

2009). Repeated episodes of pneumonia will develop disturbed nutrition and dehydration which leads to sarcopenia with an increased risk of falls and fractures (Lang et al. 2010). A long-term bedridden state due to hip or vertebral fractures will result in worsening of dementia (Muir et al. 2009). Conversely, demented patients who were treated by anti-psychotic drugs are associated with an increased risk of falls and fractures (Horikawa et al. 2005). A long-term bedridden state due to hip or vertebral fractures are prone to develop esophageal regurgitation and aspiration (Matsui et al. 2002). Drugs that up-regulate brain dopaminergic function are occasionally beneficial to prevent aspiration pneumonia in the elderly (Yamaya et al. 2001). Here, we propose to term such a closely-related condition as "geriatric triangle" as shown in Fig. 1. Patients diagnosed as having geriatric triangle are likely to be placed on a long-term care facility due to reduced quality of life (Sasaki 2008). Therefore, the primary role of geriatricians should be directed to an appropriate management and prevention of geriatric triangle. Moreover, every single geriatrician should be capable of managing the geriatric triangle beyond a scope of each organ specialist (Sasaki 2008). Hence, primary targets of geriatric medicine may include assessment and treatment of 1) cognitive decline and dementia, 2) swallowing and aspiration pneumonia and 3) falls and fractures. On the other hand, it is unlikely as a primary role of geriatrician only to manage elderly people with diseases which are spanning entire stages of life. Such diseases, for example, hypertension and diabetes mellitus, can be taken care of by each organ specialist. Due to a change in disease spectrum in aged countries, it should be emphasized that geriatric medicine has become a separate and independent practice division from other organ-specialized fields of internal medicine.

Current scientific approach toward understanding of Alzheimer's disease (AD) pathogenesis

Alzheimer's disease (AD) deprives sufferers of variable life-supporting functions that are necessary for independence in the later years of life. Development of AD leads to parting from society. Care-taking families sacrifice their quality of life and their mental and physical burdens are immeasurable. Loss of personality due to alteration of brain function while physical appearance remains the same is horrible and miserable. As an essential domain of geriatric triangle as described in Fig. 1, prevalence of dementia (the number of people with the disease at any one time) doubles for every 5-year age group beyond the age 65. Briefly, dementia hardly develops prior to age 60. However, according to data from Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan, the prevalence of dementia is estimated to be 1.5% for age 65-69, 3.6% for age 70-74, 7.1% for age 75-79, 14.6% for age 80-84, 27.3% beyond age 85 (<http://www.mhlw.go.jp/english/index.html>). The elderly population aged 65 or older is now approximately 22% of the whole population in Japan. Therefore, it is likely that dementia becomes quite common over the age of 65. According to recently conducted community survey, AD is a leading cause of dementia among elderly Japanese population (Yamada et al. 2001; Wada-Isoe et al. 2009). The rapid increase in the number of AD patients can be a consequence of a rapid increase in human life span. In Japan, an average life span in 1947 was 50.6 years for men and 53.9 years for women. Surprisingly, that was 79.3 years for men and 86.1 years for women in 2008. It is possible that AD is only encountered when the nation reaches a sufficiently aged society. Furthermore, AD is a major factor in increasing national medical expense. It is a universal desire to find a way to control AD. The U.S.A. calls the rapid increase in

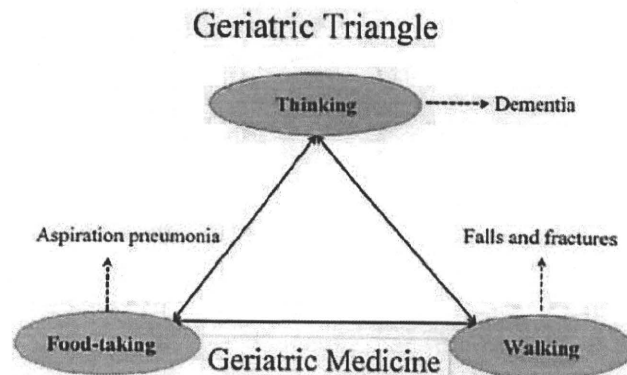


Fig. 1. Proposed concept of geriatric triangle.

At least three physical and mental functions are needed to support independence of life in elderly people. They are 1) Food-taking ability, 2) Standing and walking, and 3) Thinking and judgments. Loss of these basic functions alone or in combination will lead to devastating health implications and reduced quality of life through a vicious circle. Here, we propose to term such a vicious circle as "geriatric triangle". Geriatric triangle constitutes a major part of geriatric syndrome. Therefore, each geriatrician should be capable of managing the geriatric triangle beyond a scope of each organ specialist.

AD patients and concomitant pressure on federal budget a "National Crisis" which illustrates the seriousness of the problem (A National Alzheimer's Strategic Plan, 2009).

Understanding of pathogenesis of AD has markedly progressed in the last 3 decades. Pathological changes of AD occur gradually initially in cognitively normal people with dementia representing the end stage of many years of accumulation of amyloid β -peptide ($A\beta$). $A\beta$ was first sequenced from meningeal blood vessels of AD brains (Glennner & Wang 1984). A year later, the same peptide was discovered as the primary components of senile plaques (Masters et al. 1985). Shortly after these earlier findings, cloning of the gene encoding amyloid β -peptide precursor protein (APP) and its localization to chromosome 21 coupled with the recognition that Down's syndrome (trisomy 21) leads invariably to AD neuropathology set a initial hypothesis that $A\beta$ is a primary driving force in the pathogenesis of AD. The other neuropathological features that are characteristic of AD include neurofibrillary changes and neuron death. Spatial distribution of senile plaques differs from that of neurofibrillary changes (Arriagada et al. 1992a; Arriagada et al. 1992b). A major building block of neurofibrillary changes was shown to be abnormally phosphorylated tau (Lee et al. 1991). According to the amyloid hypothesis, cortical $A\beta$ accumulation causes all of the disease process associated with AD including microglial and astroglial activation, synaptic injury, oxidative injury followed by abnormal tau phosphorylation and eventually loss of neurons and dementia (Hardy and Selkoe 2002). The amyloid hypothesis also tells us that control of amyloid deposition would achieve success to control AD. There have been several conceptually important observations that strongly support the amyloid hypothesis. First, we occasionally see $A\beta$ -positive but tau-negative brains from cognitively normal elderly people in autopsy samples, suggesting that $A\beta$ deposition predates tau deposition (Arai et al. 1990). This time framework was further evidenced by the observation that $A\beta$ -positive senile plaques occur at age 30's, whereas tau-positive neurofibrillary changes are seen only after the age of 40 in the brains afflicted with Down's syndrome (Mann et al. 1989). Thirdly, genetic mutations causing autosomal dominant familial AD were discovered in the APP gene clustering at or very near the sites that are normally cleaved by proteases called β or γ -secretases (Goate et al. 1991). These mutations enhance proteolytic processing of APP to generate amyloidogenic $A\beta$ (Citron et al. 1992). Other AD-causing mutations in PS-1 and PS-2 gene also enhance generation of amyloidogenic $A\beta$ by changing proteolytic processing of APP (Scheuner et al. 1996). Finally, a distinct $A\beta$ species ending at amino acid 42 ($A\beta_{42}$) is highly amyloidogenic, and there was a uniform pattern of $A\beta_{42}$ deposition as an initial event of pathology either in non-demented, AD or Down's syndrome patients (Iwatsubo et al. 1994). As illustrated in Fig. 2, we can use a hypothetical assumption to think about the progression of AD. Namely, assuming that memory loss became noticeable at the age 70 fol-

lowed by progression of multiple cognitive decline and behavioral problems at the age of 75. The patient was eventually diagnosed as suffering AD. In such an instance, we can assume that accumulation of cerebral $A\beta$ may have started at around 50 years of age followed by intracellular accumulation of tau in the form of neurofibrillary changes as well as neuron death may have started at approximately 60-65 years of age. Therefore, it should be emphasized that there is an approximately 20-year time lag between the initiation of amyloid protein deposition and onset of the earliest clinical manifestations of dementia in AD. During this lag-period, individuals are cognitively normal but they are not aware of what changes are taking place in their brains. We assume that such individuals would ultimately develop AD if he or she lived long enough. Furthermore, a prodromal stage of AD often referred to as mild cognitive impairment (Petersen et al. 2009) is characterized by onset of mildest cognitive symptoms despite a massive neuron loss in vulnerable cortical areas (Gómez-Isla et al. 1997). Hence, there is an extremely high need for development of methods that simply and reliably detect amyloid and tau deposits. One such approach is a recently developed molecular imaging technique called "amyloid imaging".

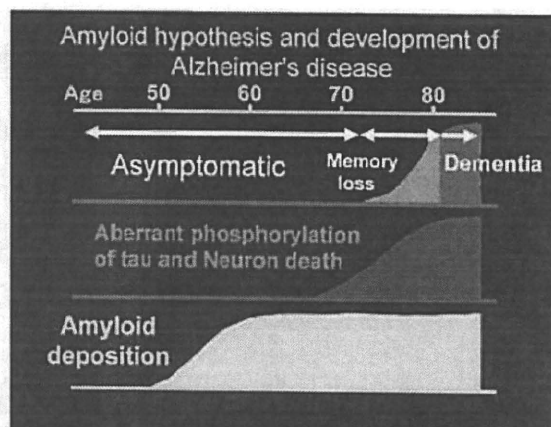


Fig. 2. Hypothetical scheme of progression of AD from amyloid deposition to development of dementia.

It is noteworthy that brain amyloid continues to be accumulating towards the onset of AD during which subjects are not aware of what changes are taking place in their brains. When subjects are first symptomatic, abundant neurofibrillary changes and a massive neuron death have already begun in vulnerable brain regions such as hippocampal or entorhinal cortex. Original description was made by Yasuo Ihara.

A paradigm shift in the diagnosis and treatment of AD

Fig. 3 illustrates a superimposition of the diagnostic and treatment framework in the context of the hypothetical amyloid cascade described above. AD has so far been diag-

nosed clinically only by demonstrating "cognitive decline" which has progressed to a stage that is sufficient enough to disturb independent social or occupational life. It is likely that cognitive decline is associated with a massive neuron death that exceeds so-called "cognitive reserve capacity" (Stern 2009). In addition to cognitive testing, two other diagnostic techniques including magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose (FDG)-PET are currently in common use to demonstrate a mass of dead nerve cells directly or indirectly. Symptomatic drugs such as donepezil hydrochloride and memantine hydrochloride are best considered at this point. However, a dramatic improvement of memory function cannot be expected since disturbance of episodic memory is based upon a massive loss of hippocampal and entorhinal cortical neurons. Accordingly, if we assume that AD represents chronic effects of a long-standing imbalance between $A\beta$ production and $A\beta$ clearance and this imbalance causes all existing events in the downstream of $A\beta$, a special attention should be directly paid to amyloid and tau depositions in the development of preventive strategies. If we are successful in developing diagnostic methodologies to detect amyloid or tau deposition before a massive neuron death occurs, such approaches will make a great contribution to developing a disease-modifying or curative treatment that directly targets amyloid and also tau. A paradigm of cognitive function-based testing for the diagnosis and treatment of AD is going to drastically shift to a biomarker-based test approach in accordance with the emergence of disease-modifying drugs. Hope for prevention of AD would be potentially carried out. As mentioned later, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiatives (ADNI) will change paradigm of diagnostic and treatment of AD

drastically with biomarkers as a bridging role in the paradigm shift.

