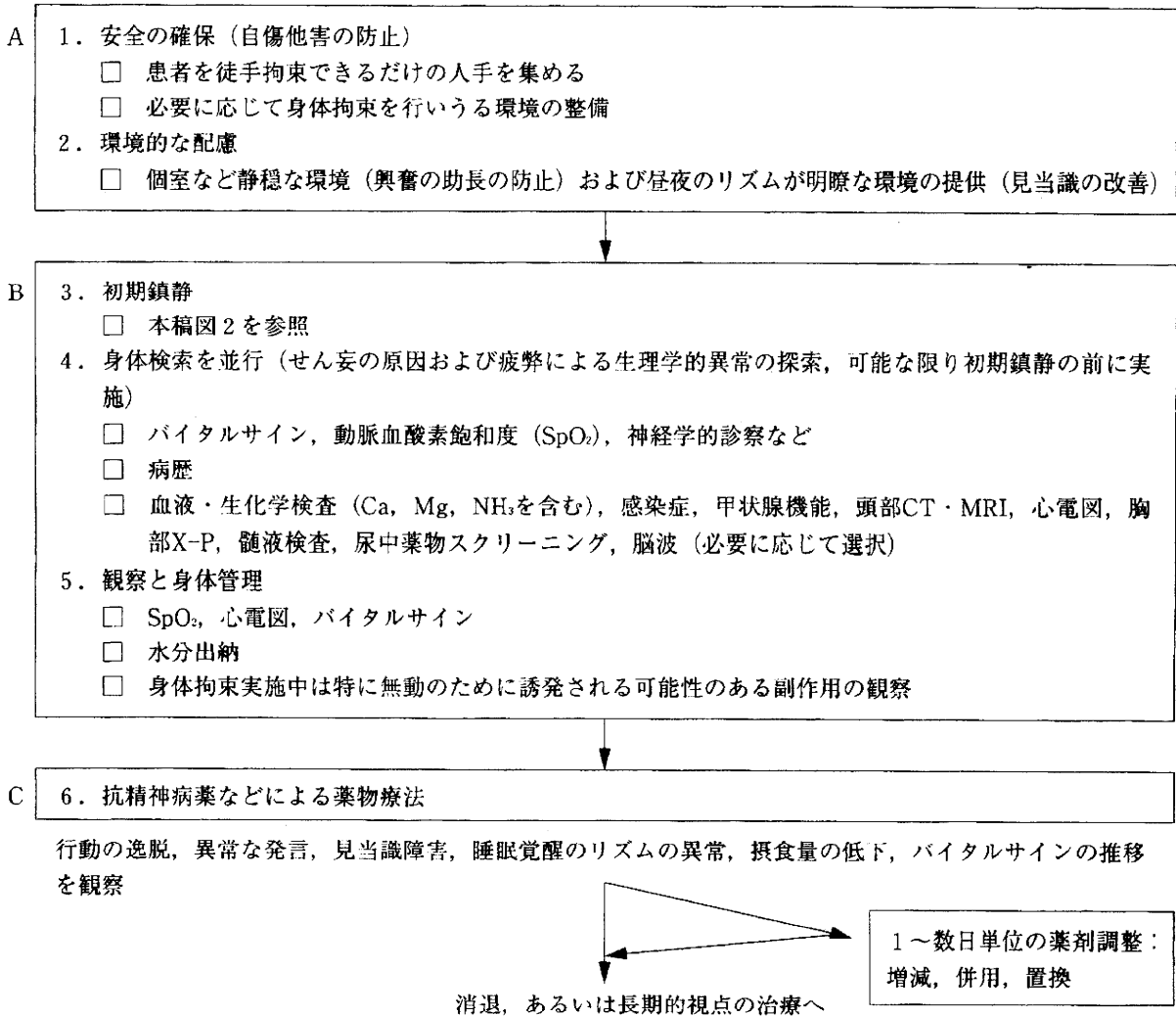


図1 せん妄に対する方策 (文献12より引用)

