

表 2 加齢による物忘れと認知症の物忘れの違い

	加齢による物忘れ	認知症の物忘れ
エピソード全体の想起	可能	不可
ヒントでの想起	可能	不可
病識	あり	ない事が多い
日常生活への支障	なし	あり
年単位の進行	なし	あり
見当識障害	伴わない	伴う

多くの認知症患者ではその経過の中で何らかの神経症状を伴ってくる。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) では進行期に至るまで神経症状が前景に立つことは少なく、一方 DLB では病初期から高率にパーキンソンズムが出現する。神経症状の有無は鑑別診断に役立つだけでなく、身体管理やケアにも関わってくるため、認知症診療では必ず神経所見を確認する。

Ⅲ. 認知症の診断と治療

認知症の診断は、まずは正常老化による物忘れ、せん妄、うつ病など、認知症と類似の状態像を呈すものの除外から始める。表 2 に認知症と加齢でみられる物忘れの相違を示すが、認知症でみられる記憶障害は、本人の自覚の乏しさ、出来事自体の記憶が失われているかどうかで正常加齢とは区別できる。

せん妄は種々の要因により意識レベルの低下を背景に認知機能障害や精神症状を来す症候群であるが、発症の様式 (多くは急性)、環境・身体状態の変化や薬剤使用歴などで認知症と区別することができる。ただしせん妄が認知症に重なっている場合も多いので、せん妄が改善したのちに今一度認知機能を評価する必要がある。

初期の認知症とうつ病の鑑別に苦慮することは多く、認知機能障害の精査や画像所見でも区別がつかないこともしばしばである。またアルツハイマー病やレビー小体型認知症の初期でうつ状態を伴いやすいことが知られており、慎重に経過をみていくことが必要である。場合によってはうつ状態の加療を優先し、改善のち再度認知機能を評価する。なお、せん妄とうつ病の詳細については、本号の他稿を参照いただ

表 3 認知症の原因疾患²⁾

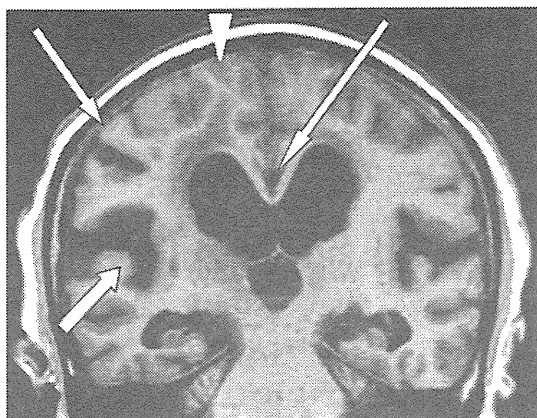
治療可能な疾患	<ul style="list-style-type: none"> 慢性硬膜下血腫, 正常圧水頭症, 脳腫瘍などの外科的疾患 甲状腺機能低下症などの内分泌疾患, ビタミン欠乏症などの代謝性疾患 脳炎, 髄膜炎などの炎症性疾患
予防が可能な疾患	<ul style="list-style-type: none"> 血管性認知症
根本的な治療が困難な疾患	<ul style="list-style-type: none"> アルツハイマー病, レビー小体型認知症, 前頭側頭葉変性症などの変性性疾患

きたい。

認知症に類似した状態を除外した後、認知症の原因となっている疾患を鑑別していく。認知症の原因となる疾患は多岐にわたるが、治療効果の観点から分類すると (1) 根本的な治療が可能な認知症, (2) 根治はできないが、進行予防が可能な血管性認知症 (vascular dementia; VaD), (3) 現時点では根本的な治療がない進行性の変性認知症に分けられる (表 3)。

1. 根本的な治療が可能な認知症

治療可能な認知症の中でも、患者数ならびに診断・治療の進歩の観点から、特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus; iNPH) が近年特に注目されている。正常圧水頭症 (normal pressure hydrocephalus; NPH) はクモ膜下出血や髄膜炎などの先行疾患の後に生じる二次性 NPH と、先行疾患が明らかでない iNPH とに分かれる。わが国において iNPH の患者数は 30 万人程度と推計されているにもかかわらず、実際に手術を受けた患者は年間 1,000 人程度であり、まだまだ見逃されることが多い疾患である。典型的には、小歩症・開脚歩行などの歩行障害、尿失禁・頻尿などの排尿障害、思考緩慢・近時記憶障害などの認知機能障害を 3 主徴とするが、これらの一部しかみられないこともある。診断において最も重要なのが画像所見であり特に MRI 検査が有用である。側脳室の拡大だけでなく、冠状断像で高位円蓋部の脳溝の狭小化と不釣り合いなシルビウス裂の開大を認め、他に中央部より後方で半球間裂クモ膜下腔の狭小化や限局的な髄液貯留である皮質ポケットもみられる (図 1)。歩行障害を伴う認知症患者にこのような画像所見がみられた場合、腰椎穿刺にて髄液を排出し症状の改善をみる (髄液排除試験)。本試験で



側脳室の拡大，高位円蓋部の脳溝の狭小化，シルビウス裂の開大，脳梁角の鋭角化，皮質ポケットがみられる。

図 1 特発性正常圧水頭症のMRI

症状の改善がわずかでもみられれば，シャント手術が高率で有効とされる。治療は脳室腹腔シャント，腰椎腹腔シャントが主流であり両者に効果の差はないとされている。

なお，iNPH 以外の治療可能な認知症の大半は急性もしくは亜急性に発症，経過することが多いため，経過が早い認知症を診た場合は速やかに専門医を紹介する必要がある。

2. 血管性認知症

VaD は，脳血管障害に関連した認知症を総称したものであり，その病態に従って，皮質性 VaD (多発梗塞性認知症)，戦略的部位の単一病変による VaD (局在病変型梗塞認知症；strategic single infarct dementia)，皮質下性 VaD (小血管性認知症) に大別される³⁾⁴⁾。皮質性 VaD では，大血管の閉塞により大小の皮質・皮質下領域の梗塞が生じ，梗塞部位に応じて，麻痺や半盲などの局所神経症状や，失語，失行，失認などの多彩な認知機能障害を認める。

戦略的部位の単一病変による VaD は，認知機能に直接関与する神経回路が戦略的に障害された場合に発症する。具体的には視床や海馬などの記憶に関与する Papez 回路に脳梗塞や出血が起これば，単一の小病変であっても高度な記憶障害が出現する⁵⁾。このような脳領域としては，海馬，視床，内包膝部，マイネルト基底核などの前脳基底部分，角回などが挙げられる。

VaD の 3 つの病型の中で最も頻度が高く過半数を占める皮質下性 VaD は，ラクナ梗塞 (多発ラクナ梗塞) と虚血性白質病変 (ビンスワン

ガー型脳梗塞) が主体で臨床症候も比較的均質である。皮質性 VaD と異なり，失語や麻痺のような局所神経症状は目立たない半面，歩行障害，姿勢反射障害，尿失禁などの神経学的異常所見を共通して認める。1/3 は急性発症するが 2/3 は潜在性に発症し緩徐に進行することから，変性性認知症との鑑別が必要となる⁶⁾。VaD には上記の 3 病型のほか，心不全・低酸素などの脳低灌流によるもの，脳出血によるものなどがある。

VaD の臨床症状は血管病変の部位や病理学的不均一性等を反映して多彩であるが，早期からの歩行障害，易転倒性，尿失禁，偽性球麻痺，感情失禁などが比較的共通して認められる症候であり，初期には神経学的異常所見を呈さない AD との鑑別点となる。認知機能障害の内容・程度は多彩ではあるが，視床梗塞など一部の症例を除いて記憶障害は軽度のことが多い。精神症状としては発動性の低下や無関心が認められ，ケアを考えていくうえで廃用症候群の予防が重要となる。治療としては，高血圧や糖尿病，脂質異常症などの危険因子を有することが多く，これらへの加療が VaD の経過に直結する。すなわち，危険因子の管理，梗塞の機序に応じた抗血小板療法，抗凝固療法などによる再発予防が治療の中心となる。

3. 根本的な治療方法のない，進行性の認知症

1) アルツハイマー病

20世紀初頭に Alois Alzheimer によって第一例が報告された疾患であり，認知症の中で頻度は最も高く，認知症患者の約半数に上ると報告されている。基本的な病理は大脳萎縮を伴う神経細胞脱落，老人斑，神経原線維変化の出現であり，老人斑としてアミロイドβ蛋白 (Aβ) が，神経原線維変化としてリン酸化タウが沈着する。危険因子として加齢，喫煙，糖尿病，うつ病などがあげられる他，AD 患者のごく一部は原因遺伝子が特定されており，また発症を促進する危険因子としての遺伝子多型も知られている。AD には確定診断が可能な生物学的診断マーカーは未だ存在せず，臨床症状，心理検査結果，画像所見などを総合して診断する。

AD は潜在性に発症し，緩徐に進行する。大半の症例は近時記憶障害で発症し，物の置き場

所がわからなくなったり、同じことを初めて話すかのように繰り返し話したりすることで異常に気づかれる。実行機能もADでは比較的初期から障害されやすい機能である。実行機能とは、目標を設定し、計画を立て、遂行する機能で、前頭葉の働きが大きく関与していると考えられている。実行機能障害により、料理の内容が単純になったり、仕事の能力が低下したりする。ADの変性過程は側頭葉内側領域からその後頭頂葉、側頭葉の外側領域に拡がっていくため、それに対応して記憶障害に引き続き、視覚構成障害、計算障害、書字障害、言語障害などの認知機能障害が加わってくる。視覚構成障害は図形の模写や指パターンの模倣で捉えることができ、日常生活では道迷いや洗濯物がうまくたためないことなどであらわれる。病初期にみられる言語障害は語彙の減少であり、「あれ」や「それ」といった指示語が増えてくる。その後、徐々に言語理解の障害がみられるようになるが、発話における流暢性や復唱は比較的末期まで保たれる。

ADのBPSDとしては病初期からアパシーが高頻度に認められ、趣味をしなくなった、新聞を読まなくなった、などの活動性低下がしばしばみられる。妄想は半数以上に認められ⁷⁾、内容としては財布や通帳などの金銭に関わる物を盗られたと訴える物盗られ妄想が多く、身近な介護者が妄想の対象となりやすい。ADでは進行期に至るまで神経症状が前景に立つことは少ない。

