

講演
I

生活習慣病の治療薬と認知症

櫻井 孝*

1 はじめに

認知症は増えているが、注目すべきことは有病率も増加しているということである。現在の有病率は10~12%程度である。有病率が増加する原因として、生活習慣の変化に伴い認知症の危険因子となる疾患自身が増えてきたという可能性もある。残念ながら、認知症の根本治療薬はなく、生活習慣の介入が非常に重要な課題であると考えられる。

認知症の危険因子は様々あるが、今回は、インスリン抵抗性を中心に述べる。

2 インスリン抵抗性と認知症

インスリン抵抗性、高インスリン血症を来す代表的な疾患は肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病である。

肥満と認知症の関連は、長期研究によると肥満がアルツハイマー型認知症(AD)や血管性認知症のリスクを上昇するというデータがある。一方、BMIと認知症の関連はU字カーブであるというデータもあり、一定の結論には至っていない。

メタボリックシンドロームと認知症の関連については、炎症の強いメタボリックシンドロームでは、認知機能の低下が大きいという発表が

あった¹⁾。また、Kuopio studyでは、ADとメタボリックシンドロームとの関連が示され、背景として高インスリン血症や炎症、高レプチンなどが影響するといわれている²⁾。

糖尿病とADの関係を示すメタ解析では、ADおよび血管性認知症の発症リスクは1.5~2.0倍を示している。ただし年齢依存性があり、若年層や85歳以上の超高齢者では関連は明らかでない。

以上より、インスリン抵抗性は認知症と関連があるように考えられる。

わが国の久山町研究では、糖負荷試験を行っていた135名の剖検脳を解析し、老人斑と耐糖能障害の指標の関連を報告した。その結果、神経原線維変化と耐糖能異常との関連はなかったが、老人斑と、負荷後2時間の血糖、fasting insulin、およびインスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRとは関連があることが示されている³⁾。

脳内ではインスリンは少量作られるが、その多くは末梢からの移行によって賄われる。脳内のインスリン受容体は海馬や大脳皮質に広く分布しており、様々な作用を発現することが知られている。

高インスリン血症とADに関する仮説を示す(図1)。急性高インスリン血症では、脳内へのインスリンの移行は増加する。ところが、慢性高インスリン血症ではインスリン輸送体がdown regulationを受け、脳内へのインスリンの移行が減少するといわれている。結果、インスリンの脳内シグナルが低下し、本来インスリ

*さくらい たかし：国立長寿医療研究センターもの忘れセンター外来部長

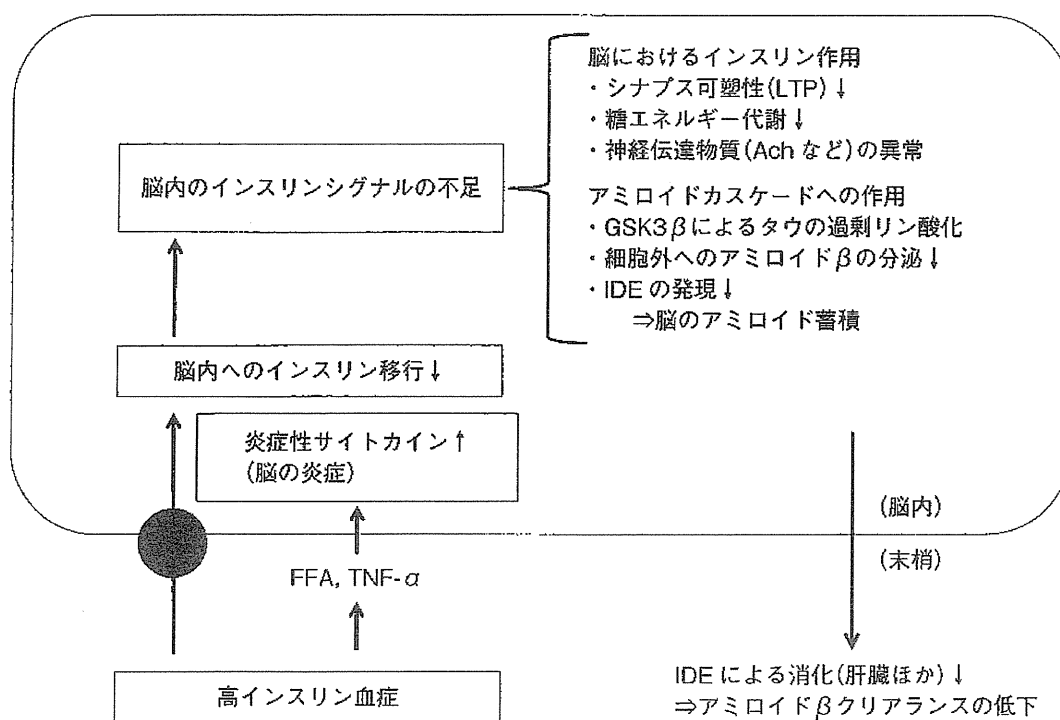


図1 高インスリン血症とアルツハイマー病

ン作用であるシナプスの可塑性、エネルギー糖代謝、神経伝達物質などの合成が低下する。Amyloid cascade にも作用し、インスリンシグナルの下流である GSK-3 β が活性化し、tau タンパクの過剰リン酸化が進む。

また、脳内から体循環中にアミロイドは流出しているが、肝臓で消化される。この際にインスリン分解酵素によって分解されるが、高インスリン血症があると拮抗阻害されると考えられている。

さらに高インスリン血症では、炎症性のサイトカインが分泌され、脳内の炎症性サイトカインも増加し、神経障害を来すとされている。

細胞レベルで考えると、神経細胞でも様々なインスリンシグナリングが明らかになってきた。ところが、A β が併存すると、インスリン受容体の数が細胞内にトランスロケーションし、細胞表面のインスリン受容体が減少し、インスリンシグナルが低下することも基礎研究で示されている。

インスリン抵抗性を改善する薬剤として、ピグアナイド、RA 系降圧薬、 α -blocker などが

ある。ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) は、核内受容体のスーパーファミリーの1つで、体内および食品に依存する低分子の脂溶性生理活性物質などをリガンドとし、神経細胞内にも多く分布していることが知られている。 α と γ のサブタイプがあり、 α のアゴニストは高トリグリセリド (TG) 血症時に用いられるフィブラート系の薬剤である。一方、 γ のアゴニストがチアゾリジンである。チアゾリジンは経口投与により髄液中まで移行することが確認されている。

高インスリン血症と AD との関連から、インスリン抵抗性改善薬が AD の進展を抑制する可能性が示唆される。

3 症例提示

1. 症例 1

81 歳女性、肥満、高血圧、脂質異常を合併したメタボリックシンドローム型高齢者糖尿病である。もの忘れを主訴に来院され、神経心理、画像検査を行い、probable AD と診断した。

糖尿病に関しては、インスリン抵抗性が強い
ため、ピグアナイド系薬を処方した。当初
HbA1cが8.5%近くあったが徐々に低下した。
6カ月の経過期間において、MMSE 24点、
HDS-R 20点を維持できていた。しかしその後、
血糖が悪化し、1年後にはMMSE、HDS-Rと
もに4~5点程度低下した。この時点でピオグ
リタゾンの投与を開始したところ、血糖が急速
に改善し、同時に認知機能の改善が認められた。
MMSE、HDS-Rともに4点以上の回復があっ
た。

しかし本例では、認知機能の改善がピオグ
リタゾンの作用によるものか、糖代謝の改善による
ものかは特定できなかった。

2. 症例2

79歳女性、2型糖尿病とADと診断されて
いる。本例の特徴は、HbA1cが6~7%の間で
厳格にコントロールされているという点である。

ドネペジル投与後ピオグリタゾンを投与した
ところ、ADASが20点から14点に改善した。
そこでピオグリタゾン30mgに増量したとこ
ろ、数カ月後には下肢浮腫が認められ、ピオグ
リタゾンを中止した。本例では、ピオグリタ
ゾンが脳機能を改善させたと考えられた。

4 AD治療薬としての インスリン抵抗性改善薬

インスリン抵抗性改善薬のAD治療におけ
る有効性は、様々な文献で報告されている⁴⁻⁶⁾。
これらの文献で筆者が着目した点は、HbA1c
が6.5~7.0%で、罹病期間が約3年、発症年齢
が75歳以前の糖尿病であるという患者群の特
性である。すなわち、インスリン使用者、重症
糖尿病患者は除外され、比較的軽度で高齢発症
の糖尿病患者を解析しているという点が重要で
あると考える。

ロシグリタゾンでの研究結果は様々あるが、
観察期間が24~54週と比較的短いため、長期
間における効果をみるのが重要な課題である。
軽度認知障害(MCI)を合併した2型糖尿病で、

ロシグリタゾンを投与し、36週追跡した結果、
認知障害の進行を抑制したという報告がある⁷⁾。
また一方、糖尿病のないAD患者にピオグリタ
ゾンを投与し、1.5年追いかけた結果、効果はな
かったという⁸⁾。これらの結果から、長期効果
はまだ一定の結論には至っていない。