用いることが妥当である<sup>3)</sup>。

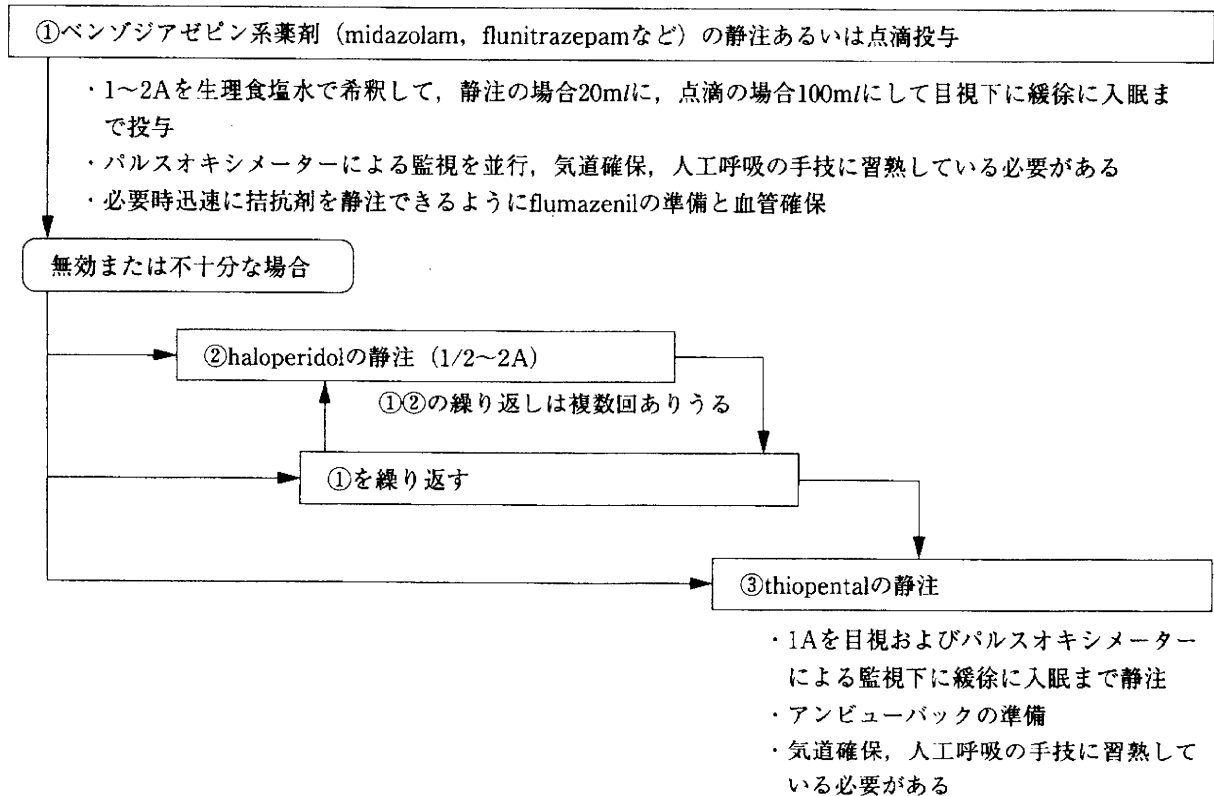
1. 初期鎮静

前述のごとく, 特に高齢者のせん妄の場合, 原因が明瞭な1つの疾患が存在することが少ない。その分, 複合的な因子を推定して1つ1つ精査していくといった地道な作業を必要とする場合が多く, 血液・生化学検査, 頭部CT検査, 髄液検査などを行う際, 大抵の場合初期鎮静を要する。しかし, 特に急性発症の場合は意識障害の原因が重篤な疾患の場合も少なくないため, 軌道修正可能な余地を残しておくことが重要である。このことから, 協力の得られない場合, 拮抗薬 (flumazenil) の存在するベンゾジアゼピン系薬物の静注が第一選択薬とされている。その後も鎮静が得られ

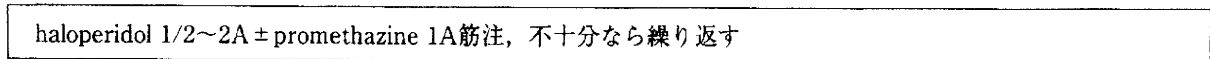
ない場合は haloperidol の静注が推奨されており, 鎮静が得られるまで, これらの組み合わせを繰り返す。これによって検査に必要な鎮静が得られない場合, もしくははじめのベンゾジアゼピン系薬物の静注に全く反応しない場合, thiopental の静注を行う。确实性の高いバルビツール系薬物であるが, 呼吸抑制が目立ち, 拮抗薬も存在しないことから細心の注意が必要である。いずれの処置においても血管確保した上でパルスオキシメーターの監視, アンビューバッグの用意が必須である。