ADの画像診断では、以前はAD以外の認知症を鑑別する意味合いが強かったが、技術進歩によりADに特異的な所見を得ることができるようになった。とりわけ病初期より海馬や海馬傍回の萎縮を頭部MRIなどの形態画像で捉えることが診断に有用である。また、SPECTやPETなどでは形態異常よりも早く機能異常を捉えることができ、初期のADの診断には有用である。

薬物療法は、認知機能障害に対しては以前から使用可能であったドネペジルに加えて、昨年よりコリンエステラーゼ阻害薬(ChEI)であるガランタミン、リバスチグミン、さらにNMDA受容体拮抗薬であるメマンチンが使用できるようになった。ChEIの3剤については、現時点

では効果に明らかな差はないとの報告が多く⁸⁾、忍容性、副作用や用法による使い分けにとどまっている。メマンチンについてはBPSD、特に興奮、攻撃性を減少させたとする報告があり⁹⁾、中核症状よりもむしろBPSDに対する効果が期待されている。また、メマンチンはChEIとの併用が可能で、ドネペジルとの併用によりドネペジル単剤使用よりも認知機能障害の進行が抑制されたとの報告もある¹⁰⁾。

BPSDへの対応は他の認知症のBPSDと共通するところも多い。BPSDの中でも日常生活上で患者自身のリスクになるもの、介護負担が大きいものなどを標的的症状として選択したのち、まずは非薬物療法から検討する。周囲環境との関係からBPSDが出現している場合も多く、環境調整やケアによる改善をはかる。妄想や興奮などに対しては非薬物療法のみでは困難なことも多いので、薬物療法を検討せざるを得なくなるが、可能な限り抗精神病薬以外の薬物療法を検討する。特に前述のメマンチンや、あるいは漢方薬である抑肝散もエビデンスが蓄積されつつある。非定型抗精神病薬は保険適応外使用であることを十分本人ないし家族に説明した上で慎重に投与し、可能な限り少量で短期間の使用を心がける。

2) レビー小体型認知症

DLBはもともとKosakaらによるびまん性レビー小体病(diffuse Lewy body disease; DLBD)の臨床・病理学的研究報告に端を発し¹¹⁾、1995年の第1回国際ワークショップで「レビー小体型認知症」と総称され、その臨床および病理診断基準が1996年に発表されて以来¹²⁾、臨床医の間でよく知られるようになった比較的新しい疾患概念である。DLBは進行性の認知機能障害、幻視を中心とした精神症状、パーキンソニズムを主症状とし、病理学的には大脳から脳幹に及ぶ中枢神経系と自律神経系の神経細胞脱落とレビー小体の出現を特徴とする。剖検例では全認知症疾患の約20%を占めるとされ、ADに次いで頻度の高い変性性認知症である¹³⁾。

表4にDLBの臨床診断基準を示す。DLBでみられる幻視はしばしば繰り返し出現し、内容はありありと、鮮明であることが多い。せん妄との区別が困難なときもあるが、DLBでは患者

表 4 DLBの改訂臨床診断基準¹³⁾

<p>中核的特徴 注意や覚醒レベルの著明な変化をともなう認知機能の変動 繰り返される, 典型的には形が明確で細部まで明らかな幻視 特発性のパーキンソン症候</p> <p>示唆的特徴 REM 睡眠行動障害 抗精神病薬への過敏性 SPECT または PET で検出される基底核のドパミントランスポーター取り込み低下 Probable DLB: 中核的特徴 2つ以上, または中核的特徴 1つと示唆的特徴 1つ以上 Possible DLB: 中核的特徴 1つ, または示唆的特徴のみ 1つ以上</p>
--

自身が見えた内容をはっきりと覚えていることが多い。認知機能変動については漠然としており臨床所見として捉えにくい症状であるが、介護者への問診により、はっきりして様々な質問に答えられるときもあれば、悪いときには全く話が通じず、周辺環境の理解もできないようなときがあることを聴取できれば、変動の存在を確認できる。DLB とパーキンソン病 (Parkinson disease ; PD) のパーキンソニズムについては、両者間には本質的な違いはないと考えられている。しかし DLB では寡動と筋強剛が高率にみられる一方で振戦の頻度は低く、症状の左右差も PD よりは少なく、表情の乏しさや姿勢反射障害が PD よりも目立つとされている。その他、認知機能検査では視覚認知障害が比較的早期よりみられ、図形模写の障害などで把握することができる。寝言や睡眠時の体動 (REM 睡眠行動障害) を認めることが多いこと、抗精神病薬をはじめ各種薬剤への過敏性があることなどが DLB を支持する特徴である。

画像所見は MRI などの形態画像では特徴的なものはないが、SPECT や PET など機能画像では後頭葉の血流・代謝低下が特徴的な所見とされている。また、MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下も病初期から認められ、診断の一助となる。

DLB の薬物治療の標的は認知機能障害、BPSD、パーキンソニズムや自律神経症状になる。保険適応外ではあるが、ドネベジルなどの ChEI は認知機能障害、BPSD のどちらにも効果があるとの報告が多い。一方で抗パーキンソン病薬は幻覚や妄想などの BPSD を増悪させる可能性があるため、パーキンソニズムが患者の主たる機能障害になっていない限り使用を控えることが望ましい。激しい精神症状に対し非定

型抗精神病薬を使わざるをえない場面もあるが、その過敏性からごく少量の投与を心がける。

3) 前頭側頭葉変性症

FTLD は、著明な人格変容や行動障害、言語障害を主徴とし、前頭葉や側頭葉に比較的限局した神経変性所見を認める非アルツハイマー病性の変性疾患の総称である。多くは初老期に発症し、発症と進行は緩徐である。FTLD は最初に侵される領域に対応して出現する臨床症状に基づき、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD)、進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia ; PA)、意味性認知症 (semantic dementia ; SD) の 3 型に分類される。FTD では前頭葉優位の萎縮を、PA では優位半球のシルビウス溝周囲を中心とした萎縮を、SD では側頭葉前方部の萎縮をみるように、これらの臨床症候の差異は変性の進展の様式によるものであり、背景にある神経病理を反映したのではない¹⁴⁾。

FTD では、周囲を気にせず気のおもむくままといった「わが道を行く行動」が目立ってくる。具体的には、他者への配慮や、礼儀作法がなくなり、信号無視や万引き、盗み食いなどの反社会的行動がみられる。本人に悪意はなく、注意をされても反省することはなくあっけらかんとしている。行動はパターン化し、毎日何回も同じコースを散歩し、同じものばかりを好んで食べるようになる (常同行動)。常同的食行動以外の食行動異常も病初期から認められ、嗜好が変化し甘いものが好きになり、饅頭や清涼飲料水などを大量に摂取するようになる。このような行動異常が目立つ一方である程度進行するまでは基本的日常生活動作そのものに障害は生じない。

PA では全経過を通じ表出言語の障害が優勢

で、失語の特徴として、非流暢性、失文法、失構音、復唱障害、錯語、錯読などがあげられるが、語彙は比較的保持される。進行すれば緘黙を呈する。SDではその名称の通り意味記憶の障害を最大の特徴とする。左側優位に萎縮を認める症例では、語義失語と呼ばれる特徴的な言語症状を呈する。一方、右側優位に萎縮を認める例では、家族や有名人の顔を見ても誰なのかわからない相貌認知障害を示すことが多い。PAでは末期になるまで行動障害は目立たないが、SDでは比較的早期からFTD類似の行動障害が出現する。薬物治療はBPSDへの対応に限られ、常同行動や食行動異常にSSRIが効果的であったとする報告がある。基本的には、保たれている機能や行動障害を逆に利用したルーティン化療法などのケアが治療の主座となる。

4) 認知症診療における注意点

認知症診療において詳細な問診による発症、進行の把握は重要であるが、その際に注意しておくべき点がある。認知症を疑う患者を問診する際、確かに家族からの情報が最も有用であるが、本人を蔑ろに家族だけと面接を進めていくことは避けなければならない。病識の有無に関わらず、自身を飛び越えて周囲だけで物事が進んでいくことは誰しもが気持ちのいいものではない。個別性と尊厳に十分に配慮しながら、診察のはじめには必ず本人と相対し、主訴をたずねるよう心がける。本人の訴えと家族のそれとの相違が診断に重要な手がかりとなることもある。本人に遠慮して家族が話せない内容もあるので、できれば家族のみと面接できる時間をもうけるのが望ましい。ただし、その際にも本人の自尊心を傷つけることのないよう十分な配慮が必要であり、「血圧を測定しましょう」と診察室から連れ出すなどの工夫が有用である。

お わ り に

ほとんどの認知症は未だ根治療法が存在せず、徐々に悪化していくものが多い。治療方法がな

いからと悲観的になるのではなく、患者や家族が安心して生活できるような体制づくりを介護従事者と連携しながら構築していくことも、医師の重要な役割である。

文 献

- 1) 朝田隆：厚生労働科学研究費補助金（長寿科学研究事業）認知症の実態把握に向けた総合研究，平成21～22年度報告書，2011。
- 2) 池田学：認知症。中央公論新社，pp20，2010。
- 3) Roman, G. C., Takemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H. et al.: Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology*, 43: 250-260, 1993.
- 4) 葛原茂樹：脳血管性痴呆 分類と病理像。日本臨牀，62: 28-33，2004。
- 5) Tatenichi, T. K.: How acute brain failure become chronic: A view of the mechanisms of dementia related stroke. *Neurology*, 40: 1652-1659, 1990.
- 6) 福井俊哉：特集/認知症のリハビリテーション 血管性認知症について。MEDICAL REHABILITATION, 91: 21-33, 2008。
- 7) Hirono, N. et al.: Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 11: 498-503, 1999.
- 8) Raina, P. et al.: Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 148: 379-397, 2008.
- 9) Wilcock, G. et al.: Memantin for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*, 69: 341-348, 2008.
- 10) Schmitt, F. A. et al.: Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer's disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20: 255-262, 2006.
- 11) Kosaka, K., Yoshimura, M., Ikeda, K., Budka, H.: Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree—a new disease? *Clin Neuropathol*, 3: 185-192, 1984.
- 12) McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W. et al.: 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, 1996.
- 13) McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J. et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*, 65: 1863-1872, 2005.
- 14) Neary, D. et al.: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51: 1546-1554, 1998.



