

認知症の医療と生活の質を高めるには

鳥羽研二

● 認知症対策

高齢者医療の専門医師の調査によると、高齢者医療の目標は認知症に限らず、QOL（生活の質）の重視が最重点課題として挙げられ、延命が最下位に位置付けられているのと対照的である。

平成20年5月1日に厚生労働省より、今後の認知症対策をさらに効果的に推進し、「たとえ認知症になっても安心して生活できる社会を早期に構築する」ことが必要との認識の下、「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」の設置が発表された。プロジェクトでの今後の認知症対策の基本方針は、早期の確定診断を出発点とした適切な対応の促進であり、具体的には、①実態の把握、②研究開発の加速、③早期診断の推進と適切な医療の提供、④適切なケアの普及および本人・家族支援、⑤若年性認知症対策の5つの柱が掲げられている。

実態の把握では、プロジェクト委員の朝田らが認知症有病率の実態調査を行い、現在考えられている患者数を大幅に上回る認知症患者の存在が推定されている。

早期診断の推進と適切な医療の提供には、医師会、自治体の協力を得て「かかりつけ医認知症対応力向上研修会」が持続的に行われている。この推進のために、「認知症サポート医養成研修会」が当センターの事業として年6回全国各地で開催されている。しかしながら、長野県の医師への調査では、半数以上が認知症の診断に自

信がないと回答しており、専門診療所や専門医療機関の整備も急務である。

もの忘れ外来を創設する医療機関が増加しており、「認知症の人と家族の会」の平成20年の調査で222か所に上っている。老年科が主体となって運営しているのは首都圏を中心に全国10か所余りしかない。地域の偏在も顕著で岩手県、栃木県、群馬県、和歌山県、佐賀県にはない一方、福岡県は40か所以上と突出して多い。年間の新患患者数が500名を超えて集中している医療機関も少なくない。

● 認知症疾患医療センター

プロジェクトでは、認知症の専門医療機関である認知症疾患医療センターを全国に150か所整備し、地域包括支援センターとの連携担当者を新たに配置することになっているが、熊本県や大阪府など整備が行き届いた地区がある反面、東京都や愛知県など整備途上の地域も多い。

今回の整備以前に150か所（平成12年4月1日現在の指定施設数）の老人性痴呆疾患センターがあったが、仙台市立病院以外はほとんど十分な活動もなく、「身体合併症のある進行した認知症」は入院先を探す困難が指摘されていた。今回の整備でも、精神科中心の従来の施設が再申請しているケースが多く、患者・家族のニーズに対する満足にはほど遠い。一般病院のなかに認知症専門の外来と入院設備を有する構成にしなければ、前回の轍を踏むことになるであろう。

当センターでは、モデルとなる「もの忘れセンター」を開設し、2011年春までに外来、病棟

How to Improve the Quality of Care for Patients with Dementia. Kenji Toba : National Center for Geriatrics and Gerontology. 国立長寿医療研究センター病院長

表1 国立長寿医療研究センター・もの忘れセンターの診療目標

1. 認知機能の維持
2. 周辺症状のすみやかな改善
3. 生活機能の改善
4. 老年症候群（転倒，誤嚥，失禁）などを起こさない
5. 介護負担感の軽減
6. 身近な場所での認知症に対する介護サービス利用の情報提供
7. 緊急時の入院対応

(国立長寿医療研究センター)

ともフルオープンすることになっている。ここでの診療目標(表1)は認知症疾患医療センターにおける国民のニーズにマッチしたものと考える。要素ごとに医療圏でどの程度の配置が必要かを検討し、可能なものを導入してほしい。

● 認知症患者の QOL

当センターのもの忘れセンターでは医療の向上が患者の満足度を向上させると考え、在宅で少しでも長く穏やかに過ごすことを理念として掲げている。ここで、曖昧かつ難題となるのは、QOLという満足度である。

病める者における QOL は、苦痛となる症状に最も左右されるが、これが緩和されても ADL の制約は QOL の低下につながり、心の健康度や社会的つながりが別の要素として、QOL に大きな影響を与える因子である。古くは Maslow の欲求の構造(図1)によって理解が容易であろうが、近年の Lawton の高齢者の活動能力を階段状に示した構造では、加齢に伴う創造性や芸術性の衰えに始まり、寝たきりの高度認知症患者の QOL の諸段階を論ずるには盲点が多い。

図2に丸で示したのは、外来通院レベルの認知症患者の平均的な像であるが、特に認知症のように身体的自立低下が精神的自立低下より遅れてくるケースでは、QOL の構成概念ごとにその評価レベルが異なる。したがって、QOL を論ずる場合、少なくとも軽度と重度の機能低下の測定の方法と考え方をしておく必要がある。

QOL = 高齢者医療の満足度

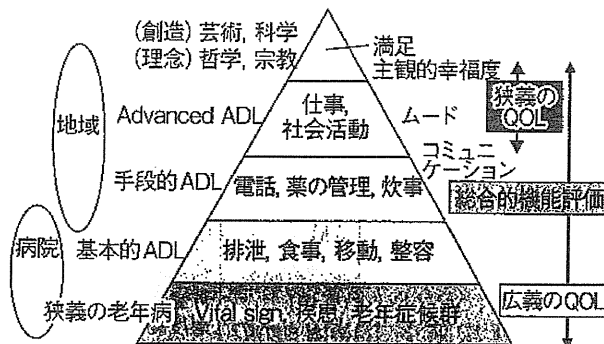


図1 QOL 構造の構成概念

(Maslow 心理学「欲求の構造」を改変)

1. 在宅で軽度のもの忘れがあり、日常生活は問題なく自立している若年者の場合

若年者では仕事の効率が落ちて、会社の同僚や上司に付き添われて来院するケースが多い。本人は特に仕事を失う不安が大きく、同伴者である妻の心配は深い。この場合、詳細な記憶力検査 [WAIS, ADAS (Alzheimer's disease assessment scale; アルツハイマー病評価スケール)] が進行予測に必要であり、複数回にわたって論理記憶や遅延再生について検査することが有効であるとされる。QOL に影響のあるうつ病の測定はきわめて重要である [GDS-15 (geriatric depression scale; 老年うつスケール)]。

QOL を維持するためには、現在の社会生活を維持させるのがいちばんの目標になる。悪化因子である高血圧や糖尿病の管理を十分にを行い、脳血流シンチグラフィや PET など、早期に AD に進展する可能性が高ければ、早期 AD として投薬を開始する。抗うつ薬が必要なケースは少なく、得意な仕事の分野をよく聞き出し、会社や配偶者、近所の理解をできるだけ図り、安心させる。運動や趣味を今まで以上に楽しむよう、毎回その話題について話すことも医師のできる数少ない治療の1つである。会社に良き理解者がいる場合には数年にわたって雇用され、できる仕事に限定して役割を付与することもあり、配偶者も献身的かつ精神的に支えて、

EBM&C	創造的能力	雇用 体育的能力	熱狂 陽気 好奇心 保守的 満足 退屈 敵対心 怒り 恐れ 同情 悲しみ うつ リハ意欲低下 排尿意欲低下 挨拶無反応 起床意欲低下 食事意欲低下	創造的主導権 愛/探究心 親としての 行動 利他的行動 養育 親密な付き合い 普通の付き合い 感覚的な 付き合い 要支援者 要介護者 I II III IV V
健康活動	問題解決	旅行 買い物 薬の管理 金銭管理 電話 選択 不自由ない		
疾病予防 行動 健康感低下	行事・冠婚葬祭	身体的活動		
外来通院	手慣れた行動	階段介助 歩行介助 入浴介助 移動介助 起座介助 寝返り介助 食事全介助		
入院	動機付け行動			
老年症候群 (転倒) Vital signの 危機 ターミナル ケア	語彙減少			
	短期記憶障害 見当識障害 重度認知症 せん妄 意識障害			
生命維持	知覚—認知	身体的手段的 自立	気分/意欲	社会的役割

図2 正常→虚弱→寝たきりへの機能評価

2001年に新しく、図1のQOL構造の構成概念を基に、穴のない全段階の構造を提案した。

(鳥羽研二監修:高齢者総合的機能評価ガイドライン, 厚生科学研究所, 東京, 2003より引用)

定年まで勤め上げたケースもある。このようなケースでは、QOLの維持には医療だけでなく、社会の理解と連帯や、会社の経済的な余裕も関与してくる。最近の経済情勢の悪化で即時に解雇になった例もあり、社会が抱える認知症の問題は深い。

