

講演Ⅲ

認知症包括的医療の課題
—発症前診断から終末期まで—

荒井 啓行*

1 はじめに

65～69歳までの認知症の有病率は1.5%であるが、その後5歳刻みに有病率が倍増し、85歳以上では27%、90歳以上では40%程度になる。

日本人の平均寿命が約60歳だった昭和30年代には医療の現場において認知症の方はほとんど存在していなかったが、現在のように平均寿命が80歳を過ぎると様相は異なり、認知症は非常によくみかける疾患となった。

肺炎による年齢階層別の死亡数と死亡率をみると、50歳以降高齢になるにつれ、高い死亡数と死亡率を示す。同様に大腿頸部骨折の発症率に男女差はあるものの、60歳以降で発症し、80～90歳でピークに達する。認知症、肺炎、大腿頸部骨折は60歳以降で発症し、その後、非常によくみかける疾患となる。

壮年期まではほとんどみられないが、高齢期に入ってから急増し、QOLを障害する(可能性のある)一群の疾患を老年科の主要な対象疾患として扱っている。換言するならば、長寿社会を達成したが故の新たな医学的問題に対応するのが老年科の役割である。

認知症・肺炎・大腿頸部骨折は、高齢者の自立にとって非常に重要な問題である。認知症は判断する能力が失われた場合に起こる疾患、誤嚥性肺炎は食べるという機能が障害された場合

に起こり、転倒骨折になると、移動するという機能が障害される。これらが高齢者の自立に非常に重要な機能であり、損なわれていくということが医学的な面からみて高齢者の大きな特徴であると考えられる。

認知症とは、認知機能が低下したために自立した生活が損なわれるということであり、認知症に至る前の段階が非常に長い。この認知症の概念は1980年代の概念で、当時、認知症は治療の対象としてみなされていなかった。ところが現在は、認知症を治療しようというときに、より早期段階を考えるようになった。前段階として、軽度認知障害と、さらに軽度認知障害の前の段階がある。認知症に罹患した方は、正常を逸脱して軽度認知機能障害(MCI)となり、さらに進行して認知症になる。

正常を逸脱し認知症のレベルに到達するまで15～20年くらいかかるといわれている。さらに認知症と診断され、死を迎えるまでさらに10年くらいかかる。それゆえ最近では、正常の方が認知症として終焉を迎えるまで25～30年と非常に長いスパンをもった疾患であると考えられるようになった。単に認知機能が低下した状態が認知症ではなく、この一連のプロセスが認知症だと認識をもつことが必要である。

認知症に対する対応には多くの考えるべき枝がある。1つは早期の診断、早期の治療をどのように実現可能なものにするか、さらに、発症前の診断とその後の予防を考えるということである。

*あらい ひろゆき：東北大学加齢医学研究所脳科学研究部門老年医学分野教授

もう1つは、認知症発症のリスクファクターが何であるかということである。大きなリスクファクターとして糖尿病などの生活習慣病が挙げられる。最終的には観察研究だけではなく、介入研究を行い、このリスクファクターが本当に認知症を予防するのかということを見る必要がある。しかし、食事スタイルなど介入研究自体困難なものもある。

認知症を診るということは、診断し、薬を用いて認知機能の変動をみるだけではなく、最終的に死を迎えるまで面倒をみるということだと考える。

2 アミロイドβと認知症

認知症に罹患した患者に初めてアミロイドβ蛋白(Aβ)が沈着するのは認知症発症の約20年前といわれている。さらにその後を追いかけるようにしてtauのリン酸化が起こり、細胞の中に非常に強いaggregateを作り、PHF、神経原線維変化を生じ神経細胞死に至る。神経細胞の脱落がある一定量に達すると初めて症状が現れる。そのため、Aβが溜まった時期あるいはtauのリン酸化が始まった時期を自覚することはできない。

正常の方でも、Aβに対する抗体で認識される老人斑は数多くみられる。ところが、連続切片を、tauやneurofilament、ユビキチンなどで染色すると沈着はみられない。一方、アルツハイマー病(AD)では、Aβで認識される老人斑は数多くあり、tauやneurofilamentで染色すると沈着がみられる。つまり正常の老人斑はAβ陽性でtau陰性だが、ADの場合はAβ、tauともに陽性だといえる。

生前、認知機能障害がなく、75歳で心筋梗塞によって亡くなった方の脳をみたところ、Aβ陽性の老人斑が大脳皮質に数多く沈着していたが、連続切片をtauで染色すると沈着がみられなかった。ここに時間軸を導入して、アミロイド仮説を考えると、先にアミロイドが出現し、その後、tauが出現したと考えられる。もしこの方があと5~10年生きていたなら、tauの沈

着も始まり認知症を発症していたかもしれない。このような状態が、自覚的にも他覚的にも認識されてはいないが、認知症の始まりがこの辺りにあるということを示唆している。

これら一連のことを説明する仮説として、アミロイド仮説がある¹⁾。この仮説はアミロイド前駆体蛋白(APP)という前駆体蛋白から切り出されたAβが最も上流側に位置し、引き続きtauが沈着をし、さらにその下流側に神経細胞死があり、結果として認知症になるというものである。最上流にAβがあり、Aβを最も原因に近い“悪玉”とした。そうすることで、もしこのAβの蓄積を阻止したならば、ADの治療が可能になるのではないかといっている。

われわれは今、認知機能低下を認知機能検査で検出し、さらに神経細胞死が起こっていることをMRI、あるいは脳血流シンチグラフィで見、全体像がADであるか否かを判断しドネペジルを用いている。では、神経細胞死がなぜ起こるのだろうか。Aβの蓄積やtauの蓄積によって起こる。それゆえ、認知症の早期診断、あるいは発症前の診断を考えるならば、Aβが溜まっていることを捕まえる方法、あるいはtauが溜まっていることを捕まえる方法などの方法をまず議論する必要がある。

剖検を行うことによって、老人斑が確認できADであると診断できるということは、患者の死後解剖しなければわからないということである。

そこで、生前にみることはできないだろうかと考えられたものが、アミロイドのイメージングという方法論である。

PETによるアミロイド斑の生体画像化は、Aβの凝集体に結合するようなりガンドを作ることが最初のステップであり、最大のハードルである。性能の優れたリガンドさえできてしまえば、投与して患者のPET撮像を行うだけである。

これまでにいくつかのアミロイドイメージングのPET probeが開発されている。最も広く米国で使われてきたものは¹¹C] PIBである。¹¹Cは半減期が20分と短いので、将来的にはdeliveryシステムに乗せて、FDG-PETのよう

に行える方法を考える必要がある。

[¹¹C] PIB は非常に優れた probe で、コントロールと AD の対比をみる際には非常によい probe である。理由はまだよくわからないが、誰が撮像しても、前頭葉に強い集積を示す。 [¹⁸F] 体に変更したものが Flutemetamol で、 [¹¹C] PIB と近い特性をもっている。これらの化合物で最も悩ましいのは、healthy control における陽性例である。Healthy control で陽性例とは、自他ともに認知機能は正常であるということで、エントリーをしてくるが、画像をみると既に Aβ が溜まっている症例を指す。MCI で蓄積がみられるのは MCI が AD の前駆状態ということから納得できるが、healthy control で既に蓄積が始まっていることがみつかると、これは発症前診断、超早期診断になるのではないかと期待される。

AD には非常に Aβ の集積が多いということがあった。MCI では蓄積が全くみられない方と AD と同様に蓄積がみられる方がいる。問題なのは、コントロール群として試験を行った方の中に蓄積を疑う方がいるということである。このような方をこれからどのように指導していくかは非常に悩ましい問題である。

3 ADNI について

ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) とは amyloid 仮説から出てくる様々なステップで、イメージング、CSF のバイオマーカーなどを将来、根本治療薬の評価法として役立てたいと考え、そのための基盤作りを計画している。ですから、1名の患者から MRI、PET、バイオマーカーをとり、臨床データや認知機能データと比較する。こういったものを一定期間前向きに行い、集積していく。このことにより、どのバイオマーカーがいつ頃どのように変化するかということがわかる。

世界共通の評価基準を作っておくということが大切である。共通の評価基準があることにより国境を越えた新薬開発の評価ができる。イーライリリー社は、根本治療薬であるセマガセス

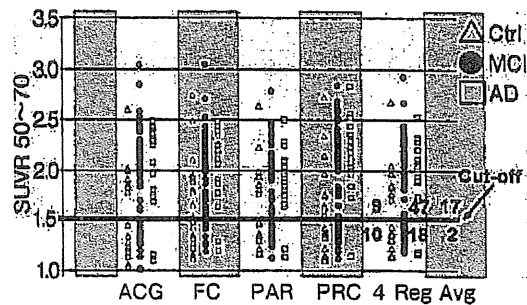


図1 Baseline PIB Subjects PiB(+) Definition

タットの開発に失敗したが、根本治療薬を今までの symptomatic treatment と同じような方法論で評価したことに無理があったのではないだろうか。根本治療薬の開発の際は、新しい枠組みを作る必要がある。

ADNI という研究計画をつくることによって、MCI から AD に移行する様子や連続的に変化する様子がみえる。逆に MCI から正常に逆戻り(これをリバージョンという)する方たちの様子もみえる。

1例として、 [¹¹C] PIB で行った PET を示す(図1)。この PET の感度は非常によく、正常コントロール群としてエントリーされた19名のうちの9名がカットオフ値より上の値を示している。つまり自分では正常だと思っているが、実は Aβ が溜まっていたという方が半数近くいたということである。

