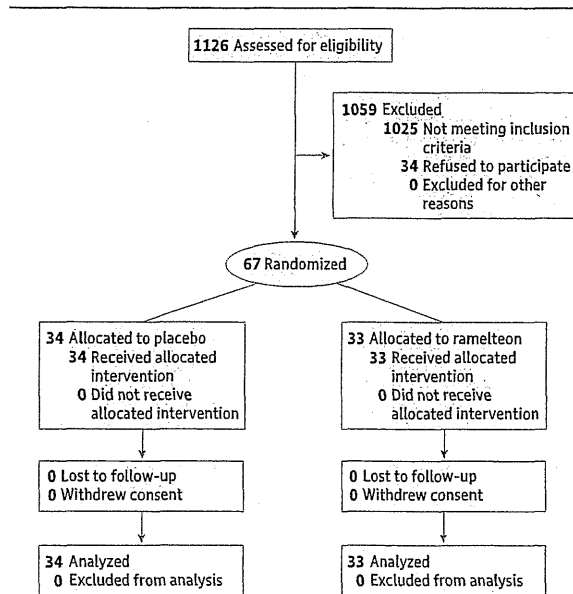


Figure 1. Trial Profile



Of 67 patients who met inclusion criteria and agreed to participate in the study, 34 were randomized to receive placebo and 33 to receive ramelteon.

but none were discharged within 48 hours after admission. One patient in the placebo group discontinued the study drug owing to worsening of pneumonia, which was the admitting diagnosis. Six patients (18%) in the placebo group and 8 (24%) in the ramelteon group discontinued the study drug without delirium before 7 days. No significant difference in rate was seen between groups ( $P = .56$ ). Delirium occurred in 11 patients in the placebo group and 1 patient in the ramelteon group. Figure 2 shows scattergrams of the highest total DRS-R98 score in each patient. Two patients with dementia in the placebo group with scores of 17 and 19 did not have a diagnosis of delirium according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fourth Edition).<sup>2</sup> Ramelteon was associated with a lower risk of delirium (3% vs 32%;  $P = .003$ ), with a relative risk of 0.09 (95% CI, 0.01-0.69). No adverse events potentially attributable to the study drug were observed.

As shown in Table 2, 3 patients (9%) in the placebo group and 6 (18%) in the ramelteon group received hydroxyzine (as needed), with no significant difference in the rate of use between groups. Delirium developed in only 1 of these 9 patients, a patient from the placebo group. Even when we excluded patients who received hydroxyzine, the rate of delirium was significantly lower in the ramelteon group than in the placebo group (4% [1 of 27 patients] vs 32% [10 of 31];  $P = .007$ ).

Age, diagnosis of dementia, and history of delirium are known risk factors for delirium. Among patients without a history of delirium, the rate of delirium was significantly lower in the ramelteon group than in the placebo group (0% [0 of 29 patients] vs 30% [10 of 33];  $P = .001$ ), suggesting that ramelteon is effective in preventing delirium in patients without any history of it. Among patients with a history of delirium, there

was no significant difference in the rates of delirium between the ramelteon and placebo groups (25% [1 of 4 patients] vs 100% [1 of 1];  $P = .40$ ), suggesting that the number of patients was too small to analyze.

As shown in Table 1, although no significant difference in the rate of infection was identified between the ramelteon and placebo groups, the  $P$  value for this difference was the lowest for all admission diagnoses. We thus constructed multivariate logistic regression models to control for the effects of risk factors (eg, age, diagnosis of dementia, and admission diagnosis of infection) on the estimate of an independent association between ramelteon effects and the outcome of delirium. Even after we controlled for those risk factors, ramelteon was still associated with a lower incidence of delirium ( $P = .01$ ; odds ratio, 0.07 [95% CI, 0.008-0.54]).

Kaplan-Meier estimates of the time to development of delirium were 6.94 (95% CI, 6.82-7.06) days for ramelteon and 5.74 (5.05-6.42) days for placebo (Figure 3). Comparison by log-rank test showed that delirium developed significantly less often among patients taking ramelteon than among those taking placebo ( $\chi^2 = 9.83$ ;  $P = .002$ ).

Outcomes of sleep metrics during study drug administration are shown in Table 2. Unexpectedly, there were no apparent significant differences between groups in any items.

## Discussion

The present finding that acutely ill elderly patients receiving ramelteon were at lower risk of delirium than those receiving placebo (3% vs 32%) is remarkable because the effect seems to exceed that previously reported for melatonin (12% for melatonin vs 31% for placebo).<sup>14</sup> In vitro studies have demonstrated that ramelteon has 6-fold and 3-fold higher affinities for melatonin receptors 1 and 2 ( $MT_1$  and  $MT_2$ ), respectively, compared with melatonin.<sup>28</sup> The ramelteon dose in the current study was 8 mg, compared with 0.5 mg for melatonin in the previous study. Therefore, with respect to affinities for  $MT_1$  and  $MT_2$  receptors, ramelteon in the current study was 96-fold and 48-fold more potent, respectively, than melatonin in the previous study, which may explain its superiority in preventing delirium.

These findings suggest that reduced frequency of delirium is associated with higher affinities for the  $MT_1$  and  $MT_2$  receptors, supporting a possible pathogenic role of melatonin neurotransmission in delirium. The  $MT_1$  receptor reportedly mediates acute inhibition of firing from the suprachiasmatic nucleus by melatonin,<sup>29</sup> and activity at the  $MT_2$  receptor has been associated with the phase-shifting effects of melatonin on circadian rhythms.<sup>30</sup> Among speculated causes of delirium, such abnormalities mediated by melatonin neurotransmission might be clinically important, particularly for delirium prevention.

A strong decline in melatonin levels during aging has been consistently reported by many investigators.<sup>31</sup> Among older adults with chronic insomnia, ramelteon at both 4 and 8 mg reportedly produced significant sleep-promoting activity, as indicated by polysomnographically recorded reductions of latency to persistent sleep, prolongation of total sleep time, and

Table 1. Baseline Patient Characteristics

Characteristic	Placebo Group (n = 34)	Ramelteon Group (n = 33)	P Value
Age, mean (SD), y	78.3 (6.8)	78.2 (6.6)	.92
Male sex, No. (%)	11 (32)	16 (48)	.22
Body mass index, mean (SD) <sup>a</sup>	21.7 (4.1)	22.6 (3.3)	.38
Habitual use of alcohol, No. (%)	4 (12)	4 (12)	>.99
Habitual use of sleeping pills, No. (%) <sup>b</sup>	7 (21)	7 (21)	>.99
Other prescribed medications, No. (%)			
Opioids	0	0	...
Corticosteroids	0	1 (3)	.49
Antipsychotics	0	0	...
Previous delirium, No. (%)	1 (3)	4 (12)	.20
Dementia, No. (%)	8 (24)	5 (15)	.54
Admission diagnosis, No. (%)			
Stroke	9 (26)	12 (36)	.44
Infection	8 (24)	4 (12)	.34
Fracture	8 (24)	6 (18)	.77
Heart failure/myocardial infarction	5 (15)	3 (9)	.71
Other	4 (12)	8 (24)	
Medical or surgical comorbid conditions, mean (SD), No.	1.4 (1.3)	1.3 (1.2)	.79
Index or score, mean (SD)			
Charlson Comorbidity Index	2.6 (2.2)	3.2 (2.4)	.29
APACHE II score	14.6 (2.9)	13.5 (2.8)	.12
Performance status	3.4 (0.8)	3.2 (0.8)	.31
Clinical Dementia Rating	0.6 (0.9)	0.5 (0.7)	.60
DRS-R98	4.7 (4.5)	3.5 (2.9)	.19

