第 4 章 経過と治療計画

A．予防

CQ 4A-1

認知症の危険因子・防御因子にはどのようなものがあるか，現段階で予防の可能性はあるか

推奨

(1) 多くの観察研究の結果からは，認知症ないしは Alzheimer 病(AD)の危険因子として，遺伝的危険因子〔アポリポ蛋白 E(ApoE)ε4〕，血管性危険因子(高血圧，糖尿病，高コレステロール血症)，喫煙が挙げられ，防御因子としては定期的な運動，食事因子，余暇活動，社会的参加，活発な精神活動，認知訓練，適度な飲酒が挙げられている(**グレードなし**)．

(2) 現在のところ AD を予防(一次予防)ないしは進行を遅らせる(二次予防)方法は確立していない．これは介入試験の困難さ，特に生活習慣に関連する因子に関しては厳密な意味でのランダム化比較試験 randomized controlled trial(RCT)が困難であるためである．しかしながら，健康なライフスタイル(運動，栄養)，積極的な社会参加，生涯にわたる脳の活性化等複数の領域を総合した介入が有効であろうと推定され，具体的な方法が模索されている(**グレード C1**)．

背景・目的

AD および認知症の危険因子・防御因子に関する研究報告は数多く蓄積されてきており，複数の高レベルの総説がある[1-7]．危険・防御因子と AD 発症の過程に関する仮説を**図 1** に，遺伝的因子である ApoE ε4 に関するオッズ比 odds ratio(OR)を**表 1** に，AD の後天的因子と防御因子に関するオッズ比(OR)または相対危険度 risk ratio(RR)を**表 2** に示す．

研究方法には観察研究(患者対照研究，後ろ向き研究，前向き研究)と介入研究(実験的研究)とがあり，観察研究ではかなりの数の危険因子・防御因子が抽出され，メタ解析でも有意として認められている．大別すると ① 遺伝的危険因子，② 血管性危険因子，③ 生活習慣関連因子に分けられ，特に後 2 者は後天的要素が主であるため，介入可能性への期待が大きくなっている．介入の方法としては血管性危険因子に関しては薬物療法と食事・運動等の非薬物療法が関係し，生活習慣関連因子に関しては大部分が非薬物療法である．しかしながら，現在までのところ薬物・非薬物を問わず，介入研究で確実な予防効果を証明されたものはない．この原因として，① 非薬物療法は RCT が原理的・倫理的に不可能であ

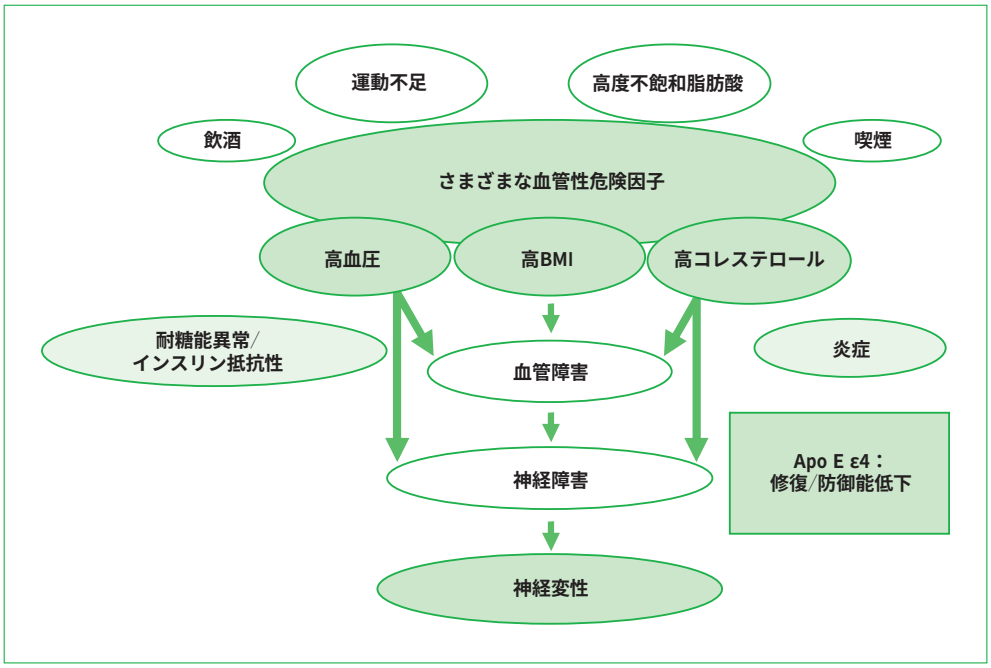

図 1　Alzheimer 病発症の過程（仮説）

〔Kivipelto M, Solomon A. Alzheimer's disease—the ways of prevention. J Nutr Health Aging. 2008: 12(1): 89S-94S. より一部改変〕

表 1　*ApoE* ε4，ε2 による Alzheimer 病発症への影響

遺伝子型	オッズ比（95% CI）
ε3/ε3	1.0［ref］
Single ε4	3.2（2.9〜3.5）
ε4/ε4	11.6（8.9〜15.4）
ε2/ε3	0.6（0.5〜0.8）

注意）将来の予測としての ApoE テストは無意味である．

〔Hsiung GY, Sadovnick AD. Genetics and dementia: risk factors, diagnosis, and management. Alzheimers Dement. 2007; 3(4): 418-427. より一部改変〕

る場合が多いこと，② これまでに行われた単一薬物による介入（女性ホルモン補充療法，抗炎症薬，HMG-CoA 還元酵素阻害薬）はすべて無効ないしは有害であった点等より，予防に対しては総合的なアプローチが必要であることが示されているが，その方法および証明法がまだ確立していないことが挙げられる．また，対象となる年齢が人生のどの段階にあるかという点も重要で，例えば血管性危険因子のほとんどは 40〜65 歳までの中年期で証明されているが，高齢者を対象として調査すると危険性が有意でなくなってしまう現象が高血圧や糖尿病で報告されている．すなわち，生活指導にあたっては中年期では厳密に管理し，高齢者では緩くする必要がある．

表 2　Alzheimer 病の後天的危険因子と防御因子

因子	リスク（95% CI）
低学歴（教育歴なし対 3 年以上）	OR 11.7（2.4〜57.1）[10]
頭部外傷の既往（患者対照試験 15 のメタ分析）	OR 1.58（1.21〜2.06）[11]
高ホモシステイン血症	RR 1.4（1.1〜1.9）[12]
糖尿病	RR 1.3（0.9〜2.1）[13] RR 1.65（1.10〜2.47）[14]
収縮期高血圧	RR 1.5（1.0〜2.3）[15] OR 2.3（1.0〜5.5）[16]
高コレステロール血症＞6.5 mmol/L（＝251 mg/dL）	RR 2.1（1.0〜4.4）[16] RR 3.1（1.2〜8.5）[17]
適量の飲酒 ワイン　250〜500 mL/日対少量ないし過剰摂取	RR 0.53（0.3〜0.95）[18]
身体運動 （全く運動をしない群に比して）	RR 0.5（0.28〜0.90）[19] RR 0.55（0.34〜0.88）[20] RR 0.69（0.5〜0.96）[21]
喫煙（現在の）	RR 1.74（1.21〜2.50）[22] RR 1.99（1.33〜2.98）[23]
頭部外傷（中程度） （重度）	HR 2.32（1.04〜5.1）[24] HR 4.51（1.77〜11.47）[24]
教育歴　15 年以上対 12 年未満	RR 0.48（0.27〜0.84）[25]
スタチン	RR 0.82（0.46〜1.46）[26] HR 1.19（0.35〜2.96）[27]

OR＝odds ratio, RR＝risk ratio, HR＝hazard ratio
Statin＝3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A（HMG-CoA）reductase inhibitors
〔Scalco MZ, van Reekum R. Prevention of Alzheimer disease. Encouraging evidence. Can Fam Physician. 2006; 52: 200-207. および Patterson C, Feightner JW, Garcia A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. CMAJ. 2008; 178(5): 548-556. より一部改変〕

いずれにせよ，AD を根治させる薬物がない現状では，総合的な生活習慣の改善を中心とした非薬物療法は安全性も高く，AD の予防，進行抑制のうえで最も有力になっている[1-7]．

文献

1) Coley N, Andrieu S, Gardette V, et al. Dementia prevention: methodological explanations for inconsistent results. Epidemiol Rev. 2008; 30: 35-66.
2) Scalco MZ, van Reekum R. Prevention of Alzheimer disease. Encouraging evidence. Can Fam Physician. 2006; 52: 200-207.
3) Patterson C, Feightner JW, Garcia A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. CMAJ. 2008; 178(5): 548-556.
4) Stozicka Z, Zilka N, Novák M. Risk and protective factors for sporadic Alzheimer's disease. Acta Virol. 2007; 51(4): 205-222.
5) Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, et al. Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. Expert Rev Neurother. 2008; 8(1): 133-158.

6) Pope SK, Shue VM, Beck C. Will a healthy lifestyle help prevent Alzheimer's disease? Annu Rev Public Health. 2003; 24: 111-132.
7) Weih M, Witfang J, Kornhuber J. Non-pharmacologic intervention of Alzheimer's disease: nutritional and life-style risk factors. J Neural Transm. 2007; 114(9): 1187-1197.
8) Kivipelto M, Solomon A. Alzheimer's disease—the ways of prevention. J Nutr Health Aging. 2008; 12(1): 89S-94S.
9) Hsiung GY, Sadovnick AD. Genetics and dementia: risk factors, diagnosis and management. Alzheimers Dement. 2007; 3(4): 418-427.
10) De Ronchi D, Fratiglioni L, Rucci P, et al. The effect of education on dementia occurrence in an Italian population with middle to high socioeconomic status. Neurology. 1998; 50(5): 1231-1238.
11) Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, et al. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003; 74(7): 857-862.
12) Sheehan B, Fazel S. Elevated plasma total homocysteine levels increased the risk for dementia in the elderly. ACP J Club. 2002; 137(2): 76.
13) Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. Neurology. 2004; 63(7): 1181-1186.
14) Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. Arch Neurol. 2004; 61(5): 661-666.
15) Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. Arch Neurol. 2003; 60(2): 223-228.
16) Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ. 2001; 322(7300): 1447-1451.
17) Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. Neuroepidemiology. 1998; 17(1): 14-20.
18) Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, et al. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. J Nutr Health Aging. 2004; 8(3): 150-154.
19) Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. Arch Neurol. 2001; 58(3): 498-504.
20) Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, et al. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. Am J Epidemiol. 2005; 161(7): 639-651.
21) Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. Am J Epidemiol. 2002; 156(5): 445-453.
22) Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. Neurology. 1999; 52(1): 78-84.
23) Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, et al. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. Addiction. 2002; 97(1): 15-28.
24) Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, et al. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. Neurology. 2000; 55(8): 1158-1166.
25) Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. Arch Neurol. 2002; 59(11): 1737-1746.
26) Li G, Higdon R, Kukull WA, et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. Neurology. 2004; 63(9): 1624-1628.
27) Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, et al. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. Arch Gen Psychiatry. 2005; 62(2): 217-224.
28) Scalco MZ, van Reekum R. Prevention of Alzheimer disease. Encouraging evidence. Can Fam Physician. 2006; 52(2): 200-207.
29) Patterson C, Feightner JW, Garcia A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. CMAJ. 2008; 178(5): 548-556.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2008 年 12 月 24 日）

((((((“Epidemiologic Studies”［MH］)) OR (risk))) AND ((((“Dementia/prevention and control”［MAJR］))OR(“Dementia/etiology”［MAJR］))))AND(“Meta-Analysis”［PT］OR “Practice Guideline”［PT］OR Review［PT］)＝885 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

A．予防

CQ 4A-2

降圧薬は認知症予防に有効か

推奨

中年期(40～65 歳)の高血圧は高齢期(65 歳以降)の認知症ないし Alzheimer 病(AD)の危険因子になっているため積極的に治療すべきであるが，高齢期の高血圧と認知症との関連は明確ではなく，高齢期における降圧目標は定まっていない(**グレード C1**)．

背景・目的

高血圧と AD との関連は危険因子の中で強いものであり，また治験のやりやすさから，降圧薬による認知症予防の介入試験がランダム化比較試験(RCT)で行われている．

解説・エビデンス

多くの縦断研究の結果は中年期の高血圧が高齢期の認知症[1-5]あるいは認知機能低下[6-9]の危険因子であることを示している．関係がないとした報告は極めて少ない．一方，高齢期の高血圧に関しては，危険因子とするもの[10]，防御因子とするもの[11]，無関係とするもの[12]等結果が錯綜している．中年期には血圧の管理を厳密にし，高齢期では管理を緩める必要が示されている．

薬物治療に関しては RCT による複数の大規模試験が行われている[13-16]．このうち Systolic Hypertension in Europe(Syst-Eur)[13]ではカルシウム拮抗薬の nitrendipine を 60 歳以上の高齢者に 2 年間投与したところ，プラセボ群では認知症の発症が 1,000 人当たり 7.7 人であるのに比して実薬群では 3.8 人に減少していた(RR＝0.47, 95%CI＝0.28～0.78；RR は相対危険度 risk ratio，CI は信頼区間 confidence interval)．剖検データはないが認知症は臨床的には AD と診断された．この報告は AD が降圧薬で予防できると大いに期待させたが，その後実薬による追跡調査では有意差はさほど明確ではなくなった[17]．Perindopril Against Recurrent Stroke Study(PROGRESS)[14]では脳梗塞の既往のあるものに限って認知症を予防したが，AD とは関係がなかった．他の Systolic Hypertension in the Elderly Program(SHEP)[15]，Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)[16]があるがいずれも効果は認められなかった．

結論として，脳卒中の既往のある患者に限ると，降圧療法が認知症発症あるいは認知機能低下を防ぐ可能性があるが，脳卒中の既往のない一般人の場合には降圧薬が AD を予防することは証明されていない．また，カルシウム拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)，アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)のいずれがよいのかも不明である．

