

1. サルコペニアと生活機能障害

神崎 恒一^{*}
こうきき こういち

- サルコペニアが起こる結果、身体機能が低下し、要介護状態に陥る危険がある。
- サルコペニアの結果、日常生活の活動（基本的 ADL、手段的 ADL）の低下や転倒が起こる。
- 手段的 ADL のなかで乗り物の利用、基本的 ADL のなかで階段昇降や移動に障害がないか注目する。
- 介護予防のための基本チェックリストのなかで、サルコペニアや歩行・転倒、ADL を確認するようになっている。
- 転倒を予測するための各種検査はサルコペニアの結果として現れる身体機能を評価するものである。

Key Words 要介護、基本的 ADL、手段的 ADL、基本チェックリスト、転倒

□ サルコペニアとは

サルコペニアは高齢者が虚弱（心身の機能低下）になる過程で全身、特に四肢の筋肉が量的、質的に低下することを指し、その結果、歩行機能を初めとして身体機能が低下し、やがて要介護状態に陥る危険がある。厚生労働省の「要介護に至

る原因」に関する統計（図 1）を見ると、高齢になるほど“衰弱”が増加していることがわかる。このなかにはサルコペニアが相当数含まれていると考えられる。したがって、サルコペニアは高齢者の要介護すなわち生活機能障害の大きな原因であることがわかる。

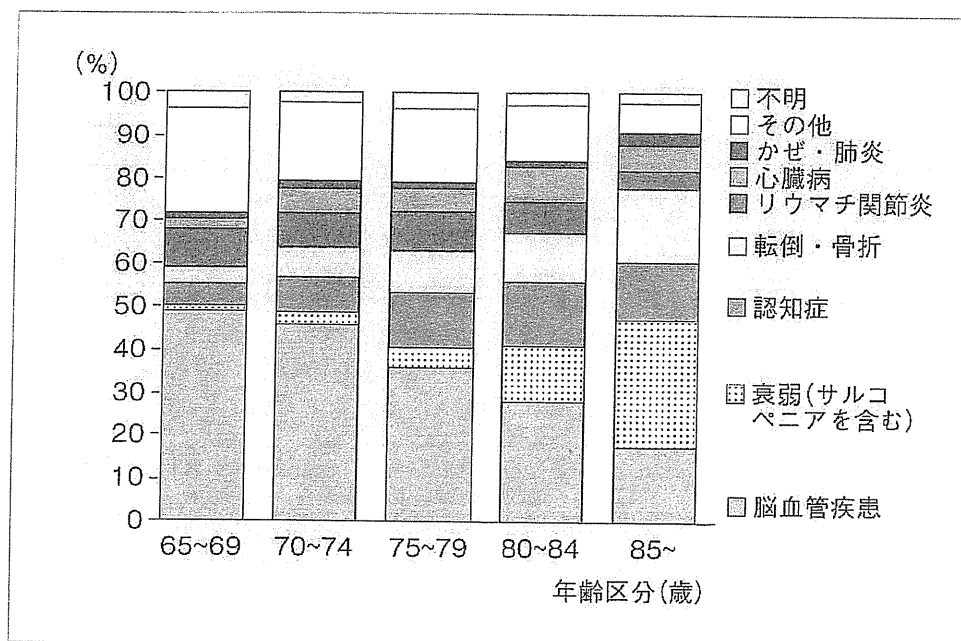


図 1 要介護に至る原因

(平成 10 年厚生労働省国民生活基礎調査の概況より引用して改変)

75 歳以上の後期高齢者では、要介護の原因として、それ以前の脳血管障害に替わり骨折・転倒、認知症、そして衰弱が、どんどん増えていくことがわかる。おそらく、この部分に、虚弱な高齢者が大多数含まれているものと思われる。

^{*} 杏林大学医学部 高齢医学

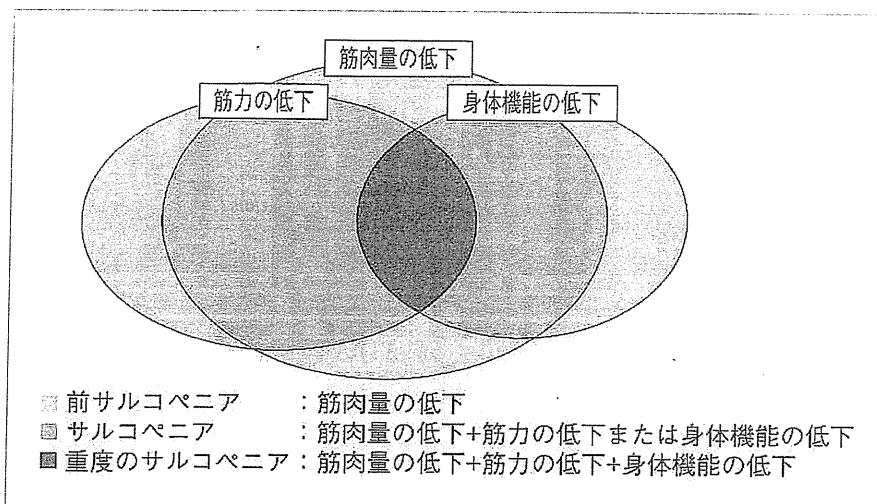


図2 サルコペニアの段階

(Cruz-Jentoft AJ, et al. : Age Ageing 39 : 412-423, 2010 より引用して改変)¹⁾

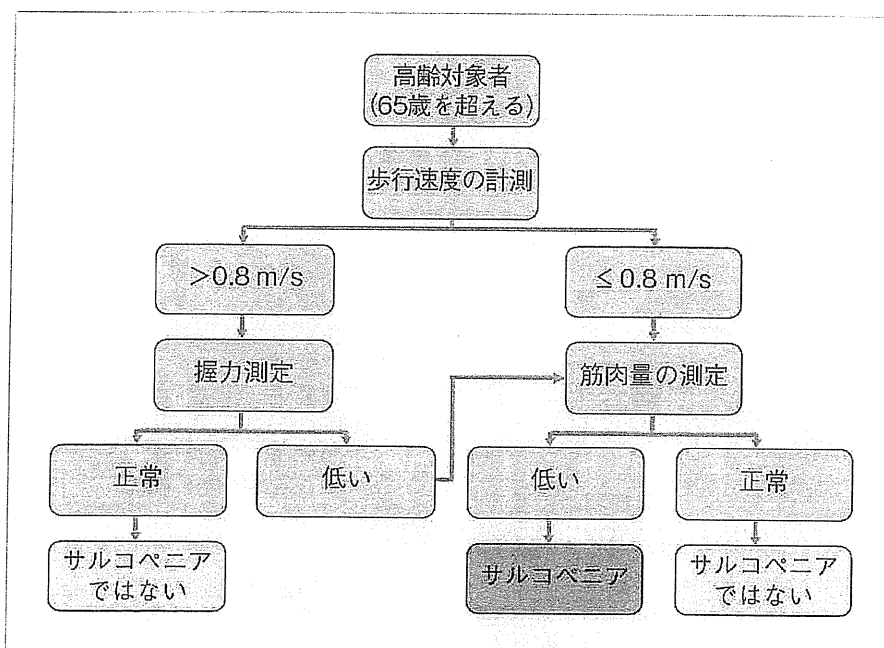


図3 高齢者におけるサルコペニアの発見のためのアルゴリズム

(Cruz-Jentoft AJ, et al. : Age Ageing 39 : 412-423, 2010 より引用して改変)¹⁾

□ サルコペニアに関するコンセンサス

サルコペニアの定義、原因や対策は世界的に注目されており、2010年にBritish Geriatrics Societyからサルコペニアの定義に関するコンセンサスレポート¹⁾が発表された。このなかで、筋肉量の低下のみの場合“前サルコペニア（サルコペニアの前段階）”、筋肉量の低下に加えて筋力の低下もしくは身体機能の低下が認められる場合“サル

コペニア”、筋肉量の低下、筋力の低下、身体機能の低下が3つとも認められる場合“重度のサルコペニア”と定義している（図2）。

それでは筋肉量、筋力、身体機能をどのように評価するのであろうか？ 同コンセンサスレポートでは筋肉量をDXA法もしくは生体インピーダンス法で、筋力を握力で、身体機能を歩行速度、バランス、Up & Goテストの組み合わせで評価