Table 2. Clinical Outcomes During Study Drug Administration

Outcome	Placebo Group (34 Patients)	Ramelteon (33 Patients)	P Value
Delirium, No. (%)	11 (32)	1 (3)	.003
Worst DRS-R98 score, mean (SD)			
Without delirium	5.0 (4.9)	4.9 (2.8)	.94
With delirium	24.6 (5.0)	33	
Discontinuation of study drug without delirium before 7 d, No. (%)	6 (18)	8 (24)	.56
Due to discharge	5 (15)	8 (24)	.37
Due to worsening of medical disease	1 (3)	0	>.99
Worst APACHE II score, mean (SD)	15.0 (2.8)	14.3 (2.7)	.36
Worst performance status score, mean (SD)	3.4 (0.8)	3.2 (0.8)	.35
Use of as-needed hydroxyzine for insomnia, No. (%) <sup>a</sup>	3 (9)	6 (18)	.30
Adverse event potentially attributable to study drug	0	0	...
Sleep parameters, No. (%) <sup>b</sup>			
Difficulty falling asleep	14 (41)	10 (30)	.45
Difficulty staying asleep	14 (41)	14 (42)	>.99
Waking too early	5 (15)	7 (21)	.54
Poor sleep quality	19 (56)	21 (64)	.62
Disturbance of natural sleep-wake rhythm	3 (9)	7 (21)	.19
Awakenings per night, mean (SD)	1.6 (1.2)	1.3 (1.6)	.28
Sleep duration, mean (SD), h	6.3 (1.6)	6.3 (1.6)	.67

improvements in sleep efficiency.<sup>32</sup> Although our present findings did not suggest any benefit of ramelteon for sleep parameters (Table 2), larger samples are needed to statistically differentiate drug from placebo in studies based on self-report

compared with polysomnographic studies.<sup>33</sup> From the current findings, it is therefore unclear whether the preventive effects of ramelteon on delirium are associated with its sleep-promoting activity.

Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; DRS-R98, Delirium Rating Scale-Revised-98.

<sup>a</sup> Body mass index was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared.

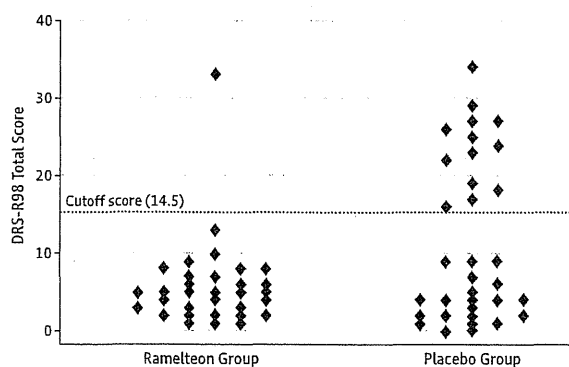
<sup>b</sup> The sleeping pills taken habitually were all benzodiazepines, including brotizolam (7 patients), etizolam (2 patients), nitrazepam (2 patients), and lorazepam, flunitrazepam, and alprazolam (1 patient each).

Abbreviations: See Table 1.

<sup>a</sup> Only 25 mg hydroxyzine per night was allowed, as needed. In the placebo group, 1 patient received hydroxyzine for 3 nights in 6 days, and 2 for 1 night in 7 days. In the ramelteon group, 1 patient received hydroxyzine for 3 nights in 7 days and 1 for 2 nights in 7 days; the remaining 4 patients received hydroxyzine for 1 night in 7 days.

<sup>b</sup> For sleep parameters, the presence or absence of symptoms in each patient was determined according to the dominant category during study drug administration. The frequency and duration for each patient were determined by using mean values during study drug administration. Data were excluded for the night on which delirium occurred.

Figure 2. Scattergrams of Each Patient's Highest Total Score on the Delirium Rating Scale-Revised-98 (DRS-R98)



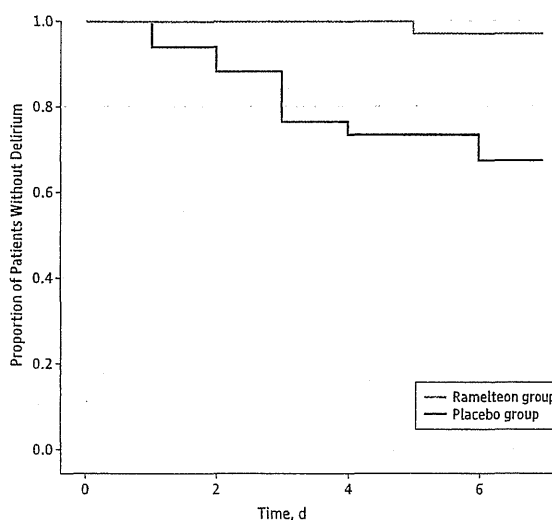
Each patient was assessed until the development of delirium or up to 7 days. The cutoff score was 14.5. However, 2 patients with dementia in the placebo group had scores of 17 and 19 but did not have a delirium diagnosis according to criteria in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fourth Edition).<sup>1</sup>

In addition to its efficacy, ramelteon was well tolerated by acutely ill patients. In prior studies, only 3 events have been reported to occur at an incidence at least 2% higher with ramelteon (8 mg) compared with placebo: somnolence (5% for ramelteon vs 3% for placebo), dizziness (5% vs 3%), and fatigue (4% vs 2%).<sup>28</sup> No adverse events potentially attributable to the study drug were observed in our study. Lack of abuse liability has also been reported,<sup>34</sup> so ramelteon can be used safely even for delirium prevention.

Our study has several strengths, including the randomized and placebo-controlled design. The 2 groups were well balanced in terms of known delirium risk factors, and the proportion of patients with delirium in the placebo group was similar to what would be expected in this patient population. Another strength was that all participants had serious medical problems that required admission, mirroring real clinical practice. Although all patients were emergency admissions, the participation rate was nevertheless high. Because eligible patients were able to take medicine orally, their consciousness was not impaired. Many patients might thus have understood the significance of this study and been willing to participate in a placebo-controlled trial despite serious medical problems. Another explanation for the high participation rate may be that this study was rater blinded but not double blinded. Absence of support from pharmaceutical companies was another characteristic of our study.

One limitation of our study was the relatively small sample size, although the number of participants was above

Figure 3. Time to Development of Delirium



The Kaplan-Meier estimates of the interval to the development of delirium were 6.94 (95% CI, 6.82-7.06) days for patients receiving ramelteon and 5.74 (5.05-6.42) days for those receiving placebo. Comparison by log-rank test showed that delirium developed significantly less frequently in the ramelteon group ( $\chi^2 = 9.83$ ;  $P = .002$ ).

the required number set by power analysis. Because of overfitting in the logistic regression analysis, a larger sample would be needed to perform more extensive multivariate analyses. Another limitation was the single-blind design. However, physicians and patients may not have had expectations about the occurrence of delirium, in which case the choice of a double-blind or rater-blind design would not have influenced the primary outcomes of delirium occurrence. Nevertheless, the lack of double blinding may bias results in favor of the active treatment.

### Conclusions

To our knowledge, our study is the first to investigate the preventive effects of ramelteon on delirium. Ramelteon was associated with lower risk of delirium, even after controlling for risk factors. Ramelteon administered nightly to elderly patients admitted for acute care may provide protection against delirium. This finding supports a possible pathogenic role of melatonin neurotransmission in delirium. More studies performed in real clinical practice with minimal bias are required to help physicians make rational decisions about delirium prevention.

#### ARTICLE INFORMATION

Submitted for Publication: April 23, 2013; final revision received August 11, 2013; accepted August 12, 2013.

Published Online: February 19, 2014.  
doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.3320.

**Author Affiliations:** Department of Psychiatry, Juntendo University Nerima Hospital, Tokyo, Japan (Hatta, Usui); Department of Psychiatry, Nippon Medical School Musashikosugi Hospital, Kawasaki, Japan (Kishi); Department of Psychiatry, Hiroshima City Hospital, Hiroshima, Japan (Wada); Department of Psychiatry, Tokyo Medical and

Dental University, Tokyo, Japan (Takeuchi); Psychiatric Center Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan (Odawara); Department of Environmental and Preventive Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Japan (Nakamura).

**Author Contributions:** Dr Hatta had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Study concept and design:** All authors.

**Acquisition of data:** All authors.

**Analysis and interpretation of data:** Hatta, Wada, Takeuchi, Odawara, Usui, Nakamura.

**Drafting of the manuscript:** All authors.

**Critical revision of the manuscript for important intellectual content:** Hatta, Wada, Takeuchi, Odawara, Usui, Nakamura.

