

Figure legend

How to measure dorsiflexion angle using a dorsiflexion measure device (panel a and b). The relationship between dorsiflexion angle and the occurrence of falls within a past year is shown in panel c. In men and women respectively, subjects were grouped by tertile according to the dorsiflexion angle.

高齢者の薬物療法

遠藤英俊 国立長寿医療研究センター・内科総合診療部長

目次

I. はじめに	1368
II. 高齢者の疾患の特徴	1368
III. 後期高齢者に対する医療のあり方	1368
IV. 高齢者特有の病態・生理と薬の効果	1369
V. 薬物療法の実際	1372

高齢者

I. はじめに

高齢者医療において薬物療法は最も重要な役割をもつ。高齢者を治療するうえで、どんな疾患であれ、薬物療法の適切な知識をもつことは日常診療において欠かせず、重要な位置づけがなされている。高齢者では生理的機能の低下に加え、さまざまな疾患に対して投薬を受けられる機会が多く、多剤併用となりやすく、その結果有害事象が出やすいため、対象者や薬物そのものについても高齢者医療と薬物の専門的知識が必要である。

高齢者の薬物療法の原則は、高齢患者は個別性が高いため、個々の状況を勘案すること、つまり病態や病状にあわせて投与を決定することが求められる。すなわち腎機能や体重、加齢変化、認知機能、コンプライアンスや家族の協力度も含めた評価が必要であり、医療判断と生活機能の全体像を把握したうえで薬剤適応と優先順位を考慮することが重要となる。また薬剤投与後のモニタリングが必要となる。そのために今後はお薬手帳を中心とした服薬指導や、重複投与の防止の視点が重要である。本項では具体的に高齢者の薬物療法の考え方と処方上の注意点について解説する。

II. 高齢者の疾患の特徴

高齢者は本来65歳以上と定義される。しかしながら高齢者人口が総人口の23%を超え、超高齢社会に突入しつつある現状では、65歳から74歳までの前期高齢者は比較的健康に恵まれ、何らかの形で労働を続ける人々も多くなっている。このような現状を考えると前期高齢者は「高齢者」といえないのかもしれない。また、真の高齢者は75歳以上であるという議論があり、医療費の状態を鑑みても75歳以上の高齢者は虚弱となる確率が高く、適切な方法で対応する必要があると考えられる。実際、75歳以上の多くの後期高齢者では指数関数的に病気が増え、しかも多数の病気や障害をもったまま生活を継続することとなる。この高齢者に対して継続的にどう支援していくかが重要である。

後期高齢者にふさわしい医療の基本的事項の要点を若年者と比較してまとめると、次の1)~3)に述べるような心身の特性がある。

- 1) 加齢に伴う生理的機能の低下により、治療の長期化、複数疾患への罹患（特に慢性疾患）がみられる。
- 2) 多くの高齢者に、症状の軽重は別として、認知症の問題がみられる。
- 3) 後期高齢者は、いずれ避けることができない死を

迎えることとなる。

III. 後期高齢者に対する医療のあり方

1. 医療のポイント

1) 後期高齢者の生活を重視した医療

一般に、療養生活が長引くことなどから、後期高齢者の医療は、高齢者の生活を支える柱の一つとして提供されることが重要である。そのためには、どのような介護・福祉サービスを受けているかを含め、本人の生活や家庭の状況などを踏まえたうえでの医療が求められる。

2) 後期高齢者の尊厳に配慮した医療

自らの意思が明らかな場合には、これをできる限り尊重することはいうまでもないが、認知症などにより自らの意思が明らかでない場合にも、個人として尊重され、人間らしさが保たれた環境において、その人らしい生活が送れるように配慮した医療が求められる。

3) 後期高齢者およびその家族が安心・納得できる医療

いずれ誰もが迎える死を前に、安らかに充実した生活が送れるように、安心して生命を預けられる信頼感のある医療が求められる。

2. 長寿医療に求められるもの

長寿医療とは高齢者を対象とした医療というだけでなく、予防医療や保健・福祉を包括するものである。単なる寿命の延長でなく、認知症や寝たきりにならずに健やかに幸せな状態が望まれる。すなわち個々の高齢者のいわゆる「健康寿命」をのぼし、高齢者のQOLの向上に寄与する全人的、包括的医療のことである。

健康寿命を延長するためにはまず寝たきりを予防することが重要である。つまり寝たきりの主な原因である脳卒中や骨折を減らすことである。そしてひいては成人や小児のころから生活習慣病の予防を行うことが必要である。これを高齢者において実際に実現していくために「高齢者総合診療システム」の構築が必要である。すなわち外来、入院、在宅、介護保険施設を含めたシームレスな総合的アプローチが必要であり、終末期医療まで含めて医療と福祉が連携するシステムが必要である。

■医療・福祉の連携 高齢者医療は急性期のみならず亜急性期から慢性期医療をも幅広く対象とする必要がある。それゆえに時機にあわせた適切な医療と福祉サービスを提供する必要がある。すなわち高齢者の急性期医療は成人の疾患とそれほど変わるものではないが、加齢の

影響を考慮する必要がある。急性期医療は臓器別の専門家でも対応は可能であるが、高齢者では多臓器疾患をもつことが多く、すなわち虚弱であるとか、褥瘡があるとか、寝たきりであるなどの合併症に配慮する必要がある。さらにせん妄や認知症などの精神症状を合併することもまれではない。

生命の危機を脱したとき、重急性期や慢性期の医療や長期ケア、後遺症の治療が必要であり、高齢者の疾患の特徴や社会背景を理解し、診断と治療を行う必要がある。そのために高齢者医療においては社会医学の視点が必要であり、長期ケアをカバーするために福祉との連携が必要であり、社会資源の提供と活用が重要となる。このように高齢者医療においては医療や福祉についての広い知識が求められる。

■高齢者の特性とその理解の必要性 高齢者といっても多様な高齢者があり、社会的にも仕事をもち活動を保っている高齢者から寝たきりの高齢者までさまざまである。ただ基本としてはADL（日常生活動作）、IADL（日常生活関連動作）、認知症（認知機能や判断能力）が問題であり、高齢者の特性を理解するのに最も重要な指標である。また心理的な問題も高齢者をよく理解するためには重要であり、さらにはうつ病や抑うつ状態の有無を判断することも重要である。高齢者に特有の症状や症候を老年症候群という。ここでは老年症候群について詳細は省くが、高齢者にかかわる職種はよく理解する必要がある。中でも認知症、筋力の低下、筋萎縮、拘縮、排泄障害（尿・便失禁）、骨粗鬆症、骨折などについては熟知してほしい症候群である。すなわち高齢者の病気の特徴は多臓器疾患であること、合併症をもちやすいこと、薬剤の副作用が出やすいこと、加齢に伴う生理機能が低下しており、治療に影響を与えること、ターミナルケアも念頭におく必要があることなどである。特に高齢者は自分で意思表示ができない場合も多く、そのために症状や微妙な変化を見つけ、直ちに対応することが必要である。一方で加齢に伴う生理的な変化は一様にすべての生理機能が低下するのではなく、それぞれの器官によって低下する速さや程度が異なるというよい。

■アセスメントとチーム医療 高齢者医療においてこれまでアセスメントとチーム医療が必要であるとされていながら、日本においてこれを構築することはなかなか困難であった。しかし介護保険法では介護支援サービスが規定され、課題分析とサービス計画を立案する過程で、医師だけでなく看護師、理学療法士、作業療法士、臨床心理士、栄養士、ソーシャルワーカーの役割も重要である。チーム医療を行ううえで重要なことはアセスメント方式などの共通言語をもつこと、カンファレンスを定期的に開き、チーム内の意思統一をはかり、それぞれのロールに向かってよいケアを提供することである。

■健康長寿における薬物療法のかかわり 健康寿命と

は寿命から病気や障害をうけた期間をひいた健康を維持した期間をいう。この健康寿命が長いほどよいとされ、健康の指標の一つとなっている。日本人の健康寿命は国際的にも世界トップクラスであり、日本の医療のすぐれた評価指標となっている。健康指標としては健康寿命の長さを比較する方法と、健康高齢者の人口割合をみる方法がある。

そして健康長寿こそがわれわれがめざす目標である。すなわち健やかに長生きすること、満足した、質の高い生活を送るとともに、社会参加し、共生しあう社会を構築することが必要であり、その結果終末期においても満足した老後を全うし、死んでいくときに生に満足した死を迎えることが望ましい。また周囲がよりよい看取りをすることが重要であろう。その過程で薬物療法の有用性がある。

■後期高齢者の外来診療 慢性疾患を有している後期高齢者は複数の疾患を有している者が多く、年齢とともに認知機能が低下している者が多くなる。また合併症の発症および重症化のリスクが高く、結果として介護を必要とする者が多くなる。このような状況と病態を背景に、高齢者を総合的に診ることが求められている。

高齢者を総合的に診ることはすなわち医療において本人の意思や生活にも配慮することである。そのために高齢者の病気の診断治療にとどまらず、生活や社会背景を配慮するための総合評価が必要である。総合評価ではADLにとどまらず、認知機能やQOLの評価を必要とする場合も多い。最後に検査および評価そして本人の意思や希望をもとに病状に応じて必要な検査、薬剤を選択し、診療計画を立案する。図1に外来診療のイメージを示す。また表1に基本的な外来診療のステップを示す。さらに転倒から骨折や、肺炎など高齢患者に確率が高く予想される疾患に配慮し、本人・家族への支援を行う必要がある。また緊急時の病院との連携や他科診療科との連携も十分に行う必要もある。