PIB-PET と脳脊髄液のバイオマーカーとしての Aβ-42 を比較したところ、PIB-PET でみて Aβ が溜まっている方は、CSF の Aβ-42 が低いという相関がみられる。このことは脳に Aβ が溜まり始めたことを示している。まだ Aβ が溜まっていない方(正常な方)は CSF の Aβ の値が高い値を示している。

現在、ADNI は最初に行われた米国をはじめ、日本、ヨーロッパ、オーストラリア、韓国で行われている。全世界共通の基準を作り、その基準に立脚しながら、根本治療薬の治験を効果的に進める。共通の基準を作ることができるか悩ましい局面にある。

日本の ADNI は正常 150 名、MCI 300 名、初

期 AD 150 名の計 600 名で行う計画になっている。2011 年 1 月 20 日現在、462 名が登録確定している。しかし、エントリーの基準が厳格であるため、スクリーニングで除外をされた方が 123 名も出ている。臨床データ、画像データはすべて国立精神神経センター内のデータセンターに入る。血液や尿、CSF のサンプルは新潟大学で分析された後、国立精神神経センターのデータベースに入る。

2011 年 1 月 13 日現在のアミロイド PET 同意率は 41%、腰椎穿刺同意率は 38%、FDG-PET 同意率は 67% である。これらの同意率は当初の計画よりも高い。

AD と ApoE との関連をみると、正常な方の 24% が陽性、MCI の 75% が陽性を示した。つまり、MCI の約 75% は AD の前駆状態であると思われる。

4 認知症の根本治療薬開発の現状

現在、第 2 世代と呼べる認知症の根本治療薬の開発に苦戦しており、第 III 相臨床試験を通過できない段階で、足踏みをしている。

相次いで根本治療薬の治験が失敗している理由は何であろうか。1 つ目に、アミロイド仮説は本当に正しいのだろうかという疑問が生じてくる。A β /APP の本来の役割がはっきりわかっていないにもかかわらず、A β にもっともらしい原因を求めてしまっているが、その考え方が本当に正しいのだろうか。2 つ目に、根本治療薬が本来の機能を発揮する段階で使われていない点が挙げられる。つまり AD になってから処方されているが、その段階から服用を始めて、果たして効果の有無を評価できるのか。もっと早期の AD という概念を作る必要があるのではないだろうか。3 つ目は、根本治療薬には、症状改善効果はないのに、その効果を symptomatic treatment を同じ土俵で評価してよいのだろうかという疑問がある。

2010 年、NIH と米国アルツハイマー協会が合同で、AD の考え方を早期に遡って、症状がなくても preclinical Alzheimer というステー

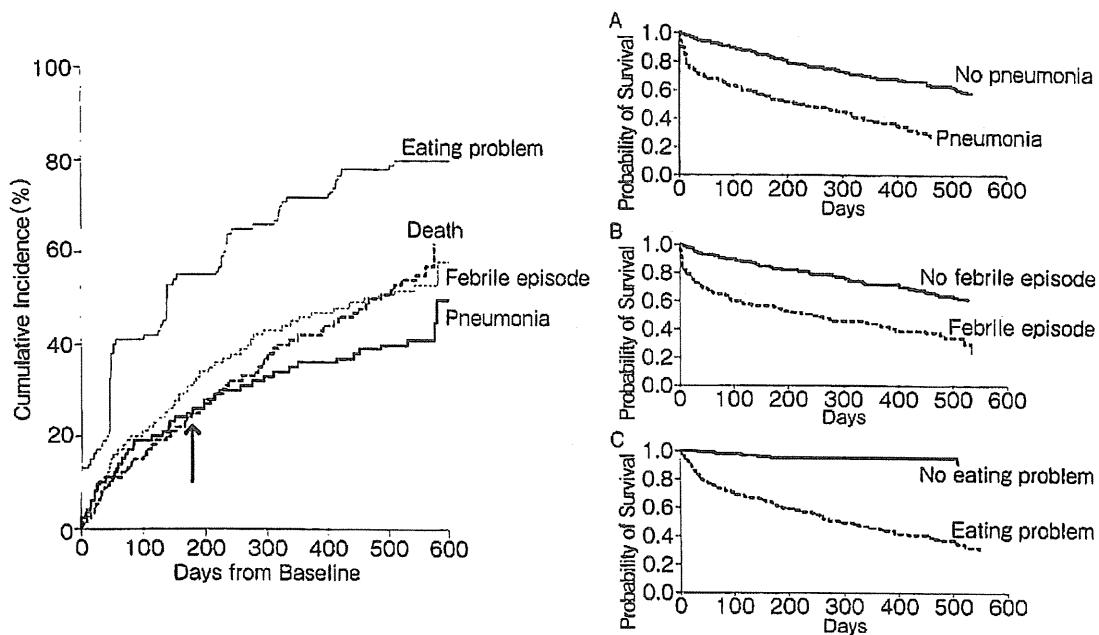
ジをつくることにした。今まで AD というのは dementia があることを前提していたが dementia の有無は重要ではなくなった。AD というプロセスがみえていれば、AD であるという考え方である。つまり、ステージ 1 は、A β の蓄積が始まった証拠があるが無症状の時期を指す。この時期はアミロイド PET で陽性、あるいは脳脊髄液 A β 42 が低値を示している。この状態を preclinical AD と考え、治療を始められることにしようという提案である。同様に FDG-PET で陽性、あるいは脳脊髄液の tau が高いなども AD と認識するという考え方である。この考え方がよいかかわからないが、preclinical AD と診断されたら、どうしたらよいのだろうか。今のところ根本治療薬はなく、①運動を定期的に行う。②野菜や果物をたくさん食べる。③知的、社会的活動性を保つ。④生活習慣病をコントロールする。⑤あまり太らない、などの予防策しかない。

オーストラリアでの 170 名の小規模の介入研究だが、運動をした方が、その後 12 ヶ月間の認知機能の維持はよかったという結果もある²¹。米国でアミロイド PET を用いて習慣的な運動をしている方とそうでない方を比較したところ、習慣的に運動をしていた方はすべてアミロイド PET 陰性を示した²²。このような結果には追跡調査が必要ではないかと思う。

5 認知症における終末期

認知症とは認知機能がよい、悪いということでは終わらない。その後、終末期を迎えることになる。

FAST ステージ 7 の方々がナーシングホームに入り、どのように亡くなっていくのかをみた結果を示す(図 2)¹¹。入所時から 600 日の前向きな追跡調査で、85% の方が摂食嚥下困難を起こす。その中のかなりの割合の方が、発熱をして肺炎を起こす。約 60% の方が亡くなっている。AD の FAST 7 の方が対象であるから、ほとんど歩けない、食べられない、コミュニケーションもとれない、1 日中、車椅子に座ってい



結果：18カ月の観察期間で177/323(54.8%)が死亡。生存期間の中央値は478日。入所6カ月以内に死亡する確率は24.7%(矢印)。肺炎の発症率：41%、肺炎以外の発熱疾患：53%、摂食嚥下困難：85%。これらの疾患が起こると死が近い。
 家族の思い：介護の中心は人生の最終段階を「心穏やかに過ごすこと」。介護者5人に1人は「半年はもたないだろうと答える」。かかりつけ医から予後について聞いているのは5人に1人以下。

図2 The clinical course of advanced dementia(文献4より引用)

るといような段階であるが、そういう方々の最後の姿はやはり食べられなくなるということである。それゆえ、認知症の最終段階は、摂食嚥下障害との関いである。逆にいえば、摂食可能なうちは亡くならない。これはわれわれの日常的な感覚に非常に近いものがある。

摂食嚥下困難な場合、最終的には経鼻経管栄養や胃瘻を考えなければならない。しかし経管栄養にしても、それ以前の寝たきり期間が6カ月以上ある方は、1年以内に90%以上の方は亡くなっている。それゆえ、経鼻経管栄養をすれば摂食可能になる、前のように太って立派な体になるなどということは到底期待ができない。

文 献

- 1) Hardy J and Selkoe DJ : The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease : progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297 : 353-356, 2002.
- 2) Lautenschlager NT et al : Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease : A randomized trial. *JAMA* 300 : 1027-1037, 2008.
- 3) Liang KY et al : Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol* 68 : 311-318, 2010.
- 4) Mitchell SL et al : The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med* 361 : 1529-1538, 2009.