**Statistical analysis:** Hatta, Usui, Nakamura.

**Obtained funding:** Hatta.

**Administrative, technical, or material support:** Hatta, Kishi, Nakamura.

**Study supervision:** Kishi, Nakamura.

**Conflict of Interest Disclosures:** Dr Hatta reports receiving honoraria from Eli Lilly, Janssen, Dainippon-Sumitomo, Otsuka, Astellas, Tanabe-Mitsubishi, and Meiji and serving as a consultant for Eli Lilly and Janssen. Dr Kishi reports receiving honoraria from Janssen, GlaxoSmithKline, Shionogi, Merck Sharp & Dohme, Otsuka, Pfizer, Mochida, Eli Lilly, and Tsumura and serving as a consultant for Meiji. Dr Wada reports receiving honoraria from Shionogi, Eisai, GlaxoSmithKline, Otsuka, Kyowahakko-Kirin, Pfizer, Tanabe-Mitsubishi, Novartis, and Meiji. Dr Takeuchi reports receiving honoraria from Otsuka, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Dainippon-Sumitomo, Janssen, Eli Lilly, and Daiichi-Sankyo, and Shionogi. Dr Odawara reports receiving honoraria from Eisai, Ono, Janssen, Otsuka, Daiichi-Sankyo, Mochida, Novartis, Eli Lilly, Yoshitomi, Takeda, Shionogi, and Astellas and serving as a consultant for Otsuka, Ono, and Dainippon-Sumitomo. Dr Usui reports receiving honoraria from Shionogi and Pfizer and serving as consultant for Pfizer. Dr Nakamura reports no conflicts.

**Funding/Support:** This work was supported by the Japan Society for the Promotion of Science (Grant-in-Aid for Scientific Research [C] 23591728).

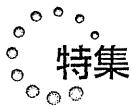
**Role of the Sponsor:** The funding source had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

**Group Information:** The DELIRIA-J Group members are K. H., Y. K., K. W., T. T., T. O., C. U., H. N., Yutaka Machida, MD, PhD, Shigeo Ito, MD, PhD, Yukitaka Morita, MD, PhD, and Takashi Iwamoto, MD.

**Previous Presentation:** This paper was presented in part at the 11th World Congress of Biological Psychiatry; June 25, 2013; Kyoto, Japan.

## REFERENCES

- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Bucht G, Gustafson Y, Sandberg O. Epidemiology of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(5):315-318.
- Elie M, Rousseau F, Cole M, Primeau F, McCusker J, Bellavance F. Prevalence and detection of delirium in elderly emergency department patients. *CMAJ*. 2000;163(8):977-981.
- Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354(11):1157-1165.
- Michaud L, Büla C, Berney A, et al; Delirium Guidelines Development Group. Delirium: guidelines for general hospitals. *J Psychosom Res*. 2007;62(3):371-383.
- Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(5):516-522.
- Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005563.
- Liptzin B, Laki A, Garb JL, Fingerth R, Krushell R. Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(12):1100-1106.
- Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(4):343-349.
- Diaz V, Rodriguez J, Barrientos P, et al. Use of citicoline in the prevention of delirium in hip fracture surgery in elderly: a randomized controlled trial [in Spanish]. *Rev Neurol*. 2001;33(8):716-719.
- Kalivaert KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, et al. Haloperidol prophylaxis for elderly hip surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(10):1658-1666.
- Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35(5):714-719.
- Larsen KA, Kelly SE, Stern TA, et al. Administration of olanzapine to prevent postoperative delirium in elderly joint-replacement patients: a randomized, controlled trial. *Psychosomatics*. 2010;51(5):409-418.
- Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(7):687-694.
- Kimura R, Mori K, Kumazaki H, Yanagida M, Taguchi S, Matsunaga H. Treatment of delirium with ramelteon: initial experience in three patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(4):407-409.
- Ohta T, Murao K, Miyake K, Takemoto K. Melatonin receptor agonists for treating delirium in elderly patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):1107-1110.
- Furuya M, Miyaoka T, Yasuda H, et al. Marked improvement in delirium with ramelteon: five case reports. *Psychogeriatrics*. 2012;12(4):259-262.
- Okamoto Y, Matsuoaka Y, Sasaki T, Jitsuiki H, Horiguchi J, Yamawaki S. Trazodone in the treatment of delirium. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(3):280-282.
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616-631.
- Kubo N, Shirakawa O, Kuno T, Tanaka C. Antimuscarinic effects of antihistamines: quantitative evaluation by receptor-binding assay. *Jpn J Pharmacol*. 1987;43(3):277-282.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-829.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
- Falkson G, Von Hoff D, Klaassen D, et al. A phase II study of neocarzinostatin (NSC 157365) in malignant hepatoma: an Eastern Cooperative Oncology Group pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1980;4(1):33-36.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-572.
- Trzepacz PT. The Delirium Rating Scale: its use in consultation-liaison research. *Psychosomatics*. 1999;40(3):193-204.
- Kato M, Kishi Y, Okuyama T, Trzepacz PT, Hosaka T. Japanese version of the Delirium Rating Scale, Revised-98 (DRS-R98-J): reliability and validity. *Psychosomatics*. 2010;51(5):425-431.
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504.
- Miyamoto M. Pharmacology of ramelteon, a selective MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist: a novel therapeutic drug for sleep disorders. *CNS Neurosci Ther*. 2009;15(1):32-51.
- Liu C, Weaver DR, Jin X, et al. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron*. 1997;19(1):91-102.
- Gerdin MJ, Masana MI, Rivera-Bermúdez MA, et al. Melatonin desensitizes endogenous MT<sub>2</sub> melatonin receptors in the rat suprachiasmatic nucleus: relevance for defining the periods of sensitivity of the mammalian circadian clock to melatonin. *FASEB J*. 2004;18(14):1646-1656.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Behav Brain Funct*. 2006;2:15. doi:10.1186/1744-9081-2-15.
- Roth T, Seiden D, Wang-Weigand S, Zhang J. A 2-night, 3-period, crossover study of ramelteon's efficacy and safety in older adults with chronic insomnia. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(5):1005-1014.
- Bélanger L, Vallières A, Ivers H, Moreau V, Lavigne G, Morin CM. Meta-analysis of sleep changes in control groups of insomnia treatment trials. *J Sleep Res*. 2007;16(1):77-84.
- Johnson MW, Suess PE, Griffiths RR. Ramelteon: a novel hypnotic lacking abuse liability and sedative adverse effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(10):1149-1157.



## 総合病院における高齢者支援

小田原 俊成\*

Key Words 認知症 (dementia), せん妄 (delirium), 身体合併症 (physical complication), 医学教育 (medical education), 権利擁護 (elderly advocacy)

抄録：高齢者の治療は身体的問題に加えて心理社会的要因が病状に関連することから、保健医療福祉一体となった包括的支援が必要となる。本稿では、総合病院の高齢者支援における精神科医の役割について、①認知症の身体合併症治療と全人的理解、②せん妄への対応、③高齢者医学教育、④人権擁護と治療同意能力の観点から解説した。

### はじめに

わが国では老年人口の急速な増加を背景に、医療機関を受療する高齢者数は増加の一途を辿っている。高齢者は完治しにくい疾患の併存や寝たきりになりやすい身体的問題とともに、種々の喪失体験(近親者との死別, 社会的役割の減少)や住環境(単独および夫婦のみ高齢者世帯の増加), 経済状況といった種々の心理社会的要因が病状に密接に関連することから、保健医療福祉一体となった包括的支援が必要である。

本稿では、総合病院の高齢者支援における精神科の役割と今後の展望について述べてみたい。がん医療(サイコオンコロジー)については別稿を参照されたい。

### 認知症診療

#### 1. 認知症診療実態調査

2012年3月, 日本総合病院精神医学会会員向けに2011年における認知症診療に関するアンケート調査を実施し, 87施設(総合病院52, 大学病院24, 精神科病院8, 精神科診療所3)から回答を得た<sup>2)</sup>。このうち, 認知症疾患医療センターを有するのは10施設で, 内訳は総合病院4, 大学病院3, 精神科病院3であった。総合病院・大学病院における高齢(65歳以上)入院患者の他科併診症例のうち, 認知症高齢者の割合はそれぞれ42.6%, 43.3%であった(回答が不完全であった施設は除くため総合病院20施設, 大学病院15施設)。一方, 外来診療では年間外来新患者数全体に占める65歳以上高齢者割合は総合病院48.6%, 大学病院35.2%であり, そのうち認知症高齢者の割合は, それぞれ21.6%, 11.7%であった(表1)。以上の結果をまとめると, ア