Biomarkers with a bridging role in the paradigm shift

In general, biomarkers of AD are defined as indicators of specific features that characterize AD in vivo. Either biochemical or imaging biomarkers are expected to provide potentially diverse purposes as summarized elsewhere (The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association & NIAWG 1998; Frank et al. 2003; Shaw et al. 2009). First, biomarkers will support pre-onset diagnosis. As demonstrated in Fig. 2 and 3, AD pathology has already started with abundant amyloid pathology even though individuals are otherwise normal and are still independent in their daily living activities. This stage can be an ideal therapeutic time point in which disease-modifying or curative drugs should be indicated before neurodegenerative cascade is triggered. Such biomarkers will enable us to move from disease modification to prevention of AD. Second purpose is evaluation of disease severity. Currently, severity or clinical stage of AD is evaluated by neuropsychological testing. However, neuropsychological test results are likely to vary due to the patient's physical condition on the day of the test and experience of the examiners. In a study involving 192 AD patients performed by Jack et al., the annual change in ADAS-Cog score in mild to moderate AD was 4.25 ± 7.2 (mean \pm s.d.) points, while the yearly change in hippocampal volume on MRI in the same patients was -234 ± 144 (mean \pm s.d.) mm^3 (Jack et al. 2003; Petersen et al. 2005). The SD, representing variation of the values, of the hippo-

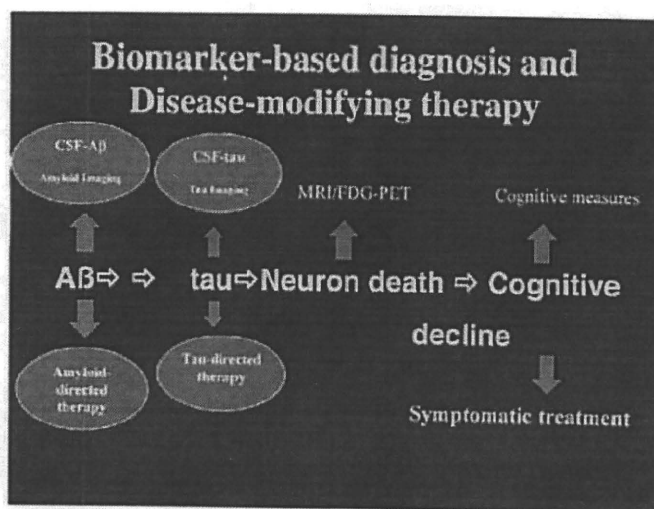


Fig. 3. Strategies for new diagnostic and therapeutic approaches for AD are presented based on amyloid hypothesis.

This figure illustrates a superimposition of the diagnostic and treatment framework in the context of the hypothetical amyloid cascade as described in Fig. 2. In the hypothesis, amyloid is located upstream probably due to a causative agent of AD. Therefore, amyloid imaging is quite attracting because this technology will facilitate both detection and intervention that targets amyloid. If tau imaging would also be possible, tau-targeting therapy might be considered.

campal index was only 0.6 times the mean, while that of ADAS-Cog was 1.7 times. Since image processing is a uniform mechanical task, variation of the imaging biomarker should be small. Sensitive biomarkers which reliably and objectively reflect changes in lesions, even though the effect size is small, are expected to be used analogously to commonly used laboratory test indices for evaluation of the disease severity in clinical practice such as C-reactive protein in inflammatory diseases, serum transaminase levels in liver diseases as well as serum creatinine kinase levels in muscular diseases. Thirdly, we need biomarkers that support evaluation of therapeutic effects. Several classes of amyloid-reducing drugs such as γ -secretase inhibitors (De Strooper et al. 2010) and amyloid immunization therapy (Tabira 2010) might become available in the near future. For the development of these therapeutic drugs, development of methodology to objectively access "decrease or removal of amyloid" is necessary. For example, when the brain amyloid level is reduced by a novel treatment, the biomarker levels are expected to return closer to normal range. Ideal biomarkers may also provide important information regarding the timing of treatment initiation, discontinuation and changing of drug treatment. However, it may be unlikely that a single biomarker meets all conditions described above, and it may be more realistic to prepare a combination or panel of several different biomarkers.

Since therapy is likely to be most effective at or before symptom onset, early or pre-symptomatic detection of AD is highly desirable before neurodegeneration becomes obvious. Thus, there is a great need for blood and CSF biomarkers that substantially aid tracking disease progression of AD and eventually promoting prevention strategy. As reviewed elsewhere (The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association & NIAWG 1998; Frank et al. 2003), ideal AD biomarkers should detect a fundamental feature of AD neuropathology, be validated in autopsy confirmed cases, have a diagnostic sensitivity > 80% for detecting AD and a specificity of > 80% for distinguishing AD from other dementias. Moreover, assays using AD biomarkers should be reliable, reproducible, non-invasive, simple to perform and inexpensive. Further, validation of AD biomarkers requires confirmation by at least 2 independent studies from qualified investigators published in peer-reviewed journals. Tau and A β are major components of the two neuropathological hallmarks of AD (tangles and plaques respectively), and they are the most intensively studied candidate AD biomarkers where they are best studied in cerebrospinal fluid (CSF) using extensively characterized ELISAs (Arai et al. 1995; Arai et al. 1997; Arai et al. 1998; Tomita et al. 2007). A recent examination of > 100 subjects with autopsy-confirmed diagnoses reached a conclusion that elevated CSF tau levels are associated with the presence of AD pathology and CSF A β 42 levels are decreased in AD (Clark et al. 2003). Currently, it is widely accepted that biomarkers of brain amyloid burden are reductions in CSF A β 42 and increased amyloid PET tracer

retention (Fagan et al. 2006; Jack et al. 2010). As shown in Fig. 2, after a lag period, which varies from patient to patient, neuronal dysfunction and neurodegeneration become the dominant pathological processes. Biomarkers of neuronal injury and neurodegeneration are increased CSF tau and structural MRI measures of cerebral atrophy (Arai et al. 1995). Neurodegeneration is accompanied by synaptic dysfunction, which is indicated by decreased FDG-PET (Jack et al. 2010).

Development and clinical applications of amyloid imaging

Amyloid imaging is currently considered to be the most promising candidate biomarker since it meets many possible conditions of an ideal biomarker as described above. The most difficult hurdle for clinical application of this technology is to find a probe with following excellent characteristics: 1) it should selectively bind to A β aggregates with β -sheet-structure; 2) it should readily penetrate the blood-brain barrier (BBB) while being rapidly cleared off from the brain in the absence of the target; 3) the labeled form should not lose the characteristics of the mother compound. In our experience, enhancing one of several necessary characteristics causes loss in another, requiring extensive adjustment.

Although brain A β deposits are still well beyond the resolution of conventional neuroimaging techniques such as MRI, the density of these deposits in the brain tissue can be visualized through specific radiotracer and positron emission tomography (PET). The first compound to emerge as an amyloid-imaging agent was Chrysamine-G (Klunk et al. 1995). This compound shows similar binding characteristics to Congo-red, but unfortunately, due to its limited BBB permeability, there was no use as a clinical PET tracer. A marked progression in the development of amyloid-imaging tracers was made by the development of 2-(1-(6-([¹⁸F]fluoroethyl)(methyl) amino)-2-naphthyl)ethylidene) malononitrile ([¹⁸F]FDDNP) (Agdeppa et al. 2001). This compound is highly lipophilic and can easily cross BBB, and has been used in human PET studies (Shoghi-Jadid et al. 2002; Small et al. 2006; Barrio et al. 2008). However, this agent has some limitations in its practical use due to its low signal-to-background ratio (Tolboom et al. 2009). Currently, the most successful amyloid-binding agent is a thioflavin-T derivative, N-methyl-[¹¹C] 2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazol ([¹¹C]PIB) which has been shown to possess a high affinity for A β fibrils (Klunk et al. 2003; Mathis et al. 2003; Klunk et al. 2004). An autoradiographic study using AD brain sections revealed that [¹¹C]PIB, in addition to binding to the classical fibrillar A β plaques, also binds to a range of A β containing lesions including diffuse plaques and cerebrovascular amyloid angiopathy (Lockhart et al. 2007). In vitro binding studies indicated that PIB preferentially binds to A β 1-42 fibrils with high affinity (Klunk et al. 2003) with a negligible binding to α -synuclein and tau (Lockhart et al. 2007; Fodero-

Tavoletti et al. 2007). The [^{11}C]PIB retention in the neocortical areas is correlated with the A β plaque load (Bacskai et al. 2007; Ikonovic et al. 2008) with an inverse relation to CSF A β 42 levels (Fagan et al. 2006). The frequency of cognitively normal individuals with positive PIB binding rose in an age-dependent manner from 0% at ages 45-49 years to 30.3% at ages 80-89 years. (Rowe et al. 2007; Morris et al. 2010). Further, CSF tau and phospho-tau $_{181}$ increased with cortical PIB binding in cognitively normal individuals (Fagan et al. 2009). However, there is currently no evidence of how frequently PIB-positive normal individuals will convert to develop dementia or how long is the interval between the detection of significant A β burdens and the onset of dementia. Longitudinal amyloid imaging studies are needed to demonstrate the reality of amyloid hypothesis via looking at relation between amyloid deposition and temporal AD progression.