ある程度の鎮静でよいが, 内服に協力が得られない場合は haloperidol の筋注, あるいはそれと promethazine の混注が推奨され, 内服に応じれば haloperidol の水液, risperidone 内用液などが選

1) 原因検索のための頭部CT撮影など静止を必要とするが協力が得られない場合



2) ある程度の鎮静でよいが内服に協力できない場合



3) 内服可能ならば通常初期鎮静は不要

図2 初期鎮静の手順 (文献12より引用)

択される (図1, 図2)。

初期鎮静に関する詳細は前述の「せん妄の治療指針」を参照されたい。

## 2. 予防的長期投与

周期的にせん妄を繰り返す患者に対しては予防的長期投与が必要となる。この場合、第二世代抗精神病薬や四環系抗うつ薬である mianserin の投与が推奨され始めている (表3)。

### 1) 第二世代抗精神病薬

第二世代抗精神病薬を使用するにあたって、留意すべき問題は2点ある。1点は耐糖能異常であり、ときに糖尿病性アシドーシスや糖尿病性昏睡といった重篤な副作用を招き、死亡例も報告されていることである。耐糖能が低下していることの多い高齢者では、特に慎重な投与が必要である。

もう1点は、認知症に関連した精神症状を有する高齢者を対象としたプラセボ投与群との比較試験において、第二世代抗精神病薬投与群はプラセボ投与群に対して死亡率が1.6~1.7倍高かったというアメリカ食品医薬品局 (FDA) による報告である。Wangら<sup>17)</sup>は高齢者の死亡率は、第一世代抗精神病薬が第二世代抗精神病薬の1.3~1.7倍であることも報告しているが、その安全性に関しては、今後も比較検討していく必要がある。

i) Risperidone : Haloperidol の後継薬として発売された risperidone は近年内用液も導入され、嚥下機能が低下した高齢者や、興奮を伴う急性期の患者への投与が行いやすくなった。セロトニン受容体とドパミン受容体の遮断作用を併せ持つことからセロトニン・ドパミン拮抗薬 (Serotonin-Dopamine Antagonist : SDA) に分類される。

表3 せん妄に対する薬物療法の概要 (文献12より引用)

- 
- 1) 内服できない場合
- ①haloperidolの静脈内投与  
1~2Aずつ持続点滴に混ぜるか、50mlの生理食塩水で希釈してから側管から投与。心電図のQTc延長や心室性不整脈等を観察。夕方以降に投与量が多くなるように設定。haloperidolが無効の場合、thimiperonの静脈投与も選択しうる。留意事項はhaloperidolと同様。
- ②やむをえずベンゾジアゼピン系薬剤を点滴投与する場合。せん妄の増悪・遷延化を避けるために最小限にとどめる。不穏時指示的に用い、持続点滴投与は避ける。投与方法は本稿図2の1)の①と同様。
- 2) 内服できない理由が拒薬の場合  
risperidone, haloperidol, あるいはsodium valproateの液剤投与。用量は下記。
- 3) 内服可能で興奮を伴う場合
- ①抗精神病薬  
haloperidol: 初期投与量 0.5~2mg。効果不十分な場合に同量程度の追加を繰り返し、翌日の投与量はそれを参考に決定。夕方以降に投与量が多くなるように設定。  
risperidone: 初期投与量 0.5~2mg。その他haloperidolと同じ。  
perospirone: 初期投与量 4~8mg。その他haloperidolと同じ。  
quetiapine: 初期投与量 25~50mg。その他haloperidolと同じ。  
olanzapine: 初期投与量 2.5~5mg。その他haloperidolと同じ。
- ②気分安定薬の併用  
sodium valproate: 必要に応じて抗精神病薬に併用。初期投与量 100~200mg。  
carbamazepine: 必要に応じて抗精神病薬に併用。初期投与量 100~200mg。酵素誘導により多くの抗精神病薬の作用。減弱のおそれがあるため留意。
- 4) 内服可能で興奮を伴わない場合  
mianserin: 10~30mgの用量で改善がなければ抗精神病薬に置換。  
trazodone: 25~100mgの用量で改善がなければ抗精神病薬に置換。
- 