Elderly supports in general hospitals

\* ODAWARA Toshinari 横浜市立大学附属市民総合医療センター精神医療センター [〒 232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町 4-57]

表1 認知症診療実態調査アンケート結果(外来, 併診例は除く)

	大学病院 (N=15)	総合病院 (N=20)
年間外来新患数	952.0±539.0	375.7±246.7
高齢者数 (65歳以上)	335.4±197.1	182.7±158.6
高齢者割合 (%)	35.2	48.6
認知症高齢者数	111.0±115.4	81.0±103.7
認知症割合 (%)	11.7	21.6

高齢者割合：高齢者数 / 年間外来新患数

認知症割合：認知症高齢者数 / 年間外来新患数 (文献2より抜粋)

アンケートに協力いただいた総合病院・大学病院精神科の新患外来患者数の約1/3～1/2が高齢者であり、他科併診高齢患者では4割強が認知症であった。また、認知症診療に関する業務内容として、鑑別診断・BPSD(認知症の行動心理症状)への対応・専門相談が大半を占めており、総合病院・大学病院ではそれに加え、BPSDが併存する患者の身体疾患への対応があげられていた。限られた施設のデータではあるが、わが国の総合病院精神科医療の現場において高齢者診療が日常的に行われている現状と、総合病院の高齢者医療における精神科の重要な役割の1つに認知症への対応(鑑別診断およびBPSD・身体疾患併存例の対応)があることを示す貴重な資料と筆者は考えている。

また、近年ではがんでなく、患者の生活の質の向上を目的として認知症を緩和ケアの対象とする取り組みが海外で始まっている。朝生は、総合病院において認知症患者の疼痛管理が適切に行われていない現状を指摘し、認知症に伴う精神的苦痛への対応とともに、今後わが国においても重要な課題になると指摘している<sup>4)</sup>。身体的治療とともに、心理社会的存在として認知症患者の理解を深め、生活の質に焦点をあてた支援・ケアの提供を多職種協働で行うという一連のプロセスの統括者として、総合病院精神科医の果たすべき役割は今後さらに重要になると思われる。

## 2. 救急医療

救急医療機関を受診する高齢者は増加しており、全国の救急病院受診者の約半数が高齢者で

あることが指摘されている。久保田らは、仙台市立病院の救命救急センター外来(1～3次救急)を2007年3月1カ月間に受療した65歳以上高齢者を認知症(およびその疑い)群88例と非認知症群219例に分け、両群の臨床的特徴を比較した<sup>3)</sup>。その結果、前者では身体的重症度が高く死亡の転帰をとる割合が高い一方で社会的入院の割合も高く、そうした症例では外来診察時間も長かったことを報告している。認知症患者がこうした臨床的特徴を示す理由として、事故、服薬コンプライアンス低下による併存疾患の悪化や身体機能の低下、症状の自発的表出の困難さにより対応が遅れやすいことなどが推察される。救急搬送困難事例として認知症患者が少ないことは、こうした対応困難性が原因と考えられる。疾病教育や心理社会的背景をふまえた生活面のアドバイスは、救急受診の繰り返しを防止するうえで、救急の現場においても精神科医の重要な支援業務となっていく可能性がある。

## 3. 入院治療

認知症高齢者は入院においてもさまざまな治療上の困難を伴う。自施設の精神病床(精神科病棟)に入院した65歳以上高齢者を認知症群(身体合併症併存例)106例と非認知症群213例の2群に分類し、入院処遇について比較したデータを表2に示す。認知症群では非自発入院、行動制限(隔離、身体拘束)の割合が高かった。この結果から、認知症入院患者の入院同意能力は他の精神疾患と比較してもさらに不十分であること、治療に対する協力が十分に得られにく

表2 精神医療センター高齢入院患者症例における認知症群の臨床的特徴

	認知症群 (106例)	非認知症群 (213例)
平均年齢	74.6±6.8 歳 *	71.7±6.1 歳
在院日数	48.9±29.8 日	63.2±35.4 日 *
非自発入院 (%)	75.1 *	57.3
隔離 (%)	44.0 *	24.3
拘束 (%)	37.2 *	16.4
自宅退院 (%)	24.7	60.3 *

認知症群は非自発入院、行動制限を要する割合が高かった。また、入所・転院の割合が高く、自宅退院率が低かった。\* $p < 0.05$

い傾向がみとれる。また、認知症群の在院日数は非認知症群と比べて短かく(施設入所や転院が多いため)、自宅退院率は低かった。以上の結果は、認知症患者の一般病棟における対応困難性と身体疾患を有する認知症患者の在宅治療および介護の困難さの一端を示唆する所見と考えられる。さらに、認知症患者は入院中新たに判明または発症する身体合併症にも注意が必要である。2011～2012年に精神科病棟に身体治療目的で入院した認知症患者54人中、約2割にあたる11人に身体疾患が併発した。呼吸器・尿路感染症や転倒による骨折を抜いて、深部静脈血栓症(DVT)が最も多く、5人に認められた。認知症患者は高齢、向精神薬使用、身体疾患の併存のほか、身体拘束を用いる頻度が高く、全例がDVTの高リスク群に該当していた。さらに、(精神科2次・3次)救急入院症例ほど、BPSDの背景にある身体疾患の評価・治療が十分に行われておらず、環境調整を含めた複合的な対応を要する事例が多かった。

わが国の認知症施策推進5か年計画(オレンジプラン)の原案となった地域精神保健医療体制の構築に向けた検討チーム(第2R, 認知症と精神医療)とりまとめ案では、重度のBPSDと身体合併症を併存する認知症患者の入院医療について、合併症の状態像に応じた(精神)病床の受け入れ先の選別(総合病院精神科と精神科病院の役割分担)が推奨されている。すなわち、身体疾患急性期の治療は有床総合病院精神科で行い、慢性疾患の治療は精神科病院が担うとい

うものである。しかし、急性期身体疾患の入院対応が可能な認知症疾患医療センターを有する総合病院の病床整備は十分に進んでおらず、また、総合病院であっても精神病床で対応可能な身体疾患は限られており、身体疾患の種類および重症度により認知症患者の受け入れ先探しに難渋するケースは少なくない。2008年の医療施設調査では総合病院精神科のない二次医療圏が全国に1/3あることが報告され、その後診療報酬の誘導効果により無床精神科を有する総合病院数はこの年を境に増加に転じている。今後、精神科医およびリエゾンチームには、一般病床での認知症患者の受け入れ促進の役割が期待されよう。

高橋は、総合病院精神科が地域医療の中心となりうる前提として、1)精神科病棟で身体的な問題が発生した場合でも簡便に身体科へ相談できること、2)精神科的トリアージの役割をすること、3)他の社会資源と協働することをあげている<sup>5)</sup>。地域の認知症包括ケアにおいて、総合病院精神科は欠かすことのできないワンピースといえる。

## ● 高齢者コンサルテーション

筆者の所属施設は救命救急センターをはじめとして10の疾患別センターおよび19の診療科からなる急性期治療を特徴とした726床の大学附属病院である。2012年1年間に救命救急センターを除く他診療科入院患者に対する併診症例290例中、60歳以上(高齢群)は191例(65.9%)

