

- 22 Fishman RA, Dillon WP. Normal pressure hydrocephalus: new findings and old questions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; **22**: 1640–1641.
- 23 Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F *et al.* Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke* 2008; **39**: 1414–1420.
- 24 DeCarli C, Fletcher E, Ramey V, Harvey D, Jagust WJ. Anatomical mapping of white matter hyperintensities (WMH): exploring the relationships between periventricular WMH, deep WMH, and total WMH burden. *Stroke* 2005; **36**: 50–55.

調査報告

一般病院での認知症身体合併症治療は どこまで可能なのか

— 国立長寿医療研究センター認知症病棟での経験 —

服部英幸・鷺見幸彦・櫻井 孝・遠藤英俊・鳥羽研二

調査報告

一般病院での認知症身体合併症治療は
どこまで可能なのか

— 国立長寿医療研究センター認知症病棟での経験 —

服部英幸・鷲見幸彦・櫻井 孝・遠藤英俊・鳥羽研二

国立長寿医療研究センターもの忘れセンター

抄録

入院治療が必要な認知症身体合併症を、一般病院で受け入れられないことが多い。国立長寿医療研究センターでは一般病棟としての認知症身体合併症治療病棟を開棟している。その経験について報告する。入院中の主科は身体治療科であり、認知症専門医（老年科、神経内科、精神科の医師）が副科としてかわる。肺炎などの身体治療のほか、身体疾患治療中にBPSDが悪化した症例の入院治療を行った。認知症原因疾患別ではアルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症が多かった。精神科病院への転院は全体の4%であった。BPSDの状態と重症度をコーエン・マンズフィールド agitation 評価票（CMAI）日本語版で評価したところ、入院時に比して、退院時には有意に改善していた。一般病棟で受け入れ不可能な程度の症例を治療できたが、攻撃的行動の強い症例では転院依頼が必要な場合もあった。今回の研究では、一般病院において、これまでより多くの認知症患者の入院を受け入れられることを客観的数値として評価できた。

Key words : BPSD, 身体合併症, 入院治療, 一般病院

老年精神医学雑誌 25 : 185-192, 2014

序 言

認知症で医療機関を受療している患者数は多く、平成20年には38万人であった¹²⁾。認知症患者は、転倒による骨折や肺炎などの身体疾患に罹患しやすく、身体疾患合併症例は増加していくものと考えられる⁶⁾。さらに、身体不調がそのまま精神症状・行動異常（behavioral and psychological symptoms of dementia ; BPSD）の悪化につながる⁷⁾ことが多く⁷⁾、身体合併症治療にはBPSDへの配慮が必要である。認知症身体合併症に関しては、認知症身体合併症治療において、精神科病院と一般病院との機能分担が提唱された¹⁾。精神科病院における認知症治療病棟においても身体合併症治療は熱心に実践されてはいる^{10,19,21)}が、身体合併症治

療に関しては、急性期病院をはじめとする一般病院（以下、一般病院）の役割が大きい。一方、一般病院では、身体治療のための入院患者のうち、70歳以上の42.4%に認知症を認めるという報告¹⁴⁾もあり、一般病院での認知症患者診療も緊急を要する課題となっている。しかし、一般病院での認知症患者の受け入れは十分とはいえず、治療を必要とする患者を受け入れることができない例が多くみられる¹¹⁾。認知症ケアに関しても、さまざまな提案がなされているが^{2,3,18)}、一般病院での認知症患者の身体疾患治療およびケアはどのように行っていけばよいのかについては、今後の大きな課題である^{8,17)}。

本論文では、国立長寿医療研究センター病院においてももの忘れセンター内に開設された認知症患者の身体合併症を治療する病棟（以下、センター病棟）での実践について報告するとともに、その解析結果から一般病院において管理可能な認知症

（受付日 2013年10月18日／受理日 2013年11月18日）
Hideyuki Hattori, Yukihiko Washimi, Takashi Sakurai,
Hidetoshi Endo, Kenji Toba
〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾35

患者の精神症状・行動異常 (BPSD) の重症度について報告する。

I. センター病棟の概要

国立長寿医療研究センター病院では平成 23 年 4 月よりもの忘れセンターを開設した。外来部門に次いで 9 月より、センター病棟が開設された。この病棟に関してはすでに報告されている²⁰⁾が、概要について再紹介する。

センター病棟は急性期病院 (平均在院日数: 約 17 日) の一般病棟 (30 床) であって、精神科が主となる Medical Psychiatry Unit (MPU)^{16, 20)}ではない。身体科が主となって治療を行う。4 人床 5 室 (20 床)、個室 10 床よりなり、スタッフは看護師数: 常勤 22 人 (うち認知症看護認定看護師 1 人)、非常勤 3 人、看護助手 2 人である。認知症ケアに求められる転倒予防などの対策²²⁾および BPSD のための専門的ケア、対応方法を研究、実践¹⁹⁾している。

治療の対象は、入院治療が必要な身体疾患があるにもかかわらず、認知症 BPSD により一般病棟での管理がむずかしい症例および、認知症 BPSD の治療を行ううえで、精神科病院では困難なレベルの身体合併症の管理を必要とする症例である。院内の一般病棟で、せん妄や BPSD が生じた場合は、まず認知症サポートチーム (dementia support team; DST) が相談、アドバイスをし、センター病棟への転棟適応についても評価、決定するシステムを立ち上げている^{4, 22)}。

センター病棟入院患者は、認知症に関して専門でない医師が主治医の場合、副主治医として認知症専門医が必ず担当し、治療・管理に当たる。認知症専門医は老年科、神経内科、精神科の医師であり、日本老年医学会、日本老年精神医学会、日本認知症学会等の専門医である。

II. 対象と方法

対象は平成 24 年 4 月 1 日以降にセンター病棟に入院し、平成 25 年 3 月 31 日以前に退院した症例である。入退院時に電子カルテ上に記載された

診断名、高齢者総合評価表を後ろ向きに検討した。年齢、性別、在院日数、当院他病棟より転入例および当院他病棟への転出例数、入院元および退院先 (自宅、介護施設、他の病院など)、身体合併症診断名、認知症の原因疾患、基本的な生活機能 (basic activities of daily living; BADL) の評価として Barthel Index、入院前の介護負担の評価として Zarit 介護負担尺度を全例について検討した。認知機能に関しては Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いて評価したが、入院時の状態により検査不能例があり、少数例のサンプル調査とした。

認知症 BPSD の評価として、コーエン・マンフィールド agitation 評価票 (Cohen-Mansfield Agitation Index; CMAI) 日本語版⁹⁾を全例に入院時および退院時に評価した。CMAI 日本語版は攻撃的行動 11 項目と非攻撃的行動 11 項目、計 22 項目について評価する。それぞれの項目で重症度に従って 1~7 点をつけ、合計点をとる (表 1 に評価項目と評価方法を記載した)。センター病棟で入院治療できる BPSD のレベルを明らかにする目的で、当センター内の他の一般病棟からの転入例、センター病棟から院内他病棟への転出例、および精神科病院へ紹介した症例の CMAI について比較検討した。センター病棟において治療可能な BPSD レベルを明らかにするために、一般病棟から引き受けた症例、一般病棟に戻ることができた症例、および精神科病院に依頼した症例について比較検討した。一般病棟に戻る患者は、BPSD の状態が管理可能である場合に限られる。したがって、院内一般病棟からの転入例、一般病棟への転出例における CMAI 得点は一般病棟で受け入れ可能なレベルと不可能なレベルを表現している。一方、センター病棟での管理が困難な症例の大半は協力病院である近隣の精神科病院に依頼しているため、転院例の CMAI 得点はセンター病棟での治療の限界レベルを表現していると考えられた。