質疑応答

座長◎大庭 建三(日本医科大学老年内科)
演者◎荒井 啓行(東北大学加齢医学研究所老年医学分野)

発言者◎

鳥羽 研二(国立長寿医療研究センター)
山田 思鶴(駒ヶ根高原レディスクリニック)
田原 順雄(武蔵野市医師会)

(発言順)

大庭 荒井先生、どうもありがとうございます。フロアの先生方から何かございますか。

鳥羽 よく根本治療薬を disease modifying drug といいますが、実際は根本予防薬ですよ、既に進行した認知症を治す根本治療薬というように世間では受け止められがちで、根本治療薬といういい方は誤解を招くのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

荒井 全くそのとおりで、治療という枠組みで考えないと医療にならないので、こういう名前をつけてしまったのですが、本来は発症前診断に基づいた予防です。米国ではこのようなプロジェクトが今2つ動き始めています。ApoE4が陽性でアミロイドPET陽性という正常者を集めて、根本治療薬の投与を開始しようとする計画と、家族性ADの遺伝子をもっている方で、まだ発症していない方たちがいますね。そういう方々に根本治療薬といわれるものを一定の年齢に達した時点から開始しようという計画が議論されています。

山田 胃瘻のことでご意見をお伺いしたいのですが、胃瘻を造設以前6カ月以上寝たきりでいると、余命が1年程度ということですよ。

荒井 6カ月未満でもそんなに長くはもたないのですが。

山田 そうすると、患者さんが食べられなくなったときに、医師として胃瘻は勧めた方がいいかどうなのかというのが1点。もう1点は、自分の場合は胃瘻をしたくないとほとんどの方が考えているのに、親が摂食困難になった場合は胃瘻しかないと考える乖離があると思うのですが、その点はいかがでしょう。

荒井 いつも思っていることなのですが、食べられないといわれたときに、何を根拠に食べられないといっているかということです。その点を正しく評価したかどうかということです。流動的なものは意外と食べにくく、柔らかい固形物に替えたら食べるのができたという方もいるのです。

胃瘻造設は、患者を急性期病院から追い出すための儀式のようにされているところがよくありますね。そのようなことは転院先の目的も立っていない家族にとっては、病院サイドのトンでもない暴力と映っています。ここにも、患者目線に立った配慮や保険制度の見直しが求められています。

私は基本的には胃瘻はしたくないという立場です。家族の希望で仕方がない場合もありますが、私自身がお勧めをしたことは1度もありません。

田原 ポジトロンCTの場合の空間分解能から考えて、PIB-PETは例えば海馬などの領域をしっかりと把握することはできるのでしょうか。

荒井 海馬は難しいと思います。

田原 ではアミロイドが沈着した場合、沈着しているということだけで陽性と判断するということですか。

荒井 われわれが行っているのはcortex、大脳皮質の表面をとって平均値を出しています。

田原 大脳皮質に沈着していれば、パラレルに海馬にも沈着しているというように判断することですか。

荒井 海馬はAβの沈着からいうと2次的なところなので、海馬はtangleの方が先にできま

す。大脳皮質の方に $A\beta$ が沈着してくると海馬の方にも $A\beta$ 沈着が起こります。ですから、 $A\beta$ の沈着は先に大脳皮質に起こってくるという考え方をとっていますので、大脳皮質の分析をしているということです。

田原 一般的な私立の大学病院や、われわれが地域で診ている基幹病院などではなかなかポジトロンCTがないと思うのですが、こういった問題で、今後どのように評価できるのでしょうか。

荒井 SPECTでみるというprobeも開発されています。SPECTがあれば全国どこでもできるという考え方なのですが、SPECTでは空間分解能が悪いのです。いいprobeがなかなかできずに、SPECTは行き詰まっている段階です。PETに関しては、FDG-PETでも同じなのですが、日本全国隅々までというのは現段階では無理ですよ。これからどのようにPETセンターを配置していくかということだと思います。

田原 認知症の早期診断といった場合、早期診断学の症状が出てからとっているのは認知症だけなのですよ。先生のお話はまさにその通りだと思います。認知症の基礎的な話を聞くと必ず $A\beta$ から τ のリン酸化を経て、最終的に神経細胞死につながるのですが、 $A\beta$ と τ のリン酸化の2つを関連づけるものはどういったものなのでしょうか。

荒井 わかりません。様々な研究があつて、 A

β の沈着するマウスと τ の沈着するマウスを掛け合わせて、 $A\beta$ の沈着が τ の沈着をどのように助長するかをみる研究はあるのですが、ヒトに関しては全くわかりません。

大庭 ほかにフロアの方からいかがですか。

鳥羽 全国の脳脊髄液、組織、血液などをたくさん集めて、遺伝子解析で新しい根本治療薬開発の動きが様々な疾患で始まっているのはご存じかもしれませんが、仮説なしに新しい危険因子がみつき、根本治療薬がみつかる可能性はあるのでしょうか。

もう1点、ADNIで行っている脳脊髄液で、発症前予防のものなど分析されて、何か手がかりになるようなものはあるのでしょうか。

荒井 ゲノムに関してですが、ADNIが始まる前に、AD 2,000名と正常な方2,000名を集めて、網羅的な解析を行いました。しかし、ApoE以上のものは出てきませんでした。ですから、ADに関してはこれ以上のものはわからないのではないかと悲観的に思っています。

CSFのマーカ―もコンファームされないのです。すべてのグループが同じように行っても同じ結論に達するかという達さないのです。ですから、残念ながらCSFに関しては $A\beta_{42}$ と τ とリン酸化 τ の3つだけです。

大庭 まだお聞きになりたいことがあるかと思いますが、これで終わりにしたいと思います。

先生、本当にありがとうございました。

prescribed an additional treatment of 5 mg of imidapril daily. Her swallowing reflex latency time normalized after ACE inhibitor treatment. She had been hospitalized three times because of COPD exacerbations in the previous year and experienced two exacerbations during the 6.1 years of follow-up.

In addition to the regular treatment of COPD, ACE inhibitor treatment improved the swallowing reflexes of these individuals and reduced the frequency of COPD exacerbations (from 3 to 0.46 per year in case 1, and from 3 to 0.33 per year in case 2). The patients had not recognized their impaired swallowing reflexes, because they were on entirely oral diets without complaints of dysphagia and had no prior history of symptomatic stroke or oropharyngeal or esophageal abnormalities.

Aspiration is associated with impairment of swallowing and cough reflex, which is mediated through substance P.² ACE inhibitors decrease the catabolism of substance P, resulting in prevention of aspiration^{5,6} and protection against pneumonia in older adults.⁶⁻⁸ The findings of the current study suggest that ACE inhibitors protect against aspiration tracheobronchitis and exacerbations of COPD.

ACE inhibitors have also been demonstrated to have beneficial effects on the heart,⁹ although the follow-up examination of these individuals, including electrocardiogram and echocardiogram, did not indicate a significant change. The blood pressure of these individual did not decrease significantly during the follow-up period. Although symptomatic hypotension has been reported to be rare,¹⁰ one should be careful about adverse effects of ACE inhibitor treatment in older adults.

ACE inhibitor therapy is a potential option for preventing COPD exacerbations in selected individuals with impaired swallowing reflexes. Large randomized controlled clinical trials will be useful.

*Seiichi Kobayashi, MD, PhD
Masakazu Hanagama, MD, PhD
Masaru Yanai, MD, PhD*

*Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross
Ishinomaki Hospital, Ishinomaki, Japan*

*Hiroshi Kubo MD, PhD
Department of Advanced Preventive Medicine for
Infectious Disease, Tohoku University School of Medicine
Sendai, Japan*

ACKNOWLEDGMENTS

Conflict of Interest: The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this paper.

Author Contributions: Dr. Kobayashi was involved in the care of the patients and contributed to the study concept and design, analysis and interpretation of the data, and preparation of the manuscript. Dr. Kubo contributed to the study concept; design, analysis, and interpretation of the data; and preparation of the manuscript. Dr. Hanagama contributed to analysis and interpretation of the data. Dr. Yanai contributed to analysis and interpretation of the data and preparation of the manuscript. All authors

approved the final version of the manuscript submitted for publication.

Sponsor's Role: This study did not receive external funding.

REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Updated 2009 [on-line]. Available at www.goldcopd.org Accessed April 15, 2011.
2. Yamaya M, Yanai M, Ohrai T et al. Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:85-90.
3. Kobayashi S, Kubo H, Yanai M. Impairment of the swallowing reflex in exacerbations of COPD. *Thorax* 2007;62:1017.
4. Terada K, Muro S, Ohara T et al. Abnormal swallowing reflex and COPD exacerbations. *Chest* 2010;137:326-332.
5. Nakayama K, Sekizawa K, Sasaki H. ACE inhibitor and swallowing reflex. *Chest* 1998;113:1425.
6. Arai T, Yoshimi N, Fujiwara H et al. Serum substance P concentrations and silent aspiration in elderly patients with stroke. *Neurology* 2003;61:1625-1626.
7. Sekizawa K, Matsui T, Nakagawa T et al. ACE inhibitors and pneumonia. *Lancet* 1998;352:1069.
8. Ohkubo T, Chapman N, Neal B et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimen on pneumonia risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1041-1045.
9. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-2018.
10. Remme WJ. Hypotension after first-dose ACE inhibitor administration in heart failure—Should doctor stop worrying? *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:475-477.

RESEARCH STUDIES

SHELTER-ACQUIRED PNEUMONIA AFTER A CATASTROPHIC EARTHQUAKE IN JAPAN

To the Editor: At 2:46 p.m. on March 11, 2011, a magnitude 9.0 earthquake hit the northeast part of Japan followed by enormous tsunamis, which destroyed many of the coastal cities. The tsunamis, which reached as high as 10 to 38 meters, completely destroyed more than 90% of dwellings. A large number of hospitals and nursing homes were also destroyed. Although more than 1 month had passed after the worst disaster in Japan's history, uncountable aftershocks continued as of April 18.

According to a report from the National Police Agency, more than 13,000 deaths were confirmed, and more than 14,000 people were still missing. Furthermore, 150,000 people were still forced to live in 2,400 shelters, such as gymnasiums and school halls, 40% of whom were aged 65 and older. These refugees were exposed to cold, unhygienic conditions and malnutrition because of power failures, insufficient food supply, and lack of running water. Under unfavorable circumstances, the refugees faced the threat of disease. As time went by, the number of individuals with respiratory diseases increased. Many older people were transferred to backup hospitals because of pneumonia from shelters located in severely damaged areas. Tohoku University Hospital was one of the backup hospitals.