Benzoxazole derivatives are also promising alternatives as amyloid-imaging probes (Okamura et al. 2004). A PET study using the ^{11}C -labeled benzoxazole derivative 2-(2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole (BF-227) demonstrated significantly higher retention of this tracer in cerebral cortices of AD patients compared to the majority of healthy elderly subjects (Kudo et al. 2007). The retention of this tracer in cerebral cortices of mild cognitive impairment patients was intermediate between AD and healthy normal subjects (Waragai et al. 2009; Furukawa et al. 2010). A voxel-by-voxel analysis demonstrated a higher retention of [^{11}C]BF-227 in the posterior association cortex of AD patients. The pattern of this distribution corresponds well with the distribution of neuritic plaques in postmortem AD brains (Okamura et al. 2009). These findings suggest [^{11}C]BF-227 may be distinct from [^{11}C]PIB in detecting different populations of amyloid deposits. In addition, glucose metabolism demonstrated by FDG-PET was negatively correlated with that of BF-227, suggesting that extracellular amyloid surrounds synapses and impairs neuronal function (Furukawa et al. 2010). In my personal view, a highly expected value of amyloid imaging may be its capability to monitor treatment effects in PIB or BF-227 positive normal individuals who have received amyloid-reducing therapies (Rinne et al. 2010). The [^{11}C]labeled form has a short half-life (20.4 minutes) and its synthesis requires a facility capable of radioisotope synthesis using a cyclotron, whereas the [^{18}F]labeled form has a longer half-life (109.7 minutes), which may be amenable for delivery to various sites. Therefore, the [^{18}F]labeled compounds, for example, [^{18}F]AV-45 will probably be a standardized agent for future clinical uses (Personal communication from Skovronsky D).

Future prospects of the Japanese ADNI

Development of curative molecular targeting therapy for AD has rapidly progressed centering mainly in work done by U.S. pharmaceutical companies. Clinical trials of symptomatic treatments currently on the market could be

completed within about 6 months, but planned disease-modifying drugs to delay progression of AD may require trial durations of at least one year or longer to confirm sufficient drug effect. Development of a surrogate biomarker which reflects the pathology of the disease and monitors its progression may be desperately needed for conducting long-term clinical trials. Based on this consideration, an observational clinical study called "The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)", was proposed and initiated in the U.S.A. in 2005 (Mueller et al. 2005; <http://www.adni-info.org/>; <http://www.loni.ucla.edu/ADNI/>). ADNI is a non-randomized long-term observational study undertaken in the U.S.A., Europe, Australia, and Japan using an identical protocol in each participant nation. Japanese ADNI (J-ADNI) is planning to follow 300 patients with MCI for 3 years, 150 patients with early AD for 2 years, and the other 150 normal subjects for 3 years in a cooperative study of a total of 38 facilities nationwide with sufficient experience in the management of dementia (<http://www.j-adni.org/>). The principle investigator is Professor Takeshi Iwatsubo at University of Tokyo. The study objectives are: 1) to establish methodology that will determine standard values related to long-term changes in image data, such as MRI and PET, in AD and MCI patients and normal elderly persons; 2) to simultaneously collect clinical indices, psychological tests, and blood/cerebrospinal fluid biomarkers to demonstrate the validity of image surrogate markers, and 3) to establish the optimum method to monitor therapeutic effects of curative drugs (disease-modifying drugs) for AD, for which analyses of the following observation items are prioritized: 1) Rate of conversion from MCI to AD, 2) rates of whole brain and hippocampus volume changes via MRI, 3) rates of change in blood and cerebrospinal fluid biomarkers, and 4) rate of change in glucose metabolism on FDG-PET. In addition, baseline amyloid PET scans are given to subjects who agreed it in J-ADNI. We hope that J-ADNI project promotes long-delayed improvements of Japanese infrastructure of medical care system for dementia. It is inadvisable for Japanese medical society to ignore that in the U.S.A. a paradigm shift in AD from 'cognitive measures-based to biomarker-based' has begun after deliberation and discussion on subjects such as clinical trial efficiency and cost reduction. Many different curative drugs are under development by pharmaceutical manufacturers, and global clinical trials of these new drugs are ongoing.

In J-ADNI, firstly, several of Japanese version of the cognitive test batteries were revised by Sugishita M. et al. to normalize the relative difficulty and to enhance maximum compatibility of the test with World Wide ADNI and later for global clinical trials of new drugs. The first patient was successfully enrolled at the National Center of Neurology and Psychiatry in July 2008. More than 330 patients have already been enrolled as of March 10, 2010. The consent rate to FDG-PET, amyloid PET, and sampling of cerebrospinal fluid was obtained from 80, 44, and 40% of the participants, respectively. We will attempt to increase the

number of patients enrolled and the rate of consent to biomarker sampling, aiming at a great success of J-ADNI and World Wide ADNI together.

References

- Agdeppa, E.D., Kepe, V., Liu, J., Flores-Torres, S., Satyamurthy, N., Petric, A., Cole, G.M., Small, G.W., Huang, S.C. & Barrio, J.R. (2001) Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkyl-amino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, **21**, RC189.
- A National Alzheimer's Strategic Plan: The Report of the Alzheimer's Study Group, 2009.
- Arai, H., Clark, C.M., Ewbank, D.C., Takase, S., Higuchi, S., Miura, M., Seki, H., Higuchi, M., Matsui, T., Lee, V.M.-Y., Trojanowski, J.Q. & Sasaki, H. (1998) Cerebrospinal fluid tau protein as a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, **19**, 125-126.
- Arai, H., Lee, V.M.-Y., Otvos, L. Jr., Greenberg, B.D., Lowery, D.E., Sharma, S.K., Schmidt, M.L. & Trojanowski, J.Q. (1990) Defined neurofilament, tau and β -amyloid precursor protein epitopes distinguish Alzheimer from non-Alzheimer senile plaques. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 2249-2253.
- Arai, H., Nakagawa, T., Kosaka, Y., Higuchi, M., Matsui, T., Okamura, N., Tashiro, M. & Sasaki, H. (1997) Elevated cerebrospinal fluid tau protein level as a predictor of dementia in memory-impaired individuals. *Alzheim. Res.*, **3**, 211-213.
- Arai, H., Terajima, M., Miura, M., Higuchi, S., Muramatsu, T., Machida, N., Seki, H., Takase, S., Clark, C.M., Lee, V.M.-Y., Trojanowski, J.Q. & Sasaki, H. (1995) Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, **38**, 649-652.
- Arriagada, P.V., Growdon, J.H., Hedley-Whyte, E.T. & Hyman, B.T. (1992) Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*, **42**, 631-639.
- Arriagada, P.V., Marzloff, K. & Hyman, B.T. (1992) Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology*, **42**, 1681-1688.
- Bacsikai, B.J., Frosch, M.P., Freeman, S.H., Raymond, S.B., Augustinack, J.C., Johnson, K.A., Irizarry, M.C., Klunk, W.E., Mathis, C.A., DeKosky, S.T., Greenberg, S.M., Hyman, B.T. & Growdon, J.H. (2007) Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch. Neurol.*, **64**, 431-434.
- Barrio, J.R., Kepe, V., Satyamurthy, N., Huang, S.C. & Small, G. (2008) Amyloid and tau imaging, neuronal losses and function in mild cognitive impairment. *J. Nutr. Health Aging*, **12**, 61S-65S.
- Citron, M., Oltsersdorf, T., Haass, C., McConlogue, L., Hung, A.Y., Seubert, P., Vigo-Pelfrey, C., Lieberburg, I. & Selkoe, D.J. (1992) Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production. *Nature*, **360**, 672-674.
- Clark, C.M., Xie, S., Chittams, J., Ewbank, D., Peskind, E., Galasko, D., Morris, J.C., McKeel, D.W. Jr, Farlow, M., Weitlauf, S.L., Quinn, J., Kaye, J., Knopman, D., Arai, H., Doody, R.S., DeCarli, C., Leight, S., Lee, V.M. & Trojanowski, J.Q. (2003) Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy confirmed dementia diagnosis? *Arch. Neurol.*, **60**, 1696-1702.
- De Strooper, B., Vassar, R. & Golde, T. (2010) The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.*, **6**, 99-107.
- Fagan, A.M., Mintun, M.A., Mach, R.H., Lee, S.Y., Dence, C.S., Shah, R., LaRossa, G.N., Spinner, M.L., Klunk, W.E., Mathis, C.A., DeKosky, S.T., Morris, J.C. & Holtzman, D.M. (2006) Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann. Neurol.*, **59**, 512-519.
- Fagan, A.M., Mintun, M.A., Shah, A.R., Aldea, P., Roc, C.M., Mach, R.H., Marcus, D., Morris, J.C. & Holtzman, D.M. (2009) Cerebrospinal fluid tau and ptau(181) increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. *EMBO Mol. Med.*, **1**, 371-380.
- Fodero-Tavoletti, M.T., Smith, D.P., McLean, C.A., Adlard, P.A., Barnham, K.J., Foster, L.E., Leone, L., Perez, K., Cortés, M., Culvenor, J.G., Li, Q.X., Laughton, K.M., Rowe, C.C., Masters, C.L., Cappai, R. & Villemagne, V.L. (2007) In vivo characterization of Pittsburgh compound B binding to Lewy bodies. *J. Neurosci.*, **27**, 10365-10371.
- Frank, R.A., Galasko, D., Hampel, H., Hardy, J., de Leon, M.J., Mehta, P.D., Rogers, J., Siemers, E. & Trojanowski, J.Q. ; National Institute on Aging Biological Markers Working Group. (2003) Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, **24**, 521-536.
- Furukawa, K., Okamura, N., Tashiro, M., Waragai, M., Furumoto, S., Iwata, R., Yanai, K., Kudo, Y. & Arai, H. (2010) Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: comparison to FDG-PET. *J. Neurol.*, **257**, 721-727.
- Glennner, G.G. & Wong, C.W. (1984) Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **120**, 885-890.
- Goale, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L., Mant, R., Newton, P., Rooke, K., Roques, P., Talbot, C., Pericak-Vance, M., Roses, A., Williamson, R., Roosor, M., Owen, M. & Hardy, J. (1991) Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, **349**, 704-706.
- Gómez-Isla, T., Price, J.L., McKeel, D.W. Jr., Morris, J.C., Growdon, J.H. & Hyman, B.T. (1996) Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, **16**, 4491-4500.
- Hardy, J. & Selkoe, D.J. (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, **297**, 353-356.
- Horikawa, E., Matsui, T., Arai, H., Seki, T., Iwasaki, K. & Sasaki, H. (2005) Risk of falls in Alzheimer's disease: a prospective study. *Intern. Med.*, **44**, 717-721.
- Ikonomic, M.D., Klunk, W.E., Abrahamson, E.E., Mathis, C.A., Price, J.C., Tsopelas, N.D., Lopresti, B.J., Ziolkowski, S., Bi, W., Paljug, W.R., Debnath, M.L., Hope, C.E., Isaanski, B.A., Hamilton, R.L. & DeKosky, S.T. (2008) Post-mortem correlates of in vivo PIB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, **131**, 1630-1645.
- Iwatsubo, T., Odaka, A., Suzuki, N., Mizusawa, H., Nukina, N. & Ihara, Y. (1994) Visualization of A β 42(43) and A β 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A β 42(43). *Neuron*, **13**, 45-53.
- Jack, C.R. Jr, Knopman, D.S., Jagust, W.J., Shaw, L.M., Aisen, P.S., Weiner, M.W., Petersen, R.C. & Trojanowski, J.Q. (2010) Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.*, **9**, 119-128.
- Jack, C.R., Jr, Slomkowski, M., Gracon, S., Hoover, T.M., Felmler, J.P., Stewart, K., Xu, Y., Shiung, M., O'Brien, P.C., Cha, R., Knopman, D. & Petersen, R.C. (2003) MRI as a biomarker of disease progression in a therapeutic trial of milameline for AD. *Neurology*, **60**, 253-260.
- Klunk, W.E., Debnath, M.L. & Pettegrew, J.W. (1995) Chrysa-