統計処理: 同一症例の入退院時の CMAI 得点の比較に関しては、対応のある *t* 検定を用いた。転出例、転入例、精神科病院への紹介例の比較に関

表1 コーエン・マンズフィールド agitation 評価票 (CMAI) 日本語版

攻撃的行動	最近2週間の頻度：
1. つばを吐く	1 なし
2. 悪態をつく、攻撃的発言	2 1週間に1回未満
3. 叩く (自分を叩く場合も含む)	3 1週間に1ないし2回
4. 蹴る	4 1週間に数回以上
5. 人や物につかみかかる	5 1日に1ないし2回
6. 押す	6 1日に数回以上
7. 奇声を発する	7 1時間に数回以上
8. 叫ぶ	以上で点数化する。
9. 嘔み付く	
10. ひっかく	
11. 物を引き裂く・壊す	
非攻撃的行動	
1. あてもなくウロウロする	
2. 不適切な着衣・脱衣	
3. 常に不当に注意を引いたり、助けを求める	
4. 同じ言葉を繰り返す・ひっきりなしに質問する落ち着きのなさ	
5. 別の場所へ行こうとする	
6. 不平不満を言う	
7. 反抗的言動	
8. 物を不適切に取り扱う	
9. 物を隠す	
10. 何度も同じ行為を繰り返す	
11. 落ち着きのなさ	
合計点	点

しては、一元配置分散分析を行い、平均値検定は Tukey test にて解析した。分析ソフトとして Stat Mate Ver4.01 を用いた。

倫理的配慮：入院患者の背景調査に関しては、匿名化し、対象者の氏名等の情報が公表されないように配慮した。また、結果の公表に際しては対象者個人が特定されないように配慮した。

III. 結 果

平成24年度の延べ入院患者数は411人で女性の比率が高かった。MMSEの平均値は19.0点であった。急性疾患の入院例が多いということもあり、入院時の日常生活動作能力 (activities of daily living ; ADL) は低値であった。入院時および退院時のADLには有意差を認めなかった (表2)。

入院時診断および目的は認知症BPSDが最も多く、次いで肺炎が多かった。全体として疾患は各

表2 センター病棟入院患者の背景

入院総数	411人 (男性153人, 女性258人)			
	平均	標準偏差	最小値	最大値
年齢 (歳)	81.5	8.7	46	102
在院日数 (日)	31.0	26.0	1	144
在棟日数 (日)	26.1	22.2	1	127
Zarit 介護負担尺度	28.7	19.8	12	76
MMSE (N = 19)	19.0	6.8	10	27
入院時 Barthel Index	44.9	32.7	0	100
退院時 Barthel Index	48.9	31.9	0	100

領域にまたがっており、さまざまな科によりセンター病棟が利用されていた (図1)。BPSD治療を行った例は、もともと身体合併症 (うっ血性心不全, COPD (慢性閉塞性肺疾患), パーキンソン症候群など) の治療中であった患者に精神症状・行動異常が出現したために入院となったものが大半であった。入院患者の認知症原因疾患としては

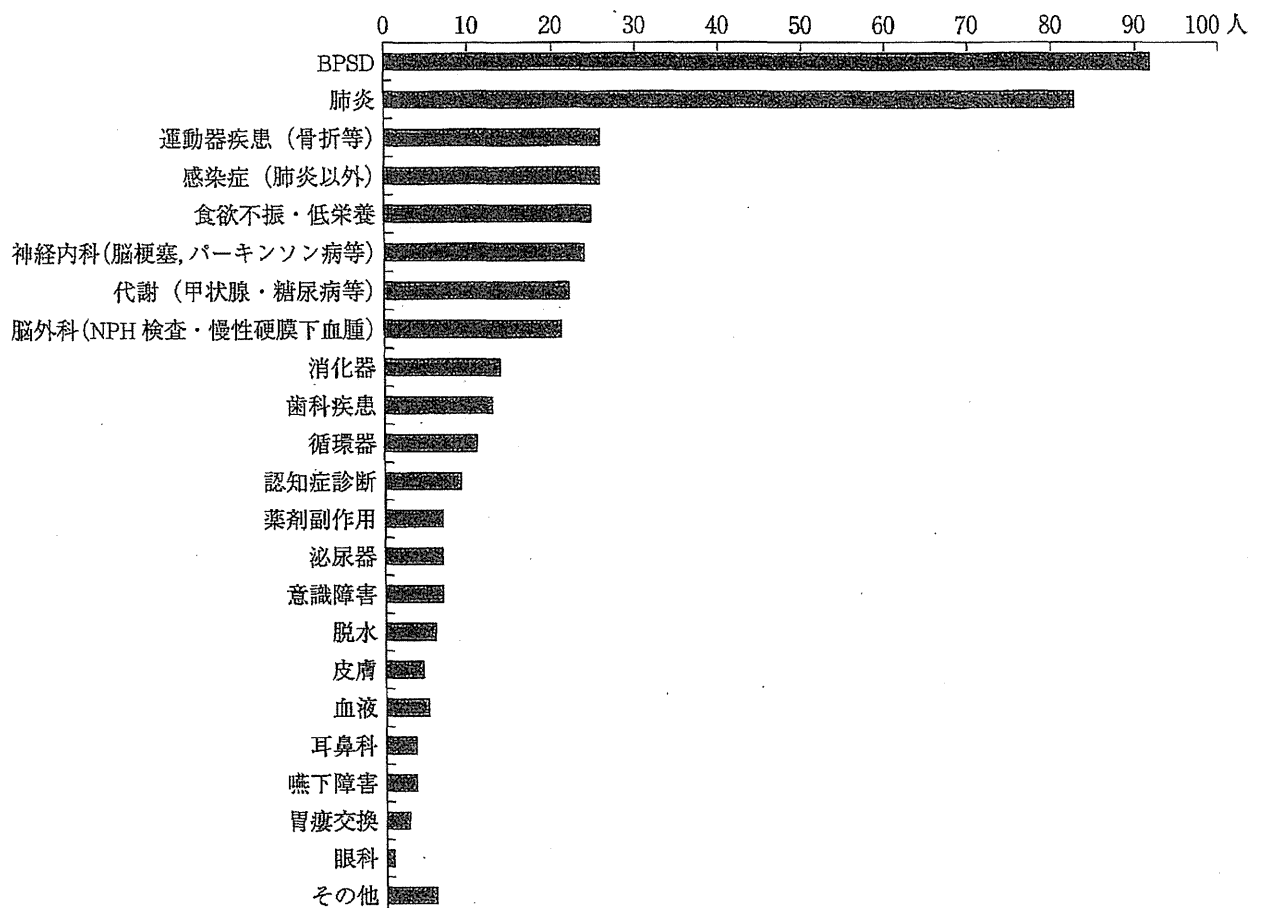


図1 入院時主病変

アルツハイマー型認知症が最も多く、次いでレビー小体型認知症が多かった。前頭側頭型認知症は比較的少なかった。診断は入院時点でつけられていた症例および入院中に診断された症例の両方が含まれている (図2)。

入院前の生活場所 (入院元) と退院後の行き先を比べると、老人保健施設などの介護施設への退院が増加していた。自宅の比率が下がっていたものの、全体の48%の症例で自宅復帰が可能であった。精神科病院への転院は4%であり、精神科病院からの受け入れ (3%) とほぼ同じ比率であった (図3)。

入退院時のBPSDを比較すると、退院時は入院時に比して、攻撃的行動、非攻撃的行動ともに有意に改善した。すなわち、センター病棟では身体疾患の治療とともにBPSD治療も可能であることが示唆された (図4)。CMAI下位項目攻撃的行動