To clarify clinical features of the new-onset pneumonia in refugees, called shelter-acquired pneumonia (SAP), the medical records of 17 individuals transferred to Tohoku University Hospital were examined. The mean duration of time living at a shelter until the onset of pneumonia was 15.2 ± 5.1 days. The mean age of the individuals was 81.6 ± 4.2 (male:female ratio 14:3). All of the individuals had a history of cerebrovascular accident or

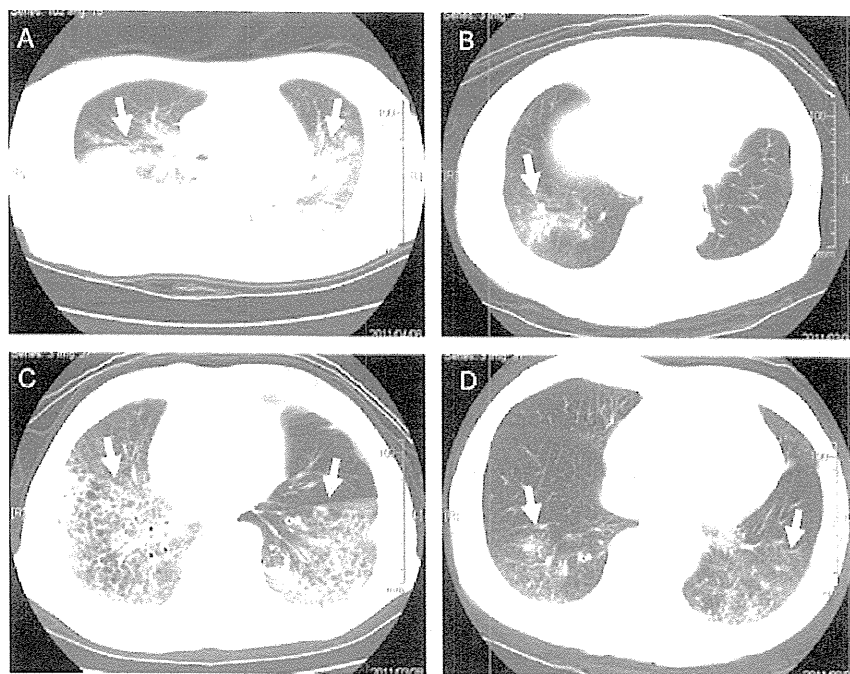


Figure 1. Chest computed tomography scans of four randomly selected individuals showed that the consolidation was distributed prominently in the lower part or back of both lungs (A, C, D) or in one lung (B).

neurodegenerative disorder with frailty. Laboratory examination on admission revealed low serum albumin (2.6 ± 0.8 g/dL) and cholesterol (110 ± 24 mg/dL) levels, low peripheral blood lymphocyte count ($1,032 \pm 527/\mu\text{L}$), and high serum C-reactive protein levels (21.1 ± 14.6 mg/dL). Urine pneumococcal antigen was positive in three of these individuals. The individuals had prolonged swallowing reflexes (4.1 ± 0.6 seconds (normal < 2.0 seconds)) and low sensitivities of cough reflex (2.1 ± 0.5 log mg/mL (normal < 0.5 log mg/mL)), indicating higher risk for silent aspiration.¹ The chest computed tomography scans of the individuals showed that the consolidation was distributed prominently in the lower part or the back of the lung (Figure 1). These results suggest that silent aspiration might have triggered the pneumonia. The shelters were so crowded that people were forced to sleep on the narrow floor in a supine position and could not turn over during sleep. Furthermore, they hesitated to cough to avoid making noise in the shelter. Most of the individuals did not pay attention to oral care such as tooth brushing or cleaning false teeth. Oropharyngeal secretions containing bacteria might easily have gone down along the bronchial trees by gravity to the back and augmented pneumonia during sleep.

A previous survey reported that the major illnesses leading to hospital admission after the devastating earthquake were pneumonia, dehydration, heart failure, asthma attacks, peptic ulcer, cerebrovascular diseases, and ischemic heart disease.^{2,3} This report focused on the cause of pneumonia and found that pneumonia in older refugees might have occurred because of impaired oral hygiene, frequent aspiration, undernutrition, and cold temperatures under unfavorable circumstances. It has previously been shown that oral care can decrease the prevalence of pneumonia in older institutionalized individuals.⁴ Oral care

might be important for preventing pneumonia in refugees living in shelters.

The final incidence of pneumonia in older refugees living in shelters remains unknown because the number of individuals is still increasing, but a previous report described that the hospital admission rate due to pneumonia was significantly correlated with destruction ratios of dwellings, suggesting that pneumonia occurred frequently in refugees living in shelters.² Furthermore, morbidity in those living in shelters was five times as high as in persons who remained in their own dwellings.² This current observation might provide additional insight into how life in a shelter affects the onset of pneumonia.

Insufficient support for many dependent older people and those with dementia who live in shelters will be a major concern in the near future. Investigation of a continuous care delivery system for these people will be a new challenge. We sincerely need your suggestions and ideas to allow us to facilitate long-term medical support to elderly refugees living in shelters.

Mizue Suzuki, MD
 Chika Uwano, MD
 Takashi Ohrui, MD
 Takae Ebihara, MD
 Miyako Yamasaki, MD
 Takaaki Asamura, MD
 Naoki Tomita, MD
 Yoichi Kosaka, MD
 Katsutoshi Furukawa, MD
 Hiroyuki Arai, MD
 Department of Geriatrics and Gerontology, Institute of
 Development, Aging and Cancer, Tohoku University
 Sendai, Japan

ACKNOWLEDGMENTS

Conflict of Interest: The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this paper.

Author Contributions: Suzuki M, Uwano C, and Ohru T: Study concept and design. Suzuki M, Uwano C, Ohru T, Ebihara T, Yamasaki M, Asamura T, Tomita N, Kosaka Y, Furukawa K, and Arai H: Acquisition of subjects and data. Suzuki M and Ohru T: Analysis and interpretation of data and preparation of manuscript.

Sponsor's Role: None.

REFERENCES

1. Yamaya M, Yanai M, Ohru T et al. Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:85–90.
2. Matsuoka T, Yoshioka T, Oda J et al. The impact of a catastrophic earthquake on morbidity rates for various illnesses. *Public Health* 2000;114:249–253.
3. Suzuki S, Sakamoto S, Miki T et al. Hanshin-Awaji earthquake and acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:981.
4. Yoneyama T, Yoshida M, Ohru T et al. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:430–433.

POPULATION-BASED SMOKING TRENDS IN OLDER ADULTS: THE MINNESOTA HEART SURVEY

To the Editor: As the population ages, there is a need to reevaluate current cardiovascular disease (CVD) prevention practices in older adults. Although the benefits of smoking cessation and of smoking abstinence in older adults are well established,^{1,3} physicians are less likely to assess smoking status in older adults,⁴ advise older adults to quit,⁵ or introduce lifestyle modification for CVD prevention in older adults.² The study of smoking practices and their trends in older adults may help illustrate the importance of addressing smoking in this population. The present study examined cigarette smoking trends in a population-based sample of Minnesotans aged 75 to 84.

The Minnesota Heart Survey (MHS) has been described previously.⁶ Briefly, it is a population-based surveillance study of CVD risk factors in residents of Minneapolis and Saint Paul (2000 census: 2.6 million). MHS has completed six surveys (1980–1982, 1985–1987, 1990–1992, 1995–1997, 2000–2002, and 2007–2009); the last four surveys included participants aged 75 to 84. The institutional review board of the University of Minnesota provided ethical approval, and participants provided informed consent.

Population-based sampling involved a two-stage strategy. The metropolitan area was divided into census-defined clusters, and households were then randomly selected within included clusters. Participants completed a home interview and a clinic visit. A total of 268, 318, 142, and 145 adults aged 75 to 84 participated in both components of each of the four most recent surveys, respectively.

Smoking status was assessed according to self-report. In earlier surveys, smoking status was validated using serum thiocyanate level. Validation was not performed in the 2007–2009 survey because of high concordance with self-report in previous surveys.⁶ Sex-specific trends were

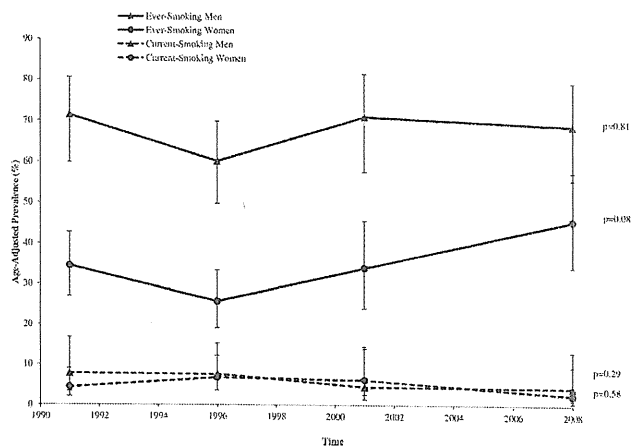


Figure 1. Population-based trends in age-adjusted prevalence of current and ever smoking in men and women aged 75 to 84 participating in the Minnesota Heart Survey. Data were plotted at the midpoint of each survey, and models were age-adjusted using generalized linear mixed models and setting the age term to 80. *P*-values are for linear trends.

examined using generalized linear mixed models that contained a random effect to account for the clustered sampling. Age-adjusted prevalence was estimated for an age of 80.