2. 在宅で軽度のもの忘れがある高齢者の場合

このようなケースの5人に1人は生活自立機能が低下している。このため手段的ADLを測定したうえで、具体的に生活場面での不便を聞き取っていくことがQOLの維持につながる。不要なものや、同じものを何回も買って来て家族になじられているケースが少なくない。買い物は外出、街の刺激、会話、役割、満足を満たす良い非薬物療法である。軽度のもの忘れでは買い忘れ、重複買いが多い。メモを常用すること、買い物をする前に家族と点検すること、買い物を頼む場合は5品など限定することが大切である。また、買い忘れや重複があっても、必ず「ありがとう」という言葉をかけるようにしたい。これによって、本人の不安が解消されて自尊心が守られ、また外出したい意欲が惹起され

る。

女性の場合、認知機能の低下を示す症例の1つに料理を作る能力が早期に落ちることがある。料理の種類が単調になって、「同じものばかり作る」とか、味覚の変化によって「料理が下手になった、味が落ちた」などとわがままを言う配偶者も少なくない。

作業療法の認知機能維持、意欲の向上、感情の安定は、認知症短期集中リハビリテーションでも認められているところである。料理は毎日可能な作業療法と捉えて、感謝の気持ちを伝え、味付けのアドバイスや手助けをするよう指導している。

この時期においては、若年者以上にうつや睡眠障害が多く、QOLを妨げている。注意すべきことは、興味の喪失によって夕食後すぐ寝てしまい、深夜に覚醒して「寝付けない」というケースがしばしばみられることである。アルバムの整理、家族のビデオ、友人の消息、興味がありそうな古い映画など、手を替え品を替え、何でもよいから深夜まで寝ない生活習慣を本人や家族に勧めている。息子や娘が同時に来院した場

合は、定期的に訪問して、夕食後によもやま話でもするように指導している。成人の量以上の睡眠薬や抗不安薬を必要としていた例で、減薬に成功した例は少ない。一方、不眠が改善せず、服薬を継続して、転倒骨折して入院し、ADLが低下して寝たきりになった不幸な例もまた多く経験している。

3. 中等度の認知症患者の場合

生活の自立の低下が半数以上にみられ、社会的にも金銭に関するトラブルが増えてくる。鍋を焦がす、風呂の水が出しっ放しで水浸しになるなどはよくみられ、家族に注意されてびくびくしているケースも多い。

この時期になると、見当識障害から迷子になるなど、大騒ぎになることも多い。基本的ADL (Barthel index) の評価もQOLの測定と改善指標として役立つ始める。特に、入浴を促さないと入らないため、清潔だけでなく、皮膚のかゆみ、湿疹などがみられ、不眠、イライラ、不快の原因にもなってくる。整容面では「耳掃除」にも気を付けたい。最近、6年間耳掃除をしていないため難聴になり、認知症の急速な進展と判断した例があった。この症例では耳垢除去後MMSE (mini-mental state examination; 簡易知能検査スケール) が6点も改善した。

この時期のQOLを考えるうえで、合併しやすい身体症状(老年症候群)を知っておき、定期的に検査することが必要である。これらがQOLを顕著に低下させることは言をまたない。

栄養障害、体重減少は半数以上にみられる。抗認知症薬の副作用を除外することはもちろんであるが、3か月に3kg以上の体重が減少した場合には、消化管の精査を積極的に行っている。年間で1~2例の悪性疾患が見付かっている。多数ではないが、消化管機能低下に起因するものや、歯、咀嚼機能、嚥下機能などによるものがあり、MRIによる血管病変の評価、投薬、歯科や耳鼻科などと共に摂食嚥下機能を評価する。

体重減少の理由で最も多いものは、味覚に呼応した料理への変更がない場合と、栄養指導の誤りである。食欲が低下した場合には「なるべく少量でカロリーと蛋白、脂肪を多く含む食品でおいしく食べるために塩分を含め味付けを濃くする」といった、メタボリック症候群と正反對の指導が肝要である。

4. 高度の認知症患者の場合

このようなケースではQOLを測定する場合、医療従事者の直感や患者の笑顔、元気さといった「定性的な指標」しかなかった。うつ指標や満足感を計るPGC (Philadelphia Geriatric Center) morale scaleの多くは測定不能であったり、信頼性が失われる。

われわれはミニコミュニケーションテストを用いて言語コミュニケーション能力を測定し、これらが失われた場合にはスキンコンタクトテストを用いて、残存機能の程度によって患者の喜ぶコミュニケーション手法を選んで患者に接している。

この時期には、尿失禁は半数以上にみられる。このため、低下した機能に働きかける手法がQOLの改善に役立つ。測定手法として、高度認知症でも測定可能な意欲、自発性の指標としてvitality indexを開発した。開発の経緯は高度認知症のQOLを考えるうえで読者の参考になるかもしれないので紹介する。

1996年初頭、筆者が長期療養型医療施設で勤務していたころ、看護師や介護者が日々良いケアが患者の幸福に結び付くよう苦闘する姿を目の当たりにした。その努力は、患者の笑顔や意欲が出てきたといった「定性的、主観的」な印象で語られ、尊い努力に敬意を払いつつも、「どのケアがより優れているか」、「どんな対象に効果が大きいか」、「別の施設で同じ効果が得られるか」などといった素朴な疑問にどう答えたらよいか日々悩んでいた。

GDS-15やPGC morale scaleには、「自分が活力に満ちていると感じますか」や、「今の生活

に満足していますか」などという設問があるが、寝たきりの中等度以上の認知症患者に聞くことすらナンセンスな内容ではないかという呻吟も感じていた。ある日、病棟で何気なく見ていた患者が声に出せなくても会釈で「おはよう」と言っていることが分かり、ベッドから起こすと手招きでおむつが濡れていると訴えた。その隣には、全く排泄に無関心になって便の付いたおむつを受動的に交換され、食事も口に運ばないと食べない患者がいた。このときに「そうだ、日々の暮らしを時系列で考えればいいのだ」と思った。一閃のひらめきの後は一瀉千里、5項目10点満点の vitality index の原案をその日のうちに作成した。

この指標によって、排尿誘導による意欲の向上、腹臥位療法による意欲の向上、デイケアでの意欲の向上など多くの臨床の場で用いられ、高度認知症患者の QOL 改善につながっている。

● おわりに

認知症患者の QOL は QOL の概念自体が主観的な意味から出発しているため、認知症患者の生の声を集約して QOL として定量化する作業

は難題であるが、近年、認知症患者中心の考え方、患者本人の発言の増加から、近い将来、特に軽度から中等度の認知症患者の QOL は「認知症患者の悩みと喜び」といった観点から、ユニークな指標が生まれることが予測される。

いずれにせよ、軽度から重度まで、初診から亡くなるまで寄り添って、QOL が向上する認知症医療でありたい。

参考文献

- 1) 鳥羽研二監修：高齢者総合的機能評価ガイドライン。厚生科学研究所，東京，2003。
- 2) 鳥羽研二：地域医療を見据えたもの忘れセンターの取り組み。日老医誌 2009；46：200-202。
- 3) 鳥羽研二：高齢者医療における QOL—老年医学からの提言。Urol View 2006；4：86-91。
- 4) 鳥羽研二：アルツハイマー認知症にみられる精神・行動障害（問題行動）への対応—抑肝散の位置づけ。Geriatr Med 2008；46：229-234。
- 5) 町田綾子，馬場 幸，平田 文他：痴呆性高齢者の認知・言語コミュニケーション能力を短時間で測定する「ミニコミュニケーションテスト-MCT」の開発と信頼性・妥当性の検討。日老医誌 2003；40：274-281。
- 6) Toba K, Nakai R, Akishita M, *et al* : Vitality Index as a useful tool to assess elderly with dementia. Geriatr Gerontol Int 2002；2：23-29。

“Filial Piety”は
死んだか？

—木綿のハンカチーフから

とばけん
鳥羽研二
国立長寿医療研究
センター病院長

アジア・エイジング・フォーラ

ムが昨年10月、愛知県で開かれた。中国、韓国、台湾の高齢者医療、福祉、行政の専門家が集まり、東アジアの急速な高齢化における共通の課題について議論が交わされ、本年のアジア・エイジング・サミットに向け、共同宣言と課題が整理された。

急速な工業化、都市化の波による核家族化、少子化が共通項であった。10年以内に人口の15%以上が65歳以上の高齢社会になる状況で、各国は福祉、医療を支える仕組みについて、日本の介護保険や医療制度を参考にして取り入れる、スリップストリームを行っているが、制度の問題点まで十分伝承できていないところもある。

