

Table 5 Results of multiple logistic regression analysis

	Memory			Telephone			Orientation		
	Odds ratio	95% CI	P-value	Odds ratio	95% CI	P-value	Odds ratio	95% CI	P-value
Age	1.021**	1.009–1.034	<0.01	0.994	0.997–1.011	0.48	1.011	0.999–1.023	0.08
Sex	1.013	0.860–1.193	0.88	0.769*	0.612–0.965	0.02	0.888	0.758–1.042	0.15
IADL	1.125**	1.060–1.194	<0.01	1.824**	1.693–1.966	<0.01	1.154**	1.088–1.224	<0.01
Walking status	1.072*	1.008–1.140	0.03	1.043	0.954–1.140	0.36	1.065*	1.003–1.131	0.04
Depressive mood	1.283**	1.222–1.347	<0.01	1.075*	1.005–1.151	0.04	1.298**	1.237–1.361	<0.01
Dysphagia	1.342**	1.284–1.458	<0.01	1.027	0.914–1.153	0.66	1.300**	1.199–1.410	<0.01
Vitality	1.061	0.913–1.235	0.44	1.048	0.880–1.248	0.60	1.005	0.866–1.166	0.95
Nutrition	1.050	0.932–1.182	0.43	0.929	0.782–1.104	0.41	1.095	0.975–1.229	0.13

** $P < 0.01$; * $P < 0.05$. IADL, Instrumental activities of daily living.

cognitively impaired participants than the current study, which might be a reason of the discrepancy with the current study.

Univariate analysis showed an association between nutritional status and awareness of cognitive declines (memory and orientation); however, multiple regression analysis did not. This might also be a result of adjustment for depressive mood.

The present finding that dysphagia was associated with memory impairment and disorientation is not in agreement with a recent study showing that memory was not associated with dysphagia.³¹ In the current study, we could not obtain information about the comorbidity of the interviewees. Therefore, one can speculate that the difference in the rate of stroke prevalence might explain the discrepancy. The observed discrepancy requires further substantiation.

The association of subjective cognitive impairment and a wide range of awareness of functional declines might suggest that these functional impairments may share a common pathology, which leads to a construction of complex interactions among symptoms of geriatric syndrome or frailty syndrome.

The current study suggested that subjective cognitive impairment assessed by a relatively simple questionnaire was associated with a wide range of functional decline in older adults at high risk for care need. Therefore, screening for subjective cognitive impairment in this population might be valid for the early detection of dementia and other functional declines.

Acknowledgment

Authors thank the city of Nagoya for cooperation in the current study.

Disclosure statement

None of the authors have personal or financial conflicts of interest with regard to this manuscript.

References

- 1 Boustani M, Callahan CM, Unverzagt FW *et al.* Implementing a screening and diagnosis program for dementia in primary care. *J Gen Intern Med* 2005; **20**: 572–577.
- 2 Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol* 2011; **7**: 323–331.
- 3 Li G, Wang LY, Shofer JB *et al.* Temporal relationship between depression and dementia: findings from a large community-based 15-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 2011; **68**: 970–977.