チアゾリジンは脳血管にも作用する。ピオグ
リタゾンは脳卒中の二次予防で、プラセボに対
し、47%程度発症率を減少させた。ただし、こ
の解析では脳卒中の細かな病型の分類は検討さ
れていない。脳血管障害を合併したADに対す
る効果を考えるときには、small vessel disease
に対する効果を考えなければならない。

ADの進展ステージをみると、認知症として
発症した時点で既に脳内には多くの病理変化が
生じており、神経変性も起こしている。すなわ
ちADは長期に及ぶ疾患であり、インスリン抵
抗性改善薬はより早期のADで効果を示すも
のと考えられる。認知症の進行した例ではその
作用は限定的かもしれない。

ピグアナイドがインスリン抵抗性を改善する
ことはよく知られているが、脳機能に対する臨
床試験に関する論文は検索した範囲ではなかつ
た。基礎論文で、メトフォルミンを用いると神
経細胞内のAβ40と42が増えてくるとい
うデータがある⁹⁾。ピグアナイドはAMPキナーゼ
を介して耐糖能障害を改善する。運動でも
AMPキナーゼは改善する。一方で、運動によ
り認知能は改善することも知られており、ピグ
アナイドの中樞に及ぼす作用については、さら
に検討が必要であろう。

2型糖尿病において、低血糖は認知症のリス
クとなる。またHbA1cの上昇も認知症のリス
クを上昇させる。さらに高齢糖尿病患者におけ
る血糖の変動が悪いとされている。24時間血糖
モニタリングしMMSEとの相関を調べたところ、
明確な逆相関を示した(図2)¹⁰⁾。われわれ
の基礎研究においても、血糖の変動が大きいと
ADモデルでは神経変性が増加することがわか
った。海外からの報告では、低血糖から血糖を
補正するときにNADPH oxidaseに伴う酸化ス
トレスが細胞死を起こすとしている。

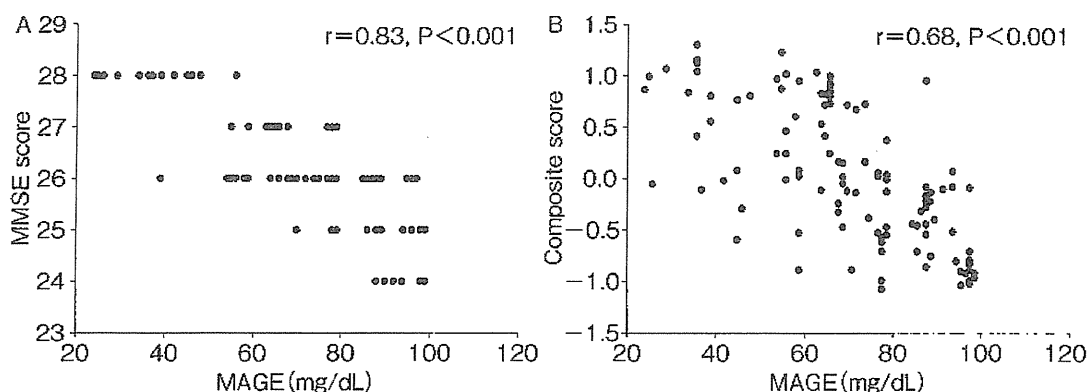


図2 高齢者糖尿病における血糖の変動と認知機能(文献10より引用)

つまり認知症を合併した糖尿病の血糖管理では、低血糖、過剰な高血糖を避け、しかも血糖の変動を最小にすることが望ましいと思われる。では認知症を合併した高齢者糖尿病で、どのような薬剤が適切であるかを次に述べたい。

5 DDP-IV阻害薬の台頭

最近非常に注目されているのがDDP-IV阻害薬である。DDP-IV阻害薬には、食事の度に上下動する血糖値を平坦化する作用がある。

インクレチンは糖尿病治療の新しい扉を開けた。インクレチンは脳腸管ペプチドで、小腸のL細胞、K細胞から分泌され、膵臓に働いて、インスリンの分泌を調整する。血糖値が低い場合にはインスリン分泌を抑制するが、血糖値が高い場合、 β 細胞から分泌されるインスリンが増えるという生体にとっては合目的なペプチドである。

このインクレチンファミリーの受容体は全身に分布しており、心臓に対する臓器保護、肝臓での糖産生抑制など様々な働きをしている。脳では食欲抑制という本来の働きが知られている。神経細胞にGLP-1が受容体に働くとcAMP kinase, PKA, p13-kinaseなどのシグナルが活性化され、様々な細胞保護的な機能を発現することが知られている。

インクレチン関連の神経細胞での作用として、神経アポトーシスの抑制、軸索突起の成長を加

速することが報告されている。

さらに注目すべきことに、インクレチンは、神経細胞内のA β の量を低下させるという報告もみられる。

これらの知見を踏まえ、GLPのアナログであるエキセナチド(注射薬)がAD治療に有効である可能性が期待されており、米国では既に治療が始まっている。

チアゾリジン、インクレチン関連薬はADの根本治療ではないが、ADの進展予防という意味では今後期待される。

文 献

- 1) Yaffe K et al: The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA* 292: 2237-2242, 2004.
- 2) Vanhanen M et al: Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology* 67: 843-847, 2006.
- 3) Matsuzaki T et al: Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. *Neurology* 75: 764-770, 2010.
- 4) Risner ME et al: Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J* 6: 246-254, 2006.
- 5) Sato T et al: Efficacy of PPAR- γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 32: 1626-1633, 2009.
- 6) 羽生春夫, 佐藤友彦: アルツハイマー病. 日本

臨牀 68 : 330-334, 2010.

- 7) Abbatecola AM et al : Rosiglitazone and cognitive stability in older individuals with type 2 diabetes and mild cognitive impairment. *Diabetes Care* 33 : 1706-1711, 2010.
- 8) Geldmacher DS et al : A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 68 : 45-50, 2011.
- 9) Chen Y et al : Antidiabetic drug metformin (Glucophage*) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 : 3907-3912, 2009.
- 10) Rizzo MR et al : Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 33 : 2169-2174, 2010.

質疑応答

座長 〇鳥羽 研二(国立長寿医療研究センター
病院長)

演者 〇櫻井 孝(国立長寿医療研究センター
もの忘れセンター)

発言者:

山田 思鶴(駒ヶ根高原レディスクリニック)

岩本 俊彦(東京医科大学老年病学講座)

荒井 啓行(東北大学加齢医学研究所老年医学分野)

(発言順)

鳥羽 どうもありがとうございました。何かご質問、ご意見はございませんか。

山田 国立長寿医療研究センターには、認知症の行動・心理症状(BPSD)を改善させる病棟があると伺っております。医師の科の構成と、BPSDが強い場合はどの科の医師がどのようなことを行っているのでしょうか。

櫻井 外来ではそれぞれの外来担当医が診ていますが、コントロールの難しい症例は精神科の医師に相談しています。

入院は2月現在、まだ稼働していないのですが、システムとしては、たとえば癌の患者が入院してきた場合、腫瘍科の医師と2人体制をとるようになっています。

何よりBPSDでは、介護力が大事になってきますので、介護力に関する教育システムを作っている段階です。

山田 認知症の方は、基本的に住み慣れた地域で普通の生活ができることを目標に治療するものだと思います。入院することでBPSDが改善をするということは、在宅や外来が難しい方というイメージがあるのですが、今後の病棟戦略についてお聞かせいただけませんか。

櫻井 確かに在宅や施設で安心して暮らしていただくというのは一番よいことだと思います。ですから、短期間入院していただいて、帰っていただくということが大原則です。

鳥羽 認知症疾患センターには地域型と中核型がありますが、当院は地域型です。ですから個室がなく、重症の神経疾患の場合はタイアップしている精神疾患の専門病院をお願いしていま

す。あくまでBPSDと身体疾患がある場合、身体疾患を主体として診ています。ただし、当院にも精神科の医師がいますので、軽症から中等症までは十分対応できるという仕組みです。

ほかにいかがですか。

岩本 以前、ピオグリタゾンを使った抗認知症効果に関する先生のご講演を拝聴しました。おそらく糖尿病を診られている医師は、糖尿病に対して手替え、品替え、様々な治療をしながら、認知症の患者を診ているということで、母集団が異なる印象があります。

先生のところで行ったピオグリタゾンを使った対照群に対して、認知症が先なのか、糖尿病が先なのかといった患者のインフォメーションがいただければありがたいと思います。

櫻井 われわれが診ていた患者は、10~20年くらい糖尿病を患っていた方の中で認知症を合併された方がほとんどです。ですから、まずは血管合併症があり血糖値も悪化したような方で、家族の協力が得られる方です。