既存の精神科病院をつなぐ地域ネットワーク，熊本方式の現状と課題

丸山貴志*¹，西田まゆみ*²，坂本眞一*³，池田 学*⁴

抄 録

熊本県認知症疾患医療センターにおける基幹型センターと地域拠点型センターの役割分担，センターの利用状況，入院患者の内訳や入院期間を中心に紹介し，精神科病床における入院期間短縮の課題について考察を加えた。地域拠点型センターの9か所はすべて民間の精神科病院に設置されている。主な役割は早期診断，治療計画の策定，BPSDに対する治療，合併症のマネジメント，地域の医療や介護との連携である。地域拠点型センターでは91日以上入院が24%を占めたが，治療が長期化しているというよりはむしろ症状改善後の受け皿不足が原因であり，地域の受け皿を増やしたり精神科病院から家族や施設へのアウトリーチを実施するシステムを確立していくことが今後の課題である。

Key words：認知症疾患医療センター，精神科病院，長期入院，BPSD，熊本モデル

老年精神医学雑誌 23：568-571，2012

はじめに

熊本大学医学部附属病院神経精神科内にある熊本県認知症疾患医療センターは，県全体を統括する基幹型センターとして設置されている。また地域の認知症医療を担う地域拠点型センターが県内の精神科病院9か所に設置され，2層構造（熊本モデル）として整備されている。おもな役割としては認知症医療相談（電話，面接，訪問），鑑別診断とそれに基づく初期対応，合併症や認知症の行動・心理症状（behavioral and psychological symptoms of dementia；BPSD）の急性期対応などである。この熊本県認知症疾患医療センターが

発足して3年が経とうとしている。そこで基幹型センターと地域拠点型センターの役割分担，センターの利用状況，入院患者の内訳や入院期間を中心に紹介し，精神科病床における入院期間短縮の課題について考察を加えた。

1 基幹型センターと地域拠点型センターの役割

基幹型センターでは認知症専門外来を充実させ，MRIやSPECTなどの画像診断，必要に応じた複雑な神経心理学的検査の実施，若年性認知症をはじめとしたさまざまな認知症疾患の鑑別診断や独居患者のADL評価などを重点的に行っている。病棟には1床の空床を常に確保しており，身体合併症など緊急対応も行っている。また人材育成機能として2か月に一度の割合で事例検討会を開催し，各センターで経験した困難事例の検討と認知症に関する研修を行っている。ここでは各センターの医師をはじめコメディカルスタッフや地域包括支援センターのスタッフにも参加を促し，技

*1 Takashi Maruyama：熊本県基幹型認知症疾患医療センター連携担当者，熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野

*2 Mayumi Nishida：熊本県地域拠点型認知症疾患医療センター連携担当者，医療法人社団平成会 平成病院

*3 Shinichi Sakamoto：医療法人社団平成会 平成病院

*4 Manabu Ikeda：熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野

*1 〒860-8556 熊本県熊本市本荘1-1-1（熊本大学医学部附属病院神経精神科内）

□特集

表1 1か月間の相談件数, 新規患者数, 外来受診者数の推移 (各年12月)

	2009年	2010年	2011年
1. 相談件数(訪問も含む)	143件	471件	571件
2. 新規患者数	106人	203人	223人
3. 外来受診者数	2,777人	3,200人	3,876人

術向上と診断や治療の標準化を図っている。また熊本大学病院で研修を積んだ専門医を各センターに派遣し、地域拠点型センターの医師をサポートし、コメディカルスタッフに対して教育、指導を行っている。平成24年度より9か所すべての地域拠点型センターへの派遣が実現している。

地域拠点型センターの9か所はすべて民間の精神科病院に設置されている。主な役割は早期診断、鑑別診断、治療計画の策定、BPSDに対する治療、合併症のマネジメント、地域の医療や介護との連携である。こうした専門性の高い認知症医療全般を担っている。

② 認知症疾患医療センターの利用状況

全センターでの相談件数、新規患者数、外来受診者数は年々増加している(表1)。こうした件数の増加は、認知症疾患医療センターが認知症専門医療機関として認知され、機能し始めてきたことを示しているのではないと思われる。

専門医療相談は欠かすことのできない業務である。各センターには専従で相談員が配置されている。センター間の連携を図るほか、受診前相談を電話や面接、訪問により行っている。また各センターに配置されている相談員に電話相談が集中することを避けるため、熊本県の発案で「認知症のひとと家族の会 熊本県支部」にコールセンター(愛称:ほっとコール)の業務が委託され、熊本市の中心部にオフィスを借りて休日も相談を受け付けている。

コールセンターでは、介護についての相談を受けているほか、介護保険の申請手続きの相談は地域包括支援センターなどにつなぎ、医療相談と

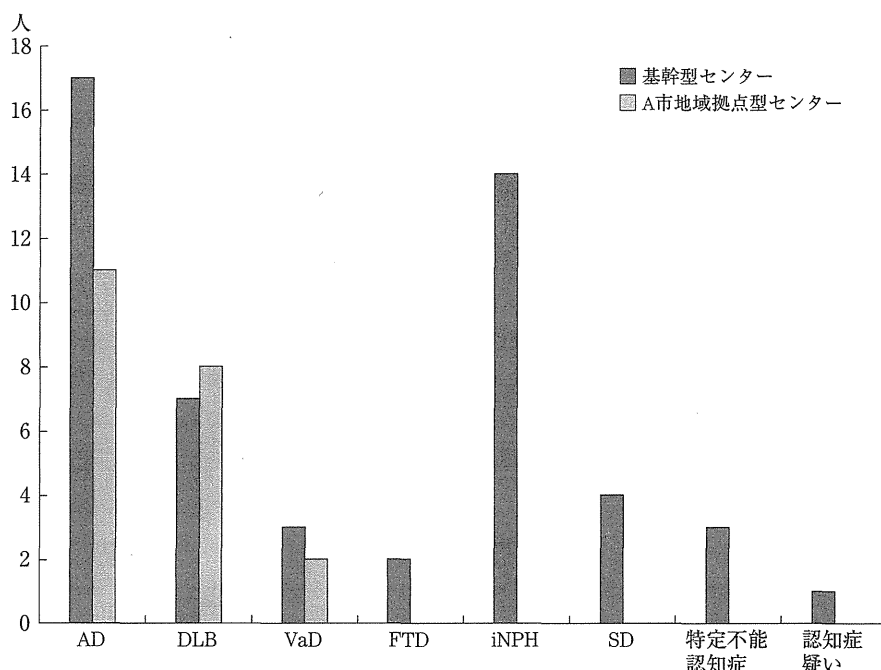
なる事例は相談者の地元にある認知症疾患医療センターに紹介している。このように各ケースに応じたトリアージを行っている。このコールセンターの開設により、表1にあるように2010年12月に約3.3倍増加した相談件数が、2011年12月には約1.2倍の増加にとどまっている。

③ 基幹型センターと地域拠点型センターの入院状況

図1は基幹型センターと認知症診療をセンター設置前から積極的に行っているA市の地域拠点型センターの平成23年6月から半年間の入院状況である。基幹型センターは半年間の認知症外来受診者数1,961人に対して入院者数は51人(約2.6%)、A市の地域拠点型センターは認知症外来受診者数2,525人に対して入院者数が21人(約0.8%)と、ともに認知症患者の外来受診者数に対する入院者数は非常に少ない。

疾患別でみると、アルツハイマー病が両センターとも多い。全体の30%を超えており、地域拠点型センターに関しては50%を超えている。特徴的なのは、基幹型センターでは特発性正常圧水頭症の入院者数が多くなっていることである。基幹型センターの熊本大学病院ではタップテスト目的での入院の受け入れ態勢を整えており、評価まで系統的に行っている。シャント術を行っている脳神経外科との連携もとれており、タップテストにより陽性の場合は脳神経外科へのシャント術の依頼を随時行っている。そのため、他のセンターで特発性正常圧水頭症を疑われた患者が、タップテスト目的で熊本大学病院に紹介入院となるケースも少なくない。地域拠点型センターではみられなかった、前頭側頭型認知症や意味性認知症など原因疾患が多岐にわたっているのも基幹型センターの特徴である。一方、地域拠点型センターの入院者の原因疾患はアルツハイマー病、レビー小体型認知症、血管性認知症のみとなっている。

入院期間をみると、基幹型センターは1~30日の入院者が60%近くに及んでいるのに対し、



AD：アルツハイマー病, DLB：レビー小体型認知症, VaD：血管性認知症, FTD：前頭側頭型認知症, iNPH：特発性正常圧水頭症, SD：意味性認知症

図1 基幹型センターとA市地域拠点型センターの入院者数 (6か月間)

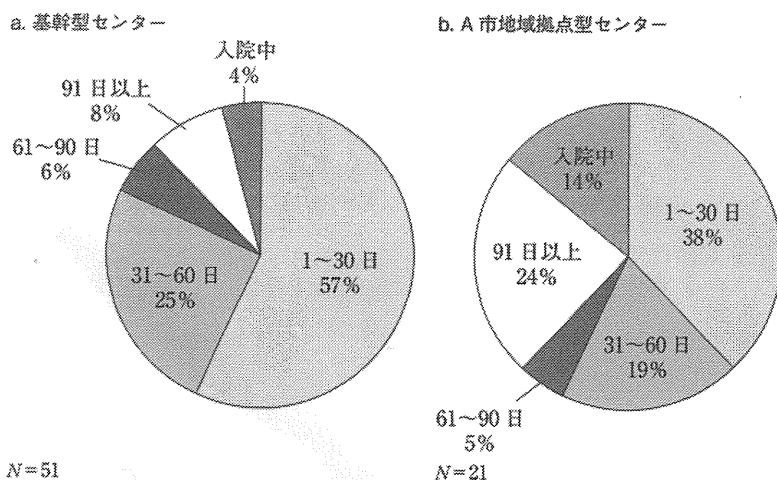


図2 基幹型センターとA市地域拠点型センター入院者の入院日数 (6か月間)