文献

1) Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, et al. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. J Am Geriatr Soc. 2003; 51(3): 410-414.
2) Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ. 2001; 322(7300): 1447-1451.
3) Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. Neurobiol Aging. 2000; 21(1): 49-55.
4) Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. Neurology. 2005; 64(2): 277-281.
5) Wu C, Zhou D, Wen C, et al. Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian County, China. Life Sci. 2003; 72(10): 1125-1133.
6) Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. Am J Epidemiol. 1993; 138(6): 353-364.
7) Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. The association between low diastolic blood pressure in middle age and cognitive function in old age. A population-based study. Age Ageing. 2000; 29(3): 243-248.
8) Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA. 1995; 274(23): 1846-1851.
9) Swan GE, Carmelli D, Larue A. Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. Stroke. 1998; 29(11): 2334-2340.
10) Li G, Rhew IC, Shofer JB, et al. Age-varying association between blood pressure and risk of dementia in those aged 65 and older: a community-based prospective cohort study. J Am Geriatr Soc. 2007; 55(8): 1161-1167.
11) Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, et al. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. Arch Neurol. 2001; 58(10): 1640-1646.
12) Borenstein AR, Wu Y, Mortimer JA, et al. Developmental and vascular risk factors for Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2005; 26(3): 325-334.
13) Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe(Syst-Eur)trial. Lancet. 1998; 352(9137): 1347-1351.
14) Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al; PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med. 2003; 163(9): 1069-1075.
15) Applegate WB, Pressel S, Wittes J, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. Arch Intern Med. 1994; 154(19): 2154-2160.
16) Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly(SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens. 2003; 21(5): 875-886.
17) Collins R, MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. Lancet. 2001; 357(9253): 373-380.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 23 日)

Dementia/prevention and control[MH]AND("antihypertensive agents"[MH]OR("antihypertensive"[ALL]AND "agents"[ALL])OR "antihypertensive agents"[ALL]OR "antihypertensive agents"[Pl])=59 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

A．予防

CQ 4A-3

糖尿病治療薬は認知症予防に有効か

推奨

糖尿病は認知症〔Alzheimer 病(AD)，血管性認知症(VaD)，混合性認知症〕の危険因子である．特に中年期においては厳密な治療を要する(**グレード C1**)．

背景・目的

多くの観察研究の結果により，糖尿病は AD，VaD，混合性認知症等の危険因子であり，対照の約 1.5 倍発症率を高めることが明らかにされている．しかし，糖尿病の場合にはランダム化比較試験(RCT)は不可能であるため，AD の直接的な危険因子なのかあるいは血管性危険因子を介して関連しているのか不明である．また，中年期の糖尿病が高齢期での認知症に関連していることを示す結果がほとんどであり，高血圧の場合と同様に高齢者における糖尿病と認知症との関連は明確ではない．

解説・エビデンス

糖尿病が認知症の危険因子であることは複数のメタ分析で認められている[1-3]．Biessels らは質の高い 14 の縦断研究をメタ分析し，糖尿病は認知症(AD，VaD，混合性認知症)の危険因子であることは確認できるが，血糖コントロールの程度，大血管病変，小血管病変のいずれが関係しているかについては結論が出ないとしている[3]．

AD に限局した縦断研究では，25～30 年の長期にわたる追跡で中年期の糖尿病が高齢期の AD の危険因子になっていることが本邦とイスラエルから報告されている[4,5]．しかし，中年期の糖尿病が AD の発症とは無関係とする報告もある[6]．また，高齢期の糖尿病は AD とは関連しないとの報告が多い[7-12]．

インスリンが AD の危険因子になっているとの報告があるが[10,13]，インスリンそのものが悪影響を及ぼすのか，あるいはインスリンを使わざるを得ないほど糖尿病が重症である点が問題なのかは不明である．また肥満，インスリン抵抗性，高インスリン血症等，糖尿病に関連する病態と AD との関連が注目を集めているが，まだ研究段階である．

文献

1) Allen KV, Frier BM, Strachan MW. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. Eur J Pharmacol. 2004; 490(1-3): 169-175.
2) Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. Diabetologia. 2005; 48(12): 2460-2469.

3) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol. 2006; 5(1): 64–74.
4) Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, et al. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. J Am Geriatr Soc. 2003; 51(3): 410–414.
5) Schnaider Beeri M, Goldbourt U, Silverman JM, et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. Neurology. 2004; 63(10): 1902–1907.
6) Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. Neurology. 1999; 52(5): 971–975.
7) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. Neurology. 1995; 45(6): 1161–1168.
8) MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. Dement Geriatr Cogn Disord. 2002; 14(2): 77–83.
9) Hassing LB, Johansson B, Nilsson SE, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for vascular dementia, but not for Alzheimer's disease: a population-based study of the oldest old. Int Psychogeriatr. 2002; 14(3): 239–248.
10) Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. Am J Epidemiol. 2001; 154(7): 635–641.
11) Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. Neurology. 2004; 63(7): 1181–1186.
12) Katzman R, Kang D, Thomas R. Interaction of apolipoprotein E epsilon 4 with other genetic and non-genetic risk factors in late onset Alzheimer disease: problems facing the investigator. Neurochem Res. 1998; 23(3): 369–376.
13) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. Neurology. 1999; 53(9): 1937–1942.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2008 年 12 月 24 日）
（“Dementia/prevention and control”［MH］AND（“Diabetes Mellitus”［MH］OR “Metabolic Diseases”［MH］OR “Insulin Resistance”［MH］））＝87 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

A．予防

CQ 4A-4

高コレステロール血症治療薬は認知症予防に有効か

推奨

多くの観察研究では中年期の高コレステロール血症が高齢期の Alzheimer 病（AD）の危険因子になっており，中年期には 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A（HMG-CoA）reductase inhibitors（スタチン）等による血清脂質の厳格なコントロールが望ましい．高齢者では高コレステロール血症と AD との関連性が明確でなく，高齢者におけるスタチンの投与には慎重を要する（**グレードなし**）．

背景・目的

スタチンに関しては 2 つの大規模なランダム化比較試験（RCT）が行われ，いずれも実薬とプラセボとの間に有意差はなかった．

解説・エビデンス

動物実験等でコレステロールによるアミロイド β 蛋白の凝集亢進が示されコレステロールと AD との関連が注目されている．また多くの観察研究では中年期の高コレステロール血症が高齢期の AD の危険因子になっていることが示された[1-3]．しかし，この結果を否定する疫学調査の結果もあり[4,5]，さらには，高齢者においては血清コレステロール値が高いほど AD になりにくいとの報告[6-10]も複数あるため，特に高齢者においてはスタチンの投与は慎重を要する．

初期の後ろ向き研究ではスタチンの AD 予防作用が報告されたが[11,12]，その後の 2 つの大規模な RCT による介入試験では予防効果が否定された[13,14]．Shepherd らは血清総コレステロール値が 154.7～348.0 mg/dL で 70～80 歳までの男女 6,000 人にプラバスタチン（40 mg/日）を 3.2 年間投与したが認知機能に対しては実薬とプラセボに有意差はなかった[13]．Heart Protection Study Collaborative Group の報告では血清コレステロール値が 135.3 mg/dL 以上の 40～80 歳の男女 20,000 人に対し，シンバスタチンを 40 mg/日投与し平均 5 年間追跡したが，認知機能に関しては実薬群とプラセボ群に認知症の発症頻度に有意差はなかった[14]．また，いずれの報告においても，介入開始時の血清総コレステロール値の高低には関連しなかった．

現在のところスタチンが AD を予防する証拠はないと結論付けられている[15]．

文献

1）Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. Neurology. 2005; 64(2): 277-281.

2) Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. Neurology. 2004; 63(10): 1882-1891.
3) Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ. 2001; 322(7300): 1447-1451.
4) Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. Arch Intern Med. 2003; 163(9): 1053-1057.
5) Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. Neurology. 2001; 56(1): 42-48.
6) Mielke MM, Zandi PP, Sjögren M, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. Neurology. 2005; 64(10): 1689-1695.
7) Li G, Shofer JB, Kukull WA, et al. Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. Neurology. 2005; 65(7): 1045-1050.
8) Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, et al. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. Arch Neurol. 2004; 61(5): 705-714.
9) Scacchi R, De Bernardini L, Mantuano E, et al. DNA polymorphisms of apolipoprotein B and angiotensin Ⅰ-converting enzyme genes and relationships with lipid levels in Italian patients with vascular dementia or Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 1998; 9(4): 186-190.
10) Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. BMJ. 1997; 315(7115): 1045-1049.
11) Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et al. Statins and the risk of dementia. Lancet. 2000; 356(9242): 1627-1631.
12) Wolozin B, Wang SW, Li NC, et al. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. BMC Med. 2007; 5: 20.
13) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002; 360(9346): 1623-1630.
14) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002; 360(9326): 7-22.
15) Scott HD, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (4): CD003160.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 24 日)
(Dementia/prevention and control[MH]AND("antilipaemic agents"[ALL]OR "antilipemic agents"[MH] OR("antilipemic"[ALL]AND "agents"[ALL])OR "antilipemic agents"[ALL]OR "antilipemic agents" [PA]))=110 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

A．予防

CQ 4A-5

運動は認知症ないし Alzheimer 病（AD）の発症予防に有効か

推奨

多くの観察研究において定期的な運動 physical activity が高齢者の認知症や AD の予防，あるいは高齢者の認知機能の低下を抑制するとの結果が出ており積極的に推奨すべきである（**グレード B**）．また，すでに発症した AD の進行を抑制する二次予防にも効果があるとの報告も出ている．

背景・目的

多くの観察研究が，定期的な運動は認知症，AD，あるいは高齢者の認知機能の低下を予防することを示している．しかし，運動は認知症とは無関係とする報告もある．また，ランダム化比較試験（RCT）による介入研究が乏しいこともあり，どのような運動をどの程度の頻度でどのような強度で行うべきか，AD を特異的に予防するかについては結論が出ていない．しかし，運動は高齢者の認知機能の維持や生活の質（QOL）の向上に有用かつ安全であり，推奨される．なお，中年期の運動と高齢期の認知症との関連性はまだ明確にされていない．

解説・エビデンス

活動的なライフスタイルの維持は晩年の認知機能に関連し，全般的な身体活動が生物学的な老化を予防する．運動による AD の予防機序としては脳血流量の改善，血圧の低下，血清脂質の低下，血小板凝集能の抑制，神経成長因子の増加，肥満の抑制等が推定されている．また，歩行には心臓死の予防，総死亡率の減少，骨粗鬆症の予防等の効果がある．

観察研究では定期的な運動は認知症や AD を予防する[1-4]，あるいは高齢者の認知機能の維持に有効[5-8]との結果が出ている．

カナダの報告[1]では，5 年間追跡したところ，歩行より強い程度の運動を週 3 回以上行う群はこれ以下の群に比して AD および血管性認知症になる率が低かった．ハワイの 7 年間にわたる日系男性の調査では，1 日に 0.25 マイル（400 m）以下の歩行群では 2 マイル（3,200 m）以上の群に比して 1.8 倍 AD に罹患しやすかった[2]．Yaffe らは 5,925 人の 65 歳以上の地域在住の女性を 6～8 年間追跡し，歩行距離とカロリー消費を 4 分位に分割すると，最高の群は最低の群に比して各々 34%，26%認知症になる比率が低かった[8]．以上の結果から毎日 30～50 分程度の散歩が最も有効である．

しかし，運動と認知症や認知機能の低下との関連を否定する報告もある[9-12]．また，比較的厳密に無作為化された介入研究が 2 論文[13,14]発表されているが，いずれも高齢者の日常生活動作や QOL の改善には効果があったが，認知機能自体への効果はなかった．介入

研究の難しさが示されている.