Participants were predominantly Caucasian (range: 98.5–100%), and the majority were women (53.8–67.9%). The median age varied from 77.4 to 78.9.

The overall prevalence of current cigarette smoking was less than 8% in all surveys and did not change substantially over time ($P = .36$). In the 1990–1992 survey, the prevalence of current smoking was 7.8% in men and 4.4% in women (Figure 1). By the 2007–2009 survey, it was 4.3% ($P = .29$) and 2.5% ($P = .58$), respectively. Combining the four surveys, 20 of 23 currently smoking men and 27 of 28 currently smoking women smoked 20 cigarettes or fewer per day.

The prevalence of ever smoking increased in women across surveys ($P = .08$) (Figure 1). This increase was due to a greater prevalence of past smoking ($P = .04$). In contrast, the prevalence of ever ($P = .81$) and past ($P = .44$) smoking was consistent across surveys in men.

Past smokers reported quitting at increasingly younger ages. In men, the reported quitting age decreased from 50.7 in the 1990–1992 survey to 44.6 in the 2007–2009 survey ($P < .001$). In women, it decreased from 56.0 to 45.7 ($P < .001$). The prevalence of quitting for health reasons was 25.0% in the 1995–1997 survey and 38.2% in the 2007–2009 survey in men ($P = .38$) and 45.5% and 40.7% in women, respectively ($P = .86$).

The benefits of smoking cessation and abstinence in older adults include lower morbidity and mortality due to CVD and smoking-related cancers, better physical function, and higher quality of life.^{1,3} Many of these benefits occur within 1 to 2 years of quitting.^{1,3} Although the prevalence of smoking has remained consistent over the last 20 years, the absolute number of elderly smokers is increasing as the population ages. Given the high underlying CVD risk in older adults, the absolute number of

We agree with L H Opie that, in individuals without previous vascular events, both the relative and absolute reductions in risk of death due to cancer on aspirin versus control are larger than the equivalent reductions in risk of fatal vascular events, and that effects on cancer outcomes will dominate the overall risk/benefit equation, particularly when the delayed effects on cancer death beyond the end of the trials is also factored in.

I have received honoraria for talks, advisory boards, and clinical trial committees from several pharmaceutical companies with an interest in antiplatelet agents, including AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis/Bristol-Myers Squibb, and Servier.

Peter M Rothwell, on behalf of all authors

peter.rothwell@clneuro.ox.ac.uk

Stroke Prevention Research Unit, University Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford OX3 9DU, UK

- 1 Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; **351**: 233–41.
- 2 Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; **296**: 313–31.
- 3 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; **373**: 1849–60.

Earthquake in Japan

At 1446 h on Friday, March 11, a magnitude 9.0 earthquake hit the northeastern part of Japan, followed by enormous tsunamis, which destroyed many of the coastal cities. Uncountable aftershocks continued even as late as April 27, and more than 10 000 people are still missing.

Japan experienced another strong earthquake in 1995, which caused serious damage in the Kobe area; however, the recent one is distinct from that. The area around Kobe is more clustered and has a denser population than the northeast coastal area, but the number of casualties this time is

reported to be much larger than that of Kobe. This discrepancy is because Kobe's earthquake happened directly above its epicenter, but the recent one's epicenter was located beneath the sea and caused huge tsunamis. Most of the casualties were killed by the tsunamis this time, but the victims of Kobe's quake were due to collapses and fires.

Of course emergency medicine for the victims took first priority; the management of chronic illness and mental problems, however, is also a big issue now. Many, even those who did not have a major acute injury or illness, could not source enough medicine for their chronic illnesses such as hypertension, diabetes, thrombosis, Parkinson's disease, etc. In addition to physical problems, the number of people who need psychological support is not small. We saw a woman who was afraid emergency helicopters would fall on her, a teenage girl with hyperventilation syndrome and terrible anxiety and shivering, and a Parkinson's disease patient who could not move at all because he ran out of medicine.

The initial chaos has now abated somewhat, but medical needs are still high in Japan. Your support and help is welcome.

We declare that we have no conflicts of interest.

*Katsutoshi Furukawa, Hiroyuki Arai
kfurukawa-ns@umin.ac.jp

Department of Geriatrics and Gerontology, Division of Brain Sciences, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryō-cho Aobaku, Sendai 980-8575, Japan

Since the massive earthquake and consequent tsunami in eastern Japan on March 11, 2011, the resulting catastrophic damage has been apparent to the world. The secondary disaster is just in its infancy—that is, how to supply and manage stable medical resources for patients with chronic diseases.

Our patients on continuous-infusion prostacyclin for pulmonary hypertension were a particular concern. Forming a supply chain for such drugs in the earliest stages of the disaster was difficult; however, we found that social

networking services could have a useful role. In the aftermath of the earthquake, telephone networks were unreliable even in the metropolitan areas. However, the internet was comparatively stable and thus enabled communication by email, Skype, and Twitter.

Twitter has an excellent system for disseminating information to other participants via the "re-tweet" facility. This system facilitates rapid sharing of other participants' messages with all of one's followers, resulting in an exponential proliferation of information dispersal. We were able to notify displaced patients via Twitter on where to acquire medications. These "tweets" immediately spread through patients' networks, and consequently most could attend to their essential treatments.

Obviously, direct human assistance available in parallel with the social media was also important for patients' care. Health-care providers and medical service staff went the extra mile to collaborate and deliver oxygen and drugs. We delivered prostacyclin to one patient by helicopter. Together, these efforts ensured that all patients on prostacyclin treatment received their required medication.

Our experience has shown that social networking services, run concurrently with physical support, were significant in triumphing over many difficulties in the recent catastrophe.

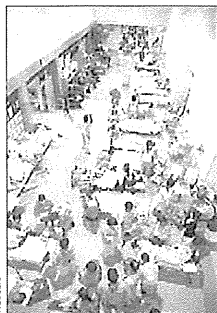
We declare that we have no conflicts of interest.

*Yuichi Tamura, Keiichi Fukuda
u1@ta-mu.net

Department of Cardiology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

A magnitude 9.0 earthquake struck the northeast mainland of Japan on March 11. In the affected areas, essential services such as water and electricity supplies were largely destroyed.

In such circumstances, haemodialysis therapy is extremely difficult. However, dialysis patients cannot survive without receiving regular dialysis. Thus, about 600 dialysis patients left Iwaki, a city located only 40 km south



Reuters

EDITORIAL

A comprehensive strategy for dementia from primary prevention to end-stage management

Hiroyuki ARAI

Department of Geriatrics & Gerontology, Division of Brain Science, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Miyagi, Japan

Correspondence: Dr Hiroyuki Arai MD PhD, Department of Geriatrics & Gerontology, Division of Brain Science, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Miyagi 980-85875, Japan. Email: harai@idac.tohoku.ac.jp

On the afternoon of 11 March 2011, as I was writing this editorial comment, the 9.0-magnitude earthquake hit the north-east part of Japan.¹ Coastal cities and towns in Miyagi Prefecture and neighbouring Iwate and Fukushima prefectures were unimaginably damaged by tsunamis. It has been estimated that over 25 000 people lost their lives or are missing. Most of the victims are reported to have drowned.² I was deeply heartbroken that many precious lives were cut short; I pray for them in this time of immeasurable loss. I was worried about my son because I could not reach him by phone for 5 days, but fortunately he was safe. The temperature inside our institute dropped to below freezing in the mornings and evenings because the heating system broke. During this time, I uneasily continued writing at the institute while eating supplied rice balls and being frightened by frequent aftershocks.

CURRENT PRACTICAL APPROACH TOWARD ALZHEIMER'S DISEASE

Over the past 20 years, our understanding of the molecular pathology of dementia disorders has deepened, and new diagnostic techniques and therapeutic strategies have been developed.³ However, the number of patients with dementia has been rapidly increasing, reflecting the advent of the super-aged society, which has a strong effect on the health-care system and medical economy. Currently, 27 million people in Japan, more than 23% of the population, are 65 years or older. To cope with these demographic

shifts, Tohoku University Hospital's outpatient Department of Geriatrics & Gerontology opened a memory clinic in 1991 for patients with memory loss. Many other memory clinics have subsequently opened throughout Japan. In addition, both the Japanese Psychogeriatric Society and the Japanese Society of Dementia Research have established educational programs to ensure that physicians have the expertise necessary to treat dementia patients.

