

I. 総括研究報告

令和5年度 厚生労働科学研究費補助金(認知症政策研究事業)

併存疾患に注目した認知症重症化予防のための研究

総括研究報告書

研究代表者 秋下 雅弘 東京大学医学部附属病院 老年病科

研究要旨

加齢に伴い併存疾患と薬剤数は増加し、認知症者も同様だと考えられるが、実態はよくわかっていない。また、糖尿病、高血圧は認知症者の管理手法が議論され、指針化されているがそれ以外の疾患ではない。

高血圧と糖尿病の外来コホート縦断研究において身体機能の低下(握力や歩行速度)が新規認知症発症に共通して関係していた。心不全で「道に迷って家に帰ってこられなくなる」患者は、再入院や死亡が増えていた。

大学病院に紹介される胃・食道がん手術患者は、認知機能が保たれた患者だが、18%に術後せん妄が生じ、誤嚥性肺炎入院でも24%にせん妄が生じた。肺癌が疑われるも認知機能低下を理由に侵襲的な精査治療を差し控える現状、重症認知症者は、褥瘡の治療において高度な褥瘡治療手術を控える現状がみられた。大学病院での胃・食道癌手術も認知症者は3%しかおらず、認知症があるとそもそも大学病院に手術を依頼しない可能性も考えられた。

認知症と併存疾患のシステマティック・レビューを行い「認知症の併存疾患管理ガイドブック」執筆を行い出版を行った。

分担研究者

小島太郎(東京大学医学部附属病院)
亀山祐美(東京大学医学部附属病院)
八木浩一(東京大学医学部附属病院)
松原全宏(東京大学医学部附属病院)
堀江重郎(順天堂大学医学研究科)
山口泰弘(自治医科大学)
山本浩一(大阪大学)
海老原孝枝(杏林大学)
鈴木裕介(名古屋大学医学部附属病院)
石川譲治(東京都健康長寿医療センター)
溝神文博(国立長寿医療研究センター)

田村嘉章(東京都健康長寿医療センター)

仲上豪二郎(東京大学大学院医学系研究科)

研究協力者

高澤直子(順天堂東京江東高齢者医療センター)

大河内二郎(介護老人保健施設 竜間之郷)

荒井秀典(国立長寿医療研究センター)

山中崇(東京大学在宅医療学講座)

浜田将太(医療経済研究機構)

A. 研究目的

加齢に伴い併存疾患と薬剤数は増加し、

認知症者も同様だと考えられるが、実態はよくわかっていない。また、糖尿病、高血圧は認知症者の管理手法が議論され、指針化されているがそれ以外の疾患ではない。認知症疾患診療ガイドライン 2017 でも様々な併存疾患を取り上げてはいるが、いずれもエビデンスレベルは弱く、一般的な対処法の記述に留まる。

他方で、認知症者に対する過少医療も懸念される。外科手術や急性疾患治療では認知症のために治療できないことも経験する。手術や化学療法に伴い認知症の重症度はどの程度進行するのか、また、せん妄や転倒などの有害事象はどの程度発生するか、低侵襲手術や多職種によるチーム医療が導入された最先端の医療現場で検証する必要がある。

そこで本研究では、「認知症の併存疾患管理ガイドブック」の作成をゴールとして、必要な調査研究と作業を行うことを目的とし、以下の5項目を実施する。

研究1. 認知症者の併存疾患とその管理実態につき、基幹病院、介護施設、地域で実態調査を行う。

研究2. 認知症者の併存疾患(高血圧、糖尿病、心疾患、排尿障害等)からみた場合の認知症の有無と重症度、併存疾患の管理状況につき、各専門医療領域の現場で実態調査を行う。