縫線核からのセロトニン神経はドパミンの黒質線条体経路に対して抑制的に作用しており、セロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体遮断作用によってドパミン神経の脱抑制が生じ、D<sub>2</sub>受容体遮断作用による錐体外路症状を軽減する。米国のThe Expert Consensus Guidelinesにおいて統合失調症のみならず、せん妄に対する第一選択薬も risperidone とされている。Hanら<sup>5)</sup>は、せん妄患者(平均年齢66歳)に対する haloperidol との比較試験において、risperidone (平均投与量1.7mg) は haloperidol (平均投与量1.0mg) と同等の効果を持つと報告している。Risperidoneの有効性を示した報告は他にも数多くあるが、やはり、錐体外路症状が問題となっている。副作用として脳血管障害の記載があることにも留意する必要がある。覚醒困難に対しては、risperidoneより半減期の短い perospirone も有効であると伊藤<sup>7)</sup>により報告がなされている。

ii) Olanzapine: Olanzapine はセロトニン受容

体やドパミン受容体の遮断作用の他にも、ヒスタミン受容体やムスカリン性アセチルコリン受容体に対する親和性を有し、多受容体作用薬 (Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotics: MARTA) に分類される。抗コリン作用が強いため第一選択薬とはされにくい。近年口腔内崩壊錠も導入され抗ヒスタミン作用による鎮静作用も強いことから、興奮を伴う急性期の患者に対する効果が期待される。せん妄に対する有効性も多く報告されており、Skrobicら<sup>15)</sup>はICUにてせん妄を呈した患者73人(平均年齢65.4歳)に対する haloperidol との比較試験において、olanzapine (平均投与量4.5mg) は haloperidol (平均投与量6.5mg) と同等の効果を持ち、錐体外路症状の出現が少なかったと報告している。他の海外でのオープン試験でも有効性は報告されているが、やはり過沈静が問題とされるようである。比較的半減期の短い quetiapine はムスカリン性アセチルコリン受容体を持たないため、抗コリン性のせん妄が少なく、

せん妄に対する有効性が多数報告されている。Risperidoneが糖尿病のリスクが高い患者には慎重投与がなされるべきとされているが、olanzapine, quetiapineに関しては、糖尿病およびその既往歴のある患者に対する投与は禁忌とされている。

## 2) 四環系抗うつ薬

i) Mianserin: Nakamuraら<sup>10)</sup>によるわが国のオープン試験で、mianserin 10~60mgの眠前投与にてせん妄患者(平均年齢63歳)の85%にDelirium Rating Scale (DRS)の改善を認めた。さらに中村ら<sup>9)</sup>は、せん妄患者(平均年齢69.5歳)に対するhaloperidolとの比較試験において、mianserinはhaloperidolと同等の効果を持つと報告している。Uchiyamaら<sup>10)</sup>は、これらの治療効果をせん妄患者(平均年齢80.7歳)において検討し、mianserinの行動異常や睡眠障害に対する優れた効果を報告している。これらの報告の中で特記すべきは、覚醒困難以外の重篤な副作用はなく、高齢者に対して比較的安全に投与ができるということである。また覚醒困難に対してはmianserinの減量にて対応が可能であり、またmianserinより半減期の短いtrazodoneへの切り替えも有効であると、岡本ら<sup>13)</sup>により報告がなされている。しかし、warfarinとの併用でプロトロンビン時間の延長や短縮を招いたり、副作用としてせん妄の記載があることに留意する必要がある。

## IV. 身体拘束・環境調整

薬物療法は過剰な鎮静を招きやすく、高齢者の場合、転倒・骨折、褥瘡の原因、悪化を招く恐れがある。嚥下機能を低下させ嚥下性の肺炎を招いたり、すでに存在する肺炎を悪化させることもあり、鎮静処置を行わないほうが生命予後がよい場合も少なくない。そのため必要に応じて身体拘束を行ったり、個室などの環境を用意し幻覚・妄想を悪化させる刺激を極力少なくし、不安を和らげ昼夜のリズムをつけるべく感覚刺激を増やす工夫をするなどの環境調整を最大限に行う必要がある。具体的には介護者が繰り返し日時・時間や状況を説明し、可能であれば自室に時計やカレンダー

一を置く。高齢者の場合、聴力・視力の衰えは直接感覚刺激の遮断につながるため、補聴器や眼鏡の調整を行うことも大切なことである。言うまでもなく身体拘束は、それを行うことによって回避される危険が、治療関係の悪化や深部静脈血栓の発生などのリスクよりも明らかに上回る場合にのみ行われるべきである。