From its earliest stages, dementia has a lifespan of approximately 30 years. Figure 1 outlines the life of the disease, spanning from an individual's cognitively healthy condition to the development of dementia and death, as well as important medical issues in each phase. The first two-thirds of the chart cover 20 years during which a healthy person gradually changes and develops a mild cognitive impairment and dementia. The latter third covers 10 years, over which dementia progressively worsens from mild stage to advanced stage and eventually leads to death. In patients with Alzheimer's disease, the first change in the brain is believed to be triggered by aggregation and accumulation of a small hydrophobic peptide called amyloid- β protein that is known to be toxic to neurons.³ Toxicity may develop extremely slowly, inducing abnormal phosphorylation and polymerisation of tau protein, loss of microtubule function and eventually neuronal death. The clinical symptoms such as memory loss first become obvious when the residual ability of surviving neurons is outpaced by neuron death. For dementia

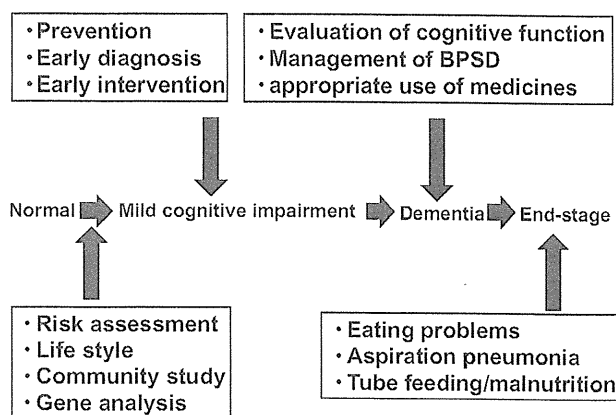


Figure 1. Several important issues at various stages of dementia are shown in a timeline beginning with the development of dementia in healthy persons and ending at the terminal stage and death. Medical assessment of dementia should be a persistent and comprehensive process involving prevention of dementia in the pre-symptomatic stage, pharmacological and non-pharmacological treatment, and treatment of eating problems, aspiration pneumonia and nutritional problem in the end-stage. In the future, the treatment framework for dementia will shift from treatment after cognitive decline begins to prevention with preemptive therapy for high-risk individuals.

in general, understanding of pathological conditions has increased along with our growing knowledge of molecular species that accumulate in the brain, such as α -synuclein in dementia with Lewy bodies and TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration.

To fight dementia, it is essential that doctors approach treatment with a clear understanding of the entire process, from primary prevention and preemptive care to end-stage management. Since all people do not develop dementia, it is important to know the risk factors, including genetic predisposition and environmental factors, related to the development of dementia. For this purpose, a prospective cohort study with healthy community residents is valuable. The strongest genetic risk factor widely confirmed in a large-scale epidemiological study was the apolipoprotein (Apo)E4 gene. Along with biomarker development, including amyloid imaging techniques, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative has shown that amyloid- β protein may begin to accumulate in people with the apoE4 gene in their 50s, when their cognitive function is subjectively and objectively still considered to be normal.^{4,5} Furthermore, several prospective cohort studies have clarified the close relationship between dementia development and

mid-life lifestyle, specifically factors such as physical exercise and social engagement.^{6,7} Amyloid imaging, fluorodeoxyglucose-PET, and cerebrospinal fluid biomarkers have contributed to early detection of dementia by acting as surrogate biomarkers that reflect the underlying pathological process.^{8,9} In the future, standardisation and quality control of biomarkers in clinical trials of new drugs will be needed.

In 2011, new pharmacological treatments for dementia were released in Japan for the first time since 1999, when donepezil hydrochloride developed by Mr Hachiro Sugimoto of Eisai Co., Ltd. (Tokyo, Japan) was approved. Three new drugs, including two cholinesterase inhibitors and one *N*-methyl *D*-aspartate receptor antagonist, have become available for symptomatic treatment of Alzheimer's disease. Though they were released at least 10 years ago in the USA and Europe, the launch of these new drugs in Japan increased the options for the treatment of dementia. It is anticipated that general physicians will use anti-dementia drugs more frequently, but if they have little experience with diagnosing and treating dementia, doctors should introduce their patients to memory clinics to ensure that the treatment is appropriate for the diagnosis. In actual clinical practice, physicians require a large body of knowledge pertaining to management of lifestyle-related diseases,⁶ diagnosis of rare dementia such as prion disease, differential diagnosis for depression and delirium, pharmacological and non-pharmacological approaches to behavioural and psychological symptoms of dementia,¹⁰ and information on the safety/adverse effects of drug treatments, particularly with regard to older patients.¹¹

DEVELOPMENT OF DISEASE-MODIFYING DRUGS AND PREEMPTIVE THERAPY

Many clinical trials of disease-modifying drugs have been suspended or unsuccessful.¹² Disease modification is a therapeutic method that aims to produce clinical benefits by stopping or delaying the process of nerve cell death and damage to nerve function. The clinical trial of active immunisation of amyloid (AN-1792) was suspended due to the serious adverse effect of autoimmune meningoencephalitis. Although a Phase II clinical trial of bapineuzumab, a passive immunisation of humanised monoclonal antibodies to amyloid, was performed in patients with mild to moderate Alzheimer's dementia for 18 months, no efficacy was observed on cognitive function or daily activities.

At present, a Phase III clinical trial comparing subject groups with apoE4 gene to those without the gene is being performed. The clinical trial of semagacestat, a γ -secretase inhibitor, was highly anticipated, but it has been discontinued because members of the active treatment group experienced a significant decrease in cognitive function and developed skin cancer; this did not occur in the placebo group. Phase III clinical trials were completed for tramiprosate, an amyloid aggregation inhibitor, and tarenflurbil, a γ -secretase modulator, but results were negative because no significant difference was found between the active treatment and placebo groups. Why did the clinical trials of these disease-modifying drugs not succeed? Many researchers think that these disease-modifying drugs might have been administered too late. Even in patients with mild Alzheimer's disease, a massive accumulation of amyloid and extensive nerve cell death may have already occurred. This raises the question of what benefits can be obtained by disease-modification – the elimination of amyloid – at this stage. To answer this question, the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging in the USA plan to renew common conceptions of Alzheimer's disease.¹³ This bold proposal involves diagnosing Alzheimer's disease when evidence shows the beginning of the disease process. For example, a positive finding of amyloid imaging or abnormal tau values in cerebrospinal fluid, even if no symptoms of Alzheimer's disease are observed, would be initial evidence of the disease process. This stage is referred to 'pre-clinical Alzheimer's disease'. Influenced by the Alzheimer's Prevention Initiative, led by Dr Reiman at the Banner Alzheimer's Institute (Phoenix, Arizona, USA), preemptive therapy with disease-modifying drugs in the preclinical Alzheimer's disease phase is rapidly gaining adherents.^{14,15}

In Antioquia in the northwest of Colombia, there is a significant occurrence of familial Alzheimer's disease related to the E280A presenilin (PS)-1 mutation. The E280A PS-1 mutation results in the clinical presentation of Alzheimer's disease usually when the affected individual is 48 years old. Currently, 1235 persons have undergone genetic testing, and of the people carrying the mutation, 480 have not developed the disease yet. There are plans for 1000 persons with the mutation, including some as young as 18, to eventually participate in clinical trials. According to Dr Lopera of the University of Antioquia, the study will include functional

MRI, fluorodeoxyglucose-PET, Pittsburgh compound B-PET, and will sample cerebrospinal fluids in as many as subjects during the 18-month clinical trial.

The unsuccessful clinical trials of disease-modifying drugs suggest there are potentially other underlying causes of the failure such as insufficient understanding on Alzheimer's disease pathology, pitfalls in clinical diagnosis, inappropriate drug development based on the amyloid hypothesis and insufficient study design. It is intuitively understandable that developing disease-modifying drugs can no longer simply be expected to improve symptoms. Given these issues, it is important to consider how we should promote drug development for dementia. Dr Tariot of the Banner Institute has advocated that clinical trial should first be performed with healthy but high-risk subjects, such as carriers of the ApoE4 gene. If the safety of an anti-amyloid drug can be sufficiently ensured, then clinical benefits should be tested in patients who have developed Alzheimer's disease. We should redevelop research and drug development strategies for disease-modifying drugs by examining whether preemptive treatment will be the best defence. With the development of disease-modifying drugs, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative will potentially take the lead in preventing Alzheimer's disease.⁷

MANAGEMENT OF DEMENTIA IN END-OF LIFE

At the 52nd annual meeting of the Japanese Geriatrics Society in Kobe City in 2010, a symposium was held that outlined the public's expectations of geriatricians. Geriatricians were expected to correctly diagnose dementia and to provide consultations concerning patients in the terminal stages. Similarly, over the next decade, the appropriate use of anti-dementia drugs, managing behavioural and psychological symptoms of dementia, and helping caregivers manage the stress resulting from their duties will be major issues relating to latter period of dementia treatment. The last phase of treatment will be care for patients in the terminal stage and deathwatch. Unlike cancer patients, dementia patients in Japan are not allowed to be treated in hospice. However, I believe that this should be changed and hospice should cover terminal stages. For this reason, there is a great need for continuous collaboration between medical service providers and caregivers. In 2009 in the *New England Journal of Medicine*, Mitchell *et al.* published the

results of their prospective study of patients with advanced dementia who were living at several nursing home facilities near Boston.¹⁶ Most patients were at the FAST 7 stage, as they spent entire days in a wheelchair, spoke only several words and required support for eating and excretion. After a follow-up of approximately 600 days, the shocking results indicated that eating/deglutition disorder, pneumonia, and death during the observation period occurred in nearly 80%, 40%, and 50% of the patients, respectively. The Kaplan–Meier curve prepared based on development of eating/deglutition disorder clearly showed that most deaths were observed in the patients with an eating/deglutition disorder. Therefore, dementia should be appropriately managed within the scope of geriatric syndromes at the end-of-life stage. For example, repeated episodes of pneumonia will disturb nutrition and cause dehydration, which leads to sarcopenia and an increased risk of falls and fractures. A long-term bedridden state due to hip or vertebral fractures will result in the worsening of dementia, and such patients are also prone to develop oesophageal regurgitation and aspiration. The eating/deglutition function is actually controlled by the brain. Capsiate and other drugs that up-regulate brain dopaminergic function are occasionally beneficial to prevent aspiration pneumonia.^{17,18} Oral care is another simple but most helpful method.^{19,20} Even if a feeding tube such as a percutaneous endoscopic gastrostomy is inserted, it may not improve survival or reduce the risk of aspiration. Recently, a new order called ‘comfort feeding only’ has been proposed; it states what steps are to be taken to ensure the patient’s goals of an individualized feeding care plan.²¹

In summary, medical assessment of dementia should be conducted as a persistent and comprehensive process involving primary prevention, pharmacological and non-pharmacological treatment, and treatment for eating problems, aspiration pneumonia and nutritional impairment in the end-stage.