文献

1) Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. Arch Neurol. 2001; 58(3): 498–504.
2) Abbott RD, White LR, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. JAMA. 2004; 292(12): 1447–1453.
3) Karp A, Paillard-Borg S, Wang HX, et al. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006; 21(2): 65–73.
4) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. Neurology. 1995; 45(6): 1161–1168.
5) Bosma H, van Boxtel MP, Ponds RW, et al. Engaged lifestyle and cognitive function in middle and old-aged, non-demented persons: a reciprocal association? Z Gerontol Geriatr. 2002; 35(6): 575–581.
6) Albert MS, Jones K, Savage CR, et al. Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur studies of successful aging. Psychol Aging. 1995; 10(4): 578–589.
7) Carmelli D, Swan GE, LaRue A, et al. Correlates of change in cognitive function in survivors from the Western Collaborative Group Study. Neuroepidemiology. 1997; 16(6): 285–295.
8) Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, et al. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. Arch Intern Med. 2001; 161(14): 1703–1708.
9) Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2004; 85(10): 1694–1704.
10) Broe GA, Creasey H, Jorm AF, et al. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption. Aust N Z J Public Health. 1998; 22(5): 621–623.
11) Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF, et al. Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. J Am Geriatr Soc. 1995; 43(5): 485–490.
12) Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, et al. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. J Am Geriatr Soc. 2003; 51(4): 459–465.
13) Oken BS, Zajdel D, Kishiyama S, et al. Randomized, controlled, six-month trial of yoga in healthy seniors: effects on cognition and quality of life. Altern Ther Health Med. 2006; 12(1): 40–47.
14) Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. Nature. 1999; 400(6743): 418–419.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 24 日)

((“Dementia”[MAJR]OR“Cognition”[MAJR])AND(“Sports”[MH]OR“Exercise”[MH]OR“Exercise Therapy”[MH]OR“Physical Fitness”[MH]OR“physical activity”)AND(risk OR longitudinal OR prospective OR cohort))=243 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

検索外 7 件

A．予防

CQ 4A-6

社会参加・余暇活動・精神活動は認知症・Alzheimer 病（AD）の予防や高齢者の認知機能低下の予防に効果があるか

推奨

多くの観察研究では社会参加，余暇活動，精神活動は認知症・AD の予防や高齢者の認知機能低下の予防に効果があることが示されている．介入研究の困難さからエビデンスレベルとしては低い．しかし，安全性の面からも一般臨床での患者指導の面からも有用である（**グレード C1**）．

背景・目的

多くの観察研究で，社会参加，余暇活動，精神活動は認知症・AD の予防や高齢者の認知機能低下の予防に効果があることが示されている．しかし，ランダム化比較試験（RCT）による証明は困難であり，実際に AD に限定的に効果を示しているかは証明されていない．また，余暇活動や社会参加は身体活動や言語活動，知的刺激，感動等，複合的な要素を持っており，実際にはどの要素が有効なのか特定することは困難である．

解説・エビデンス

社会参加，余暇活動，精神活動に関しては 3 つの総説[1-3]があり，いずれも認知機能の維持への効果を認めているが，積極的な社会参加を重視する報告[1]と，身体活動を重視する報告[2,3]に分かれている．どちらも RCT がないため AD との関連は見出せていない．

観察研究では社会参加が積極的なほど認知症や AD の発症率が下がり[4,5]，高齢者の認知機能の低下を抑える[6,7]ことが報告されている．余暇活動としては旅行，編み物，ボードゲーム，園芸，コンサート，劇場見学，家族内交流，レストランでの食事等さまざまな項目が認知症や認知機能低下の予防に有効として挙げられている[5,8-11]．しかし，AD との関連は明らかにされていない．精神活動が活発なほど認知症の発症や認知機能の低下に対してなんらかの効果を持つと報告されている[12-15]．

介入研究では精神活動に対して認知訓練を行った報告があるが，方法的な限界（認知訓練法，参加人数，期間，評価尺度の不統一）のため長期的な効果や認知症の予防効果については結論が得られていない[16,17]．

文献

1）Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. Lancet Neurol. 2004; 3(6): 343-353.
2）Lautenschlager NT, Almeida OP. Physical activity and cognition in old age. Curr Opin Psychiatry.

2006; 19(2): 190-193.
3) Rolland Y, Abellan van Kan G, Vellas B. Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. J Am Med Dir Assoc. 2008; 9(6): 390-405.
4) Karp A, Paillard-Borg S, Wang HX, et al. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006; 21(2): 65-73.
5) Scarmeas N, Levy G, Tang MX, et al. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. Neurology. 2001; 57(12): 2236-2242.
6) Bosma H, van Boxtel MP, Ponds RW, et al. Engaged lifestyle and cognitive function in middle and old-aged, non-demented persons: a reciprocal association? Z Gerontol Geriatr. 2002; 35(6): 575-581.
7) Barnes LL, Mendes de Leon CF, Wilson RS, et al. Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. Neurology. 2004; 63(12): 2322-2326.
8) Menec VH. The relation between everyday activities and successful aging: a 6-year longitudinal study. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2003; 58(2): S74-82.
9) Richards M, Hardy R, Wadsworth ME. Does active leisure protect cognition? Evidence from a national birth cohort. Soc Sci Med. 2003; 56(4): 785-792.
10) Ghisletta P, Bickel JF, Lövdén M. Does activity engagement protect against cognitive decline in old age? Methodological and analytical considerations. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2006; 61(5): P 253-261.
11) Arbuckle TY, Maag U, Pushkar D, et al. Individual differences in trajectory of intellectual development over 45 years of adulthood. Psychol Aging. 1998; 13(4): 663-675.
12) Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. N Engl J Med. 2003; 348(25): 2508-2516.
13) Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, et al. Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. Neurology. 2002; 59(12): 1910-1914.
14) Wilson RS, Mendes de Leon CF, Barnes LL, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. JAMA. 2002; 287(6): 742-748.
15) Calero MD, Navarro E. Cognitive plasticity as a modulating variable on the effects of memory training in elderly persons. Arch Clin Neuropsychol. 2007; 22(1): 63-72.
16) Neely AS, Bäckman L. Effects of multifactorial memory training in old age: generalizability across tasks and individuals. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 1995; 50(3): P 134-140.
17) Calero MD, Navarro E. Cognitive plasticity as a modulating variable on the effects of memory training in elderly persons. Arch Clin Neuropsychol. 2007; 22(1): 63-72.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 24 日)
((((((“Dementia”[MAJR]OR “Cognition”[MAJR]OR “Cognition Disorders”[MAJR]))AND(“memory training”OR “Leisure Activities”[MH])))AND(“Epidemiologic Studies”[MH])))OR(((((“Dementia”[MAJR] OR “Cognition”[MAJR] OR “Cognition Disorders”[MAJR])) AND (“memory training”OR “Leisure Activities”[MH])))AND(“Clinical Trial”[PT]OR Review[PT]))=366 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.
検索外 8 件

A．予防

CQ 4A-7

認知症と関連する食事因子はあるか

推奨

食事は生物としてのヒトの基本であり，健康や疾患に関連している．健康な生活を送るうえでは食事栄養は必須である．観察研究では栄養と認知症との関連を示す膨大な知見が集積されてきている．しかし，特定の栄養素，食物，あるいは食事パターンと，認知症・Alzheimer 病(AD)の発症予防や，認知症の進行の抑制を示す確定的な結果は得られていない(**グレード C1**)．

背景・目的

AD では酸化ストレスとの関連としてビタミン C やビタミン E 等の抗酸化物，血清総ホモシステインの高値との関連で葉酸やビタミン B 群(B_{12}, B_6)などが古くから注目され，AD との関連を示す観察研究が多数なされてきた．これらの要素的な微量物質は介入試験が行いやすく，一部にはランダム化比較試験(RCT)も行われた．しかし，単一の栄養素，または複数の栄養素(マルチビタミンカクテル等)が認知症や AD を明確に予防するという証拠は得られていない．これらの結果から栄養素は食品から摂取しなければならず，サプリメントは無効とされている．また，サプリメントとしての投与で特に脂溶性ビタミン(ビタミン E，ベータカロテン等)の大量の単独投与は癌，心筋梗塞を含めあらゆる死亡原因をも高めることが明らかになっているため禁忌である[1]．

野菜・果物や魚が AD の予防には重要な食品として注目されてきている．このような食品を基本にした食生活を一生続ける必要があるが，中年期はどちらかというとメタボリックシンドロームを抑える食生活を目指し，高齢期では低栄養による脆弱性のほうが問題となるためむしろさまざまな食品を積極的に摂るように心がけたほうがよい．

最近は食品よりも食事全体のパターン(例えば地中海食など)が AD の予防に重視されるようになってきた．しかし，複雑な調査を行おうとすればするほど RCT は困難となっており証明は困難である．

解説・エビデンス

1．総説

栄養と認知症・AD との関連については 2 つの大きな総説がある[2,3]．2004 年の Luchsinger らの総説の結論は抗酸化物，ホモシステインに関連するビタミン，脂肪酸が AD に関連するが証拠は不十分とした[2]．2007 年の Gillette Guyonnet らの総説の結論は葉酸とビタミン B_{12}(ホモシステインに関連)が認知機能の低下を抑える可能性があり，これと複数の抗酸化物をバランスよく摂取することが必要であるとした[3]．しかし，Cochrane Data-

base の総説では葉酸±ビタミン B_{12}・ビタミン B_6の有効性はすべて否定している[4,5].

2．観察研究

1）ホモシステイン関係

高ホモシステイン血症が認知症・AD[6]または認知機能低下[7]に関連するとの報告が多いが，否定する報告[8]もある．同じく，葉酸，ビタミン B_{12}，ビタミン B_6の防御作用についても，AD の予防に対して肯定的な論文と否定的な論文数はほぼ同数である．

2）抗酸化物

ビタミン C，ビタミン E，ベータカロテン，フラボノイド，セレン等の抗酸化物の摂取量を単独あるいはさまざまな組み合わせで検討した報告も多いが，AD の予防に対して肯定的な論文[9-11]と否定的な論文[12,13]数はほぼ同数である．

3）脂質

多価不飽和脂肪酸(n-6 系と n-3 系の総和)の摂取が認知症の発症と逆相関するとの報告がある[14-16]．一価不飽和脂肪酸(オレイン酸)の有効性を認めた報告もある[15]．しかし，Rotterdam の大規模調査[17]では飽和脂肪酸，トランス型不飽和脂肪酸，コレステロール，多価不飽和脂肪酸，一価不飽和脂肪酸の摂取量と AD との関連は認められていない．

4）野菜・果物

エビデンスレベルの高い 2 つの論文[18,19]で防御作用が認められており，これを否定する報告はない．2 つの論文とも抗酸化物(ビタミン C とビタミン E)は食物から摂らなければ効果はなく，サプリメントは無効としている．

5）魚

魚の摂取が AD を予防するというエビデンスレベルの高い複数の報告がある[18-21]．しかし IANA Task Force[2]による前方視研究の 15 論文(1997～2006)の厳密な検討では魚の予防作用についてはまだ証拠が不十分としている．

6）地中海食

魚，野菜・果物，穀類，線維食品，ワインを中心とした地中海食が予防作用を認めるとの報告[22]があり，さらにはメタ解析でも予防効果が報告されている[23]．食事パターンの重要性が注目されており，今後このような研究がさらに発展するものと期待される．

3．介入研究

「1．総説」の項で述べたごとく，抗酸化物とホモシステイン関連ビタミンによる介入研究が多いが確実なものはない．

文献

1）Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007; 297(8): 842-857.

2）Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2004; 3(10): 579-587.

3）Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, et al. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. J Nutr Health Aging. 2007; 11(2): 132-152.

4）Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia.

Cochrane Database Syst Rev. 2003; (4): CD004514.
5) Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B6 on cognition. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (4): CD004393.
6) Haan MN, Miller JW, Aiello AE, et al. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. Am J Clin Nutr. 2007; 85(2): 511-517.
7) Dufouil C, Alpérovitch A, Ducros V, et al. Homocysteine, white matter hyperintensities, and cognition in healthy elderly people. Ann Neurol. 2003; 53(2): 214-221.
8) Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al. Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease. Neurology. 2004; 62(11): 1972-1976.
9) Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. JAMA. 2002; 287(24): 3223-3229.
10) Wengreen HJ, Munger RG, Corcoran CD, et al. Antioxidant intake and cognitive function of elderly men and women: the Cache County Study. J Nutr Health Aging. 2007; 11(3): 230-237.
11) Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, et al; Cache County Study Group. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. Arch Neurol. 2004; 61(1): 82-88.
12) Corrada MM, Kawas CH, Hallfrisch J, et al. Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Alzheimers Dement. 2005; 1(1): 11-18.
13) Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, et al. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. Am J Epidemiol. 2004; 159(10): 959-967.
14) Laitinen MH, Ngandu T, Rovio S, et al. Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006; 22(1): 99-107.
15) Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, et al. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. Neurobiol Aging. 2006; 27(11): 1694-1704.
16) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol. 2003; 60(2): 194-200.
17) Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Diet and risk of dementia: does fat matter?: the Rotterdam Study. Neurology. 2002; 59(12): 1915-1921.
18) Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. Neurology. 2007; 69(20): 1921-1930.
19) Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, et al. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. BMJ. 2002; 325(7370): 932-933.
20) Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. Ann Neurol. 1997; 42(5): 776-782.
21) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol. 2003; 60(7): 940-946.
22) Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. Ann Neurol. 2006; 59(6): 912-921.
23) Burgener SC, Buettner L, Coen Buckwalter K, et al. Evidence supporting nutritional interventions for persons in early stage Alzheimer's disease(AD). J Nutr Health Aging. 2008; 12(1): 18-21.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 24 日)
(((“food and beverages”[MH]OR(“food”[ALL]AND “beverages”[ALL])OR “food and beverages”[ALL]))AND(“dementia”[MH]OR “dementia”[ALL]))AND(“risk factors”[MH]OR(“risk”[ALL]AND “factors”[ALL])OR “risk factors”[ALL])＝113 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

CQ 4A-8

適度な飲酒は認知機能の低下や Alzheimer 病（AD）の予防に有効か

推奨

適度の飲酒者は non-drinker あるいは過剰飲酒者に比して認知症あるいは AD になりにくいことが主として複数の欧米の疫学調査で報告されているが，ランダム化比較試験（RCT）による証明は不可能である．適度の飲酒は健康を増進すると思われるが，飲めない人が飲酒を無理に始めることは推奨できない．また，欧米人で得られている“適量”が，日本人ではどの程度に該当するのかについても明らかではない（**グレード C1**）．

背景・目的

アルコールは神経毒であり，大量摂取は脳の萎縮をもたらす．しかし，適度な量では血管性認知症 vascular dementia（VaD），あるいは AD を予防することが報告されている．Larrieu らの報告では認知症のない 2,950 人を 8 年間追跡し，ワインを 1 日あたり 250～500 mL 飲用する群は non-drinker あるいは 500 mL 以上飲用する群に比して認知症あるいは AD に最もなりにくく，VaD では RR＝0.56（95% CI＝0.36～0.92），AD では RR＝0.53（95% CI＝0.30～0.95）であった[1]（RR は相対危険度 risk ratio，CI は信頼区間 confidence interval）．

解説・エビデンス

アルコールの予防作用については同様な観察研究報告が多数あり[2-11]，この結果を否定する論文はほとんどない．

Letenneur の総説によれば適度の飲酒は AD および VaD ともに予防し，しかもアルコールの種類には関係しないという[12]．しかし，前述のように RCT による証明は不可能である．

文献

1）Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, et al. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. J Nutr Health Aging. 2004; 8(3): 150-154.
2）Bond GE, Burr RL, McCurry SM, et al. Alcohol and cognitive performance: a longitudinal study of older Japanese Americans. The Kame Project. Int Psychogeriatr. 2005; 17(4): 653-668.
3）Cervilla JA, Prince M, Joels S, et al. Long-term predictors of cognitive outcome in a cohort of older people with hypertension. Br J Psychiatry. 2000; 177: 66-71.
4）Mehlig K, Skoog I, Guo X, et al. Alcoholic beverages and incidence of dementia: 34-year follow-up of the prospective population study of women in Goteborg. Am J Epidemiol. 2008; 167(6): 684-691.
5）Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, et al. Alcohol intake and risk of dementia. J Am Geriatr Soc.