地域拠点型センターは38%である。逆に、現在入院中を含め61日以上入院が地域拠点型センターでは40%を超えているのに対して、基幹型センターでは18%となっている (図2)。基幹型

センターでの入院は、鑑別が困難な疾患の検査目的入院と独居患者の安全評価、夜間の状態や薬の副作用のチェックなどを目的とした入院が多いことがその要因となっている。認知症患者の場合は

□特集

とくに、検査のために何度も遠方から通院することは本人や家族への負担が大きい。短期間で集中的に検査を実施し、夜間の安全面も確認でき、集団生活に慣れて退院直後からのデイサービス導入へのきっかけとなるなど、短期入院の意義は大きい。一方、地域拠点型センターで短期入院者数が基幹型センターと比べて少ないのは、BPSDに対する治療、身体症状の改善に時間がかかっているケースが多いことが主な理由となっている。また退院後の受け皿に苦慮しているケースも多くみられる。

まとめ

熊本県認知症疾患医療センターでは、前述したように、基幹型センターと地域拠点型センターがそれぞれの役割をもって機能している。さらに、地域のかかりつけ医や介護担当者を巻き込んだ事例検討会や研修会を各地域拠点型センターにおいても開催し、各地における連携強化を目指している。また医療と介護の連絡ツールとして「もの忘れ受診手帳」の運用を検討している。これは熊本県認知症疾患医療センターと地域のかかりつけ医ならびにケアマネジャーを含めた介護担当者が患者の診療に関する情報を継続して共有し、本人や家族への支援を円滑に進めていくことを目的としている。とくに本人が介護施設等に入所となった際には、施設職員や嘱託医に、認知症に関するこれまでの治療の経緯が一目でわかるものとなることが最大の特徴である。

熊本県認知症疾患医療センターではこうした取組みにより2層構造から3層目の構築（かかりつけ医、介護福祉を含めた地域の社会資源との連携）を進めており、認知症で入院した患者が退院後に地域や施設で安心して過ごせるよう、少しずつではあるが支援できる体制を整えつつある。基幹型センターでは前述した正常圧水頭症のように計画的に入院できる例も多いため、診断群分類包括評価（DPC）も可能であるかもしれない。一方、地域拠点型センターの精神科病院では、BPSDの治療目的がほとんどであり、たとえ専門性の高い入院治療によりBPSDがある程度軽減したとしても、受け入れる家族や施設側の不安は大きい。地域拠点型センターでは91日以上入院が24%もあるのは、治療が長期化しているというよりはむしろ症状改善後の受け皿不足が原因であり、さらなる連携を図り、地域の受け皿を増やしたり、精神科病院から家族や施設へのアウトリーチを実施するシステムを確立していくことが今後の課題である。

参考文献

- 1) 池田 学：認知症：専門医が語る診断・治療・ケア。中公新書，中央公論新社，東京（2010）。
- 2) 池田 学，小嶋誠志郎：病診連携と認知症疾患医療センター；熊本モデルを中心に。精神科，**19**（2）：120-124（2011）。
- 3) 熊本県認知症疾患医療センター（編）：平成22年度熊本県認知症疾患医療センター報告書。（2011）。

Influences of Donepezil on Cardiovascular System—Possible Therapeutic Benefits for Heart Failure—Donepezil Cardiac Test Registry (DOCTER) Study

Toru Kubo, MD,* Takayuki Sato, MD,† Tatsuya Noguchi, MD,* Hiroaki Kitaoka, MD,* Fumiyasu Yamasaki, MD,* Naoto Kamimura, MD,‡ Shinji Shimodera, MD,‡ Tatsuo Iiyama, MD,§ Naoko Kumagai, MS,§ Yoshihiko Kakinuma, MD,† André Diedrich, MD,¶ Jens Jordan, MD,|| David Robertson, MD,¶¶ and Yoshinori L. Doi, MD*

Abstract: To study prospectively influences of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor against Alzheimer disease, on cardiovascular system, we evaluated cardiovascular changes occurring during new initialized treatment with donepezil in 49 dementia patients over 6 months. No patient suffered from cardiovascular events. In clinical changes between baseline and the first evaluation after donepezil treatment, heart rate and plasma brain natriuretic peptide (BNP) levels as a marker for heart failure did not change (BNP: 59.62 ± 62.71 pg/mL at baseline to 53.18 ± 42.34 pg/mL at first evaluation; $P = 0.262$). We further examined plasma BNP levels in 2 groups into which the patients were divided at baseline according to the cut-off plasma BNP level of 60 pg/mL. In patients with high level of BNP, the BNP levels decreased after administration of donepezil (116.39 ± 76.58 pg/mL at baseline to 82.24 ± 46.64 pg/mL at first evaluation; $P = 0.011$) with the tendency to be reduced in the follow-up period. BNP did not change in patients with low level of BNP. Donepezil seemed to be safe in patients with dementia without symptomatic heart disease and significantly decreased plasma BNP levels in patients with subclinical chronic heart failure.

Key Words: donepezil, cardiovascular system, plasma brain natriuretic peptide, chronic heart failure

(*J Cardiovasc Pharmacol*TM 2012;60:310–314)

INTRODUCTION

The prognosis of chronic heart failure (CHF) patients remains poor despite increasing use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, beta-adrenoreceptor blockers

and cardiac resynchronization therapy among other treatment modalities.^{1–6} Sympathetic nervous system activation and impaired vagal heart rate control, both, herald a poor prognosis in CHF patients. Yet, current treatments focus on pharmacological and nonpharmacological strategies to attenuate sympathetic influences on the cardiovascular system. Treatments augmenting cardiac vagal activity are an interesting alternative approach.^{7–10} Electrical vagal nerve stimulation markedly improved long-term survival in rats with CHF after large myocardial infarctions.⁷ The observation suggests that pharmacological interventions augmenting acetylcholine, the neurotransmitter mediating vagal influences on the heart, may elicit cardioprotective actions. Indeed, we reported a beneficial effect of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, on cardiac function and survival in a murine CHF model.¹¹ Whether or not donepezil treatment is also beneficial in CHF patients is unknown. In our recent retrospective analysis, donepezil-treated patients with Alzheimer disease had a lower risk of cardiovascular death than untreated patients.¹² Although these findings should not be overinterpreted, they contrast with current clinical practice as donepezil is rarely prescribed in dementia patients with cardiovascular disorders. Therefore, we carried out the prospective noninterventional DOCTER (Donepezil Cardiac Test Registry) study to evaluate clinical events and cardiovascular responses occurring before and after donepezil treatment in dementia patients.

METHODS

Subjects

We prospectively registered 49 consecutive dementia patients (43 patients with Alzheimer disease and 6 patients with diffuse Lewy body disease) in whom the treating physician had decided to initiate donepezil treatment. The criteria for enrollment in this study were clinically stable condition except dementia. Patients were registered between April 2008 and August 2010 in 4 hospitals (Doujin Hospital, Inan hospital, Noichi-chuou Hospital, and Kochi Medical School Hospital) participating in the DOCTER study. The end point was to evaluate cardiovascular events and to assess the changes in clinical responses including plasma brain natriuretic peptide (BNP) levels from the baseline to 6

Received for publication February 5, 2012; accepted May 21, 2012.

From the *Department of Medicine and Geriatrics, Kochi Medical School, Kochi, Japan; †Department of Cardiovascular Control, Kochi Medical School, Kochi, Japan; ‡Department of Neuropsychiatry, Kochi Medical School, Kochi, Japan; §Clinical Trial Center, Kochi Medical School, Kochi, Japan; ¶Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Autonomic Dysfunction Center, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN; and ||Institute of Clinical Pharmacology, Hannover Medical School, Hannover, Germany.

The authors report no funding or conflicts of interest.

Reprints: Yoshinori L. Doi, MD, Department of Medicine and Geriatrics, Kochi Medical School, Oko-cho, Nankoku-shi, Kochi 783-8505, Japan (e-mail: ydoi@kochi-u.ac.jp).

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins

months. The treating physicians in each patient made clinical decision such as administering or discontinuing donepezil, changing the doses of donepezil, or adding or deleting other medications. Informed consent was obtained from all patients and their families in accordance with the guidelines of the Ethics Committee on Medical Research of Kochi Medical School.

Clinical Evaluation

Evaluation of the patients included medical history, clinical examination, 12-lead electrocardiography (ECG), and laboratory data. Peripheral blood samples were collected at the time of clinical evaluation. Plasma BNP concentrations, which is a useful CHF biomarker, were measured by enzyme immunoassay (Doujin Hospital, Noichi-chuou Hospital, and Kochi Medical School Hospital) (TOSOH, Tokyo, Japan) or chemiluminescent enzyme immunoassay (Inan hospital) (Shionogi, Osaka, Japan). Each patient was evaluated before donepezil administration as baseline and after 1 month, 3 months, and 6 months of donepezil treatment. Donepezil doses were 3 or 5 or 10 mg per day. For analysis of changes in plasma BNP levels, we excluded 5 patients in whom cardiovascular medications were changed during follow-up as follows: 1 patient with an added diuretic, 1 with an added angiotensin II receptor blocker, 1 with an added calcium antagonist, 1 with a discontinued angiotensin-converting enzyme inhibitor, and 1 with a discontinued angiotensin II receptor blocker.

For prospective survival and cardiovascular morbid events, 4 modes of death were defined as follows: (1) sudden and unexpected death, in which collapse occurred in the absence of or <1 hour from the onset of symptoms in patients who previously experienced a relatively stable or uneventful clinical course, (2) heart failure–related death, which was in the context of progressive cardiac decompensation, (3) stroke-related death, which occurred as a result of probable or proven embolic stroke, and (4) noncardiovascular death. Cardiovascular morbid events included the following (1) hospitalization for heart failure, (2) stroke admission, and (3) hospitalization for arrhythmias. Data on survival and clinical status of patients were obtained during serial clinic visits or by direct communication with their physicians for patients who were followed up at other institutions.