REFERENCES

- 1 McCurry J. Japan: the aftermath. *Lancet* 2011; **377**: 1061–1062.
- 2 Furukawa K, Arai H. Earthquake in Japan. *Lancet* 2011; **377**: 1652.
- 3 Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer’s disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; **297**: 353–356.
- 4 Arai H, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y. Geriatric medicine, Japanese Alzheimer’s disease neuroimaging initiative and biomarker development. *Tohoku J Exp Med* 2010; **221**: 87–95.
- 5 Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA *et al*. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 2008; **65**: 1509–1517.
- 6 Plassman BL, Williams JW Jr, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med* 2010; **153**: 182–193.
- 7 Aoyagi Y, Shephard RJ. Habitual physical activity and health in the elderly: the Nakanajo Study. *Geriatr Gerontol Int* 2010; **10** (Suppl 1): S236–S243. Review.
- 8 Ishiwata K, Kimura Y, Oda K *et al*. Development of PET radiopharmaceuticals and their clinical applications at the Positron Medical Center. *Geriatr Gerontol Int* 2010; **10** (Suppl 1): S180–S196. Review.
- 9 Weiner MW, Aisen PS, Jack CR *et al*. Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. The Alzheimer’s disease neuroimaging initiative: progress report and future plans. *Alzheimers Dement* 2010; **6**: 202–211.
- 10 Fujii M, Sasaki H. Stimulations but not neuroleptics. *Geriatr Gerontol Int* 2009; **9**: 217–219.
- 11 Arai H, Akishita M, Teramoto S *et al*. Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals. *Geriatr Gerontol Int* 2005; **5**: 293–297.
- 12 Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer’s disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 702–716.
- 13 Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA *et al*. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011; **7**: 280–293.
- 14 <http://www.alzforum.org/>.
- 15 Burton A. Preventing Alzheimer’s disease: could a new kind of trial be the key? *Lancet Neurol* 2010; **9**: 850–851.
- 16 Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK *et al*. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1529–1538.
- 17 Yamaya M, Ohru T, Kubo H, Ebihara S, Arai H, Sasaki H. Prevention of respiratory infections in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2002; **2**: 115–121.
- 18 Yamasaki M, Ebihara S, Ebihara T, Yamada S, Arai H, Kohzaki M. Effects of capsiate on the triggering of the swallowing reflex in elderly patients with aspiration pneumonia. *Geriatr Gerontol Int* 2010; **10**: 107–109.
- 19 Kikutani T, Yoneyama T, Nishiwaki K, Tamura F, Yoshida M, Sasaki H. Effect of oral care on cognitive function in patients with dementia. *Geriatr Gerontol Int* 2010; **10**: 327–328.
- 20 Ohru T, Matsui T, Yoshida M *et al*. Members of the Oral Care Working Group. Dental status and mortality in institutionalized elderly people. *Geriatr Gerontol Int* 2006; **6**: 101–108.
- 21 Palecek EJ, Teno JM, Casarett DJ, Hanson LC, Rhodes RL, Mitchell SL. Comfort feeding only: a proposal to bring clarity to decision-making regarding difficulty with eating for persons with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc* 2010; **58**: 580–584.

第1節 サルコペニアと老年症候群

Summary

サルコペニアは、加齢に伴う筋肉量、筋力、身体機能の低下と定義づけられている。

老年症候群は、「加齢に伴う複数の臓器・器官の機能低下によって起こる多彩な症状/徴候」のことで、治療や管理が容易でなく、放っておくとQOL、ADLの低下につながる。

サルコペニアがもとで、要介護状態の原因として重要な老年症候群の一つである転倒が起こる。

転倒の予測にはUp & go テストなどの歩行機能検査の他、転倒スコアや介護予防健診の基本チェックリストが役立つ。

転倒予防教室や筋力訓練・バランス運動などの継続が転倒予防対策として有効である。

はじめに

サルコペニアは、高齢者が虚弱になる過程で生じる全身、特に四肢の筋肉が量的、質的に低下することを指し、これが原因で様々な老年症候群が生じる。本稿では、サルコペニアと老年症候群との関係について、特に高齢者の生活の質 (quality of life : QOL)、日常生活活動 (activities of daily living : ADL) を阻害する大きな要因である転倒との関係について説明する。

1. サルコペニア

サルコペニアは加齢に伴う筋肉量の減少およ

び筋力の低下を指し、最近 The European Working Group on Sarcopenia in Older People から定義に関するコンセンサスが発表された¹⁾。同報告では、サルコペニアを筋肉量、筋力、身体機能の3つの観点から判断するよう推奨している。ちなみに、筋肉量は二重エネルギー X 線吸収法 (dual energy X-ray absorptiometry : DXA)、生体電気インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis : BIA)、CT、MRI などを用いて、筋力は握力、膝屈伸力、呼気流出速度で、身体機能は歩行速度、Up & go テスト、階段昇り時間などで測定することが紹介されている。

サルコペニアの発生原因はよくわかっていないが、²⁾ に示すように、様々な要因が関わる

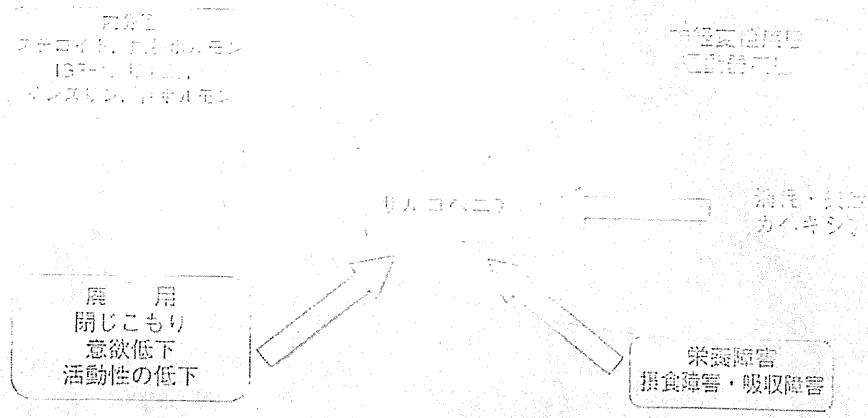


図1 サルコペニアの成因

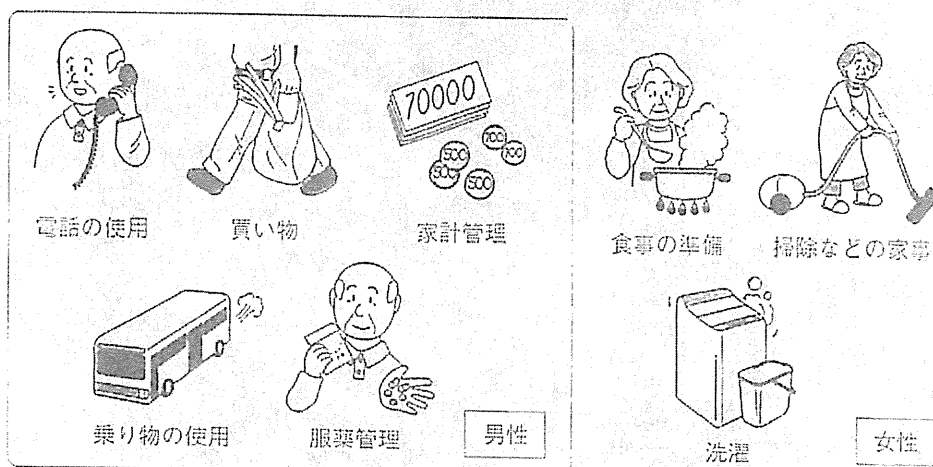


図2 IADL尺度 (Lawton & Brody) (手段的 ADL 評価法)

とされている。サルコペニアの評価方法、発生原因については他章を参照されたい。前述の報告の中には書かれていないが、身体能力として実生活上問題になるのは、手段的 ADL (IADL) の障害である。手段的 ADL は、図2に示すように、女性は8項目、男性は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が困難となり、要介護状態に陥る。この中でサルコペニアと特に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大変になっていないか」、都市部に住む女性の場合、「比較的近傍のデパートに1人で買い物に行っているか」というような問いかけで聞き取ることができる。

2. 老年症候群とサルコペニア

老年症候群とは、“加齢に伴う諸臓器/器官の

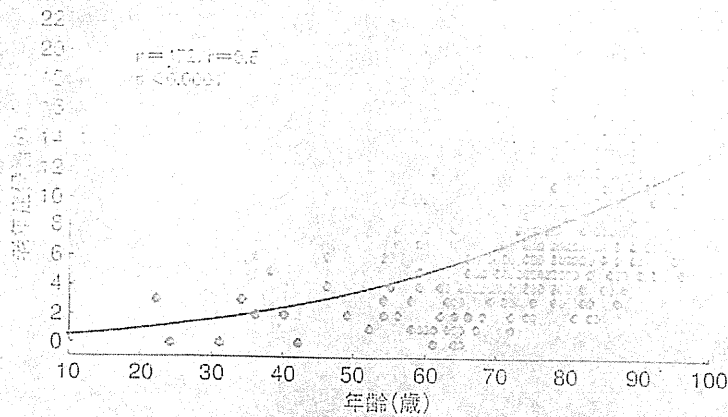


図3 加齢に伴う老年症候群の増加 (文献4より引用)