- 4 Panza F, Frisardi V, Capurso C *et al.* Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; **18**: 98–116.
- 5 Marshall GA, Olson LE, Frey MT *et al.* Instrumental activities of daily living impairment is associated with increased amyloid burden. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; **31**: 443–450.
- 6 Yoon B, Shim YS, Hong YJ *et al.* Which symptoms can distinguish between subjective cognitive impairment (SCI) and mild cognitive impairment (MCI)? *Arch Gerontol Geriatr* 2012; **54**: 325–329.
- 7 Tsutsui T, Muramatsu N. Japan's universal long-term care system reform of 2005: costs and realizing a vision. *J Am Geriatr Soc* 2007; **55**: 1458–1463.
- 8 Clarnette RM, Almeida OP, Forstl H, Paton A, Martins RN. Clinical characteristics of individuals with subjective memory loss in Western Australia: results from a cross-sectional survey. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; **16**: 168–174.
- 9 Yaffe K, Blackwell T, Gore R *et al.* Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; **56**: 425–430.
- 10 Comijs HC, Jonker C, Beekman ATF *et al.* The association between depressive symptoms and cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; **16**: 361–367.
- 11 Paterniti S, Verdier-Taillefer M-H, Dufouil C *et al.* Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people: longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2002; **181**: 406–410.
- 12 Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C *et al.* Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Arch Neurol* 2003; **60**: 1394–1399.
- 13 Comijs HC, Van Tilburg T, Geerlings SW *et al.* Do severity and duration of depressive symptoms predict cognitive decline in older persons? Results of the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Aging Clin Exp Res* 2004; **16**: 226–232.
- 14 Sachs-Ericsson N, Joiner T, Plant EA *et al.* The influence of depression on cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; **13**: 402–408.
- 15 Geda YE, Knopman DS, Mrazek DA *et al.* Depression, apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2006; **63**: 435–440.
- 16 Raji MA, Reyes-Ortiz CA, Kuo Y-F *et al.* Depressive symptoms and cognitive change in older Mexican Americans. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007; **20**: 145–152.
- 17 Chodosh J, Kado DM, Seeman TE *et al.* Depressive symptoms as a predictor of cognitive decline: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; **15**: 406–415.
- 18 Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL *et al.* Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; **63**: 273–279.
- 19 Sheline YI, Wang PW, Gado MH *et al.* Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; **93**: 3908–3913.
- 20 Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 2009; **39**: 3–11.
- 21 Weuve J, Kang JH, Manson JE *et al.* Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA* 2004; **292**: 1454–1461.
- 22 Mitnitski AB, Song X, Rockwood K. The estimation of relative fitness and frailty in community-dwelling older adults using self-report data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; **59A**: M627–M632.
- 23 Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS *et al.* Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med* 2007; **69**: 483–489.
- 24 Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc* 2010; **58**: 248–255.
- 25 Erickson KI, Prakash RS, Voss MW *et al.* Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 2009; **19**: 1030–1039.
- 26 Erickson KI, Voss MW, Prakash RS *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; **108**: 3017–3022.
- 27 Yeh YC, Lin KN, Chen WT, Lin CY, Chen TB, Wang PN. Functional disability profiles in amnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; **31**: 225–232.
- 28 Burton CL, Strauss E, Bunce D, Hunter MA, Hultsch DF. Functional abilities in older adults with mild cognitive impairment. *Gerontology* 2009; **55**: 570–581.
- 29 Brown PJ, Devanand DP, Liu X, Caccappolo E; for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2011; **68**: 617–626.
- 30 Toba K, Nakai R, Akishita M *et al.* Vitality Index as a useful tool to assess elderly with dementia. *Geriatr Gerontol Int* 2002; **2**: 23–29.
- 31 Holland G, Jayasekaran V, Pendleton N, Horan M, Jones M, Hamdy S. Prevalence and symptom profiling of oropharyngeal dysphagia in a community dwelling of an elderly population: a self-reporting questionnaire survey. *Dis Esophagus* 2011; **24**: 478–480.



認知症の診断と 非薬物性治療について

鳥羽研二 独立行政法人国立長寿医療研究センター病院長

認知症は国民病 有病率は14%を超える

筑波大学の朝田隆教授が行った認知症高齢者の実態調査によると、有病率は平均で14%を超え、認知症患者数は400万人、同じく予備群も400万人、合計で800万人と推計された（2008年当時）。800万人という数字は糖尿病患者数と同じであることから、認知症は国民病と呼ぶにふさわしい。いずれ認知症患者数は予備群も含むと1千万人になることが予測されている。

認知症の症状はとても多様で、かなり複雑である。認知症の症状は大きく2つに分けられる。まず、どの患者にも現れる中心的な症状を意味する「中核症状」がある。代表的な症状に記憶障害があり、これがないとうつ病などの精神疾患である可能性がある。