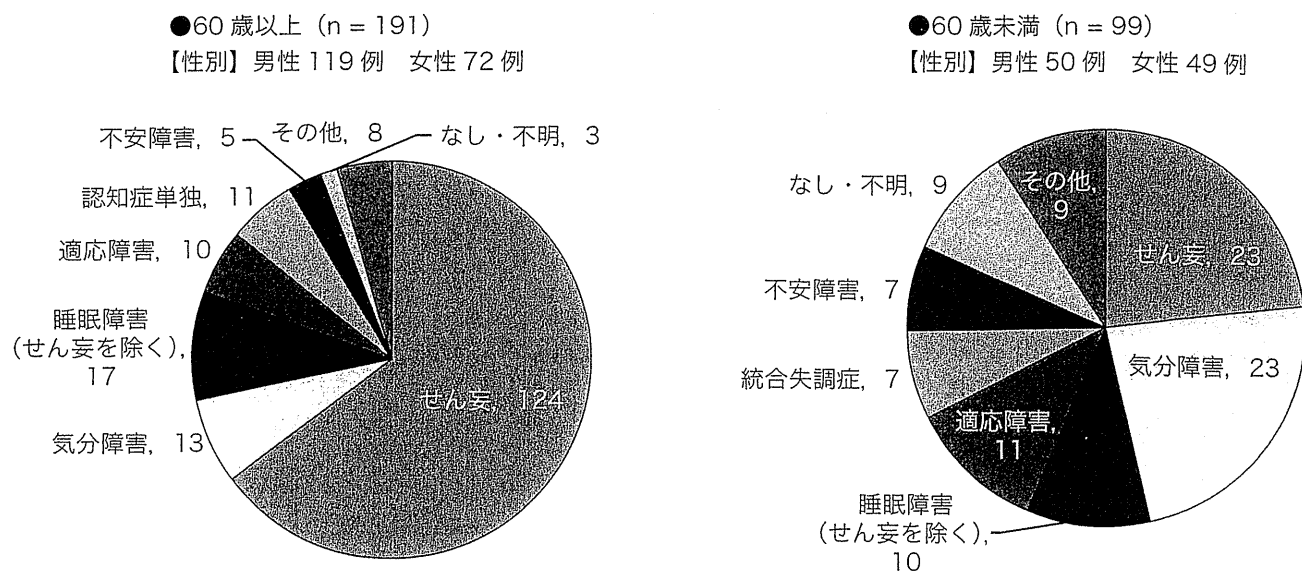


図1 2012年精神医療センター他科併診入院患者（救命センター除く）診断内訳

であった(図1)。併診の対象となった症状および主病名の内訳は、高齢群でせん妄が124例(認知症合併例含む, 64.9%)と最も多く約2/3を占め、以下睡眠障害、気分障害、認知症(せん妄を伴わない)、適応障害、不安障害と続いた。60歳未満(99例)の診断内訳(せん妄23.2%, 気分障害23.2%, 適応障害11.1%, 睡眠障害10.1%, 統合失調症7.1%, 不安障害7.1%)と比較すると、高齢群でせん妄の占める割合が大きく増加していた。当院のみのデータではあるが、総合病院では高齢者に対する精神科医の役割として、せん妄対応が重要であることを示している。最近、Hattaらは、わが国の常勤精神科医を有する総合病院で行ったせん妄患者の多施設共同観察研究において、抗精神病薬が投与された2千数百例(平均年齢73.5歳)中、重篤な有害事象を呈した症例は1%に満たず、1週間以内に半数以上でせん妄が改善したことを報告している<sup>1)</sup>。高齢者に対する抗精神病薬投与の危険性が指摘されて久しいが、総合病院精神科のvalueとして大いにアピールされるべきであろう。今後、総合病院の高齢せん妄患者に対し、リエゾンチームによる非薬物療法的アプローチを含む包括的対応の治療効果が期待される。

### ● 高齢者医学教育における総合病院精神科の役割

2007年、米国医科大学連合は医学生が卒後適切な高齢者診療を行うために必要な最低限の到達目標(minimum geriatric competencies)を設定した。全8分野中、認知行動障害と緩和ケア、入院ケアの3つの分野において精神医学的知識の必要性が取り上げられている。すなわち、認知行動障害の分野では、せん妄、認知症、うつ病の臨床的特徴の理解と鑑別、せん妄の原因検索、記憶障害を有する高齢者の認知機能評価の実践、せん妄・認知症患者に対する非薬物療法の立案を、緩和ケアの分野では、心理・社会・スピリチュアルな領域でのニーズの確認とチーム医療への誘導について、入院ケアの分野では、身体・薬物的拘束の適応と禁忌が記載されている。これらは専門性を問わず知っておくべき知識とされ、高齢者診療における精神医学的アプローチの重要性がみてとれる。先に自施設の高齢者コンサルテーション症例の内訳で示したように、こうした病態の鑑別および治療を実践できるのは総合病院であることは改めて強調するまでもないであろう。また、入院ケア分野に記載されたリエゾンチームによる多職種が連携



した退院支援も精神科が主導すべき役割といえる。

## ● 高齢者の権利擁護と治療同意能力

近年、高齢者虐待防止法の施行により(認知症)高齢者に対する人権擁護の意識が高まりつつある。児童虐待に比べると、病院内における高齢者虐待例に対する認知度はいまだ低い状況にあるが、当院では救命救急センターを含む一般病棟に入院する高齢患者に虐待事例が散見され、徐々に対応件数が増えつつある。虐待が疑われる事例に対しては、随時患者人権擁護委員会を開催し、主治医、精神科医、他科医師、看護師、ケースワーカー、行政職、地域支援事業者などによる多職種ミーティングを開催し対応を検討している。特に身体的虐待事例は総合病院で対応する機会が多く、高齢者虐待に対するe-learningを用いた全職員研修を毎年行っている。

認知症患者で非自発入院が多いことは先に述べたが、個別の医行為に対する同意能力の判定も総合病院では重要な問題となっている。高齢者に限定されるものではないが、認知症のように認知機能障害が漸次進行する疾患では治療による同意能力の回復は必ずしも期待できないため、身体侵襲性の高い検査や治療を行う場合にしばしば問題が生じる。通常、わが国では家族が代理同意を行うことが多いが、いまだ医療同意代行に関する法律は制定されていない。単身者の場合や本人・家族間、家族内、家族・後見人間の意見が不一致の場合など、治療方針が定まらないケースが散見される。このような症例はしばしば院内の臨床倫理審査委員会で治療方

針が検討されるが、多くの場合精神疾患が関与するため、精神科医が同意能力に関する意見を具申することになる。最近では、精神科医が治療同意能力の評価尺度を利用して認知症患者に治療法の理解と選択を援助する試みを行う施設も出てきている。今後、総合病院精神科には、高齢患者の人権擁護、治療方針に関する意見調整役としての役割も期待されよう。

## ● おわりに

総合病院の高齢者支援における精神科医の重要な役割として、①認知症の身体合併症治療と全人的理解、②せん妄への対応、③高齢者医学教育、④人権擁護と治療同意能力の観点から解説した。

当院の併診患者統計をまとめていただいた精神医療センター日野耕介先生に感謝申し上げます。

## 文献

- 1) Hatta K, Kishi Y, Wada K et al : Antipsychotics for delirium in the general hospital setting in consecutive 2453 inpatients : a prospective observational study. *Int J Geriatr Psychiatry* 29 : 253-262, 2014
- 2) 近藤大三, 小田原俊成, 栗田圭一ほか : 日本総合病院精神医学会会員に対する認知症診療に関するアンケート調査. *総合病院精神医学* 25 : 171-177, 2013
- 3) 久保田洋介, 亀山元信, 村田祐二ほか : 救命救急センターにおける認知症高齢者の救急医療. *老年精神医学雑誌* 18 : 1204-1209, 2007
- 4) 小川朝生 : 精神科医療と緩和ケア. *精神医学* 56 : 113-122, 2014
- 5) 高橋武久 : 地域精神医療における総合病院の役割. *総合病院精神科は地域において何をなすべきか. 精神神経学会誌* 105 : 601-608, 2003

\*

\*

\*

## 夕暮れ症候群とせん妄

小田原 俊 成

### 1. はじめに

夕暮れ症候群とは、夕方から夜にかけて精神行動症状が出現または増加する現象に用いられる表現であり、精神医学的診断や専門用語でないにもかかわらず世界的に広く使用されている。特に、認知機能障害を有する高齢者あるいは施設入所高齢者を対象とした報告が多い。症状の厳密な定義はないが、一般的には混乱、失見当識、不安、焦燥、幻覚妄想、攻撃性、徘徊、抵抗、叫声などの症状がとりあげられている (Khachiyants et al., 2011)。一方、せん妄とは注意と認識の障害であり、(認知症や重篤な意識障害では説明できない) 短期間に変動する認知機能障害として定義される精神医学的診断名である。2013年に発表されたDSM5診断基準では、せん妄の診断に長らく使用されていた意識の障害という診断要件が認識の障害へと変更になった (American Psychiatric Association, 2013)。臨床的に診断困難であった軽度の意識障害を除外して神経認知ドメインの障害の有無で評価を行う手法の導入は、診断の評