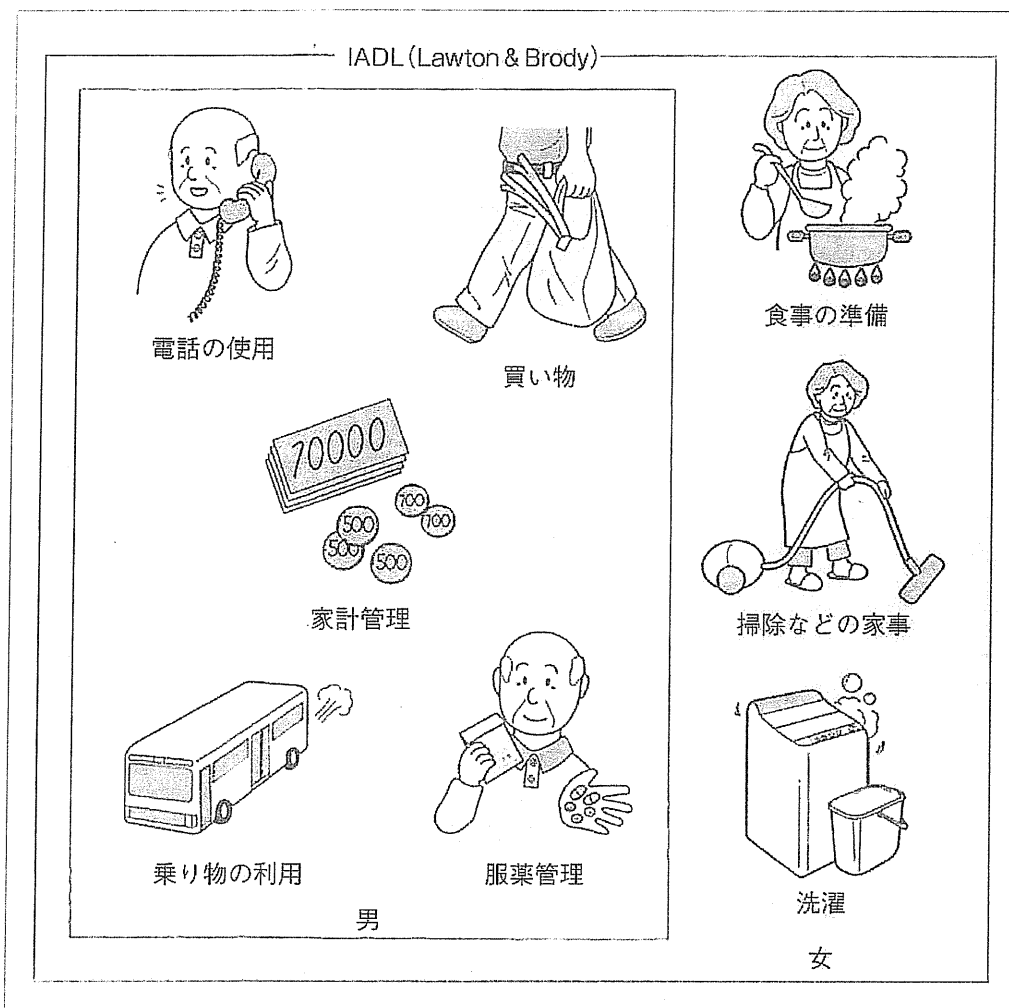


図4 IADL (手段的 ADL 評価法)

(鳥羽研二 監修：高齢者総合的機能評価ガイドライン，厚生科学研究所，東京，2003 より引用)

し、これを組み合わせて図3のような流れで判断するよう勧めている。

また、サルコペニアの結果生じる事象として、日常生活の活動（基本的 ADL，手段的 ADL），生活の質（QOL），代謝および生化学的マーカー、炎症マーカー、転倒、介護施設や病院への入所・入院、社会的支援、死亡率などに注目するよう勧めている。このなかで生活機能を表すのは基本的 ADL と手段的 ADL と転倒ということになる。

□ 手段的 ADL と基本的 ADL

手段的 ADL は図4に示すように女性8項目、男性5項目で評価する。これらの項目に障害があると自立した生活（一人暮らし）が困難となるため、他の人（家族やヘルパー）による介助が必要

になる。このなかでサルコペニアと関連が深いのは乗り物の利用である。外来通院者の場合、乗り物を使って病院に来るのが困難になっていないか、都市部に住む女性の場合、比較的近傍のデパートやスーパーマーケットに一人で買い物に行っているか、というような問いで調べることができる。基本的 ADL は屋内の生活自立をみるための尺度で、10項目で評価する（図5）。このなかでサルコペニアと関連が深いのは階段昇降や移動である。ただし、サルコペニアだけが原因で基本的 ADL に障害が出ることは通常ない。

□ 介護予防のための基本チェックリスト

介護予防のための基本チェックリストは文字通り要介護状態になるのを防ぐための日常生活上に

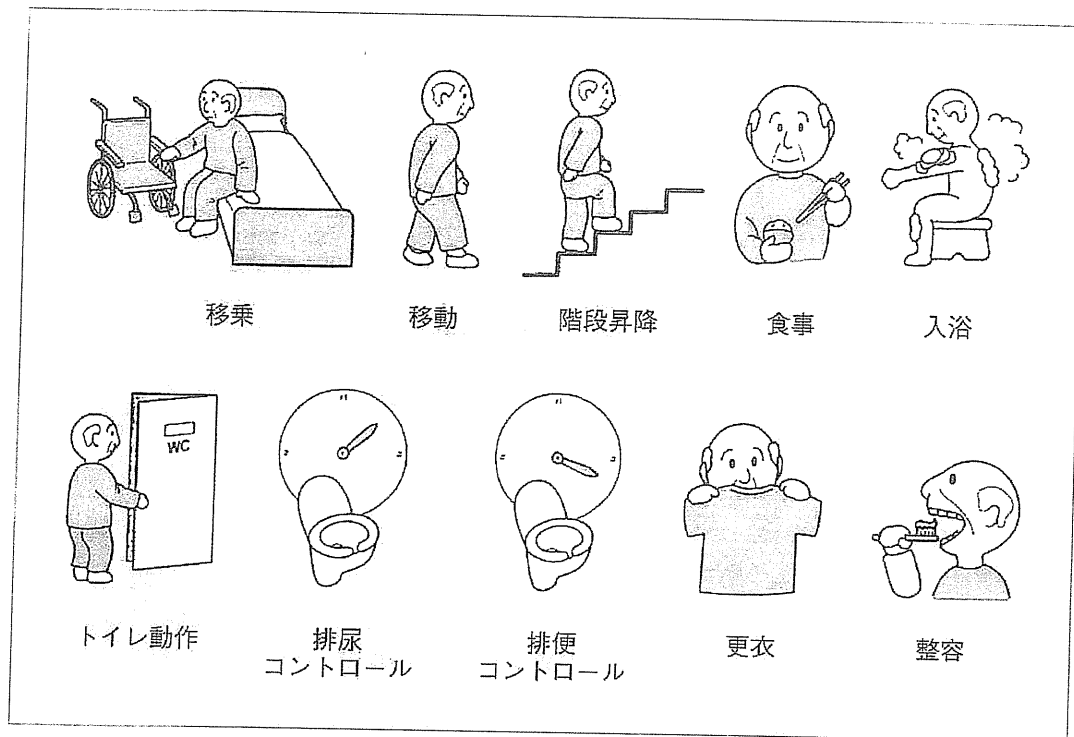


図5 Barthel Index (基本的ADL評価法)

(鳥羽研二監修：高齢者総合的機能評価ガイドライン，厚生科学研究所，東京，2003より引用)

おけるチェック項目のリストであり，図6のように25の質問項目から成る。このなかで11，12は“やせ”に関する項目でサルコペニアと関連がある。6～10では歩行・転倒に関する項目であり，1～5はADL（1～3は手段的ADL，4，5は交流活動）に関する項目である。したがって，基本チェックリストを実施することによって，おおまかにではあるがサルコペニアやその結果として現れるADLの障害や歩行・転倒の可能性がチェックできる。一定以上の項目に当てはまった場合，“特定高齢者”に選定され，要介護状態に至る危険が高いと判定され，地域包括支援センターで介護予防プログラムが提供される。これによって，要介護状態になるのを防ぐ狙いがある。

□ 転 倒

上記のように，サルコペニアの結果として日常生活上生じる大きな問題点が歩行障害と転倒である。逆に，転倒を起こす要因はさまざまであるが，そのなかで重要な一因がサルコペニアである。我々の施設では転倒リスクを評価するために表1

のような項目について外来で検査を行っている。このうち，筋肉量，握力，Up & Goテストは上記のサルコペニアのコンセンサスレポートで推奨されているものである。

筆者らは，もの忘れセンターを受診中の患者79名を対象に表1の検査を行い，その後1年間転倒の有無を前向きに調査した結果，1度転倒した人は再度転倒しやすいこと，転倒者と非転倒者の間で，片足立ち時間，Up & Go test, functional reach（柔軟性）に有意差があることを確認している。転倒しやすい人のほうが身体機能においてsarcopenicであったことがわかる²⁾。なお筋肉量，筋力に関してはまだ十分な評価が行えていないので，今後の検討が必要である。また，表1の検査以外に自己記入式の転倒スコア（表2）を調べ，転倒予測の有用性を示した²⁾。転倒スコアのなかの質問項目1～8は身体機能を調べるための項目になっている。