- amine-G binding to Alzheimer and control brain: autopsy study of a new amyloid probe. *Neurobiol. Aging*, **16**, 541-548.
- Klunk, W.E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D.P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G.F., Estrada, S., Ausén, B., Debnath, M.L., Barletta, J., Price, J.C., Sandell, J., Lopresti, B.J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C.A. & Långström, B. (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, **55**, 306-319.
- Klunk, W.E., Wang, Y., Huang, G.F., Debnath, M.L., Holt, D.P., Shao, L., Hamilton, R.L., Ikonovic, M.D., DeKosky, S.T. & Mathis, C.A. (2003) The binding of 2-(4'-methylaminophenyl) benzothiazole to postmortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J. Neurosci.*, **23**, 2086-2092.
- Kudo, Y., Okamura, N., Furumoto, S., Tashiro, M., Furukawa, K., Maruyama, M., Itoh, M., Iwata, R., Yanai, K. & Arai, H. (2007) 2-2-Dimethylaminothiazol-5-yl Ethenyl-6-(2-FluoroEthoxy) Benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J. Nucl. Med.*, **48**, 553-561.
- Lang, T., Strepper, T., Cawthon, P., Baldwin, K., Taaffe, D.R. & Harris, T.B. (2010) Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos. Int.*, **21**, 543-559.
- Lee, V.M., Balin, B.J., Otvos, L. Jr., & Trojanowski, J.Q. (1991) A68: a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal Tau. *Science*, **251**, 675-678.
- Lockhart, A., Lamb, J.R., Ostedkar, T., Sue, L.I., Joyce, J., Ye, L., Libri, V., Leppert, D. & Beach, T.G. (2007) PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (A β) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain*, **130**, 2607-2615.
- Mann, D.M., Brown, A., Prinja, D., Davies, C.A., Landon, M., Masters, C.L. & Beyreuthers, K. (1989) An analysis of the morphology of senile plaques in Down's syndrome patients of different ages using immunocytochemical and lectin histochemical techniques. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **15**, 317-329.
- Masters, C.L., Simms, G., Weinman, N.A., Multhaup, G., McDonald, B.L. & Beyreuther, K. (1985) Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 4245-4249.
- Mathis, C.A., Wang, Y., Holt, D.P., Huang, G.F., Debnath, M.L. & Klunk, W.E. (2003) Synthesis and evaluation of ¹¹C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J. Med. Chem.*, **46**, 2740-2754.
- Matsui, T., Yamaya, M., Ohrai, T., Arai, H. & Sasaki, H. (2002) Sitting position to prevent aspiration in bed-ridden patients. *Gerontology*, **48**, 194-195.
- Mitchell, S.L., Tejo, J.M., Kiely, D.K., Shaffer, M.L., Jones, R.N., Prigerson, H.G., Voliccr, L., Givens, J. & Hamel, M.B. (2009) The clinical course of advanced dementia. *N. Engl. J. Med.*, **361**, 1529-1538.
- Morris, J.C., Roe, C.M., Xiang, C., Fagan, A.M., Goate, A.M., Holzman, D.M. & Mintun, M.A. (2009) APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann. Neurol.*, **67**, 122-131.
- Muir, S.W. & Yohannes, A.M. (2009) The impact of cognitive impairment on rehabilitation outcomes in elderly patients admitted with a femoral neck fracture: a systematic review. *J. Geriatr. Phys. Ther.*, **32**, 24-32.
- Mueller, S.G., Weiner, M.W., Thal, L.J., Petersen, R.C., Jack, C., Jagust, W., Trojanowski, J.Q., Toga, A.W. & Beckett, L. (2005) The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Neuroimaging Clin. N. Am.*, **15**, 869-877.
- Nakagawa, T., Sekizawa, K., Arai, H., Kikuchi, R., Manabe, K. & Sasaki, H. (1997) High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch. Intern. Med.*, **157**, 321-324.
- Okamura, N., Fodero-Tavoletti, M.T., Kudo, Y., Rowe, C.R., Furumoto, S., Arai, H., Masters, C.L., Yanai, K. & Villemagne, V.L. (2009) Advances in molecular imaging for the diagnosis of dementia. *Expert Opin. Med. Diagn.*, **3**, 705-716.
- Okamura, N., Suemoto, T., Shimadzu, H., Suzuki, M., Shiomi, T., Akatsu, H., Yamamoto, T., Staufienbiel, M., Yanai, K., Arai, H., Sasaki, H., Kudo, Y. & Sawada, T. (2004) Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J. Neurosci.*, **24**, 2535-2541.
- Petersen, R.C., Roberts, R.O., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Geda, Y.E., Ivnik, R.J., Smith, G.E. & Jack, C.R. Jr. (2009) Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch. Neurol.*, **66**, 1447-1455.
- Petersen, R.C., Weiner, M.W., Toga, A., Jack, C., Albert, M., DeKosky, S., Salmon, D., Snyder, P., Tariot, P., Thal, L.J., Shaw, L.M. & Jagust, W. (2005) Alzheimer's disease neuroimaging initiative protocol. http://www.adni-info.org/Pdf/adni_protocol_9_19_08.pdf.
- Rinne, J.O., Brooks, D.J., Rossor, M.N., Fox, N.C., Bullock, R., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Blennow, K., Barakos, J., Okello, A.A., de Liano, S.R., Liu, E., Koller, M., Gregg, K.M., Scheak, D., Black, R. & Grundman, M. (2010) ¹¹C-PIB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol.*, **9**, 363-372.
- The Ronald and Nancy Reagan Institute of the Alzheimer's association and the National Institute on Aging working group. (1998) Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". *Neurobiol. Aging*, **19**, 109-116.
- Rowe, C.C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S.J., Pike, K., Savage, G., Cowie, T.F., Dickinson, K.L., Maruff, P., Darby, D., Smith, C., Woodward, M., Merory, J., Tochon-Danguy, H., O'Keefe, G., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Price, J.C., Masters, C.L. & Villemagne, V.L. (2007) Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, **68**, 1718-1725.
- Sasaki, H. (2008) Single pathogenesis of geriatric syndrome. *Geriatr. Gerontol. Int.*, **8**, 1-4.
- Scheuner, D., Eckman, C., Jensen, M., Song, X., Citron, M., Suzuki, N., Bird, T.D., Hardy, J., Hutton, M., Kukull, W., Larson, E., Levy-Lahad, E., Vitani, M., Peskind, E., Poorkaj, P., Schellenberg, G., Tanzi, R., Wasco, W., Lansfelt, L., Selkoe, D. & Younkin, S. (1996) Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat. Med.*, **2**, 864-870.
- Shoghi-Jadid, K., Small, G.W., Agdeppa, E.D., Kepe, V., Ercoli, L.M., Siddarth, P., Read, S., Satyamurthy, N., Petric, A., Huang, S.C. & Barrio, J.R. (2002) Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **10**, 24-35.
- Shaw, L.M., Korecka, M., Clark, C.M., Lee, V.M. & Trojanowski, J.Q. (2007) Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **6**, 295-303.
- Small, G.W., Kepe, V., Ercoli, L.M., Siddarth, P., Bookheimer, S.Y., Miller, K.J., Lavretsky, H., Burggren, A.C., Cole, G.M., Vinters, H.V., Thompson, P.M., Huang, S.C., Satyamurthy, N., Phelps, M.E. & Barrio, J.R. (2006) PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.*, **355**, 2652-2663.
- Stern, Y. (2009) Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, **47**, 2015-2028.
- Tabira, T. (2010) Immunization therapy for Alzheimer's disease: A comprehensive review of active immunization strategies. *Tohoku J. Exp. Med.*, **220**, 95-106.
- Tolboom, N., Yaquib, M., van der Flier, W.M., Boellaard, R.,

- Luutsema, G., Windhorst, A.D., Barkhof, F., Scheltens, P., Lammertsma, A.A. & van Berckel, B.N. (2009) Detection of Alzheimer pathology in vivo using both 11C-PIB and 18F-FDDNP PET. *J. Nucl. Med.*, **50**, 191-197.
- Tomita, N., Otsuki, M., Maruyama, M., Matsui, T., Higuchi, M., Tsuitsui, M., Iwasaki, K., Tamamizu, M., Sozu, T., Yoshimura, I., Furukaawa, K. & Arai, H. (2007) Long-term cognitive benefits of donepezil in Alzheimer's disease: A retrospective comparison between 1994-1999 and 2000-2004. *Geriatr. Gerontol. Int.*, **7**, 41-47.
- Wada, H., Nakajoh, K., Satoh-Nakagawa, T., Suzuki, T., Ohru, T., Arai, H. & Sasaki, H. (2001) Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. *Gerontology*, **47**, 271-276.
- Wada-Isoe, K., Uemura, Y., Suto, Y., Doi, K., Imamura, K., Hayashi, A., Kitayama, M., Watanabe, Y., Adachi, Y. & Nakashima, K. (2009) Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. *Neuroepidemiology*, **32**, 101-106.
- Waragai, M., Okamura, N., Furukawa, K., Tashiro, M., Furumoto, S., Funaki, Y., Kato, M., Iwata, R., Yanai, K., Kudo, Y. & Arai, H. (2009) Comparison study of amyloid PET and voxel-based morphometry analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.*, **285**, 100-108.
- Yamada, T., Hattori, H., Miura, A., Tanabe, M. & Yamori, Y. (2001) Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **55**, 21-25.
- Yamaya, M., Yanai, M., Ohru, T., Arai, H. & Sasaki, H. (2001) Interventions to prevent pneumonia among older adults: Review. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **49**, 85-90.
-

VII 転倒

(神崎 恒一)