介護の社会化が核家族化の必然としても、日本の在宅医療や介護は、依然家族に依存しているところが大きい。日本では老親と同居する率は低下してはいるものの、依然40%以上であるが、韓国は20%まで減少してきているという。この会議で、「親孝行(Filial Piety)は高齢社会を支えるアジア共通の財産ではないでしょうか？」との私の質問には反応がほとんどなかった。

個別に交わした議論では、韓国では“Filial Piety”は死語に近く、「福祉は社会制度が支えるもの」との意識が標準化しつつあり、台湾では、将来の介護福祉の担い手を東南アジアから大量に輸入し始めている。

中国は、自己責任による高齢者福祉／医療を進めており、内陸部では家族依存、都市部では収入による医療・福祉サービスの格差が大きいという実情であった。

高齢社会の先頭に立ち、超高齢社会の荒波を進む我が国は、保険制度の改善や税金の投入だけで乗り切れるだろうか。私の答えは「否」である。

「檀山節考」の国、日本は、工業社会を経て、苦渋に満ち、故郷と老親と離れ、やがて老親の年金が命綱という悲しい社会になりつつある。

太田裕美のヒット曲「木綿のハンカチーフ」は故郷の恋人との別離の歌であるが、工業化社会における多くの日本人の「故郷や親」に対する心の変遷も映している。「Filial Piety」を現代にどう再構築するかは、年頭に考えるよい課題ではないだろうか？

The International Journal of **Neuropsychopharmacology**

journals.cambridge.org/pnp

A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia

Katsuyoshi Mizukami, Takashi Asada, Toru Kinoshita, Katsuaki Tanaka, Kazuki Sonohara, Ryuhei Nakai, Kiyoshi Yamaguchi, Haruo Hanyu, Kiyoshi Kanaya, Tetsuya Takao, Masakatsu Okada, Sumio Kudo, Hayato Kotoku, Masahiko Iwakiri, Hirofumi Kurita, Toshihiro Miyamura, Yosuke Kawasaki, Koji Omori, Kazumasa Shiozaki, Toshinari Odawara, Tatsuya Suzuki, Shizuru Yamada, Youichi Nakamura and Kenji Toba

CINP®

CAMBRIDGE
UNIVERSITY PRESS

A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia

Katsuyoshi Mizukami¹, Takashi Asada¹, Toru Kinoshita², Katsuaki Tanaka³, Kazuki Sonohara³, Ryuhei Nakai⁴, Kiyoshi Yamaguchi⁵, Haruo Hanyu⁶, Kiyoshi Kanaya⁷, Tetsuya Takao⁸, Masakatsu Okada⁹, Sumio Kudo¹⁰, Hayato Kotoku¹¹, Masahiko Iwakiri¹², Hirofumi Kurita¹³, Toshihiro Miyamura¹⁴, Yosuke Kawasaki¹⁵, Koji Omori¹⁶, Kazumasa Shiozaki¹⁷, Toshinari Odawara¹⁷, Tatsuya Suzuki¹⁸, Shizuru Yamada¹⁹, Youichi Nakamura²⁰ and Kenji Toba³

¹ Department of Psychiatry, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba; ² Kodama Clinic; ³ Department of Geriatric Medicine, Kyorin University, School of Medicine; ⁴ Kikyogahara Hospital; ⁵ Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo; ⁶ Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University; ⁷ Geriatric Medicine, Hachioji Medical Center of Tokyo Medical University; ⁸ Hospital Bando; ⁹ Hitachi Umegaoka Hospital; ¹⁰ Hitachi Sakura Clinic; ¹¹ Luria-mental Clinic; ¹² Ishizaki Hospital; ¹³ Kurita Hospital; ¹⁴ Health Care Center, University of Yamanashi; ¹⁵ Kyosai Hospital; ¹⁶ Gunma Prefectural Psychiatric Medical Center; ¹⁷ Psychiatric Center, Yokohama City University Medical Center; ¹⁸ Division of Geriatric Medicine, Nippon Medical School; ¹⁹ Geriatric Facilities Mahoroba-no-sato; ²⁰ Nakamura Clinic, Japan

Abstract

The effectiveness and safety of yokukansan (TJ-54), a traditional Japanese medicine (kampo) for the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD), were evaluated in 106 patients diagnosed as having Alzheimer's disease (AD) (including mixed-type dementia) or dementia with Lewy bodies. Patients were randomly assigned to group A (TJ-54 treatment in period I and no treatment in period II; each period lasting 4 wk) or group B (no treatment in period I and TJ-54 treatment in period II). BPSD and cognitive functions were evaluated using the Neuropsychiatric Inventory (NPI) and the Mini-Mental State Examination (MMSE), respectively. Activities of daily living (ADL) were evaluated using Instrumental Activities of Daily Living (IADL) in outpatients and the Barthel Index in in-patients. For the safety evaluation, adverse events were investigated. Significant improvements in mean total NPI score associated with TJ-54 treatment were observed in both periods (Wilcoxon test, $p = 0.040$ in period I and $p = 0.048$ in period II). The mean NPI scores significantly improved during TJ-54 treatment in groups A and B ($p = 0.002$ and $p = 0.007$, respectively) but not during periods of no treatment. Among the NPI subscales, significant improvements were observed in delusions, hallucinations, agitation/aggression, depression, anxiety, and irritability/lability. The effects of TJ-54 persisted for 1 month without any psychological withdrawal symptoms in group A. TJ-54 did not show any effect on either cognitive function or ADL. No serious adverse reactions were observed. The present study suggests that TJ-54 is an effective and well-tolerated treatment for patients with BPSD.

Received 13 March 2008; Reviewed 13 June 2008; Revised 24 September 2008; Accepted 3 November 2008;
First published online 11 December 2008

Key words: Behavioural and psychological symptoms of dementia, traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan.

Introduction

It has been reported that the behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD), including

aggression, agitation, screaming, wandering, hallucinations, and delusions occur in 20–80% of patients with dementia (Lawlor, 2004). These symptoms impair the activities of daily living (ADL) in patients with dementia, impose great burdens on caregivers, hasten hospital admission (Steele *et al.* 1990), and increase care costs (Beeri *et al.* 2002). Although some atypical antipsychotic agents have been used for the treatment of BPSD (Herrmann & Lanctôt, 2006), adverse

Address for correspondence: K. Mizukami, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1, Tennodai Tsukuba City, Ibaraki, 305-8575, Japan.
Tel.: +81-29-853-3182 Fax: +81-29-853-3182
Email: mizukami@md.tsukuba.ac.jp

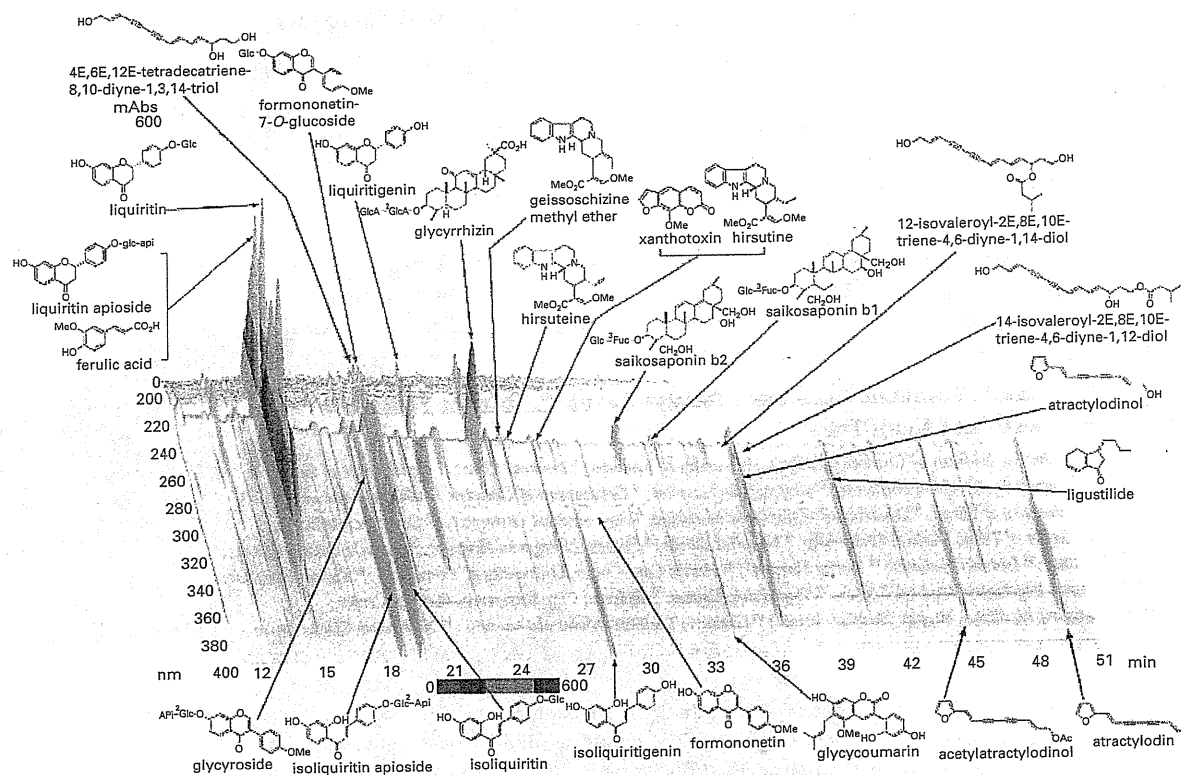


Fig. 1. Chemical profile of TJ-54 analysed by three-dimensional HPLC. Each peak of TJ-54 in the HPLC profile was identified by comparison of the retention times and UV spectra of chemically defined standard compounds.