Statistical Analyses

All data are expressed as means ± SD (range) or frequency (percentage). Differences in continuous variables were assessed by paired *t* tests. The Wilcoxon signed-rank test was used for analysis of BNP levels. Statistical significance was defined by *P* ≤ 0.05. All statistical analyses were performed with JMP version 8.0.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

RESULTS

Clinical Characteristics at Registration

Clinical characteristics of the 49 patients at registration are shown in Table 1. Patients were aged from 65 to 95 years (mean age: 80 ± 7 years) and 25 (51%) were men. In

TABLE 1. Baseline Characteristics of the Study Population

	Patients (n = 49)
Age at registration, yrs	80.4 ± 7.0 (65–95)
M/F gender, n (%)	25/24 (51)/(49)
Cognitive function, MMSE or HDS-R	MMSE 19.5 ± 5.0 (7–29), HDS-R 11.3 ± 4.9 (2–18)
Body weight, kg	50.70 ± 9.40 (35.8–73.2)
Systolic blood pressure, mmHg	138.1 ± 20.9 (102–182)
Diastolic blood pressure, mmHg	74.3 ± 12.1 (45–102)
Pulse, beats/min	72.3 ± 9.8 (51–93)
Rhythm	
Sinus rhythm, n	44 (90)
Atrial fibrillation, n	2 (4)
Pacemaker, n	3 (6)
History of heart failure admission, n	2 (4)
ECG	
Heart rate, beats/min.	67.4 ± 14.0 (49–139)
PQ interval, msec	175.3 ± 27.9 (124–300)
QTc time, msec	415.3 ± 26.5 (367–501)
QRS time, msec	00.5 ± 22.8 (76–161)
Laboratory data	
BNP, pg/mL	69.37 ± 89.41 (5.2–513.9)
Medications	
ACEI or ARB, n	10 (20)
Calcium antagonist, n	18 (37)
α blocker, n	3 (6)
Diuretics, n	4 (8)
Digitalis, n	1 (2)
Statin, n	11 (22)
Antiplatelet agent, n	15 (31)
Warfarin, n	2 (4)

Data are expressed as means ± SD (range) or frequency (percentage). M, male; F, female; MMSE, Mini-Mental State Examination; HDS-R, revised Hasegawa's dementia scale; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II type I receptor blocker.

cognitive function, the means score on the Mini-Mental State Examination was 19.5 ± 5.0 points or 11.3 ± 4.9 points on the revised Hasegawa dementia scale. All patients were asymptomatic or mildly symptomatic (New York Heart Association functional class I or II) in terms of heart failure symptoms. Two patients (4%) had documentation of atrial fibrillation, 1 with paroxysmal atrial fibrillation defined as atrial fibrillation expected to convert to sinus rhythm within 7 days of onset and the other with chronic atrial fibrillation defined as persistent atrial fibrillation for more than 7 days after its onset. Three patients (6%) received a permanent pacemaker implantation (2 for complete atrioventricular block and one for sick sinus syndrome). Two patients had a history of heart failure admission, 1 with ischemic cardiomyopathy and the other with valvular heart disease. In ECG, mean heart rate was 67.4 ± 14.0 beats per minute, PQ interval was 175 ± 28 msec (3 patients having first-degree atrioventricular block), and corrected QT interval was 415.3 ± 26.5 msec. Five patients showed complete right bundle branch block (RBBB), and 1 patient had incomplete RBBB. In the laboratory test, BNP ranged from 5.2 to 513.9 pg/mL (mean: 69.4 ± 89.4 pg/mL).

Baseline medical treatment for cardiovascular conditions of the patients is also shown in Table 1.

Clinical Course and Cardiovascular Changes

Most patients were treated with 5 mg per day of donepezil at 1 month, 3 months, and 6 months (3 mg per day of donepezil at 1 month in 10 patients, 3 mg per day at 3 months in 4 patients, 3 mg per day at 6 months in 3 patients, 10 mg per day at 3 months in 2 patients, and 10 mg per day at 6 months in 3 patients). During the 6-month follow-up period, no patient died or suffered from cardiovascular events. Forty-one patients completed follow-up with donepezil treatment and treatment was discontinued in 8 patients during the 6-month period as follows: 6 patients were hospitalized due to progression of dementia or appetite loss and 2 patients moved to other institutes.

Table 2 shows clinical changes in parameters between baseline and the first evaluation after donepezil treatment. Body weight decreased but the change was not clinically important. The corrected QT interval was prolonged significantly initially after donepezil intake, though no patient had episodes of torsades de pointes. During the 6-month follow-up period, no patient had remarkable bradycardia. There were some patients who had changes in ECG findings: new appearance of complete RBBB in 1 patient, disappearance of complete RBBB in 1 patient, change from incomplete RBBB to complete RBBB in 1 patient, and paroxysmal atrial fibrillation with maintenance of sinus rhythm in 1 patient.

Plasma BNP levels as a clinical biomarker for CHF did not increase (Table 2). But BNP levels showed a wide individual range. Therefore, we examined plasma BNP levels in 2 groups into which the patients were divided at baseline according to the cut-off plasma BNP level of 60 pg/mL because a BNP value of about 60 pg/mL has been reported to indicate abnormal diastolic dysfunction.¹³ Figure 1 shows changes in plasma BNP levels in each group between baseline and the first evaluation after administering donepezil. In the

TABLE 2. Clinical Changes in Parameters Between Baseline and the First Evaluation After Donepezil treatment

	Baseline	First Evaluation	P
Body Weight, kg, n = 43	50.98 ± 9.34	50.40 ± 9.60	0.025
Systolic blood pressure, mmHg, n = 47	138.1 ± 20.9	134.0 ± 24.	0.310
Diastolic blood pressure, mmHg, n = 47	74.3 ± 12.1	72.9 ± 15.6	0.567
Pulse, beats/min, n = 44	72.3 ± 9.8	74.8 ± 11.6	0.200
ECG			
Heart rate, beats/min, n = 43	65.5 ± 8.8	66.4 ± 10.6	0.579
PQ interval, msec, n = 42	174.6 ± 27.9	173.6 ± 31.5	0.738
QTc time, msec, n = 43	415.9 ± 25.9	421.2 ± 25.7	0.018
QRS time, msec, n = 43	101.1 ± 23.2	100.0 ± 23.1	0.545
Laboratory data			
BNP, pg/mL, n = 45	59.62 ± 62.71	53.18 ± 42.34	0.262

Data are expressed as means ± SD.

group with high BNP values at baseline, the BNP levels significantly decreased after administration of donepezil (Fig. 1A, n = 16). BNP levels had the tendency to be lower during follow-up after initial administering donepezil (Fig. 2A). On the other hand, plasma BNP values did not change in the group with plasma BNP levels <60 pg/mL at baseline (Figs. 1B, 2B, n = 29). Donepezil never introduced bradycardia and hypotension (Table 3).

DISCUSSION

In this prospective registry study, we did not observe adverse cardiovascular events in patients treated with the acetylcholinesterase inhibitor donepezil. Remarkably, patients with subclinical CHF exhibited a decrease in plasma BNP,

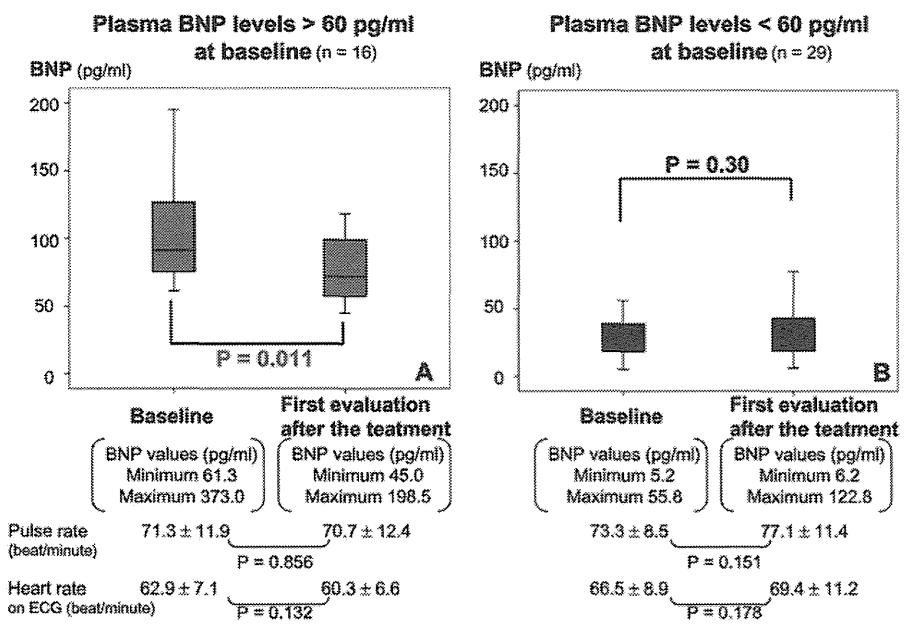


FIGURE 1. Changes in plasma BNP levels between baseline and the first evaluation after administering donepezil.

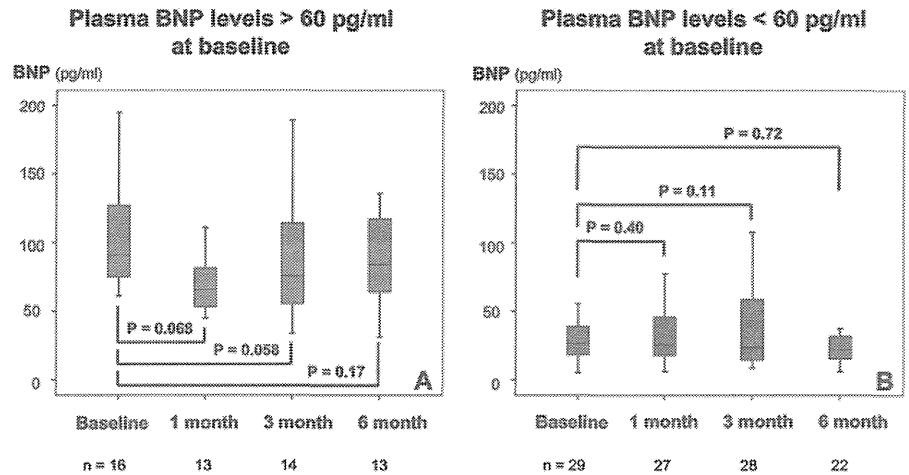


FIGURE 2. Serial changes in plasma BNP levels during the 6-month follow-up period.

which is an established risk marker for CHF deterioration, on donepezil treatment.