1 なぜ転倒リスクを評価するのか？

高齢者は屋内外、様々な場所で転倒する危険があり、一般地域住民の転倒率は20~40%と報告されている。転倒に伴って大腿骨頸部などを骨折すると、それがもとで寝たきりになるケースも多い(図1)。転倒による骨折発生頻度や転倒・骨折によって要介護に至る頻度は、高齢になるほど増加する。一方、転倒によって骨折や重度な外傷を免れても、再び転倒するのではないかと不安から、意欲低下や閉じこもり状態となり、やがてADLが低下し、要介護、寝たきり状態に陥るケースも多い(図1)。

したがって、転倒しやすい人をスクリーニングし、転倒を未然に防ぐことによって将来要介護状態や寝たきりになるのを防ぐことが高齢者では重要であり、この考えに基づいて行われている高齢者施策が介護予防である。

2 転倒の要因

転倒には様々な要因がかかわるが、大きく外的要因と内的要因に分けることができる(図2)。外的要因とは屋内の段差や障害物、手すりの有無、履物など環境要因を指し、内的要因とは①視力、聴力障害、姿勢変化、筋力低下など加齢に伴ういわゆる身体の虚弱化と、②循環器要因(起立性低血圧など)、神経系要因(パーキンソン病、認知症など)、筋・骨格系要因(骨粗鬆症、変形性関節症など)などの身体疾患、③薬物によるものなどがある。このように、転倒の要因は多岐にわたり、

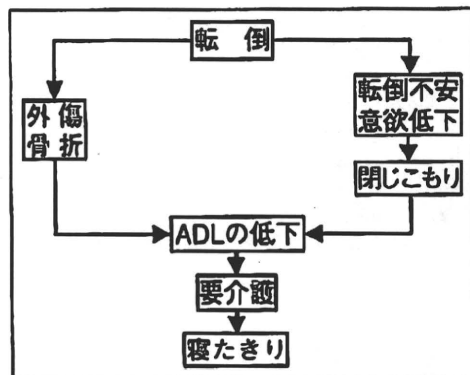


図1 転倒のもたらす影響

(鈴木隆雄：転倒の疫学。老年医学 Update 2004-05, pp 95-105, メジカルビュー社, 2004より許諾を得て一部改変)

しかもそれらが複合してかかわるため、一つ一つの要因を区別して評価することは難しい。

3 転倒リスクの評価方法

一般に、転倒専門外来では、問診、診察に加えて、握力や下肢の筋力検査、片足立ち持続時間、継ぎ足歩行、Up and Goテスト、重心動揺検査などを行い、筋力、バランス能力、歩行能力、その他を総合的に評価する(表1)。握力は、もちろん下肢の筋力を測定しているわけではないが、全身の筋力を反映していると考えられ、低下しているほど転倒の発生率が高い(図3)。後述するように、男性30 kg、女性20 kgが目安となる。Up and Goテストは椅座状態から立ちあがり、3 m先の目標物を廻って再度着座するまでの時間を測定する(図4)、総合的な歩行機能をみるうえで有用な検査である。ただし、cut-off値が明確でな

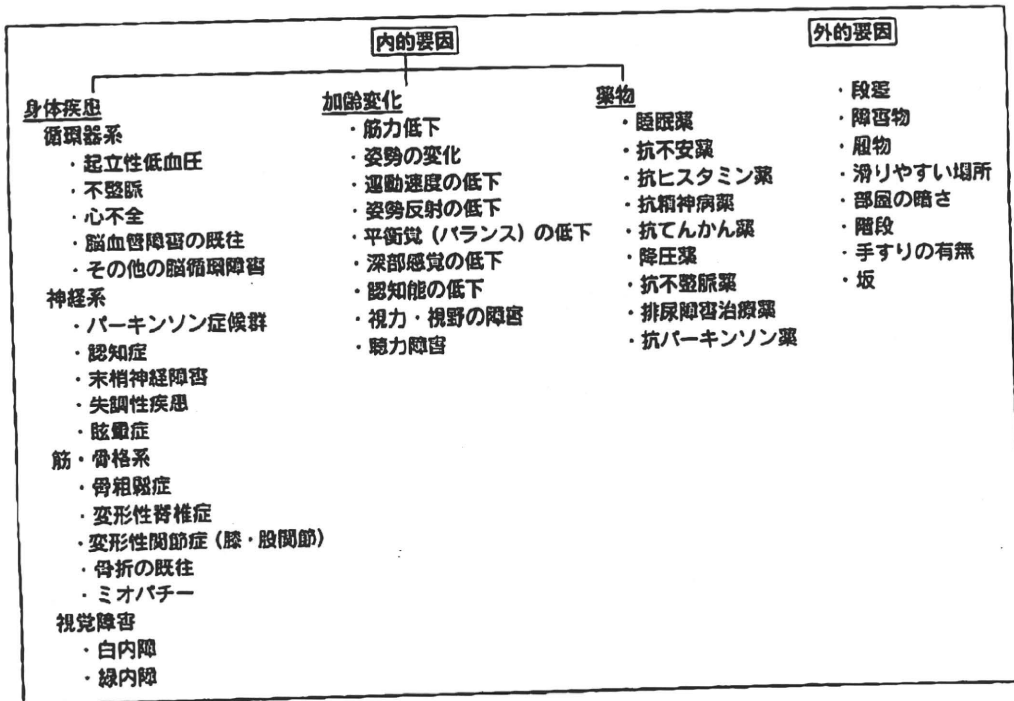


図2 転倒の要因
(鈴木隆雄：転倒の疫学，老年医学 Update 2004-05，pp 95-105，メジカルビュー社，2004より許諾を得て一部改変)

表1 転倒外来検査

- 問診(転倒歴，ADL，環境要因，基礎疾患，服用薬剤)
- 理学所見(神経学的検査を含む)
- 身長，体重
- 下腿周大周囲径その他の身体計測
- 血圧
- 握力
- 下肢筋力
- 片足立ち時間(開眼，閉眼)
- 継ぎ足歩行
- 手伸ばし試験
- Up and Goテスト
- 重心動揺検査
- 脊椎X線
- 起立性血圧変動
- 視力
- 聴力・内耳機能
- 体脂肪率
- 骨量測定
- 頭部MRI

く，例えば対象が地域在住高齢者か施設利用者かで大きく異なる。目安としては，12秒～13秒以上かかる場合には歩行機能が低下している可能性がある。Functional reachは両手を水平に伸ばして自然に手先が到達した場所を0cmとして，そこから可能な限り前傾姿勢をとり，最大到達点までの距離を測定する(図5)。柔軟性をみる検査であり，35cmを目安としている。継ぎ足歩行検査はバランス能を見る検査であり，目安として直線上を4歩未満しか歩けない場合，バランス能が低下し転倒のリスクがあると判断している。以上の基準値は検証が十分でないためあくまで参考とされたい。

4 介護予防における転倒ハイリスク者の選定

介護予防では，要支援や要介護に陥りやす

い人を“特定高齢者”として選び出し、そのような対象者に介護予防プログラムを提供する。その中には運動器の機能向上、栄養改善、口腔機能の向上、閉じこもり予防・支援、認知症予防・支援、うつ予防・支援が含まれて

いる。図6に運動器機能低下者の選定基準を示す。25項目の基本チェックリストのうち、歩行・転倒に関する5項目でチェックし、さらに補助基準として握力、開眼片足立ち時間、10m（または5m）歩行速度で評価するようになっている。こちらも参考にされたい。

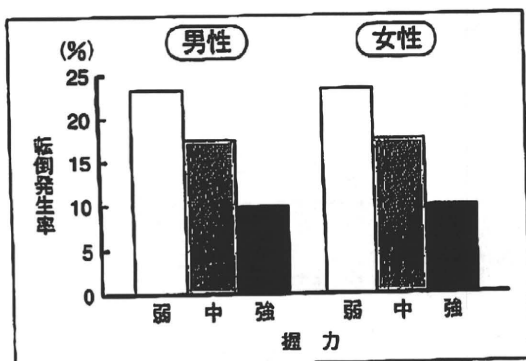


図3 握力別転倒発生率
(Osteoporosis Japan 6: 18-22, 1998, Brit Med J 1: 261-264, 1977, Age Aging 23: 323-327, 1994, 疲労と休養の科学 8: 19-26, 1993をもとに作成)

5 転倒スコア

転倒専門外来で行う検査は専用の計測機器が必要であったり、時間を要するため、多数の地域在住高齢者をスクリーニングするには不向きである。そこで、開発されたのが“転倒スコア”である。転倒スコアは自己記入式の調査票であり、身体機能に関する8項目、認知、感覚器、骨運動器に関する7項目、薬の服用1項目、環境要因に関する5項目の計21項目と、過去1年間での転倒歴を問う全22項目から成っている(表2)。すべて“は