## V. おわりに

以上、主に高齢者のせん妄とそれらに関わるさまざまな問題について概説した。せん妄は急性に激しい精神症状を呈して出現することが多く、本人のみならず家族の不安は計り知れない。積極的に介入するよりも患者と距離をとるようになる可能性もあり、せん妄治療の遷延化を招く恐れもある。このため家族・介護者への十分なインフォームド・コンセントとともに治療教育も精神科医の重要な責務であろう。このことはアメリカ精神医学会治療ガイドライン<sup>11)</sup>にも記載されており、参照にされたい。

## 文献

- 1) 天野直二, 久保田裕: パーキンソン病治療中に見られる精神症状について. 老年精神医学雑誌, 2: 1485-1492, 1991.
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., Text Revision. APA, Washington, D.C., 2000. (高橋三郎, 大野裕, 柴矢俊幸訳: DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル新訂版. 医学書院, 東京, 2004.)
- 3) 新井平伊: 抗精神病薬の保険適用疾患を考える. 精神医学, 44: 巻頭言, 2005.
- 4) カセム, N.H., マーレイ, G.B.: せん妄の患者. カセム, N.H. 編著, 黒澤尚, 保坂隆監訳: MGH総合病院精神医学マニュアル, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, p.93-112, 1999.
- 5) Han, C-S. and Kim, Y-K.: A double-blind trial of risperidone and haloperidol for treatment of delirium. Psychosomatics, 45: 297-301, 2004.
- 6) 一瀬邦弘編: せん妄 (精神科レビュー No.26), ライフ・サイエンス, 東京, p.5-15, 1998.
- 7) 伊藤嘉浩: 老人福祉施設におけるせん妄を中心とした痴呆随伴症状に対するperospironeの効果. 臨

## 4 大認知症疾患の臨床的重要性

—なぜ4疾患を取り上げたか?—

新井 平伊\*

抄録：認知症臨床に関して、他の学術誌や通常の臨床で取り上げられていない新しい括り方として4大認知症疾患の特集を組んだ。初老期から老年期に及ぶ年代における認知症を扱う臨床医にとって、初期の鑑別診断から治療を展開する上でまず念頭においておくべき認知症疾患がこの4疾患であるということの意味している。そこで、本稿ではまず、精神科医として認知症臨床の需要が今後ますます高まることと、認知症疾患の鑑別の流れの中での4大疾患が重要であることを述べた上で、これら4大認知症疾患の臨床的特長と治療の方針について概説した。

精神科治療学 22(12) ; 1345-1349, 2007

**Key words :** *Alzheimer's disease, vascular dementia, dementia with Lewy bodies, frontotemporal dementia*

### はじめに

認知症を引き起こす原因疾患は多彩であり、それは内科から脳外科の疾患にまで及ぶ(表1)。しかし、その疫学的調査結果から、認知症の2大疾患とか、最近では3大認知症疾患との呼び方があるものの、今回のような4大認知症疾患という呼称を学術誌において取り上げることはおそらく初めてであろう。ここでいう4大認知症疾患とは、アルツハイマー病(AD)、血管性認知症(VD)、レビー小体型認知症(DLB)、そして前頭側頭型認知症(FTD)である。この呼称が医学的、精神医学的に公式に用いられている表現ではなく、また臨床的に広く用いられるというものでもない。

Clinical importance of four major dementing diseases in geriatric psychiatry.

\*順天堂大学医学部精神医学教室  
〔〒113-0033 東京都文京区本郷2-1-1〕

Heii Arai, M.D., Ph.D.: Department of Psychiatry, Jun-tendo University School of Medicine, 2-1-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033 Japan.