岩本 もう1点、糖尿病があると、糖尿病がない方に比べ認知機能の低下が早いという成績と、むしろ軽いといった経過のレポートがあります。この点について、何かデータはお持ちでしょうか。

櫻井 その点はよくわからないというのが現状だと思いますが、よくよく考えますと、血管が悪いのか、アミロイド代謝異常に伴う代謝障害が悪いのかということにいきつくように思います。糖尿病では、アミロイド代謝異常の方は軽度だ、血管障害の方がより重きがあるという

ようなことが一番多いのではないかと考えています。血管障害の強い方なのか、アミロイド代謝異常の強い方なのかというところをきちんと分けて考える必要があるのではないかと考えています。

鳥羽 最後のところは非常に本質的なところなので、ご意見のありそうな方も表情でうかがえましたが、よろしいですか。

荒井 少数例なのですが、われわれは糖尿病のある方とない方で、アミロイドのイメージングというのを行ったことがあります。少数例のた

めははっきりしたことは申し上げられませんが、蓄積量は、認知機能も一定のところにとると変わらないのです。糖尿病のない方とある方で同じくらいの色素沈着をしているので、その意味づけまではわからないのですが、そういうことがイメージングを使うと少しわかるという話です。

鳥羽 ありがとうございます。

まだいろいろあると思いますが、また意見交換会のときにしたいと思います。櫻井先生、ありがとうございます。

認知症疾患センターのモデルとは

New approach to comprehensive care of dementia, an ideal model of center for demented disorders



櫻井 孝(写真) 鳥羽研二

Takashi SAKURAI and Kenji TOBA

国立長寿医療研究センター病院もの忘れセンター

◎2011年はあらたな抗認知症薬が使用可能となり、認知症医療もあらたな時代に入った。社会の認知症に対する認識も大きく変化し、介護保険制度も認知症高齢者を支えるシステムとして定着した。これまで“もの忘れ外来”では認知症の鑑別診断を行い、薬物療法をはじめめることで完結することが多かった。しかし、認知症高齢者の療養はそこからはじまるのであり、多くの身体合併症や行動心理症状に苦しみながら療養を続けている。生活の現場で認知症高齢者を支える“かかりつけ医”にも、なお認知症診療に対する温度差は大きい。わが国における認知症高齢者数はすでに14%とも推計され¹⁾、認知症は“ありふれた病気”である。厚生労働省は認知症医療における地域の拠点として、認知症疾患医療センターを全国に整備することを提言した。そこで国立長寿医療研究センターでは、認知症疾患医療センターのモデルとなる“もの忘れセンター”を開設した。患者・家族のあらゆる要望に応えられる“もの忘れセンター”である。本稿では著者らの試みを概説する。



Key Word : 認知症疾患医療センター, 身体疾患, 行動心理症状, 高齢者総合機能評価, チーム医療

国立長寿医療研究センターの “もの忘れセンター”

認知症疾患医療センターは平成23年(2011)度5月で112カ所(32道府県7指定都市)にまで増加した²⁾。しかし、今回の整備でも精神科中心の施設が申請しているケースが多い。このため身体疾患が認知症の経過中に発症した場合の対応では患者・家族のニーズに応えられているとはいえない。今後、一般病院のなかに認知症の専門外来と入院設備を有する認知症疾患医療センターが整備されなければならない(「サイドメモ」参照, 表1)。

認知症疾患医療センターの目的を達成するためには、医療はどのように認知症に向き合えばよいのであろう。必要な機器, 人員, 連携システムはどうあるべきなのであろう。また、認知症疾患医療センターの活動を発展させていく経済的根拠をどう確保すればよいのであろう。こういった問題を解決するために、認知症疾患医療センターのあらたなモデルとなる“もの忘れセンター”を国立

長寿医療研究センター病院に開設した(2011年4月フルオープン)。

著者らは診療目標を患者・家族の日線から、表2のように設定した。これらの機能をすべて有するもの忘れセンターを構築し実践することで、認知症の予防から終末期までを見据えた、切れ目のない医療サービスを提供する。また、認知症疾患医療センターの具体的な活動内容を国内外に発信し、地域のニーズにかなう診療システムを切り取り、活用されることを期待している。

もの忘れセンターの設備と人員

もの忘れセンターは外来部門・入院部門からなり、外来初診を担当する医師は15名〔老年科6名, 神経内科6名, 精神科2名, 脳外科1名(認知症学会および老年精神医学会の専門医は7名)]である。放射線科の画像診断医, リハビリテーション科, 循環器科, 骨代謝・整形外科が加わる。認知症専門看護師(2名), 心理士(3名), 言語聴覚士

表 1 国立長寿医療研究センター病院もの忘れセンターの診療目標

1. 認知機能の維持
2. 周辺症状の速やかな改善
3. 生活機能の改善
4. 老年症候群(転倒・誤嚥・失禁など)の予防
5. 介護負担の軽減
6. 身近な場所での介護サービスの情報提供
7. 緊急時の入院対応

(1名)、栄養士、薬剤師が専属で配置されている。これらのスタッフが認知症高齢者を同じ診療スペースで総合的に診療するシステムである。

検査機器としてはCT, MRI(1.5T, 3T), 脳血流シンチ, PET (FDG, アミロイドイメージング), 近赤外分光法(NIRS)を用いた脳活動計測器, 磁気刺激装置, 重心動揺計, 体組成計が設置されている。また, 脳脊髄液の $A\beta_{1-42}$, リン酸化タウの測定が可能である。

入院部門は個室が10室, 大部屋(4人床)が5室

サイト
メモ

認知症疾患医療センター

認知症疾患にかかわる医療を整備するため、平成元年(1989)度から平成18年(2006)度までの間、“老人性認知症センター事業”が行われた。しかし、各施設の機能のばらつきが大きく、地域における関係諸機関の連携の中心として十分な機能を果たしていないなどの問題点が指摘されていた。そこで厚生労働省は平成20年(2008)度に『認知症疾患医療センター運営事業実施要綱』を提示した。つまり認知症の専門医療機関である認知症疾患医療センターを全国に150カ所整備し、地域包括支援センターとの連絡を密にして地域の認知症患者を支えていくことが定められている。表2に認知症疾患センターの設置基準を示した。

認知症疾患医療センターの事業内容は、①専門医療相談、②鑑別診断とそれに基づく初期対応、③合併症・周辺症状への急性期対応、④かかりつけ医などへの研究会開催、⑤認知症疾患医療連携協議会の開催、⑥情報発信、である。人口30~50万人に1件の割り当てが提言されたが、地域の実情に合った設置が必要である。熊本県では熊本大学附属病院を基幹型とし、地域拠点型センターを7カ所(2011年から9カ所)指定している。

で、すべて差額ベッドである。上記診療科のほか、すべての診療科の認知症患者が利用することが可能である。看護師は31名(非常勤6名を含む)、看護助手は1名が配置されている(1:7看護)。

認知症の診断と入院治療

もの忘れセンター外来には1カ月で100名以上の新規患者が来院する(全予約制)。かかりつけ医からの紹介は約50%で、ほかは家族または本人からの受診依頼による予約である。近隣の市町村を中心に愛知県、東海全域から受診している。初診には介護者と一緒に来院することを原則としている。

受診動機も多くは認知症の鑑別診断および治療法に関する相談である。初診患者は心理士が総合機能評価を用いた問診、身体機能評価を行い(約1時間)、引き続き医師が診察を行う(30~60分)。血液検査、画像検査を行い、次の再診日で検査結果と治療方針について担当医が説明する。初診時診断はすべてカンファレンスで決定される。

入院部門では認知症に合併した身体疾患・BPSD(behavioral and psychological symptoms of dementia)の治療、認知症の診断パス入院、レスパイト(介護休暇目的)入院などに対応している。

認知症診療における高齢者総合機能評価

高齢者総合機能評価(comprehensive geriatric assessment: CGA)は、高齢者の身体疾患のみならず精神的・社会的・経済的側面を含め、多角的に評価する目的で用いられる。CGAを活用することで治療効果の改善、入院期間の短縮などの医療経済的な利点が報告されている³⁾。一方、データの取得・管理に時間と労力を要することが問題である。

もの忘れセンターではすべての患者でCGAによる評価を行っているが、認知症とCGAはたいへん相性がよい。診療情報の収集・管理は心理士、言語聴覚士が行い、データは電子カルテに組み込まれたファイルメーカーで管理している。認知症診療でCGAを導入することにはさまざまなメリットがある。