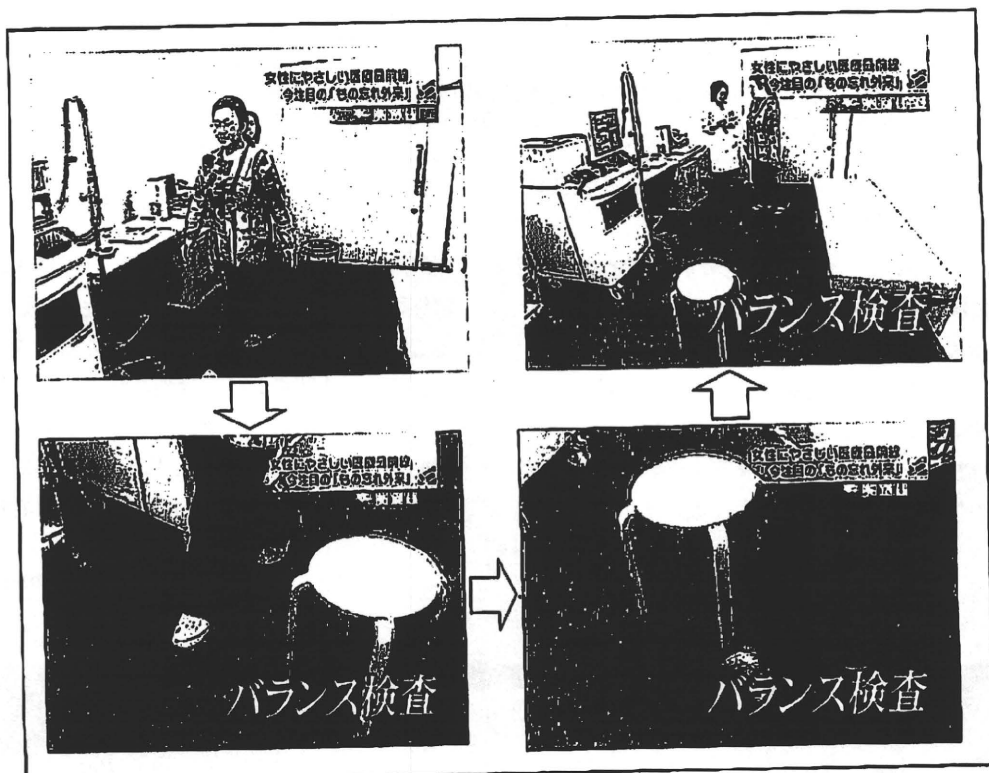


図4 Up and Goテスト

一部
利用
少～
下し
は両
た場
前傾
定す
5cm
ラン
上を
が低
。以
●まで
やす

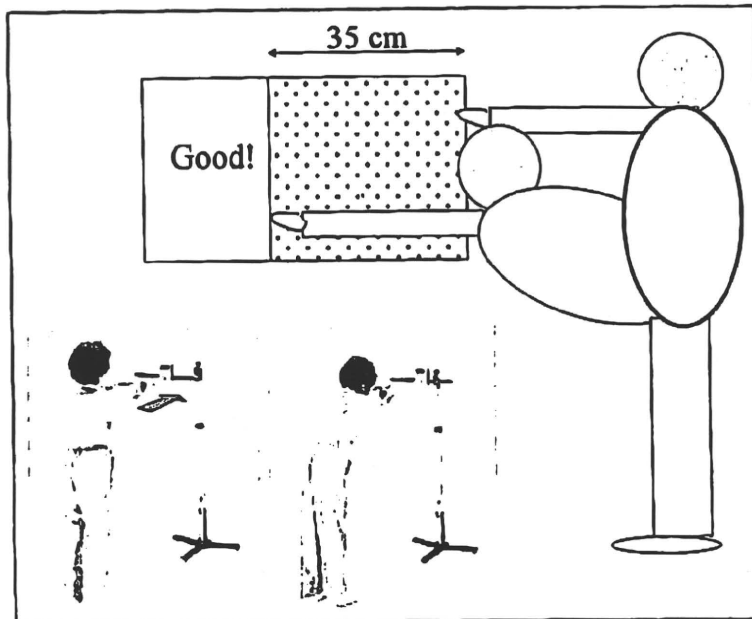


図 5 Functional Reach (柔軟性)

以下の5項目すべてに該当する場合

1. 階段や手すりを壁をつたわずにのぼっていますか?
2. いすに座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか?
3. 15分くらい続けてあるいていますか?
4. この1年間に転んだことがありますか?
5. 転倒に対する不安が大きいですか?

補助基準	基準値		配点
	男性	女性	
握力	<29	<19	2
開眼片足立ち時間(秒)	20	<10	2
10m歩行速度(秒)	>8.8	>10.0	3
(5mの場合)	(>4.4)	(>5.0)	

配点合計 0~4点…運動機能の著しい低下を認めない
5~7点…運動機能の著しい低下を認める

図 6 特定高齢者の選定基準

い”、“いいえ”で答える二者択一形式であり、転倒しやすい側の回答数が多い人ほど、転倒リスクが高い。

地域在住高齢者を対象とした横断調査(重回帰分析)の結果、「つまずくことがある」、「信号が青の間に横断歩道を渡れない」、「杖の使用」、「タオルをかたく絞れない」、「めま

い・ふらつきがある」、「膝が痛む」、「屋内の障害物」の7項目が、過去の転倒歴と関連することが示されている(図7)。さらに本スコアを用いて大河内らは、地域高齢者を半年間フォローし、転倒スコアと“将来の転倒”との関係について調べた結果、「過去の転倒歴」、「歩行速度が遅くなった」、「杖の使用」、「背中

が
項
す
危
を
オ
コ
70
で

対
立
撞
し
ら
る

匠

表 2 転倒スコア

過去一年に転んだことがありますか？ [はい] の場合、転倒回数 (回/年)	(はい いいえ)	
1. つまづくことがありますか	(はい いいえ)	身体機能
2. 手すりを使わないと階段昇降ができませんか	(はい いいえ)	
3. 歩く速度が遅くなってきましたか	(はい いいえ)	
4. 横断歩道を歩のうちに渡りきれますか	(はい いいえ)	
5. 1km くらい続けて歩けますか	(はい いいえ)	
6. 片足で5秒くらい立つことができますか	(はい いいえ)	
7. 杖をつかっていますか	(はい いいえ)	
8. タオルはかたく絞れますか	(はい いいえ)	
9. めまい・ふらつきがありますか	(はい いいえ)	認知 感覚器 骨運動器
10. 背中が丸くなってきましたか	(はい いいえ)	
11. 膝が痛みますか	(はい いいえ)	
12. 目が見えにくいですか	(はい いいえ)	
13. 耳が聞こえにくいですか	(はい いいえ)	
14. もの忘れが気になりますか	(はい いいえ)	環境要因
15. 転ばないかと不安になりますか	(はい いいえ)	
16. 毎日、お薬を5種類以上飲んでいますが	(はい いいえ)	
17. 家の中が暗く感じますか	(はい いいえ)	
18. 家の中によけて通るものがありますか	(はい いいえ)	
19. 家の中に段差がありますか	(はい いいえ)	
20. 階段を使わなくてはなりませんか	(はい いいえ)	
21. 生活上、急な坂道を歩きますか	(はい いいえ)	

(鳥羽研二, 大河内二郎, 高橋 稜, ほか: 転倒リスク予測のための「転倒スコア」の開発と妥当性の検証. 日本老年医学会雑誌 42: 346-352, 2005 より許諾を得て転載)

が丸くなった」, 「5種類以上の服薬」という5項目が, アンケート実施後の転倒発生と関連することを示した(図8)³⁾。これら5項目の危険率にしたがって重み付けして転倒リスクを点数化し, ROC 曲線を求めた結果, カットオフ値が6点と定められた。この簡易転倒スコアを使用することで, 感度68%, 特異度70%で将来の転倒を予測できることが示されている。

杏林大学病院もの忘れセンター通院患者を対象とした検討によって, 転倒スコアは片足立ち時間, Up and Go テスト, functional reach, 握力, 継ぎ足歩行の各検査と有意な相関を示し, しかも将来の転倒を予測する上で, これらの検査を代用しうることが示されている⁴⁾。

このように, 転倒スコアは転倒リスクを評

価するためのスクリーニングツールとして大変有用である。

6 薬剤と転倒

もう1点強調しておかなければならないのは, 薬物の使用による転倒の誘発である。一般に高齢者は複数の疾患に罹患し, しかもそのほとんどは慢性疾患であるため, どうしても服用する薬剤が増加する。転倒スコアにあるように, 5種類以上の薬剤の服用は転倒率の増加につながる。中でも, 表3に掲げる薬剤は転倒を起こしやすいので注意が必要である。これらの薬剤の特性としての鎮静作用, 眠気, 注意力低下, 筋弛緩作用, 起立性低血圧, 錐体外路症状が転倒と関係している。眠気, ふらつき, 注意力の低下など意識や平衡覚を低下させる薬剤として, ベンゾジアゼピ

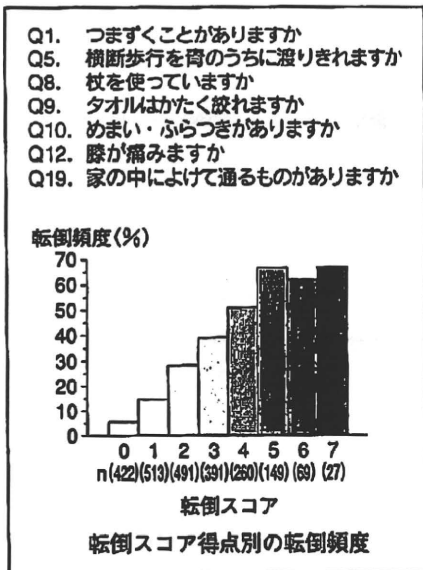


図7 “過去1年間の転倒”を従属変数とした重回帰分析 地域高齢者2,439名

ン系および非ベンゾジアゼピン系の鎮静睡眠薬が代表的である。加えて、これらの薬剤は筋弛緩作用をもつものが多く、下肢の脱力によって転倒を誘発する危険がある。また、鎮静睡眠薬、抗うつ薬、抗パーキンソン薬、β遮断薬、H2プロテアーゼ阻害薬を起すことによって転倒を誘発する危険もある。起立性低血圧は自律神経による血圧調節がうまくいかないために起こり、高齢者に多く見られる。降圧薬は一般に低血圧を起す危険があるが、特にα遮断薬と利尿薬（脱水をおこしやすい）の使用には注意が必要である。

高齢者は不眠の訴えが多く、睡眠薬の使用頻度が高いが、夜間トイレに行く際に覚醒不良のため転倒する危険がある。したがって、そのような認識を本人と家族がもつよう注意

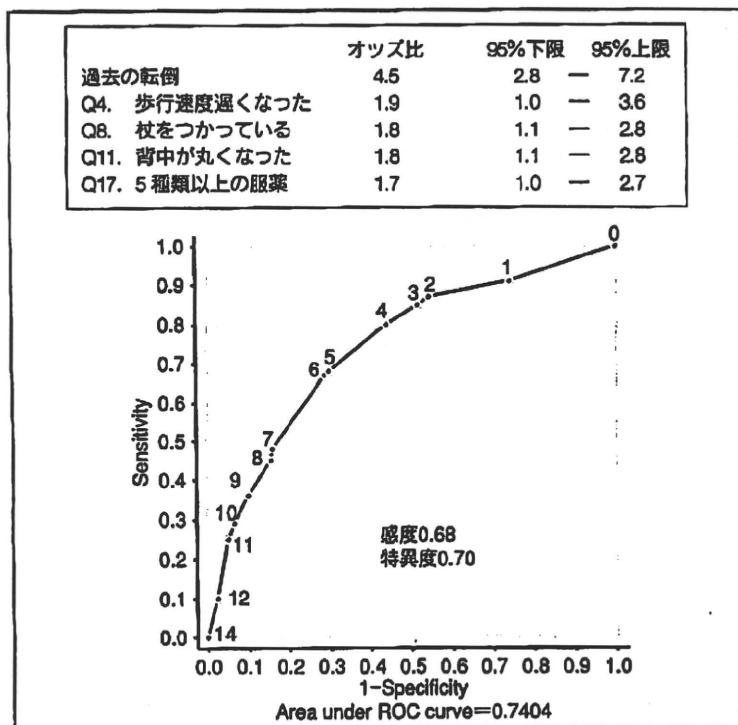


図8 将来の転倒の予測因子（多変量解析） 地域高齢者689名
 (Okochi J, et al. : Geriatr Gerontol Int 6 : 223-227, 2006 より引用)