2004; 52(4): 540-546.
6) Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, et al. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. Rev Neurol(Paris). 1997; 153(3): 185-192.
7) Simons LA, Simons J, McCallum J, et al. Lifestyle factors and risk of dementia: Dubbo Study of the elderly. Med J Aust. 2006; 184(2): 68-70.
8) Deng J, Zhou DH, Li J, et al. A 2-year follow-up study of alcohol consumption and risk of dementia. Clin Neurol Neurosurg. 2006; 108(4): 378-383.
9) Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, et al. Alcohol intake and risk of dementia. J Am Geriatr Soc. 2004; 52(4): 540-546.
10) Cervilla JA, Prince M, Joels S, et al. Long-term predictors of cognitive outcome in a cohort of older people with hypertension. Br J Psychiatry. 2000; 177: 66-71.
11) Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, et al. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. Rev Neurol(Paris). 1997; 153(3): 185-192.
12) Letenneur L. Risk of dementia and alcohol and wine consumption: a review of recent results. Biol Res. 2004; 37(2): 189-193.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 24 日)
((((“Dementia”[MAJR]OR “Cognition”[MAJR]OR “Cognition Disorders”[MAJR]))AND(“Alcohols”[MAJR]OR “Alcohol Drinking”[MAJR])))AND(“Epidemiologic Studies”[MH]OR “Clinical Trial”[PT]OR “Meta-Analysis”[PT]OR “Practice Guideline”[PT])=187 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.
検索外 6 件

CQ 4B-1

軽度認知障害 mild cognitive impairment（MCI）の診断はどのようにするか

推奨

MCI とは，客観的な記憶障害はあっても全般的な認知機能は正常で，認知症とは言えない状態である．もの忘れの訴えがあり，神経心理検査により，年齢に比して記憶障害が確認され，一般的な認知機能は正常で，日常生活動作 activities of daily living（ADL）は概して正常であって，認知症ではない．したがって診断はこれらを確認することである．最新の MCI 分類は amnestic MCI か non-amnestic MCI かに分け，さらにそれぞれを障害の数によって single domain か multiple domain かに分ける．今のところ，診断手順は示されているが定型の MCI 診断法はない（**グレードなし**）．

背景・目的

MCI とは，Alzheimer 病（AD）等の認知症とは言えないが，知的に正常とも言えない状態を指す．しかしこれを具体的にどう診断すればよいのかは明示されていない．

解説・エビデンス

MCI とは，認知症とも知的に正常とも言えない中間状態を指す．4〜5 の認知領域に注目して個々に評価して診断するが，記憶が中心になる．Petersen による最初の MCI は，記憶障害を中心とする概念であり，もの忘れの訴えがあり年齢・教育年数を制御した記憶テストの得点が低いものの認知症ではない状態を指した[1]．

① もの忘れの訴えがあり，できれば家族や友人によって裏付けられる．

② 神経心理検査により，年齢に比して記憶障害が確認される．

③ 一般的な認知機能は正常である．

④ 家事や仕事等を含めた ADL は概して正常である．

⑤ 認知症ではない．

しかし，このような中間状態とは内容的に多彩であるという意見が相次いだ．そこで最新の MCI 分類は，記憶障害の有無により amnestic MCI か non-amnestic MCI かに分ける[2]．この診断法の流れを**図 1** にまとめた．さらにそれぞれを単一領域の障害か複数領域の障害かによって single domain か multiple domain かに分ける．こうした MCI 概念の変遷に影響を与えた類似概念が他にもあるが，現時点では以上に述べた考え方が主流になっている．

診断に関わる未解決の問題として，以下の 3 点が指摘されている[2]．

① 記憶等の認知機能をどのような評価尺度を用いて評価するのか？

② どのような状態をもって正常と位置付けるのか？

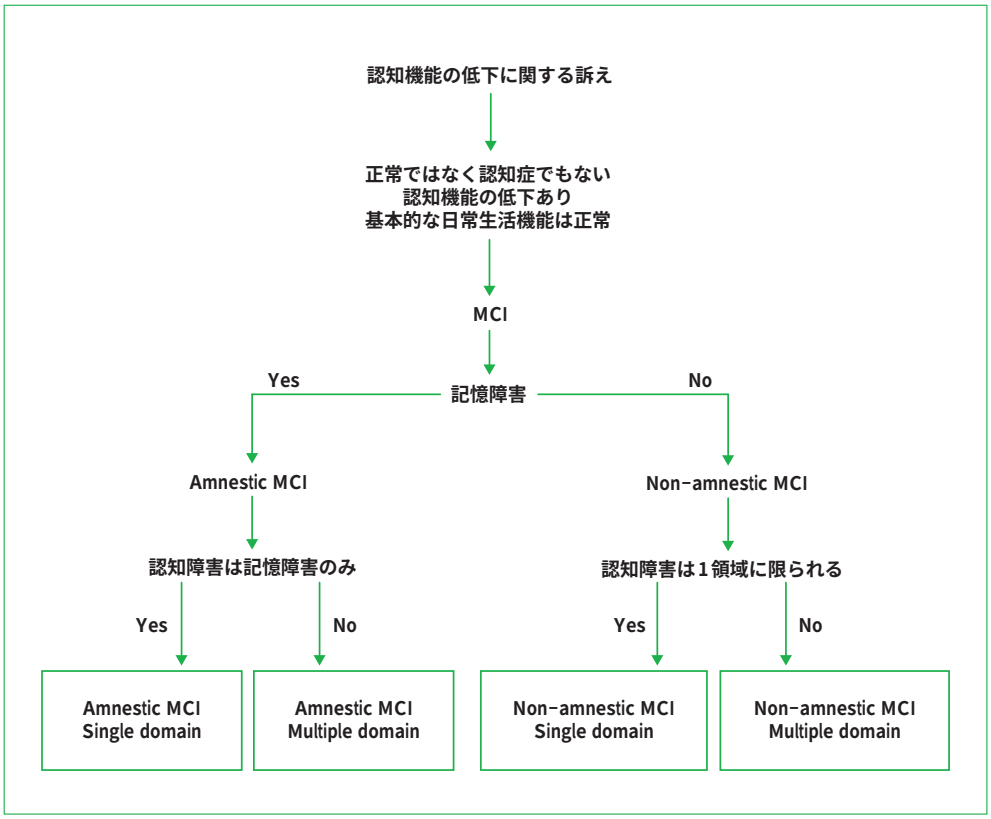

図 1　MCI サブタイプ診断のためのフローチャート

③ 対象は地域住民か，それとも専門クリニックの受診者か？

つまり現時点では，基本的な診断の手順は示されていても定型とされる MCI 診断法はない．

文献

1）Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999; 56(3): 303-308.
2）Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med. 2004; 256(3): 183-194.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2008 年 12 月 15 日）
((“mild cognitive impairment” OR MCI) AND dementia/diagnosis[MH] AND diagnosis/methods[MH])
＝145 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった．

CQ 4B-2

軽度認知障害 mild cognitive impairment（MCI）の概念とその類似概念とはどのようなものか

推奨

MCI とは，本来は記憶障害を中心とする概念であったが，最新の MCI 分類は，記憶障害の有無により amnestic MCI か non-amnestic MCI かに分ける．さらにそれぞれ単一領域の障害か複数領域の障害かによって single domain か multiple domain かに分ける．類似概念に，age-associated memory impairment（AAMI），aging-associated cognitive decline（AACD），cognitive impairment no dementia（CIND），CDR（Clinical Dementia Rating）0.5，mild cognitive disorder（MCD），mild neurocognitive decline（MNCD）等がある（**グレードなし**）．

背景・目的

MCI とは，Alzheimer 病（AD）等の認知症とは言えないが，知的に正常とも言えない状態を指す．最近では認知症の前駆状態を意味する用語と捉えられている．類似の概念もいくつかあって，これらの影響を受けて MCI の概念も変遷を辿った．

解説・エビデンス

MCI とは，認知症とも知的に正常とも言えない中間状態を指す．4～5 の認知領域に注目して個々に評価して診断するが，記憶が中心になる．Petersen による最初の MCI は，記憶障害を中心とする概念であり，もの忘れの訴えがあり年齢・教育年数を制御した記憶テストの得点が低いものの認知症ではない状態を指した[1]．しかし，このような中間状態とは内容的に多彩であるという意見が相次いだ．そこで最新の MCI 分類は，記憶障害の有無により amnestic MCI か non-amnestic MCI かに分ける[2]．さらにそれぞれを単一領域の障害か複数領域の障害かによって single domain か multiple domain かに分ける．このような MCI 概念の変遷に影響を与えた幾つかの類似概念もあるが，現時点ではここに述べた考え方が主流になっている．

特に重要と思われる MCI の類似概念を紹介する．

1．Age-associated memory impairment（AAMI）[3]

これは 1986 年に，米国の国立精神保健研究所のグループによって提唱された．そのエッセンスは，記憶が若年の健常者の平均から 1 SD 以上下回っているという項目にある．しかし加齢に伴う生理的な記憶障害も含まれてしまう危険性が高いとされる．なお，認知症前駆状態を診断するという狙いはこの概念にはあまり盛り込まれていない．

２．Aging-associated cognitive decline（AACD）[4)]

これは国際老年精神医学会のグループによって 1994 年に定義された概念である．これは認知症の前駆期にみられる認知機能障害は，記憶障害に限らないとした点に特徴がある．つまり記憶以外に言語，注意，視空間機能，論理（推論）に注目している．これらの認知領域について，年齢と教育年数を考慮した平均値から 1 SD 以上下回っている場合に障害を疑う．

米国と本邦ではあまり有名でないが，欧州では主流の概念である．昨今の MCI 概念の下位分類の改変は，操作的診断に適したこの AACD を意識してなされたとも言われる．

３．Cognitive impairment no dementia（CIND）[5)]

これはカナダの地域疫学調査（CSHA）に際して開発されたもので，認知機能障害はあっても DSM-Ⅲ-R による認知症は満たさない状態を指す概念である．既述のように DSM による認知症の診断は，早期認知症を捉えきれない．だから CIND とされても実は早期の認知症という例は少なからず存在すると思われる．

４．Clinical Dementia Rating（CDR）0.5[6)]

CDR によって評価されるのは，記憶，見当識，判断力，地域での生活，家庭での生活，介護の状況という 6 つの領域である．各々について障害を「0 なし」「0.5 疑い」「1 軽度」「2 中等度」「3 重度」の 5 段階で判定する．その結果から，一定のルールに基づいて総合判定がなされる．

５．Mild cognitive disorder（MCD）[7)]

ICD-10 では，加齢による高齢者の認知機能低下に限定されるものではなく，脳や身体の疾病に起因した認知機能低下を意味する．記憶，注意あるいは集中力，思考，言語，視空間機能等の低下が少なくとも 2 週間存在し，通常の活動に苦痛と困難を認めることがある．

６．Mild neurocognitive decline（MNCD）[8)]

DSM-Ⅳで研究用基準案として提示されているのが「軽度の神経認知障害 mild neurocognitive decline（MNCD）」である．MNCD では，記憶，学習，知覚・運動，言語，あるいは遂行機能において少なくとも 2 つの領域における認知の障害が存在することを診断基準に明示している．認知障害の認められる領域の数を明示していない MCD とは相違がある．また定義は不明瞭ながら認知症との境界についても言及されており，MNCD を認知症につながる軽症段階と捉えていることがうかがえる．

なお，認知症の前駆症状にあてはまる概念について，CQ 1-4（11 頁）を参照頂きたい．

文献

1）Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999; 56（3）: 303-308.
2）Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med. 2004; 256（3）: 183-194.
3）Crook T, Bartus RT, Ferris SH, et al. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical changes: report of a National Institute of Mental Health work group.