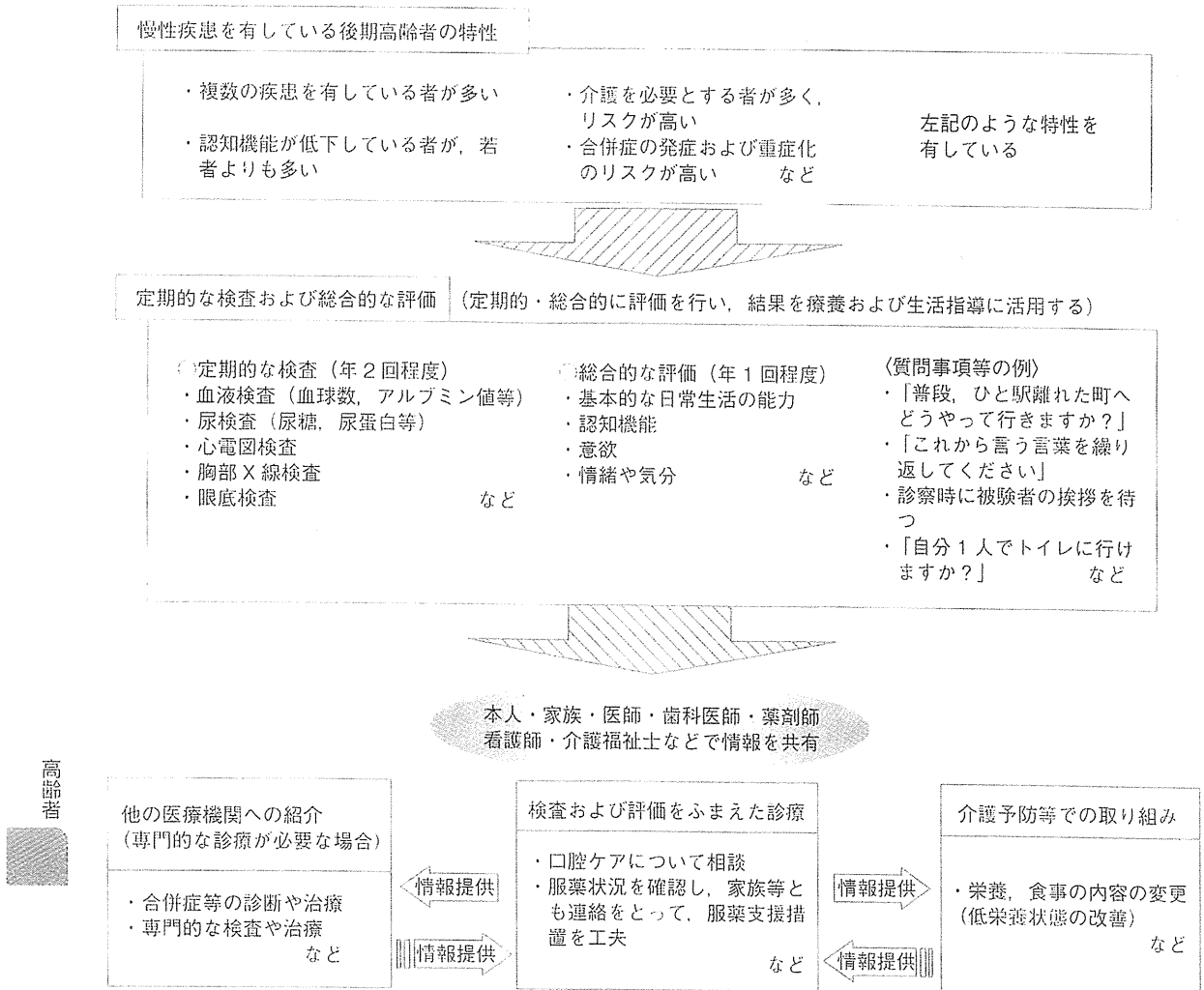
高齢者

IV. 高齢者特有の病態・生理と薬の効果

1. 疾病・病態

高齢者に特有の病気は存在する。加齢とともに増加し、年齢に依存しており、若い人にはあまりみられない病気である。例えば骨粗鬆症や認知症はまれに若い人でもみられるが、ほとんどは高齢者であり、パーキンソン病などでもまれなケースを除けば高齢者である。多くの場合はいくつもの疾患は合併しており、時には治療の優

図1 後期高齢者の外来診療のイメージ



(厚生労働省資料より)

表1 後期高齢患者外来診療のステップ

1. 問診
2. 救急対応の必要性、専門的検査の必要性、入院診療の必要性の有無の判断を行う
3. 総合的評価
4. 一般的検査
5. 診断
6. 医療説明と生活支援そして医療同意
7. 治療
8. フォローアップと慢性期の医療などの必要性の判断

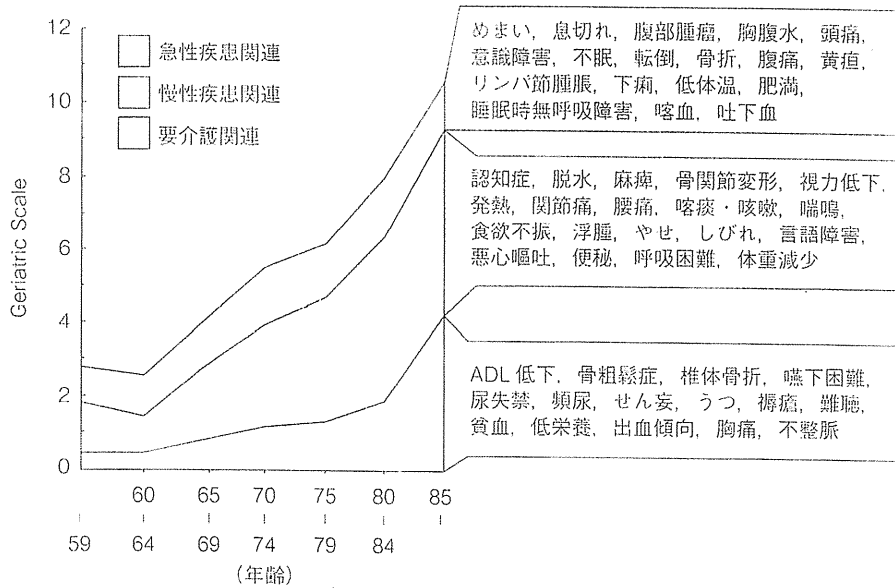
先順位をつけて診療にあたるなど、高齢者を総合的に診ることが求められている。高齢者に多い病気は慢性疾患

であることが多く、時に肺炎や心不全などは急性増悪することがある。

高齢者の病気の症状は感染症があっても発熱しない場合があったりして、症状が非定型である場合がある。症状が時に潜在的でわかりにくい場合もある。

また高齢者では成人ではあまりみられない主な症状、すなわち老年症候群が存在し、主なものは認知症や尿失禁、転倒・骨折である。最近では嚥下障害が大きな問題となっており、経口摂取が困難になった場合の医療やケアが課題となっている。また頻度は低いがかゆみなどさまざまな症状も存在する。また高齢者に多い病気や病態もあり、図2に示す急性疾患関連の症候群は年齢とともに大きくは変化しないが、慢性疾患関連の症候群は65歳以上の前期高齢者から増加し、要介護関連の症候群は

図2 3つの老年症候群



鳥羽研三：老人医療と介護保険をめぐる諸問題—施設介護の問題点。日本老年医学会雑誌，34(12)，981-986，1997より。

75歳以上の後期高齢者で増加する傾向が認められる。

高齢者は個人差が大きく、加齢に伴い全体的にみれば種々の生理的な機能低下をきたす。ただし最近の研究結果では、健常高齢者では心機能や、腎機能は低下しないという報告がみられるようになった。つまり85歳以上の超高齢者になっても身体的にも、精神的にも健康上問題がない高齢者も増えてきているため、一概に高齢者は虚弱であるという考え方はやめるべきであろう。とはいえ10歳代から視力低下や持久力などの機能低下を認めることはよくあることであり、高齢者を対象にした研究や、高齢者の医療や福祉の仕事をする方たちはこのことをよく理解する必要がある。

2. 生理機能

高齢者の生理機能は概ね年齢とともに低下するが、臓器によってその低下のスピードは異なる。腎機能や肝機能の低下は薬物動態に大きな影響を与える。そのほか、免疫機能や内分泌機能の低下なども関係する。しかしとりわけ腎機能は加齢による低下のほか、病的な機能の低下を勘案するべきである。一見腎機能が正常でも、腎糸球体ろ過率は成人の1/2-1/3に低下しているといわれている。薬物を投与する際にはこうしたことを検討しつつ、身長、体重、生理機能の低下、アレルギー歴に注意が必要である。また高齢者には免疫反応の低下、抵抗力の低下、防御反応の低下、適応能力の低下がある。これ

らを考慮して診療にあたる必要がある。

3. 薬物動態

1) 吸収と分布

高齢者の薬物動態を考えるうえで、薬物の吸収をまず考える必要がある。加齢に伴い、消化管の薬物吸収面積の低下、胃内容排泄速度の低下、胃酸分泌の低下、胃酸pHの上昇、消化管の血流低下などがあり、薬物の吸収は若年者より遅延、または低下する可能性が高い。

薬物体内分布に影響を及ぼす最大の要因は生体構成成分である。加齢に伴い臓器の細胞数は減り、細胞内液や体内総水分量が減少する。細胞外液は比率として変わらないが、生体全体の萎縮によって絶対的な容量は減少する。一方、体脂肪は相対的に増加し、脂肪組織と総体液量をひいた残りの組織量であるlean body mass (除脂肪体重)は加齢に伴い減少する。これらの結果としての、加齢に伴う、組織内分布の変化をa)~c)に示す。

- a) 水溶性薬物は体内水分量の減少に伴って生体内分布容量が減り、血中濃度が上昇する。
- b) 脂溶性薬物は脂肪組織の相対的増加に伴って生体内分布容量が大きくなり、脂肪組織への薬物蓄積、作用時間の延長をきたす。
- c) 個体あたりの薬物投与量が同じであると、lean body mass当たりの薬物濃度が増加する。

このような変化により有害事象の増加に働く可能性が

高齢者



高くなる。水溶性薬物の代表としてはアンチヒリンやキニーネがあり、脂溶性薬物の代表としてジアゼパムやリドカインがある。

また、血管内分布を規定する要因として血漿蛋白結合率がある。蛋白結合率が減少し、遊離型が増加すると、組織への移行が増して薬理作用が増強する可能性がある。結合蛋白は主にアルブミンであり、その血中濃度により薬理作用が大きく影響を受ける。

2) 代謝

多くの薬物は肝臓で代謝され、腎臓から排泄される。なかには肝臓から排泄される薬物もあることはいままでの間、肝臓では酸化還元、加水分解、グルクロン酸結合や硫酸結合などの過程がある。薬物の肝臓でのクリアランスは薬物代謝酵素の活性と肝血流量の両方で決定される。加齢に伴い、酵素活性も肝血流量も低下するので薬物肝クリアランスは普通低下する。その結果多くの薬物はクリアランスが低下するため、半減期が延長し、有害事象のリスクが増加する。可能であれば、多くの薬物において血中濃度の測定を行うことが望ましい。