表 3 転倒を起こしやすい薬物

系統	代表的薬剤 (商品名)
[鎮静催眠薬]	
ベンゾジアゼピン系	トリアゾラム (ハルシオン), プロチゾラム (レンドルミン), エスタゾラム (ユーロジン), ニトラゼパム (ベンザリン), ジアセパム (セルシン), ロラゼパム (ワイパックス), エチゾラム (テバス)
非ベンゾジアゼピン系	ベントバルビタール (ラボナ), バルビタール (バルビタール), 合剤 (ベゲタミン)
[抗うつ薬]	
三環系	アミトリプチン (トリプタノール), イミプラミン (トフラニール), クロミプラミン (アナフラニール)
その他	マプロチリン (ルジオミール)
[抗精神病薬]	
フェノチアジン系	クロルプロマジン (コントミン, ウインタミン)
ブチロフェノン系	ハロペリドール (セレネース, リントン)
ベンズアミド系	スルピリド (ドグマチール, アビリット)
[利尿薬, その他の降圧薬]	
[抗ヒスタミン剤]	フロセミド (ラシックス), ドキサゾシン (カルテナリン)
[抗てんかん薬]	ジフェンヒドラミン (レスタミン), d-クロルフェニラミン (ボララミン) クロバザム (マイスタン), フェノバルビタール (フェノバル)

睡眠剤は力に鎮静、βすこ起立まぐられがあこしる。使用醒不て、注意

を促すこと、服用前にトイレをすませておくこと、トイレへの動線を明るくすること、つっかけ式のスリッパを使わないことなど生活指導を行うことが大事である。なお、睡眠薬服用のタイミングは薬剤の性質によって異なるので、至適服用時間を探す必要がある。

まとめ

転倒を完全に防ぐことは困難であるが、注意を喚起することによって、ある程度は未然に防ぐことが可能である。そのためには、転倒スコアは有用であり、さらに転倒スコアによって、個人個人のリスク (どの項目が自分に当てはまったか) をもとに転倒予防対策をたてることは比較的容易に行うことができる。このような啓発活動や個人のリスクに応じた対処方法の導入がはたして転倒予防に資するか、今後の検討が必要である。

重要ポイント

1. 転倒は骨折や転倒不安による閉じこもり

のためADLの低下を促し、要介護状態に陥らせる。したがって、転倒リスクの高い高齢者を早期発見し、転倒予防介入を行うべきである。

2. 転倒のリスクは多岐にわたり、しかも複合して関わるため、転倒リスクの評価は難しい。そのためのスクリーニングツールとして転倒スコアは有用である。
3. 転倒予防対策として、医師は転倒誘発薬剤の使用の有無を確認し、中止するよう努めるべきである。

文 献

- 1) 鈴木隆雄：転倒の疫学。老年医学 Update 2004-05 (日本老年医学会雑誌編集委員会 編)。pp 95-105, メジカルビュー社, 2004.
- 2) 鳥羽研二, 大河内二郎, 高橋 泰, ほか：転倒リスク予測のための「転倒スコア」の開発と妥当性の検証。日本老年医学会雑誌, 42:346-352, 2005.
- 3) Okochi J, Toba K, Takabashi T, et al.: Simple screening test for risk of falls in the elderly. Geriatr Gerontol Int, 6: 223-227, 2006.
- 4) Kikuchi R, Kozaki K, Iwata A, et al.: Evaluation of risk of falls in patients at memory impairment outpatient clinic. Geriatr Gerontol Int, 9: 298-303, 2009.

高齢者の転倒予防

神崎 恒一

Key words: 要介護, 転倒スコア, 太極拳, 個別アセスメント

(日老医誌 2010; 47: 137-139)

高齢者の転倒と寝たきり

高齢者は屋内外, 様々な場所で転倒する危険があり, 地域での転倒率は20~40%と言われている。また, 転倒に伴って大腿骨頸部をはじめとして骨折が生じ, これをもとで寝たきりに陥るケースが多い(図1)。統計的にも, 転倒による骨折発生頻度や転倒・骨折によって要介護に至る頻度は, 高齢になるほど増加することが判明している¹⁾。一方, 転倒によって骨折やその他の重度な外傷は免れても, 再度転倒するのではないかとの不安から, 意欲低下や閉じこもり状態になり, やがてADLが低下し, 要介護, 寝たきり状態に陥る慢性的な経過をたどるケースも多い(図1)。

転倒しやすい高齢者のスクリーニング

転倒には様々な要因がかかわるが, 大きく外的要因と内的要因に分けることができる。外的要因とは屋内の段差や障害物, 手すりの有無, 履き物など環境要因に起因する場合を指す。一方, 内的要因とは1) 視力, 聴力障害, 姿勢変化, 筋力低下など加齢に伴う虚弱性変化と, 2) 循環器要因(起立性低血圧など), 神経系要因(パーキンソン病, 認知症など), 筋・骨格系要因(骨粗鬆症, 変形性関節症など)などの身体要因, 3) 薬物によるものなどを指す。転倒にかかわる要因は多岐に渡るため, 一つ一つのコンポーネントを分けて評価することは難しい。外来では, 問診, 診察に加えて, 握力や下肢の筋力検査, 片足立ち持続時間, 継ぎ足歩行, Up and Goテスト, 重心動揺検査などを行い, 筋力, バランス能, その他を総合的に評価する。しかしながら, これらの検査は機器や時間を要する難点がある。

したがって, 一般高齢者の中で転倒のハイリスク者を

さがすためには, より簡易な方法を用いることが望ましい。そのために考案されたのが「転倒スコア」である。転倒スコアは自己記入式調査票であり, 身体機能に関連する8項目, 認知, 感覚器, 骨運動器に関する7項目, 薬の服用1項目, 環境要因に関する5項目の計21項目と, 過去1年間での転倒歴を問う全22項目から成っている(図2)。大河内らは転倒スコアを用いて, 地域高齢者の転倒を前向きに調査し, 過去の転倒と4つの質問項目を用いることによって, 感度68%, 特異度70%で将来の転倒を予測できることを報告している²⁾。我々は, 杏林大学病院もの忘れセンターの通院患者において, 転倒スコアは, 片足立ち持続時間, Up and Goテスト, 手伸ばし試験, 握力, 継ぎ足歩行の各検査と有意な相関を示し, しかも将来の転倒を予測する上で, これらの検査を代用できる可能性があることを報告した³⁾。転倒ハイリスク者を見出すマスキングツールとして転倒スコアは有用であると期待できる。

転倒予防のストラテジー

高齢者の要介護, 寝たきりを防ぐために転倒予防が重要であることは論を待たないが, 予防法が十分あるわけではない。先に記したように, 転倒には様々な要因がかかわり, しかもこれらは複合して転倒発生にかかわるため, 単一の要因に対する介入だけでは一般に不十分である。病院に通っていない「元気な高齢者」に対する将来の虚弱予防と, 施設入所中の「虚弱高齢者」とでは, 当然転倒予防対策は異なるべきである。虚弱予防として有効な運動に関して, 前者に対しては筋力強化訓練など比較的強度の高い運動が有効であり, 後者に対しては「転倒しないよう注意しながら」バランス運動などを行うことが効果的である。太極拳はストレッチ, バランス, 筋力強化の意味では最も転倒予防にむいており, 半数近くまで転倒を減らすことが報告されている(表1)。その

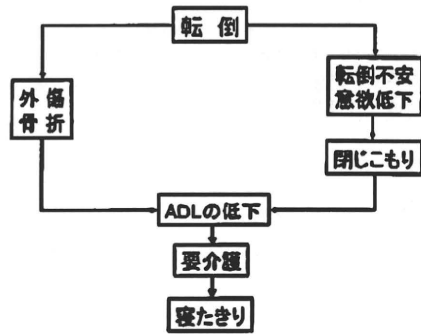


図1 転倒のもたらす影響

鈴木隆雄 老年医学 Update (文献2) より改変

過去一年に転んだことがありますか? 「はい」の場合、転倒回数(回/年)	(はい いいえ)	
1. つまずくことがありますか	(はい いいえ)	身体機能
2. 手すりを使わないと階段昇降ができませんか	(はい いいえ)	
3. 歩く速度が遅くなってきましたか	(はい いいえ)	
4. 横断歩道を歩のうちに渡りきれますか	(はい いいえ)	
5. 1kmくらい歩いて歩けますか	(はい いいえ)	
6. 片足で5秒くらい立つことができますか	(はい いいえ)	
7. 杖をつかっていますか	(はい いいえ)	
8. タオルはかたく破れますか	(はい いいえ)	認知 感覚器 骨運動器
9. めまい・ふらつきがありますか	(はい いいえ)	
10. 背中が丸くなってきましたか	(はい いいえ)	
11. 腿が痛みますか	(はい いいえ)	
12. 目が見えにくいですか	(はい いいえ)	
13. 耳が聞こえにくいですか	(はい いいえ)	環境要因
14. もの忘れが頻りになりますか	(はい いいえ)	
15. 転ばないかと不安になりますか	(はい いいえ)	
16. 朝日、お薬を5種類以上飲んでいませんか	(はい いいえ)	
17. 家の中が暗く感じますか	(はい いいえ)	
18. 家の中によけて通るものがありますか	(はい いいえ)	
19. 窓の中に段差がありますか	(はい いいえ)	
20. 階段を使わなくてはなりませんか	(はい いいえ)	
21. 生活上、急な坂道を歩きますか	(はい いいえ)	

図2 転倒スコア
文献3より

ほか、屋内環境の改善、向精神薬等の中止、総合機能評価を用いた個別指導なども転倒予防に効果を発揮している(表1)。

医師は、転倒を誘発する可能性のある不必要と思われる薬剤を中止することが重要である。一般に、高齢者は罹患疾患数の増加とともに老年症候群の数が増加し、老年症候群の増加は処方薬剤数の増加につながる。“非特異的と思われる訴え”に対して、薬が手っ取り早く使用されがちだからである。特に、睡眠薬や安定剤、抗うつ薬、抗精神病薬などの薬剤はふらつき、転倒を誘発する薬剤である。また、錐体外路症状を起こすことが知られているメトクロプラミド(プリンベラン)、ドンペリドン(ナウゼリン)、シサプリド(リサモールなど)、スルピリド(ドグマチールなど)などの胃薬は、長期間投与されやすいので、注意が必要である。その他、利尿薬等の各種降圧薬にも転倒誘発の危険がある。いずれの薬剤も、ふらつきのある高齢者を見たら、因果関係を疑って、一つ

表1 転倒骨折予防事業の科学的成績 (EBM)

予防事業の種類	研究数	対象数	危険度
家屋環境改善	1	530	0.64
筋力訓練・バランス訓練	3	566	0.80
太极拳	1	200	0.51
向精神薬中止	1	93	0.34
総合機能評価・個別指導	3	1,973	0.73
ヒッププロテクター	6	3,412	0.35