研究3. 認知症者の外科手術(胃癌・食道癌、)と肺炎入院を対象に、急性期病院で前向き調査を行い、認知症重症度の変化、有害事象の発生などを解析する。

研究4. 認知症者に対する薬剤師の介入に関する調査。国立長寿医療センター入院患者において入退院時の薬剤数、有害事象の発生率を比較する。

研究5. 研究成果と文献調査(論文と各疾患ガイドライン)にコンセンサスを加えて、多疾患併存を含む「認知症の併存疾患管理ガイドブック」を作成する。

B. 研究方法

研究1. 認知症者の併存疾患と治療・管理の実態調査(認知症疾患医療センター、老年科、老健、地域)

今年度、新規の研究はおこなっていない。

研究2. 認知症者の併存疾患

高血圧(大阪大学老年・高血圧内科)、糖尿病(東京都健康長寿医療センター糖尿病・代謝・内分泌内科)、呼吸器疾患(自治医科大学附属さいたま医療センター呼吸器内科)、心疾患(東京都健康長寿医療センター循環器内科)、消化器外科(東京大学胃・食道外科、救急部)、泌尿器科(順天堂大学)の診療データベースないし前向き登録(外科系)から65歳以上を集積する。

併存疾患毎に認知症頻度・重症度、併存疾患の治療・管理(治療薬、術式等)を調査し、認知症の存在と重症度(MMSE, HDS-R, Barthel Index 等)が疾患管理に与える影響を解析する。

研究3. 認知症者の外科手術・肺炎入院の調査

① 東大胃・食道外科で胃癌・食道癌の手術症例、②老年科(東京大学、名古屋大学、国立長寿医療センター)に肺炎で

入院した症例。

方法:手術前後(入院前ないし入院時と退院時)および肺炎前後(入院前と退院時)の認知症重症度(認知機能は MMSE,FAST 等、ADL は Barthel Index、BPSD は DBD13)、入院中の有害事象(せん妄、転倒・転落等)、併存疾患等についてデータ収集・解析を行った。

研究4. 認知症者に対する薬剤師の介入に関する調査

2021年7月から2022年12月国立長寿医療センター入院における入院時の年齢、性別、要介護度
・認知症病型・重症度
・併存疾患、疾患指標
・入院時と退院時の薬剤数・薬剤種類、PIM (Potentially Inappropriate Medication)、薬物有害事象 (Adverse Drug Events, ADE)
・MMSE
のデータを収集した。

研究5. 「認知症の併存疾患管理ガイドブック」を作成

Pubmedで2021年11月15日までの10年間の文献を検索した。国内外の認知症と併存疾患に関するガイドラインを検索した。

- 1 疾患 A と認知症は関係するか？
疾患 A が認知症に影響するか、疾患Aが認知症の進行の危険因子になりそうか。
死亡、要介護(disability)、転倒、入院、せん妄、施設入所、QOL 低下への関係はどうか。
- 2 認知症に疾患 A が併存する場合、疾患 A の治療で注意すべき点は何か？
- 3 認知症に疾患 A が併存する場合、認知症の治療(薬物療法・非薬物療法)で注意

すべき点は何か？

といったポイントで文献検索を行いシステマティック・レビューを行い、ガイドブックを作成、相互査読を行い出版する。

C. 研究結果

研究1. 認知症者の併存疾患の実態調査

本年、新規のデータはないが、比較のためデータのみ記載する。

表1. 認知症の併存疾患合併率(東大)

| | 人数 (女性) | 年齢 | 高血圧 |
|------|--------------|----------|------|
| 認知症 | 662 (48%) | 84.5±7.2 | 45.0 |
| 非認知症 | 706 (52%) | 80.4±8.7 | 40.3 |

| 糖尿病 | 心不全 | 肺炎 | 骨粗鬆症 | 失禁 |
|------|-----|------|------|------|
| 22.4 | 9.5 | 17.4 | 28.5 | 26.4 |
| 19.1 | 9.3 | 13.3 | 18.7 | 13.0 |