3) 排泄

薬物クリアランスは肝クリアランスと腎クリアランスによる。腎クリアランスは糸球体ろ過率と相関し、内因性クリアランスにより評価される。薬物投与時には常に腎機能の低下に配慮する必要がある。

高齢者

1. 薬物の感受性

加齢に伴い、薬物に対する反応性は低下する。その要因は受容体の感受性の変化によると考えられている。主に薬物受容体は減少するといわれているが、実際には感受性は定量化が困難であり、薬物の投与時の年齢と反応性をみて検討する。

V. 薬物療法の実際

1. 高齢者の薬物療法の考え方

1) 多剤併用と投与禁忌薬の対応

高齢者は合併症が重なり、多剤併用 (polypharmacy) となる場合が多く、4剤以上の多剤投与では有害事象の頻度が急激に上昇することが知られている。また、投与にあたっては薬物の有用性と安全性が問題となる。後期高齢者では少量で有用性を期待し、いかに薬剤数を少なくするか、が安全性の課題となる。高齢者の入院では、入院の原因の3-6%は薬物によるという報告もある。そのために高齢者の多剤併用では5剤以下にすることが推奨されている。

高齢者の薬物投与に関する情報として、海外ではBeersのリストがある(表2)。日本ではこれに準拠して日本老年医学会が作成した「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」があり、高齢者に対して慎重投与を要する薬剤のリストがある。これらの情報が投薬の際の参考資料となる。中止が困難であれば、代替薬を用いるが、変更が困難な場合には慎重に投与することになる。いずれのリストも内容を理解したうえで過少医療とならないようにすることも重要である。Beersのリストは禁止薬のリストであり、実際の診療では、日常的に使用されているものも少なくない。そのため、有害事象を念頭におきながら使用せざるを得ない。使用にあたっては投薬後の症状の変化をみることで、経過を観察することが重要であり、有害事象のリスクがあれば、直ちに中止または減量の判断を行う。こうした判断や経過をとれば投与は可能である。ただし海外でのこうしたデータにはそれぞれの基準があり、学会や製薬会社としても一律禁止ではなく、条件つき使用などのこともあるので、慎重に判断し、対応する必要がある。

2) 高齢者薬物療法の原則

高齢者の薬物療法の原則は、個々の状況を勘案し、総合的に判断することである。つまり病態や病状にあわせて、治療上のメリットとデメリットを考えたうえで投与を決定すべきである。腎機能や体重、加齢変化、認知機能、コンプライアンスや家族も含めた評価が必要である。すなわち医療判断と生活機能の全体像を把握したうえで薬剤適応と優先順位を考えることが重要となる。また開始時の投与量は成人の1/2-1/3が望ましい。表3に高齢者の薬物療法のポイントを示した。また年齢を問わず、薬剤を漫然と投与しないことが重要である。常に効果と副作用を意識しながら、問診を行い、血液検査、診察を行うことが必要である。

当初、さまざまな症状や課題を抱えて来院した初診の患者に対して、老年科医が最も多く行う介入は薬剤を中止することである。高齢者で薬剤を減らすことはメリットが大きい。また高齢者の場合は漫然と長期投与する機会が多いが常に有害事象を念頭におかなければならない(表4)。

3) 治療の優先順位

具体的な投与に際しての注意点として、高齢者はいくつも病気をもちことが挙げられる。これを多病あるいは多臓器不全という。このような場合、生命にかかわる病態から順に治療をする必要がある。時には同時に並行して治療することもあるが、病気の優先順位を念頭におく必要がある。例えば心不全や肺炎など生命に直接かかわる病態から治療し、慢性期の脳梗塞や安定した糖尿病などは心不全、肺炎の治療の後に慎重に治療を行う。

また、合併症の治療も並行して行うことが重要である。食事摂取不能状態、脱水症、重症感染症も緊急入院・

表2 高齢者において特に慎重な投与を要する主な薬物 (Beers のリスト, 一部)

薬効	一般名 (商品名)	主な有害事象
降圧薬	短時間作用型ニフェジピン (アダラートなど)	過降圧
抗不整脈薬	ジソピラミド (リスモダン)	陰性変力作用による心不全, 抗コリン作用
抗血小板薬	チクロピジン (ハナルジン)	顆粒球減少症, 血小板減少, 出血傾向
ベンゾジアゼピン系睡眠薬	トリアゾラム (ハルシオン)	健忘症状
抗不安薬	アミトリプチリンなどの三環系抗うつ薬 (トリプタノールなど)	抗コリン作用, 起立性低血圧, QT 延長
抗精神病薬	ハロペリドール (セレネースなど) スルピリド (ドグマチール)	錐体外路症状, 遅発性ジスキネジア
甲状腺ホルモン	乾燥甲状腺末 (チラーヂン)	心刺激作用, ほか

表3 高齢者の薬物療法のポイント

1. 処方薬剤数を最小限にする
2. 服用法を簡便にする
3. 処方計画に基づき, 目標を設定して処方する
4. 生理機能に配慮して処方する
5. 必要に応じて臨床検査を行う
6. 定期的に処方を見直す
7. 新規の症状がでた場合には有害事象を疑う

治療の対象となりうる。また糖尿病などの治療マネジメントでは、慢性期の血糖降下薬やインスリンによる治療を行うか、高齢者では食事指導が守られない場合があること、退院後の治療の継続、内服ができないときのインスリン治療、インスリン治療が安全に継続できない環境などが問題となることもある。

2. 高齢者薬物療法と有害事象

先にも述べたが老年科医が入院時において最も多く行う医療介入は薬剤を中止することである。高齢者では多剤になればなるほど、有害事象が増加することが知られている。そのために1-5剤程度に併用薬剤を減らすことはメリットが大きい。医師は常に薬剤数を減らせるか検討することが必要である。高齢者の場合は漫然と長期投与する機会が多いが、常に有害事象を念頭においておくことである (表1)。

有害事象の典型例は悪性症候群である。悪性症候群は抗精神病薬投与中に原因不明の高熱、意識障害、筋強剛、振戦、発汗、血清CKの上昇などを伴う症候群であり、こうした症状の合併があれば本症を直ちに疑い、薬剤を中止するとともに、点滴で脱水や電解質異常を補正

表4 高齢者において常に有害事象を意識しておくべき薬剤

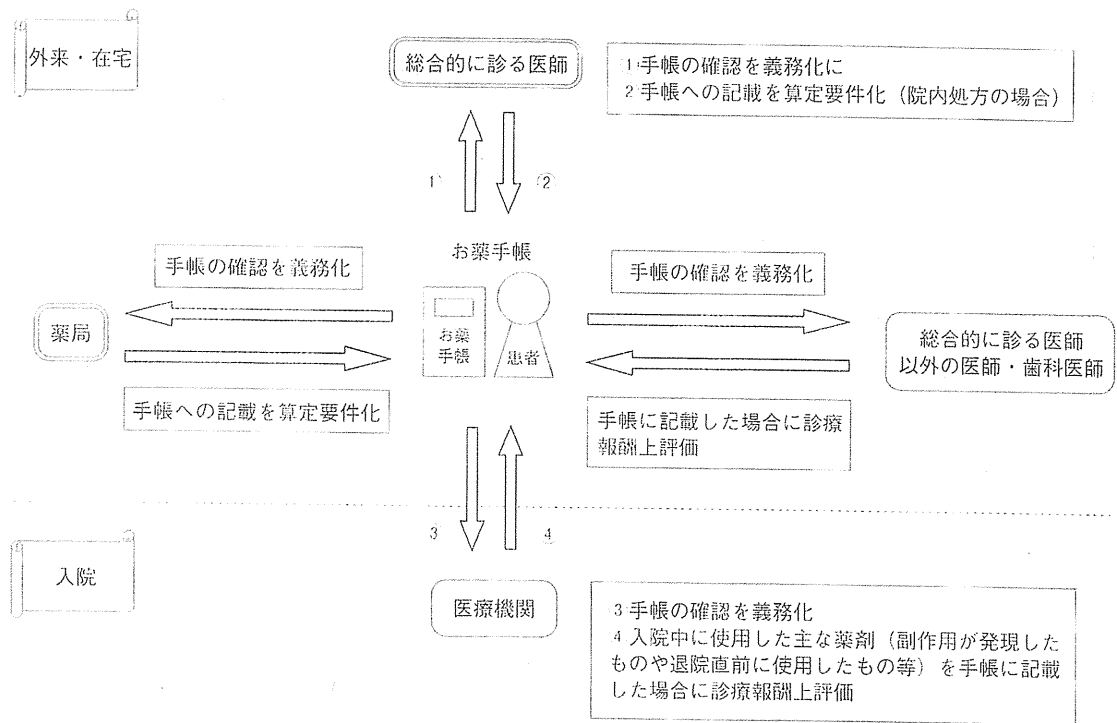
薬剤	有害事象
強心配糖体	ジギタリス中毒
降圧薬	低血圧, 転倒
利尿薬	尿失禁, 脱水, 電解質異常
経口抗凝固薬	出血
糖尿病治療薬	低血糖
甲状腺ホルモン	狭心症
非ステロイド性消炎鎮痛薬	消化性潰瘍
抗精神病薬	認知機能障害, 錐体外路症状
抗うつ薬	抗コリン作用 (便秘, 口渇, 排尿障害)
抗不安薬, 睡眠薬	転倒・骨折, 傾眠傾向, 嚥下障害
抗生物質	腎機能障害

高齢者

する治療を行う。またパーキンソン病治療薬の突然の服薬中断により悪性症候群が出現する場合がある。横紋筋融解、急性腎不全を併発し、死に至ることもある。

そのほか有害事象で頻度が高いのは胃腸障害や肝障害、薬疹である。ほかにもめまいや、低血圧症、頭痛、腎不全などさまざまな有害事象がある。有害事象はまずは可能な限り減少させることが重要である。そのためには薬剤の知識が必要である。そして高齢患者の個々の条件を勘案することが重要である。

図3 お薬手帳の活用による重複投与等の防止



(厚生労働省資料による)

高齢者

3. 服薬管理とコンプライアンス

1) 服薬管理

服薬管理の基本は、重複投与を減らすこと、必要最小限の薬の使用をすること、服用法をできる限り簡便にすること、有害事象について事前に説明し、注意を払うこと、少量投与から始めること、体重に配慮すること、腎機能、薬疹に注意を払うことなどである。また、一包化することは非常に有用である。