ずつ減量、中止していくよう検討する。

施設高齢者では朝方や、夕食前後の時間帯に転倒が発生することが多い。これは排泄や更衣、整容、食事などに際して移動が多いこと、薄暗い時間であること、注意力が放漫になりやすいこと、などが個人的要因であり、また、介護、看護職員数が少なくなることも大きな原因である。このようなアセスメントに対して、シフト制を導入し、転倒が起こりやすい時間帯に人員を増やすこと、また個別ケアプランを導入することで転倒を減らすことができることが発表されている。

ただ、いかなる手段を講じても、転倒を繰り返す高齢者は存在する。このような場合、家族に転倒が起こる危険性を十分説明し、骨折→寝たきりの可能性があることを普段からしっかり説明しておく必要がある。そのうえで、転倒しても骨折しないようヒッププロテクター等の装具を着用してもらおう。しかしながら、ヒッププロテクターは着心地の悪さのため着用率が上がらないの難点がある。

最後に

転倒は様々な要因が複雑に関連しておこるため、特定の要因を明らかにし、介入することは難しい。個別に、関連要因を抽出し、その中から介入可能な要因、特に環境改善や薬物の整理に十分注意をはらうことができれば、転倒防止への効果は大きい。その際、身近にいる配偶者、家族に注意点を具体的に指示すること、それでも転倒は起こり得ることを説明しておく必要がある。転倒予防に効果がある体操もやり方を間違えれば、転倒を誘発したり、体を痛めてADLを損なう危険もあるので、常に個人に合わせて最善の方法を選択するよう配慮すべきである。

文献

- 厚生労働省：国民生活基礎調査，2001。
- 鈴木隆雄：転倒の疫学。老年医学 Update 2004-05 (日本老年医学会雑誌編集委員会編)，p95-105。
- 鳥羽研二，大河内二郎，高橋 泰，松林公蔵，西永正典，山田思鶴ほか：転倒リスク予測のための「転倒スコア」

- の関与と妥当性の検証. 日老医誌 2005; 42: 346-352.
- 4) Okochi J, Toba K, Takahashi T, Matsubayashi K, Nishinaga M, Takahashi R, et al: Simple screening test for risk of falls in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2006; 6: 223-227.
- 5) Kikuchi R, Kozaki K, Iwata A, Hasegawa H, Toba K: Evaluation of risk of falls in patients at memory impairment outpatient clinic. *Geriatr Gerontol Int* in press.
- 6) 辻 一郎: 介護予防に対する老年学の役割. 日老医誌 2004; 41: 281-283.

Fall prevention in the elderly

Koichi Kozaki

Abstract

Causes of falling are multi-factorial. Although it is not easy to identify specific causes of falling, it is necessary to detect the significant causes of falling in each individual. In particular, use of medications and indoor hazards are important factors. We need to give instructions to families who live together with older persons how to avoid dangers of falling. Exercise has been proven to provide beneficial effects to prevent falling, however it is necessary to consider exactly what and how much exercise one should prescribe to elderly individual who are at high risk of falling. In other words, it is important to give best approach to prevent falling after considering the status of the elderly.

Key words: *Dependent elderly, Fall-predicting score, Tai-Chi exercise, Individual assessment*
(*Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2010; 47: 137-139)

Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine

認知症の周辺症状と介護負担感に対する抑肝散長期投与の効果

町田 綾子 山田 如子 木村紗矢香 神崎 恒一 鳥羽 研二

要 約 目的：認知症患者に抑肝散を6カ月以上長期投与し、認知症の周辺症状、家族の介護負担感の変化を検討する。方法：投与前後にDBD、ZBIを用いて評価し変化を検討した。結果：DBDは投与前後において有意な差を認めなかった。ZBIは有意に低下した。結論：抑肝散の長期投与において家族の介護負担感が軽減することが示唆された。

Key words：抑肝散、介護負担感

(日老医誌 2010; 47: 262-263)

緒 言

認知症の中核症状である記憶障害、見当識障害などに対し、周辺症状と位置づけられている妄想、幻覚、興奮、異常行動などの様々な精神症状や問題行動は国際老年精神医学会において認知症の行動・心理学的症候 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; 以下BPSDと略す) として概念や用語が統一され、近年わが国でもその対応・治療についての報告がなされている。また多くの研究によりBPSDは認知症の介護において介護負担感を増加させる最も大きな因子であることが示されており、BPSDに対する治療、対症療法は重要な意味をもつ¹⁾。

抑肝散 (以下YGSと略す) は小児の夜泣きや精神症状に用いられており、その後認知症のBPSDに用いられるようになりその効果について多数の症例報告がされている²⁾。また、Iwasakiらは4週間の抑肝散服用により基本的日常生活能力 (以下基本的ADLと略す) が向上し、周辺症状が低下したと報告している³⁾。今回我々は抑肝散の長期投与と症例のADL、周辺症状、家族の介護負担感の変化を検討した。

対象と方法

杏林大学もの忘れセンター通院症例のなかから記憶力

障害およびBPSDの訴えがみられ、YGSを投与された56例 (男性21名、女性35名、平均年齢79.6±6.2歳) を対象とした。アルツハイマー型認知症21名、脳血管性認知症4名、アルツハイマー型認知症と脳血管性認知症の混合型認知症3名、前頭側頭葉変性症17名、レビー小体型認知症6名、軽度認知機能障害5名。

また、当センター通院連続症例のうち6カ月の評価期間で基本的ADL、周辺症状、認知機能、家族の介護負担感を評価できた129名 (男性53名、女性80名、平均年齢78.2±7.1歳) を対照群とした。アルツハイマー型認知症66名、脳血管性認知症17名、アルツハイマー型認知症と脳血管性認知症の混合型認知症12名、前頭側頭葉変性症10名、レビー小体型認知症6名、軽度認知機能障害18名。対照群はYGS投与群に比し年齢、認知機能 (Mini-Mental State examination: MMSE) の得点に有意差を認めなかった。

認知症および軽度認知機能障害の鑑別診断は医師の診察、頭部SPECT、MRI、各種心理検査の結果に基づきカンファレンスによってなされた。

抑肝散投与開始前、6カ月後に基本的ADLはBarthel Index、周辺症状Dementia Behavior Disturbance Scale (以下DBDと略す)、家族の介護負担感をZarit Burden Interview日本語版 (以下ZBIと略す) をもちいて評価し、後方視的に検討した。結果は平均±標準偏差で示し、各群の比較は対応のあるt検定を用いた。統計学的有意水準はすべて5%未満とした。本研究はもの忘れセンターにおける治療効果等のデータを匿名化し研究利用することを説明し文書において同意を得、杏林大学倫理委員会承認されたものである。

The effect of YGS (Yi-Gan-San) on BPSD and care burden of dementia

Ayako Machida, Yukiko Yamada, Sayaka Kimura, Koichi Kozaki, Kenji Toba : 杏林大学医学部付属病院もの忘れセンター

受付日: 2010.1.6, 採用日: 2010.3.24

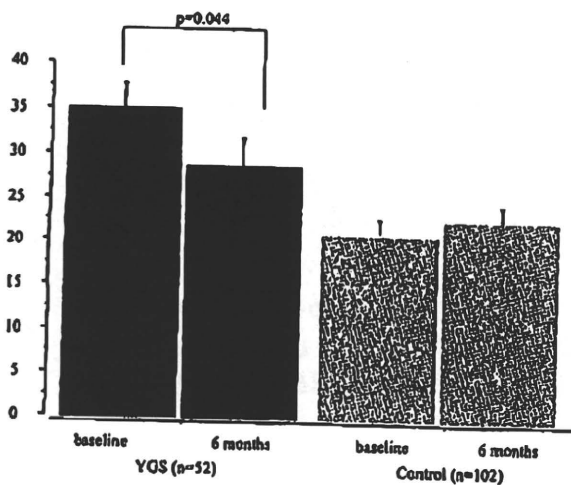


図1 投与開始後6カ月における介護負担感 (ZBI 得点) の変化を示す。

結 果

抑肝散投与前後において投与群の Barthe Index は 88.9 ± 18.7 から 92.5 ± 9.5 と向上したものの有意差は認めなかった。対象群は 94.1 ± 10.5 から 90.3 ± 16.2 と有意に低下した ($p=0.0345$)。DBD は投与前後において 29.9 ± 16.8 から 29.2 ± 14.9 と有意な変化を認めなかった。対照群は 18.8 ± 13.7 から 22.5 ± 14.6 と有意に悪化した ($p=0.0004$)。投与群において ZBI 得点は 35.1 ± 20.0 から 28.9 ± 11.0 と有意に悪化した ($p=0.044$) (図 1)。

また Barthel Index と ZBI の得点には YGS 投与群 $r = -0.358$ ($p=0.0163$)、対照群 $r = -0.47$ ($p < 0.0001$) と両群とも有意な相関を認めた。

考 察

抑肝散の BPSD に対する効果は 4 週間の投与においてその減少が報告されているが長期投与の効果および抑肝散投与による介護負担感の変化についての報告は認められない。

今回の検討では ADL および BPSD の改善、維持の傾向が認められ、長期投与においても Iwasaki らの報告と同様の傾向が示された³⁾。また、家族の介護負担感は有意に低下しており 6 カ月以上基本的日常生活機能、周辺症状のレベルを維持することが介護負担感の軽減に関連したと考えられる。

DBD の下位項目を検討すると抑肝散投与前後において有意に変化する項目は認められないものの陽性症状が軽減する傾向がみられた。しかしこれらの精神症状に対する作用に対する薬理的機序については現在明らかにされておらずその解明が待たれる。

また、本研究は後方視的観察研究であり、疾患および初期の BPSD のレベルを統制した対照群をおいていないため薬剤投与の効果判定に限界がある。今後ランダム化した対照群をおいた検討が必要である。

文 献

- 1) 武地 一, 山田裕子, 杉原百合子, 北 徹: もの忘れ 外来通院中のアルツハイマー型痴呆症患者における行動・心理学的症状と認知機能, 介護負担感の関連について, 日老医誌 2006; 43: 207-216.
- 2) 岩崎 鋼: 高齢者における漢方薬の使い方, 医学のあゆみ 2007; 5: 405-411.
- 3) Iwasaki K, Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, Tomita N, et al: A Randomized, Observer-Blind, Controlled Trial of the Traditional Chinese Medicine Yi-Gan San for Improvement of Behavioral and Psychological Symptoms and Activities of Daily Living of Dementia Patients. J Clin Psychiatry 2005; 66: 248-252.