- ① 初診時に本人・介護者から得られる情報を

表 2 認知症疾患治療センター設置基準

<p>(1) 専門医療機関</p> <p>ア. 認知症疾患の鑑別診断のための人員，検査体制を有しており，具体的には以下を満たしていること</p> <p>(ア) 人員配置</p> <p>① 専任の専門医(日本老年精神学会または認知症学会)または認知症医療にかかわる経験が5年以上の医師が1名以上配置されていること</p> <p>② 専任の臨床心理技術者が1名以上配置されていること</p> <p>③ 専従の精神保健福祉士などが1名以上配置されていること</p> <p>(イ) 検査体制</p> <p>CTまたはMRIを有していること，ただしMRIを有していない場合はMRIを活用できる体制が整備されていること，SPECTは活用できる体制が整備されていること</p> <p>イ. 認知症疾患の周辺症状と身体合併症に対する急性期入院治療を行える一般病床と精神病床を有していること，ただし同一の施設において上記の一般病床と精神病床の確保が困難である場合は，以下のいずれかを満たしていればさしつかえない</p> <p>(ア) 認知症疾患の周辺症状に対する急性期入院治療を行える精神病床を有する病院であり，重篤な身体合併症に対して入院医療などが行える他の保険医療機関との連携体制がとれていること</p> <p>(イ) 身体合併症の急性期入院治療を行える一般病床を有する病院であり，認知症疾患の周辺症状に対する精神病床における入院医療などが行える他の保険医療機関との連携体制がとれていること</p> <p>ウ. 認知症疾患にかかわる専門の部門を設置し，認知症の専門医療相談を行っていること</p> <p>(2) 地域連携</p> <p>ア. 情報センター</p> <p>イ. 研修会，連携協議会</p> <p>(3) 実績の報告</p> <p>認知症疾患にかかわる外来件数(うち鑑別診断件数)，入院件数(白院および紹介先での入院件数)，専門医療相談件数(電話，面接相談件数)の年間の実績を報告すること</p> <p>事業内容</p> <p>(1) 専門医療相談</p> <p>(2) 鑑別診断とそれに基づく初期対応</p> <p>(3) 合併症・周辺症状への急性期対応</p> <p>(4) かかりつけ医などへの研究会開催</p> <p>(5) 認知症疾患医療連携協議会の開催</p> <p>(6) 情報発信</p>

客観的に評価できる。

- ② 評価方法が一定のため比較が容易である。
- ③ かかりつけ医への情報提供の際，CGAの結果一覧(図1)を添えることで，患者の生活障害を具体的に提示できる。
- ④ 過去のデータを簡単に時系列で比較できる。
- ⑤ 介護保険の意見書など書類作成が容易である。

CGAの評価項目は認知機能(mini-mental state examination:MMSE)，生活障害(Barthel index・Lawton index)，うつ傾向(geriatric depression scale 15)，認知症行動障害尺度(dementia behavior disturbance scale)，意欲の指標(vitality index)，Zarit 介護負担尺度日本語版(J-ZBI)，主観的健康感(visual analog scale)，栄養(mini nutritional assessment)，社会・ライフスタイル，転倒リスク(fall risk index)，老年症候群について調べ

る³⁾。高齢者認知症の運動機能を評価するために筋力，筋肉量，歩行・バランス能力についても計測している。

初診時診断を決めるカンファレンス

もの忘れセンターでは初診時診断がカンファレンスで決定される。カンファレンスにはすべての担当医師(老年内科，神経内科，精神科，脳外科，放射線科)，心理士が参加する。担当医が症例を提示し，参加者が問題点を討論する(図2)。毎回多くの症例が提示され，診断に苦慮する例も少ない。カンファレンスには時間と労力を要するが，診断精度が高まり参加者は多くの症例を学ぶことができ，各診療科の見方を聞くことには利点が多い⁴⁾。うつや高齢者精神病などを合わせもつ認知症，脳機能に影響を及ぼす身体疾患を有する認知症，まれな神経変性疾患の鑑別または合併，

総合機能評価シート		年 月 日施行	
ID		氏名	
【教育年数(課程)】			
評価項目	総合点	下位項目/備考	
ADL	寝たきり度 (JABCスケール)		
	Barthel Index	/100	食事 移乗 整容 トイレ 入浴 歩行 階段 着替 排便 排尿
	IADL 男性	/5	電話 買い物 移送 服薬 財産
	女性	8	電話 買い物 移送 家事 洗濯 移送 服薬 財産
認知機能	野姿想起	10	
	MMSE	/30	時間 場所 即時 暗算 遅延 呼称 復唱 行為 読字 書字 構成
行動障害	Dementia Behavior Disturbance Scale	112	該当項目数 28 評価尺度合計 112
情動	Geriatric Depression Scale	15	5~9点 : うつ傾向 10点以上 : うつ状態
意欲	Vitality Index	10	起床 意思疎通 食事 排泄 リハビリ・活動
QOL	VAS	健康状態= , 気分= , 家族仲= 人間関係= , 経済状況= 日常満足度= , 総合幸福度=	
介護	Zerit 負担 インタビュー	/88	
栄養	NMA	14	
社会&ライフスタイル	社会的背景	結婚= , 同居= , 経済状況= , 職歴=	
	ライフスタイル	仕事= , 運動= , 社会活動= , 飲酒= たばこ= , 薬= , 睡眠= , 昼寝=	
老年症候群		個	
歯科問診		個・3	
身体測定	身長: cm 体重: kg BMI:		
血圧	正常: mmHg 耳		
転倒(有・無)	転倒スコア /13 /21		
	Up & Go: sec functional reach: cm		
	握力 右 左		
介護保険	要支援1・要支援2・要介護1・要介護2・要介護3・要介護4・要介護5・該当なし		
検査者コメント			

図 1 総合機能評価シート

脳血管障害(とくに皮質下病変)を有する認知症、正常圧水頭症の合併が疑われる認知症など、認知症の診断は実に奥が深い。

診断後の治療・ケアについても議論される。薬物療法の選択や中止、栄養、認知リハビリの適応、介護サービス利用などについて看護師、精神保健福祉士(psychiatric social worker: PSW)などの多職種が参加する。結果として認知症のチーム医療が実現されている。カンファレンスは院内でオープンとしており、研修医や看護師、放射線技師の研修の場としても使われている。

著者らのもの忘れセンターには認知症をみる医師が多い。全国的には例外的な施設かもしれない。

い、ここで強調したいことは、認知症は高齢者の“ありふれた病気”であり、裾野の広い領域である点である。つまり従来の縦割り診療ではなく、認知症にかかわるすべての医師が協調して診療することが重要である。さらに、多職種のコメディカルとチームを組んで診療する体制を築くことがキーであり、その意味でカンファレンスの意義は大きい。

認知症の再診・フォローアップ

認知症高齢者の再診をどのように行うかは、もの忘れ外来の新規患者への対応能力を左右する問題である。もともとかかりつけ医からの紹介の場

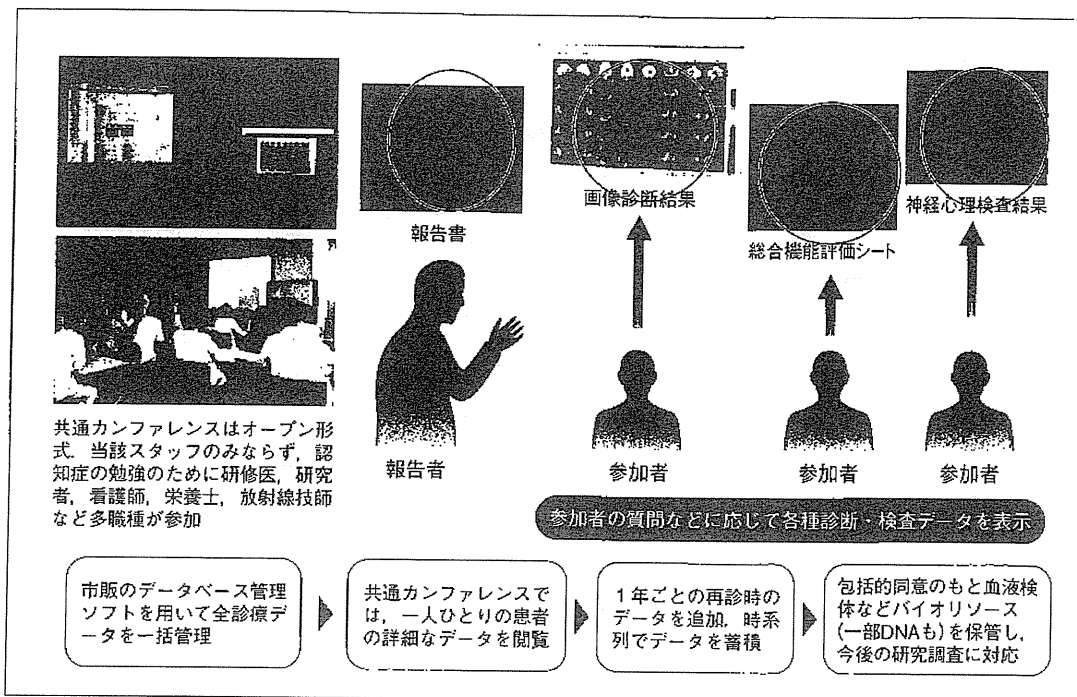


図2 共通カンファレンス⁴⁾

もの忘れセンターの臨床データをもとに、すでにプロテオミクス(蛋白質の構造や機能の網羅的な解析)などの研究がはじまっている。

合は戻っていただく。他の併発疾患のため認知症の治療が困難な場合、一部のLewy小体型認知症、前頭葉側頭葉変性症など経過観察が難しい症例では当センターでフォローしている。かかりつけ医がない場合、地域連携室を介して逆紹介を行うことも多い。そのような場合でも6カ月から1年で再診することとしている。この間に身体疾患やBPSDが悪化して再診あるいは入院する例もあり、認知症疾患センターに求められる機能のひとつである。