また現状では複数の医療機関を受診し、重複投与や相互作用の問題が起こりやすい状況にあることも少なくない。その点ではお薬手帳の利用が有用で、処方計画に基づき、目標を設定して処方するためにも大きな意義がある(図3)。定期的に効果や有害事象について配慮し、時には血液検査を行い、肝障害、貧血や血小板への影響も考えておくべきである。

薬剤による胃潰瘍なども複数の医療機関を受診していると発見が遅れることもある。

今後は後期高齢者を総合的に診る医師が薬の総合的バランスを考えて診療にあたる必要があるだろう。

2) 服薬指導

薬剤師が高齢者に服薬指導を行っても、難聴や視力低下のほか認知機能の低下、判断力の低下などにより思ったように効果がみられないことがある。大量の残薬を抱えていることもまれではない。服薬支援は薬剤師が行う場合が多いが、まずは相手のことを知り、相手にあわせた、わかりやすい支援を行う必要がある。そのために薬剤の写真を添付したり、カレンダーに貼り付けて服用の状況をわかりやすくすることなどが有効な場合がある。

お薬手帳の利用も有効である。いつからどんな薬を飲んでいるのかが、誰にもわかりやすく、服薬コンプライアンスの向上にも有用である。医師も薬剤師も繰り返し服薬内容や予想される有害事象の説明を行うとよい。

4. 領域別の薬物療法とその注意

1) 漢方療法

高齢者の漢方療法は長い歴史があり、慢性疾患や未病に対して有用性がある。歴史的に煎じ薬や膏薬などが伝統的に使われてきており、また漢方薬や鍼灸治療に対する信頼も大きい。西洋医学による治療に限界があるときや、慢性疾患や不定愁訴などがあるときには漢方薬が使

用されることも多い。漢方薬は代替医療の1つであり、自然治癒力を高め、予防医学の観点からも注目されている。

■漢方療法の意義と有用性 高齢者では多臓器の疾患が多く、1人で多くの疾患を有するという特徴がある。したがって西洋薬を投与する場合には薬剤が多くなる。一方、漢方薬は1つの方剤が多くの薬効をもっているために、投与する薬剤が少なくすむという意義がある。また高齢者では個人差が大きいという特徴があり、個々の患者への配慮を行い、証に応じて方剤を決める漢方療法は利点が多い。

高齢者の疾患では慢性疾患が多く、薬剤の投与期間が長いという特徴がある。漢方薬は一般に薬効が緩徐であり、有害事象が少ないのでこれも利点の1つとなりうる。さらに高齢者では生体防御機能が低下しており、治療が難しいという特徴がある。このような場合、漢方薬には免疫賦活作用をもつ薬剤もあるので、高齢者には有用である。さらに診断がつかないが、訴えが強い場合も有用なことがある。肝炎、肝硬変、糖尿病性神経障害、排尿障害、老人性皮膚癢症など、漢方ならではの有用性がみられる場合もある。また抗癌剤やステロイドなどの西洋薬の副作用を防止したり、軽減する作用や薬剤性肝障害などに対する効果もみられる。最近では認知症のBPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia) に対し抑肝散の有効性が示されている。

2) 精神疾患の治療薬

中枢神経系の薬剤は高齢者において慎重に投与する必要がある。薬剤による眠気やふらつき、ろれつ不全などの結果、転倒・骨折や誤嚥性肺炎など重大な有害事象をきたすこともまれではないからである。そのために睡眠薬や抗精神病薬などは少量の投与から開始し、効果を慎重に観察する必要がある。本人や家族に予想される症状を説明することが肝要である。すぐに効果や副作用がでる場合もあるし、効果が遅れてでる場合もある。3か月に1回程度は薬の効果について評価をするとよい。長期的に漫然と投与した場合、錐体外路障害などが現れ、パーキンソン病と誤診され、さらにパーキンソン病治療薬が追加投与される場合も時に経験される。困りはてて神経内科を紹介されると、薬剤性のパーキンソン症候群が指摘される場合がある。

薬剤は有用である一方、有害でもある。その効果を期待すると同時に有害事象の発現に注意し、その頻度を減らす努力を行い、発現してもその作用を小さくするような対応が必要であろう。

■投与量の調整 抗精神病薬を使用するときには症状指向型で有害事象を減らす目的で、少量で探り、定期的に症状の変動を観察する。家族や介護者に観察を依頼し、必要があれば、記録を依頼する。消化器症状を中心に日中の眠気や嚥下障害の有無に注意する。その後目的

とする症状の変化に注意しつつ、投与量を増減する。これが高齢者ではより鋭敏に効果と有害事象のバランスを構築することにつながり、投与後も定期的に調整する必要がある。

■中止のタイミングと注意 比較的長期的に継続するが、症状が消失すれば中止可能である。また肺炎やその他の合併症で経口摂取が困難になったときにも中止する。有害事象がでて、やむなく中止することもある。こうした場合にはいったん中止した後、別のタイプの薬剤に変更することもある。

いずれにしても高齢者の薬物療法は慎重にメリットとデメリットを考えて行う必要がある。

3) 神経系の治療薬

■アルツハイマー型認知症治療薬 アルツハイマー型認知症の治療薬としてのドネペジル塩酸塩(アリセプト)は基本的薬剤といってよく、海外でも最も使用されている。30-40%程度の有効率であり、早期に治療開始することが重要である。安全性も比較的高いといえる。3mg錠から開始するが、常用量は5mgである。高度の場合には10mgに増量する。ガラントミン(レミニール)はコリンエステラーゼ阻害薬であるが、長期の投与において特に有効性が示されている。また75歳以上の高齢者や脳血管障害を合併しているようなケースはガラントミンの適応があるとされている。リバスタグミン(イクセロン、リバスタッチ)はパッチ剤として商品化されている。薬物アドヒアランスがよいとされており、初期のアルツハイマー型認知症に対して、外出や家電製品を利用することなどに有用性が示されたデータもあり、初期に利用するとよい可能性がある。しかしながら副作用として接触性皮膚炎には注意が必要である。

メマンチン(メマリー)はN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体拮抗作用をもつ薬剤である。メマンチンは、細胞内への過剰なCa²⁺流入を防ぐことで、神経細胞を保護する。また、シナプティックノイズを抑えることで、認知機能障害や学習機能障害の悪化を防ぐ。中等度-高度AD患者に適応をもつ同剤について、基本的にはAChE阻害薬との併用で使用されることが多い。副作用としてめまい、便秘、傾眠に注意する。

■神経系治療薬の有害事象 せん妄や一過性の意識障害がある。高齢者ではせん妄をきたしやすく、術後や夜間せん妄もきたしやすいため、常に薬剤の評価を行うべきである。

せん妄の治療薬としては抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬、コリン作動薬、ビタミン薬、麻薬性鎮痛薬などがある。

■高齢者でせん妄をきたしやすい薬剤 抗コリン薬、催眠・鎮静薬、抗不安薬、H₂遮断薬、抗パーキンソン病薬、麻薬などのほか、市販の総合感冒薬、胃腸薬もある。

■めまいの治療薬とめまいをきたす薬剤 めまいの治療には注射では7%炭酸水素ナトリウム（メイロン）が用いられ、内服ではベタヒスチンメシル酸塩（メリスロン）、ジフェニドール塩酸塩（セフアドール）などがある。

また、めまいをきたす可能性がある薬剤としては脳血管障害治療薬、脳循環改善薬、脳代謝改善薬、抗ヒスタミン薬、浸透圧利尿薬、抗不安薬などがある。

■転倒をきたしやすい薬剤 抗うつ薬、鎮静薬、筋弛緩薬、非ステロイド性抗炎症薬、血管拡張薬などがある。この種の薬剤を高齢者に使用する場合には慎重に行い、継続的にモニタリングが必要である。

4) 循環器疾患の治療薬

循環器系の薬剤も高齢者では効果が強く現れる場合、有害事象が現れやすい場合もあり、少量から投与することがポイントである。高血圧症に対して降圧薬を投与した場合に、逆に血圧が降下しすぎ、ふらつき、めまい、転倒することがある。これも降圧薬を減量するか、種類を変更する必要がある。また薬剤投与後に徐脈になることもある。

5) 消化器疾患の治療薬

消化器系の薬剤は比較的高齢者にも利用しやすい。しかしながら十二指腸潰瘍にスルピリドを長期に投与すると難体外路症状が現れる場合がある。意外に気づかない有害事象もある。

6) 呼吸器疾患の治療薬

慢性疾患や急性疾患の治療があり、感染症に対する抗菌薬の使用に注意する。イミペネム・シラスタチン（チエナム）においてはけいれんに注意する。エリスロマイシン（エリスロシン）が慢性気管支炎の再燃を減らし、症状を改善することが知られている。

7) 内分泌系の治療薬

高齢者の糖尿病の治療ガイドライン（科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010、日本糖尿病学会・

編）があり参考となるが、老々介護や視力低下、認知症を原因としてインスリンの自己注射や、注射そのものが実施できない状況がうまれることがある。その治療にあたっては、医療そのものの問題でなく、認知機能や、家族・社会的背景を総合的に判断する必要がある。また介護施設では十分な医療対応ができない場合があり、インスリン注射が利用できないこともある。

8) 血液疾患の治療

高齢者の貧血では鉄欠乏性貧血の頻度が高く、鉄剤の投与を行う。しかしながら食欲不振などの有害事象が起こることもあるので、注意する。また漫然と投与していると、有害事象が起こりやすく原因の精査が必要である。黒色便をタール便と誤ることがある。悪性腫瘍での輸血は適応を考え慎重に行う。

9) 高齢者で使用を控える薬剤

欧米ではADLの低下した虚弱高齢者を対象に「高齢者では使用を控えるべき薬物のリスト」が作成されている。このリストは高齢者で特に有害事象がやすく、有効性で他の薬剤に劣るといった観点から選ばれている。すなわちリストにある薬剤を選択する際には、禁止というより、現実使用されたり、必要な薬剤もあり、このリストは慎重投与薬として考えたい。