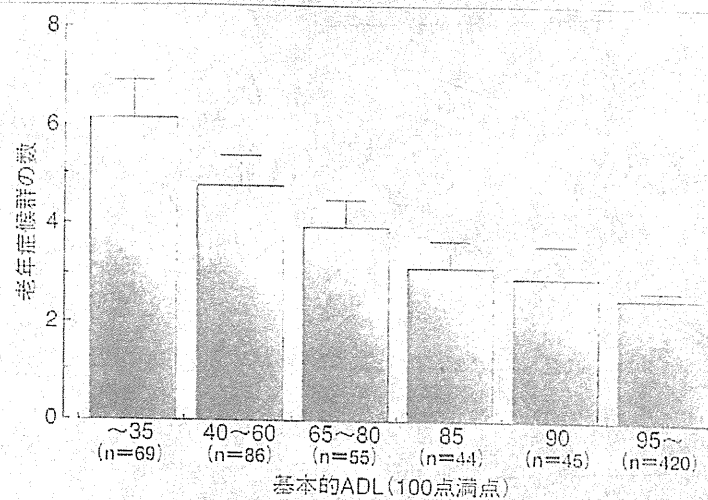


図4 基本的日常生活活動度と老年症候群
老年症候群の数が多いほど、基本的ADLは低い(基本的ADLの点数が低い)。

機能低下によって起こる多彩な症状/徴候”のことで、治療や管理が難しく、しかしながら放っておくとQOL、ADLの低下につながる。老年症候群の数は加齢とともに増加し(図3)、その増加はADLの低下(図4)、介護の必要性の増加につながり、結果的に、介護病床や介護老人保健施設(老健施設)での生活につながる(図5)。

老年症候群には図6に示すように様々な症

候があるが、例えば歩行障害・転倒を例に挙げれば、その発生には筋力低下、バランス障害、めまい、視力低下、骨量減少、脊椎・関節の変形、脳機能の障害(認知機能障害、注意力障害、うつ、意欲低下、深部白質病変)、末梢神経(表在知覚、深部知覚)障害、呼吸機能低下(慢性閉塞性肺疾患:COPDなど)、循環機能低下(心不全など)、転倒誘発薬物の服用など様々な要因が、複合して起こる。単一要因でなく、しか

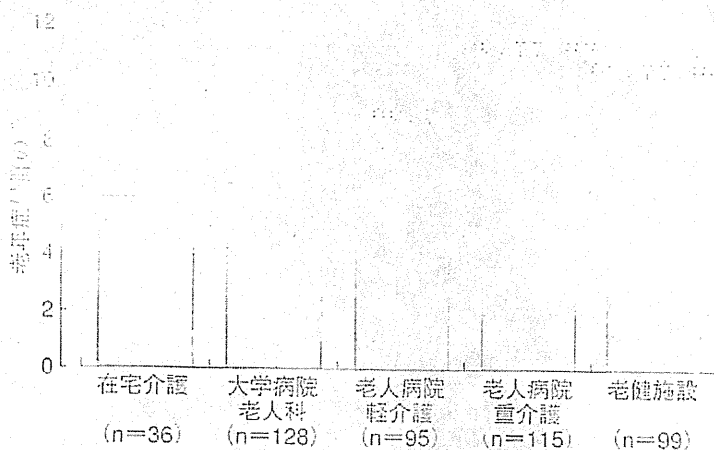


図5 施設別の老年症候群の数

** : p<0.01 vs 在宅介護, †, †† : p<0.05, 0.01 vs 大学病院老人科, ## : p<0.01 vs 老人病院軽介護.

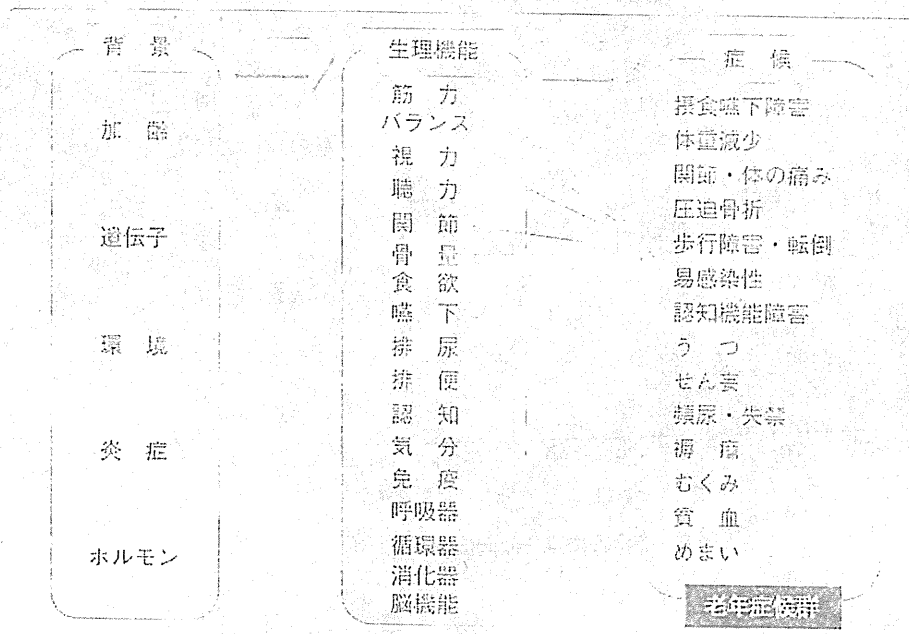


図6 老年症候群

加齢に伴って現れる様々な症候、原因は様々であり特定することは難しいが、放置するとQOLやADLを阻害するため、早めに対処する必要がある。

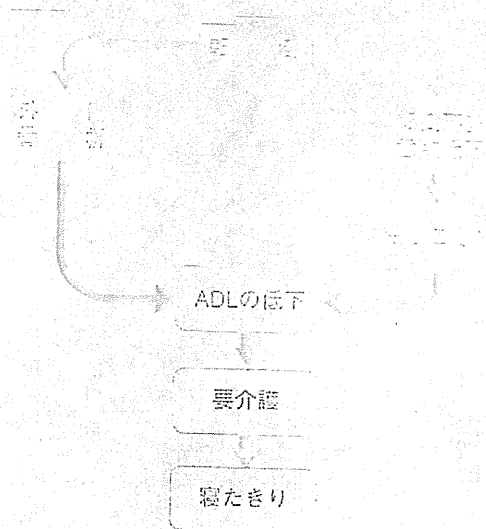


図7 転倒のもたらす影響 (文献2より引用改変)

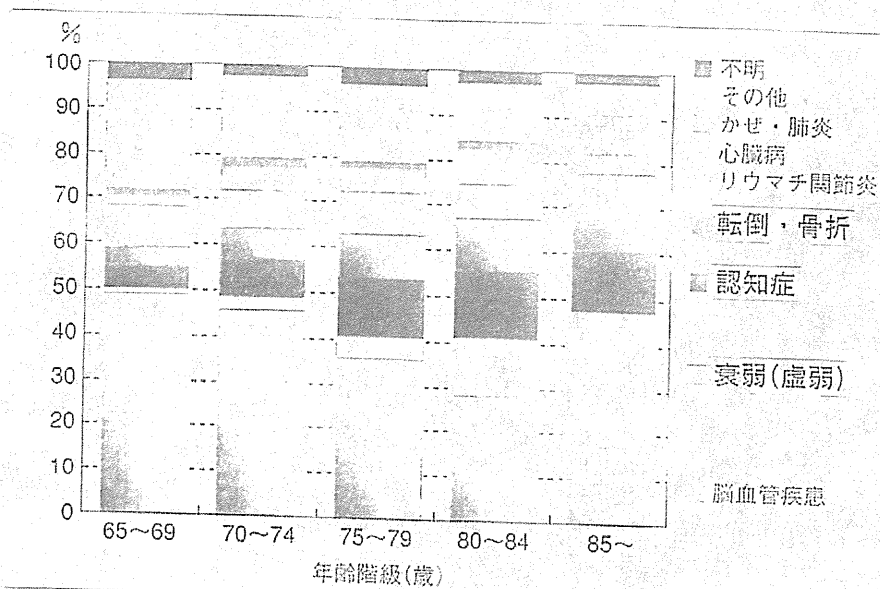


図8 要介護に至る原因疾患

も、どの要因が大きなウエイトを占めるのか判別が困難なため、介入策を講ずることが難しい。しかしながら、放っておけば歩行障害は確実に進行し、やがて転倒し、骨折もしくは閉じこもりのため寝たきりになる(図7)²⁾。

老年症候群には、歩行障害・転倒以外に失禁、

うつ、せん妄、摂食嚥下障害、めまい、褥瘡など様々な症候があり、それぞれが加齢に伴う複数の臓器・器官の機能の低下に起因する。病気に至らない程度の各種臓器・器官の機能低下はいわゆる虚弱と呼ばれ、その表現形が老年症候群と考えるとイメージしやすい(図6)。そして、