reactions such as deterioration of cognitive function, somnolence, extrapyramidal symptoms, and gait disturbance are often present (Schneider *et al.* 2006). Recently, an increased mortality rate was reported in elderly patients with dementia who were using atypical antipsychotic agents (Schneider *et al.* 2005) as well as in such patients who were using conventional antipsychotic agents (Wang *et al.* 2005). There is therefore an urgent need to develop or find an effective BPSD treatment regimen that can be used more safely.

Kampo is the name given to Japanese traditional herbal medicine. Around the 5th century, Chinese herbal medicines were first introduced into Japan. Since then, through the accumulation of a vast body of clinical experience, kampo has developed and has been systematized. Kampo has attracted attention due to its purported ability to effectively treat disease while maintaining a favourable quality of life (QoL). More specifically, some papers have highlighted the efficacy of kampo in the treatment of dementia (Iwasaki *et al.* 2004; Terasawa *et al.* 1997; Yamaguchi *et al.* 2004).

Yokukansan (*yi-gan san* in Chinese) extract (TJ-54, Tsumura Co., Japan) is a kampo medicine containing

JP *Atractylodes lancea* rhizome, JP *poria sclerotium*, JP *Cnidium* rhizome, JP *Uncaria hook*, JP Japanese angelica root, JP *Bupleurum* root, and JP *Glycyrrhiza* (JP: Japanese Pharmacopoeia) (Fig. 1). It has been prescribed for the treatment of emotional distress and agitation in infants. Recently, Iwasaki and colleagues reported that TJ-54 alleviates BPSD and problems with ADL in patients with dementia (Iwasaki *et al.* 2005a, b) and proposed its utilization as a new remedy to treat BPSD. We conducted this study in order to evaluate further the effectiveness and safety of TJ-54.

Methods

Subjects

We recruited patients aged 55–85 yr who met the diagnostic criteria for Alzheimer's disease (AD) using DSM-IV criteria (APA, 1994) and the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria (NINCDS/ADRDA; McKhann *et al.* 1984), regardless of co-existence of vascular lesions (so-called mixed-type dementia). We also

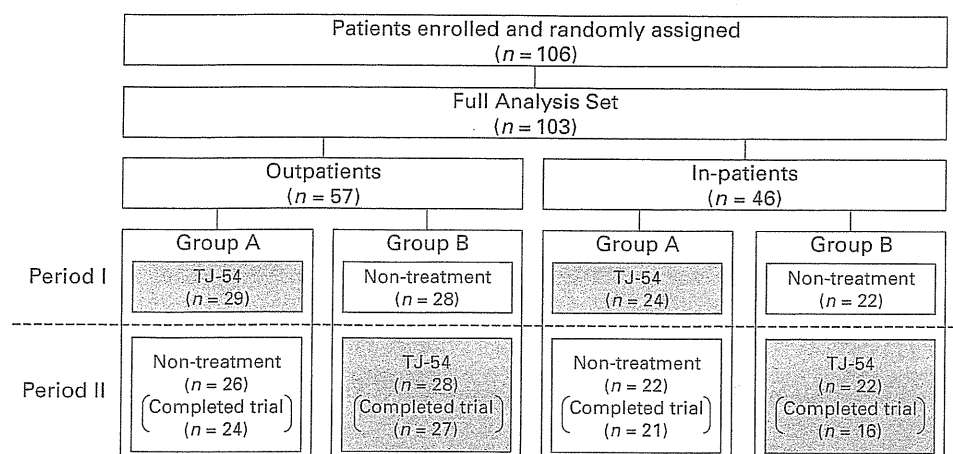


Fig. 2. Flow chart of the study.

recruited patients who were diagnosed as having dementia with Lewy bodies (DLB) ('probable DLB' based on the diagnostic criteria of McKeith *et al.* 1996). They were further selected based on an additional inclusion criterion that they showed, in the Neuropsychiatric Inventory (NPI, 10 items; Cummings *et al.* 1994), a score of ≥ 6 for at least one of ten items at baseline. Patients with serious physical conditions or patients with delirium caused by a disease other than dementia were excluded.

The concomitant drugs prohibited in this study were antipsychotic agents, mood stabilizers, anxiolytic agents (other than benzodiazepine anxiolytic agents) and kampo other than the study drug.

This study was carried out in compliance with the ethical principles embodied in the Helsinki Declaration (1975). The study protocol was approved by the internal review board at each study site. Written informed consent was obtained from each patient (if capable of giving consent) or his/her proxy consent provider prior to participation in this study.

Study design

This study was conducted using a cross-over method, with a 4-wk treatment period (TJ-54 7.5 g t.i.d.) and a 4-wk non-treatment period. The subjects were randomly assigned, using a central registration method, into group A (TJ-54 treatment in period I and non-treatment in period II) or group B (non-treatment in period I and TJ-54 treatment in period II) (Fig. 2). A total of 106 subjects were randomized to either group A ($n=54$) or group B ($n=52$) according to a randomization schedule using outpatient/in-patient as a stratification factor and the institution as a block factor. This study was conducted at 20 Japanese medical

institutions from October 2005 to April 2007. The physician in charge at each institution made a diagnosis and evaluated the clinical state, and the assessment was carried out by a rater independent of the physician.

This study was conducted as an open-label study since it was impossible to prepare a suitable placebo due to the unique flavor and odour of TJ-54.

Outcome measurement

The subjects were assessed three times, at baseline, at 4 wk (at the end of period I), and at 8 wk (at the end of period II) after starting the study. BPSD and cognitive functions were assessed using the NPI (10 items) and the Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein *et al.* 1975). Assessment of ADL was performed using the Instrumental Activities of Daily Living (IADL; Mahoney & Barthel, 1965) in outpatients, and using the Barthel Index (Lawton & Brody, 1969) in in-patients. Regarding NPI, the test-retest reliability was evaluated by intra-class correlation (ICC) calculated via a fitting linear mixed-effect model for the observations at each visit (Verbeke & Molenberghs, 2000).

Since pseudoaldosteronism has previously been reported as an adverse reaction to TJ-54, in addition to a routine survey of adverse events during the study, serum potassium levels and the degree of leg oedema were determined at baseline, at the end of period I, and at the end of period II.

Statistical analysis

The analysis set (full analysis set; FAS) included all the enrolled subjects except those who did not return

Table 1. Demographic data of the subjects

	Outpatients			In-patients		
	Group A (n=29)	Group B (n=30)	Total (n=59)	Group A (n=25)	Group B (n=22)	Total (n=47)
Age (yr), mean (\pm s.d.)	80.6 (\pm 3.9)	76.9 (\pm 6.1)	78.7 (\pm 5.4)	78.9 (\pm 6.9)	78.0 (\pm 6.7)	78.5 (\pm 6.7)
Gender (M/F)	13/16	7/23	20/39	8/17	11/11	19/28
Diagnosis, n (%)						
Alzheimer's disease	21 (72.4%)	25 (83.3%)	46 (78.0%)	15 (60.0%)	17 (77.3%)	32 (68.1%)
Mixed dementia	1 (3.4%)	1 (3.3%)	2 (3.4%)	8 (32.0%)	3 (13.6%)	11 (23.4%)
DLB	7 (24.1%)	4 (13.3%)	11 (18.6%)	2 (8.0%)	2 (9.1%)	4 (8.5%)
Mean baseline score (\pm s.d.)						
NPI	25.5 (\pm 12.0)	28.6 (\pm 13.3)	27.1 (\pm 12.7)	22.1 (\pm 13.2)	26.4 (\pm 16.3)	24.2 (\pm 14.8)
MMSE	17.4 (\pm 6.3)	14.9 (\pm 5.6)	16.1 (\pm 6.0)	9.8 (\pm 6.9)	9.4 (\pm 6.7)	9.6 (\pm 6.8)

DLB, Dementia with Lewy bodies; NPI, Neuropsychiatric Inventory; MMSE, Mini-Mental State Examination.

to the study site after their first visit (subjects with no available data) and those whose drug-taking compliance appeared to be poor. Inter-group comparisons were performed according to the standard 2×2 cross-over method, using the change after cross-over as the response (Jones & Kenward, 1989). The changes throughout period I were also analysed and compared between the two groups. Where data were missing, the last observation carried forward (LOCF) method was used.