2011年よりあらたな認知症治療薬が3種類加わった。薬剤の効果・副作用を確認しつつ、処方を見直すことになろう⁵⁻⁷⁾。このため簡易に認知能や生活機能を随時評価できるようCGA検査を工夫している。

認知症に併発する身体疾患では転倒・骨折、失禁、嚥下障害、脱水、低栄養などが多い⁸⁾。認知症のステージにより発症頻度が高まる疾患を知り、早期発見のために繰り返し検査を行う。また、認知症の進展予防の視点から生活習慣病の管理は見逃せない。生活習慣病の適正な管理を行うと認知症の進展が抑制できる。軽度認知障害(mild

cognitive impairment : MCI)から認知症へのコンバージョンが抑制できるとのエビデンスが最近報告された^{9,10)}。高血圧・糖尿病の管理、脂質異常への対応、適度な運動が進展の抑制には重要であるという。身体疾患、生活習慣(病)への対応はもの忘れセンターの再診外来における重要な課題である。

BPSDの管理については、BPSDは認知症が進行してからではなく、もの忘れの時期から生じうる。怒りっぽいか、うつといった症状はMCIの段階からはじまっている。周囲が気づかないうちから患者自身はもの忘れに気づいており、不安になり、焦燥感が募って怒りっぽくなったりするため、BPSDの芽を早くから摘み取り重症化を防ぐことが重要である。BPSDへの対応、介護サービスの利用、認知リハビリテーションなどについて看護師またはPSWが個別の相談にあたっている。

家族教室

認知症は、適切な治療やケアを行ってれば、その予後や生活の質(quality of life : QOL)は大きく改善し、それにより介護者のQOLも改善する。

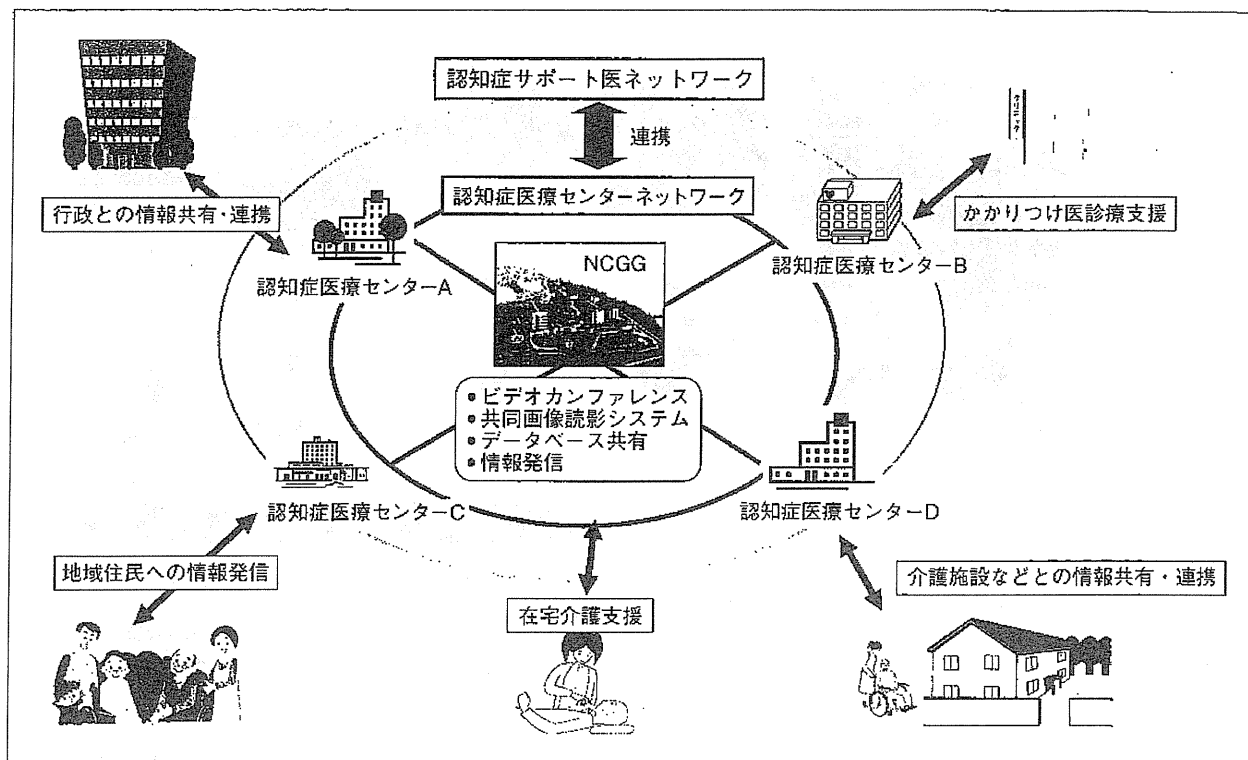


図 3 認知症疾患医療センターを中心とした認知症の地域連携ネットワークのイメージ

逆に適切なケアがないと状況は悪化の一途をたどる。認知症の早期には家族も認知症を受けとめられず、将来についての不安が漠然と拡大して家族もしばしば抑うつとなる¹¹⁾。この悪循環を断つために、家族教室で認知症について正しい理解を促すことはたいへん重要である。アルツハイマー型認知症は進行性ではあるが、急速に悪化する疾患ではないこと、現在の生活機能をすこしでも長期に維持するための方策を繰り返し説明する。

家族教室では、①認知症の診断と治療、②心理・行動症状、③栄養、④予防法、⑤対応とケア、⑥地域連携と介護サービス利用、⑦総括、を1回1時間程度、7回1セットとして定期的に行っている。参加者からは多くの質問があり、白熱することもある。患者本人を加えた家族教室への参加を推奨している。

地域連携

地域連携業務は認知症診療の花形であり、もつとも苦慮する課題でもある。もの忘れ外来にはどこも診察依頼が殺到しており、前方連携の課題は予約を受けてから診察までの待機期間をいかに短

縮するかにある。著者らのもの忘れセンターでは約3カ月を要している。かかりつけ医からの紹介には地域連携枠(週に3~4枠)を設定しており、1カ月以内に対応している。

進行した認知症では鑑別診断の意義はむしろ低下し、おおよその脳機能と生活機能の評価の重みが増す。つまりCGAによる評価が大切となる。このため“CGA 検査枠”を設け、頭部CT/MRI検査と合わせ、かかりつけ医が直接利用できるようにしている。画像検査の読影とCGAを返却して、かかりつけ医が治療計画を考えるためのシステムである。

後方連携の確立にはさまざまな工夫と時間を要する。一次から二次医療圏での連携システムをつくるため、“顔のみえる連絡協議会”を定期的開催している¹²⁾。厚生労働省からの提言に沿うと、愛知県ではすくなくとも15カ所の認知症疾患センターが必要となる。しかし、認知症をみる医師はまだ少なく、各認知症疾患センターが均一の機能をもつことは困難である。そこで中心となる認知症疾患センターでは、診断・治療の難しい例を含めて責任をもつ一方、肺炎などを合併して入院

が必要な例は地元でベッドを確保して対応するという機能分担が必要である。著者らは、愛知県が主導する地域医療再生プロジェクトにサポートをいただき、それぞれの認知症疾患センターがたがいに連携して県全体の認知症を支えるシステムをつくろうとしている(愛知モデル)。各センターをITで結び、認知症疾患センター間の連絡を密に行う(図3)。共通のカンファレンスを開催し、診療情報をたがいに提示して遠方からでもカンファレンスに参加することで認知症医療の標準化をめざしたい。

おわりに

世界でも例をみないスピードで少子・高齢化したわが国では認知症対策は喫緊の課題である。認知症の予防から終末期まで切れ目なくサポートする医療が求められている。認知症医療には従来の縦割り診療ではなく、多くの診療科のかかわりと多職種連携が大きな力を生む。あらたな診断技術、根本的な治療薬の開発・実用化が待たれるが、機能的な認知症疾患医療センターの稼働が前提となる。