■ 文献 ■

- 1) 日本老年医学会・編集：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005、メジカルビュー社、2005。
- 2) 大内尉義、他・編集：日常診療に活かす老年病ガイドブック2 高齢者の薬の使い方、メジカルビュー社、2005。
- 3) 平井俊策・監修、竹内正・編集：老年者薬物療法ハンドブック、メディカルサイエンスインターナショナル、1992。
- 4) 遠藤英俊・著：高齢者総合診療ガイド、七ほう、2008。
- 5) 今井博久：高齢者は避けてほしい薬のリスト、国立保健医療科学院疫学部（<http://www.niph.go.jp/soshiki/ekigaku/>）

Relationship between Atrophy of the Medial Temporal Areas and Cognitive Functions in Elderly Adults with Mild Cognitive Impairment

Hiroyuki Shimada^a Takashi Kato^b Kengo Ito^b Hyuma Makizako^a
Takehiko Doi^a Daisuke Yoshida^a Hiroshi Shimokata^c Yukihiko Washimi^d
Hidetoshi Endo^e Takao Suzuki^f

^aSection for Health Promotion, Department of Health and Medical Care, ^bLaboratory of Imaging Diagnosis and Technology, Department of Clinical and Experimental Neuroimaging, ^cDepartment for Development of Preventive Medicine, Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, ^dDepartment of Cognitive Disorders, ^eDepartment of Comprehensive Geriatric Medicine, Hospital of National Center for Geriatrics and Gerontology, and ^fResearch Institute, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan

Key Words

Entorhinal cortex · VSRAD · Voxel-based morphometry · Wechsler Memory Scale · Stroop test

Abstract

Aim: The current study sought to determine which types of cognitive function are related to atrophy of the bilateral medial temporal areas including the entorhinal cortex (MTA-ERC) in elderly adults. **Methods:** The subjects were 96 elderly adults (mean age 75.3 years) with mild cognitive impairment. Subjects underwent Wechsler Memory Scale-Revised, logical memory I and II (WMS-R, LM I and II), Rey complex figure retention tests after 3 and 30 min (RCF-3 min and RCF-30 min), digit span backward (DSB), digit symbol-coding (DSC), Stroop Color and Word Test-Interference List (SCWT-IL) as well as magnetic resonance imaging (MRI) and were divided into elderly adults without or with mild to moderate MTA-ERC atrophy, and those with severe atrophy. **Results:** In all subjects, MTA-ERC atrophy showed significant relationships with age ($r = 0.43$), education ($r = -0.25$), WMS-R, LM I ($r = -0.21$), DSC ($r = -0.32$), and SCWT-IL ($r = 0.32$). The mild to moderate atrophy group showed significant relationships between MTA-ERC atrophy and age ($r = 0.34$), DSC ($r = -0.28$),

and SCWT-IL ($r = 0.25$). In contrast, in the severe atrophy group, MTA-ERC atrophy was correlated significantly with RCF-3 min ($r = -0.70$) and RCF-30 min ($r = -0.74$). The linear regression model included demographic variables and cognitive tests; two variables to survive the step-wise analysis were age ($\beta = 0.374$) and SCWT-IL ($\beta = 0.247$) in all subjects. Age ($\beta = 0.301$), and RCF-30 min ($\beta = -0.521$) and age ($\beta = 0.460$) remained as a significant variable in the mild to moderate atrophy and severe atrophy groups, respectively. **Conclusion:** Executive function tests such as SCWT-IL may be useful as a screening tool to identify mild to moderate MTA-ERC atrophy and a decline in the RCF test may suggest severe MTA-ERC atrophy in elderly adults with MCI.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

Introduction

There is increasing evidence for baseline structural magnetic resonance imaging (MRI) correlates of cognitive impairment in elderly adults exhibiting mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) [1–4]. To date, the most reliable and well-documented finding is an association between impaired memory ability

and medial temporal lobe atrophy, which is particularly robust in the hippocampus and entorhinal cortex (ERC) [5]. Several studies have reported that hippocampal and ERC atrophy can predict conversion to AD [6–9], as well as memory decline in MCI and AD [10, 11]. Although memory deficits constitute the hallmark feature of MCI, many patients exhibit deficits in other cognitive domains, such as mild anomia [12, 13], reductions in semantic fluency [14] and executive dysfunction, characterized by impaired working memory, inhibition, set-shifting, and phonemic fluency [15, 16]. The pathological hallmarks of AD (e.g. neurofibrillary tangles and senile plaques) have been found in the ERC in the earliest phase of disease, leading to an overall neuronal loss of 32% compared with control subjects [17]. An MRI investigation of the ERC reported a 37% decrease in patients who went on to develop AD, in comparison with control subjects [18]. These findings indicate that a strong relationship exists between *in vivo* measures of ERC atrophy in the early stages of AD.

The region of interest (ROI) method and more automated methods such as voxel-based morphometry (VBM) are the most common MR analysis techniques used for examining brain atrophy. Automated analytical methods such as VBM enable objective examination of anatomical group differences in controls, MCI patients, and AD patients across the whole brain. With this statistical parametric mapping technique, researchers are able to evaluate group differences in gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid (CSF) volume with high spatial resolution. Whole-brain VBM has the important advantage of not requiring *a priori* assumptions about the size, location, or shape of the brain ROI(s). Furthermore, VBM allows the quantification of brain changes that are not easily revealed by visual inspection, such as atrophy that is not fully encompassed by sulcal boundaries between structures.

Recent research has led to the development of a voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD), which enables the examination of atrophy of the bilateral medial temporal areas including the entorhinal cortex (MTA-ERC) using VBM [19–21]. The VSRAD has been shown to achieve high accuracy (87.8%) in discriminating patients in the very early stages of AD with MCI from normal control subjects using Z-scores [21]. Atrophy of the MTA-ERC was indicated by VSRAD to exhibit a clear functional relationship with blood flow changes in the hippocampus, thalamus and temporal lobe, which were suggested to be closely related to inter-regional anatomical and physiological connections [22]. In cognitive function, Nagata et al. [23] reported that Z-

scores of the VSRAD was associated with executive function, although there was no relationship between Z-scores and memory function which was assessed by the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the amnesic MCI and early AD patients. These authors suggested that detailed examination such as the Wechsler Memory Scale was required to reveal the relationship between MTA atrophy and memory function. Moreover, it is currently unclear which aspects of cognitive function including memory and executive function are related to the atrophy of the MTA-ERC identified by VSRAD in elderly adults with MCI.

In the current study, we measured volumetric MRI and performance in a range of cognitive domains, including logical memory, visual memory, working memory, processing speed, and executive function in elderly adults with MCI. Overall, we sought to determine which aspects of cognitive performance were associated with MTA-ERC atrophy in elderly adults with MCI.

Methods

Subjects

Subjects in this study were recruited from two volunteer databases ($n = 1,543$), which included elderly individuals (65 years and over) selected either by random sampling, or when they attended a medical check-up in Obu, Japan. 528 prospective subjects with a Clinical Dementia Rating (CDR) of 0.5, or who complained of memory impairment, were recruited in the first eligibility assessments. 165 subjects responded to the second eligibility assessments, and 125 out of 165 subjects completed the neuropsychological tests which included language and memory tests, attention and executive function tests, clinical diagnosis, activities of daily living (ADL), educational level, and MRI scanning. Out of 125 subjects, 25 were excluded and the remaining 100 subjects met definition of MCI using Petersen criteria [24]. All MCI subjects had objective impairments in either episodic memory and/or executive functioning at least 1.5 standard deviations below the age-adjusted mean for at least one of the neuropsychological tests. Final classification of subjects was based on the above factors and consensus of a team of neuroscientists. Exclusion criteria included CDR 0, or 1–3, a history of neurological, psychiatric, and cardiac disorders or other severe health issues, use of donepezil, impairments in basic ADL, and participation in other research projects. 96 elderly adults remained after these exclusions (mean age 75.3 ± 6.8 years, range 65–93, men $n = 48$, 50%), and were included in the final analysis. Table 1 shows the characteristics of the subjects.

The purpose, nature, and potential risks of the experiments were fully explained to subjects. All subjects gave written, informed consent before participating in the study. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the National Center for Geriatrics and Gerontology.

Table 1. Characteristics of subjects (mean \pm SD)

Age, years	75.3 \pm 6.8
Male, %	50
Education, years	10.6 \pm 2.5
Body mass index	23.0 \pm 3.1
Cognitive functions	
MMSE, points	26.5 \pm 2.5
WMS-R, LM I, points	14.4 \pm 7.1
WMS-R, LM II, points	10.0 \pm 7.4
RCF-3 min, points	15.5 \pm 6.3
RCF-30 min, points	14.9 \pm 6.7
DSB, points	5.2 \pm 1.6
DSC, points	46.1 \pm 15.9
SCWT-IL, s	21.1 \pm 17.2
Medication, yes, %	
Hypertension	44.8
Heart disease	5.2
Diabetes mellitus or hyperlipidemia	20.9
Total number \pm SD	2.3 \pm 2.1

WMS-R, LM = Wechsler Memory Scale-Revised, Logical Memory; RCF = Rey complex figure retention test; DSB = digit span backward; DSC = digit symbol coding; SCWT-IL = Stroop Color and Word Test-Interference List.

MRI

MRI was performed with a 1.5-T system (Magnetom Avanto; Siemens, Germany). Three-dimensional volumetric acquisition with a T₁-weighted gradient echo sequence was then used to produce a gapless series of thin sagittal sections using a magnetization preparation rapid-acquisition gradient-echo sequence (repetition time 1,700 ms, echo time 4.0 ms, flip angle 15°, acquisition matrix 256 \times 256, 1.3 mm slice thickness).

The MRI images acquired from the subjects were formatted to gapless, transaxial images, followed by extraction of the gray matter images using SPM2. Anatomical standardization was used to fit each individual brain to the standard template MRIs in the common coordinate system of the MNI T₁ MRI template [25, 26]. The segmented gray matter images were then subjected to affine and non-linear standardization using a template of prior gray matter.

The anatomically standardized gray matter images were then smoothed again using an isotropic Gaussian kernel 12 mm in full width at half maximum, to determine the partial volume effect and create a spectrum of gray matter intensities. Gray matter intensities were equivalent to the weighted average of gray matter voxels located in the volume fixed by the smoothing kernel. Regional intensity was considered equivalent to gray matter concentration. We compared the gray matter image of each patient with the mean and standard deviation (SD) of gray matter images of healthy volunteers using voxel-by-voxel Z-score analysis. In the final step, the Z-score was calculated according to the following equation: (Z-score = ((control mean) - (individual value))/control SD). The Z-score thus reflected the degree of atrophy in bilateral MTA-ERC. Higher Z-scores indicated clearer MTA-ERC atrophy.