研究2. 認知症者の併存疾患

表2. 併存疾患からみた認知症の頻度

| | 高血圧 外来 | 糖尿病 外来 | 心不全 | 泌尿器 外来 | 細菌性 肺炎 | 誤嚥性 肺炎 |
|-------------|-----------|-----------|-----|-----------|-----------|-----------|
| 人数 | 248 | 446 | 329 | 200 | 41 | 67 |
| 平均 年齢 | 79 | 79 | 85 | 80 | 86 | 85 |
| MMSE ≤23 | 13% | 14.4% | | 17.5% | 85% | 88% |
| 平均 MMSE | | | | 25.6 | 14.3 | 10.9 |

併存疾患からみた認知症者の頻度を表2に

示す。

・高血圧

248名(年齢 76.0±6.0歳、男性 123名)を対象とし、MMSE24-27点を認知機能低下と定義した。ベースラインと1年後にMMSEを含めた総合機能評価と筋力検査を行い、1年後に新たに認知機能低下を認めた群をコンバート群、また認知機能低下から1年後に認知機能の改善を認めた群をリバート群と定義した。コンバート群は、認知機能維持群より高齢であり、家庭血圧が高く、1年後に握力低下に分類される対象が多かった。多変量解析では、コンバート群に年齢(オッズ比 1.1, 95%CI 1.0-1.2)と1年後の握力低下(オッズ比 2.8, 95%CI 1.07-7.32)が関連していた。リバート群は、認知機能低下持続群よりも年齢が低く、握力が弱かった。多変量解析では、リバート群には1年後の握力低下(オッズ比 0.1, 95%CI 0.01-0.36)が関連していた。

・糖尿病

フレイル外来通院中の糖尿病患者 446名(平均 79歳)に血糖管理状況を調査した。またMMSE \geq 24かつ縦断データがある250名に縦断研究(平均観察期間 1237日)でMMSE \leq 23に低下したか否かでベースラインの比較を行った。横断でMMSE \leq 23は13.0%で、年齢、HbA1cが有意に高値。縦断で認知機能低下者はTime Up and Go 延長(\geq 9s)、基本チェックリスト、フレイルはCox回帰で年齢、性、ベースラインのMMSEを補正しても認知機能低下のリスクだった。

・心不全

高齢心不全患者 329名(平均年齢 85.1±7.4歳、男性 37.4%)の退院後の死亡率および再入院率は、DASC-21スコアとは有意な関連が認められなかったが、細項目の中で、道順の失見当識が認められた患者において、交絡因子とは独立した死亡率および再入院率の増加が認められた。

・呼吸器疾患

2020/1月から2020/9月までの肺癌(疑い例を含む)の初診患者 159例中、何等かの理由で検査・治療を控えたと推定された症例は 38例(23.9%)で、その理由として本人・家族の意向が 19例(差し控え例の 50.0%)、認知症以外の臓器疾患の合併や Performance Status 不良 12例(差し控え例の 31.6%)、認知機能低下 4例(差し控え例の 10.5%、全体の 2.5%)、その他 3例(地理的理由、年齢以外に記載なし)であった。

・排尿障害

対象は 200人、男性 64人、女性 136人。平均年齢 80.09歳、MMSE 平均 25.6点(10-30)。MMSE23点以下は全体で 35名(17.5%)であった。排尿症状に対する内服薬は β 3アドレナリン受容体作動薬(β 3受容体作動薬)内服が 125名(62.5%)、抗コリン薬内服が 26名(13%)、 β 3受容体作動薬と抗コリン薬の併用が 18名(9%)で、そのほかの治療は 31名(15.5%)であった。

・褥瘡

認知症と褥瘡に関する既存データベースの調査: Diagnosis Procedure Combination (DPC) データベースを用い入院時に重度褥瘡(D3、D4、DU)を保有する 65歳以上の者

かつ消毒剤を含む軟膏で治療中の者 20,386 名を対象とした。非認知症者と比較して重度認知症（認知症高齢者の日常生活自立度判定基準 III, IV, M）では、高度褥瘡治療のうち皮弁形成術および植皮術実施の調整済みオッズ比が、それぞれ 0.62(95%信頼区間 0.40-0.96)および 0.57(95%信頼区間 0.42-0.77)であった。また、褥瘡の治癒は調整オッズ比が 0.80(95%信頼区間 0.71-0.90)であった。