The Wilcoxon test (with continuity correction) was applied for efficacy evaluation using a two-sided type I error of 5%. The 95% confidence interval (CI) for each efficacy parameter was estimated by analysis of covariance (ANCOVA) using the baseline value and the category of outpatient/in-patient as covariates. In addition, for descriptive purposes, the intra-group changes in periods I and II were analysed by the signed-rank sum test using a two-sided type I error of 5%. No adjustment for multiplicity was performed.

Results

Subjects

The patients' backgrounds for all of the 106 subjects enrolled are shown in Tables 1 and 2. The average age was 78.7 ± 5.4 yr for outpatients and 78.5 ± 6.7 yr for in-patients. AD was the most common type of dementia in both outpatients and in-patients. The mean total NPI score at baseline was 27.1 ± 12.7 and 24.2 ± 14.8 for outpatients and in-patients, respectively. The mean MMSE score at baseline was 16.1 ± 6.0 and 9.6 ± 6.8 for outpatients and in-patients, respectively.

The FAS comprised 103 subjects and three subjects were excluded. One subject did not return to the study site after their first visit, and two subjects were excluded based on the physician's judgement regarding compliance.

Efficacy

Of the subjects who completed the study, 45 were in group A and 43 were in group B (Fig. 2). After cross-over (in period II), a significant difference was observed in the NPI score between TJ-54 treatment and non-treatment ($p=0.048$; point estimate of treatment effect: -1.4 , 95% CI -3.0 to 0.2). Also in period I, the changes in NPI score were significantly different between TJ-54 treatment and non-treatment ($p=0.040$; point estimate of treatment effect: -5.2 , 95% CI -10.1 to -0.3). The NPI score improved significantly in the TJ-54 treatment period in both groups (group A: from 24.0 to 19.7, $p=0.002$; group B: from 28.6 to 23.5, $p=0.007$), while no significant improvement was seen in the non-treatment period (Table 2). No rebound phenomenon of BPSD after the last dose of TJ-54 was seen in group A. The ICC of NPI was estimated as 0.731.

Among the subscales of NPI, agitation/aggression and irritability/lability were alleviated significantly by TJ-54 treatment in both groups, while delusions, hallucinations, depression, and anxiety were alleviated significantly in only one of the two groups (Table 3).

In subgroup analysis in terms of disease type, no significant difference was observed, but a significant alleviation of BPSD by TJ-54 treatment was seen in

Table 2. Baseline data of the subjects

	Group A TJ-54 treatment to non-treatment				Group B Non-treatment to TJ-54 treatment				Group A vs. group B	
	<i>n</i>	Mean	S.D.	<i>p</i> value	<i>n</i>	Mean	S.D.	<i>p</i> value	ΔI-Baseline	ΔII-I
NPI (total)										
Baseline	53	24.0	12.6	<i>p</i> =0.002	50	27.9	14.6	<i>p</i> =0.414	<i>p</i> =0.040	<i>p</i> =0.048
Period I	48	19.7	14.7	<i>p</i> =0.807	50	28.6	20.8	<i>p</i> =0.007		
Period II	45	18.9	11.6		45	23.5	20.0			
NPI (AD + mix)										
Baseline	44	23.4	13.3	<i>p</i> =0.032	44	26.7	14.6	<i>p</i> =0.723	<i>p</i> =0.076	<i>p</i> =0.154
Period I	39	20.3	16.2	<i>p</i> =0.574	44	28.3	21.6	<i>p</i> =0.028		
Period II	37	18.9	12.6		41	24.0	20.9			
NPI (DLB)										
Baseline	9	26.7	8.3	<i>p</i> =0.023	6	36.8	12.5	<i>p</i> =0.344	<i>p</i> =0.479	<i>p</i> =0.114
Period I	9	16.8	4.1	<i>p</i> =0.563	6	30.7	15.0	<i>p</i> =0.250		
Period II	8	18.8	6.2		4	18.3	5.7			
MMSE										
Baseline	51	13.8	7.6	<i>p</i> =0.821	48	12.6	6.7	<i>p</i> =0.112	<i>p</i> =0.112	<i>p</i> =0.104
Period I	48	13.7	8.0	<i>p</i> =0.671	50	13.2	7.6	<i>p</i> =0.056		
Period II	43	13.4	7.8		43	14.5	8.1			
Barthel Index										
Baseline	24	52.3	30.3	<i>p</i> =0.242	22	47.0	30.8	<i>p</i> =0.430	<i>p</i> =0.961	<i>p</i> =0.770
Period I	22	57.7	29.2	<i>p</i> =0.047	21	46.7	32.0	<i>p</i> =0.121		
Period II	21	54.5	28.4		18	46.4	33.9			
IADL (male)										
Baseline	13	2.9	1.6	<i>p</i> =0.672	6	1.7	1.5	n.a.	<i>p</i> =0.799	<i>p</i> =0.571
Period I	12	2.9	1.2	<i>p</i> =1.000	6	1.7	1.5	<i>p</i> =1.000		
Period II	12	2.8	1.0		6	1.8	1.5			
IADL (female)										
Baseline	15	4.2	1.9	<i>p</i> =0.984	22	4.7	1.9	<i>p</i> =0.516	<i>p</i> =0.533	<i>p</i> =0.551
Period I	14	4.4	1.8	<i>p</i> =0.672	22	4.5	1.9	<i>p</i> =0.781		
Period II	12	4.4	1.7		22	4.6	1.9			

NPI, Neuropsychiatric Inventory; AD, Alzheimer's disease; DLB, Dementia with Lewy bodies; MMSE, Mini-Mental State Examination; IADL, Instrumental Activities of Daily Living.

the AD subgroup (including patients with mixed-type dementia) (Table 2). In patients with DLB, a significant alleviation by TJ-54 treatment was only seen in group A (Table 2), but when the two groups were combined, the NPI score decreased in 11/13 patients with DLB (Fig. 3). No significant differences after TJ-54 treatment were seen in the MMSE, IADL, or Barthel Index (Table 2).

Safety

Throughout the study period, adverse events for which a causal relationship with TJ-54 could not be ruled out (adverse reactions) were noted in six

subjects. Three subjects developed gastrointestinal symptoms (vomiting/diarrhoea, nausea, epigastric distress), and these patients stopped taking TJ-54. Thereafter, their symptoms disappeared immediately. Glycyrrhiza contains glycyrrhizin, which has a facilitating action on potassium excretion in the renal tubules but there is a risk that hypokalaemia may be induced. In fact, following TJ-54 treatment, the average serum potassium level in the subjects decreased by 0.20 mequiv/l, although the value remained within the normal range. Two subjects developed hypokalaemia (3.8→3.4, 4.1→2.2 mequiv/l), and one of the two also showed sedation. In these two patients, however, the potassium level quickly returned to the