Cognitive Tests

Speech therapists conducted all of the memory tests, and a speech therapist recalculated all of the results. The Wechsler Memory Scale-Revised, logical memory I and II (WMS-R, LM I and II) [27], Rey complex figure retention tests after 3 and 30 min (RCF-3 min and RCF-30 min), digit span backward (DSB) and digit symbol-coding (DSC) subset of the Wechsler Adult Intelligence Scale III [28], and Stroop Color and Word Test-Interference List (SCWT-IL) [29] were included as cognitive tests.

Modified versions of the logical memory subtest from the WMS-R and RCF were used to assess logical and visual memory ability, respectively. In the WMS-R, two short stories (story a and b) were read aloud to the subject, who was instructed to recall details of the stories immediately (LM I) and after 30 min (LM II) [27]. We calculated the total score, i.e. sum score of story a and b, of WMS-R in LM I and LM II. In the RCF, subjects were requested to copy the RCF figure (construction ability) and reproduce it after 3- and 30-min delays. One rater independently scored the RCF using the system described by Osterrieth and Rey [30] and translated by Corwin and Bylsma [31]. DSB and DSC were used to assess working memory and processing speed, respectively. DSB required subjects to repeat a series of verbally presented digits of increasing length in backward order. In the DSC, subjects copied symbols that are paired with numbers. Using the key provided at the top of the exercise form, the participant drew the symbol under the corresponding number. The score of DSC was the number of correct symbols drawn within 120 s. In the SCWT-IL as a test of executive function, subjects were presented with a series of color words. Our test version consisted of two subtasks. The first subtask showed color words in random order (red, blue, yellow, green) printed in black ink. The second subtask contains color words printed in an incongruous ink color, for example, the word *yellow* printed in red ink. The subjects were instructed to read the words and name the ink color of the printed words as quickly and as accurately as possible in the two subsequent subtasks. The score was measured as the total time taken to complete the task with 24 words [32]. The time limit to complete a subtask was set at 120 s. An interference measure was calculated by subtracting the average time needed to complete the first subtask from the time needed to complete the second subtask.

Analysis

The relationships between atrophy of the MTA-ERC and cognitive measurements were examined with Pearson correlations. The independent associations between MTA-ERC atrophy and cognitive ability with each demographic (i.e. sex, age, and educational level) and diagnosis (aMCI and non-aMCI) variables were tested using a linear regression model with a step-wise analysis. To examine differences in MTA-ERC atrophy level, subjects were divided into the following two groups according to the Z-score: (1) mild to moderate atrophy group (Z-score: 0–1.99) and (2) severe atrophy group (Z-score: 2.00 and over) in the MTA-ERC, according to the results of the VSRAD [23]. Pearson correlations and the linear regression model with a step-wise analysis were used to examine the relationships between MTA-ERC atrophy and cognitive tests in each group. SPSS 18.0 software (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) was used for all data management and statistical analysis. The statistical threshold was set at a $p < 0.05$.

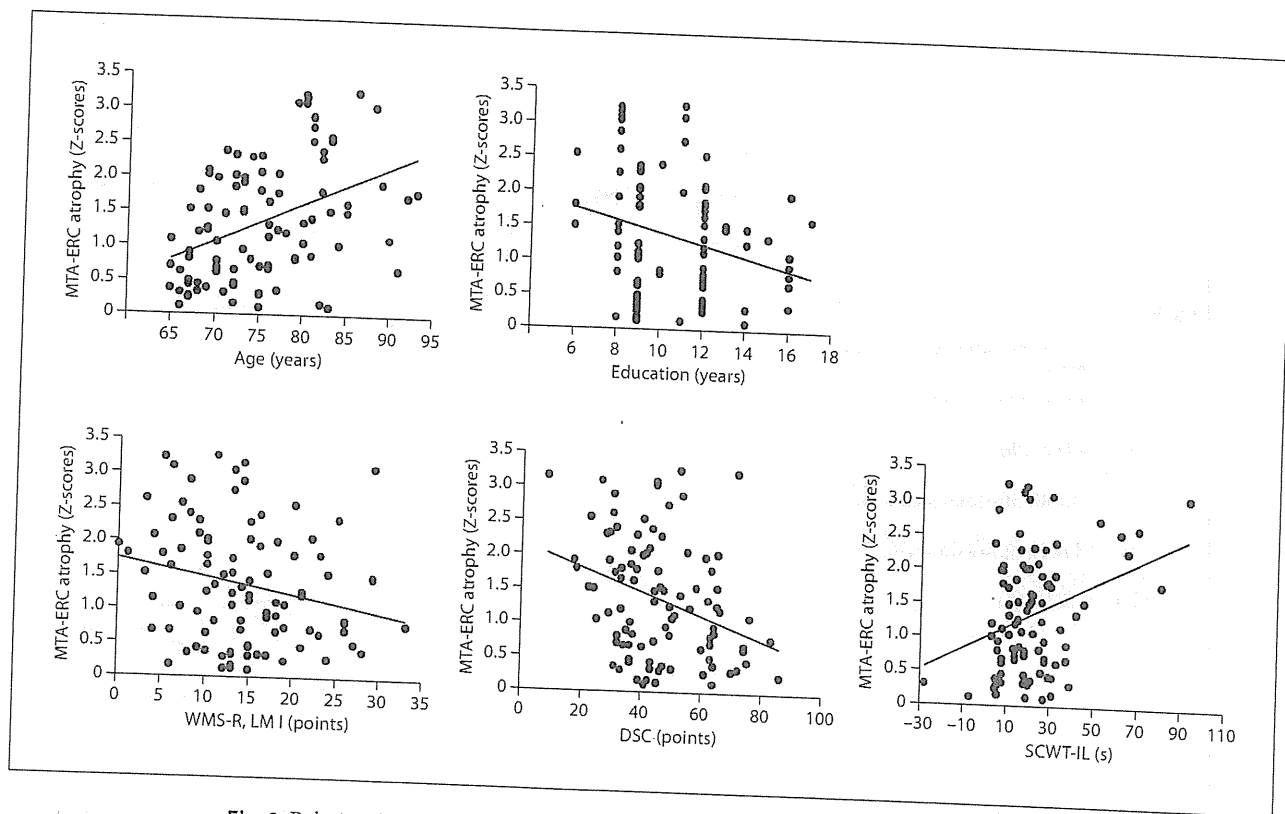


Fig. 1. Relationship between the Z-score of MTA-ERC and age, education, and cognitive test scores. MTA-ERC atrophy was correlated significantly with age ($r = 0.43$, $p < 0.001$), educational level ($r = -0.25$, $p = 0.012$), WMS-R, LM I ($r = -0.21$, $p = 0.040$), DSC ($r = -0.32$, $p = 0.002$), and SCWT-IL ($r = 0.32$, $p = 0.002$).

Table 2. Pearson correlation coefficients between MTA-ERC atrophy and age, educational level, and cognitive measurements

	All subjects (n = 96)		Mild to moderate atrophy group (n = 72)		Severe atrophy group (n = 24)	
	r	p value	r	p value	r	p value
Age	0.43	<0.001	0.34	0.003	0.71	<0.001
Education	-0.25	0.012	0.01	0.921	-0.26	0.224
WMS-R, LM I	-0.21	0.040	-0.17	0.155	-0.06	0.774
WMS-R, LM II	-0.09	0.370	0.03	0.812	-0.22	0.308
RCF-3 min	-0.16	0.119	-0.10	0.396	-0.70	<0.001
RCF-30 min	-0.13	0.201	-0.11	0.386	-0.74	<0.001
DSB	-0.15	0.134	-0.12	0.298	-0.14	0.511
DSC	-0.32	0.002	-0.28	0.016	-0.05	0.825
SCWT-IL	0.32	0.002	0.25	0.031	0.18	0.404

For abbreviations, see table 1.

Fig. 2. Relationship between the Z-score of MTA-ERC and processing speed and executive function in the mild to moderate atrophy and severe atrophy groups. The upper panel shows scatter plots between MTA-ERC atrophy and DSC and the lower panel shows scatter plots between MTA-ERC atrophy and SCWT-IL. Correlations of the mild and moderate and severe atrophy groups are shown in panels **a** and **b**, respectively. MTA-ERC atrophy was correlated significantly with DSC ($r = -0.28$, $p = 0.016$) and SCWT-IL ($r = 0.25$, $p = 0.031$) in the mild and moderate atrophy group.

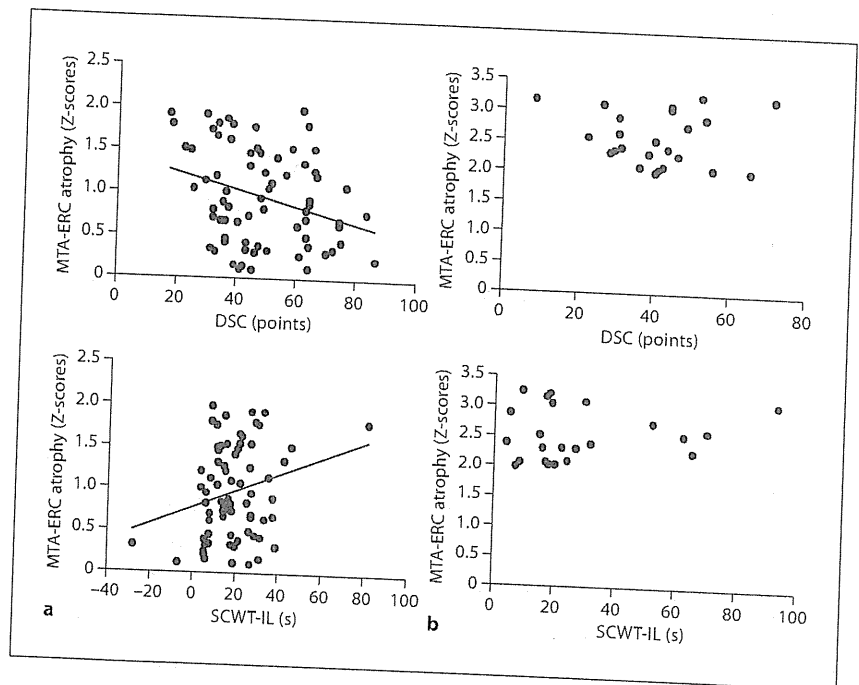


Table 3. Multivariate regression analysis between MTA-ERC atrophy and age, educational level, and cognitive measurements

	β	t value	p value	R^2
All subjects				
Age	0.374	4.0	<0.001	0.236
SCWT-IL	0.247	2.6	0.01	
Mild to moderate atrophy group				
Age	0.301	2.6	0.011	0.091
Severe atrophy group				
RCF-30 min	-0.521	-3.8	0.001	0.706
Age	0.460	3.4	0.003	

For abbreviations, see table 1.