その人が置かれた環境や人間関係によって見られたり見られなかったりする「周辺症状」がある。周辺症状は国際的にはBPSD（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia）、「認知症の行動・心理症状」と呼ばれている。代表的な症状に徘徊やせん妄などがある（図）。

周辺症状・独居機能の喪失が 家族の介護負担となっている

老健施設を利用する方の多くは認知症が進行し

た重い方である。その方たちを在宅復帰させることだけが問題になるかという点、実はそうではない。むしろその逆で、軽度の方はケアによって問題となる行動を起こすことが少なくなる場合がある。そうした方はケアのなかで見過ごされてしまい、周辺症状が在宅復帰後に現れ、問題が生じることもある。施設側は入所中からそのようなことに気をつけ、在宅を見据えたケアを考えなければならない。

家族などの介護負担感と周辺症状の発生頻度との関係を調査した結果、周辺症状が多く発生するに伴い介護負担度（Zarit Caregiver Burden Interview：ZBI）が重くなることがわかっている。つまり、家族は周辺症状がみられるようになると症状が悪化したと思い、家でみることはできないと考える。周辺症状をいかに悪くしないかが老健施設において、あるいはデイケアで非常に重要なことになる。

2番目に、介護負担感を高める要因に独居機能の喪失がある。一人で買い物・炊事・服薬管理のほか、交通機関を使って通院することができると、家族は家でのケアが大変だとは感じない。

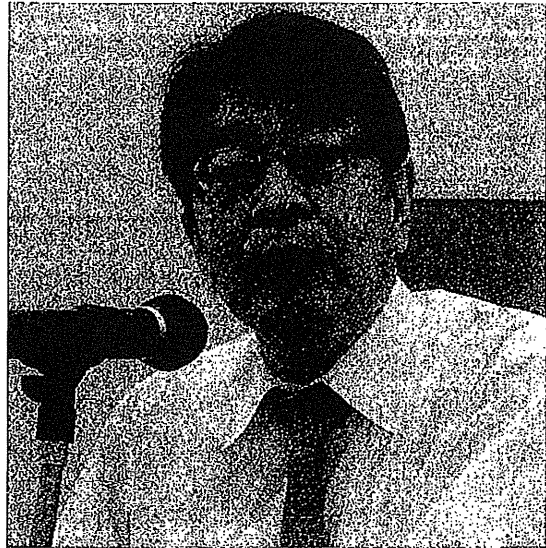
地域でサポートするために かかりつけ医の教育が課題

地域で認知症高齢者を支えていくためにはさまざまな課題がある。なかでもかかりつけ医教育の

必要性は高い。現在行われているサポート医研修には約2,000名がこれまでに参加している。また、かかりつけ医対応力向上研修といって、サポート医の先生が医師会で講師となり研修するものもある。受講者は累計で約2万8,000名にのぼる。受講後の医師の能力を第三者に評価してもらった結果、研修を受けていない医師に比べて地域連携の能力・鑑別診断の能力・周辺症状の外来対応機能・かかりつけ医機能・在宅医療機能などがはるかに優れていることが明らかになった。

精神科の医師がいる診療所ではもちろん周辺症状への対応が優れている。しかしながら、かかりつけ医機能・在宅医機能・連携機能などが一般の医師よりも劣っていることから、精神科の医師だけに認知症を診ることを任せる時代ではない。

認知症の診断に関しても問題点がある。それは診断だけをしてフォローアップしないことである。認知症と診断をした後、その診断に沿った治療・ケア・介護に対する十分な説明をせずに診断だけ、または処方のみを行う医師がいると言われている。そのため、一部では「診断は知らない」との声も聞こえる。これは診断が知らないのではなく、「診断だけしかしない医師は知らない」と解釈で