	No.	質問項目	回答 (いずれかに○をお付け下さい)		
手段的ADL	1	バスや電車で1人で外出していますか	0. はい	1. いいえ	
	2	日用品の買物をしていますか	0. はい	1. いいえ	
	3	預貯金の出し入れをしていますか	0. はい	1. いいえ	
交流活動	4	友人の家を訪ねていますか	0. はい	1. いいえ	
	5	家族や友人の相談にのっていますか	0. はい	1. いいえ	
歩行・転倒	6	階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか	0. はい	1. いいえ	5/5 なら「運動器の機能向上」プログラムへ
	7	椅子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	0. はい	1. いいえ	
	8	15分位続けて歩いていますか	0. はい	1. いいえ	
	9	この1年間に転んだことがありますか	1. はい	0. いいえ	
やせ	10	転倒に対する不安は大きいですか	1. はい	0. いいえ	
	11	6ヵ月間で2~3kg以上の体重減少がありましたか	1. はい	0. いいえ	"はい" で BMI < 18.5 または血清 Alb < 3.8 g/dL なら「栄養改善」プログラムへ
12	身長 cm 体重 kg (BMI=) (注)				
口腔機能	13	半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか	1. はい	0. いいえ	3/3 で、口腔内の衛生に問題が見られ、さらに反復唾液嚥下テストで30秒間に2回以下の場合「口腔機能向上」プログラムへ
	14	お茶や汁物等でむせることがありますか	1. はい	0. いいえ	
	15	口の湯きが気になりますか	1. はい	0. いいえ	
閉じこもり	16	週に1回以上は外出していますか	0. はい	1. いいえ	「閉じこもり予防・支援」プログラムへ
	17	去年と比べて外出の回数が減っていますか	1. はい	0. いいえ	
認知症	18	周りの人から「いつも同じことを聞く」などの物忘れがあるとされますか	1. はい	0. いいえ	1/3 以上なら「認知症予防・支援」プログラムへ
	19	自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか	0. はい	1. いいえ	
	20	今日が何月何日かわからない時がありますか	1. はい	0. いいえ	
うつ	21	(ここ2週間) 毎日の生活に充実感がない	1. はい	0. いいえ	2/5 以上なら「うつ予防・支援」プログラムへ
	22	(ここ2週間) これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった	1. はい	0. いいえ	
	23	(ここ2週間) 以前は楽にできていたことが今ではおっくうに感じられる	1. はい	0. いいえ	
	24	(ここ2週間) 自分が役に立つ人間だと思えない	1. はい	0. いいえ	
	25	(ここ2週間) わけもなく疲れたような感じがする	1. はい	0. いいえ	

図6 基本チェックリスト
(厚生労働省ホームページ介護予防マニュアル改訂版平成21年3月より引用)

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)	Up & Go テスト
理学所見 (神経学的検査を含む)	転倒スコア
身長, 体重, 血圧	体脂肪率, 筋肉量, 骨密度測定
下腿最大周囲径その他の身体計測	重心動揺検査
握力	脊椎 X 線
片足立ち時間 (開眼, 閉眼)	起立性血圧変動
継ぎ足歩行	視力
手伸ばし試験	聴力・内耳機能
	頭部 MRI

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. 横断歩道を青のうちに渡りきれますか	(はい いいえ)	
5. 1 km 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)	
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)	
15. 転ばないかと不安になりますか	(はい いいえ)	環境要因
16. 毎日、お薬を5種類以上飲んでますか	(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. 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)	

(鳥羽研一、他：日老医誌 42：346-352, 2005 より引用)³⁾

まとめ

サルコペニアの結果、身体機能は低下し、やがて歩行障害や転倒を初めとし日常生活が障害される。したがって、サルコペニアを適切な方法でいち早くキャッチし、適切な進行予防対策を講じることが介護予防の観点から重要である。

文献

- 1) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 39 : 412-423, 2010
- 2) Kikuchi R, Kozaki K, Iwata A, et al. : Evaluation of risk of falls in patients at a memory impairment outpatient clinic. Geriatr Gerontol Int 9 : 298-303, 2009
- 3) 鳥羽研一, 大河内二郎, 高橋 泰, 他 : 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. 日老医誌 42 : 346-352, 2005

《高齢者と地域医療》

認知症の地域連携

——三鷹市・武蔵野市認知症医療連携の現状

長谷川 浩 神崎恒一*

要 旨

- 増え続ける認知症患者に対し、認知症専門医療機関のみでは対応が不可能であり、地域の医療機関をはじめとする地域連携が必要である。
- 認知症患者を診るためには、専門医療機関とかかりつけ医との医療連携が必要であるほか、認知機能の低下自体が生活に障害をきたすという疾患の性質上、在宅で患者の生活を支える部門、すなわち地域包括支援センターや在宅介護支援センターなど、介護、福祉、その他の行政部門が深くかかわる必要がある。
- 認知症の地域連携を促進するツールとして情報交換シートを作り出した。

認知症患者の現状○

さまざまなデータ・根拠があり正確に算出することはむずかしいが、現在、認知症高齢者は日本全国で240万人を越えるといわれている。杏林大学医学部付属病院は東京都三鷹市(人口18万人、高齢化率19%)にあるが、日本全国での65歳以上の高齢者での認知症有病率8.5%という統計値を用いた場合、三鷹市だけで現在3,000人近い認知症高齢者がいると推計される。これに軽度認知障害を加え、しかも近隣の市、区を併せると、数万人の高齢者が認知症の精査もしくは治療の対象ということになる。これは脂質異常症の患者数とほぼ同じである。これだけの数の認知症もしくはその疑いのある患者を地域でみていくためには、認知症専門医療機関のみでは到底不可能であり、地域の

医療機関をはじめとする地域連携が必要である。

地域連携とその必要性○

認知症患者を診るためには、専門医療機関とかかりつけ医との医療連携が必要であるほか、認知機能の低下自体が生活に障害をきたすという疾患の性質上、在宅で患者の生活を支える部門、すなわち、地域包括支援センターや在宅介護支援センターなど、介護、福祉、その他の行政部門が深くかかわる必要がある。しかしながら、在宅支援部門(ケアマネジャーなど)は認知症の疑いのある高齢者に対して、医療機関を受診させる具体的な手立てを有していないことが多い。一方、病院や診療所は介護保険の申請に始まり、ホームヘルプやデイサービスなど、地域資源の利用を進めるための知識や方法をもたないことが多い。地域包括支援センターにいくよう患者さんや家族に指示はするが、この指示だけでは患者さんや家族は具体的