Dev Neuropsychol. 1986; 2(4): 261-276.
4) Levy R. Ageing-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. Int Psychogeriatr. 1994; 6(1): 63-68.
5) Ebly EM, Parhad IM, Hogan DB, et al. Prevalence and types of dementia in the very old: results from the Canadian Study of Health and Aging. Neurology. 1994; 44(9): 1593-1600.
6) Morris JC. The Clinical Dementia Rating(CDR): current version and scoring rules. Neurology. 1993; 43(11): 2412-2414.
7) World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Chapter V: Categories F00-F99: Mental, behavioral, and developmental disorders, clinical description and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
8) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 15 日)
("mild cognitive impairment" OR MCI) AND (definition or criteria) AND dementia/diagnosis = 249 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

B．軽度認知障害

CQ 4B-3

軽度認知障害 mild cognitive impairment（MCI）の疫学：有症率・発症率，コンバート率，リバート率はどの程度か

推奨

MCI の有症率は 11～17％であり，amnestic MCI に限れば 3～5％である．コンバート率については，専門機関の調査では年間あたり 10～15％，地域調査では 5～10％と差がある．MCI と診断されても後の検査で知的に正常と判定されるリバーターの発生率は 14～44％とされる．（**グレードなし**）

背景・目的

MCI の定義が今日でも混沌としていることにより，従来なされた疫学的な報告の結果は幅広い．最近では 4 タイプの MCI 概念が確立しつつあるが，これまでは amnestic MCI を中心に調査されてきた．MCI の疫学に関して重要と思われるのは，有症率・発症率，コンバート率，リバート率，その他（各種の MCI と認知症疾患の対応関係，生命予後）である．

解説・エビデンス

1）有症率・発症率[1-4]

地域の疫学調査によって示された 60 歳もしくは 65 歳以上の人口における MCI の有症率は 11～17％である．AACD（aging-associated cognitive decline）や CDR（Clinical Dementia Rating）0.5 等 MCI の類似概念を用いて調査した研究も含めれば，最高で 56％にも及ぶ．amnestic MCI に限れば多くの研究は 3～5％としている点で一致している．amnestic MCI の発症率については，65 歳以上の人口において年間に 1,000 人あたり 9.9～21.5 人と報告されている．なお，すべてのタイプの MCI を合計して年間 100 人当たりの発症率を 5.1％（95％ CI＝4.6～5.6；CI は信頼区間 confidence interval）とした報告がある．

2）コンバート率・リバート率[5,6]

報告が専門機関からかそれとも地域からかによって，結果は大きく異なる．前者が年間あたり 10～15％としているのに対して，後者では 5～10％と大きな差がある．そこには選択バイアスを始めとして，地域の人口特性，フォローアップ期間，認知機能障害の定義等の要因が関与しているものと考えられる．

MCI と診断されても後の検査で知的に正常と判定される者を，リバーターという．従来の報告ではリバート率は 14～44％とされている．リバーターがいかなる特性を持つのかを明らかにすることは今後の MCI 研究の課題の一つである．

3）その他

生命予後をも含めての研究があり，脳血管性 MCI についての研究もなされている[7,8]．MCI の 4 タイプ分類の背景には amnestic MCI は Alzheimer 病（AD）に進展するのに対して，non-amnestic MCI は AD 以外の認知症疾患に進展するという仮説もある．これを検討した研究も出てきているが現時点では賛否半ばの状態にある．生命予後についても一定の見解は得られていない．

文献

1）Mariani E, Monastero R, Mecocci P. Mild cognitive impairment: a systematic review. J Alzheimers Dis. 2007; 12(1): 23-35.
2）Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. Lancet. 2006; 367(9518): 1262-1270.
3）Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. Arch Neurol. 2003; 60(10): 1385-1389.
4）Manly JJ, Tang MX, Schupf N, et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. Ann Neurol. 2008; 63(4): 494-506.
5）Palmer K, Wang HX, Bäckman L, et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen project. Am J Psychiatry. 2002; 159(3): 436-442.
6）Manly JJ, Bell-McGinty S, Tang MX, et al. Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community. Arch Neurol. 2005; 62(11): 1739-1746.
7）Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. Neurology. 2002; 59(10): 1594-1599.
8）Solfrizzi V, Panza f, Colacicco AM, et al; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. Neurology. 2004; 63(10): 1882-1891.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2009 年 4 月 18 日）
((“mild cognitive impairment” or MCI) AND (incidence OR prevalence OR “Morbidity” [MH]) AND (convert* OR revert*)) = 37 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった．

B．軽度認知障害

CQ 4B-4

軽度認知障害 mild cognitive impairment（MCI）のコンバート予測に脳脊髄液 cerebrospinal fluid（CSF）のバイオマーカーは有用か

推奨

Amnestic MCI と診断され，CSF 中の総タウ，リン酸化タウ，Aβ42 のいずれかにおいて異常値を示す者は，将来 Alzheimer 病（AD）にコンバートする可能性が高い（**グレード B**）．

背景・目的

MCI から認知症へのコンバートを予測する因子の検討は，神経心理検査，うつ症状等の精神症状，脳画像，アポリポ蛋白 E（*ApoE*）遺伝子等の遺伝子等についてなされてきた．こうした予測因子として最も注目され，高い有用性が期待されるのが CSF 中のバイオマーカーである．特に総タウ，リン酸化タウ，Aβ42 が重視されてきた．

解説・エビデンス

ベースラインで amnestic MCI と診断され，CSF 中の総タウ，リン酸化タウ，Aβ42 を測定し，縦断研究により AD へのコンバートを確認した研究に注目した．この基準を満たす研究は 16 あり，方法論的な問題はないと思われるものが 10 あった．これらのうちで同一研究者から報告され，対象患者に重複があると思われる研究を除外したところ 5 研究が残った[1,2]．これらについて解説する[3-5]．なお，こうした研究においてはあるカットオフ値を用いて感度，特異度を示しているが，その評価法には 2 つのタイプがある．つまり AD へのコンバーターと健常者（HC）の比較，もしくは AD へのコンバーターと追跡期間中は MCI のまま留まった者（MCI-S）との比較である．

1．総タウ

HC との比較についての感度は 87～90%，特異度 80.4～100%である．MCI-S との比較については，感度で 45%と著しく低いものが一つある他は概して 90%程度の結果を示している．これらを総合したメタアナリシスでは，AD へのコンバーター（N=169）は対照群（N=157）と比較して，標準平均偏差（SMD）で 1.52（95% CI=1.25～1.79；CI は信頼区間 confidence interval）と有意な高値を示している．

2．リン酸化タウ

HC との比較をした研究は一つだけだが，感度 87%，特異度 73.9%という結果が示されている．MCI-S との比較研究も一つだけだが，感度 82%，特異度 97%という結果が示されている．これらを総合したメタアナリシスでは，AD へのコンバーター（N=123）は対照群（N=130）と比較して SMD で 1.75（95% CI=0.99～2.51）と有意な高値を示している．

3．Aβ42

HC との比較では，感度 69.6～83%，特異度 89.1～100%という結果が示されている．MCI-S との比較をした研究では，感度は 46～83%と低いが，特異度 91～100%と高い．これらを総合したメタアナリシスでは，AD へのコンバーター（N=130）は対照群（N=142）と比較して SMD で－1.57（95% CI＝－2.30～－0.84）と有意な低値を示している．

以上の結果から，amnestic MCI と診断され，総タウ，リン酸化タウ，Aβ42 のいずれかにおいて異常値を示す者は，将来 AD にコンバートする可能性が高いと言える．

なお，認知症診断における CSF 中の総タウ，リン酸化タウ，Aβ42 については CQ 2-10（61 頁），AD における CSF 中の総タウ，リン酸化タウ，Aβ42 については CQ 5-5（233 頁）を参照頂きたい．

文献

1）Diniz BSO, Pinto JR JA, Forlenza OV. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and β-amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. World J Biol Psychiatry. 2008; 9: 172-182.
2）Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. Lancet Neurol. 2006; 5(3): 228-234.
3）Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, et al. Value of CSF beta-amyloid 1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Mol Psychiatry. 2004; 9(7): 705-710.
4）Maruyama M, Matusi T, Tanji H, et al. Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in patients mild cognitive impairment: implication for 2 major pathways. Arch Neurol. 2004; 61(5): 716-720.
5）Parnetti L, Lanari A, Silverstrelli G, et al. Diagnosing prodromal Alzheimer's disease: role of CSF biochemical markers. Mech Ageing Dev. 2006; 127(2): 129-132.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2009 年 4 月 18 日）

((“mild cognitive impairment” OR MCI) AND (“Cerebrospinal Fluid” [MH] OR “Alzheimer Disease/cerebrospinal fluid” [MH]) AND “Biological Markers” [MH] AND “Alzheimer Disease” [MH])＝51 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった．

B．軽度認知障害

CQ 4B-5

軽度認知障害 mild cognitive impairment（MCI）のコンバート予測に脳画像所見は有用か

推奨

（1）形態画像（MRI）については，ベースライン時点での海馬と内嗅野の萎縮により高い精度でコンバートを予測できるとされる（**グレード B**）．

（2）拡散強調画像と functional MRI については，まだ確立した所見はない（**グレード C1**）．

（3）PET については，頭頂葉（特にその下方），内嗅野，楔前部における代謝低下の重要性を指摘したものが多い（**グレード B**）．

（4）SPECT では両側の頭頂葉と楔前部における局所血流（rCBF）低下がコンバーターの特徴と指摘されているが，評価は確立していない（**グレード B**）．

なお，amyloid imaging については，いまだ研究レベルであり，評価は確立していない．

背景・目的

脳画像は MCI から認知症，特に Alzheimer 病（AD）への進行を予測する客観的なマーカーとして最も用いられてきたものの一つである．これは MRI 等の形態画像と PET や SPECT 等の機能画像に大別される．なお diffusion tensor imaging（拡散強調画像）と functional MRI という手法も用いられつつある．

解説・エビデンス

1．形態画像（MRI）

これについては 2 つの研究手法がある．まずベースラインの所見が将来 AD 等認知症への進展を予測できるかという観点からの研究である．次は継続的に撮像と神経心理検査を行い，皮質の萎縮率に注目するものである[1)]．

前者の研究として側頭葉に注目したものも，全体脳に注目した voxel-based morphometry（VBM）研究も概して海馬の萎縮が予測因子になると報告している．しかし，海馬よりも内嗅野の萎縮のほうがより高い精度で予測できるという報告もある[2,3)]．この 2 つの所見が主流であるが，他には紡錘回，前頭葉の内側・下方，楔前部の萎縮も指摘されている[4-6)]．

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative（ADNI）からの中間報告[7)]では，海馬前方，扁桃体，側頭葉新皮質，島皮質，帯状回後部，さらに前頭葉の眼窩面も指摘されている．また本報告では脳室周囲の微小血管病変の意義を報告している．後者の研究は，数年間にわたって脳の萎縮と神経心理学的評価を継続するというデザインである[1,3,4,6)]．認知症に

進行するものと MCI に留まるものとの比較では，海馬における萎縮率が前者でより高い（3.7%対 2.5〜2.8%）．なお内嗅野の萎縮率に注目するものもある．また側頭葉の萎縮を標準的な視察スケールで測定し，遅延再生課題を併せて課すという方法でコンバートを高い精度で予測したとする報告もある．その他では，大脳の全般的な萎縮率や帯状回後部，楔前部，中側頭回の萎縮率の有用性も報告されている．

拡散強調画像については，まだ症例数が少ないものの AD と類似した所見を呈するとしたものが多い．すなわち帯状回後部など辺縁系と側頭葉および頭頂葉の白質で anisotropy（異方性）が減少している[8]．functional MRI については，記憶等海馬が関与する認知課題が多く用いられているが，MCI 者では健常対照者以上に賦活されるという報告もあれば，逆に反応が乏しいという報告もあり確立していない[9]．

2．機能画像（PET，SPECT）[10−14]

PET（positron emission tomography）については，頭頂葉（特にその下方）における代謝低下の重要性を指摘したものが多い．また楔前部の低下を指摘するものもある．内嗅野は AD で最初に病変が現れる脳構造だけに注目されるものの微小な領域であるため，従来の撮像方法では空間的な解析能に難があり，十分な検討に耐えないとされた．そこで de Leon らは PET に MRI を組み合わせることでこれに対処し，健常から MCI にコンバートする者では内嗅野でグルコース代謝が 17%低いとしている．

amyloid imaging については多くが PIB（Pittsburgh compound B）を用いた研究である．基本的に MCI のなかでも amnestic MCI では高率に PIB 集積を認めるが，non amnestic MCI ではそれがないとされる[15]．また ADNI 研究からは[16]，AD として臨床症状が明らかになる以前にアミロイド（Aβ）は十分蓄積していると報告されている．また従来の同種の研究報告では，追跡期間中の PIB の集積は AD＞MCI＞健常者とされたが，この ADNI 研究の報告は 3 群において PIB の保有量には変化がなかったとしている．なおコンバーターと非コンバーターの比較では前者で全脳の PIB 集積が多いとされる．

SPECT（single photon emission computed tomography）は本邦では好まれる機能画像であるが，欧米では PET が主流で，報告数は多くない[17]．本邦でなされた 3 年間の前向き縦断研究からは[18]，コンバーターと非コンバーターの比較から両側の頭頂葉と楔前部における局所血流 regional cerebral blood flow（rCBF）低下が指摘されている．さらに logistic regression 解析から頭頂葉の下方，角回，楔前部の rCBF 低下に判別力があると報告されている．

なお，認知症診断における画像診断については CQ 2-11（64 頁），AD の画像診断については CQ 5-4（229 頁）を参照されたい．

文献

1）Ries ML, Carlsson CM, Rowley HA, et al. Magnetic resonance imaging characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment: a review. J Am Geriatr Soc. 2008; 56（5）: 920-934.

2）Rusinek H, De Santi S, Frid D, et al. Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. Radiology. 2003; 229（3）: 691-696.