価者間信頼性を高める上で重要な変更点と思われる。夕暮れ症候群とせん妄にみられる精神行動症状の中で幻覚妄想に特有の病態機序は明らかとなっていないため、本稿ではこれら症候群全体に共通する原因および病態機序について概説する。

### 2. 夕暮れ症候群

夕暮れ症候群の出現頻度に関する報告は調査対象や居住環境により差がみられるが、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease; AD) の2.4~25%に出現することが報告されている (Alzheimer's Association, 2006)。一般に、認知機能障害が重度になるほど出現頻度が高い (Volicer et al., 2001) とされるが、認知症の種類や性別による差は明らかでない。夕暮れ症候群の発症機序は不明だが、生理学的要因、心理・環境要因の関与が推定されている。以下にこれまで報告されている夕暮れ症候群を来す原因と、推定される病態機序について解説する。

#### 1) 感覚遮断

夕暮れ症候群の原因として、これまでに日中の照度光不足との関連を指摘する観察研究が多数報告され、光療法や環境光の調整が夕暮れ症候群の管理として用いられてきた (Ancoli-Israel et al., 2003)。この考え方は概日リズム障害の研究へとつながっている。

Sundowning and delirium

Toshinari Odawara

横浜市立大学附属市民総合医療センター精神医療センター

〒232-0024 横浜市南区浦舟町4-57

Psychiatric Center, Yokohama City University Medical Center (4-57

Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama, Kanagawa-ken 232-0024)

## 2) 環境不適応

認知症患者の午前・日中の活動による疲労蓄積に加え、介護者の疲労による不適切なケア、周囲からの過度な刺激 (Jacobson et al., 2007)、社会的隔離、施設職員数の少なさ、介護者の関与の少なさ (Cohen-Mansfield et al., 1989) といった身体・心理・環境的要因との関連が指摘されている。

## 3) 概日リズム障害

現在、夕暮れ症候群の生理学的要因として概日リズム障害の関与が推定されている (Evans, 1987)。生物学的な概日リズムを司る生理基盤として、視床下部の視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus; SCN) と松果体ホルモンであるメラトニンが中心的役割を果たすことが明らかになっており (Swabb et al., 1985)、睡眠覚醒リズムのほか体温や心拍数、ホルモン分泌など生理機能の調整を行うことが知られている。これまでの病理学的研究およびトランスジェニックマウス研究により、AD 患者ではマイネルト基底核の障害および老人斑の蓄積を介した SCN の障害によって松果体からのメラトニン分泌が減少し、睡眠覚醒リズム障害を来す可能性が指摘されてきた (Stopa et al., 1999; Huitrón-Reséndiz et al., 2002; Bliwise, 2004; Liu et al., 1999)。夕暮れ症候群を呈する AD 患者では不規則型睡眠覚醒パターンが認められ (Volier et al., 2001)、AD 患者の死後髄液においてメラトニン減少が健常高齢者に比べて顕著であった (Liu et al., 1999) ことから、AD 患者の夕暮れ症候群に対するメラトニン療法の有用性が検討されてきた。3つのプラセボ対照試験のうち2つ、3つのケースシリーズ研究で57~100%の症例にメラトニンが有効であったとする報告 (de Jonghe et al., 2010) があるが、結論はでていない。

## 4) 睡眠障害

AD 患者の3~4割が様々な睡眠障害を有し、睡眠障害の頻度の増加が夕暮れ症候群を来す可能性が指摘されている。睡眠時無呼吸と SCN の障害によって生じるレム睡眠障害 (上述のマイネルト基底核の神経細胞脱落による SCN の機能不全とノンレム睡眠の増加) が病態機序の一つとして推定されている (Bliwise, 2004)。その他、レストレス・レッグ症候

群や周期性四肢運動障害などの睡眠障害も夕暮れ症候群の原因と考えられている。特に、抗精神病薬、抗うつ薬などドーパミンの減少をきたす薬剤を投与中の患者や、症状をきちんと言語化できない認知症患者には注意深い観察が必要である。パーキンソン病患者やレビー小体型認知症患者では、AD 患者よりも睡眠障害が著しいとする報告がある (Horiguchi et al., 1999)。

## 5) 体温変化

夕暮れ症候群を呈する AD 患者では体温 (直腸温) 変化の位相後退が報告されており、重症度と平均体温のピーク後退および体温曲線の振幅減少との関連 (Volier et al., 2001) や、活動量と体温のピーク後退の関連 (Satlin et al., 1995) が指摘されている。

## 6) 視床下部—下垂体—副腎系 (HPA axis) 障害

AD 患者では、HPA axis の機能不全に起因するグルココルチコイド分泌障害が報告されているが、夕暮れ症候群を呈する AD 患者は高コルチゾール値を呈しており、慢性的な高グルココルチコイドへの暴露が原因である可能性が指摘されている (Venturetti et al., 2013)。

## 7) 薬剤

夕暮れ症候群は様々な薬剤の有害事象として出現する可能性がある (Bachman & Rabins, 2006)。抗コリン作用を有する薬剤や異なる薬理作用をもつ薬剤の併用は、認知・感情・行動面の変化をもたらすことがよく知られている。特に、夕暮れ症候群の治療目的で使用した benzodiazepine 系抗不安薬や睡眠剤が、不安焦燥や脱抑制の増悪因子となりうることに注意を払う必要がある (Duckett, 1993)。

## 8) 身体および精神疾患

様々な疾患が夕暮れ症候群の原因になりうる。激しい疼痛を伴う身体疾患を有する患者や、BPSD として感情障害や大うつ病を伴う認知症患者に夕暮れ症候群が出現することが報告されている (Bachman & Rabins, 2006)。また、空腹や糖尿病患者の食後低血糖、食後低血圧などが原因となる可能性も指摘されている (Margiotta et al., 2006)。

### 3. せん妄

総合病院におけるせん妄の入院時有病率は11～33%、入院中の発症率は3～56% (Michaud et al., 2007)、65歳以上の高齢者術後せん妄の発症率はさらに高く、15-53%と報告されている (Fong et al., 2009)。せん妄の危険因子は、① 準備因子 (せん妄の発症の基盤となる素因的因子)、② 直接原因 (せん妄の発症に直接関与していると考えられる因子)、③ 促進因子 (せん妄の促進、増悪に関与する因子) に分類される。Michaudらは過去の研究を網羅的に検索・評価し、根拠に基づき集学的手法で成人のせん妄包括的ガイドラインを作成した (Michaud et al., 2007) (表1)。推奨度Aにあたるせん妄の危険

因子について補足し、病態機序について解説を行う。

#### 1) 危険因子

##### ① 準備因子

非心臓手術の術後せん妄の最大の危険因子として認知症をあげた系統的レビュー (Dasgupta & Dumbrell, 2006) や、高齢者の術後せん妄と最も関連する因子は年齢と認知症 (Sieber et al., 2013) であったとする報告がある。また、疾患の重症度に関する報告としては、ICUに入院した高齢者のせん妄発生率は70-87% (Fong et al., 2009)、進行がん患者入院時の26-44%にせん妄が生じ、死に至る数日～数時間は80%以上がせん妄を発症したことが報告されている (Bush & Bruera, 2009)。

表1. せん妄の危険因子

	準備因子 (入院時)	直接原因 (入院中)	促進因子
一般因子	高齢 (70歳以上) A 疾患の重症度 A		
中枢神経系因子	認知機能障害 A 高齢者のうつ病 B 感覚障害 B 脳卒中の既往 B	脳卒中 A 中枢神経系病的変化 B	
代謝性因子	手術前の電解質異常 B 手術前の脱水状態 B 脱水状態 C	代謝, 電解質, 内分泌異常 A 発熱 C	
その他の身体因子		感染症 A 疼痛 B Traumatism C 低灌流, 低酸素, 心・肺不全 B 臓器不全 C	
物質関連因子	アルコール依存 B 入院前の薬剤数の多さ B 入院前の向精神薬数の多さ B	薬物, 中毒性物質からの離脱 A 薬剤数および向精神薬数の多さ B 抗コリン薬 B オピオイド類 C	
環境因子	感覚遮断または負荷 C	身体拘束 B	ICU B 頻回の部屋移動 B 部屋に時計がない B 部屋に窓がない B

Michaud et al., 2007 より引用

\*原典ではエビデンスレベルにより推奨項目をA, B, C, Iの4グレードに分類し、表にはA, B, Cに該当するもののみ記載

Aに該当する項目のみ太字表記

② 直接原因

脳卒中患者は発症短期日に26%がせん妄を発症すると報告されている (Carin-Levy et al., 2012). 電解質異常, 代謝性障害, 内分泌疾患 (Morita et al., 2012) や各種感染症 (Rahkonen et al., 2000) もせん妄の原因として高頻度にみられる. 入院によるアルコールや薬物の急激な中断による離脱せん妄にも注意が必要である.