* H. Hasegawa (講師), K. Kozaki (教授) : 杏林大学医学部高齢医学。

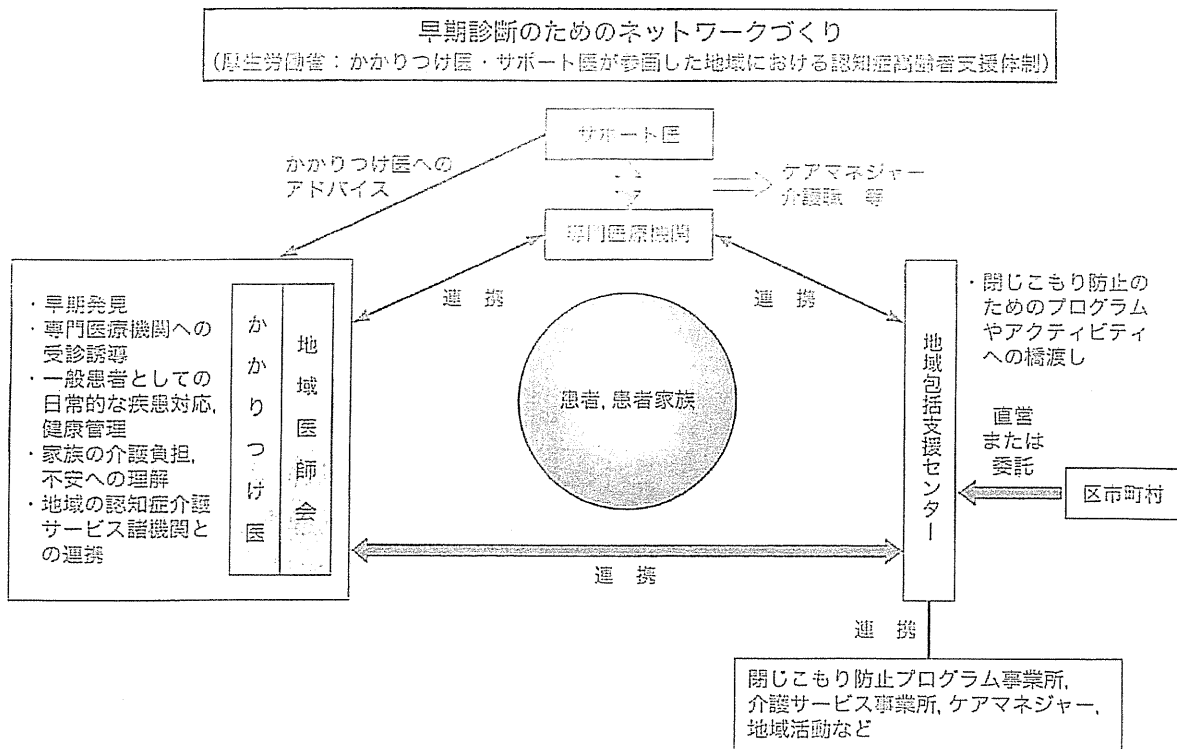


Fig. 1. 国の地域ネットワーク構想

Table 1. 三鷹・武蔵野認知症連携ワーキンググループ

三鷹市	行政	三鷹市健康福祉部高齢者支援課 5名
	地域包括支援センター	地域包括支援センター(主任ケアマネジャー)4名
	医師会	医師 2名
	専門病院	杏林大学病院もの忘れセンター医師 2名, 認知症看護認定看護師 2名, 地域医療連携室 3名 百岡リハビリテーションクリニック 長谷川病院(精神科) 井之頭病院
武蔵野市	行政	健康福祉部高齢者支援課, 地域包括支援センター計 6名
	地域包括支援センター	健康福祉部高齢者支援課, 地域包括支援センター計 6名
	在宅介護支援センター	在宅介護支援センター 2名
	医師会	医師 2名
	専門病院	武蔵野赤十字病院医師, ソーシャルワーカー

協力病院：慈雲堂病院(周辺症状対応病院)

には動かないし、動けない。このように、それぞれの立場で知識不足、交流不足に基づく不便、困難を抱えている¹⁻³⁾。

三鷹・武蔵野認知症連携◎

地域包括支援センター、地域の医師会、専門医

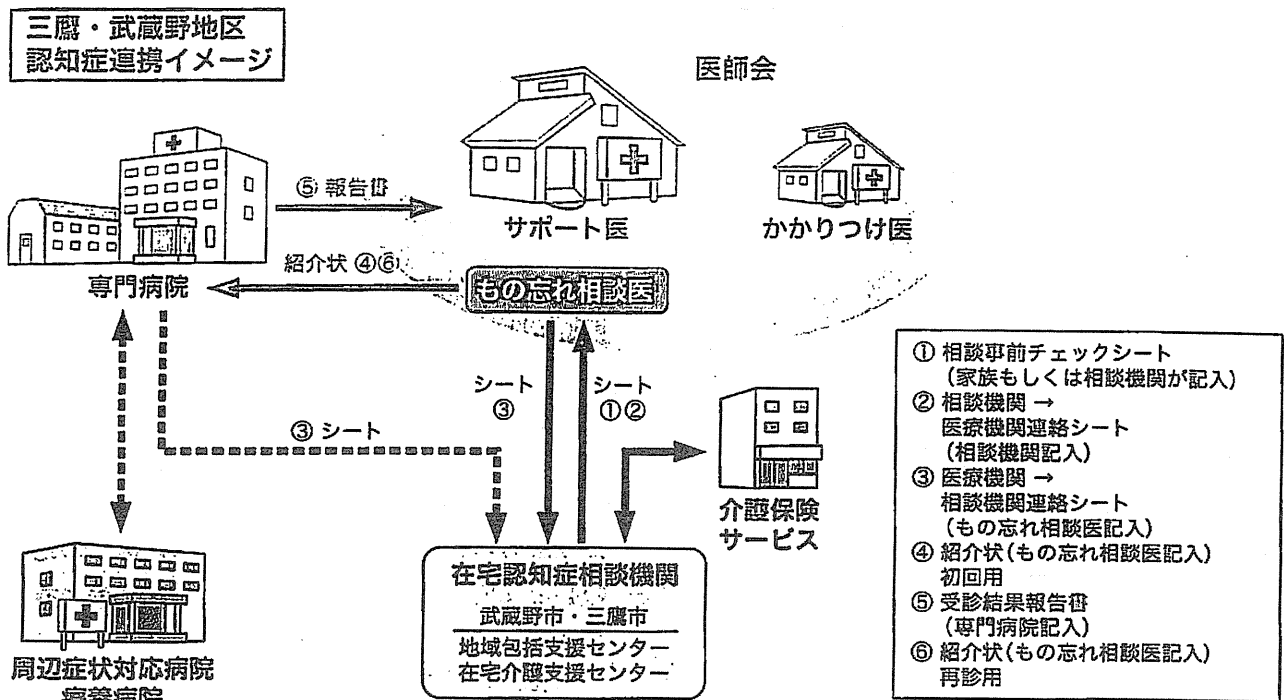


Fig. 2. 情報交換シート

療機関の三者が結びつく必要があるとの国の地域ネットワーク構想に基づいて(Fig. 1), 三鷹市と武蔵野市では(Table 1)のように、両市の1)地域包括支援センター, 在宅介護支援センター, 行政, 2)両医師会, 3)専門病院の連携体制を構築するため, 三鷹・武蔵野認知症連携ワーキンググループを組織し, 2008年より活動を開始した。当初より2ヵ月に1回, 連携会議を開き, 具体的な課題について検討を行ってきた。その中で, 完成したのが情報交換シートである(Fig. 2)。

本連携は基本的に, (I)在宅相談機関, (II)相談医, (III)専門医療機関の三者間の連携である(Fig. 2)。それぞれが上記1)~3)に対応するが, 相談医はかかりつけ医の一部であり, 初診であっても積極的に認知症診療にかかわることを了承した医師会所属の医師である。相談医は専門医療機関からの逆紹介を受けることもある。

情報交換シートは三者間で双方向に行う形になっている。病診連携は④~⑥のシートを用いて行う。その際, シート⑤(専門医療機関から紹介

医への報告書)には認知症の経過を診るうえで必要な, 日常生活自立度(基本的ADLと手段的ADL, JABC, I~IV, M), 認知機能(MMSE, 病期評価のためのFAST), うつ(GDS15), 生活意欲(意欲の指標)など総合的機能評価のほか, 周辺症状, 画像としてMRIとSPECTの所見, 診断名, 治療方針(薬物療法と非薬物療法), 患者さん, 家族への説明内容などを記載するようになっている。逆方向のシート(紹介医→専門医;④と⑥)にはADL, 周辺症状, 治療内容と介護の状況などを記載する。これらのシートを用いて継続的に患者の評価を行う。また, 本シートで重要なのは③である。シート①②は, 地域包括支援センターや在宅介護支援センターなどの在宅相談機関から, 相談医や専門医に向けて, 家族やケアマネジャー等が, 認知症にかかわる日常生活上の問題点を記載するためのものであり, これを受けて相談医, 専門医はシート③に, 受診結果, 本人や家族への説明, 導入すべきサービス内容, 今後のフォローの予定などを在宅相談機関に返す。情報が一方に

認知症地域連携の理想的な形は…

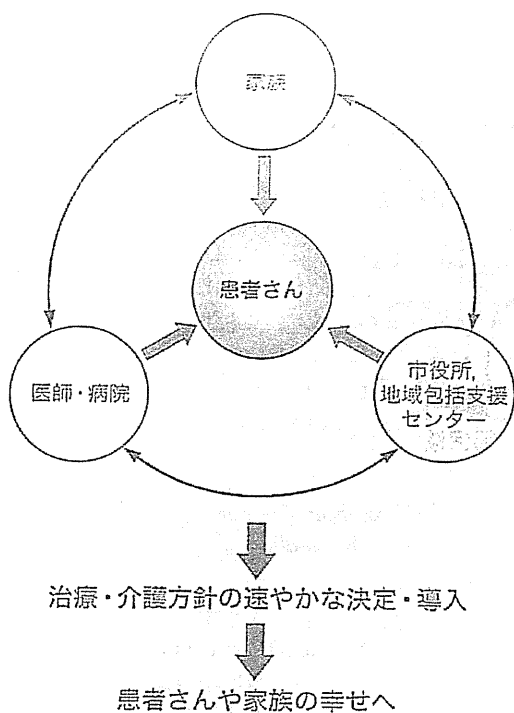


Fig. 3. 地域連携システム

ならないよう、また、情報のやりとりが継続的に行えるよう工夫している。また、シートの利用の仕方を理解する手助けとして、“シートの目的と使い方”の説明書類を添付している。