文献/URL

- 1) 朝川 隆：厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総

- 合研究事業)総合研究報告書。認知症の実態把握に向けた総合的研究。2011。
 2) 認知症疾患医療センター運営事業実施状況。厚生労働省ホームページ。(http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001d04d-att/2r9852000001d0e6.pdf)
 3) 鳥羽研二：高齢者総合的機能評価ガイドライン。厚生科学研究所。2003。
 4) 櫻井 孝：高齢者医療を変える巨大データベース。*Link Age*, **10**: 14-15, 2011。
 5) 荒井哲明：新しい認知症治療薬リバスチグミン。老年医学, **49**: 767-770, 2011。
 6) 東海林幹夫：新しい認知症治療薬ガランタミン。老年医学, **49**: 771-775, 2011。
 7) 藤本健一：新しい認知症治療薬メマンチン。老年医学, **49**: 777-780, 2011。
 8) 認知症学会(編)：認知症テキストブック。中外医学社, 2008。
 9) Li, J. et al. Chongqing Ageing Study Group: Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, **76**: 1485-1491, 2011。
 10) Deschaintre, Y. et al.: Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology*, **73**: 674-680, 2009。
 11) de Rotrou, J. et al.: Do patients diagnosed with Alzheimer's disease benefit from a psycho-educational programme for family caregivers? A randomised controlled study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, **26**: 833-842, 2011。
 12) 中川正法・他：認知症の診断、治療、ケア専門医と開業医との連携ネットワーク。日本内科学会雑誌, **100**: 2214-2239, 2011。

* * *

Usefulness of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis of asymptomatic giant cell arteritis in a patient with Alzheimer's disease

Saeko Kushida,¹ Taichi Akisaki,¹ Hisafumi Yasuda,¹ Hiroaki Moriyama,¹
Kenta Hara,¹ Masao Nagata,¹ Miyako Taniguchi,² Katsuya Urakami,²
Koichi Yokono¹ and Takashi Sakurai^{1*}

¹Division of Geriatric Medicine, Kobe University Hospital, Kobe, and ²Department of Biological Regulation, School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago, Japan

It is often difficult to diagnose disease in elderly patients, in particular those with dementia, who do not present with typical symptoms. This report describes our experience of an elderly patient (an 83-year-old woman) who presented with a chief complaint of memory loss, showed a marked inflammatory response, and was diagnosed with large-vessel giant cell arteritis (GCA) on the basis of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) findings. She had no symptoms typical of GCA including jaw claudication, visual field defect and heavy headed feeling. Corticosteroid therapy resulted in a trend toward improvement in the inflammatory response and then she first recognized that she might have experienced slight dull headache before treatment of GCA. This was probably because this patient had large-vessel GCA, which produces a few symptoms in the head and neck, and because she had Alzheimer's disease and could not accurately describe her symptoms. Our experience suggests the usefulness of FDG-PET for the diagnosis of GCA, particularly in elderly patients without typical symptoms. *Geriatr Gerontol Int* 2011; 11: 114–118.

Keywords: Alzheimer's disease, arteritis, inflammation, positron emission tomography.

Accepted for publication 14 September 2010.

Correspondence: Dr Takashi Sakurai MD PhD, Division of Geriatric Medicine, Kobe University Hospital, 7-5-2, Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan. Email: sakurai@med.kobe-u.ac.jp

*Present address: Center for Comprehensive Care and Research on Memory Disorders, National Center for Geriatrics and Gerontology, 35 Gengo, Morioka-cho, Obu 474-8511, Japan.

Author contribution: substantial contribution to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data by S. K., T. A. and T. S.; drafting the article or revising it critically for important intellectual content by S. K., T. A. and T. S.; and final approval of the version to be published by all authors.

Introduction

In daily clinical practice, physicians sometimes encounter elderly patients who do not have typical symptoms of a disease as young patients do. Elderly patients with dementia cannot describe their symptoms accurately, which often makes diagnosis more difficult. Patients with giant cell arteritis (GCA) are characterized by jaw claudication, diplopia and headache,¹ but elderly patients often do not have these symptoms. It is reported that ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is effective for the diagnosis of systemic inflammatory disease.^{2,3} Here, we report our

Table 1 Blood data on admission

Parameter	Value	Parameter	Value	Parameter	Value
WBC	5400/ μ L	γ -GTP	22 IU/L	Fe	13 μ g/dL
RBC	336×10^4 / μ L	CK	29 IU/L	UIBC	193 μ g/dL
Hb	8.7 g/dL	ChE	162 IU/L	Ferritin	107 ng/mL
Ht	28.0%	AMY	111 IU/L	IgG	2200 mg/dL
MCV	83 fL	Lipase	33 IU/L	IgA	382 mg/dL
MCH	25.9 pg	BUN	12 mg/dL	IgM	81 mg/dL
MCHC	31.1%	Cre	0.69 mg/dL	TSH	0.419 μ U/mL
Plt	53×10^4 / μ L	UA	4.3 mg/dL	fT3	2.2 pg/mL
Reticulocytes	0.7%	Na	139 mEq/L	fT4	1.27 ng/dL
PT%	76.5%	K	3.9 mEq/L	Vitamin B ₁	55 ng/mL
TP	7.5 g/dL	Cl	104 mEq/L	Vitamin B ₁₂	>1500 pg/mL
T-Bil	0.5 mg/dL	Ca	8.3 mg/dL	Folic acid	6.8 ng/mL
AST	15 IU/L	P	3.4 mg/dL	CRP	7.30 mg/dL
ALT	8 IU/L	Glu	170 mg/dL	ESR	>100 mm/h
ALP	255 IU/L	TG	47 mg/dL	HBsAg	(-)
LDH	139 IU/L	HDL-C	42 mg/dL	HCV-Ab	(-)
		LDL-C	56 mg/dL		

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine transaminase; AMY, amylase; AST, aspartate transaminase; BUN, blood urea nitrogen; Ca, calcium; Cl, chloride; ChE, choline esterase; Cre, creatinine; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; Fe, iron; fT3, free triiodothyronine; fT4, free thyroxine; Glu, glucose; Hb, hemoglobin; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV-Ab, hepatitis C virus antibody; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; Ht, hematocrit; IgA, immunoglobulin A; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; K, potassium; LDH, lactate dehydrogenase; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; P, phosphorus; Plt, platelet count; PT, prothrombin time; RBC, red blood cell count; γ -GTP, γ -glutamyl transpeptidase; T-Bil, total bilirubin; TG, triglyceride; TP, total protein; UA, uric acid; UIBC, unsaturated iron binding capacity; WBC, white blood cell count.

experience in a patient with GCA who showed a marked inflammatory response during tests for cognitive function, in whom the cause of inflammation was effectively diagnosed by FDG-PET.

Case report

An 83-year-old woman attended the outpatient department of our hospital with a chief complaint of memory loss. Her memory impairment had begun 1 year earlier and slowly progressed. From 4 months earlier, she had refused to take a bath occasionally. From 3 months earlier, she had begun to say or ask the same thing many times, and forgot appointments to meet her friends more frequently. She was aware of her memory loss. She could no longer manage money and began to dislike going shopping in the neighborhood. During the course of observation, she did not have such symptoms as jaw claudication, visual field defect, headache or numbness of the upper limbs. She had lost 3 kg in 1 month prior to admission, and was found to have a significant inflammatory response on blood tests, and was admitted to our department for further evaluation of cognitive impairment in June 2008.

She had no particular medical history. Her sister had a history of pituitary adenoma without neurological

disorder or dementia. She had no family history of collagen disease. She did not smoke, and drank alcohol only on social occasions. She had no history of allergy and had never been abroad. She had been educated for 8 years. She had worked as an accountant until the age of 60 years. She lived with her daughter's family.

She was 146.0 cm tall and weighed 39.8 kg, with a body mass index of 17.3 kg/m². Temperature was 37.1°C, and pulse was regular (89 b.p.m.). Blood pressure was 96/56 mmHg (left upper limb) and 108/56 mmHg (right upper limb). She had clear consciousness. No arterial bruit was heard in the carotid arteries. The temporal arteries were non-tender on palpation. The palpebral conjunctivae were pale, but the bulbar conjunctivae were not icteric. Funduscopic findings were normal. Superficial lymph nodes were not palpable and the thyroid gland was not enlarged. There were no abnormal findings in the thoracoabdominal region. Examination of the skin revealed no redness or rash. The limbs were not edematous. There was no arthralgia. Neurological findings were normal.

Blood data are presented in Table 1. Urine was negative for occult blood and protein, and many white cells were observed in the urinary sediment. Chest radiograph and electrocardiogram were normal.

Neuropsychological tests showed cognitive deterioration, with a Mini-Mental State Examination (MMSE) score of 20 points, and a revised Hasegawa Dementia Scale (HDS-R) score of 16 points. Specifically, she did not score high in delayed recall, calculation, orientation and verbal recall. The 10-word recall test and the Rey-Osterrieth complex figure test also indicated a significant decline in delayed recall. She was able to recall 5 digits in the same order as they had been presented and 3 digits in the reverse order. She took 210 s to finish the trail making test part A (mean: 151 s in healthy persons), and part B was discontinued because she did not understand the task. She was thus found to have reduced overall cognitive function with memory impairment and disturbance of attention.