Results

In all subjects, Z-score showed significant relationships with age ($r = 0.43$, $p < 0.001$), education ($r = -0.25$, $p = 0.012$), WMS-R, LM I ($r = -0.21$, $p = 0.040$), DSC ($r = -0.32$, $p = 0.002$), and SCWT-IL ($r = 0.32$, $p = 0.002$) (fig. 1; table 2). There were no significant relationships between Z-score and WMS-R, LM II, RCF-3 min, RCF-30 min, and DSB (table 2). In linear regression model, two variables to survive the step-wise analysis were age ($\beta =$

0.374 , $p < 0.001$) and SCWT-IL ($\beta = 0.247$, $p < 0.010$) (table 3).

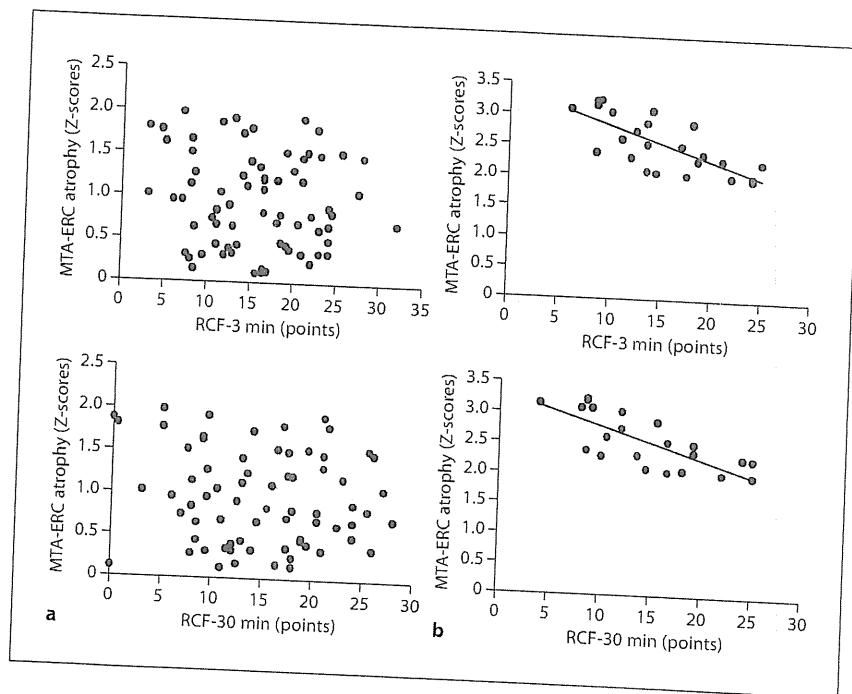
Of the 96 MCI elderly adults tested, the mild to moderate atrophy and severe atrophy groups included 72 (75%) and 24 (25%) subjects, respectively. In the Pearson correlation analysis, the mild to moderate atrophy group showed significant relationships between Z-score and age ($r = 0.34$, $p = 0.003$), DSC ($r = -0.28$, $p = 0.016$), and SCWT-IL ($r = 0.25$, $p = 0.031$) (fig. 2; table 2). In contrast, Z-scores were correlated significantly with RCF-3 min ($r = -0.70$, $p < 0.001$) and RCF-30 min ($r = -0.74$, $p < 0.001$) in the severe atrophy group (fig. 3; table 2).

A multivariate regression model indicated that age ($\beta = 0.301$, $p = 0.011$) remained as the only significant variable in the mild to moderate atrophy group (table 3). DSC and SCWT-IL did not reach significance in this group. In the severe atrophy group, two variables to survive the step-wise analysis were RCF-30 min ($\beta = -0.521$, $p = 0.001$) and age ($\beta = 0.460$, $p = 0.003$) (table 3).

Discussion

It is well established that structures in the medial temporal lobe, particularly the hippocampus and ERC, are essential for normal memory function [33]. There is evi-

Fig. 3. Relationship between the Z-score of MTA-ERC and Rey complex figure retention test in mild to moderate atrophy and severe atrophy groups. The upper panel shows scatter plots between MTA-ERC atrophy and RCF-3 min and the lower panel shows scatter plots between MTA-ERC atrophy and RCF-30 min. Correlations of the mild and moderate and severe atrophy groups are shown in panels **a** and **b**, respectively. MTA-ERC atrophy was correlated significantly with RCF-3 min ($r = -0.70$, $p < 0.001$) and RCF-30 min ($r = -0.74$, $p < 0.001$) in the severe atrophy group.



dence that these brain regions are substantially affected by disease in the early stages of AD [34, 35], in accord with the finding that memory impairment is the earliest symptom of disease in most AD patients. The ERC is part of a critical pathway in the neural system underlying memory. Zola-Morgan et al. [36] reported that this area receives afferents from widespread association and limbic areas, projects to the dentate gyrus of the hippocampal formation, receives afferents from the hippocampus, and sends afferents back to association neocortex. An epidemiological study reported that ERC atrophy was greater than hippocampal atrophy in patients suffering from MCI [35]. However, the two measures were found not to differ in AD, suggesting that the ERC atrophies before the hippocampus in incipient AD [37]. An autopsy study of early AD patients reported neurofibrillary tangles in the ERC before evidence of hippocampal involvement [35]. Thus, volumetric MRI analysis of the MTA included ERC may be a sensitive predictor to identify AD conversion and decline of neuropsychological performances in MCI elderly adults.

In the current study, 25% of elderly adults with MCI exhibited severe atrophy in the MTA-ERC. The VSRAD analysis revealed that Z-scores indicating probable AD and amnesic MCI patients averaged 1.94 ± 1.24 (ranging from 0 to 4.69) [22]. Subjects exhibiting MTA-ERC

atrophy as well as probable AD were included in the present MCI study. Numerous imaging studies have reported a correlation between increasing age and decreasing brain volume [38–42]. This decline in brain volume may be due to a non-linear acceleration in rates of atrophy after 70 years of age [43]. In the current study, 72 subjects (75%) were 70 years and over. Thus, the brain volume of our sample may have been affected by advancing age. In fact, we found significant relationships between age and MTA-ERC atrophy in MCI elderly adults. Similar findings were revealed in the relationship between MTA-ERC atrophy and educational level. Educational level was also a potential confounding factor of the prevalence and risk of dementia [44–46]. Educational level is thought to construct cognitive reserve, which modifies the relationship between brain atrophy and cognitive decline [47].

In the cognitive tests, WMS-R, LM I, DSC, and SCWT-IL showed significant correlations with MTA-ERC atrophy in univariate regression analysis. However, a multivariate regression model that included age and educational level revealed that MTA-ERC atrophy, i.e. high Z-score of VSRAD, was related only to SCWT-IL score in all subjects. Functional neuroimaging studies during executive tasks suggest that dorsolateral prefrontal cortex is responsible for maintenance of task demands and preparatory deployment of attention, and anterior cingulate

cortex is responsible for monitoring performance in order to detect cognitive and behavioral conditions with potential negative outcomes, and triggering dorsolateral prefrontal cortex to increase attention or change behavior [48–52]. A volumetric MRI study showed that there was an association between left hemisphere dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex atrophy and poorer attentional control accuracy. In the right hemisphere, atrophy of the temporal-parietal junction and ventrolateral and dorsolateral prefrontal cortices were associated with slower response times during attentional control on accurate trials [53]. This evidence from neuroimaging studies suggests that an executive deficit was caused by brain disorders in widespread regions that included prefrontal cortex, parietal lobe, and cingulate cortex. Neuropathological studies have shown that axonal pathology is strongly associated with cognitive impairment [54], and MCI patients may have increased white matter diffusivity in frontal and temporal regions [55]. The disruption of neural networks between the anterior and posterior cerebral areas, known as disconnection syndrome, during the initial stage of AD and MCI causes executive dysfunction, including changes in inhibition control [56–58]. Atrophy of the MTA is correlated with the degree of dementia and also with the extent of temporoparietal hypometabolism; both results are assumed to reflect changes in cerebral connectivity, especially between the MTA and the neocortex [59–61]. AD patients, as well as older adults with MCI, have shown selective disruption of default network intrinsic connectivity, most prominently in connectivity between the precuneus/posterior cingulate and medial temporal lobe regions [58, 61–64]. In diffusion tensor imaging study, the cingulum fibers, which connect the posterior cingulate gyrus and the hippocampus, may be compromised in the early stage of AD [65]. In recent years, Grambaite et al. [66] reported that frontal and temporal white matter diffusivity changes in the posterior cingulate region as well as the anterior cingulate region in MCI patients who had attention and executive dysfunctions. Reciprocal connections between the dorsolateral frontal cortex and anterior cingulate cortex [67–70] are part of a frontolimbic network [71, 72]. In the present study, MCI subjects showed a relationship between Z-score of the VSRAD and cognitive tests, especially tests of executive function. This relationship may be affected by not only MTA-ERC atrophy but also disconnectivity among MTA, temporoparietal, anterior cingulate, and prefrontal regions.

In a sub-analysis dividing subjects into two groups, the mild to moderate atrophy group showed significant

relationships between MTA-ERC atrophy and DSC and SCWT-IL. The multivariate analysis on the mild to moderate atrophy group did not sustain the statement that DSC and SCWT-IL performances may be a reliable indicator of MTA-ERC atrophy in MCI patients. Increasing age is related closely with decreasing brain volume [38–42]. In fact, age remains the only significant variable indicating that its relative weight is too high and deletes the association between Z-scores and DSC and SCWT-IL observed in univariate models. In contrast, MTA-ERC atrophy was related closely to RCF-3 min and RCF-30 min in the severe atrophy group. In the multivariate regression model, MTA-ERC was associated independently with visual memory adjusted for age, educational level, and other cognitive functions. For the right temporal lobe there is some evidence that damage specifically in temporomesial structures may be the cause of impairments in non-verbal memory functions. Patients with hippocampal damage showed preoperatively [73] and postoperatively [74] impaired visual memory performance, whereas patients without hippocampal damage exhibited no deficiencies in visual memory. In line with previous operative studies, our results from MCI elderly adults with severe atrophy suggest a special involvement of MTA in visual memory performance. However, the VSRAD system was developed to measure the total atrophy in the bilateral parahippocampal gyrus and ERC. Thus, the association between visual memory and right hippocampal volume reduction should be investigated in the future.