三鷹・武蔵野認知症連携の現状と課題

2010年6月より上記シートの試験的運用を開始しており、2カ月に1回開催されるワーキンググループ会議で、事例発表を行い、毎回成果を確認している。また、シートはより使いやすいものに改訂を行っている。運用しながら課題をみつけ、修正していくのが本ワーキンググループのやり方である。

情報交換シートの作成以外にワーキンググループでは、医師会での認知症研修会、相談医への参加表明の確認、ケアマネジャー等を対象とした研修会、認知症サポーター養成、サポート医養成の援助などを行っている。認知症研修会では、認知

症全般に関する勉強、シートの説明、事例検討などを行っている。有効な連携を築くためには、書面だけでなく顔のみえる連携が重要と考えている。また、今後は市民向けの勉強会の開催も予定している。

なお、周辺症状が著しい患者さんへの対応(入所、入院が必要な場合の受け入れ先の担保)、在宅相談機関でも行える認知症早期診断バッテリーの開発と普及などが当面の課題である。

さらに認知症連携に求められるもの

認知症連携は、都市部と地方の違いなど地域により求められる内容が異なる。このためその地域の必要な要素を強化し特化した方法が必要と考えられる。

当初、患者さんや家族は、患者さんの一見おかしな言動や行動が認知症とは判断できず、どこに相談に行ってもよいかわからなくなっていることが多い。大事なポイントとしては、患者さんや家族が最初に医師、市役所、地域包括支援センターのどこに相談しても、治療、介護の情報を入手することができ、地域連携システムが回り始めることが肝要である(Fig. 3)。

また、認知症の患者さんが身体疾患(肺炎、心不全など)を発症した場合、どこで診るかが速やかに決定されることも重要であり、その患者さんが退院となった場合の行き先の決定も重要(直接自宅には戻れないケースもあるため)である。これらが速やかに決定されるためにも地域に密着した認知症医療・介護連携が重要と考えられる。

文献

- 1) 武田章敬：在宅医療の制度・システム・教育：認知症地域連携ネットワーク。Geriatr Med 48：1489, 2010
- 2) 松田 実：認知症：認知症地域連携における専門医の役割。治療 90：1166, 2008
- 3) 弓倉 整：専門医に求められる地域連携実践講座：認知症になっても安心して暮らせる仕組みの実践・地域連携の実践：都市型の医師会が主体となった地域連携実践について。老年精医誌 17：125, 2006

ORIGINAL ARTICLE: EPIDEMIOLOGY,
CLINICAL PRACTICE AND HEALTH

Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and activities of daily living in older women with mild to moderate cognitive impairment

Shizuru Yamada,¹ Masahiro Akishita,² Shiho Fukai,² Sumito Ogawa,²
Kiyoshi Yamaguchi,² Jun Matsuyama,³ Koichi Kozaki,¹ Kenji Toba¹ and
Yasuyoshi Ouchi²

¹Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine, ²Department of Geriatric
Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, and ³Medical Corp.
Shojyu-kai, Matsuyama Hospital, Gunma, Japan

Aim: There is little evidence that dehydroepiandrosterone (DHEA) has beneficial effects on physical and psychological functions in older women. We investigated the effect of DHEA supplementation on cognitive function and ADL in older women with cognitive impairment.

Methods: A total of 27 women aged 65–90 years (mean \pm standard deviation, 83 ± 6) with mild to moderate cognitive impairment (Mini-Mental State Examination, MMSE; 10–28/30 points), receiving long-term care at a facility in Japan were enrolled. Twelve women were assigned to receive DHEA 25 mg/day p.o. for 6 months. The control group ($n = 15$) matched for age and cognitive function was followed without hormone replacement. Cognitive function was assessed by MMSE and Hasegawa Dementia Scale-Revised (HDS-R), and basic activities of daily living (ADL) by Barthel Index at baseline, 3 and 6 months. Plasma hormone levels including testosterone, DHEA, DHEA-sulfate and estradiol were also followed up.

Results: After 6 months, DHEA treatment significantly increased plasma testosterone, DHEA and DHEA-sulfate levels by 2–3-fold but not estradiol level compared to baseline. DHEA administration increased cognitive scores and maintained basic ADL score, while cognition and basic ADL deteriorated in the control group (6-month change in DHEA group vs control group; MMSE, $+0.6 \pm 3.2$ vs -2.1 ± 2.2 , $P < 0.05$; HDS-R, $+2.8 \pm 2.8$ vs -0.3 ± 4.1 , $P < 0.05$; Barthel Index, $+3.7 \pm 7.1$ vs -2.7 ± 4.6 , $P = 0.05$). Among the cognitive domains, DHEA treatment improved verbal fluency ($P < 0.05$).

Correspondence: Dr Masahiro Akishita MD PhD, Department
of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, The
University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo
113-8655, Japan. Email: akishita-tky@umin.ac.jp

Accepted for publication 10 March 2010.

Conclusion: DHEA supplementation in older women with cognitive impairment may have beneficial effects on cognitive function and ADL. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 280–287.

Keywords: activities of daily living, cognitive function, dehydroepiandrosterone.

Introduction

Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate (DHEA-S) are the most abundant circulating steroids mainly produced by the adrenal zona reticularis in both sexes.¹ Their circulating levels decline with advancing age,^{1–4} and there has been growing public interest in DHEA supplementation to prevent age-associated physical and cognitive impairment. DHEA is considered a crucial precursor of human sex steroid biosynthesis, and to exert indirect androgenic and estrogenic effects following conversion into smaller amounts of testosterone and estradiol.^{5,6} While this conversion contributes to a part of testosterone production in men, its role may be much more significant in postmenopausal women whose ovarian production of androgen and estrogen has waned. Importantly, postmenopausal women with intact ovaries continue to produce androgens; DHEA(-S), testosterone and androstenedione, while their production of estradiol is minimal.⁷ However, the role of androgens in older women's health is not fully understood.

Clinical trials of the effects of estrogen replacement therapy on cognitive function have shown a lack of efficacy in postmenopausal women initiating hormone replacement therapy after the age of 65 years.^{8,9} On the other hand, previous reports have suggested that DHEA may have neuroprotective effects, and the age-associated DHEA(-S) decline is associated with cognitive impairment in older women.^{2,10–12} One longitudinal study observed lower DHEA-S levels in patients who subsequently developed Alzheimer's disease.¹³ However, controlled trials with DHEA supplementation have failed to show beneficial effects on cognition in healthy middle-aged to older women.^{14–16} In these studies, the participants were limited to those who did not have cognitive impairment; therefore, it is reasonable to hypothesize that DHEA supplementation may be effective in much older women with cognitive decline as well as lower DHEA levels.

Dehydroepiandrosterone deficiency is also considered to be involved in the development of physical frailty.¹⁷ Clinical experience with DHEA supplementation in older women is limited, and the few clinical trials examining its effect on physical function and activity of daily living (ADL) have yielded inconsistent results.^{18–20} Evidence is lacking for much older women in whom physical impairment becomes more apparent and is

accompanied by an age-associated DHEA decline. In our previous study, plasma DHEA and DHEA-S levels, but not estradiol level, were independently related to higher basic ADL in older women aged 70–93 years with functional decline receiving long-term care.²¹ We hypothesized that in older women, DHEA replacement could be effective for the age-related decline of physical as well as psychological function.

This study therefore examined the effect of relatively low-dose (25 mg daily) p.o. DHEA supplementation for 6 months on cognitive function and ADL in older women with cognitive impairment.

Methods

Subjects and study design

In this open, non-randomized controlled study, 27 women aged 65 years or older who attended a health service facility for the elderly (a facility that provides nursing care and rehabilitation services to elderly people with disability, Mahoroba-no-Sato, located in Nagano Prefecture, Japan) were enrolled. The participants were in a chronic stable condition and receiving Long-term Care Insurance service either for admission to the facility or day-care services. The principal inclusion criteria were mild to moderate cognitive decline; both Mini-Mental State Examination (MMSE)²² and Hasegawa Dementia Scale-Revised (HDS-R)²³ scores were between 10 and 28. The subjects were diagnosed as having a mild cognitive impairment²⁴ or Alzheimer's disease according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV.²⁵ The participants had never been treated with hormone replacement therapy, and plasma DHEA-S concentration was less than 3.0 $\mu\text{mol/L}$. The exclusion criteria were history of stroke, extremely low ADL status (Barthel Index²⁶ <50), malnutrition (serum albumin <3.5 mg/dL), malignancy, acute inflammation (fever, white blood cell count >10 000/ μL , or other signs of infection within 4 weeks before enrollment) and overt endocrine diseases, because these diseases may affect both plasma sex hormone levels and functions. None of the subjects were taking a cholinesterase inhibitor (donepezil hydrochloride) or glucocorticoid, opiate or hormone supplement.