において、院内転出および転入例に比して、精神科病院転院例は有意に高値を示した。CMAI下位項目非攻撃的行動では転出例に比して、転入例および精神科病院転院例は有意に高値を示したが、転入例と転院例の間には有意差がなかった。合計点において、院内転出例に比して転入例と転院例は有意に高値を示した (図5)。

IV. 考 察

入院目的別では身体合併症治療を外来で行っている症例のBPSD治療が多かった。これらはこれまで精神科病院に依頼することが多く、身体管理面で精神科病院に過度の負担を強いてきた症例である。こうした症例の多くを一般病院で継続治療できることの意義は大きいと考えられる。身体疾患は多岐にわたり、さまざまな科が病棟を利用して治療に当たることができた。侵襲度の小さい手

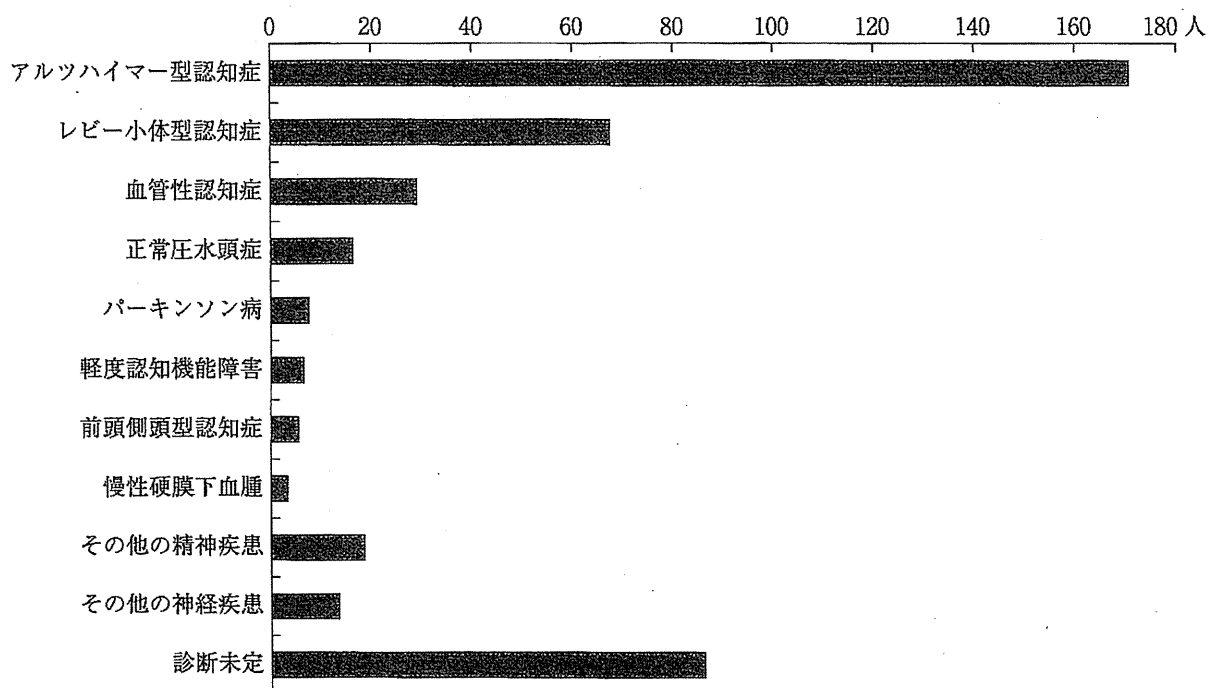


図2 認知症患者の原因疾患内訳

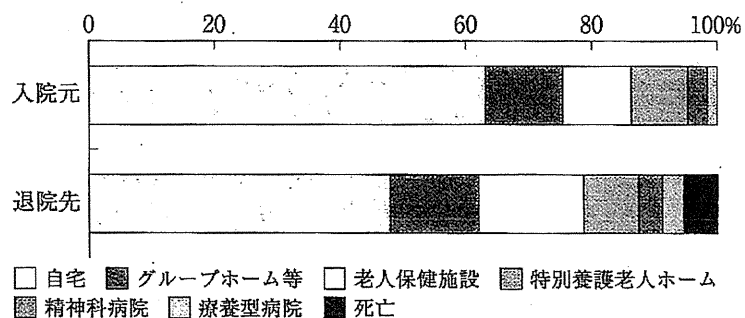


図3 入院元と退院先の比較

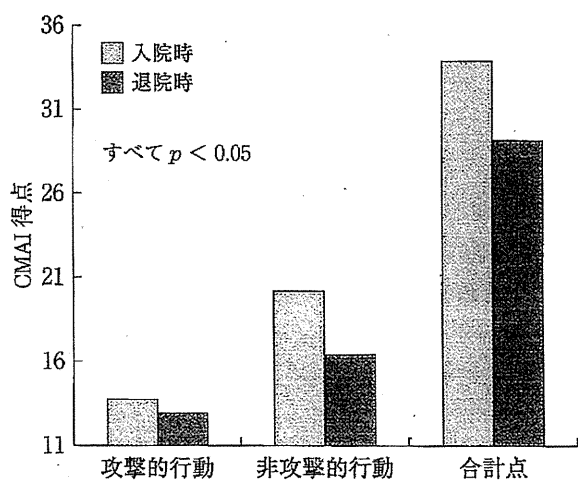


図4 入退院時のBPSD比較

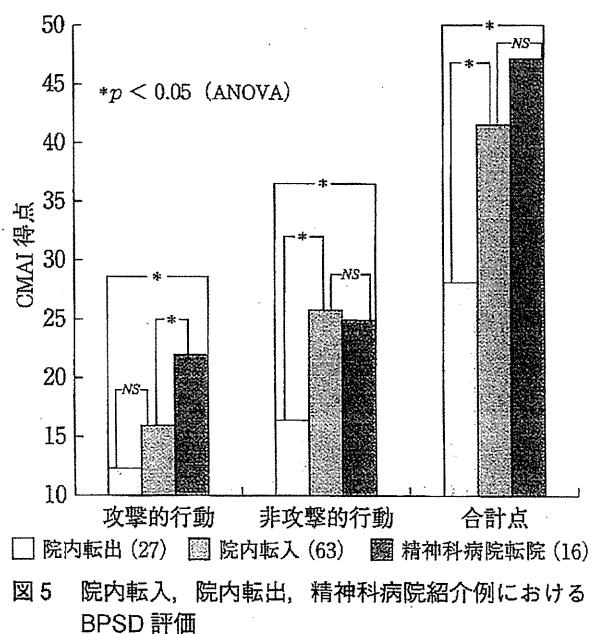


図5 院内転入, 院内転出, 精神科病院紹介例におけるBPSD評価

術では周術期の管理も行えた。認知症の原因疾患別ではアルツハイマー型認知症に次いでレビー小体型認知症が多かった。有病率の高いアルツハイマー型認知症が多いのは当然であるが、多彩なBPSDとともに歩行障害、嚥下障害、自律神経系の障害が出やすいレビー小体型認知症はこれまでの一般病院でも精神科病院でも治療が困難であった疾患であり、センター病棟の力が最も発揮できる疾患といえる。一方で、前頭側頭型認知症の入院例は少なかった。これは、レビー小体型認知症に比較して身体合併症の頻度が低いと思われることも理由であるが、常同行為や脱抑制など前頭側頭型認知症に特有のBPSDに十分対応できなかったことも原因であると考えられる。