臨床的には, 表に記載された危険因子が複合的に組み合わさり, せん妄を発症すると考えられる.

2) 病態機序

これまでに, アセチルコリン作動系を中心とした神経伝達物質の異常や免疫系 (HPA-axis) の異常, 炎症反応の亢進, 酸化代謝の減少, 信号変換異常, 血液脳関門の透過性変化などがせん妄の病態機序として報告されてきた (Cerejeira et al., 2010). モノアミンの異常に関する報告は数多いが, 現時点でせん妄予防を目的とした臨床試験ではコリンエステラーゼ阻害剤の有効性は確認されていない (Sampson et al., 2007). 炎症反応の亢進については, せん妄患者においてインターロイキン6や8などのサイトカインの増加が報告されているが, 一致した結論は出ていない. 血清CRP値上昇とせん妄の関連を指摘した報告は多く, 血漿アセチルコリンエステラーゼ活性とCRP, 前炎症性サイトカインおよび抗炎症性サイトカイン比の相関性から, 炎症反応のほかコリン系や免疫系など複合的な機能不全がせん妄発症に関与する可能性が指摘されている (Cerejeira et al., 2012). 最近, 我々の施設を含む5つの医療機関で行ったnatural killer (NK) 細胞活性とせん妄の関連を調べた研究では, 入院翌朝と翌々日朝のNK細胞活性の変化がせん妄発症の指標となる可能性が示唆された (Hatta et al., 2014a). また, メラトニンのせん妄発症予防にメラトニンが有効とする先行研究 (Al-Aama et al., 2011) を受け, 上記施設においてメラトニン受容体作動薬であるramelteonの無作為化プラセボ対照試験を行ったところ, プラセボ群と比較してramelteon群ではせん妄の発症リスクが低下していた (Hatta et al., 2014b). この結果は, メラトニン神経伝達がせん妄

の発症に重要な役割を果たすことを示す所見と思われる. HPA-axisの障害とともに, 夕暮れ症候群と共通した病態生理を有することを示唆しており興味深い.

4. まとめ

夕暮れ症候群およびせん妄の危険因子, 病態機序について解説した. いずれの病態も身体心理環境要因が発症に関与していること, 両者に共通する病態機序としてメラトニン神経伝達の異常が推定されることを述べた.

文 献

Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasguspa M (2011) Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 26: 687-694

Alzheimer's Association (2006) Statistics about Alzheimer's disease. Available at: <http://www.alz.org/About AD/statistics.asp>. Accessed November 2

American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition (DSM5). pp 591-602, American Psychiatric Publishing, Washington DC and London

Ancoli-Israel S, Gehrman P, Martin JL, Schochat T, Marler M, Corey-Bloom J, Levi L (2003) Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behav Sleep Med* 1: 22-36

Bachman D, Rabins P (2006) "Sundowning" and other temporary associated agitation states in dementia patients. *Annu Rev Med* 57: 499-511

Bliwise DL (2004) Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Cornerstone* 6 (Suppl 1A): S16-28

Bush SH, Bruera E (2009) The assessment and management of delirium in cancer patients. *Oncologist* 14: 1039-1049

Carin-Levy G, Mead GE, Nicol K, Rush R, van Wijck F (2012) Delirium in acute stroke: screening tools, incidence rates and predictors: a systematic review. *J Neurol* 259: 1590-1599

- Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB (2010) The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol* 119 : 737-754
- Cerejeira J, Noqueira V, Luis P, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB (2012) The cholinergic system and inflammation : common pathways in delirium. *Pathophysiology* 60 : 669-675
- Cohen-Mansfield J, Watson V, Meade W, Gordon M, Leatherman J, Emor C (1989) Does sundowning occur in residents of an Alzheimer's unit ? *Int Geriatr Psychiatry* 35 : 101-108
- Dasgupta M, Dumbrell AC (2006) Preoperative risk assessment for delirium after noncardiac surgery : a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 54 : 1578-1589
- de Jonghe A, Korevaar JC, van Munster BC, de Rooij SE (2010) Effectiveness of melatonin treatment on circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium ? A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 25 : 1201-1208
- Duckett S (1993) Managing the sundown patient. *J Rehabil* 1 : 24-28
- Evans LK (1987) Sundown syndrome in institutionalized elderly. *J Am Geriatr Soc* 35 : 101-108
- Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK (2009) Delirium in elderly adults : diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol* 5 : 210-220
- Hatta K, Kishi Y, Takeuchi T, Wada K, Odawara T, Usui C, Machida Y, Nakamura H (2014a) The predictive value of a change in natural killer cell activity for delirium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 48 : 26-31
- Hatta K, Kishi Y, Wada K, Takeuchi T, Odawara T, Usui C, Nakamura H (2014b) Preventive effects of ramelteon on delirium : a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 71 : 397-403
- Horiguchi J, Yamashita H, Mizuno S, Kumamoto Y, Kagaya A, Yamawaki S, Inami Y (1999) Nocturnal eating/drinking syndrome and neuroleptic-induced restless leg syndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 14 : 33-36
- Huitrón-Reséndiz S, Sánchez-Alavez M, Gallegos R, Berg G, Crawford E, Giacchino JL, Games D, Henriksen SJ, Criado JR (2002) Age-independent and age-related deficits in visuospatial learning, sleep-wake states, thermoregulation and motor activity in PDAPP mice. *Brain Res* 928 : 126-137
- Jacobson S, Pies R, Katz I (2007) *Clinical manual of geriatric psychopharmacology*. pp 580-586, American Psychiatric Publishing, Washington DC
- Khachiyants N, Trinkle D, Son SJ, Kim KY (2011) Sundown syndrome in person with dementia : an update. *Psychiatry Investig* 8 : 275-287
- Liu RY, Zhou JN, van Heerikhuizen J, Hofman MA, Swaab DF (1999) Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 323-327
- Margiotta A, Bianchetti A, Ranieri P, Trabucchi M (2006) Clinical characteristics and risk factors of delirium in demented and not demented elderly medical inpatients. *J Nutr Health Aging* 10 : 535-539
- Martin J, Marler M, Shochat T, Ancoli-Israel S (2000) Circadian rhythms of agitation in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Chronobiol Int* 17 : 405-418
- Michaud L, Büla C, Berney A, Camus V, Voellinger R, Stiefel F, Burnand B (2007) Delirium Guidelines Development Group. *J Psychosom Res* 62 : 371-383
- Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S (2001) Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 22 : 997-1006
- Rahkonen T, Makela H, Paanila S, Halonen P, Sivenius J, Sulkava R (2000) Delirium in elderly people without severe predisposing disorders : etiology and 1-year prognosis after discharge. *Int Psychogeriatr* 12 : 473-481
- Sampson EL, Raven PR, Ndhlovu PN, Vallance A, Garlick N, Watts J, Blanchard MR, Bruce A, Blizard R, Ritchie CW (2007) A randomized, double blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry* 22 : 343-349
- Satlin A, Volicer L, Stopa EG, Harper G (1995) Circadian locomotor activity and core-body temperature rhythms in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 16 : 765-771
- Sieber FE, Barnett SR (2011) Preventing postoperative complications in the elderly. *Anesthesiol Clin* 29 : 83-97
- Stopa EG, Volicer L, Kuo-Leblanc V, Harper D, Lathi D, Tate B, Satlin A (1999) Pathological evaluation of the human suprachiasmatic nucleus in severe dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 58 : 29-39
- Swabb DF, Fliers E, Partiman TS (1985) The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res* 342 : 37-44
- Venturelli M, Scarsini R, Salvagno GL, Schena F (2013) Sun-

down syndrome and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in individuals with Alzheimer's disease : is there an association? JAGS 61 : 2055-2056

Volicer L, Harper DG, Manning BC, Goldstein R, Satlin A (2001) Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 158 : 704-711

## Sundowning and delirium

Toshinari Odawara

Psychiatric Center, Yokohama City University Medical Center

Sundowning is a clinical phenomenon defined by the appearance or increment of neuropsychiatric symptoms in the late afternoon, evening or at night. Although the cause of sundowning remains unclear, some studies indicated that physiological, psychological and environmental factors related to the etiology. Recent studies have paid attentions to the important role of disordered circadian rhythm as an etiological factor. Delirium is a psychiatric diagnosis defined by a disturbance in attention and awareness. Neurotransmitters dysfunctions, decreased oxidative metabolism, abnormal signal transduction, changes in blood-brain barrier permeability and endocrine abnormalities have been proposed as etiological factors. A dysfunction of melatonin neurotransmission are proposed as common pathophysiology.