Twelve women were assigned to receive DHEA capsule (25 mg/day, Athena Clinics International,

Honolulu, HI, USA) and 15 women were followed up without any additive medication. Medications that could influence cognitive function and plasma hormone levels were not changed during the study period. Outcome measures were cognitive function, ADL, plasma hormone levels, blood cell counts, blood chemical parameters and subjective adverse events. They were assessed at baseline, and after 3 and 6 months. The institutional review board of Mahoroba-no-Sato approved the study protocol, and all participants or their families gave written informed consent.

Hormone measurements

Blood samples were obtained from the participants in the morning after an overnight fast, and plasma hormone levels in addition to blood cell counts and blood chemical parameters were determined by a commercial laboratory (Health Sciences Research Institute, Yokohama, Japan). DHEA and DHEA-S were assayed using sensitive radioimmunoassays with minimum detection limits of 0.04 ng/mL (0.14 nmol/L) and 2.0 µg/dL (0.05 µmol/L), respectively. Total testosterone and estradiol were assayed using chemiluminescent immunoassays with minimum detection limits of 7 ng/dL (0.2 nmol/L) and 4 pg/mL (14.7 pmol/L), respectively. The intra-assay coefficients of variation for these measurements were less than 5%.

Cognitive function

Trained examiners administered two standardized cognitive function tests, MMSE²² and HDS-R,²³ to assess multiple, diverse aspects of cognitive function at baseline and at the 3- and 6-month visits. Both scores range 0–30, with higher scores indicating better performance. HDS-R includes questions about the subject's age, orientation, immediate recall, serial subtraction of 7 s, reciting digits backward, recalling three words, recalling five objects and word fluency (generating names of vegetables). MMSE evaluates five aspects of cognition: (i) orientation; (ii) registration; (iii) attention and calculation; (iv) recall; and (v) comprehension of spoken language (naming objects, spoken language ability, following commands). MMSE, but not HDS-R, includes four performance tests: (i) three-stage command; (ii) reading and following a command; (iii) writing; and (iv) construction drawing). Based on the results of HDS-R and MMSE, we evaluated seven cognitive domains (points) as follows: (i) orientation (10); (ii) verbal memory (9); (iii) attention and calculation (5); (iv) visual memory (5); (v) spoken-language comprehension (9); (vi) verbal fluency (5); and (vii) performance (7).

Other functional parameters and anthropometric measures

Trained nurses and physical therapists visited the participants at the facility and performed the assessments. Basic ADL was assessed by Barthel Index,²⁶ mood by Geriatric Depression Scale (GDS, 15 items),²⁷ and ADL-related vitality by Vitality Index (10-point scale).²⁸ Higher GDS scores indicate a more marked self-reported depressive status, while higher Vitality Index scores indicate greater willingness.

Adverse events

Information regarding adverse events was obtained by questioning or examining the subjects. At each visit during the treatment period, all new complaints and symptoms were recorded. The safety of DHEA supplementation was assessed from the symptoms and by measuring blood chemical parameters including liver and kidney function, electrolyte levels and hematological parameters. Preexisting complaints or symptoms that increased in intensity or frequency during the treatment period also were examined.

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS statistical software ver. 17.0. Changes in outcome measures at 3 and 6 months were calculated by comparing the values at baseline with those at each measurement. Within each group, the significance of the change from baseline to 6 months was tested using paired Student's *t*-test. Repeated-measures ANOVA was used to test the statistical significance of the effects of DHEA versus control. Significance tests were two-sided, with an α -level of 0.05.

Results

Hormone changes and adverse effects

Characteristics and hormone levels at baseline according to treatment groups are shown in Table 1. There were no significant differences between the DHEA group and the control group in age, length of education, nutritional parameters, functional parameters and plasma hormone levels. DHEA supplementation was well tolerated, with high adherence, and there were no detectable adverse events and none of the subjects dropped out during the study. Measures of liver function, kidney function, electrolyte levels and hemoglobin level were not significantly altered by treatment with DHEA (data not shown). Body mass index remained unchanged in both groups.

Subjects in the DHEA group showed a significant increase from baseline to 3 and 6 months in levels of

Table 1 Participant characteristics at baseline

	DHEA	Control
No. of subjects	12	15
Age, years	82 ± 6 (69–90)	83 ± 6 (65–89)
Education, years	8 ± 2	8 ± 2
Nutritional parameters		
Body mass index, kg/m ²	22.0 ± 2.4 (18.8–26.4)	22.4 ± 3.2 (17.6–27.1)
Albumin, g/dL	4.4 ± 0.3 (3.7–4.9)	4.3 ± 3.2 (3.8–4.7)
Total cholesterol, mg/dL	227 ± 39 (166–294)	203 ± 22 (173–250)
Functional parameters		
MMSE	24.0 ± 4.2 (18–28)	23.4 ± 4.4 (14–28)
HDS-R	19.9 ± 5.8 (10–28)	21.7 ± 5.6 (10–28)
Barthel Index	89.6 ± 9.4 (55–100)	89.7 ± 6.4 (75–100)
Vitality Index	9.8 ± 0.6 (8–10)	9.9 ± 0.3 (9–10)
GDS	7.0 ± 4.4 (1–15)	7.0 ± 4.0 (1–13)
Hormones		
DHEA-S, µmol/L	1.8 ± 0.6 (0.7–2.4)	1.6 ± 0.8 (0.3–2.9)
DHEA, nmol/L	7.6 ± 4.7 (2.4–19.1)	6.6 ± 3.1 (2.1–11.5)
Testosterone, nmol/L	1.4 ± 0.4 (0.9–2.3)	1.3 ± 0.9 (0.2–3.8)
Estradiol, pmol/L	88 ± 52 (15–187)	70 ± 26 (45–115)

Values are shown as mean ± standard deviation (range). HDS-R, Hasegawa Dementia Scale-Revised; MMSE, Mini-Mental State Examination; GDS, Geriatric Depression Scale; DHEA-S, dehydroepiandrosterone sulfate; DHEA, dehydroepiandrosterone. There was no significant difference in each parameter between the groups.

circulating DHEA, DHEA-S and testosterone, with levels reaching approximately 2–3-fold higher than those at baseline, whereas the increase in estradiol level was not significant (Table 2). Subjects in the control group showed no significant change in hormone levels.

Changes in cognitive function and ADL

The changes in functional parameters in each group from baseline to 6 months are shown in Table 2. After 6 months, mean HDS-R score significantly improved in the DHEA group while it remained unchanged in the control group. Mean MMSE score significantly declined in the control group while it remained unchanged in the DHEA group. As a result, significant differences were found in these scores between the groups. DHEA treatment maintained Barthel Index score, whereas the score deteriorated significantly during 6 months in the control group, although the between-group difference at 6 months was not statistically significant. Regarding the components of Barthel Index, in the control group, the sum score of mobility deteriorated significantly after 6 months compared to baseline, while no significant change was observed in the sum score of self care (Table 3). Neither Vitality Index nor GDS changed significantly in both groups.

Table 4 shows the cognitive domain scores at baseline and at 3- and 6-month follow up. Among the seven cognitive domains, DHEA treatment improved verbal fluency ($P < 0.05$), resulting in a significant difference at 6 months between the groups. Verbal memory showed a non-significant trend towards improvement in the DHEA group. Performance test scores significantly declined over time in both groups. There were no differences between the groups in the scores of orientation, attention and calculation, visual memory and spoken-language comprehension.

Discussion

Daily administration of DHEA 25 mg for 6 months in elderly women with mild to moderate cognitive impairment improved cognitive function and maintained basic ADL, compared to the control group. Among the cognitive domains, DHEA significantly improved verbal fluency. At baseline, DHEA and DHEA-S levels were lower than those reported in healthy postmenopausal women in both groups,^{2,4} and DHEA treatment increased DHEA, DHEA-S and testosterone levels by 2–3-fold to the mid-normal range for premenopausal