BPSDの治療のみが主目的の病棟ではないが、入院時に比して、退院時にはCMAIの改善がみられた。病棟におけるBPSDケアおよび治療が有効であることが示唆された。一方で、図5で明らかのように、精神科病院への転院例は攻撃的行動が激しい症例であった。非攻撃的行動に関しては、従来なら精神科病院に依頼していたようなレベルでも管理可能であった。図4と図5を比較すると他病棟からの転入例におけるCMAI平均値は、入院例全体の平均値に比して高値となる傾向がみられた。このことは一般病棟での管理困難例が発生したときには、BPSDが強い例でも受け入れて治療を行ったことを示唆している。

今回の結果は、一般病院でも、これまで考えられてきた状態よりもより広く、認知症患者を受け入れることができることを示している。当然、限界があり、精神科病院との連携は不可欠である。しかしながら、どのような状態になれば専門機関に送るべきであるかについて、現状では明確な基準はない。今回の研究では、連携が必要となるようなBPSDの状態に関して、数値として明示することができた。急性期病院をはじめとする一般病院においては、認知症の状態についての評価をより適切に行うことにより、これから増え続けるであろう認知症患者の身体合併症治療のニーズに応えていくことができると考える。

センター病棟が機能していくうえで、DSTとの連携はきわめて有効であった。センター病棟はDSTとの連動で、一般病棟から受ける過度の負担を軽減することができる。また、DSTは一般病棟での認知症患者診療に大きな役割をもち有効であるが、認知症治療病棟という後ろ盾があることでより大きな力を発揮する。認知症治療病棟とDSTの両者がともにあって連携し合う体制ができることが、一般病院での認知症身体合併症治療にとって重要であると考えられる。

認知症患者の身体合併症を入院治療する際、精神科医と身体科医の協力が不可欠⁹⁾ではあるが、すべての精神科医が認知症を専門としているわけではなく、数的にも一般病院において認知症患者BPSDを精神科医が責任をもつことは現実的に不可能である。十分な知識をもった認知症専門医であるなら、精神科医でなくても、上記に述べた回診チームや認知症治療病棟のような体制を整えれば、たとえBPSDを伴った症例でもある程度の管理はできると考えられる。もちろん、高度の専門性が求められるようなBPSDに関しては老年精神医学の専門家との連携が重要である。筆者らの施設では老年科、神経内科、脳外科、精神科が認知症専門科として、入院患者が他の身体科主治医の場合は副科として関与する体制をとっている。その際、認知症対応に関して得手不得手があるのは当然なことであるので、それぞれの科で症例ごとに緊密な連携を取り合っており、病院全体としてサポートしているが、限界を超えた症例では近隣の精神科病院との連携を行っていることはいうまでもない。

センター病棟はBPSDを示す認知症身体合併例の治療を行うことを主目的とするが、激しいBPSDを示す症例には対応できず、精神科病院に依頼した例があった。その点はこの病棟の現段階での限界を示しているといえよう。とくにCMAIでの攻撃的行動を示す例が治療困難であった。しかしながら、これまで一般病棟では受け入れ困難であった症例の多くを受け入れて身体治療を行うことはできた。一般病院と精神科病院との間には、

受け入れ可能な身体疾患重症度と認知症 BPSD 重症度との間に大きな落差があるのが現実であり¹³⁾、その狭間に多くの患者が取り残されて、受けるべき治療を受けられない事態が多くみられた。この病棟は、その落差を埋める一つの試みである。

最後に、本研究自体の限界として、BPSD のなかでも低活動症状の評価が不十分であった。CMAI は多忙な現場でも比較的評価しやすく、数値化できる利点があるが、意欲低下や、食欲不振などの低活動症状については評価困難である。低活動症状を示す認知症例は一般病棟でも受け入れ可能であることが多いが、センター病棟で意欲低下や食欲不振例の全身管理を行った症例も少なくない。このような症例の状態評価を正確に行っていくことが、今後の課題のひとつといえるであろう。

本研究は公益社団法人日本老年精神医学会の利益相反委員会の承認を受けた。

文 献

- 1) 新たな地域精神保健医療体制の構築に向けた検討チーム：新たな地域精神保健医療体制の構築に向けた検討チーム第2R 認知症と精神科医療とりまとめ。平成23年11月29日。http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001xah3-att/2r9852000001xa13.pdf
- 2) Bee Gek Tay L, Chew Chan MP, Sian Chong M : Functional improvement in hospitalized older adults is independent of dementia diagnosis ; Experience of a specialized delirium management unit. *J Hosp Med*, **8** (6) : 321-327 (2013).
- 3) 服部英幸 (編), 精神症状・行動異常 (BPSD) を示す認知症患者の初期対応の指針作成研究班 : BPSD 初期対応ガイドライン ; 介護施設, 一般病院での認知症対応に明日から役立つ。ライフ・サイエンス, 東京 (2012).
- 4) Hattori H : Role of geriatric hospitals for dementia care in the community. *PSYCHOGERIATRICS*, **12** (2) : 124-126 (2012).
- 5) 本間 昭, 新名理恵, 石井徹郎, 繁田雅弘ほか : コーエン・マンズフィールド agitation 評価票 (Cohen-Mansfield Agitation Inventory ; CMAI) 日本語版の妥当性の検討。老年精神医学雑誌, **13** (7) : 831-835 (2002).
- 6) 木川好章, 須波雅一, 佐山裕一, 斉藤眞子ほか : 認知症の地域連携 高度認知症患者の身体合併症における現状。日老医誌, **50** (2) : 208-210 (2013).
- 7) 木之下徹, 鳥羽研二 : 高齢者を診る～認知症と関連疾患 第2回認知症と身体合併症 (座談会)。日本医事新報, No.4453 : C1-C6 (2009).
- 8) 小山尚美, 流石ゆり子, 渡邊裕子, 森田祐代 : 中規模病院の一般病棟で認知症高齢者のケアを行う看護師の困難。老年看護学, **17** (2) : 65-73 (2013).
- 9) 熊谷 亮, 井関栄三 : 認知症の身体合併症は適切に治療されているか ; 一般病棟における身体拘束の課題を含めて。老年精神医学雑誌, **21** (1) : 22-26 (2010).
- 10) 松原三郎 : 認知症専門病棟における精神科救急医療と身体合併症医療。老年精神医学雑誌, **18** (11) : 1176-1183 (2007).
- 11) 三浦信義 : 医療機関側の問題 ; 身体疾患の治療が必要な認知症患者はどこに入院すればよいのか。認知症の最新医療, **2** (3) : 137-141 (2012).
- 12) 中谷祐貴子 : 認知症と精神科医療。老年精神医学雑誌, **23** (5) : 544-557 (2012).
- 13) 成田真人 : 高齢患者の身体合併症における「病-病連携」の現状 ; 一般科に身体合併症患者をつなぐ困難さ。精神科看護, **38** (7) : 17-21 (2011).
- 14) Sampson EL, Leurent B, Blanchard MR, Jones L, et al. : Survival of people with dementia after unplanned acute hospital admission ; A prospective cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*, **28** (10) : 1015-1022 (2012).
- 15) 佐々木千佳子 : 認知症患者の看護・ケアを学ぶ A. 病院の看護・介護。月刊薬事, **54** (9月増刊号) : 145-150 (2012).
- 16) 重村 淳, 野村総一郎, 上村秀樹, 桑原達郎 : 日本における medical psychiatry の現状と課題。精神科治療学, **17** (12) : 1493-1498 (2002).
- 17) 島田佳代, 上田今日子, 大谷綾子, 田所みき子 : 急性期病院での認知症高齢者看護の困難性。川崎市立川崎病院院内看護研究集録, **65** : 59-62 (2011).
- 18) Sparks MB : Inpatient care for persons with Alzheimer's disease. *Crit Care Nurs Q*, **31** (1) : 65-72 (2008).
- 19) 田口真源 : 認知症における入院および外来精神科治療 ; 薬物治療を中心に。日本精神科病院協会雑誌, **32** (4) : 338-344 (2013).
- 20) 上村秀樹 : MPU (medical psychiatry unit) での経験から。精神科, **21** (1) : 1-6 (2012).