しかし、今回認知症の特集を組むにあたっての議論の中で、今回は編集委員全員の意見の一致をみてこの呼称を用いようということになった。そこで、この稿では4大認知症疾患の重要性を、それらに関わる精神科医療の実態や認知症としての症状の特徴も含めて概説し、本特集の導入とした。

### I. 認知症における精神科医療の意義と重要性

いうまでもなく、高齢社会の到来とともに認知症は社会的にも多くの関心を呼び、その診断、治療、介護といった観点から国策としてさまざまな対策がとられている。このような流れの中で、認知症医療は、一般内科から始まって神経内科、脳外科、老年科、そして精神科に至るまで、多くの診療科が関わる大きな医療分野として発達してきている。とくに認知症においては、認知機能障害に加えてさまざまな精神症状や行動障害が見られることから、他の診療科が初期の鑑別診断領域に



表1 認知症を呈する疾患

・脳血管障害：血管性認知症
・変性疾患：アルツハイマー病，レビー小体型認知症，前頭側頭型認知症など
・感染症：脳炎，進行麻痺，エイズ脳症，プリオン病，など
・腫瘍：脳腫瘍
・中枢神経疾患：神経ペーチェット，多発性硬化症など
・外傷：慢性硬膜下血腫
・髄液循環障害：正常圧水頭症
・内分泌障害：甲状腺機能低下症
・中毒，栄養障害：アルコール中毒，ビタミンB <sub>12</sub> 欠乏など

認知症を疑わせる症状

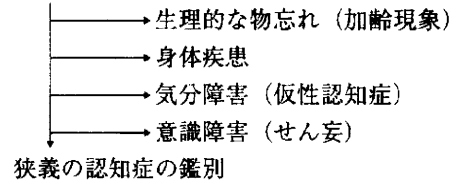


図1 認知症の鑑別の流れ

が増大していくものと予測される。したがって、このような今後の精神科医の役割を視野に入れ、認知症の代表疾患を正しく把握しておくことは必須の要件となろう。

重きを置いて診療を行っているのと対照的に、介護・福祉を含めたチーム医療を実践している特性も加わって、精神医療の担う重要性が高まりつつある。最近では、一般にも認知症の専門は精神科医との認識が普及しつつあるようにも思われ、認知症が誰にも起こりうるという認識とともに、精神科の敷居を低くすることに役立っている。国策としても、以前から精神医療の中で社会的入院（長期入院）患者の退院促進とともに、その空いた病床を高齢者医療に割り振ろうとするさまざまな動きがあった。

しかし、純粹に臨床的観点から考えても、初期の認知症鑑別診断の段階では、うつ病や統合失調症との鑑別が必要なケースや、意識障害との鑑別もポイントになったりすることから、精神医学的診療が重要になることはいうまでもない(図1)。また、前述の通り、精神・行動障害は中核症状である認知機能障害と並んで治療の対象として重要であり、国際的にも認知症に伴う心理行動症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD)として重視されているが、この治療には精神医療的アプローチがもっとも有効である。また、認知症の場合には、患者のみでなく家族においても精神面への影響、家族の疲弊、経済的問題、等々さまざまな問題が見られ、この点についても精神医学的観点からのアプローチが必要となる。

以上のようなことから、認知症医療における精神科医の役割は大きく、今後はますますその役割

## II. なぜ4大認知症疾患か？

我が国では以前から、2大認知症疾患としてA-DとVDが目目されてきた。特に、1980年代半ば頃までの疫学調査ではVDがADをしのぐほどの多数を占めるとの結果が得られており、これはA-Dが多くを占めていた欧米の結果と対照的で我が国の認知症疫学の特徴とされていた。しかし、その後には、生活習慣病対策が普及し脳血管障害が減少してきたことと、脳画像診断法の進歩も加わって臨床診断が正しくされるようになったこともあり、VDが減少し、さらにADは高齢者社会の到来とともに増えたことにより、我が国でも欧米型の分布を取るようになってきた。

このような中で、1976年に小阪によりDLB症例の報告がなされ、その後国際的にもこの疾患が目目され、国際臨床診断基準が設定されるなどの動きの中で、DLBと診断される症例が増加した。そして、欧米ではDLBはADに次ぐ認知症の代表的疾患であるとの認識が高まり、我が国でもA-D, VD, そしてDLBを合わせて3大認知症疾患と呼ぶことが最近増えてきた。

一方、これら3大認知症疾患を押さえておけば当面の認知症医療は充分かというところ、そうでもないというのが実際の臨床である。特に、これら3大認知症疾患で高齢者における認知症医療はおおむね多くを占めることがあっても、働き盛りを襲う認知症として社会的にも大きな反響を呼んでいる初老期認知症、いわゆる若年性認知症の臨床で