Table 2 Changes in hormone levels and functional parameters by treatment group

	DHEA				Control				P
	Baseline	3 months	6 months	0-6-month difference	Baseline	3 months	6 months	0-6-month difference	
Hormones									
DHEA-S, $\mu\text{mol/L}$	1.8 \pm 0.6	4.5 \pm 1.3*	5.6 \pm 2.9*	3.8 \pm 2.8	1.6 \pm 0.8	1.8 \pm 1.0	1.7 \pm 0.8	-0.02 \pm 0.4	<0.01
DHEA, nmol/L	7.6 \pm 4.7	12.2 \pm 4.8*	13.7 \pm 7.7*	6.1 \pm 8.2	6.6 \pm 3.1	7.3 \pm 3.7	7.4 \pm 4.5	0.9 \pm 2.8	0.04
Testosterone, nmol/L	1.4 \pm 0.4	2.3 \pm 0.7*	2.3 \pm 0.8*	0.9 \pm 0.8	1.4 \pm 0.7	1.4 \pm 0.7	1.6 \pm 0.8	0.2 \pm 0.5	<0.01
Estradiol, pmol/L	88 \pm 52	92 \pm 48	101 \pm 37	13 \pm 51	70 \pm 26	68 \pm 20	67 \pm 42	-4.0 \pm 38	0.17
Functional parameters									
MMSE	24.0 \pm 4.2	24.1 \pm 4.6	24.6 \pm 4.3	0.6 \pm 3.2	23.4 \pm 4.4	23.1 \pm 5.4	21.3 \pm 5.0**	-2.1 \pm 2.2	0.04
HDS-R	19.9 \pm 5.8	20.5 \pm 7.3	22.7 \pm 6.3**	2.8 \pm 2.8	21.7 \pm 5.6	22.1 \pm 5.6	21.3 \pm 6.4	-0.3 \pm 4.1	0.04
Barthel Index	89.6 \pm 9.4	92.7 \pm 6.5	93.3 \pm 6.8	3.7 \pm 7.1	89.7 \pm 6.4	86.9 \pm 7.2	87.0 \pm 6.7*	-2.7 \pm 4.6	0.04
Vitality Index	9.8 \pm 0.6	9.7 \pm 0.5	9.7 \pm 0.7	-0.1 \pm 1.0	9.9 \pm 0.3	9.8 \pm 0.5	9.7 \pm 1.0	-0.3 \pm 1.0	0.80
GDS	7.0 \pm 4.4	6.2 \pm 3.4	6.6 \pm 3.7	-0.4 \pm 1.7	7.0 \pm 4.0	8.3 \pm 3.9	7.5 \pm 3.5	0.5 \pm 3.3	0.60

Values are shown as mean \pm standard deviation (range). P-values are for repeated-measure ANOVA over all three time points: DHEA, dehydroepiandrosterone; HDS-R, Hasegawa Dementia Scale-Revised; MMSE, Mini-Mental State Examination; GDS, Geriatric Depression Scale; DHEA-S, dehydroepiandrosterone sulfate; DHEA, dehydroepiandrosterone. ** $P < 0.01$ compared to baseline, * $P < 0.05$ compared to baseline.

women.² No detectable adverse effects were observed throughout the study.

According to the previous trials, DHEA supplementation of 50 mg or more daily does not provide beneficial effects on cognition in healthy middle-aged to elderly women without cognitive impairment.¹⁴⁻¹⁶ However, in a small-scale randomized double-blind placebo-controlled study, DHEA transiently improved cognition (after 3 months) in subjects with Alzheimer's disease while the improvement was not significant at 6 months.²⁹ Preliminary analysis of the small number of subjects in the present study suggested that DHEA treatment was no less effective in subjects with low baseline cognitive function than those with higher cognitive function (data not shown). Whether the effects of DHEA might be influenced by baseline cognitive function should be further investigated.

It is noteworthy that the 6-month effect of donepezil hydrochloride (5 or 10 mg), the only cholinesterase inhibitor used in Japan, in patients with Alzheimer's disease ranged from no change to less than 1 point improvement in MMSE score,²⁹⁻³³ which is not so different from the effect of DHEA observed in the present study.

In the present study, not only the participants' cognitive function was impaired, but baseline plasma DHEA(-S) level was also low compared to that in postmenopausal or perimenopausal women.^{2,4,10} Regarding DHEA-S levels, according to a report in which healthy pre- and postmenopausal women were studied, DHEA-S levels in women aged 35-44 years and 45-55 years were as follows: 4.31 \pm 2.11, 3.90 (mean \pm standard deviation) and 3.42 \pm 2.01 $\mu\text{mol/L}$.² In this study, DHEA-S was measured using chemiluminescent enzyme immunometric assay; although the measurements by this method and those by radioimmunoassay have been reported to be comparable. In our study, DHEA treatment increased DHEA-S levels to the mid-normal range for premenopausal women.² Also, the subjects with lower baseline DHEA-S levels showed non-significant trend towards more improvement in cognitive scores (data not shown). Thus, future studies are needed to explore whether the effects of DHEA might be influenced by baseline DHEA levels.

Because the DHEA receptor has not been identified, DHEA may act after conversion to testosterone and subsequently estradiol through estrogen receptors and androgen receptors, both of which are found in the hippocampus and frontal lobes and subserve verbal memory and working memory in women.^{34,35} Further, hippocampal volume and perfusion have been shown to correlate with serum DHEA-S level in demented patients.^{36,37} It has also been suggested that estrogenic and androgenic derivatives of DHEA might have different effects on cognitive functions.³⁸ However, the mechanism by which DHEA improves cognitive

Table 3 Changes in mobility and self-care scores in Barthel Index during the study

Domains (points)	Mean \pm SD			Change (0–6 months)	P
	Baseline	3 months	6 months		
Mobility (55)					
DHEA	46.9 \pm 9.2	48.2 \pm 6.0	49.2 \pm 5.2	2.3 \pm 5.4	0.01
Control	47.5 \pm 5.4	46.2 \pm 5.5	45.0 \pm 4.3*	-3.7 \pm 3.9	
Self care (45)					
DHEA	42.7 \pm 6.1	44.5 \pm 1.5	43.1 \pm 2.5	0.4 \pm 6.9	0.96
Control	41.8 \pm 4.2	42.5 \pm 3.4	41.2 \pm 4.3	0.7 \pm 3.2	

Mobility is the sum score of five domains: (i) transfer (moving from a bed to a wheelchair and back); (ii) walking on a level surface; (iii) propelling a wheel chair; (iv) ascending and descending stairs; and (v) bathing and toilet use. Self care includes feeding, grooming, dressing, bowels and bladder. *P*-values are for repeated-measure ANOVA over all three time points. **P* < 0.05 compared to baseline. SD, standard deviation.

Table 4 Changes in cognitive domain scores during study

Domains (points)	Mean \pm SD			Change (0–6 months)	P
	Baseline	3 months	6 months		
Orientation (10)					
DHEA	8.3 \pm 1.9	8.0 \pm 2.7	7.5 \pm 3.0	-0.1 \pm 1.2	0.28
Control	8.3 \pm 1.9	8.0 \pm 2.8	7.5 \pm 2.9	-0.7 \pm 1.7	
Verbal memory (9)					
DHEA	5.7 \pm 2.1	6.5 \pm 2.3	6.7 \pm 2.5†	1.0 \pm 1.9	0.79
Control	6.5 \pm 1.7	7.5 \pm 1.8	7.0 \pm 1.9	0.5 \pm 1.7	
Attention and calculation (5)					
DHEA	2.3 \pm 1.9	2.8 \pm 2.0	2.7 \pm 1.8	0 \pm 2.3	0.79
Control	2.0 \pm 1.7	1.9 \pm 1.2	1.8 \pm 1.5	-0.5 \pm 1.4	
Visual memory (5)					
DHEA	3.6 \pm 0.9	3.6 \pm 1.3	3.8 \pm 1.2	0.3 \pm 1.1	0.91
Control	3.6 \pm 1.3	3.9 \pm 0.9	3.9 \pm 1.0	0.5 \pm 1.1	
Language comprehension (9)					
DHEA	8.5 \pm 0.8	7.8 \pm 2.5	8.7 \pm 0.7	0.1 \pm 0.3	0.12
Control	8.5 \pm 0.8	8.5 \pm 0.8	8.4 \pm 1.1	-0.1 \pm 0.9	
Verbal fluency (5)					
DHEA	2.8 \pm 3.3	2.5 \pm 2.0	4.3 \pm 1.1*	1.5 \pm 1.7	0.01
Control	3.2 \pm 1.9	3.8 \pm 1.6	3.3 \pm 1.9	0.1 \pm 2.1	
Performance (7)					
DHEA	5.7 \pm 0.7	5.5 \pm 0.7	4.8 \pm 0.4**	-0.8 \pm 0.6	0.36
Control	5.6 \pm 0.6	5.1 \pm 0.6	4.5 \pm 0.9**	-1.1 \pm 0.8	

Change refers to score change during 0–6 months for each parameter in each treatment group. *P*-values are for repeated-measure ANOVA over all three time points. DHEA, dehydroepiandrosterone. **P* < 0.05, ***P* < 0.01, †*P* < 0.1 vs baseline. SD, standard deviation.

function is unknown. In the present study, plasma estradiol level was not significantly increased after DHEA treatment, implying that its beneficial effects on cognition might be androgen-dependent. Unfortunately, free testosterone levels were not measured, because they were considered to be undetectable in many cases in older women. In addition, sex hormone-binding globulin (SHBG) measurement was not available; however, it has

been reported that DHEA 50 mg treatment for 3 months in postmenopausal women did not significantly change SHBG levels,³⁹ suggesting that the change in SHBG-bound hormone levels after DHEA treatment might be minimal. Given the local aromatization of androgen to estradiol in the brain, the effect of DHEA on cognition might be indirect, complex and heterogeneous. The molecular mechanism underlying the association

between DHEA and cognitive function needs to be clarified, and active forms of testosterone and estradiol should also be examined to investigate whether they would change after DHEA administration.