Cranial magnetic resonance imaging (MRI) showed diffuse cerebral atrophy on T₁-weighted images; particularly, the Sylvian fissure and the inferior horns of the lateral ventricles were dilated, while there was marked atrophy in the medial parietal and temporal lobes. T₂-weighted images and fluid-attenuated inversion recovery images showed lesions deep in the white matter and a high-signal-intensity area in the parolateral ventricles, appropriate for her age. Brain perfusion scintigraphy (¹²³I-iodoamphetamine single photon emission computed tomography) showed reduced blood flow in the medial temporal lobes, parietal-temporal association area and precuneus. Cerebrospinal fluid was colorless and transparent and showed a slightly increased protein level (65 mg/dL), with no increase in cell count (1/μL) and a normal glucose level (63 mg/dL) and blood glucose level (94 mg/dL). There was no obvious inflammatory response, with immunoglobulin (Ig)G index of 0.05 and negative test results for anti-herpes IgM and IgG antibodies. Phosphorylated tau protein level was 50.03 pg/mL (reference value: ≤31.3 pg/mL), and amyloid β₁₋₄₂ level was 254.31 pg/mL (reference value: ≥1005 pg/mL), supporting the diagnosis of Alzheimer's disease.

With regard to inflammatory responses, the patient had a persistent slight fever after admission, but did not experience any obvious symptoms including apparent appetite loss. She had lost approximately 3 kg during 1 month before admission. She had shown a prolonged inflammatory response since attendance at our outpatient department, and had normocytic normochromic anemia, decreased Fe, and increased ferritin, suggesting chronic inflammation. The patient also underwent investigation for systemic diseases, including infections, malignant diseases and collagen diseases.

Urinalysis on admission showed pyuria, and she was treated with 200 mg/day of levofloxacin under a diagnosis of urinary tract infection. The urinary findings improved, while the inflammatory response did not. Plain computed tomography (CT) of the chest and abdomen, upper and lower gastrointestinal endoscopy,

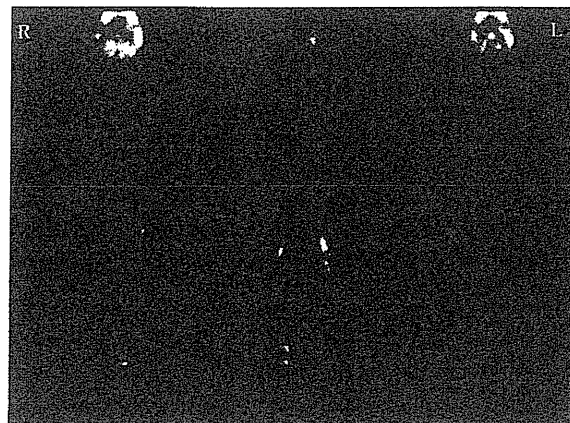


Figure 1 ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) demonstrated increased glucose uptake in the ascending aorta, both carotid arteries, both subclavian arteries, and from the descending aorta to both common iliac arteries.

and transthoracic echocardiography were performed to search for the site of inflammation, but failed to detect any obvious findings. Blood cultures were negative.

To search for collagen diseases, blood tests were performed and showed an elevated rheumatoid factor titer of 1:25 and an increased anti-cyclic citrullinated peptide antibody level of 277.0 U/mL. Early rheumatoid arthritis was suspected, but the patient did not have any joint symptoms, and radiography of the joints of the whole body did not show any findings suggestive of rheumatism.

Therefore, FDG-PET (Fig. 1) was performed to identify the site of inflammation. This examination showed increased glucose uptake in the ascending aorta, both carotid arteries, both subclavian arteries, and from the descending aorta to both common iliac arteries, raising the suspicion of aortitis syndrome. Contrast-enhanced CT of the chest and abdomen (Fig. 2) showed thickening of the wall of the thoracoabdominal aorta and delayed contrast enhancement of this part of the aorta. Ultrasonography of the superficial temporal arteries revealed a halo in both superficial temporal arteries and stenosis/occlusion of both frontal branches and both occipital branches. Biopsy of the left superficial temporal artery showed giant cell and lymphocytic infiltration of the arterial wall, leading to the diagnosis of GCA (Fig. 3).

Although the patient had extensive vasculitis, treatment was initiated with 20 mg of oral prednisolone because she did not have any lesions in the ocular fundi, and taking her age into consideration. Because she had a reduced bone mass (59% and 84% of that of the young adult mean measured in the forearm and a lumbar vertebra, respectively), oral bisphosphonate was also administered for the prevention of steroid-induced osteoporosis. Corticosteroid therapy resulted in a trend

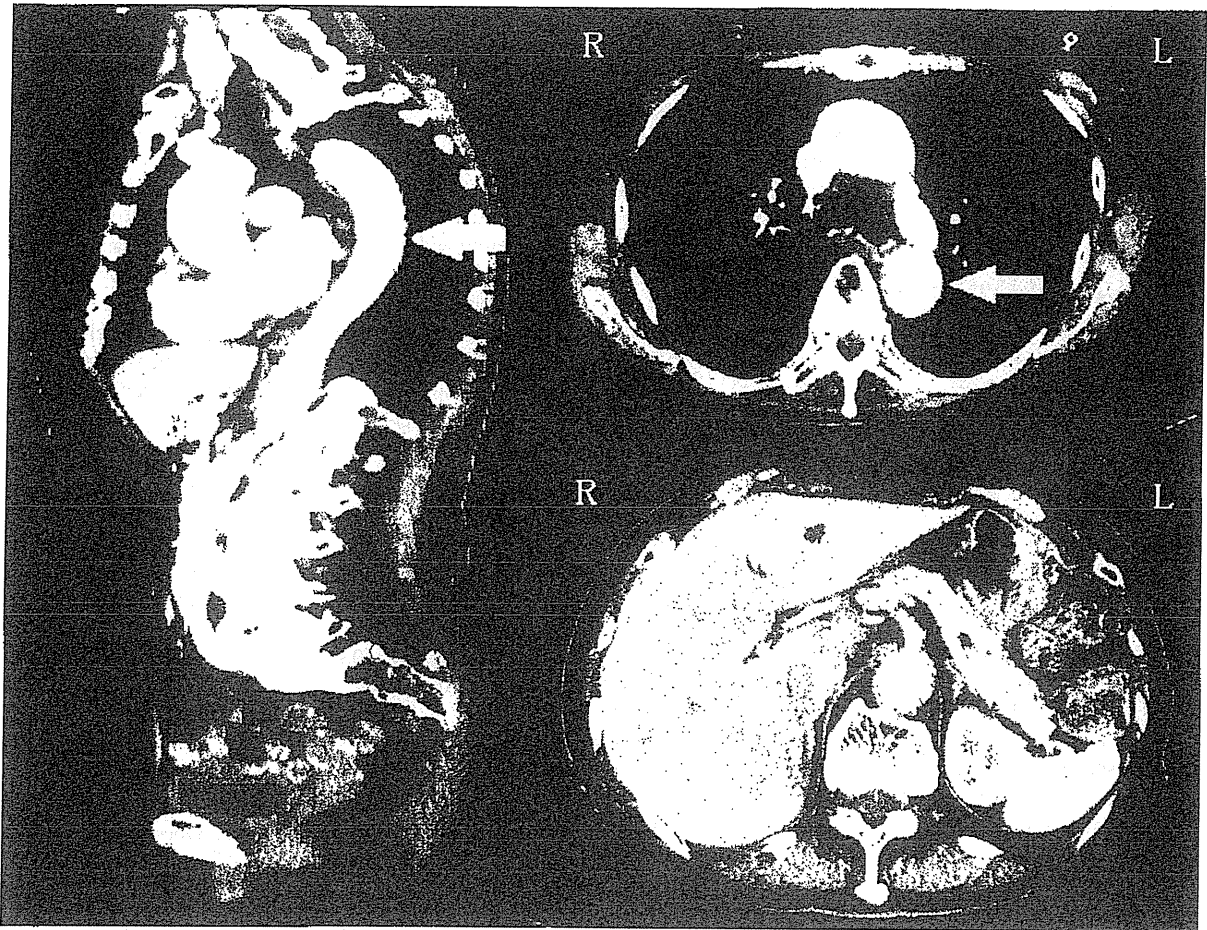


Figure 2 Contrast-enhanced computed tomography (CT) image. Contrast-enhanced CT of the chest and abdomen showed thickening of the wall of the thoracic descending aorta to the abdominal aorta and both common iliac arteries, and delayed contrast enhancement of these arteries. None of the aortic branches was stenosed.

toward improvement in the inflammatory response. The patient did not complain of her heavy headed feeling or any similar symptoms before treatment, but after successful treatment of GCA, she first recognized that she might have experienced slight dull headache. On day 29 of corticosteroid therapy, blood tests indicated improvement of the inflammatory response, with a negative result for C-reactive protein and an erythrocyte sedimentation rate of 21 mm after 30 min and 52 mm after 60 min. Accordingly, the dose of prednisolone was reduced to 18 mg. On day 32 of corticosteroid therapy, contrast-enhanced CT demonstrated reduced thickening of the aortic wall and reduced contrast enhancement. Neuropsychological tests were performed again on days 10 and 29 after initiation of oral corticosteroid therapy, but revealed no improvement (day 10: MMSE, 21 points; HDS-R, 13 points. Day 29: MMSE, 17 points; HDS-R, 12 points). The patient subsequently made favorable progress and was discharged.