Table 3. Changes in Neuropsychiatric Inventory

	Group A TJ-54 treatment to non-treatment				Group B Non-treatment to TJ-54 treatment			
	<i>n</i>	Mean	s.d.	<i>p</i> value	<i>n</i>	Mean	s.d.	<i>p</i> value
Delusions								
Baseline	26	5.0	3.1	<i>p</i> =0.001	27	6.3	3.6	<i>p</i> =0.336
Period I	24	2.0	2.5	<i>p</i> =0.920	26	5.9	4.7	<i>p</i> =0.165
Period II	22	2.0	2.2		25	5.0	4.2	
Hallucinations								
Baseline	15	4.1	1.8	<i>p</i> =0.004	15	5.9	4.1	<i>p</i> =0.313
Period I	14	2.1	2.3	<i>p</i> =1.000	15	4.8	4.6	<i>p</i> =0.063
Period II	12	2.0	2.4		13	3.6	4.0	
Agitation/aggression								
Baseline	34	5.3	2.9	<i>p</i> <0.001	36	5.6	3.2	<i>p</i> =0.087
Period I	31	3.3	3.2	<i>p</i> =0.871	35	5.1	3.7	<i>p</i> =0.003
Period II	30	3.2	3.2		32	3.7	3.2	
Dysphoria								
Baseline	16	3.4	2.7	<i>p</i> =0.149	22	4.7	3.2	<i>p</i> =0.481
Period I	14	2.0	2.5	<i>p</i> =0.813	22	5.1	4.1	<i>p</i> =0.012
Period II	12	1.5	1.2		21	3.5	3.0	
Anxiety								
Baseline	22	5.8	3.3	<i>p</i> =0.073	28	4.4	2.8	<i>p</i> =0.673
Period I	20	4.0	2.9	<i>p</i> =0.406	27	4.0	3.9	<i>p</i> =0.039
Period II	18	3.0	3.1		24	3.2	3.4	
Euphoria								
Baseline	5	3.4	2.7	<i>p</i> =1.000	12	2.6	1.8	<i>p</i> =0.938
Period I	5	3.4	3.0	n.a.	11	2.7	3.6	<i>p</i> =1.000
Period II	3	4.7	3.1		9	3.4	4.3	
Apathy								
Baseline	31	6.6	2.8	<i>p</i> =0.203	32	6.8	3.1	<i>p</i> =0.296
Period I	29	5.9	3.5	<i>p</i> =0.076	31	6.2	3.6	<i>p</i> =0.065
Period II	29	5.1	3.4		29	4.8	3.5	
Disinhibition								
Baseline	15	6.2	3.4	<i>p</i> =0.156	22	4.6	3.6	<i>p</i> =0.740
Period I	14	5.5	4.3	<i>p</i> =0.094	20	4.4	4.5	<i>p</i> =0.063
Period II	13	3.2	3.2		16	2.8	3.9	
Irritability/lability								
Baseline	29	5.6	2.9	<i>p</i> =0.004	32	5.8	3.6	<i>p</i> =0.692
Period I	27	3.9	3.9	<i>p</i> =0.735	31	5.6	3.3	<i>p</i> =0.022
Period II	26	3.2	3.2		27	4.3	3.3	
Aberrant motor behaviour								
Baseline	31	7.7	3.4	<i>p</i> =0.737	31	7.0	3.5	<i>p</i> =0.385
Period I	29	7.2	3.8	<i>p</i> =0.016	29	6.4	4.4	<i>p</i> =0.683
Period II	28	6.0	4.2		25	5.8	4.3	

baseline level after they stopped taking TJ-54. In addition, one subject had leg oedema. No serious adverse reactions, such as extrapyramidal tract symptoms, anticholinergic symptoms, or delirium were observed.

Discussion

The effect of TJ-54 on BPSD was recently reported by Iwasaki *et al.* (2005*b*). They conducted a 4-wk, randomized, observer-blinded comparative study in

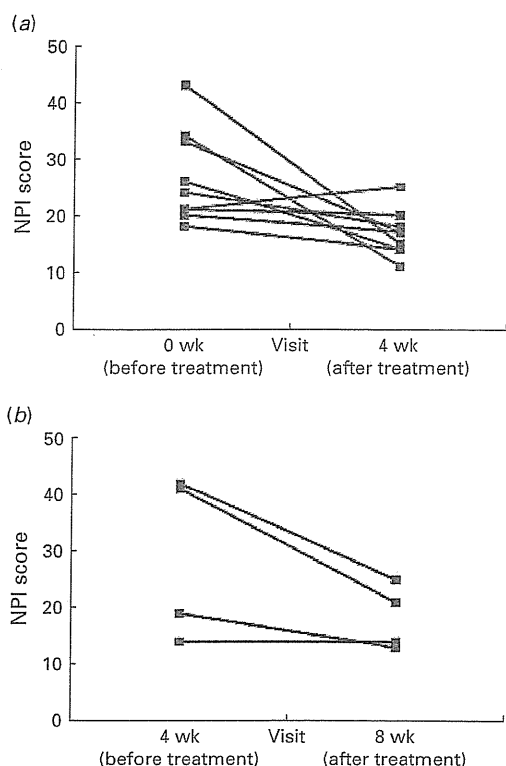


Fig. 3. Changes of Neuropsychiatric Inventory (NPI) score in patients with dementia with Lewy bodies. (a) Period I; (b) period II.

52 elderly patients with BPSD, reporting that TJ-54 significantly alleviated BPSD compared with non-treatment ($p < 0.001$). This finding is consistent with the present randomized cross-over multi-centre study using a larger sample size in which a significant improvement in total NPI score after 4-wk treatment with TJ-54 was demonstrated. It is noteworthy that in this cross-over study, the mean total NPI score in group A did not deteriorate after withdrawal of TJ-54; i.e. there was no rebound-related deterioration observed for at least 4 wk after the last dose of TJ-54. This finding suggests that the effect of TJ-54 may persist over a certain period. The reason for this apparent carry-over effect remains unclear, but one conceivable explanation is that the patient-caregiver relation improved due to alleviation of BPSD, and that this might have contributed, at least in part, to the observed carry-over effect. In addition, a recent study demonstrated that repeated treatment with yokukansan induced down-regulation of 5-HT_{2A} receptor in the mouse prefrontal cortex (Egashira *et al.* 2008). Thus, there is a possibility that this mechanism may also be involved in the carry-over effect. The precise

mechanism involved in the carry-over effect is an issue that requires future clarification. However, since the NPI score was significantly improved by TJ-54 treatment in period II, over and above the improvements present in group A, the present study demonstrated that TJ-54 effectively alleviates BPSD.

The present study, TJ-54 significantly alleviated BPSD in the 90 subjects with AD in both periods I and II. Moreover, in the 13 patients with DLB, statistically significant alleviation was seen in period I, and 11 of these patients showed a decrease in their NPI scores (Fig. 2). Iwasaki and colleagues also reported that hallucinations disappeared in 12/15 DLB patients after TJ-54 treatment (Iwasaki *et al.* 2005a). Both the present study and their study suggest that TJ-54 might be a promising agent in the treatment of BPSD in DLB patients.

In the NPI subscales, TJ-54 was found to alleviate various symptoms, such as delusions, hallucinations, agitation/aggression, depression, anxiety, and irritability/lability. In particular, agitation/aggression and irritability/lability were alleviated by TJ-54 treatment in both periods I and II, suggesting that these symptoms may be the most appropriate symptoms to target with TJ-54. *Uncariae Uncis cum Ramaulau* (JP *Uncaria hook*), which is one of the components of TJ-54, acts on 5-HT_{1A} receptors (Kanatani *et al.* 1985). It has been reported that the density of 5-HT_{1A} receptors in the brains of AD patients correlates negatively with aggressive behaviour (Lai *et al.* 2003) and that partial agonists of 5-HT_{1A} have a beneficial effect on agitation and aggression (Cantillon *et al.* 1996; Sato *et al.* 2007). Therefore, it is possible that TJ-54 might have alleviated BPSD through its action on the 5-HT_{1A} receptor. *Uncariae Uncis cum Ramaulau* also has an activating effect on the acetylcholine neurotransmitter system (Murakami *et al.* 2005). Furthermore, *Angelicae radix* (Japanese angelica root, another component of TJ-54, reportedly acts on the GABA transmission system (Liao *et al.* 1995). In addition, recent studies have demonstrated that TJ-54 inhibits 5-HT_{2A} receptor activation (Egashira *et al.* 2008) and also modulates excitatory neurotransmitter systems (Takeda *et al.* 2008). It is, therefore, reasonable to suppose that these neurotransmission-regulatory effects of TJ-54 can alleviate various psychological and behavioural symptoms.

Seven adverse events were observed in six patients in this study, and three patients discontinued TJ-54 treatment because of gastrointestinal symptoms. In addition, two patients developed hypokalaemia. However, these symptoms disappeared immediately after discontinuation or completion of treatment, and no serious adverse effects were observed. Furthermore,

no patients showed adverse reactions such as extrapyramidal symptoms, drowsiness, delirium, or hypotension, which are often observed in patients taking antipsychotic agents. The safety profile and the beneficial effects of TJ-54 observed in the present study show great promise for elderly patients with dementia, especially patients with DLB characterized by hypersensitivity to an antipsychotic agent (McKeith et al. 1996). Our results demonstrate that TJ-54 treatment would have no adverse effects on cognitive function and ADL. The study by Iwasaki et al. (2005b) reported improvement of ADL and absence of adverse effects on cognitive function. Thus, together these two studies suggest that TJ-54 would be effective and well tolerated in the treatment of BPSD in elderly patients.