鳥羽研二氏

きる。そのため、あくまで役に立つ認知症の診断が必要とされている。

問診を通じて 早期発見へつなげる

認知症診断の基本となるのが問診である。問診を通じた認知症の中核症状の鑑別を行うことで早期発見につながることも多い。大事なことは本人

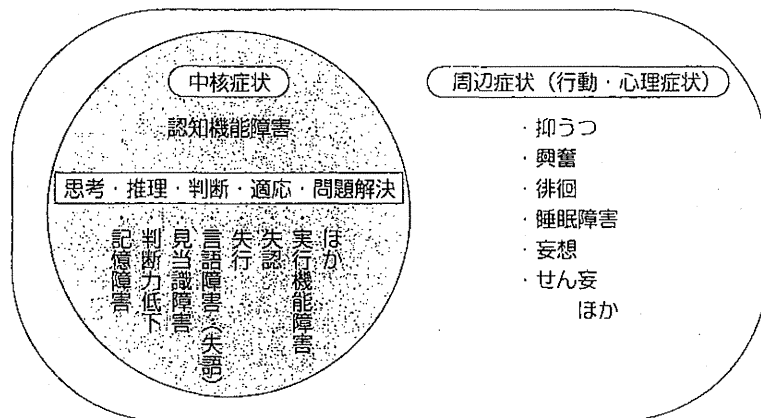
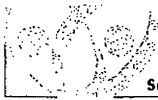


図 認知症の中核症状と周辺症状 (行動・心理症状)



だけではなく、家族からも話を聞くことである。

IADL尺度における日常生活の自立度を本人・家族から聞くと、早期に起きるものとしては記憶障害がある。男女とも「買い物」でその兆候が見られる。同じものを買ってきてしまう、冷蔵庫を開けたら同じものがたくさんあって腐らせてしまうなどの情報は鑑別への重要な手がかりになる。

また、問診時に家族から遺伝的要因について相談されることが多い。しかし、生活習慣にもっと目を向ける必要がある。異常に痩せすぎで、BMI18.5の栄養状態の悪い人は遺伝的な素因よりも発症のリスクが高いことがわかっている。

いきなり物忘れのことを本人に聞くと怒る場合がある。そのため、認知機能について話を聞くよりも前に身体のことや既往歴を聞いてみる。そして必要に応じて内科的検査を行う。貧血や高血圧はないか、また動脈硬化が強いことは1つのポイントになる。このときの一般身体所見は診断の大きな手がかりとなるので、血圧と体温は必ず測定する。

心理検査の総合得点ではなく 各項目に目を向ける

買い物や料理に関しては施設ではほとんど管理することがないため、有益な情報が得られない場合がある。また、うつの方は一般所見だけではなかなか判断が難しい。従って、早期の鑑別には心理検査が必要となってくる。

まず認知機能検査の代表的なツールにミニメンタルステート検査 (Mini-Mental State Examination: MMSE) と改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の簡易知能スケールがある。なかでも3つの単語の直後再生の得点で簡単にスクリーニングできる。私自身はこの項目だけでも実施できれば十分だと考えている。またどちらの

簡易知能スケールにも共通している時間見当識・計算・遅延再生の3つだけができない人は典型的な初期の認知症、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) である。

MCIのスクリーニングには、Basic Italian Cog Qという検査がある。これは「あなたのお孫さんの名前は」などの4つの質問から成る検査である。このうち2つ以上間違えるとMCIと判断できる。お孫さんの名前を聞くことはとても自然なので、私自身よく使用している。

心理検査を実施する上で重要なことは、それぞれの検査結果の内容の意味を理解することである。単に総合得点に注目するだけではなく、個々の項目がどのような状態を表しているかを理解し診断してほしい。