3）Jack CR Jr, Shiung MM, Weigand SD, et al. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion

in normal elderly and amnestic MCI. Neurology. 2005; 65(8): 1227–1231.
4) Bozzali M, Filippi M, Magnai G, et al. The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment. Neurology. 2006; 67(3): 453–460.
5) Hämäläinen A, Tervo S, Grau-Olivares M, et al. Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment. Neuroimage. 2007; 37(4): 1122–1131.
6) Whitwell JL, Shiung MM, Przybelski SA, et al. MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnestic mild cognitive impairment. Neurology. 2008; 70(7): 512–520.
7) Misra C, Fan Y, Davatzikos C. Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI. Neuroimage. 2009; 44(14): 1415–1422.
8) Chua TC, Wen W, Slavin MJ, et al. Diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a review. Curr Opin Neurol. 2008; 21(1): 83–92.
9) Sperling R. Functional MRI studies of associative encoding in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci. 2007; 1097: 146–155.
10) Berent S, Giordani B, Foster N, et al. Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. J Psychiatry Res. 1999; 33(1): 7–16.
11) Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97(11): 6037–6042.
12) De Leon MJ, Convit A, Wolf OT, et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography(FDG/PET). Proc Natl Acd Sci U S A. 2001; 98(19): 10966–10971.
13) Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, et al. Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? Neurology. 2003; 60(8): 1374–1377.
14) Reiman EM, Chen K, Alexander GE, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(1): 284–289.
15) Forsberg A, Engler H, Almkvist O, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2008; 29(10): 1456–1465.
16) Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. Brain. 2009; 132(Pt 5): 1355–1365.
17) Matsuda H. The role of neuroimaging in mild cognitive impairment. Neuropathology. 2007; 27(6): 570–577.
18) Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, et al. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. Neuroimage. 2005; 28(4): 1014–1021.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2009 年 4 月 18 日)

(((((“mild cognitive impairment” OR MCI)) AND (“neuroimaging” [ALL] OR amyloid OR “Magnetic Resonance Imaging” [MH] OR “Tomography, Emission-Computed, Single-Photon” [MH] OR “Positron-Emission Tomography” [MH] OR “Diagnostic Imaging” [MH]))) AND (incidence [MH : noexp] OR mortality [MH] OR follow up studies [MH : noexp] OR prognos* [TW] OR predict* [TW] OR course* [TW])) AND (dementia/diagnosis [MAJR]) = 165 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

CQ 4B-6

軽度認知障害 mild cognitive impairment（MCI）から認知症への進展予防に有効な薬物療法はあるか

推奨

MCI 患者に対するドネペジル（MCI に対して保険適用外）の認知機能改善効果は示されているが，MCI から認知症への進展率低下の科学的根拠は示されていない．

（1）エストロゲンおよび NSAIDs は無効性あるいは害を示す科学的根拠があり行わないよう勧められる（**グレード D**）．

（2）Ginkgo biloba（イチョウ葉抽出エキス）やビタミン E は科学的根拠が示されていない（**グレード C2**）．

背景・目的

認知症の前駆段階として MCI は認知症進展予防の標的であり，抗認知症薬やエストロゲン療法，NSAIDs，Ginkgo biloba（イチョウ葉抽出エキス）やビタミン E 等種々の薬剤の治療成績が報告されている．

解説・エビデンス

1．コリンエステラーゼ阻害薬

1）ドネペジル

（1）認知機能改善効果の検討

MCI 患者 270 例を対象とした 24 週のランダム化比較試験 randomized controlled trial（RCT）（エビデンスレベルⅡ）[1]では，ドネペジル治療により ADAS-Cog（認知機能）の改善が示されたが，NYU Paragraph Delayed Recall テストや ADCS CGIC-MCI の有意な改善は認めていない．MCI 患者 757 例を対象とした 48 週の RCT（エビデンスレベルⅡ）[2]では，ドネペジル治療による ADAS-Cog や CDR-SB の有意な変化は認めていない．しかし，Patient Global Assessment スコアは 12 週時点を除くすべての時点で，Perceived Deficits 質問票スコアは 24 週時点で，Clinical Global Impression スコアは 6 週時点で有意な改善が認められている．これらの 2 つの RCT では一部の評価項目において認知機能の改善効果が示されているが，MCI から認知症への進展率は評価されていない．

（2）認知症予防効果の検討

MCI 患者 769 例を対象とし，一次アウトカムとして MCI から Alzheimer 病（AD）への発症率を調べた 3 年間の RCT（エビデンスレベルⅡ）[3]では，ドネペジルは治療 6 か月時点および 12 か月時点において AD 発症率を有意に減少させたが，36 か月時点での AD 発症

ハザード比は 0.80(95% CI＝0.57～1.13；CI は信頼区間 confidence interval)であり AD 発症予防効果は示されていない．しかし，*ApoE ε4* 遺伝子多型保因者の検討では，36 か月後の AD 発症率はプラセボ群に比べドネペジル群において有意な低下を認めている．

2）Rivastigmine

MCI 患者 1,018 例を対象とした rivastigmine(本邦未発売)の 4 年間の RCT(エビデンスレベルⅡ)[4]では，実薬群の AD 発症ハザード比は 0.85(95% CI＝0.64～1.12)であり，治療による AD 発症予防効果は示されていない．実薬群で悪心，嘔吐，下痢，めまいの有害事象がプラセボ群の 2～4 倍と多く認めている．

3）Galantamine

Galantamine(本邦未発売)については，MCI 患者 990 例を対象とした試験 1(GAL-INT-11)と MCI 患者 1,058 例を対象とした試験 2(GAL-INT-18)の 2 つの RCT(エビデンスレベルⅡ)[5]が報告され，両試験ともに 24 か月後の認知症発症率は実薬群とプラセボ群間に有意差は示されていない．試験 1 では実薬群で 12 か月後と 24 か月後の CDR の変化に有意な減少を認めたが，試験 2 では有意な変化は認めておらず一致した結果が得られていない．2 つの試験とも治療介入による ADAS-cog/MCI および ADCS-ADL/MCI の有意な改善は認めなかったが，Digit Symbol Substitution Test(注意力の評価)は，試験 1 では 12 か月時点で，試験 2 では 24 か月時点で有意な改善を認めている．しかし，後ろ向き調査において実薬群における死亡率の上昇(RR＝1.70，95% CI＝1.00～2.90；RR は相対危険度 risk ratio)が示されている．

2．その他の薬剤

現時点では MCI から認知症への進展予防効果を科学的に証明された薬物はない．しかし，ここに挙げた試験は 1 種類の治療薬剤のみの効果を調査したものである．今後，既存薬剤の併用療法や非薬物療法との併用療法による検討や新薬開発が望まれる．認知症治療薬や予防薬の開発が強く求められているなか，本邦においてもエビデンスレベルの高い検討により予防・治療法開発に向けての努力が必要である．

1）エストロゲン療法

認知症のない 65 歳以上の閉経女性を対象とした大規模 RCT(エビデンスレベルⅡ)[6,7]において，エストロゲン＋プロゲステロン治療は認知症発症リスクを有意に上昇させ，エストロゲン単独療法も認知症あるいは MCI 発症リスクを有意に上昇させた結果が報告されている．

2）NSAIDs

MCI 患者 1,457 例を対象とした rofecoxib(COX-2 阻害薬)の 4 年間の RCT(エビデンスレベルⅡ)[8]では，一次エンドポイントの AD 発症率は rofecoxib 群とプラセボ群で有意差はなく予防効果は示されていない．また，ADAS-Cog や CDR の有意な変化もなく，認知機能の改善効果も示されていない．

AD の家族歴を有する 70 歳以上の健常者 2,117 例を対象としたセレコキシブとナプロキセンの RCT(エビデンスレベルⅡ)[9,10]では，治療による認知機能の改善効果は示されておらず，有害事象としてナプロキセン群において心血管および脳血管イベントの増加が報

告されている.

3）Ginkgo biloba（イチョウ葉エキス）

75 歳以上の健常者 2,587 例および MCI 患者 482 例を対象とした Ginkgo biloba の RCT（エビデンスレベルⅡ）[11]では，実薬群のすべての認知症発症ハザード比は 1.12（95% CI＝0.94～1.33）で，AD 発症ハザード比は 1.16（95% CI＝0.97～1.39）であり，認知症予防効果は示されていない.

4）ビタミン E

MCI 患者 769 例を対象とした 3 年間の RCT（エビデンスレベルⅡ）[3]では，ビタミン E 治療による認知機能の改善効果や AD 発症の予防効果は示されていない.

文献

1）Salloway S, Ferris S, Kluger A, et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. Neurology. 2004; 63(4): 651-657.
2）Doody RS, Ferris SH, Salloway S, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. Neurology. 2009; 72(18): 1555-1561.
3）Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med. 2005; 352(23): 2379-2388.
4）Feldman HH, Ferris S, Winblad B, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEx study. Lancet Neurol. 2007; 6(6): 501-512.
5）Winblad B, Gauthier S, Scinto L, et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. Neurology. 2008: 70(22); 2024-2035.
6）Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 289(20): 2651-2662.
7）Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA. 2004; 291(24): 2947-2958.
8）Thal LJ, Ferris SH, Kirby L, et al. A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. Neuropsychopharmacology. 2005; 30(6): 1204-1215.
9）ADAPT Research Group, Martin BK, Szekely C, et al. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial（ADAPT）: results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. Arch Neurol. 2008; 65(7): 896-905.
10）ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial（ADAPT）. PLoS Clin Trials. 2006; 1(7): e33.
11）DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. JAMA. 2008; 300(19): 2253-2262.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2008 年 12 月 17 日）
#1（“mild cognitive impairment” OR MCI）AND “drug therapy”［SH］AND（“Clinical Trial”［PT］OR “Meta-Analysis”［PT］OR “Practice Guideline”［PT］）＝157 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.
検索外 6 件

B．軽度認知障害

CQ 4B-7

軽度認知障害 mild cognitive impairment（MCI）に対する非薬物療法，認知トレーニング等は効果的か

推奨

MCI から Alzheimer 病（AD）等の認知症への進展を予防する手段としての非薬物療法の効果については，有効性を報告したものが多い．しかし概して小規模の介入研究であってランダム化比較試験 randomized controlled trial（RCT）は例外的である等，方法論的にも不十分である．現時点では有効性について結論できない（**グレード C1**）．

背景・目的

MCI は高率に AD 等の認知症にコンバートするところから，そのような進展を予防する手段が注目されている．非薬物療法として認知トレーニングと運動の効果が検討され，その有効性について報告がなされつつある．

解説・エビデンス

さまざまな MCI への非薬物的介入のうち最も検討されてきたのは，認知トレーニングである．この技法では，障害のある認知機能を訓練するためにさまざまな状況を想定した問題や演習が用意されている．特に多くの認知機能の基本となる処理速度，注意や認識の能力の改善に注目している．またエピソード記憶の障害を補うための視覚イメージの活用に代表される代償能力の開発も重視している[1]．

MCI に対する認知トレーニングの効果を検討した報告は 7 つあった．Rapp らは地域から募った平均年齢 75 歳の amnestic MCI の対象 9 人と対照 9 人において，週 1 回のセッションを 6 回施行した[2]．内容的には，カテゴリー化やヒントといったいわゆる記憶術の指導が主である．訓練の結果，主観的には記憶が改善したものの客観的な改善は認めなかった．

コンピュータを用いたトレーニングプログラムの効果を検討した研究は 4 つある．いずれも記憶を含む複数の認知機能の改善を目指している．Gunther は高齢者施設で生活している 19 人の MCI 高齢者に対して，14 回のセッションからなるトレーニングを施行し，介入の終了時点とその 5 か月後に認知機能を評価した[3]．その結果，エピソード記憶と作動記憶で効果を認め，しかも 5 か月にわたって効果は持続したと報告している．

Rozzini らもコンピュータを用いて，1 回 1 時間のセッションを 20 回実施する 1 年間の RCT を実施している[4]．59 人の MCI 高齢者に対して，この介入とコリンエステラーゼ阻害薬を用いた介入を行っている．その結果，記憶，課題解決，精神症状・行動異常におい

て改善が得られたと報告している．

Olazaran らは診療所に通う 72 人の AD 患者と 12 人の MCI 高齢者に対して認知的な課題を課すセッションを 1 年間にわたって供した結果として有意な認知面での効果を報告している[5]．

Belleville らはエピソード記憶の改善を目的に，視覚イメージ，意味知識，組織化からなる記憶術を週に 1 度，8 週間にわたって MCI の高齢者に実施し，エピソード記憶，主観的な記憶能力において有意な効果が認められた[6]．

以上の報告のうち一つを除いて有意な介入効果が示されているが，サンプル数も，RCT も少ないことが大きな課題として残る．また介入効果を評価する方法としては，認知症へのコンバート率をみるほうが望ましいと思われるが，今のところそのような研究はない．

文献

1）Belleville S. Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. Int Psychogeriatr. 2008; 20(1): 57–66.
2）Rapp S, Brenes G, Marsh AP. Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. Aging and Mental Health. 2002; 6(1): 5–11.
3）Günther VK, Schafer P, Holzner BJ, et al. Long-term improvements in cognitive performance through computer-assisted cognitive training: a pilot study in a residential home for older people. Aging Ment Health. 2003; 7(3): 200–206.
4）Rozini L, Costardi D, Chilovi BV, et al. Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment treated with cholinesterase inhibitors. Int J Geriatr Psychiatry. 2007; 22(4): 356–360.
5）Olazarán J, Muñiz R, Reisberg B, et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. Neurology. 2004; 63(12): 2348–2353.
6）Belleville S, Gilbert B, Fontaine F, et al. Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006; 22(5–6): 486–499.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2009 年 5 月 1 日）

((((((“Memory Disorders/prevention and control”［MAJR：noexp］OR “Memory Disorders/rehabilitation”［MAJR：noexp］OR “Memory Disorders/therapy”［MAJR：noexp］))OR(“Cognition Disorders/prevention and control”［MAJR：noexp］OR “Cognition Disorders/rehabilitation”［MAJR：noexp］OR “Cognition Disorders/therapy”［MAJR：noexp］))) AND (((“Empirical Research”［MH］)) OR (“Epidemiologic Methods”［MH］)))) AND (cognitive［TI］))) AND (training OR program) = 155 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった．

C．重症度別対応

CQ 4C-1

軽度，中等度認知症者とはどのような病態か

推奨

軽度認知症者とは，基本的日常生活動作は自立しているが，社会的・手段的日常生活動作には支障がある状態で，かつ，その原因が認知機能低下によるものである．中等度認知症者とは，基本的日常生活動作にも障害があり，日常生活を行ううえである程度の介護が必要な状態で，かつ，その原因が認知機能低下であるものである（**グレード C1**）．

背景・目的

認知症の重症度分類には，代表的なものとして，Functional Assessment Staging（FAST）と Clinical Dementia Rating（CDR）がある．