Donepezil is a centrally acting acetylcholinesterase inhibitor improving cognitive function in Alzheimer disease patients.¹⁴ However, donepezil also increases acetylcholine availability in peripheral tissues. Donepezil treated patients often experience gastrointestinal adverse effects including loss of appetite, nausea, and vomiting. In addition, donepezil can cause bradycardia, sick sinus syndrome, or other arrhythmias including torsades de pointes resulting from QT prolongation through excessive cholinergic stimulation.¹⁵⁻¹⁹ In our study, no patient experienced serious or life-threatening cardiovascular events including hospitalization for arrhythmias. Furthermore, the CHF biomarker plasma BNP did not increase on donepezil.

Donepezil treatment was associated with reductions in plasma BNP levels in patients with baseline values >60 pg/mL, who were considered to have subclinical CHF.¹³ Generally, plasma BNP values increase with aging in older adults. In our previous cohort study with community-dwelling elderly subjects, plasma BNP levels significantly increased over a 1-year period in both groups into which participants were divided according to plasma BNP levels of less than or greater than 60 pg/mL (Kahoku Longitudinal Aging Study, data available upon request). Therefore, the decrease in plasma BNP levels in our study is clinically significant from the viewpoint of therapeutic benefits for CHF. Indeed, Sato et al¹² reported results of a retrospective cohort investigation showing that overall survival and cardiovascular survival were significantly better in donepezil-treated patients in

TABLE 3. Serial Changes in Clinical Parameters During the 6-Month Follow-Up Period

	Baseline	1 Month	3 Months	6 Months
In the Group With Plasma BNP Levels >60 pg/mL at Baseline				
Body weight, kg	50.50 ± 8.00 (n = 17)	50.56 ± 7.64 (n = 14)	47.54 ± 7.97 (n = 12)	48.42 ± 8.76 (n = 10)
Systolic blood pressure, mmHg	145.6 ± 21.6 (n = 17)	143.6 ± 24.9 (n = 15)	140.6 ± 25.0 (n = 14)	135.5 ± 22.3 (n = 14)
Diastolic blood pressure, mmHg	74.3 ± 11.9 (n = 17)	76.2 ± 9.2 (n = 15)	72.1 ± 17.7 (n = 14)	71.6 ± 13.4 (n = 14)
Pulse, beats/min	71.3 ± 11.8 (n = 16)	70.9 ± 11.7 (n = 16)	68.2 ± 11.4 (n = 14)	69.7 ± 9.1 (n = 14)
ECG				
Heart rate, beats/min	68.4 ± 20.7 (n = 16)	61.2 ± 7.3 (n = 14)	61.6 ± 9.5 (n = 12)	61.4 ± 9.6 (n = 13)
PQ interval, msec	184.4 ± 18.4 (n = 14)	190.0 ± 25.8 (n = 14)	187.5 ± 24.8 (n = 12)	188.1 ± 24.6 (n = 13)
QTc time, msec	420.3 ± 24.6 (n = 16)	424.9 ± 25.9 (n = 14)	425.0 ± 41.5 (n = 12)	432.4 ± 46.3 (n = 12)
QRS time, msec	103.7 ± 25.5 (n = 16)	105.2 ± 26.8 (n = 14)	100.0 ± 24.0 (n = 12)	108.2 ± 34.0 (n = 13)
In the group with plasma BNP levels <60 pg/mL at baseline				
Body weight, kg	50.90 ± 10.30 (n = 28)	51.44 ± 10.30 (n = 24)	50.24 ± 11.45 (n = 24)	52.47 ± 12.06 (n = 18)
Systolic blood pressure, mmHg	133.8 ± 19.6 (n = 30)	130.5 ± 22.3 (n = 30)	134.0 ± 17.9 (n = 30)	132.6 ± 15.4 (n = 22)
Diastolic blood pressure, mmHg	74.3 ± 12.4 (n = 30)	72.5 ± 17.8 (n = 30)	72.6 ± 9.7 (n = 30)	72.5 ± 12.2 (n = 22)
Pulse, beats/min.	72.8 ± 8.7 (n = 28)	77.3 ± 11.6 (n = 26)	73.2 ± 9.5 (n = 29)	73.0 ± 8.4 (n = 21)
ECG				
Heart rate, beats/min	66.8 ± 8.7 (n = 29)	69.1 ± 11.7 (n = 26)	65.9 ± 9.6 (n = 27)	65.3 ± 10.8 (n = 22)
PQ interval, msec	170.9 ± 30.8 (n = 29)	167.0 ± 34.0 (n = 26)	168.3 ± 30.6 (n = 27)	175.9 ± 29.8 (n = 22)
QTc time, msec	412.5 ± 27.6 (n = 29)	418.2 ± 26.9 (n = 26)*	419.7 ± 24.1 (n = 27)*	424.0 ± 31.5 (n = 22)
QRS time, msec	98.8 ± 21.4 (n = 29)	97.5 ± 22.0 (n = 26)	99.4 ± 23.1 (n = 27)	102.5 ± 24.9 (n = 22)

Data are expressed as means ± SD (number of the patients). All follow-up data except *QTc time are not statistically changed compared with baseline data. *P < 0.05 versus QTc time at baseline.

the first 3–4 years of follow-up than in untreated patients matched for age, sex, and race to serve as a control group.¹² This agent may be beneficial for pathophysiology of CHF.

Although the mechanisms of donepezil's beneficial effects on CHF have not been clarified, the effect of vagal enhancement through administration of donepezil is possible. There have been several experimental studies showing that vagal nerve stimulation has cardioprotective effects in part through activation of hypoxia-inducible factor-1 alpha, preservation of phosphorylated connexin 43 protein, and reducing levels of thrombomodulin and beta-thromboglobulin.^{8,9,20} It is well known that a large dosage of donepezil has a bradycardiac effect on the vagally innervated heart and that bradycardia itself is beneficial for CHF patients. However, in the present study, pulse rate and heart rate on ECG did not change significantly between baseline and the first evaluation in the 2 groups with plasma BNP values less than and greater than 60 pg/mL (Fig. 1). We reported cardioprotective effects of vagal nerve stimulation through activation of phosphatidylinositol-3 kinase and Akt and preservation of the mitochondrial transmembrane potential, independent of a heart rate-slowing mechanism.⁹ In the present study, we do not get the impression that cardioprotective effect of donepezil is dose dependent among 3 mg to 10 mg per day although the number of patients in each group (different doses of donepezil) was so small. Donepezil would also have a cardioprotective effect through a different mechanism from its heart rate-slowing effect.

The present study has several limitations that we need to pay attention to. First, the study cohort was small in size. Second, the number of patients with apparent cardiac disorders was small. Third, we were not able to evaluate CHF status by echocardiography. Given the limitations of our study, possible beneficial effects on CHF should not be overinterpreted. However, our results and data from the previous studies suggest that donepezil has therapeutic benefits for CHF. In this study, we have obtained the clinical relevance to go to the next stage performing a prospective study with using noninvasive assessment including echocardiography, Holter ECG, and biomarkers to verify the beneficial effects of donepezil in CHF patients.

CONCLUSIONS

Usual doses of donepezil seemed to be safe in patients with dementia without symptomatic heart disease and significantly decreased plasma BNP levels in patients with subclinical CHF (BNP > 60 pg/mL).

REFERENCES

- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348:2007–2018.
- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325:293–302.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349–1355.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Lancet*. 2003;362:759–766.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–1321.
- Bristow MA, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140–2150.
- Li M, Zheng C, Sato T, et al. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation*. 2004;109:120–124.
- Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, et al. Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin 43 protein. *Circulation*. 2005;112:164–170.
- Kakinuma Y, Ando M, Kuwabara M, et al. Acetylcholine from vagal stimulation protects cardiomyocytes against ischemia and hypoxia involving additive non-hypoxic induction of HIF-1 alpha. *FEBS Lett*. 2005;579:2111–2118.
- Katate RG, Ando M, Kakinuma Y, et al. Vagal stimulation prevents reperfusion injury through inhibition of opening of mitochondrial permeability transition pore independent of the bradycardiac effect. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:223–231.
- Handa T, Katate RG, Kakinuma Y, et al. Anti-Alzheimer's drug, donepezil, markedly improves long-term survival after chronic heart failure in mice. *J Card Fail*. 2009;15:805–811.
- Sato K, Urbano R, Yu C, et al. The effect of donepezil treatment on cardiovascular mortality. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:335–338.
- Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002;105:595–601.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al; Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001;57:613–620.
- Jackson S, Ham RJ, Wilkinson D. The safety and tolerability of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58 (suppl 1):1–8.
- Shepherd G, Klein-Schwartz W, Edwards R. Donepezil overdose: a tenfold dosing error. *Ann Pharmacother*. 1999;33:812–815.
- Bordier P, Garrigue S, Barold SS, et al. Significance of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with cholinesterase inhibitors. *Europace*. 2003;5:429–431.
- Takaya T, Okamoto M, Yodoi K, et al. Torsades de Pointes with QT prolongation related to donepezil use. *J Cardiol*. 2009;54:507–511.
- Tanaka A, Koga S, Hiramatsu Y. Donepezil-induced adverse side effects of cardiac rhythm: 2 cases report of atrioventricular block and Torsade de Pointes. *Intern Med*. 2009;48:1219–1223.
- Borroni B, Agosti C, Martini G, et al. Cholinesterase inhibitors exert a protective effect on endothelial damage in Alzheimer disease patients. *J Neurol Sci*. 2005;229–230:211–213.