治る認知症を発見するため 複合的なアプローチを

問診、一般身体的所見の後、神経学的所見→血液・尿検査→画像診断などさまざまな検査を行い診断する。

神経学的所見ではレビー小体型認知症に特徴的な振戦の有無、筋肉が固くないかなどのパーキンソニズムに注目する。よぼよぼした歩き方、パーキンソン病のような小刻みな突進歩行、正常圧水頭症のような足幅を広く開いたような歩き方、この3つは診察室に入ってくるときに、あるいは日常生活のなかでしっかりと観察する必要がある。

血液・尿検査を行うことで、急に悪くなったときの早期介入が可能になる。血圧が高くなると状態が悪化することがわかっているので、血圧は必ず診ていただきたい。急に状態が悪くなったときには、血圧の変化と貧血を診てほしい。

認知症の原因疾患を特定する上で脳部位の萎縮状態や血流量の程度は大きな手がかりになる。脳

の形状を調べるMRI（核磁気共鳴画像法）や脳の機能を可視化するSPECT（単一光子放射型コンピュータ断層撮影）などを状況に応じて使いわけてほしい。これらの脳画像検査装置は診断を非常に助けてくれる。

例えば、正常圧水頭症の鑑別では画像所見が大いに役立つ。正常圧水頭症は治療可能な認知症でありながらもアルツハイマー病と症状が類似しているため、診断が難しいとされてきた。主症状に注意力障害、物忘れなどをはじめとする精神活動の低下・歩行障害・尿失禁があり、三徴候と呼ばれる。尿失禁がなければほかの原因疾患であるかという、そうではない。症状にはバリエーションがあって、脳内のどの部位が圧迫されるかは個人差があるので、三徴候のすべてがなくても正常圧水頭症を疑わなければいけない。

そのとき判断のヒントになるのがエバンスインデックス（Evans index）である。これは両側側脳室前角の最大幅／同一平面における頭蓋内腔の最大幅で算出した客観的に脳室拡大の程度を評価する指標であり、0.3以上であった場合に正常圧水頭症を疑う。そのほかに非侵襲的な腰椎穿刺による髄液排除試験（tap test）といった診断もある。髄液を50ml抜いて3mの距離を往復で歩かせ、処置前よりも早く歩けるようになるかを判定する。

このように、治る認知症の早期発見や悪化の進行を食い止めるという意味でも問診や複数の検査を行い、複合的なアプローチで診断してほしい。

アルツハイマー型と脳血管型認知症の鑑別

脳画像所見においてどういう箇所に注目するか。

アルツハイマー型認知症の場合は海馬、側頭葉、頭頂葉などである。後部帯状回を通して視床を結ぶパペッツの回路という記憶に関する神経回路を

中心に神経細胞が萎縮し機能が低下する病気のため、前面から脳画像を見たときに海馬が小さくなっているかどうかを見る。血流量の分布を見ると、後部帯状回の血流量が低下する。うつなどと違って前頭部の血流量低下は初期には目立たない。これが特徴的なアルツハイマー型のパターンである。

しかし、アルツハイマー型の萎縮の進行程度は微細な変化なので、5年や10年の幅を持って行かないと変化がわからないこともある。

これに対して、脳血管型認知症の進行は早い。脳血管型は、発症原因となった血管障害の種類や生じた場所によっていくつかのタイプに分類することができる。

最も症例が多いものは大脳皮質より深い部分の細い血管が詰まる皮質下血管性認知症で、ラクナ梗塞とピンスワンガー白質脳症がある。ラクナ梗塞は穿通枝という血管が詰まり発症する。ピンスワンガー白質脳症は白質に病変が集中し、失調性歩行や頻尿などが特徴的で個人差が強い。

そのほか太い血管が詰まる大脳皮質型血管性認知症があり、脳や首の動脈硬化が原因で発症するアテローム血栓性脳梗塞や近年罹患者が急増している心房細動に伴う心原性脳塞栓などがある。

脳血管型認知症は血管障害の発症位置がどこにあっても前頭葉の血流が落ちることが特徴である。従って、意欲低下がみられる。対してアルツハイマー型では頭頂葉から側頭葉にかけての血流量が低下する。