---

Address correspondence to Dr. Toshinari Odawara, Psychiatric Center, Yokohama City University Medical Center (4-57 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama, Kanagawa-ken 232-0024)



特集

## 筋骨格系の老化と認知症

—認知機能と身体機能とをつなぐ架け橋とは

# 認知症リハビリテーションと その可能性

旭 俊臣

旭神経内科リハビリテーション病院

近年、認知症高齢者の急増とともに、認知症リハビリテーション（以下、リハビリと略記）を必要とする高齢者も急増している。認知症リハビリは、認知症によって心理面と身体機能に障害のある人に、神経心理療法、理学療法、作業療法、言語療法を複合的に取り入れて行う療法である。認知機能障害、および周辺症状が進行した時には、通所リハビリ、短期集中リハビリを行うと、症状がある程度改善する。脳血管障害、骨折、肺炎および外科的手術後に発症する仮性認知症は、リハビリ病院に入院して入院ケアを行うと認知機能、周辺症状もある程度改善される。千葉県では認知症連携パス（オレンジ連携シート）が2012年に作成され、県内4カ所でモデル事業が行われた。認知症リハビリが広く行われるために、この連携パスの拡充を図っていくことが今後の課題である。全国的にも認知症リハビリは十分行われていないため、今後全国に拡充する必要がある。

### KEY WORDS

認知症リハビリテーション、通所リハビリ、認知症短期集中リハビリ、仮性認知症、千葉県認知症連携パス（オレンジ連携シート）

## はじめに

厚生労働省は2013年6月に全国に認知症高齢者が460万人、軽度認知障害者は400万人存在すると発表した。今後、高齢化率の上昇とともに、認知症高齢者も増加していくと考えられる。当院の所在地である千葉県松戸市は、1990年の人口は46万人で高齢化率は6.7%であったが、2010年には人口49万人で、高齢化率は21.7%となった。認知症高齢者は1990年に1,200人であったが、2010年には7,500人（介護認定を受けた人数）に増加した。2013年は認知症高齢者は介護認定を受けていない人を含めて17,000人、軽度認知障害者は12,000人いると考えられる。松戸市はこのような状況のため、認知症高齢者に対する対応が急務と考えられる。本稿では認知症への対応で重要と思われる認知症リハビリテーション（以下、リハビリと略記）について述べる。

## 1. 認知症リハビリ

認知症リハビリは、統一された定義は現在までになされていないが、筆者は、日本リハビリ病院・施設協会が「地域リハビリ」について定義したものを改変して、「認知症リハビリとは、認知症によって心理面の障害と身体機能障害のある人が、最良の心身の状況を獲得し、年齢や障害の段階に応じて、その地域に住む人々と、あらゆる面で同水準の生活がなされるようにすることであり、リハビリ治療としては、神経心理療法、理学療法、作業療法、言語療法と複合的に取り入れて行う療法である」としている<sup>1)</sup>。認知症リハビリの種類を表1に示した。短期集中リハビリについては、鳥羽が認知症高齢者に記憶の訓練、日常生活活動の訓練等を組み合わせたプログラムを個別に20分以上、週3回、3カ月行った結果、HDS-R（改訂長谷川式簡易知能評価スケール）とDBD（dementia behavior disturbance, 周辺症状の尺度）で改善が得られ、2009年の介護報酬に導入された<sup>2)</sup>。当院では表2に示すように、51人の認知症高齢者に通所リハビリを集団で1回6時間、週2回、3カ月行った結果、31人にHDS-R、BPSD（behavioral and psychological symptoms of dementia, 認知症の行動・心理症状、DBDで評価）で改善が得られた。

●表1 認知症リハビリの種類

I. 神経心理療法 (1) 現実見当識 (RO) 現実見当識を直して活動性の向上を図る (2) 回想法 長期記憶を回想して心理的安定を図る (3) 音楽療法 音楽を介して意欲・感情の向上を図る (4) 短期集中リハビリ (5) 通所リハビリ (6) 入院デイケア (7) その他 絵画, 園芸, ペット, レクリエーション, アロマセラピー, 囲碁, 将棋 II. 理学療法, 作業療法, 言語療法, 摂食嚥下療法
---

●表2 通所リハビリによる認知症の改善

外来通院期間：2009～2010年 患者数：51人 (男性19人, 女性32人) 平均年齢：83歳 (62歳～92歳) 通所リハビリのプログラム：健康チェック, 集団体操, 認知プログラム, 昼食, 動的ゲーム 通所リハビリの結果：改善31人, 悪化11人, 不変9人
---

HDS-Rの変化

通所リハビリ開始前	通所リハビリ開始後 (3カ月後)
14.5	15.3

BPSD (周辺症状) の変化 (DBD評価)

	通所リハビリ開始前	通所リハビリ開始後 (3カ月)
意欲低下・うつ状態	24点	14点
昼間寝ている	20点	12点
夜間不眠・不穏	20点	11点
徘徊	18点	13点
暴言	12点	8点
同じ事を何度も聞く	10点	6点

● 表3 入院デイケアの種類と目的

入院デイケアプログラム 集団体操（リハビリ体操・嚙下体操など）、身体的ゲーム、認知的ゲーム、パワーリハビリ、回想法、音楽療法、料理、手工芸、季節行事（花見・七夕・クリスマスなど）、その他
入院デイケアの目的 (1) 周辺症状（夜間不眠、興奮）の軽減を図る (2) 意欲、日中臥床傾向の改善を図る (3) 立ち上り～転倒を予防する (4) 日中のリハビリ訓練時間の増大を図る (5) 残存機能の発見と改善を図る (6) 介護負担感の軽減を図る

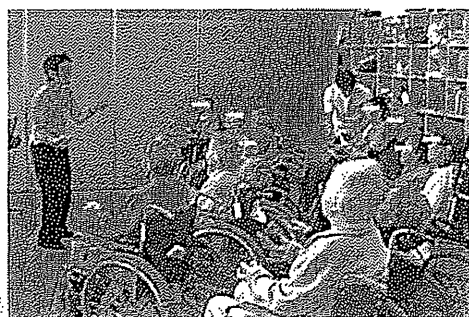


図1 音楽療法



図2 作業療法

次に入院デイケアについて述べる。当院はリハビリ病院であるが、最近急性期病院などから転院してくる脳血管障害発症後の血管性認知症や骨折、肺炎、および外科的手術後に認知症の症状が悪化する仮性認知症高齢者の入院が多くなってきた。仮性認知症は博野らによると「長期臥床により、認知機能の低下として注意力、集中力、発動性の低下が生じやすく認知症の診断基準を満たすほどの知的機能障害（仮性認知症）を生ずることがあるが病初期には可逆的であり、適切に活動性を向上させることにより改善することがある」と述べている<sup>34)</sup>。当院ではこのような認知症高齢者に対して表3に示すような入院デイケアを行っている（図1, 2）。54人の認知症高齢者に入院デイケアを毎日4時間、3カ月行って21人の高齢者にHDS-R、周辺症状の改善を認めた（表4, 5）。