認知症疾患医療センターの役割

繁信 和恵*

Key Words 認知症疾患医療センター, 機関型, 地域型, 連携, 認知症疾患医療連携協議会

抄録：平成20年7月に厚生労働省から示された「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」の中でも、早期診断の推進と適切な医療の提供の実現のために、認知症疾患医療センター運営事業が創設された。認知症疾患医療センターの役割としては、専門医療相談、早期診断に基づく初期対応、身体合併症・周辺症状への急性期対応、かかりつけ医等への研修会の開催、認知症疾患医療連携協議会の開催、情報発信等がある。現在までに全国で150以上の認知症疾患医療センターが整備された。しかし認知症疾患医療センターだけで、地域の認知症患者に対応するのは不可能である。かかりつけ医、地域の医療機関、包括支援センターや介護事業所等と連携し、いかに有効に認知症疾患医療センターを活用していくかが重要な課題であろう。本稿では堺市における認知症疾患医療センターの取り組みを合わせて紹介する。

はじめに

認知症疾患に関わる医療を整備するため、平成元年度から平成18年度まで指定されていた老人性痴呆疾患センターは、活動の格差が大きく、地域における関係諸機関との連携の中心として十分な機能を果たしていないなどの問題が指摘され廃止となった。その教訓をふまえて一般病床と精神科病床の両方をもつ病院の指定を念頭に、平成20年度から認知症疾患医療センターが新たに創設された。現在、基幹型認知症疾患医療センターが7カ所、地域型が164カ所(平成24年5月1日現在)設置されている。

認知症疾患医療センターの概要

厚生労働省は平成20年度に「認知症疾患医療センター運営事業実施要綱」を提示し、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カ所整備し、地域包括支援センターとの連絡を密にして地域の認知症患者を支えていくことを定めたり。当初の認知症疾患医療センターの事業内容は、①専門医療相談、②鑑別診断とそれに基づく初期対応など、③合併症・周辺症状への急性期対応、⑤認知症疾患医療連携協議会の開催、⑥情報発信であった。また人口30～50万人に1カ所の割り当てが提言された。

その後平成22年度の改訂により、基幹型と地域型認知症疾患医療センターの要綱が示され

The roles of dementia-related disease medical center

* SHIGENOBU Kazuo 浅香山病院精神科・認知症疾患医療センター [〒590-0018 大阪府堺市堺区今池町3-3-16]

表1 基幹型認知症疾患医療センター設置基準（文献2より）

- ア. 身体合併症に対する救急医療機関としての機能
- ①身体合併症に対する救急・急性期医療に対応することが可能な体制が確保されていること。
 - ②医療相談室が中核となって、認知症患者に対する救急医療の支援、リエゾンチーム等による一般病床に入院する認知症高齢者への精神科的ケースワークの実施、院内における研修会等を通じて、精神科と一般身体科との院内連携が確保されていること。
 - ③休日、夜間における身体合併症や重篤なBPSDを有する救急・急性期患者に対応するための空床を確保すること。
- イ. 専門医療機関としての機能
- ①専門医療相談が実施できる部門（医療相談室）を配置すること。
 - ②人員配置
 - a. 専任の専門医（日本老年精神学会または認知症学会）または認知症医療にかかわる経験が5年以上の医師が1名以上配置されていること。
 - b. 専任の臨床心理技術者が1名以上配置されていること。
 - c. 医療相談室に精神保健福祉士又は保健師等が2名以上配置されていること。うち1名は常勤専従で地域包括支援センターとの連絡調整業務を担当することとする。
 - ③検査体制
 - a. CT及びMRIを有していること。ただし、MRIを有していない場合は、それを活用できる（他の医療機関との連携体制を含む）体制が整備されていること。
 - b. SPECTを活用できる（他の医療機関との連携体制を含む）体制が整備されていること。
 - ④認知症疾患の周辺症状と身体合併症に対する急性期入院治療を行える一般病床と精神科病床を有していること。
- ウ. 地域連携の機能
- ①情報センター機能

鑑別診断や入院医療の必要な患者の調整等において、地域の認知症医療に関する連携の中核として機能していること。
 - ②研修会、認知症疾患医療連携協議会を実施開催

た(表1, 2)²⁾。基幹型認知症疾患医療センターの最大の特徴は、一般病床と精神科病床の両方を有し、BPSD, 身体合併症ともに、休日・夜間を含めた救急対応が可能な医療機関であるという点である。まさに認知症の急性期医療においては理想的な形ではある。しかし平成24年5月1日現在で、基幹型認知症疾患医療センターは全国で7カ所のみである。大多数の認知症疾患医療センターは一般病床か精神科病床のどちらかしかなく、ほかの医療機関との連携を前提として指定を受けている地域型認知症疾患医療センターである。そのことから、十分にセンターの機能を活かすためには円滑な医療連携が必要であることは明らかである。地域型認知症疾患医療センターへのアンケート調査では、身体疾患について一般病床を有する施設では多くが自施設で対応しているとしており、また単科精神科病院でも、認知症疾患医療センターができて

以降、以前に比べて一般病床の連携医療機関での受け入れが円滑に行われることが増えたと回答されている。

堺市における認知症疾患医療センターの取り組み

1. 堺市の背景

大阪府堺市は大阪市に隣接する人口約85万人の政令指定都市である。高齢者人口は19万人(前期高齢者数10.8万人, 後期高齢者8.1万人), 高齢化率は22.4%(平成23年9月末現在)である。政令指定都市のため、認知症疾患医療センターの指定は堺市が行っている。堺市では平成20年12月に浅香山病院, 平成22年7月に阪南病院の2施設を認知症疾患医療センターに指定された。現在はいずれも地域型認知症疾患医療センターとして指定されている。

認知症疾患医療センターができる以前、当院

表2 地域型認知症疾患医療センター設置基準（文献2より）

-
- ア. 専門医療機関としての機能
- ①専門医療相談が実施できる部門（医療相談室）を配置すること。
 - ②人員配置
 - a. 専任の専門医（日本老年精神学会または認知症学会）または認知症医療にかかわる経験が5年以上の医師が1名以上配置されていること。
 - b. 専任の臨床心理技術者が1名以上配置されていること。
 - c. 医療相談室に精神保健福祉士又は保健師等が2名以上配置されていること。うち1名は常勤専従で地域包括支援センターとの連絡調整業務を担当することとする。
 - ③検査体制
 - a. CT及びMRIを有していること。
 - b. SPECTを活用できる（他の医療機関との連携体制を含む）体制が整備されていること。
 - ④認知症疾患の周辺症状と身体合併症に対する急性期入院治療を行える一般病床と精神科病床を有していること。ただし同一施設において一般病床と精神科病床の確保が困難な場合は以下のa又はbのいずれかを満たしていること。
 - a. 認知症疾患の周辺症状に対する急性期入院治療を行える精神科病床を有する病院であり、重篤な身体合併症に対して入院医療などが行うことができる他の医療機関との連携体制がとれていること。
 - b. 身体合併症の急性期入院治療を行える一般病床を有する病院であり、認知症の周辺症状に対する精神科病床における入院医療等を行うことができる他の医療機関との連携体制がとれていること。
- イ. 地域連携の機能
- ①情報センター機能

鑑別診断や入院医療の必要な患者の調整等において、地域の認知症医療に関する連携の中核として機能していること。
 - ②研修会、認知症疾患医療連携協議会を実施開催
-

は平成2年6月に大阪府から老人性痴呆疾患センターの指定を受けて以降、認知症診療に取り組んできた。外来部門では認知症の鑑別診断、BPSDの治療、精神保健福祉士による専門医療・福祉相談、入院部門で認知症治療病棟でのBPSDの急性期治療、精神科身体疾患合併症病棟での身体疾患の急性期治療を行ってきた。また地域のかかりつけ医やケアマネジャー・介護スタッフを対象に定期的な講演会などを実施していた。しかし老人性痴呆疾患センターの事業内容に、地域連携を進めることが明記されていなかったこともあり、認知症の地域連携システムの構築に積極的に関わることは少なかった。それゆえ鑑別診断や入院のため受診依頼もかかりつけ医や包括支援センターからではなく、家族から直接受けることが多い状況にあった。

また堺市医師会はかかりつけ医とケアマネジャーとの連絡がどうすれば円滑に行うことができるかを模索している状態であった。

2. 堺市における認知症疾患医療センターの指定

堺市は平成20年12月に1つ目の認知症疾患医療センターに堺市堺区にある浅香山病院を、平成22年7月に堺市南区にある阪南病院を2つ目のセンターに指定した。前述したように、堺市ではすでにそれぞれの機関が認知症対策について考え実践している状況であった。認知症疾患医療センターの役割である認知症の地域連携を進めていくためには、それぞれの機関が実践していることを互いに理解し、今後連携のために必要なことを考える場が必要であった。

3. 認知症疾患連携協議会

堺市の認知症疾患医療センターでは前述のように互いの活動を理解し、連携を発展させていくための会議の場として、認知症疾患医療センターの事業内容で開催が義務づけられている『認知症疾患医療連携協議会』を活用していくこととした。そのため、協議会への参加機関を表3のように決定し参加の協力を得た。行政機関

表3 堺市認知症疾患医療連携協議会構成員

- ・行政機関
 - 堺市健康部精神保健課長（精神科病院担当）
 - 堺市健康部健康医療推進課長（かかりつけ医研修担当）
 - 堺市高齢施策推進課参事（介護保険・認知症疾患医療センター担当）
 - 堺市こころの健康センター所長
 - 区保健センター所長（代表）
 - 区地域福祉課長（代表）
- ・堺市医師会（高齢者対策理事・いいともネットさかい座長）
- ・堺市社会福祉協議会（地域包括支援センター統括）
- ・老人福祉施設部会推薦者
- ・学識経験者
- ・認知症疾患医療センター（浅香山病院・阪南病院）