- 21) 鵜飼克行, 水野 裕, 尾崎公彦, 関谷隆宏ほか: 老人性認知症治療病棟における身体合併症診療の現状と問題点. 老年精神医学雑誌, 18 (3): 305-310 (2007).
- 22) 鷺見幸彦: 認知症の身体合併症医療はどうあるべきか. 老年精神医学雑誌, 23 (増刊-I): 101-107 (2012).

Availability of treatment for physical comorbidities of dementia patients in general hospitals

— Experiences at the Dementia Care Unit of the National Center for Geriatrics and Gerontology —

Hideyuki Hattori, Yukihiro Washimi, Takashi Sakurai, Hidetoshi Endo, Kenji Toba

*Center for Comprehensive Care and Research on Memory Disorders,
National Center for Geriatrics and Gerontology*

General hospitals frequently face difficulties in providing dementia patients with in-patient care for their comorbid physical illnesses. In the National Center for Geriatrics and Gerontology, physical comorbidities in such patients are treated in general ward settings at the Dementia Care Unit. This report describes our experiences at this unit. During hospitalization, patients were treated mainly by the departments dealing with their physical illnesses, with backup support from dementia specialists from the gerontology, neurology, and psychiatry departments. We provided in-patient care to dementia patients to treat their physical illnesses, such as pneumonia, as well as to those whose behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) had been exacerbated during treatment of physical illnesses. The most common underlying causes of dementia were Alzheimer's disease and Lewy body dementia. Overall, 4% of patients were transferred to psychiatric hospitals. When evaluated using the Cohen-Mansfield Agitation Index (CMAI, Japanese version), the range and severity of their BPSD were significantly improved at discharge compared with those at admission. Although we were able to provide appropriate care to patients for whom in-patient support in general ward settings had been considered infeasible, there were several patients who exhibited severe aggressive behavior and had to be transferred from the unit. The present study objectively confirmed that general hospitals have the capacity to provide in-patient care to more dementia patients than previously possible.

Key words : behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), physical comorbidity, in-patient care, general hospital

糖尿病診療マスター

Vol.12 No.2
2014

2

Japanese Journal of Diabetes Master Clinician

特集

経口糖尿病治療薬

—どのような患者にどのように 使うと上手くいくのだろうか

Master Interview

—大橋 靖雄先生に聞く

連載

“目からウロコ”の糖尿病運動療法

季節を感じる糖尿病食—日常のひと工夫

どうする?! 糖尿病患者のCommon Disease対応

糖尿病診療トレーニング問題集

診療科別Clinic Report

海外文献紹介

どうする?!

糖尿病患者のCommon Disease 対応

認知症

櫻井 孝

◎症例提示

70歳，女性。

- ▶ 主訴 記憶障害。
- ▶ 既往歴 40歳 2型糖尿病(低血糖を繰り返す)。
- ▶ 現病歴 3年前から抑うつ傾向，2年前から同じことを繰り返し話すなどの記憶障害があり，進行性。慣れた場所でも道に迷うことがある。料理はしない，買い物失敗あり。
- ▶ 治療薬 グリメピリド3mg，メトフォルミン750mg，インスリングルラルギン12U，塩酸ドネペジル5mg。
- ▶ 家族構成 夫は身体障害(要介護4)，近隣に娘2人。
- ▶ 身体所見 身長154.8cm，BMI 23.1，腹囲90cm，血圧162/68mmHg，脈拍66/分。
- ▶ 神経所見 アキレス腱反射低下(両側)。
- ▶ 心理検査 ミニメンタルテスト(MMSE) 21/30点，ADAS 18.0/70点(近時記憶・見当識の低下)，NPI 14(無関心，不安，うつ，興奮)。
- ▶ 血液・尿検査 WBC 7,300/ μ L，RBC 470 \times 10⁴/ μ L，Plt 27.7 \times 10⁴/ μ L，総蛋白7.4g/dL，Alb 4.4g/dL，AST 17IU/L，ALT 19IU/L， γ -GT 24IU/L，UN 11mg/dL，Cre 0.6mg/dL，Ca 9.2mg/dL，Na 139mEq/L，K 4.1

mEq/L，Cl 101mEq/L。Glc 114mg/dL，HbA1c 8.0%。RPR(-)，TPHA(-)。TSH 1.30mIU/mL，FT₃ 2.86pg/mL，FT₄ 1.25ng/dL，ビタミンB₁ 24ng/mL，ビタミンB₁₂ 430pg/mL，葉酸47ng/mL。尿蛋白(-)，尿糖(-)。内因性インスリン分泌：血中CPR 0.7ng/mL，尿CPR 10.3mg/日，尿中Alb 9.9mg/gCr，eGFR 74.7mL/min/1.73m²。

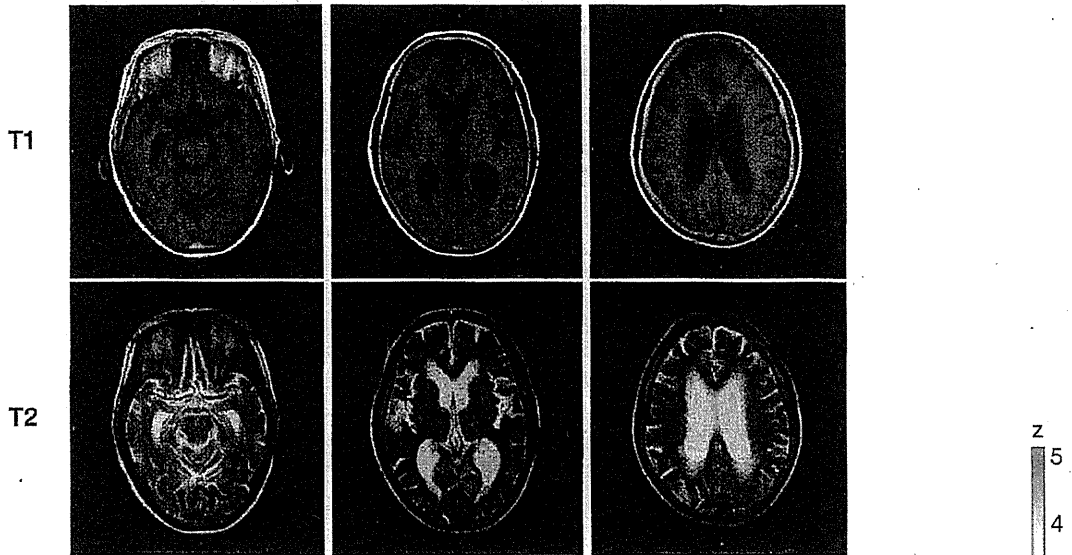
頭部MRIでは，両側海馬領域の拡大，脳室の拡大，大脳白質・視床・基底核にT2高信号を認める(図1A)。脳血流シンチグラフィでは，両側頭頂側頭連合野，前頭葉に血流低下を認めた(図1B)。

▶ 臨床経過 糖尿病管理のために，初診時にはbasal supported oral therapy(BOT)が行われていた(図2)。次第に間食が増え(過食)，HbA1cは9%台にまで悪化した。そこで，インスリン強化療法が行われ，HbA1cは7%前後まで改善した。しかし意欲低下が進行し，インスリン自己注射が不定期となり，血糖は再び悪化した。シダグリプチンが追加投与されたが，効果は限定的であった。そこで，短期入院にて食事を1,400kcalに制限すると，血糖は著明な改善を認めた。しかし退院後は，血糖管理が再び悪化した。初診時MMSEの成績は21点，1年後も同点数であった。

どうする?!