アルツハイマー型とレビー小体型認知症の鑑別

レビー小体型認知症の患者数は近年増加傾向にあり、誤診の多い認知症として知られている。

発症原因は α シヌクレインというタンパクが黒質線条体や大脳皮質から沈着することが原因と言



われており、同タンパクが脳幹に沈着することで発症するパーキンソン病と同じ病気である。

レビー小体型認知症の特徴的な症状に幻視とパーキンソニズムがある。このほか、転倒・レム睡眠行動障害・自律神経障害などの特徴的な症状がある。

脳画像所見でアルツハイマー型と違う点は、画像の最終処理を担う部位である後頭葉楔部の視野における血流量の低下が顕著であること。この血流低下と幻視症状の間には何らかの関係があると言われている。

しかし、レビー小体型認知症では必ず後頭葉の血流量低下が現れるとは限らない。最近では、病気の見落としや誤診を防ぐため心臓の画像診断(MIBG心筋シンチグラフィ)が採用されている。これはMIBG(メタヨードベンジルグアニジン)という薬剤を静脈注射した後、胸部を撮影するものである。健常者では心臓の形が写るのに対して、レビー小体型認知症の人は自律神経系の機能に障害をきたしているため、MIBGが取り込まれず心臓の形は写らない。

認知症鑑別を生かし 状態に合ったケアの提供を

「総合的機能評価(CGA)を加味した認知症鑑別診断まとめ」では、いくつかの症状ごとの特徴がみられる(表)。「意欲低下」はどのタイプでも認められ、なかでも前頭側頭型において顕著にみられる。「抑うつ」が強いのはレビー小体型で、抑うつにおいてみられるドパミン欠乏はレビー小体型でも生じるので区別が付きにくい場合がある。そのため初期のうつではレビー小体型を疑う。また「アリセプト®」が一番効くのはレビー小体型である。「認知リハビリ」の反応は、文献では脳血管性認知症に効果あるとよく言われている。

鑑別診断は単に鑑別だけではなくて、利用者の状態に合ったケアの提供につなげることができる。例えば、前頭側頭型の方は常同行動が多い。この方はいつも15時にどうしても同じところに行かないと気が済まない。そこで、そうした常同行動を生かしたケアを取り入れることで、無理にその方の行動を制限する必要がなくなる。

認知症短期集中リハビリは 周辺症状の改善に効果的

認知症治療の柱の1つに薬物療法がある。アリセプト®をはじめとする薬剤が重度の方に効果的であることはよく知られているが、その反面副作用も強いいため、薬剤の取り扱いは大変難しい。

それに対して、認知症短期集中リハビリは非薬物性の治療なので、薬剤を使用しないことから副作用がないなどの利点がある。

認知症短期集中リハビリの1つである「回想法」では、昔のことを思い出してもらい、話してもらう。同じ話をした際、「また同じ話をしている」と言うのではなく、「そのときどうしたの」と聞いたり、当時の道具を持ち出して劇場的に話をふくらましたりすることが効果的である。「音楽療法」でも同様に昔の歌を歌い、当時のエピソードを思い出して話をしてもらう。集団で行うことでより効果が得られる。

認知症の進行に伴い、時間や季節の感覚が低下する。常時適温の室内で年中過ごすとも時間の感覚が低下し、昼間は寝てばかりの生活になる。すると昼夜逆転の生活になるので、睡眠が不足がちになり、徘徊も増える。そのため、「オリエンテーション」を通じて季節感覚を養う。