研究3. 認知症者の外科手術・肺炎入院の調査

1) 胃・食道癌手術

60 名(平均年齢 75 歳)の胃食道癌手術において、平均 MMSE は 26.7 点、MMSE23 点以下は 2 名(3%)であった。認知機能は保たれているが、術後せん妄は、胃癌手術で 13%、食道癌手術で 24%に出現していた。うち 20 名は退院時に MMSE が実施できたが、入退院時で変化はなかった。5 名はせん妄や拒否で実施できなかった。ほとんどの症例が認知機能正常だったこともあり、認知機能によって術式をかえていることはなかった。

2) 肺炎入院

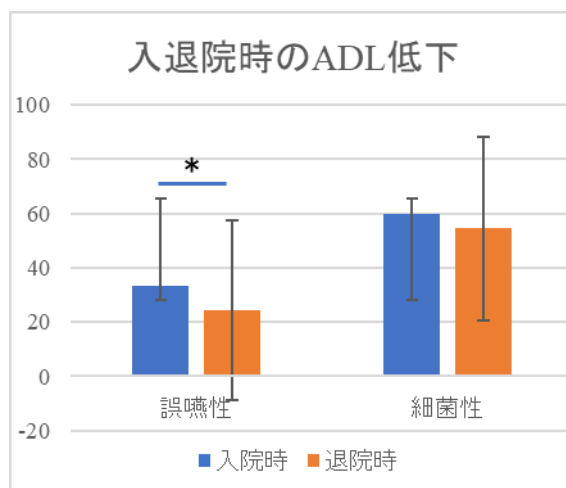
肺炎は、誤嚥性肺炎と細菌肺炎に分けて解析を行った(表3)。誤嚥性肺炎では、退院時の ADL は入院時 ADL よりも有意に悪化していた。CFS(Clinical Frailty Scale)日本語版は、誤嚥性肺炎において入院時 6.7 から 7.1 に有意(* $p < 0.01$)に悪化していた(CSF は 1~9段階で、CFS6:中等度の虚弱 CFS7:重度の虚弱)。

表 3. 肺炎入院中の有害事象

| | 人数 (名) | 男性 (名) | 平均 年齢 | BMI | MMSE |
|-----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|
| 誤嚥性 肺炎 | 67 | 40 | 85 | 17.5±2.8 | 10.9±9.1 |
| 細菌性 肺炎 | 41 | 22 | 86 | 19.6±3.8 | 14.3±8.6 |

| せん妄 | 転倒 |
|-----|----|
| 24% | 5% |
| 12% | 3% |

図 1



研究4. 認知症者に対する薬剤師の介入に関する調査

入院時には、軽度認知症の患者 29 人(64.4%)、中等度認知症の患者 66 人(72.5%)、重度認知症の患者 61 人(80.3%)の ADE が発生していた。薬剤師が介入し、退院時には、ADE の発生率が顕著に減少し、軽度認知症では 8 人(17.8%)、中等度認知症では 14 人(15.4%)、重度認知症では 23 人(30.3%)に減少した。重度では服薬数も 8.6 剤から 5.1 剤に減っていた。

薬剤の数と認知症の重症度が増すにつれて、入院に関連する ADE のリスクが高まることがわかり、10 種類以上の薬剤を服用している重度認知症の患者は、ADE の発生率が最も高かったことから、ポリファーマシーと認知症の重症度が患者の薬物有害事象の発生に深く関与していることを示す結果であった。

研究5. 「認知症の併存疾患管理ガイドブック」作成

2022 度は国内外のガイドラインを調べ、各併存疾患と認知症に関する論文のスクリーニング、精読を行った。2023 年3月の班会議において、精読の結果や「認知症の併存疾患管理ガイドブック」の読み合わせを行った。各自執筆し、相互査読を行い、2024 年3月出版した。