糖尿病患者の Common Disease 対応

A 頭部 MRI



B 脳血流シンチグラフィ (IMP-SPECT)

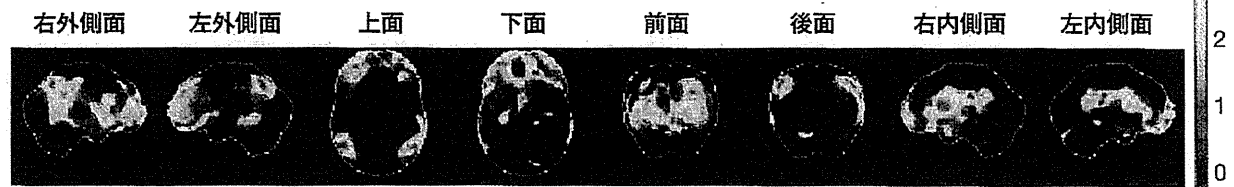


図 1 脳画像検査

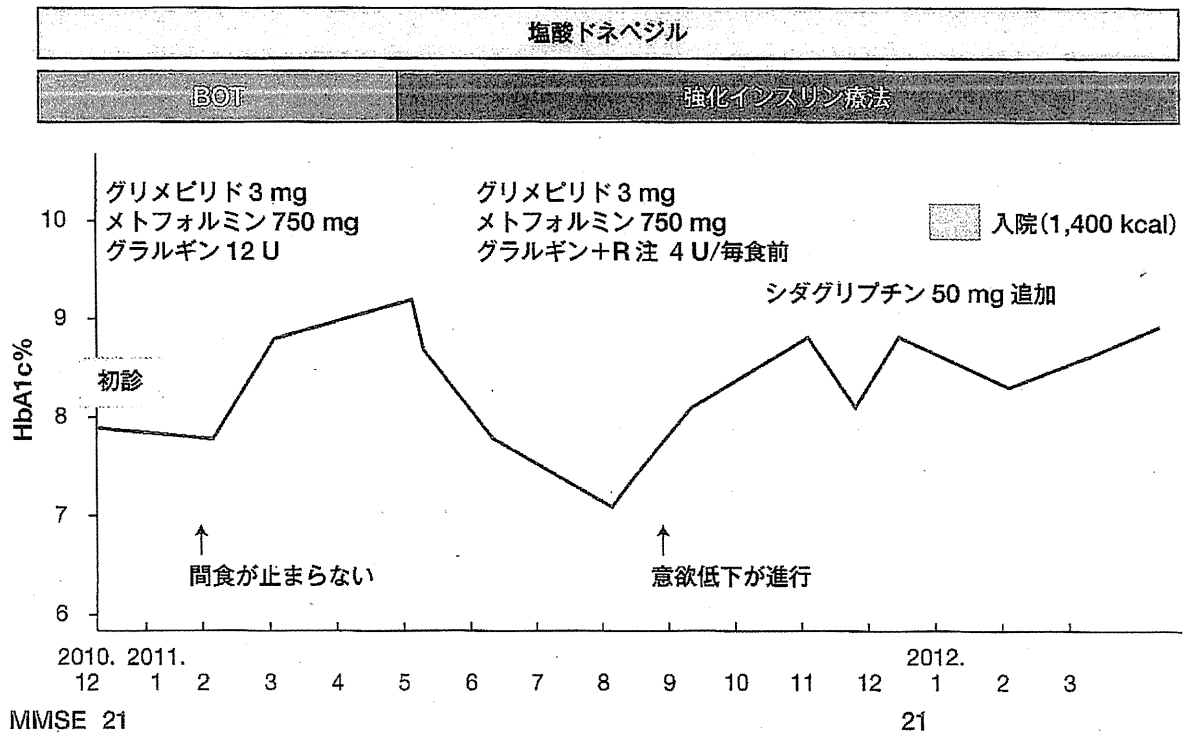


図 2 臨床経過

meta-analysis	DM(n)	no DM(n)	risk and 95% CI(fixed)
Hassing, et al	38	220	2.1(0.99, 4.4)
Leibson, et al	1,455	NA	1.7(1.3, 2.0)
Macknight, et al	503	5,071	1.2(0.9, 1.7)
Ott, et al	689	4,532	1.9(1.3, 2.8)
Peila, et al	900	1,674	1.5(1.0, 2.2)
Total(95% CI)	2,723	10,044	1.6(1.4, 1.8)

0.01 0.1 1 10 100

図3 糖尿病と認知症との疫学的関連(文献1より)

▶ 考察

本例をまとめると、短期記憶の進行性低下、慣れた場所で道に迷うなどの訴えがあり、心理検査で記憶・見当識の低下が確認されている。また、生活機能(料理・買い物)の支障があることから認知症と診断される。意識障害なし、また認知症の原因となる疾患が他にみられないこと、脳画像での海馬領域の脳萎縮、頭頂側頭葉の血流低下があることから、アルツハイマー型認知症(Alzheimer-type dementia: AD)が疑われた。糖尿病の評価では、罹病期間が約30年、内因性インスリン分泌は低下していた。糖尿病性血管障害は軽度であった。

一般に、認知症を合併した糖尿病の管理は難渋する。認知症が悪化すると糖尿病管理が悪化し、逆に血糖管理が不良であるとさらに認知機能が低下する。つまり、両疾患の治療は同時に行わねばならない。放置すると、急性代謝失調(低血糖・高血糖)のリスクが高まる。認知症高齢者では食事・運動療法の遵守は困難で、薬物アドヒランスも低い。さらに、本例のように過食や無為・無関心(アパシー)などの行動心理症状がさらに治療を困難にする。糖尿病に合併した認知症高齢者の治療目標に関するエビデンスはいまだ乏しい。本稿ではこれまでの知見を整理し、対策について言及したい。

● 糖尿病と認知症の疫学的関連

最近のメタアナリシスでは、糖尿病は認知症の危険因子であることが示されている(図3)¹⁾。糖尿病は脳血管障害の危険因子であることは確立しており、血管性認知症(vascular dementia: VD)との関連は理解しやすい。糖尿病はADの発症も約2倍高いという。両者の関連については、生物学的関連も報告されており、糖尿病が認知症のリスクであることはコンセンサスを得たといえる²⁾。

● 糖尿病による認知障害の特徴

高齢者糖尿病では認知症がなくても、脳機能は少し低下する。1997年の総説によると、記憶、注意、前頭葉機能に低下が多いとされる。この認知障害は高血糖に依存しており、血糖が270 mg/dLを超えると、語想起、引き算課題のスピード・正答率が低下する。概ね270~300 mg/dLが認知障害の閾値であると考えられる³⁾。

筆者らは糖尿病と早期AD(MMSE24点以上)の認知障害の特徴を検討した。MMSEの下位項目を比較したところ、糖尿病群では計算・注意の課題の失点が目立ち、早期AD群では時間見当識、遅延再生の成績が有意に低値で