Discussion

Giant cell arteritis normally occurs in patients aged 50 years or older. It is a granulomatous angitis involving the aorta and its major branches. According to the classification proposed by the American College of Rheumatology,¹ GCA should be diagnosed if at least three of the following five criteria are present: (i) age at disease onset of 50 years or more; (ii) new onset of localized headache; (iii) temporal artery tenderness to palpation or decreased pulsation; (iv) elevated erythrocyte sedimentation rate (≥ 50 mm/h); and (v) biopsy specimen with an artery showing necrotizing vasculitis characterized by a predominance of monocytes, or granulomatous change with multinucleated giant cells.

Because our patient did not complain of headache at first, FDG-PET, which was performed to identify the site of inflammation, played an important role in diagnosis.

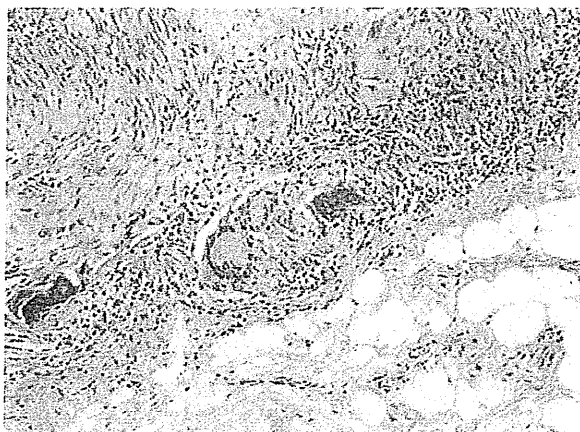


Figure 3 Histological findings of temporal artery. Biopsy of the left superficial temporal artery showed multinucleated giant cell and lymphocytic infiltration of the internal elastic lamina of the arterial wall (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 200$).

Brack *et al.* reported that GCA can be divided into two groups: classic cranial GCA and large-vessel GCA. They mentioned that headache was the most frequent symptom for cranial GCA (42%), but not for large-vessel GCA.⁵ According to them, vasculitis is present around the aorta in large-vessel GCA. Temporal artery biopsy findings were negative in 42% of patients with large-vessel GCA, and many patients had ischemic disorders of the upper limbs (arterial bruit, 80%; pain on movement, 78%; difference in blood pressure measured in both arms, 58%) as initial symptoms, while only 10% of patients had headache as an initial symptom. They also reported that the time from disease onset to diagnosis was significantly longer in patients with vasculitis only involving the cranial arteries.⁵ Although there has been a report of a patient without headache in whom GCA was diagnosed on the basis of elevated glucose uptake in the aorta detected by FDG-PET, as was the case in our patient,⁶ thickening of the vessel wall shown by CT or MRI is also known to be a useful finding.^{7,8} The clinical course in our patient was consistent with that of large-vessel GCA, and she may have had fewer symptoms in the head and neck compared to those in the trunk and upper limbs. In addition, she may not have been able to accurately express her symptoms because of Alzheimer's disease.

Some patients with GCA also have cerebral infarction or transient cerebral ischemia resulting from vasculitis. In one study, 3% of patients with GCA had psychiatric symptoms, including depression,⁹ but it is not clear whether ischemia was involved in the mechanism. While there is a report of GCA in a patient with cognitive impairment that was improved by corticosteroid therapy,¹⁰ our patient did not show any change in cog-

nitive function after initiation of corticosteroid therapy, and thus there seems to be no relation between GCA and cognitive impairment. The decline of the score of MMSE was considered that it might be the effect of corticosteroids or hospitalization or progression of Alzheimer's disease. Our patient's course was also consistent with the diagnosis of Alzheimer's disease.

As detailed above, GCA should be positively differentiated when elderly patients have an inflammatory response, even if they do not have typical symptoms such as headache. In our patient, GCA was effectively diagnosed by evaluation of blood vessels by imaging, including FDG-PET and contrast-enhanced CT. Because of its high sensitivity in an active inflammatory state,² FDG-PET might become a powerful diagnostic tool in the management of large-vessel inflammation.

Acknowledgments

Financial support was provided by grants from the National Center of Geriatrics and Gerontology (22-5), from the Japan foundation for aging and health (H21-chojuippann-005) and from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science & Technology (22590654) for T.S.

References

- 1 Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 2002; 287: 92-101.
- 2 Webb M, Chambers A, Al-Nahhas A *et al.* The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 627-634.
- 3 Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D, Van Boxelaer I, Wauters E, Knockaert DD. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 415-418.
- 4 Hunder GG, Bloch DA, Michel BA *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1122-1128.
- 5 Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 311-317.
- 6 Walter MA, Melzer RA, Graf M, Tyndall A, Müller-Brand J, Nitzsche EU. [18F]FDG-PET of giant-cell aortitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 690-691.
- 7 Agard C, Barrier JH, Dupas B *et al.* Aortic involvement in recent-onset giant cell (temporal) arteritis: a case-control prospective study using helical aortic computed tomodensitometric scan. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 670-676.
- 8 Bley TA, Wieben O, Uhl M, Thiel J, Schmidt D, Langer M. High-resolution MRI in giant cell arteritis: imaging of the wall of the superficial temporal artery. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 283-287.
- 9 Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988; 38: 352-359.
- 10 Pascuzzi RM, Roos KL, Davis TE Jr. Mental status abnormalities in temporal arteritis: a treatable cause of dementia in the elderly. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1308-1311.

Age-Associated Increase in Abdominal Obesity and Insulin Resistance, and Usefulness of AHA/NHLBI Definition of Metabolic Syndrome for Predicting Cardiovascular Disease in Japanese Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus

Takashi Sakurai^a Satoshi Imuro^b Atsushi Araki^c Hiroyuki Umegaki^d
Yasuo Ohashi^b Koichi Yokono^a Hideki Ito^c

^aDepartment of Internal and Geriatric Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, ^bDepartment of Biostatistics/Epidemiology and Preventive Health Sciences, School of Health Sciences and Nursing, Tokyo University, Tokyo, ^cDepartment of Endocrinological Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center, Tokyo, and ^dDepartment of Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan

Key Words

Diabetes • Obesity • Waist circumference • Insulin resistance • Metabolic disease clustering

Abstract

Background: Management of metabolic syndrome (MetS) seems to constitute an efficient strategy to attain successful ageing. Although the clinical entity of MetS in patients with diabetes mellitus has been discussed, there is very little information on MetS-type cardiometabolic risk factor clustering in diabetic elderly. **Objective:** To determine the relationship among age-associated changes in obesity, insulin resistance, and clustering of MetS-type risk factors, in association with vascular complications, in Japanese elderly with type 2 diabetes. **Methods:** A cross-sectional study was conducted of 812 diabetic elderly enrolled in the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. Information on diabetes, blood examinations and complications was obtained. Abdominal obesity, insulin resistance and prevalence of MetS risk factor clustering, defined by three sets of criteria from the International Diabetes Federation (IDF), the Japanese Society of Internal Medicine (JSIM), and the American Heart

Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI), were analyzed. **Results:** Waist circumference and insulin resistance estimated by homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) increased with age, followed by a partial decrease at age 80 and over. Prevalence of IDF-MetS and JSIM-MetS also increased with age at least until the age of 80, whereas the incidence of AHA/NHLBI-MetS did not show any apparent age changes. There was a significant crude linear association between waist circumference and HOMA-IR, which was highly elevated in IDF and AHA/NHLBI overlapping with MetS, and also elevated in AHA/NHLBI without abdominal obesity. Although IDF-MetS and JSIM-MetS, which specify abdominal obesity, did not always appear to be associated with cardiovascular diseases, AHA/NHLBI-MetS, comprising both abdominal obesity and non-abdominal obesity, independently correlated with coronary heart disease and stroke after adjustment for other risk factors of atherosclerotic diseases. **Conclusion:** There was an age-associated increase in the prevalence of abdominal obesity and insulin resistance in elderly diabetic Japanese subjects, with a clear relationship between waist circumference and insulin resistance. However, insulin resistance was elevated not only in cases with but also in those

© Free Author Copy – for personal use only

ANY DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE WITHOUT WRITTEN CONSENT FROM S. KARGER AG, BASEL IS A VIOLATION OF THE COPYRIGHT.

Written permission to distribute the PDF will be granted against payment of a permission fee, which is based on the number of accesses required. Please contact permission@karger.ch