D. 考察

肺癌(初診)と胃食道癌手術入院について検討したが、初診で認知機能低下を理由に肺癌の侵襲性を伴う検査や治療を差し控えると患者・家族が意思決定したケースの実態が観察され、侵襲的な治療である胃・食道癌の手術入院は 3%しか認知症合併者がいなかったことから、認知症のために侵襲的な癌治療を控えたケースもあると想像される。高度褥瘡に対する手術も重度認知症では差し控えがみられた。

誤嚥性肺炎については、退院時に ADL や虚弱状態が悪化し、50%しか自宅退院できていない。細菌性肺炎(平均年齢 86 歳)でも CFS 虚弱スケールが退院時悪化していることを考え、肺炎球菌ワクチンや誤嚥予防の普及が大事である。

生活習慣病(高血圧、糖尿病)の患者は、筋力や歩行速度と認知機能低下が縦断研究で関係していた。生活習慣病のある認知症者は、運動介入で認知機能の低下が防げるのか、介入研究が期待されるのではない。

高齢心不全患者において DASC21 の「道順の見当識低下」は退院後の再入院や死亡のリスク増加に関係していた。

排尿障害の実態調査では、MMSE23 点以下の認知機能低下者が 17.5%にみられた。抗コリン薬の使用は 22%、 β 3受容体作動薬は 62.5%、抗コリン薬は「高齢者に慎重な投与を要する薬剤」に分類されており、投与を控える傾向はみられた。重症過活動膀胱では、内服で効果が十分得られない場合、パッドやオムツで対応する実態であった。認知症外来では、パッドやオムツをトイレに流してしまう、もったいないと干して複数回使用するなど相談もよく経験し、患者・家族にとって排尿障害はデリケートな問題であり、経済的にも精神身体的にも大きな問題となる症状である。

多職種連携として薬剤師の介入によって入院中の薬剤数の減少、有害薬物事象の発生率の低下を示すことができた。多くの施設で薬剤師が積極的に認知症者の薬の介入にかかわることが望まれる。

E. 結論

癌で大学病院に紹介される患者に認知症者は数少ない可能性があり、今後の検討として、地域医療のレベルで、癌が疑われた認知症者がどのような医療やケアを受けて、どのような予後であったか、それが適切な医療であるか調査検討する必要がある。

誤嚥性肺炎は細菌性肺炎よりも入院時のADLが低下した高齢者に多く、退院時にさらにADLが低下し、50%しか自宅退院できていない。入院中の機能維持活動と肺炎予防の啓発が大事である。

多職種連携研究として、薬剤師介入で認知症者の入院中の薬剤数減少と薬物有害事象の減少を示すことができた。これは、安全な医療の提供、医療経済的な効果にも大きな役割を担っている。

糖尿病、高血圧では認知症者の管理手法の指針化がなされているが、他の疾患に関しては、有用な指針作成がないことが明らかとなり、実態調査とシステムティック・レビューから、日常診療に役立つ「認知症の併存疾患管理ガイドブック」を作成した。認知症者に過度でも過少でもない適正な医療提供を行うための一助となると期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1.Handa N, Ishizaki T, Mitsutake S, Ono K, Akishita M. Safety profile of hypnotics or sedatives on community-dwelling older adults aged 75 or older in Japan: A retrospective propensity-matched cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2024;39:e6085. doi: 10.1002/gps.6085.

2.Matsumoto S, Hosoi T, Yakabe M, Fujimori K, Tamaki J, Nakatoh S, Ishii S, Okimoto N, Akishita M, Iki M, Ogawa S. Early-onset dementia and risk of hip fracture and major osteoporotic fractures. *Alzheimers Dement*.