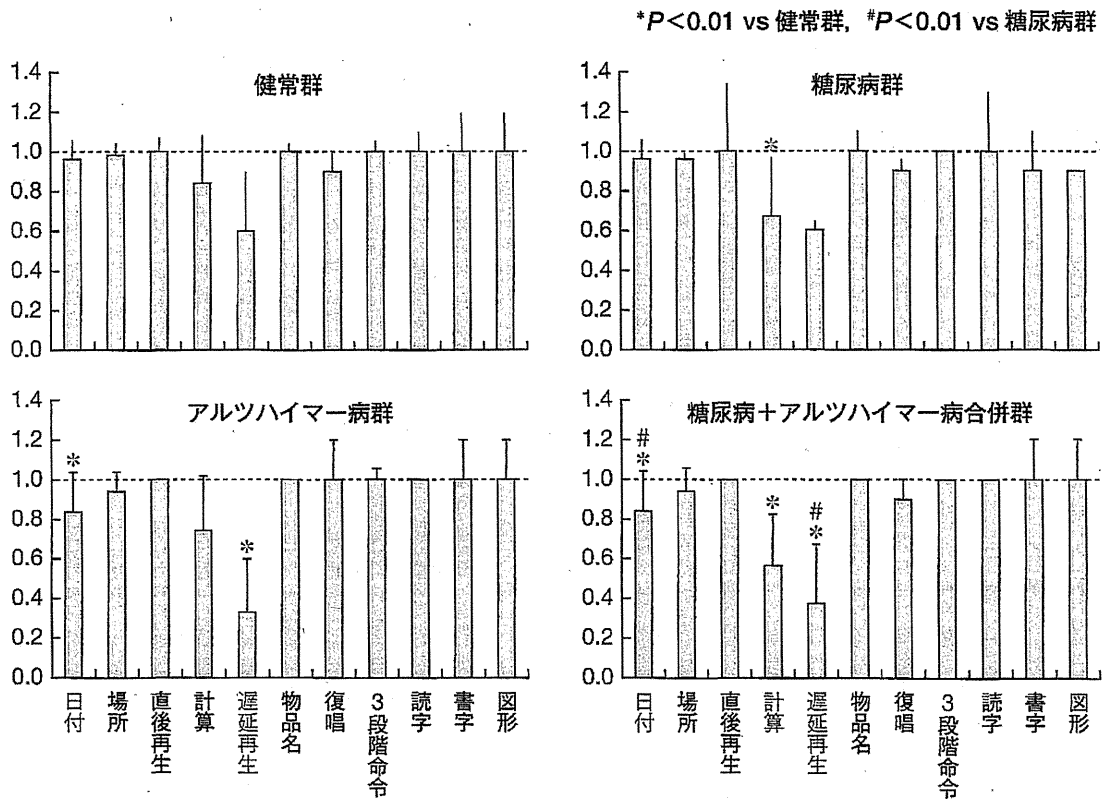


図4 糖尿病とアルツハイマー病合併例のMMSEの特徴(文献4より)

あった(図4)⁴⁾。ところが、糖尿病+早期AD群では両者の特徴を重ね合わせたプロフィールを示した。すなわち、糖尿病+AD合併例では、ADによる認知障害、糖尿病による認知機能低下が重なり表現されている。糖尿病管理により、少なくとも糖尿病による認知障害は改善しえることを忘れてはならない。

値、空腹時インスリン高値、HOMA-IR高値は、老人斑と有意に関連していた⁵⁾。

高血糖および低血糖も認知症リスクとなる。さらに血糖の変動幅が大きいほど認知機能が低下するという。つまり、糖尿病でADの進展抑制のためには、低血糖を回避し、高血糖・変動、インスリン抵抗性、血管障害を適正に管理することがキーとなる³⁾。

●糖尿病における認知症の発症機序

糖尿病における認知症の発症機序では、遺伝的素因、薬剤、他の生活習慣病などの影響に加え、慢性高血糖・低血糖などの代謝異常、血管障害が促進因子として働く³⁾。特にインスリン抵抗性は、ADの根幹に関わる可能性が想定される。脳の老人斑と糖負荷試験との関連を検討した久山町研究では、糖負荷後2時間血糖高

●糖尿病の管理目標値

認知症の発症予防のための糖尿病管理については数編の報告がある。久山町研究では、糖負荷試験の成績と認知症発症との関連を調べている。空腹時血糖と認知症発症の間には関連がみられなかったが、負荷後2時間血糖値が高いとAD、VDの発症が高かったという。2時間血糖値が140 mg/dL以上でADとの関連が示

表 1 高齢者糖尿病の管理目標値—各国のガイドライン

	健常な高齢者	虚弱な高齢者
米国(JAGS) (内科医会)	HbA1c 7.0% 以下	HbA1c 8.0% 以下 個別に設定
欧州(EUGMS)	HbA1c 6.5~7.5% FPG 90~126 mg/dL	HbA1c 7.6~8.5% FPG 127~162 mg/dL
カナダ	FPG 126 mg/dL 以下 食後 2 時間血糖 200 mg/dL 以下 HbA1c 正常上限の上 15% 未満 (6.7% 未満)	FPG 180 mg/dL 以下 食後 2 時間血糖 250 mg/dL 以下 HbA1c 正常上限の上 40% 未満 (8.1% 未満)
日本糖尿病学会	HbA1c 7.4% 以下	個別に設定

HbA1c は NGSP で表記

されている⁶⁾。つまり、認知症発症を予防するためには、かなり厳格な血糖管理が必要と考えられる。

一方、認知症を発症した糖尿病の管理についてのエビデンスは乏しい。高齢者糖尿病の管理目標ガイドラインが各国から提唱されており(表 1)、認知症での管理目標についてのヒントが示されている。高齢者糖尿病の臨床像は多様であり、個別に管理目標値を考えるのが基本的な考え方である。健常な高齢者糖尿病では HbA1c < 7 ± 0.5% を目標とするが、5 年以上の生命予後が期待できない例、あるいは虚弱な高齢者では、概ね 8 ± 0.5% とすることが共通している⁶⁾。「虚弱」という概念は、低栄養、サルコペニア、不活発な高齢者とされる。しかし最近では、認知障害、社会的サポート不足、多剤併用など含めた多次元的な「虚弱」の概念が提唱されており、予後の推定に有用であるという。つまり、少なくともある程度進行した認知症では、HbA1c < 8 ± 0.5% を目標値とすることは合理的であろう。本例のように、MMSE 21 点の AD での管理目標値となると明確ではない。しかし本例は、インスリン使用者であり、HbA1c < 7% では低血糖のリスクが高く、7~8% という目標値は妥当であるように思われる。

●糖尿病の薬剤選択

経口薬の選択では、患者の病態、合併症、薬剤の特性、コンプライアンスを考慮する。インスリン分泌促進薬として代表的な SU 薬は、血糖降下作用は強力であるが、腎障害や肝障害のある高齢者では遷延性低血糖に注意する。速効性インスリン分泌薬や α -グルコシダーゼ阻害薬は毎食直前に内服が必要で、認知症高齢者ではコンプライアンスに問題がある。インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジンは AD の認知障害を改善させたとの報告があり、糖代謝以外にも多面的な効果が期待される。しかし、認知機能の長期改善効果については、一定の結論に至っていない。体重増加、浮腫、骨折との関連についても注意が必要である。インクレチン関連薬である DPP-4 阻害薬および GLP-1 受容体作動薬は、単独では低血糖のリスクが低いこと、血糖の変動を改善すること、体重減少効果があり、認知症高齢者では理論上は第一選択薬となりえる。しかし現在のところ、インクレチン関連薬で認知症の進行予防ができたとする報告はない。

高齢者糖尿病のインスリン療法の適応は基本的に成人と大きな差はない。最も多い理由は経口薬だけでは管理できない高血糖である。低血

糖のリスクが高いことに十分注意する。近年、多くのインスリン製剤が開発されており、内因性インスリン分泌能や、血糖日内変動を参考に投与法を考慮する。最も厳格な血糖管理のためには強化インスリン療法が有効であるが、家族のサポートが必要な場合が多い。BOTは低血糖のリスクが比較的少ないことが報告されている。認知症高齢者では、「インスリン注射を誰がいつ行えるか」という視点から投与法を計画することも大切である。