In summary, the results of our preliminary study suggest that TJ-54 would be effective and well tolerated in patients with BPSD and that no rebound-related deterioration would occur after withdrawal of TJ-54. However, our study had several limitations. First, it was not a placebo-controlled study, and the sample size was relatively small. Second, the duration of both the non-treatment and the TJ-54 treatment periods was only 4 wk. In future, a double-blind, placebo-controlled study with a larger sample size will be necessary to confirm the effects and safety of TJ-54 on BPSD.

Acknowledgements

None.

Statement of Interest:

Kyorin University, University of Tsukuba, and Nippon Medical School each receive funding from Tsumura & Co. not exceeding \$10 000 per annum and not related to this study. K. Mizukami, T. Asada, T. Kinoshita, K. Tanaka, K. Sonohara, R. Nakai, K. Yamaguchi, H. Hanyu, K. Kanaya, M. Okada, M. Iwakiri, Y. Kawasaki, K. Shiozaki, T. Suzuki, S. Yamada, Y. Nakamura, and K. Toba have received personal compensation from Tsumura & Co. not exceeding \$10 000 per annum.

References

- APA (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Beeri MS, Werner P, Davidson M, Noy S (2002). The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 17, 403–408.
- Cantillon M, Brunswick R, Molina D, Bahro M (1996). Buspirone vs. haloperidol: a double-blind trial for agitation in a nursing home population with Alzheimer's disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 4, 263–267.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44, 2308–2314.
- Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi A, Hayakawa K, Okuno R, Abe M, Uchida N, Mishima K, Takasaki K, Nishimura R, Oishi R, Fujiwara M (2008). Repeated administration of Yokukansan inhibits DOI-induced head-twitch response and decreases expression of 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{2A} receptors in the prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32, 1516–1520.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research* 12, 189–198.
- Herrmann N, Lanctôt KL (2006). Atypical antipsychotics for neuropsychiatric symptoms of dementia: malignant or maligned? *Drug Safety* 29, 833–843.
- Iwasaki K, Kabayashi S, Chimura Y, Taguchi M, Inoue K, Cho S, Akiba T, Arai H, Cyong JC, Sasaki H (2004). A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the Chinese herbal medicine 'BaWei Di Huang Wan' in the treatment of dementia. *Journal of American Geriatric Society* 52, 1518–1521.
- Iwasaki K, Maruyama M, Tomita N, Furukawa K, Nemoto M, Fujiwara H, Seki T, Fujii M, Kodama M, Arai H (2005a). Effects of the traditional Chinese medicine *Yi-Gan San* for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies. *Journal of Clinical Psychiatry* 66, 1612–1613.
- Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, Tomita N, Tanji H, Fujiwara H, Seki T, Fujii M, Arai H, Sasaki H (2005b). A randomized, observer-blinded, controlled trial of the traditional Chinese medicine *Yi-Gan San* for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in patients with dementia. *Journal of Clinical Psychiatry* 66, 248–252.
- Jones B, Kenward MG (1989). *Design and Analysis of Cross-over Trials*. London: Chapman & Hall.
- Kanatani H, Kohda H, Yamasaki K, Hotta I, Nakata Y, Segawa T, Yamanaka E, Aimi N, Sakai S (1985). The active principles of the branchlet and hook of *Uncaria sinensis* Oliv. examined with a 5-hydroxytryptamine receptor binding assay. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 37, 401–404.
- Lai MK, Tsang SW, Francis PT, Esiri MM, Keene J, Hope T, Chen CP (2003). Reduced serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in the temporal cortex correlates with

- aggressive behavior in Alzheimer's disease. *Brain Research* 974, 82–87.
- Lawlor BA** (2004). Behavioral and psychological symptoms in dementia: the role of atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry* 65 (Suppl. 11), 5–10.
- Lawton MP, Brody EM** (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9, 179–186.
- Liao JF, Jan YM, Huang SY, Wang HH, Yu LL, Chen CF** (1995). Evaluation with receptor binding assay on the water extracts of ten CNS-active Chinese herbal drugs. *Proceedings of the National Science Council, Republic of China B* 19: 151–158.
- Mahoney FI, Barthel DW** (1965). Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 14, 61–65.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, et al.** (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47, 1113–1124.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM** (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of health and human services task force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34, 939–944.
- Murakami Y, Zhao Q, Harada K, Tohda M, Watanabe H, Matsumoto K** (2005). Choto-san, a Kampo formula, improves chronic cerebral hypoperfusion-induced spatial learning deficit via stimulation of muscarinic M₁ receptor. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 81, 616–625.
- Sato S, Mizukami K, Asada T** (2007). A preliminary open-label study of 5-HT_{1A} partial agonist tandospirone for behavioural and psychological symptoms associated with dementia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 10, 281–283.
- Schneider LS, Dagerman K, Insel PS** (2006). Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 14, 191–210.
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P** (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of the American Medical Association* 294, 1934–1943.
- Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M** (1990). Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* 147, 1049–1051.
- Takeda A, Itoh H, Tamano H, Yuzurihara M, Oku N** (2008). Suppressive effect of Yokukansan on excessive release of glutamate and aspartate in the hippocampus of zinc-deficient rats. *Nutritional Neuroscience* 11, 41–46.
- Terasawa K, Shimada Y, Kita T** (1997). Choto-san in the treatment of vascular dementia: a double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine* 4, 15–22.
- Verbeke G, Molenberghs G** (2000). *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. New York: Springer, p. 68.
- Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA** (2005). Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *New England Journal of Medicine* 353, 2335–2341.
- Yamaguchi S, Matsubara M, Kobayashi S** (2004). Event-related brain potential changes after Choto-san administration in stroke patients with mild cognitive impairments. *Psychopharmacology* 171, 241–249.

Aセッション

日本内科学会生涯教育講演会

平成20年度

8. 老年症候群と総合的機能評価

鳥羽 研二

8. 老年症候群と総合的機能評価

鳥羽 研二

Key words : 高齢者特有の症候, 老年症候群, 廃用症候群, ADL, 総合的機能評価

1. 老年症候群

1) 老年症候群 (Geriatric Syndrome) とは何か
定義: おとしよりに多くみられ, 原因は様々であるが治療と同時に介護・ケアが重要である一連の症状, 所見を指す. 欧米では, この重要性から Geriatric Giant と呼ばれ, 老年医学の教育の初日に行われており, 高齢者に接するうえでの最初の重要な手がかりと位置づけられる.

例えば転倒・骨折は骨粗鬆症, 脳血管障害, 糖尿病による下肢血管障害, 起立性低血圧などによる歩行不安定やめまいなどによって起きる. 一旦骨折したあとは, 寝たきりになり介護負担が発生することがある.

ここで原因はともかく, 転倒を予防すること, 転んでも骨折を起こさないこと, 骨折後に早期にリハビリをし機能を回復すること, 機能が低下しても褥瘡などの合併症を防ぐことなどが, 転倒・骨折という老年症候群からみた高齢者の医療介護の視点となる.

2) 老年症候群 (Geriatric Syndrome) の分類
内訳: 1982 年に高齢者の原因不明の意識消失発作が記述されて以来, このような老年症候群は教科書的には 50 以上になる^{1~7)}(表 1).

入院入所高齢者において, 老年症候群の数は

加齢によって, 指数関数的に増加し, 85 歳では平均 8 個以上の老年症候群をもつ.

分類: 老年症候群は大きく 3 つに分類される⁸⁾.

(1) 主に急性疾患に付随する症候で, 若い人と同じくらいの頻度でおきるが, 対処方法は高齢者では若い人と違って工夫が必要な症候群.

(2) 主に慢性疾患に付随する症候で, 65 歳の前期老年者から徐々に増加する症候群.

(3) 75 歳以上の後期高齢者に急増する症候で, 日常生活活動度 (ADL) の低下と密接な関連を持ち, 介護が重要な一連の症候群

意義: この 3 つの老年症候群の分類と加齢変化 (図 1) は高齢者の複合的疾患構造を説明し, 医療と介護が不可分であることの実証である. この疾患構造は在宅医療においても, 老人保健施設においても基本的に同じ 3 層構造であるが, 介護型の施設においては, 70 歳のより若い時期から, 後期高齢者に多い老年症候群の頻度が多くみられる. 後期高齢者に多い老年症候群は急性期病院においても, 療養型病床群においても, 自宅復帰阻害要因である.