はこの3大疾患だけでは満足いく臨床知識とはいえない。つまり、初老期に発症する認知症では、ピック病に意味性認知症や緩徐進行性失語症を加えたいわゆるFTD、交通事故などによる頭部外傷後認知症、そしてアルコール関連認知症などが老年期に比べて多いと言える。中でも、FTDは特に30代発症の場合などは統合失調症と誤診されやすいケースもある。また、これはADでも同じであるが、アルコール依存やうつ病からの移行も注意する必要がある。

以上のような臨床的観点を考慮すれば、認知症に携わる可能性がある精神科医に対して、これまでの2大、3大疾患ではなく、4大認知症疾患としてそれらの重要性を喚起しておくことが重要であると本誌は判断する。

### Ⅲ. 4大認知症疾患の特徴

4大認知症疾患の鑑別診断は、臨床的症状、経過、神経心理学的検査、そして脳画像検査による総合的な検討によることはいうまでもないが、ここではそれぞれの疾患の大まかな臨床的特徴を述べて、認知症原因疾患分類の中での位置付けの確認を試みたい。

#### 1. AD

いずれにせよ、認知症を引き起こす原因疾患の第1位を占める疾患であることはいうまでもない。しかし、健康保険で承認されている専門的治療薬が存在することが臨床的に重要なポイントである。もちろん、この治療薬は根治的でなく、ある程度時間が経過すると症状が再び増悪するという限界はあるものの、治療の観点から他の認知症疾患と大きく異なる。このことにより、ADの早期発見、さらにはその前段階としての軽度認知障害(MCI)の発見が意味を持つてくることとなる。

また、その病因・病態に関する基礎研究においても、他の3つの疾患よりは近年大きく進歩しつつあることも重要である。これにより、今後の5~10年の間には現在の薬物とは違って根治的効果を期待できるような新しい薬物が誕生することが

予想される。

ただし、全体として患者数が多いということから、ADとして同じく括られてしまう初老期発症のいわゆる若年性アルツハイマー病患者については、患者や家族が現実には多くの社会的困難に立ち向かいながら認知症と闘っている現状に対して、さらなる社会的観点からの制度的援助が必要と思われる。

#### 2. VD

一番の特徴は、現段階でもある程度の予防が可能な認知症疾患であることであろう。つまり、生活習慣病の適切な治療により脳血管障害を予防することができれば、引き続いて起こるVDをも避けることができるわけである。また、症状としてはまだら認知症や階段状の進行なども臨床的特徴である。

今のところVDの認知機能障害を改善させうる承認薬はないが、まだら認知症の特徴から日常生活のQOLを保つことは環境調整も含めての対応によりある程度可能であるし、発症したとしてもその後の脳血管障害の続発を防ぐことでさらなる増悪をある程度予防することもできる。

#### 3. DLB

近年国際的に大きな関心を呼んでいるが、認知症疾患の中では一番見落とされやすいものである。初期症状としては、見当識障害等はADよりも軽いことが多く、その一方で幻視、抑うつ、妄想などが前景化していることがあるので、診断は老年期精神障害とか、初老期の場合には統合失調症と診断されていることもある。また、詳細に臨床症状が検討されておらず、ADと診断されている場合も少なくない。ただし、当初は物忘れを始めとする認知機能障害だけで、その後に幻視や錐体外路症状が出てくる場合もあり、このときには当初のADからDLBと診断が変更されることも臨床的にはあるので、臨床経過をきちんと把握しておくことが重要となる。

パーキンソン症状と認知症のどちらが先に出てきたか、そしてパーキンソン症状が先の場合でも認知症がどのくらい遅れてきたかで、DLBと認知

症を伴うパーキンソン病を区別するという神経内科領域の考え方もあるが、この辺りについては別稿を参照されたい。

#### 4. FTD

認知症といっても記憶障害が一番目立たないのがFTDの特徴であろう。一方で、抑うつや意欲障害が目立ったり、万引きなどの軽犯罪や反社会的・非道徳的行動が前景化したり、注意や集中の障害や注意の転動性障害が問題になったりすることがある。したがって、特に初老期の場合にはそうであるが、当初のうつ病や統合失調症との診断のもと、長期に精神科病院に入院しているケースもある。

また、FTDの中には、いわゆるピック病だけでなく意味性失語症や緩徐進行性失語症も含まれた疾患単位であることに留意する必要がある。つまり、FTDといっても1つの疾患ではなく、サブタイプ(亜型)が存在するのである。また、パーキンソン症状を伴うFTDで、第17番染色体上に遺伝子異常があることで発症する家族性認知症疾患があることも注目に値する。