2024 Apr 1. doi: 10.1002/alz.13815. Epub ahead of print.

3.Hamaya H, Kojima T, Hattori Y, Akishita M. Association of pneumonia admission with polypharmacy and drug use in community-dwelling older people. *Geriatr Gerontol Int*. 2024;24:404-409. doi: 10.1111/ggi.14860.

4.Umeda-Kameyama Y, Kameyama M, Kojima T, Tanaka T, Iijima K, Ogawa S, Iizuka T, Akishita M. Investigation of a model for evaluating cognitive decline from facial photographs using AI. *Geriatr Gerontol Int*. 2024;24Suppl1:393-394.doi: 10.1111/ggi.14793.

5.Matsumoto S, Tamiya H, Yamana H, Hosoi T, Matsui H, Fushimi K, Akishita M, Yasunaga H, Ogawa S. Association between the type of hypnotic drug and in-hospital fractures in older patients with neurocognitive disorders: A case-control study using a nationwide database. *Geriatr Gerontol Int*. 2023;23:500-505. doi: 10.1111/ggi.14600.

6.Kazawa K, Kubo T, Akishita M, Ishii S. Future direction of geriatric care service provision system for dementia that can respond to infectious diseases. *Geriatr Gerontol Int*. 2023;23:458-459. doi: 10.1111/ggi.14592.

7.Hosoi T, Yakabe M, Matsumoto S, Fujimori K, Tamaki J, Nakatoh S, Ishii S, Okimoto N, Kamiya K, Akishita M, Iki M, Ogawa S. Relationship between antidementia medication and fracture prevention in patients with Alzheimer's dementia using a nationwide health insurance claims database. *Sci Rep*. 2023;13:6893. doi: 10.1038/s41598-

023-34173-0.

8.Kojima T, Hamaya H, Ishii S, Hattori Y, Akishita M. Association of disability level with polypharmacy and potentially inappropriate medication in community dwelling older people. *ArchGerontolGeriatr*.2022;106:1048-73.

9.Kazawa K, Kubo T, Akishita M, Ishii S. Geriatric care facilities' concerns regarding hospital admission of infected residents with dementia or transport for admission in the COVID-19 pandemic. *Geriatr Gerontol Int*. 2022;22:1050-1052. doi: 10.1111/ggi.14499.

10.Kazawa K, Kubo T, Akishita M, Ishii S. Long-term impact of the COVID-19 pandemic on facility- and home-dwelling people with dementia: Perspectives from professionals involved in dementia care. *Geriatr Gerontol Int*.2022;22:832-838.doi: 10.1111/ggi.14465.

11.Ishii S, Kazawa K, Kubo T, Akishita M. Home care for older people with dementia where family caregivers were infected in the COVID-19 pandemic. *Geriatr Gerontol Int*. 2022;22:906-907. doi: 10.1111/ggi.14476.

12.Kazawa K, Kubo T, Akishita M, Ishii S. The impact of the COVID-19 pandemic on services for community-dwelling adults and people with dementia, and their families' intentions to use those services. *Geriatr Gerontol Int*. 2022;22:686-688. doi: 10.1111/ggi.14440.

13.Yamamoto K, Akasaka H, Yasunobe Y, Shimizu A, Nomoto K, Nagai K, Umegaki H, Akasaki Y, Kojima T, Kozaki K, Kuzuya M, Ohishi M, Akishita M, Takami Y, Rakugi H; Cherry Study Group. Clinical characteristics of older adults with hypertension and

unrecognized cognitive impairment. *Hypertens Res*. 2022;45:612-619. doi: 10.1038/s41440-022-00861-z.

14.Kazawa K, Akishita M, Ikeda M, Iwatsubo T, Ishii S. Experts' perception of support for people with dementia and their families during the COVID-19 pandemic. *Geriatr Gerontol Int*. 2022;22:26-31. doi: 10.1111/ggi.14307.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他

ガイドライン・ガイドブック

・認知症の併存疾患管理ガイドブック 厚生労働科学研究費補助金(認知症政策研究事業)

「併存疾患に注目した認知症重症化予防のための研究」研究班編