It should be noted that this study may have been limited by a restricted sample. In addition, we did not include an analysis of genetic factors. Because genetic and physical factors such as apolipoprotein E genotype [75] and head size [76] may impact on neurodegenerative disorders and brain volume, analyzing genetic factors may extend the current results. Fitness level may have also acted as a confounding factor. Many studies have reported that physical activity can reduce the likelihood of the development of cognitive decline over time [77, 78]. Higher levels of fitness related to increased physical activity have been associated with enhanced neuronal survival in response to brain insult [79, 80], increased vascularization [81], and elevation of growth factors in areas important for memory [82]. More detailed analysis adjusting for these confounding variables will be required to further elucidate the relationship between MTA-ERC atrophy and memory function.

Overall, the present findings revealed that MTA-ERC atrophy was associated with age, educational level, and executive function, whereas no significant relationship

was found between MTA-ERC atrophy and memory tests in elderly subjects with MCI. This included the adults who had mild to moderate atrophy in MTA-ERC. In contrast, there was a significant relationship between MTA-ERC atrophy and visual memory test scores in elderly adults with severe MTA-ERC atrophy. These results suggest that executive function tests such as SCWT-IL may be useful as a screening tool to identify mild to moderate MTA-ERC atrophy. A decline of visual memory function suggested severe MTA-ERC atrophy in elderly adults with MCI. Future research needs to determine the relationships between cognitive functions and brain atrophy except MTA-ERC in elderly adults with MCI.

Take Home Message

- (1) MTA-ERC atrophy was significantly related to age, educational level, and executive function in elderly subjects with MCI.

- (2) The subjects with severe MTA-ERC atrophy showed significant relationships between MTA-ERC atrophy and a decline in visual memory score.
- (3) Executive function tests such as SCWT-IL may be useful as a screening tool to identify mild to moderate MTA-ERC atrophy and decline in the RCF test suggests severe MTA-ERC atrophy in elderly adults with MCI.

Acknowledgments

This study was supported in part by a grant from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (programs minimizing long-term care B-3 to T.S.). We would like to thank the Obu City Office for the help provided with participant recruitment, and speech therapists at the Ukai Rehabilitation Hospital for their assistance with data collection. We are also very thankful to the technical staff in the Department of Radiology, National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology for MRI data acquisition.

References

- 1 Apostolova LG, Lu P, Rogers S, et al: 3D mapping of language networks in clinical and pre-clinical Alzheimer's disease. *Brain Lang* 2008;104:33-41.
- 2 Galton CJ, Patterson K, Graham K, et al: Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology* 2001;57:216-225.
- 3 Grossman M, McMillan C, Moore P, et al: What's in a name: voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Brain* 2004;127:628-649.
- 4 Van der Flier WM, Middelkoop HA, Weverling-Rijnsburger AW, et al: Neuropsychological correlates of MRI measures in the continuum of cognitive decline at old age. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20:82-88.
- 5 Ries ML, Carlsson CM, Rowley HA, et al: Magnetic resonance imaging characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment: a review. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:920-934.
- 6 Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al: Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397-1403.
- 7 Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, et al: Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000;55:484-489.
- 8 Jack CR Jr, Shiung MM, Weigand SD, et al: Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology* 2005;65:1227-1231.
- 9 Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, et al: MRI measures of entorhinal cortex vs. hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 2002;58:1188-1196.
- 10 Cardenas VA, Chao LL, Studholme C, et al: Brain atrophy associated with baseline and longitudinal measures of cognition. *Neurobiol Aging* 2011;32:572-580.
- 11 Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, et al: MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:2229-2235.
- 12 Blackwell AD, Sahakian BJ, Vesey R, Semple JM, Robbins TW, Hodges JR: Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:42-48.
- 13 Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC: Rates of progression in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurology* 2002;59:1034-1041.
- 14 Taler V, Phillips NA: Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30:501-556.
- 15 Belleville S, Chertkow H, Gauthier S: Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2007;21:458-469.
- 16 Chang YL, Jacobson MW, Fennema-Notestine C, et al: Level of executive function influences verbal memory in amnesic mild cognitive impairment and predicts prefrontal and posterior cingulate thickness. *Cereb Cortex* 2010;20:1305-1313.
- 17 Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT: Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996;16:4491-4500.
- 18 Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, et al: Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000;47:430-439.
- 19 Matsuda H: Role of neuroimaging in Alzheimer's disease, with emphasis on brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2007;48:1289-1300.
- 20 Matsuda H: The role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007;27:570-577.
- 21 Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, et al: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 2005;382:269-274.
- 22 Li X, Shimizu S, Jibiki I, Watanabe K, Kubota T: Correlations between Z-scores of VSRAD and regional cerebral blood flow of SPECT in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:284-292.

- 23 Nagata T, Shinagawa S, Ochiai Y, et al: Association between executive dysfunction and hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2010;1-8.
- 24 Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194.
- 25 Ashburner J, Friston K: Multimodal image coregistration and partitioning - a unified framework. *Neuroimage* 1997;6:209-217.
- 26 Ashburner J, Friston KJ: Voxel-based morphometry - the methods. *Neuroimage* 2000;11:805-821.
- 27 Wechsler D, Stone C: Wechsler Memory Scale Manual. New York, Psychological Corporation, 1973.
- 28 Wechsler D: Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio, Psychological Corporation, 1997.
- 29 Stroop JR: Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:643-662.
- 30 Osterrieth P, Rey A: Le test de copie d'une figure complexe. *Arch Psychol* 1944;30:205-221.
- 31 Corwin J, Bylsma FW: Translations of excerpts from Andre Rey's psychological examination of traumatic encephalopathy and P.A. Osterrieth's the complex figure copy test. *Clin Neuropsychol* 1993;7:3-21.
- 32 Lezak MD: *Neuropsychological Assessment*, ed 4. New York, Oxford University Press, 2004.
- 33 Squire LR, Zola SM: Amnesia, memory and brain systems. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997;352:1663-1673.
- 34 Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL: Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 1984;225:1168-1170.
- 35 Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
- 36 Zola-Morgan S, Squire LR, Ramus SJ: Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus* 1994;4:483-495.
- 37 Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, et al: Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging* 2004;25:303-310.
- 38 Gur RC, Mozley PD, Resnick SM, et al: Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:2845-2849.
- 39 Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, et al: Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning five decades of life. *Am J Neuroradiol* 1995;16:241-251.
- 40 Mueller EA, Moore MM, Kerr DC, et al: Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology* 1998;51:1555-1562.
- 41 Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS: A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001;14:21-36.
- 42 Mu Q, Xie J, Wen Z, Weng Y, Shuyun Z: A quantitative MR study of the hippocampal formation, the amygdala, and the temporal horn of the lateral ventricle in healthy subjects 40 to 90 years of age. *Am J Neuroradiol* 1999;20:207-211.
- 43 Scallan RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC: A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2003;60:989-994.
- 44 Karp A, Kareholt I, Qiu C, Bellander T, Winblad B, Fratiglioni L: Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 2004;159:175-183.
- 45 Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, et al: Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education: the Rotterdam Study. *BMJ* 1995;310:970-973.
- 46 Cobb JL, Wolf PA, Au R, White R, D'Agostino RB: The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology* 1995;45:1707-1712.
- 47 Reed BR, Mungas D, Farias ST, et al: Measuring cognitive reserve based on the decomposition of episodic memory variance. *Brain* 2010;133:2196-2209.
- 48 Cohen JD, Botvinick M, Carter CS: Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nat Neurosci* 2000;3:421-423.
- 49 Hazeltine E, Poldrack R, Gabrieli JD: Neural activation during response competition. *J Cognitive Neurosci* 2000;12(suppl 2):118-129.
- 50 Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD: Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 1998;280:747-749.
- 51 Carter CS, Macdonald AM, Botvinick M, et al: Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1944-1948.
- 52 Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW 3rd, Cho RY, Stenger VA, Carter CS: Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 2004;303:1023-1026.
- 53 Luks TL, Oliveira M, Possin KL, et al: Atrophy in two attention networks is associated with performance on a flanker task in neurodegenerative disease. *Neuropsychologia* 2010;48:165-170.
- 54 Bancher C, Jellinger K, Lassmann H, Fischer P, Leblhuber F: Correlations between mental state and quantitative neuropathology in the Vienna Longitudinal Study on dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:137-146.
- 55 Wang L, Goldstein FC, Veledar E, et al: Alterations in cortical thickness and white matter integrity in mild cognitive impairment measured by whole-brain cortical thickness mapping and diffusion tensor imaging. *Am J Neuroradiol* 2009;30:893-899.
- 56 Leuchter AF, Newton TF, Cook IA, Walter DO, Rosenberg-Thompson S, Lachenbruch PA: Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and multi-infarct dementia. *Brain* 1992;115:1543-1561.
- 57 Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F: Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol Rev* 2003;13:79-92.
- 58 Sorg C, Riedl V, Muhlau M, et al: Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:18760-18765.
- 59 Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, et al: Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci* 2005;25:7709-7717.
- 60 Meguro K, LeMestric C, Landeau B, Desgranges B, Eustache F, Baron JC: Relations between hypometabolism in the posterior association neocortex and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a PET/MRI correlative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:315-321.
- 61 Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V: Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4637-4642.
- 62 Bai F, Zhang Z, Yu H, et al: Default-mode network activity distinguishes amnesic type mild cognitive impairment from healthy aging: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Neurosci Lett* 2008;438:111-115.
- 63 Persson J, Lind J, Larsson A, et al: Altered deactivation in individuals with genetic risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2008;46:1679-1687.
- 64 Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P: Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2005;26:231-239.
- 65 Zhang Y, Schuff N, Jahng GH, et al: Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology* 2007;68:13-19.
- 66 Grambaite R, Selnes P, Reinvang I, et al: Executive dysfunction in mild cognitive impairment is associated with changes in frontal and cingulate white matter tracts. *J Alzheimers Dis* 2011;27:453-462.