3) 老年症候群と日常生活機能

基本的日常生活機能 (Barthel Index: 総合的機能評価の章を参照) の低下した症例では, 老年症候群の数が比例して増加し, 寝たきりに近い症例では, 自立群の約 2 倍の老年症候群を保有する (図 2).

寝たきりになる 3 大病変, 脳血管障害, 認知

とば けんじ: 杏林大学高齢医学

表 1. 老年者主要症候の評価方法

意識障害	Japan Coma Scale	認知症	MMSE
譫妄	DSM IV	不眠	頻度, 一回睡眠, 薬剤依存度
鬱症状	GDS Scale	めまい	頻度持続時間, 合併症状
言語聴覚視力障害	症状, 理学所見	骨関節変形	変形性関節症変形度分類
骨粗鬆症	厚生省判定基準	骨折	腰椎圧迫骨折基準, 他は有無
尿失禁	頻度, 失禁量, 便失禁の合併有無	夜間頻尿	回数
誤嚥	咽頭口腔の理学所見, 水飲みテスト	便秘, 下痢	頻度, 薬剤依存度
脱水	症状, 理学所見	発熱	頻度, 慢性感染症の存在の有無
低体温	体温	浮腫	局在, 程度
肥満, 瘰癧	Broca 桂, BMI, Cr-Height Index	低栄養	Mini Nutritional Assessment
褥瘡	Shea の分類, 色分類	喘鳴, 喀痰咳嗽	症状, 理学所見
呼吸困難 (呼吸器)	Hugh Jones	呼吸困難 (循環器)	NYHA 基準
手足のしびれ	頻度, 強さ, 局在	間歇性跛行	出現距離, API
動脈硬化	眼底, PWV, %FMD	不整脈	理学所見, 心電図分類
痛み (頭胸腹腰関節)	頻度, 強さ, 薬剤依存度	出血傾向, 吐下血	症状, 理学所見
ADL	BADL, IADL		

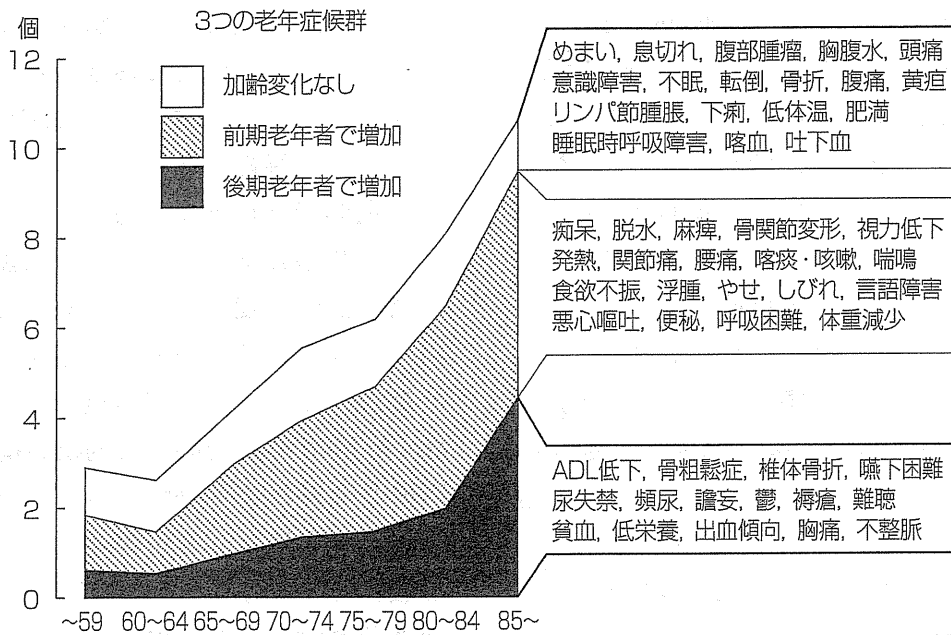


図 1

症, 大腿骨頸部骨折では, 多くの老年症候群を持つことから, 廃用症候群との関連, 生活習慣病の臓器障害との関連が重要である.

4) まとめ

老年症候群とは高齢者に多い, あるいは特有な症状所見の総症である.

老年症候群は3層構造をもち, 後期高齢者に特有な症候群がある.

後期高齢者に特有な老年症候群はADL阻害要因で, ケアプラン領域と類似する.

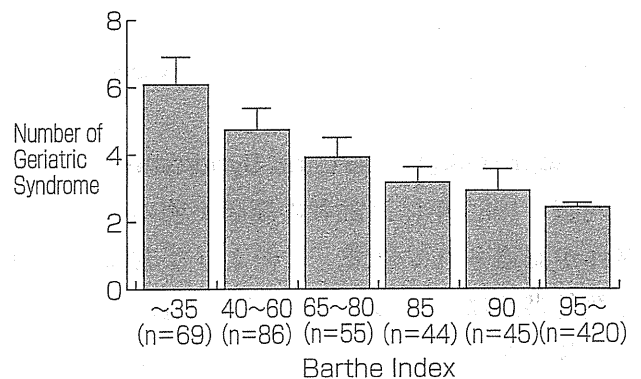


図 2. 基本的日常生活活動度と老年症候群

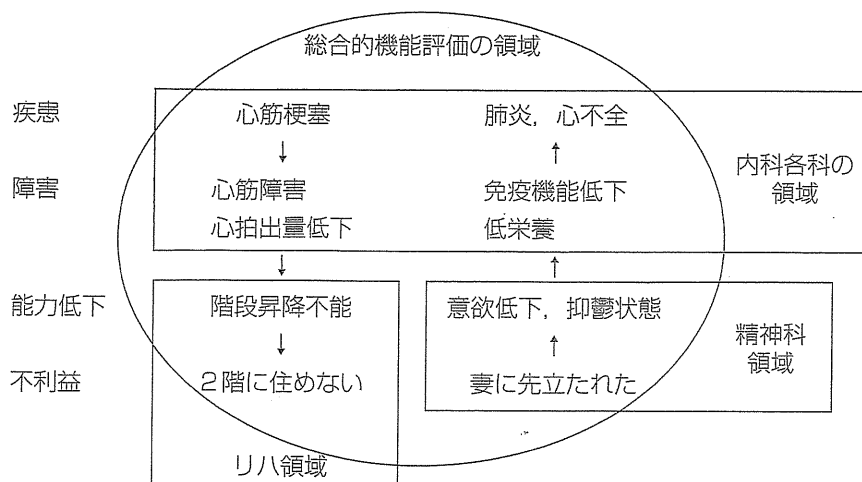


図 3

老年症候群の増加は在宅復帰阻害要因となり、老年症候群の予防治療が重要。

基本的ADLの低下症例は老年症候群を多くもつ。

2. 高齢者総合的機能評価

1) 高齢者の機能評価の意義

高齢者においては、疾患は臓器や運動器（筋肉、腱、骨関節）の障害を引き起こすが、これらは移動（起立、歩行）排泄などの能力の低下をもたらす。この能力低下は、職場復帰などの妨げになるなどの不利益につながることもまれではない。

こうした機能評価方法の理解は医療介護にかかわるすべての職種に必須の知識である。

注意すべきは、この流れは逆の方向にも存在することである。

例えば、妻に先立たれた夫が、鬱傾向になることはありふれたことであるが、高齢者の場合はこうしたことから床に伏しがちになり、嚥下性の肺炎をおこしてくることが少なくない（図3）。このように、患者さんのおかれた状況をよく把握し最近の機能の変化を知ることによって、機能向上プログラムを判断できる。

2) 総合的機能評価の構成成分と意味
疾患評価（普遍的評価）だけでなく、

(1) 日常生活活動度（ADL）：最低限の生活の自立

(2) 手段的日常生活活動度（IADL）：家庭での生活手段の自立

(3) 認知機能：物忘れ、認知症の程度

(4) 行動異常：いわゆる問題行動、認知症の周辺症状の評価

(5) 気分：抑鬱、不安、意欲

(6) 人的環境：家族・介護者の介護能力、介護負担

(7) 介護環境：家庭の物理的、経済的環境、介護サービスの利用

以上を総合的に検査、評価し、個人の生活個別性を重視したケアを選択する方法

3) 機能評価の構成成分の概要

A. ADL

A-1) 基本的日常生活活動度

Barthel Index

Barthel Indexに含まれる要素は大きくわけ、移動（車イス移乗、歩行、階段昇降、トイレ移動動作）とセルフケア（整容、着脱衣、食事、排尿、排便、入浴）に分けられる。呼吸不全で、生活の自立が妨げられた例でみるとわかりやすい。