#### IV. 4大認知症疾患の臨床的意義

4大認知症疾患の臨床的特徴や病因・病態の詳細についてはそれぞれの稿に譲ることとするが、今回の特集で4大認知症疾患として取り上げた意義を臨床的観点から述べてみる。

それは、認知症のプライマリーケアとして鑑別診断から治療へ続く一連の臨床の中で、まずはこの4大認知症疾患を年頭に置いておけば大きな間違いは少ないといえるからである。認知症の診断の初めは先に述べたように身体疾患や機能性精神障害、そして意識障害を除外することから始まるが、その後の段階で真の意味での認知症の鑑別の際に、この4大認知症疾患が重要となる。

まず診断の段階では、画像所見や神経心理学的所見から、大脳皮質の前方(前頭葉、側頭葉)障害か後方(頭頂葉、後頭葉)障害か、そして血管障害が中心かを見極め、加えて発症経過や上記のような臨床特徴と照合して、まず当面の臨床診断

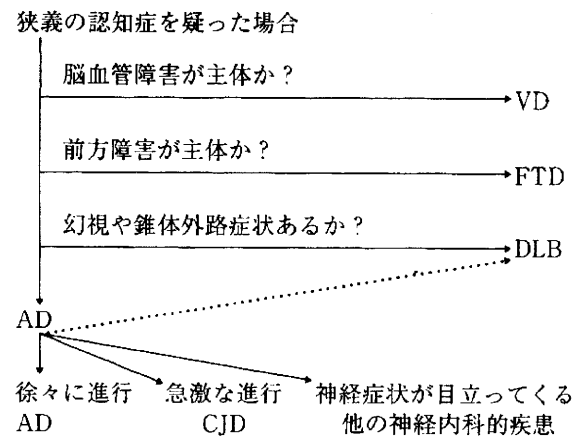


図2 4大認知症疾患の鑑別

を下すことが可能である(図2)。その上で、国際的に使用されている臨床診断基準と照合してみることが1つのやり方である。

この段階で、FTDおよびVDについてはおおむね臨床診断はつくであろう。難しいのは、ADとDLBの鑑別である。両者とも後方障害であり、しかも臨床経過や症状が当初はなかなか違いがわからないことも多い。実際に、当初ADと診断していたが、経過の中で幻視様体験や錐体外路症状を呈してくることでDLBであると診断を変更した症例を筆者も数例経験している。しかし、この点は家族への説明などには十分配慮が必要であるが、後述するように一番重要な治療の観点からは臨床上大きな問題とはならないので安心されたい。そして、このような形で4大認知症疾患の中から当たりを付けて治療開始になるわけであるが、この経過中に、進行があまりにも早い場合にはクロイツフェルト・ヤコブ病を疑ったり、不随意運動とか筋萎縮所見が目立った場合には神経内科的疾患も考慮したりするなど、4大認知症疾患としてはどうも不都合だと思ふような場合は他の認知症疾患を考えていくというような方針でまずはよいのではないだろうか。

さて、そして治療方針であるが、診断後には今日でも可能な治療法は存在する。つまり、薬物療法と非薬物療法に大別され、前者では中核症状に対するものとBPSDに対するものに分かれる。後者は、介護者の対応の改善と身体的および認知機能のリハビリテーションである。そして、

BPSD に対しては非定型抗精神病薬を中心とした共通の薬物療法と、また介護・福祉に至る領域でかなり適切な形で普及している対応の改善とリハビリテーションは、4大疾患に関わらず認知症に共通していることである。これらの治療法以外に、ADでは塩酸 donepezil が第一選択であり、VDでは脳血管障害の再発予防が最大の治療目標となる。FTDとDLBでは、ADに比べて見当識障害や記憶障害が軽度のことがあるが、行動障害や幻視などの精神症状が目立つ場合にはBPSD

の治療に順じて行うことになる。なお、DLBの認知機能障害には塩酸 donepezil が有効であるとも言われており、この効果はむしろADにおけるよりも高い効果であるとも指摘されている。したがって、先に述べたようにADかDLBかの鑑別が難しい場合にも、いずれにしても塩酸 donepezil が第一選択薬となるため、あくまで当初の暫定的臨床診断としてADと診断しておきながら、その後の経過により柔軟に診断を変更することもあるであろう。