Diabetes

糖尿病に合併した認知症の治療では、糖尿病と認知症の治療を並行して行う。薬物療法の工夫、介護者負担や社会的状況への配慮など多くの課題を考慮するため、包括的なチーム医療が必要である。また、中年期から認知症予防を考慮した糖尿病治療を期待したい。

◆文献

- 1) Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD(2005) Cognitive decline and dementia in diabetes: Sys-

- tematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 48:2460-2469
- 2) Exalto LG, Whitmer RA, Kappelle LJ, et al(2012) An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 47:858-864
 - 3) 櫻井 孝(2012)糖尿病治療薬による認知症治療への期待. *月刊糖尿病* 4:88-97
 - 4) Sakurai T, Kuranaga M, Akisaki T, et al(2007) Differential mini-mental state examination profiles of older people with diabetes mellitus with early Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 55:955-956
 - 5) Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al(2010) Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: The Hisayama study. *Neurology* 75:764-770
 - 6) Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al(2011) Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: The Hisayama study. *Neurology* 77:1126-1134
 - 7) 井藤英喜(2009)高齢者糖尿病の治療指針. *プラクティクス* 26:496-503

さくらい たかし

国立長寿医療研究センター もの忘れセンター
〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35

日本臨牀 第72巻・第4号（平成26年4月号）別刷

特集：生活習慣病と認知機能

糖尿病治療で認知症を予防する

櫻井 孝

IV. 生活習慣病と認知機能—予防と治療—

糖尿病治療で認知症を予防する

櫻井 孝

Preventive strategy for cognitive decline in elderly with diabetes mellitus

Takashi Sakurai

National Center for Geriatrics and Gerontology,

Center for Comprehensive Care and Research on Memory Disorders

Abstract

Diabetes increases the risk of cognitive decline including vascular dementia and Alzheimer's disease. Preventive strategy for cognitive impairment is thus needed in elderly with diabetes. To avoid brain injury in diabetic elderly patients, management of hypoglycemia, hyperglycemia, fluctuation of blood glucose, insulin resistance, and cerebral vessel disease is crucial. Recent clinical trials show hyperglycemia should be controlled with HbA1c of 7.2–7.4% for prevention of newly onset of dementia in the elderly. In contrast, little is known for target glucose levels in diabetic elderly combined with demented disease. Careful insight of hypoglycemia seems more important in the elderly. Now, a variety of pharmacological agents for treatment of diabetes is available and it seems clear that a comprehensive approach will be required in order to achieve healthy brain function.

Key words: cognitive decline, elderly, diabetes, prevention

はじめに

糖尿病の認知障害・認知症は、健康寿命を短縮させる要因として重要である¹⁾。近年のメタアナリシスでは糖尿病は血管性認知症(VaD)およびアルツハイマー型認知症(AD)のリスクであることが示された²⁾。そこで糖尿病における認知症予防の方策が待たれている。認知症の発症予防を考えた糖尿病治療、認知症の早期発見・早期治療、また認知症を合併した高齢者糖尿病の治療が課題である(図1)。

1. 糖尿病における認知症の機序

糖尿病における認知症の発症機序では、遺伝的素因、薬剤、他の生活習慣病などの影響に加え、慢性高血糖・低血糖などの代謝異常、血管障害が促進因子として働く³⁾。特にインスリン抵抗性は、脳の老人斑形成に関連する⁴⁾。高インスリン血症があると、脳のインスリン作用が不足し、AD病理が進行するという。また高血糖および低血糖も認知症リスクとなる。更に血糖の変動幅が大きいほど認知機能が低下するという。つまり糖尿病でADの進展抑制のために

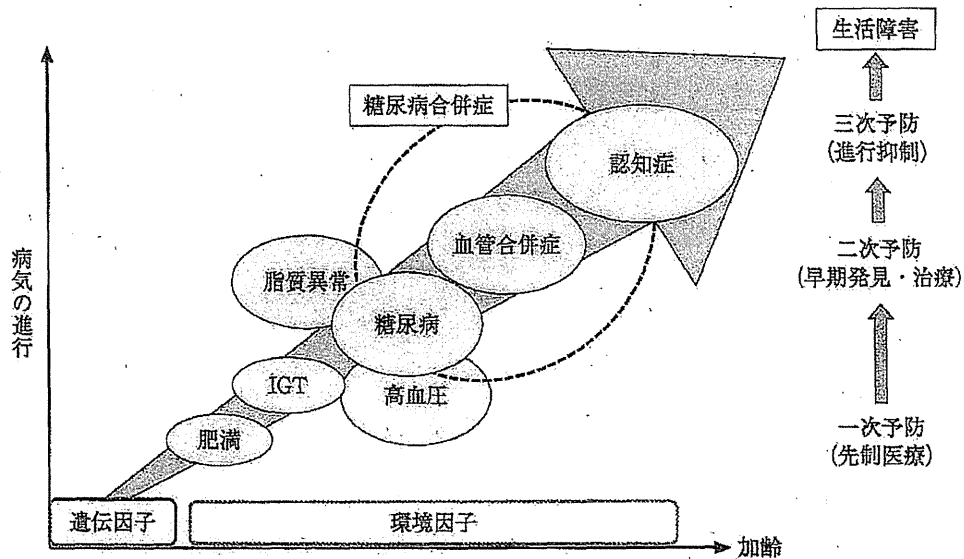


図1 認知症は糖尿病の最後の関門
 中年期から認知症を見据えた糖尿病治療が重要(先制医療).

表1 高齢者糖尿病を対象にした前向き介入研究(J-EDIT)

糖尿病における認知障害のリスク

	model 1			model 2			model 3		
	odds	95%CI	p value	odds	95%CI	p value	odds	95%CI	p value
HbA1c	2.14	0.91-5.02	0.08	1.96	0.74-5.17	0.18	1.85	0.70-4.88	0.22
HDL-C	0.32	0.13-0.79	0.01	0.31	0.11-0.90	0.03	0.29	0.12-0.73	<0.01
収縮期血圧	1.55	0.84-2.87	0.16				1.16	0.40-3.41	0.78
拡張期血圧				5.28	1.79-15.62	<0.01	4.64	1.17-18.35	0.03
総コレステロール							1.13	0.69-1.84	0.63
中性脂肪							1.00	0.88-1.14	0.96

(文献⁶⁾より引用)

は、低血糖を回避し、高血糖・変動、インスリン抵抗性、血管障害を適正に管理することがキーとなる。

2. 認知症の一次予防

糖尿病治療により、認知機能の悪化が抑制できたとする報告が数編ある。テレメディンによるきめ細かい糖尿病治療を行った群では、通常治療群と比較し認知機能の低下が少なく、HbA1c値と認知障害の変化が関連していたという⁶⁾。我が国で井藤らにより行われた‘高齢者糖尿病を対象にした前向き介入研究(J-EDIT)’でも認知障害に及ぼす因子について検討された(表1)。HbA1c値は、認知障害と関連する傾向

が示された(有意ではなかった)。しかし血圧やHDL-Cなどの脂質代謝の指標と認知能との関連が示され、動脈硬化因子の包括的な治療が、認知機能を維持するために重要であることが示された⁶⁾。

認知症の新規発症を予防するための糖尿病管理についても報告がある。久山町研究では、糖負荷試験の成績と認知症発症との関連を調べており、負荷後2時間血糖値が高いとAD、VaDの発症が高かったという。2時間血糖値が140 mg/dL以上でADとの関連が示されている⁷⁾。つまり認知症発症を予防するためには、かなり厳格な血糖管理が必要と考えられる(図2)。高齢者糖尿病を対象にした研究では、HbA1cが