解説・エビデンス

DSM-Ⅲ-R では認知症の重症度の基準を軽度，中等度，重度と分けており，軽度の定義は「職業あるいは社会活動が明らかに障害されてはいるが，自立生活能力が残されており，身辺の清潔を保ち，比較的正常な判断ができる」，中等度の定義は「自立した生活は困難で，ある程度の監督が必要」と明記している．しかし，DSM-Ⅳ以降では認知症そのものを定義するという姿勢はなくなり，個々の疾患別に認知症を定義する方針に変わっている．実際のところ，認知症は連続した病態であり，また原因によってさまざまな症状を呈する認知症者を軽度，中等度，重度と区別することが難しいこともある．その一方で，介護の度合い・仕方を考えるうえでは認知症の重症度を判定することも重要であると思われる．よって，重症度の分類法およびその意義については今後も議論が必要だと思われる．

一方，DSM-Ⅲ-R の判定基準は大雑把で判定者による差異が生じやすい問題点がある．そこで，より具体的に分類したものの代表として，FAST と CDR が挙げられる．

FAST 分類とは，具体的な症状をもとにして正常から重度までの Alzheimer 型認知症の進行過程を 7 段階に分けたものである．軽度認知症者は FAST 分類では stage 4 に属し，中等度認知症者は stage 5 に属する．

FAST 分類 stage 4 とは，中程度の認知機能低下があり，ホームパーティーに客を招く段取りをつけたり，家計を管理したり，買い物をしたりする程度の仕事でも支障をきたす状態である．具体的には，買い物で必要な物を必要な量だけ買うことができない，誰かがついて行かないと買い物の勘定を正しく支払うことができない，一方，自分で洋服を選んで着たり入浴したり行き慣れている所へ行ったりすることは支障がないために日常生活では介助を要しないが，社会生活では支障をきたすことがある，単身でアパート生活してい

る高齢者の場合，家賃の額で大家とトラブルを起こすようなことがある，という状態である．

FAST 分類 stage 5 とは，高度の認知機能低下があり，介助なしでは適切な洋服を選んで着ることができない，入浴させるときにも何とかなだめすかして説得することが必要なこともある状態である．具体的には，家庭での日常生活でも自立できない，買い物を一人ですることができない，季節に合った洋服を選んだりすることができず明らかに釣り合いがとれていない組み合わせで服を着たりするためきちんと服を揃える等の介助が必要となる，毎日の入浴を忘れることもある，なだめすかして入浴させなければならないが自分で体をきちんと洗うことはできるしお湯の調節もできる，自動車を適切かつ安全に運転できなくなり不適切にスピードを上げたり下げたりまた信号を無視したりする，無事故だった人が初めて事故を起こすこともある，きちんと服が揃えてあれば適切に着ることはできる，大声をあげたりするような感情障害や多動，睡眠障害によって家庭で不適応を起こし医師による治療的かかわりがしばしば必要になる，という状態である．

CDR とは認知症の症状を，記憶，見当識，判断力と問題解決，社会適応，家庭状況および趣味・関心，介護状況の 6 つの項目で捉え，それぞれの重症度を「0 正常」「0.5 低下の疑い」「1 軽度低下」「2 中等度低下」「3 高度低下」の 5 段階で評価したものである．これは，日本人においても評価者間信頼性が高いと報告されている．軽度認知症は CDR 1 に属し，中等度認知症は CDR 2 に属する．

CDR 1 とは具体的には，以下のような状態を示す．

・記憶：中等度記憶障害，特に最近の出来事に関するもの．日常生活に支障あり．
・見当識：時間的関連性に中等度の障害がある．質問紙による検査では場所の見当識はあるが，他ではときに地誌的失見当識あり．
・判断力と問題解決：問題解決および類似・相違の理解に中等度の障害がある．社会的判断力は保持されている．
・社会適応：仕事，買い物，商売，金銭の取り扱い，ボランティアや社会的グループで，活動のいくつかに関わっていても，自立した機能が果たせない．表面的には普通に見える．
・家庭状況および趣味・関心：家庭での生活に軽度の障害を認める．より複雑な家事はできない．より複雑な趣味・関心は喪失している．
・介護状況：ときどき激励が必要である．

CDR 2 とは具体的には，以下のような状態を示す．

・記憶：重度記憶障害がある．高度に学習した記憶は保持されている．新しいものはすぐ忘れる．
・見当識：時間的関連性に重度の障害がある．常時，時間の失見当を認め，しばしば場所の失見当がある．
・判断力と問題解決：問題解決および類似・相違の理解に重度の障害がある．社会的判断力は通常障害されている．
・社会適応：家庭外では自立した機能は果たせない．一見家庭外の活動に関われるよう

に見える．

・家庭状況および趣味・関心：単純な家事のみ可能である．非常に限定された関心がわずかにある．

・介護状況：着衣，衛生管理等身の回りのことに介助が必要である．

文献

1）Reisberg B, Ferris SH, Anand R, et al. Functional staging of dementia of the Alzheimer type. Ann N Y Acad Sci. 1984; 435: 481–483.

2）Morris JC. The Clinical Dementia Rating（CDR）: current version and scoring rules. Neurology. 1993; 43（11）: 2412–2414.

3）音山若穂，新名理恵，本間 昭，他．Clinical Dementia Rating（CDR）日本語版の評価者間信頼性の検討．老年精医誌．2000；11（5）：521–527.

4）American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition Revised. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.

検索式・参考にした二次資料

軽度認知症患者とはどのような病態か？

PubMed（検索 2008 年 12 月 15 日）

（（（mild OR early））AND（signs and symPToms））AND（dementia/physiopathology）＝422 件

医中誌（検索 2009 年 1 月 19 日）

（（（認知症/TH or 認知症/AL）or（Alzheimer 病/TH or Alzheimer 病/AL）or（Alzheimer 病/TH or アルツハイマー病/AL）or（認知症/TH or 痴呆/AL））and（初期/AL or 早期/AL or 軽度/AL）and（徴候と症状/TH））and（PT＝症例報告除く，会議録除く）＝389 件

中等度認知症患者とはどのような病態か？

PubMed（検索 2008 年 12 月 15 日）

moderate AND（signs and symptoms）AND（dementia/physiopathology）＝80 件

医中誌（検索 2009 年 1 月 19 日）

（（（認知症/TH or 認知症/AL）or（Alzheimer 病/TH or Alzheimer 病/AL）or（Alzheimer 病/TH or アルツハイマー病/AL）or（認知症/TH or 痴呆/AL））and（徴候と症状/TH）and（中等度/AL or 中度/AL or 中期/AL））and（PT＝症例報告除く，会議録除く）＝61 件

CQ 4C-2

軽度認知症者および介護者に対する指導・支援は

推奨

(1) 介護者に対する心理社会的な介入は，介護者の疲労やうつ症状を軽減し，患者の施設入所を遅らせる(**グレード B**).

(2) 情緒優先型ケア emotion-oriented care は，患者の情緒を安定させ，介護者のストレスを軽減させる．早期の Alzheimer 病(AD)および血管性認知症(VaD)に対する認知リハビリテーションおよび認知機能訓練の効果は証明されていないが，有害な作用はないので試みてもよい(**グレード C1**).

背景・目的

軽度認知症者に対するケアの方法および介護者に対する支援方法について，適切な情報を提供する.

解説・エビデンス

1．認知症者の介護者に対する指導・支援

認知症者の介護者に対する指導・支援のあり方についてはさまざまな報告があり，メタアナリシスも行われている．介護者の感情に対するケア，社会的な背景を踏まえた支援を行うことで患者に良い影響を与えたり，介護者の負担が減ったりするという報告が多い.

心理社会的な介入を実施した 30 件の研究を対象としたメタアナリシスによれば，心理社会的な介入は，介護者の心理的な疲労，介護知識，患者の気分の改善および施設入所までの期間の延長に有効であったが，介護負担感の軽減には無効だった[1](エビデンスレベルⅠ)．米国の 6 地域(Birmingham，Boston，Philadelphia，Memphis，Miami，Palo Alto)で実施された REACH(Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health)プロジェクトによる 15 の介入研究のメタアナリシスでは，介護者に対する介入が，介護負担感やうつ症状の軽減に有効だった．ただし，この効果は介護者の属性によって異なるので，さまざまな構成要素を介護者に応じて組み合わせた介入を行うべきである[2](エビデンスレベルⅠ).

2．認知症者に対する指導・支援

軽度認知症者に対する介入研究が数多く実施されているが，その有効性を示すエビデンスレベルの高い報告は少ない．早期の AD と VaD における認知機能訓練に関する 9 件のランダム化比較試験 randomized controlled trial(RCT)のメタアナリシスでは有意な効果は認められなかったが，有害な作用もなかった[3](エビデンスレベルⅠ)．個別的な認知リハビリテーションや機能訓練の効果についてはまだ評価できる段階ではない．今後，より

厳密なデザインによるRCTが必要である．

オランダのナーシングホームにおいて軽度から中等度の認知症者146人に対して通常のケアと情緒優先型ケアを実施して比較したところ，情緒優先型ケアによって，認知症者の情緒が安定しポジティブな自己認識が維持された．また，情緒優先型ケアを習得した介護者nursing assistantsのほうがストレス反応が少なかった[4]（エビデンスレベルⅡ）．情緒優先型ケアとは，患者の情緒の安定と社会機能ひいてはQOLの向上を目的とするケアで，確認療法，回想法，感覚刺激等が含まれる．

一方，認知症者の精神神経症候に対する非薬物的介入に関するシステマティックレビューによれば，非薬物的介入には有効と考えられるものもある．中では，行動の問題に関するもの，介護者も含むもの，光線療法などが有効である可能性があるが，さらなる研究が必要である[5]（エビデンスレベルⅡ）．他のシステマティックレビューでも，対象数が少ない等の弱点の目立つ研究が多いが，活動プログラム，音楽，行動療法，光線療法，介護者の教育，環境の調整には有効性が認められたという[6]（エビデンスレベルⅡ）．

急性期病棟でのリエゾンナースの介入は認知症者のうつ気分を有意に改善したが，認知機能等には有意な効果はなかった．せん妄の予防やうつ状態の患者に焦点を絞ったサービスのほうがより有効かもしれない[7]（エビデンスレベルⅡ）．

文献

1）Brodaty H, Green A, Koschera A, et al. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. J Am Geriatr Soc. 2003; 51(5): 657-664.
2）Gitlin LN, Belle SH, Burgio LD, et al. Effect of multicomponent interventions on caregiver burden and depression: the REACH multisite initiative at 6-month follow-up. Psychol Aging. 2003; 18(3): 361-374.
3）Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, et al. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (4): CD003260.
4）Finnema E, Dröes RM, Ettema T, et al. The effect of integrated emotion-oriented care versus usual care on elderly persons with dementia in the nursing home and on nursing assistants: a randomized clinical trial. Int J Geriatr Psychiatry. 2005; 20(4): 330-343.
5）Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, et al. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. Arch Intern Med. 2006; 166(20): 2182-2188.
6）Opie J, Rosewarne R, O'Connor DW. The efficacy of psychosocial approaches to behaviour disorders in dementia: a systematic literature review. Aust N Z J Psychiatry. 1999; 33(6): 789-799.
7）Baldwin R, Pratt H, Goring H, et al. Does a nurse-led mental health liaison service for older people reduce psychiatric morbidity in acute general medical wards? A randomised controlled trial. Age Ageing. 2004; 33(5): 472-478.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索2008年12月12日）

((((dementia OR alzheimer)))AND(((caregiver OR family))AND(education OR support OR service OR care OR management OR guidance OR coach OR instruction)))AND((((early stage OR mild stage))OR（“Health Education”［MH］))OR（“Life Support Care”［MH］))＝344件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった．

ほかにNational Collaborating Centre for Mental Health. Dementia. London: The British Psychological Society and Gaskell; 2007: 266-294.を参照した．

CQ 4C-3

中等度認知症者および介護者に対する指導・支援は

推奨

(1) 認知症者の介護者にはうつ傾向があり，介護者に対する指導や支援が有効である(**グレード B**).

(2) 中等度認知症者に対するさまざまな指導に関しては，有効であるという報告と効果がないという報告がある(**グレード C1**).

背景・目的

中等度認知症者への指導・支援について適切な判断が下せるよう情報を提供する.

解説・エビデンス

Alzheimer 病(AD)患者の介護者にはうつ傾向が認められた[1](エビデンスレベルⅡ).

介護者に対する介入を行った 78 件の研究についてのメタアナリシスでは，介護者の負担感，うつ症状，主観的ウェルビーイング，満足感，能力・知識および被介護者の症状に関して有意な改善が認められた．介入効果は，介護者の能力・知識の向上に著しく，それに比して介護負担感やうつ症状の改善は小さかった．認知症の介護者に対する介入効果は他の介護者に対するよりも小さかった．心理教育的あるいは心理治療的介入は，最も安定した短期的効果が認められた[2](エビデンスレベルⅠ).

認知症者とその家族に対して，認知症家族介護コーディネーターによってシステム化された包括的なプログラムを 2 年間行った，フィンランドにおけるランダム化比較試験 randomized controlled trial(RCT)では，認知症家族介護コーディネーターの介入によって施設入所を遅らせる効果があった．しかし，2 年後の介入終了時点では，両群の施設入所者数は等しくなった．認知症家族介護コーディネーターの介入は地域生活が危機に瀕している認知症者には効果があることが示唆された[3](エビデンスレベルⅡ).

情緒優先型ケア emotion-oriented care の導入が介護職者の職務関連アウトカムに与える影響を検討した，オランダのナーシングホームにおける RCT では，確認療法 validation approach を主体とする情緒優先型ケアの導入により，介護職者の職務満足度と燃え尽きがやや改善したものの病気欠勤には効果がなかった[4](エビデンスレベルⅡ).

軽度・中等度の AD 患者において，認知療法と社会・心理運動活動を組み合わせた介入を行ったところ，6 か月後にコントロール群では認知機能が低下していたのに対して介入群では維持できており，認知機能についての効果は低学歴の対象者のほうが高かった[5](エビデンスレベルⅡ).