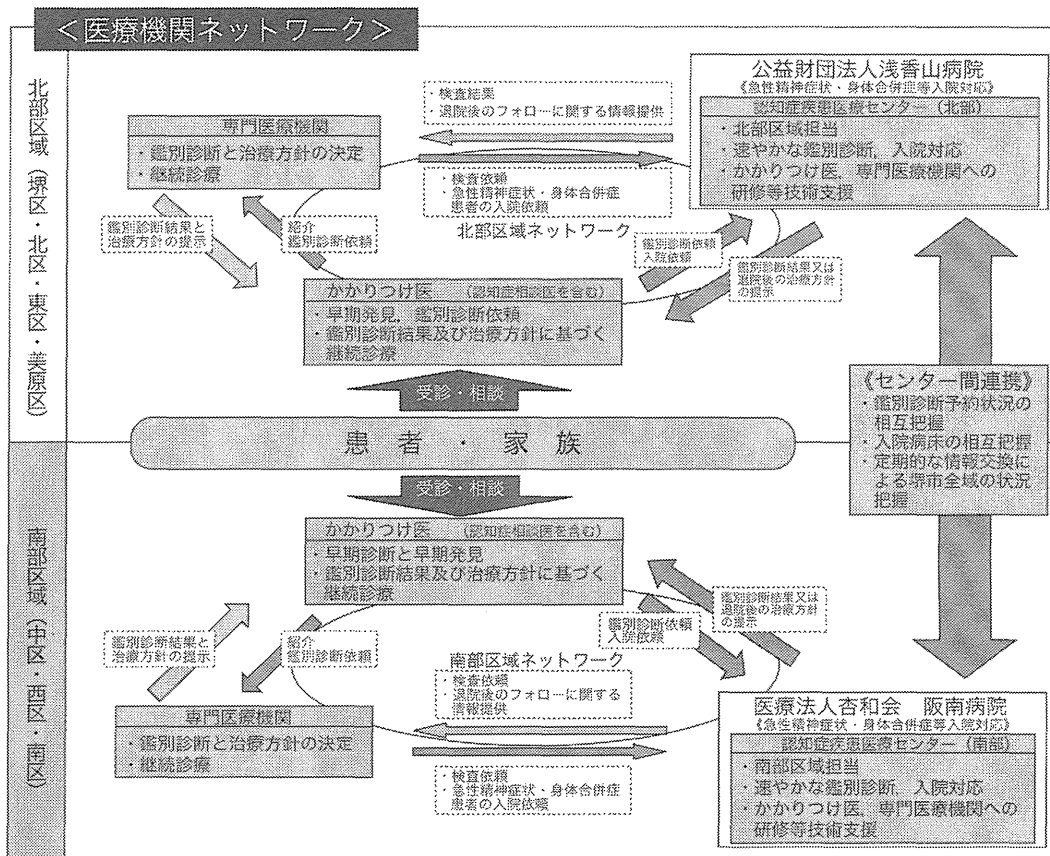


図1 堺市認知症医療ネットワーク

としては、認知症疾患医療センター、精神科病院、介護保険、かかりつけ医対応力向上研修などを担当している部門の参加を依頼した。医師会からは高齢者対策担当理事が参加することになった。介護分野からは包括支援センターと堺

市の老人福祉施設部会に参加を依頼した。

4. かかりつけ医を中心とした認知症医療ネットワークの作成

認知症疾患医療連携協議会の中で、認知症疾患医療センターだけで、今後急速に増加が予測

(かかりつけ医→専門医)

診療情報提供書

紹介先認知症専門医療機関 平成 年 月 日

科 殿 医療機関名
住 所
電 話
(F A X)
医 師 氏 名 印

患者	氏名		男・女	要介護認定	無・有	要支援(要介護)
	住所				電話番号	
	生年月日	明・大・昭	年	月	日	生(歳)
介護支援専門員 無・有 (事業所名と担当者名)						
病 名						
紹介目的						
既往歴及び家族歴						
症状や治療経過及び検査結果や方針						
睡眠状況 <input type="checkbox"/> 問題なし <input type="checkbox"/> 問題あり (入眠困難・中途覚醒・早期覚醒・夜尿) 頻度 毎日・時々・なし						
食欲低下 <input type="checkbox"/> 問題なし <input type="checkbox"/> 問題あり 体重減少 () ヵ月で () kg減						
意欲低下 <input type="checkbox"/> 問題なし <input type="checkbox"/> 問題あり (程度や状況)						
気分の落ち込み <input type="checkbox"/> 問題なし <input type="checkbox"/> 問題あり (程度や状況)						
認められる周辺症状(身のみ) <input type="checkbox"/> 幻覚 <input type="checkbox"/> 妄想 <input type="checkbox"/> 興奮 <input type="checkbox"/> 脱抑制 <input type="checkbox"/> 徘徊 <input type="checkbox"/> その他 ()						
感染症の有無 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (MRSA・HBS抗原・HCV抗体・梅毒関連血清・他)						
MRIの貸出希望 <input type="checkbox"/> 希望しない <input type="checkbox"/> 希望する (フィルム・CD)						
処方内容				備考		

※最新の血液検査データと実施された脳機能検査や心電図等の諸検査データがあれば添付してください。
※生活支援アンケートおよび集計表があれば添付してください。

図2 かかりつけ医から専門医療機関への診療情報提供書(紹介)

される認知症患者に対応していくことは困難であり、いかに有効に認知症疾患医療センターの機能を活用するかが重要であるという認識が共有された。そこでかかりつけ医を中心とした認知症医療連携ネットワークが提案された(図1)。この連携ネットワーク図を実行していくために必要なことをそれぞれの機関が進めていくこととなった。認知症疾患医療センターでは2つのセンターで認知症の鑑別診断を行う際の検査内容や、家族からの問診に使用する評価スケールを統一し、情報が共有しやすい環境を整えた。また認知症患者専用の診療情報提供書(紹介・返信ともに)した(図2, 3)。かかりつけ医が紹介のために使用するもの(図2)には、認知症の鑑別診断の際に注意すべき精神症状などをチェックできるものとし、鑑別診断時に施行し

た頭部CTやMRIなどの画像データを希望すれば渡すことができる体制とした。認知症疾患医療センターからの返信(図3)では、できるだけ詳細な鑑別診断の結果や、今後の方針、家族への指導内容などを記載できるようにした。加えて介護保険の主治医意見書の認知症に関わる部分を組み入れた。それによりかかりつけ医が鑑別診断後の患者の介護保険の主治医意見書を作成する際に参考にできるようにした。この診療情報提供書は堺市医師会を通じてかかりつけ医に周知され、堺市医師会のホームページからもダウンロードができるようにした。

5. 医師会の取り組み—医師会からかかりつけ医への働きかけ—

認知症疾患医療連携協議会で提案された認知症の医療連携ネットワークの中でも、医師会は

診療情報提供書

医療機関名				作成年月日	
住 所					
医 師	先生	医療機関名			
		住 所			
		電 話			
		(F A X)			
		担当医師			
平成 年 月 日付で、診療情報提供書にいただきました下記の患者につきまして、回答いたします。					
患 者	氏 名			性 別	男 ・ 女
	住 所			電話番号	
	生年月日	明・大・昭	年 月 日生	(歳)	
病 名					
検査結果					
	MMSE /30点	HDS-I /30点			
介護認定	<input type="checkbox"/> 申請予定 <input type="checkbox"/> 申請中 <input type="checkbox"/> 非該当 要支援(<input type="checkbox"/> Ⅰ <input type="checkbox"/> Ⅱ) 要介護(<input type="checkbox"/> Ⅰ <input type="checkbox"/> Ⅱ <input type="checkbox"/> Ⅲ <input type="checkbox"/> Ⅳ <input type="checkbox"/> Ⅴ)				
今後の治療方針	<input type="checkbox"/> 貴院で引き続き、御高診、御加療よろしくお願ひいたします。 <input type="checkbox"/> () ヶ月間程度、当科外来で診察させていただきます。 <input type="checkbox"/> 当科にて、入院治療をさせていただきます。 入院見込み期間:				
必要な支援	() ヶ月後退院予定に合わせた支援計画立案				
治療計画	短期	<input type="checkbox"/> 薬物治療 <input type="checkbox"/> 介護保険サービス利用 <input type="checkbox"/> その他()			
	中期				
	長期				
必要と考えられる医療連携や介護サービス	<input type="checkbox"/> デイサービス <input type="checkbox"/> デイケア <input type="checkbox"/> ホールヘルパー <input type="checkbox"/> ショートステイ <input type="checkbox"/> 障害福祉サービス <input type="checkbox"/> 移動支援 <input type="checkbox"/> 訪問看護 <input type="checkbox"/> ヶ月に1度は当院受診 <input type="checkbox"/> その他 ()				
認知症高齢者の日常生活自立度	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> Ⅰ <input type="checkbox"/> Ⅱa <input type="checkbox"/> Ⅱb <input type="checkbox"/> Ⅲa <input type="checkbox"/> Ⅲb <input type="checkbox"/> Ⅳ <input type="checkbox"/> ⅤM				
認知症の中核症状	短期記憶	<input type="checkbox"/> 問題なし <input type="checkbox"/> 問題あり			
	意思決定を行うための認知能力	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> いくらか困難 <input type="checkbox"/> 見守りが必要 <input type="checkbox"/> 判断できない			
	意思の伝達能力	<input type="checkbox"/> 伝えられる <input type="checkbox"/> いくらか困難 <input type="checkbox"/> 具体的要求に限られる <input type="checkbox"/> 伝えられない			
認知症の周辺症状	生活障害				
		<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 幻視・幻聴 <input type="checkbox"/> 妄想 <input type="checkbox"/> 昼夜逆転 <input type="checkbox"/> 暴言 <input type="checkbox"/> 暴行 <input type="checkbox"/> 介護への抵抗 <input type="checkbox"/> 徘徊 <input type="checkbox"/> 火の不始末 <input type="checkbox"/> 不潔行為 <input type="checkbox"/> 異食行動 <input type="checkbox"/> 性的問題行動 <input type="checkbox"/> その他()			

図 3-1 専門医療機関からかかりつけ医への診療情報提供書（返信）

ケアマネージャーとの適切な連携が課題であると考えていた。そこで平成20年11月、堺市医師会が主導し、「堺市における医療と介護の連携を進める関係者会議(いいともネットさかい)」を発足させた。その関係者会議を通して、①主治医とケアマネージャーが連絡をとる際の

共通シート(連絡票)の作成(図4, 5), ②講演会・研修会の開催, ③堺市版「医療と介護連携マニュアル」の作成, ④主治医意見書予診票の作成などを行い、かかりつけ医とケアマネージャーの関係強化を進めている。また平成23年度からは、かかりつけ医にとどまらず、これまで連携