In our previous study, plasma DHEA and DHEA-S levels were independently related to higher basic ADL in older women aged 70–93 years with functional decline,²¹ and other reports have shown a correlation between DHEA level and muscle mass, strength and physical performance.^{40,41} In the present study, DHEA treatment maintained the Barthel Index score, while the score deteriorated significantly in the control group. Regarding body composition and strength, DHEA administration in postmenopausal older women aged up to 80 years did not alter body composition, physical performance or strength.^{18–20} However, in one small-scale open-label trial, DHEA treatment for 4 weeks improved ADL in three out of seven patients (both men and women) with multi-infarct dementia.⁴² All these studies are preliminary, and large-scale and long-term studies are required to ascertain whether DHEA could have a beneficial effect on ADL in older women.

In the present study, no effect of DHEA on depressive mood or vitality was observed, consistent with most clinical trials in older women.^{15,43,44} This might be attributable to the participants' relatively low depressive status and high vitality status, namely, ceiling effects.

The limitations of our study should be acknowledged. First, this study was neither blinded nor randomized. Second, the number of participants was too small to confirm the results. Thus, results need to be confirmed by large-scale randomized trials to exclude possible selection bias. Third, considering the sensitivity and accuracy, a standard test like the Alzheimer's Disease Assessment Scale should be used in clinical trials to ascertain the effect of DHEA. Finally, our study duration was 6 months so it does not provide any information on the effects of longer-term DHEA supplementation.

In summary, this small study showed that supplementation of DHEA 25 mg for 6 months to older women with mild to moderate cognitive impairment improved cognitive scores and maintained basic ADL. The results should be confirmed in large-scale randomized trials.

Acknowledgments

This study was supported by a Health and Labor Sciences Research Grant (H17-choju-046) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan; Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, Culture and Sports of Japan (20249041, 21390220); and grants from the NOVARTIS Foundation for Gerontological Research, Yamaguchi Endocrine Research Association and Mitsui Sumitomo Insurance Welfare Foundation.

References

- Orentreich N, Brind L, Rizer R, Vogelman JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 551–555.
- Davison S, Bell R, Donath S, Montalto J, Davis S. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847–3853.
- Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26: 833–876.
- Tannenbaum C, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Platt RW. A longitudinal study of dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) change in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 717–725.
- Webb SJ, Geoghegan TE, Prough RA, Michael Miller KK. The biological actions of dehydroepiandrosterone involves multiple receptors. *Drug Metab Rev* 2006; 38: 89–116.
- Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Simard J. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 185–212.
- Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 1–11.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al., WHIMS Investigators. 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: 2651–2662.
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L et al. Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947–2958.
- Davis SR, Shah SM, McKenzie DP, Kulkarni J, Davison SL, Bell RJ. Dehydroepiandrosterone sulfate levels are associated with more favorable cognitive function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 801–808.
- Goldman N, Gleit DA. Sex differences in the relationship between DHEAS and health. *Exp Gerontol* 2007; 42: 979–987.
- Valle'e M, Mayo W, Le Moal M. Role of pregnenolone, dehydroepiandrosterone and their sulfate esters on learning and memory in cognitive aging. *Brain Res Rev* 2001; 37: 301–312.
- Hillen T, Lun A, Reischies FM, Borchelt M, Steinhagen-Thiessen E, Schaub RT. DHEA-S plasma levels and incidence of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 161–163.
- Kritz-Silverstein D, von Mühlen D, Laughlin GA, Bettencourt R. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and quality of life: the DHEA and Well-Ness (DAWN) Trial. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1292–1298.
- Barnhart KT, Freeman E, Grisso JA et al. The effect of dehydroepiandrosterone supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health-related quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3896–3902.
- Wolf OT, Kudielka BM, Hellhammer DH, Hellhammer J, Kirschbaum C. Opposing effects of DHEA replacement in

- elderly subjects on declarative memory and attention after exposure to a laboratory stressor. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 617-629.
- 17 Fried LP, Tangen CM, Walston J *et al*. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-M156.
 - 18 Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 421-432.
 - 19 Percheron G, Hogrel JY, Denot-Ledunois S *et al*. Double-blind placebo-controlled trial. Effect of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double-blind placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2003; 163: 720-727.
 - 20 Nair KS, Rizza RA, O'Brien P *et al*. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med* 2006; 355: 1647-1659.
 - 21 Fukui S, Akishita M, Yamada S *et al*. Association of plasma sex hormone levels with functional decline in elderly men and women. *Geriatr Gerontol Int* 2009; 9: 282-289.
 - 22 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12: 189-198.
 - 23 Kato S, Shimogaki M, Onodera H. Revised Hasegawa Dementia Scale (HDS-R). *Jpn J Geriatr Psychiatr* 1991; 2: 1339-1347.
 - 24 Winblad B, Palmer K, Kivipelto M *et al*. Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-246.
 - 25 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
 - 26 Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.
 - 27 Yesavage JA. Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 709-711.
 - 28 Toba K, Nakai R, Akishita M *et al*. Vitality Index as a useful tool to assess elderly with dementia. *Geriatr Gerontol Int* 2002; 2: 23-29.
 - 29 Wolkowitz OM, Kramer JH, Reus VI *et al*. DHEA treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 60: 1071-1076.
 - 30 Winblad B, Engedal K, Soininen H *et al*. Donepezil Nordic Study Group. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489-495.
 - 31 Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group [see comments]. *Neurology* 1998; 50: 136-145.
 - 32 Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 613-620.
 - 33 Nozawa M, Ichimiya Y, Nozawa E *et al*. Clinical effects of high oral dose of donepezil for patients with Alzheimer's disease in Japan. *Psychogeriatrics* 2009; 9: 50-55.
 - 34 Janowsky JS. Thinking with your gonads: testosterone and cognition. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: 77-82.
 - 35 Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 175-187.
 - 36 Magri F, Terenzi F, Ricciardi T *et al*. Association between changes in adrenal secretion and cerebral morphometric correlates in normal aging and senile dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 90-99.
 - 37 Magri F, Terenzi F, Ricciardi T *et al*. Hippocampal perfusion and pituitary-adrenal axis in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2000; 42: 51-57.
 - 38 Hirshman E, Merritt P, Wang CC *et al*. Evidence that androgenic and estrogenic metabolites contribute to the effects of dehydroepiandrosterone on cognition in postmenopausal women. *Horm Behav* 2004; 45: 144-155.
 - 39 Stomati M, Rubino S, Spinetti A *et al*. Endocrine, neuroendocrine and behavioral effects of oral dehydroepiandrosterone sulfate supplementation in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 15-25.
 - 40 Valenti G, Denti L, Maggio M *et al*. Effect of DHEAS on skeletal muscle over the life span: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 466-472.
 - 41 O'Donnell AB, Trivison TG, Harris SS, Tenover JL, McKinlay JB. Testosterone, dehydroepiandrosterone, and physical performance in older men: results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 425-431.
 - 42 Azuma T, Nagai Y, Saito T, Funauchi M, Matsubara T, Sakoda S. The effect of dehydroepiandrosterone sulfate administration to patients with multi-infarct dementia. *J Neurol Sci* 1999; 162: 69-73.
 - 43 Wolf OT, Neumann O, Hellhammer DH *et al*. Effects of a two week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-being in healthy elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2363-2367.
 - 44 Arlt W, Callies F, Koehler I *et al*. Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4686-4692.

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, これももとの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⁴⁾。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⁵⁾。転倒ハイリスク者を見出すマスキューリ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

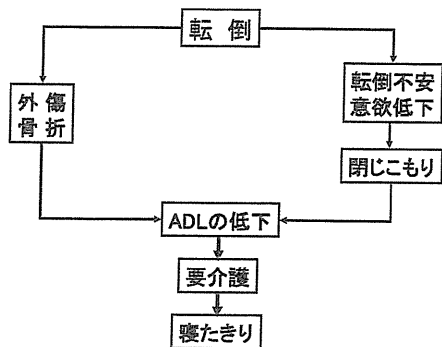


図1 転倒のもたらす影響
鈴木隆雄 老年医学 Update (文献2) より改変

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. 横断歩道を青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)	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. 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)	
15. 転ばないかと不安になりますか	(はい いいえ)	環境要因
16. 毎日、お薬を5種類以上飲んでますか	(はい いいえ)	
17. 家の中が暗く感じますか	(はい いいえ)	
18. 家の中によけて運ぶものがありますか	(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)	

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(プリンペラン)、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
太極拳	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、注意力が散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」