文献

1）Wisniewski SR, Belle SH, Coon DW, et al. The Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health (REACH): project design and baseline characteristics. Psychol Aging. 2003; 18(3): 375-384.
2）Sörensen S, Pinquart M, Duberstein P. How effective are interventions with caregivers? An updated meta-analysis. Gerontologist. 2002; 42(3): 356-372.
3）Eloniemi-Sulkava U, Notkola IL, Hentinen M, et al. Effects of supporting community-living demented patients and their caregivers: a randomized trial. J Am Geriatr Soc. 2001; 49(10): 1282-1287.
4）Schrijnemaekers VJ, Van Rossum E, Candel MJ, et al. Effects of emotion-oriented care on work-related outcomes of professional caregivers in homes for elderly persons. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2003; 58(1): S50-57.
5）Olazarán J, Muñiz R, Reisberg B, et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. Neurology. 2004; 63(12): 2348-2353.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2008 年 12 月 12 日）
(moderate) AND (((“Dementia” [MAJR])) AND ((((“Life Support Care” [MH])) OR (“Health Education” [MH])) OR (((caregiver OR family)) AND (education OR support OR service OR care OR management OR guidance OR coach OR instruction)))) = 372 件
医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

CQ 4C-4

重度認知症者とはどのような病態か

推奨

重度認知症者ではほとんどの機能が失われ，常時介護を要する．嚥下障害や呼吸器感染症をきたすことが多い（**グレード B**）．

背景・目的

重度認知症者の病態についての正しい理解を促すために情報提供する．

解説・エビデンス

重度認知症は Clinical Dementia Rating（CDR）によって CDR 3 と評価される状態である．CDR 3 とは，重度の記憶障害があり，残っているのは断片的記憶のみで，人物に関するもの以外の見当識は失われ，問題解決や判断は不能で，家庭外では自立した機能ははたせず，家庭外での活動には参加できないように見え，家庭内でも意味のあることはできず，多大な介助が必要で，しばしば失禁するような状態である[1]．CDR は，日本人においても評価者間信頼性が高いと報告されている[2]．

DSM-Ⅲ-R では，重度の認知症を「日常生活動作（ADL）が障害され，絶えず監視が必要．例えば，身辺の清潔が保てず，言葉は滅裂かあるいは全くしゃべらない」状態と規定している[3]．

重度の認知症者は嚥下障害をきたすことが多く，しばしば経管栄養が実施される．重度の認知症者はしばしば呼吸器感染症をきたす．

認知症の末期では，施設介護が必要となることが多いが，本邦では重度認知症者を受け入れることのできる施設の不足が深刻である．

文献

1）Morris JC. The Clinical Dementia Rating（CDR）: current version and scoring rules. Neurology. 1993; 43（11）: 2412-2414.

2）音山若穂，新名理恵，本間 昭，他．Clinical Dementia Rating（CDR）日本語版の評価者間信頼性の検討．老年精医誌．2000；11（5）：521-527.

3）American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition Revised. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2008 年 12 月 15 日）

(signs and symptoms) AND (dementia/physiopathology) AND severe = 137 件
医中誌(検索 2009 年 1 月 19 日)
(認知症/TH or 認知症/AL) or (Alzheimer 病/TH or Alzheimer 病/AL) or (Alzheimer 病/TH or アルツハイマー病/AL) or (認知症/TH or 痴呆/AL) and ((高所/TH or 高度/AL) or 重度/AL or 後期/AL or 末期/AL or 重症/AL) and (徴候と症状/TH) and (PT = 症例報告除く，会議録除く) = 222 件

CQ 4C-5

重度認知症者および介護者に対する指導・支援は

推奨

多職種からなるチームにより，自宅や認知症に特化した施設において，なじみの環境や生活習慣をあまり変えることなく，医療と介護が継続的に受けられるよう援助することが推奨される（**グレードC1**）．

背景・目的

重度認知症者に即した介護の在り方を明らかにし，患者および介護者に適切な指導・支援を行う．

解説・エビデンス

重度認知症者においては施設入所が重要な検討課題となる．施設入所と関連した要因として，認知症のタイプ（Alzheimer 型が多い），生活機能障害の重症度，認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia（BPSD）の重症度，介護者の介護負担感，介護者のうつ傾向が指摘されている[1]．適切な在宅ケアマネジメントにより施設入所を遅らせることができるが，一方で，重度認知症者の施設入所を最終的に減らすことはできないことも報告されている[2]．同時に，認知症が重度になるほど介護にかかるコストは増えていくことがわかっており[3,4]，軽度・中等度の場合と比較すると，施設介護と在宅介護のコストの差は小さくなる[4]．入所施設に関しては，認知症介護に特化した施設では特化していない施設に比して身体拘束の頻度が少ない（鎮静薬の使用に関しては変わりなし）との報告があり[5]，認知症介護に特化した施設が薦められる．

重度の認知症では，食欲不振，睡眠障害，失禁などの排尿障害，便秘等の排便障害，歩行障害等の身体的症状の頻度が増す．また，感染症，脳血管障害，低栄養で緊急入院することも多い．緊急入院の際に，一般の病棟に入院するよりも，医師，看護師，理学療法士，ソーシャルワーカー，カウンセラーがチームで関わる特別な病棟に入院し，退院後も同じチームが在宅医療を担当するほうが，退院時の行動障害の程度，抗精神病薬の使用，介護者のストレスが有意に低いとの報告がある[6]．なじみの環境や生活習慣を変化させずに医療を受けられるよう，医療と介護を継続的に受けられる態勢を整備することが推奨される．

文献

1）Hébert R, Dubois MF, Wolfson C, et al. Factors associated with long-term institutionalization of older people with dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. J Gerontol A Biol Sci Med

Sci. 2001; 56(11): M693-699.
2) Eloniemi-Sulkava U, Notkola IL, Hentinen M, et al. Effects of supporting community-living demented patients and their caregivers: a randomized trial. J Am Geriatr Soc. 2001; 49(10): 1282-1287.
3) Lopez-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, et al. Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain. Neurology. 2006; 67(12): 2186-2191.
4) Chiu L, Tang KY, Liu YH, et al. Cost comparisons between family-based care and nursing home care for dementia. J Adv Nurs. 1999; 29(4): 1005-1012.
5) Sloane PD, Mathew LJ, Scarborough M, et al. Physical and pharmacologic restraint of nursing home patients with dementia. Impact of specialized units. JAMA. 1991; 265(10): 1278-1282.
6) Tibaldi V, Aimonino N, Ponzetto M, et al. A randomized controlled trial of a home hospital intervention for frail elderly demented patients: behavioral disturbances and caregiver's stress. Arch Gerontol Geriatr Suppl. 2004; (9): 431-436.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2008 年 12 月 12 日）

(((“Dementia” [MAJR])) AND (moderate)) AND ((((“Life Support Care” [MH])) OR (“Health Education” [MH])) OR (((caregiver OR family)) AND (education OR support OR service OR care OR management OR guidance OR coach OR instruction))) = 368 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった.

CQ 4C-6

認知症者の終末期のケアはどうあるべきか

推奨

認知症の終末期には適切な緩和ケアが提供されるべきだが，その方法はまだ確立されておらず，効果は証明されていない．患者の生活の質（QOL）の維持・向上に最大限の配慮がなされるべきであると同時に，施行される医療処置は，患者への利益が医学的に保証されたものであるべきである（**グレード C1**）．

背景・目的

認知症者の終末期の医療や介護についての基本的な方針を示す．

解説・エビデンス

認知症者の終末期における緩和ケアに関してランダム化比較試験 randomized controlled trial（RCT）を含む多数の研究があり，それらについてのレビューがいくつかある．Birch らのレビューでは，認知症者の終末期の予測が困難であること，コミュニケーションが成立しにくいこと，医療処置に関すること，緩和ケアの適切さに関することの 4 つのテーマが鍵になることが明らかとなった[1]．Roger は，認知症者の緩和ケアに関して，患者中心のケア，悲嘆，焦燥性興奮 agitation，攻撃，疼痛管理，ケアの提供，訓練と教育，意思決定，ケアの場所等について，さまざまな意見が存在すると述べている[2]．総じて，認知症者の終末期には緩和ケアが適しているとしているが，その具体的な方法は確立されておらず，有効性もまだ証明されていない．

重度の認知症で嚥下障害をきたした患者に対して経鼻経管栄養や胃瘻造設が広く行われている．しかし，Finucane らは，経管栄養が，誤嚥性肺炎の予防，生存期間の延長，褥瘡や感染リスクの低減，機能改善，症状緩和に効果があることを示す RCT は存在しないことを明らかにした[3]．さらに，経管栄養に伴うさまざまな有害作用が報告されており，Gillick は，認知症者に対する経管栄養は差し控えるべきだと述べている[4]．しかし，本邦では経管栄養の延命効果を示唆する報告もある[5]．

認知症者の終末期には肺炎がしばしば発生する．抗菌薬投与の有無にかかわらず，認知症者にとって肺炎は大きな苦痛をもたらす．適切な対症療法が優先的に実施されるべきである[6]．効果が明らかでないにもかかわらず，多くの患者が非経口的に抗菌薬の投与を受けている．治療をどこまで強力に行うかは，事前のケアプラン，患者の文化的背景，臨床症候によって左右される[7]．

終末期の医療ケアに関する研究は，癌患者において最も充実しているが，認知症者の終

末期は癌患者とは異なっていることに配慮が必要である．平川らは，在宅で看取られた240 名の高齢者について調査したところ，進行癌患者と比較して，重度認知症者群において，疼痛，悪心・嘔吐，せん妄が少なく，発熱，咳嗽が多かった．麻薬性鎮痛薬は癌患者の半数で投与されていたが，認知症者では投与されていなかった[8]．

認知症者の終末期ケアは家族介護者にとってきわめて大きな負担であり，介入や支援が必要である．認知症者を看取った 217 人の家族介護者についての調査では，半数の介護者は週に 46 時間以上，ADL や手段的日常生活動作 instrumental ADL（IADL）の介助を行っていた．過半数が，24 時間勤務しているような気分，患者の頻回の痛みの訴え，退職や就業時間の短縮を経験していた．介護者は高度のうつ状態を経験していたが，患者の死後速やかに回復していた．72％の介護者は患者の死によって自身が解放されたと回答し，90％以上の介護者が患者の死は患者自身の救済になったと信じていた[9]．

米国のナーシングホーム入居中の重度認知症者 148 人とその代理人 healthcare proxies（HCPs）を対象とした調査によれば，入居時に事前指示について 15 分以上協議すること，入居者が快適であること，認知症専門ユニットでケアされること，経管栄養を行わないことにより，重度認知症者のケアについての HCPs の満足度を向上できるかもしれない[10]．

日本老年医学会倫理委員会は，「高齢者の終末期の医療およびケア」に関して以下のように立場を表明している[11]．すなわち，適切な医療およびケアを受ける権利は侵すことのできない基本的人権であり，この権利は重度認知症者であっても保障されるべきものである．また，終末期医療では，患者の QOL の維持・向上に最大限の配慮がなされるべきであると同時に，終末期医療およびケアにおいて施行される医療処置は，患者への利益が医学的に保証されたものであるべきである．さらに，終末期における医療やケア行為の是非を検証できるような第三者を入れた「倫理委員会」を各医療機関に設置し議論を行うと同時に，そこでの議論を広く公開し国民の意見にも耳を傾けるシステムをつくるべきであるとしている．

文献

1）Birch D, Draper J. A critical literature review exploring the challenges of delivering effective palliative care to older people with dementia. J Clin Nurs. 2008; 17（9）: 1144–1163.
2）Roger KS. A literature review of palliative care, end of life, and dementia. Palliat Support Care. 2006; 4（3）: 295–303.
3）Gillick MR. Rethinking the role of tube feeding in patients with advanced dementia. N Engl J Med. 2000; 342（3）: 206–210.
4）Finucane TE, Christmas C, Travis K. Tube feeding in patients with advanced dementia: a review of the evidence. JAMA. 1999; 282（14）: 1365–1370.
5）宮岸隆司，東 琢哉，赤石康弘，他．高齢者終末期における人工栄養に関する調査．日老医会誌．2007；44（2）：219–223.
6）van der Steen JT, Ooms ME, van der Wal G, et al. Pneumonia: the demented patient's best friend? Discomfort after starting or withholding antibiotic treatment. J Am Geriatr Soc. 2002; 50（10）: 1681–1688.
7）Chen JH, Lamberg JL, Chen YC, et al. Occurrence and treatment of suspected pneumonia in long-term care residents dying with advanced dementia. J Am Geriatr Soc. 2006; 54（2）: 290–295.
8）平川仁尚，益田雄一郎，葛谷雅文，他．高齢重度認知症患者および高齢進行癌患者の在宅終末期ケアに

関する研究～在宅終末期ケアを推進する診療所群における前向き研究から～．日老医会誌．2006；43(3)：355-360.

9) Schulz R, Mendelsohn AB, Haley WE, et al. End-of-life care and the effects of bereavement on family caregivers of persons with dementia. N Engl J Med. 2003; 349(20): 1936-1942.

10) Engel SE, Kiely DK, Mitchell SL. Satisfaction with end-of-life care for nursing home residents with advanced dementia. J Am Geriatr Soc. 2006; 54(10): 1567-1572.

11) 日本老年医学会倫理委員会.「高齢者の終末期の医療およびケア」に関する日本老年医学会の「立場表明」．日老医会誌．2001；38(4)：582-586.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 12 日)

dementia[MAJR]AND(terminal care or hospice care or "end of life care")＝384 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 19 日)

#1((認知症/TH or 認知症/AL)or(Alzheimer 病/TH or Alzheimer 病/AL)or(Alzheimer 病/TH or アルツハイマー病/AL)or(認知症/TH or 痴呆/AL))and((ターミナルケア/TH or 終末期医療/AL)or 終末期ケア/AL)and(PT＝会議録除く)＝305 件