これらの認知症短期集中リハビリは特に周辺症状の改善に効果的である。周辺症状は本人の体調・感情・周囲の環境・人間関係などの影響を受

表 総合的機能評価 (CGA) を加味した認知症鑑別診断まとめ

	アルツハイマー	脳血管性	前頭側頭型	レビー小体型	うつ
あいさつ	愛想がよい	律義	ぶっきらぼう	おっくう	律義
認知低下	不便ではない	自覚	不愉快		強く訴える
言い逃れ	あり	なし	転換		わかりません
見当識	時間↓	保持	場所保持		保持
立体図形	異常			異常	正常
自立低下		強い			強い
意欲低下	軽い	中程度	強い	中程度	中程度
抑うつ	軽い	中程度	中程度	強い	うつ状態
転倒		多い	多い	頻繁	
排尿障害	初期なし	あり		あり	自覚
幻覚				多い	
常同行動	軽い		多い		
パーキンソン	±	+	なし	++	なし
MRI萎縮	海馬	少ない	前頭・側頭葉	後頭葉	前頭葉
SPECT					
血流低下	海馬	病変部	前頭葉	楔部	前頭葉
	後部帯状回	白質			
	楔前部	前頭葉			
アリセプト反応	+			++	
認知リハ反応	+	++			++
介護負担		身体症状	陽性症状	意欲低下	

けるため、その方の気持ちを穏やかにすることで、ある程度の改善が可能となる。特に「物をなくす」、「意欲低下」、「無関心」、「昼夜逆転」、「徘徊」に有意な効果がある。なかでも介護負担感が高い「物をなくす」、「夜間徘徊」が改善できることは在宅復帰への足がかりとなる。

残った能力をどうやって 見つけるかが大事

認知症のケアにおいて大事なことは、本人が子どもに帰っていくなかで残った能力をどうやって見つけるかである。

例えば、意味性認知症が相当進んだ人でも切り

絵が得意な方ならば、とても上手に切ることができる。声かけで薦めると本人も大変満足そうな顔を見せ、意欲的に取り組むようになる。症状が進んだ方にとってもこのようなことは心の安定に非常に役立つ。

症状が完全によくなることはない。いくら手を尽くしてもだんだん悪くなっていく。認知症医療は最終的には“負ける医療”であるが、負けるなかで少しでもよいことを残すためにはどうしたらよいか。認知症短期集中リハビリは相当に善戦をする“よい武器”なので、ぜひ各施設で活用していただきたい。

Fall Prevention Using Olfactory Stimulation with Lavender Odor in Elderly Nursing Home Residents: A Randomized Controlled Trial

Yuko Sakamoto, MSc,*[†] Satoru Ebihara, MD, PhD,* Takae Ebihara, MD, PhD,[‡] Naoki Tomita, MD, PhD, MPH,[‡] Kenji Toba, MD, PhD,[§] Shannon Freeman, MSc,^{||} Hiroyuki Arai, MD, PhD,[‡] and Masahiro Kobzuki, MD, PhD*

OBJECTIVES: To investigate the effects of lavender olfactory stimulation intervention on fall incidence in elderly nursing home residents.

DESIGN: Randomized placebo-controlled trial.

SETTING: Three randomly selected nursing homes in northern Japan.

PARTICIPANTS: One hundred and forty-five nursing home residents aged 65 and older.

INTERVENTION: Participants were randomly assigned to the lavender (n = 73) or placebo group (n = 72) for a 360-day study period. The lavender group received continuous olfactory stimulation from a lavender patch. The placebo group received an unscented patch.

MEASUREMENT: The primary outcome measure was resident falls. Other measurements taken at baseline and 12 months included functional ability (assessed using the Barthel Index), cognitive function (Mini-Mental State Examination (MMSE)), and behavioral and psychological problems associated with dementia (Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)).

RESULTS: There were fewer fallers in the lavender group (n = 26) than in the placebo group (n = 36) (hazard ratio (HR)=0.57, 95% confidence interval (CI) = 0.34–0.95) and a lower incidence rate in the lavender group (1.04 per person-year) than in the placebo group (1.40 per person-year) (incidence rate ratio = 0.51, 95% CI = 0.30–0.88).

The lavender group also had a significant decrease in CMAI score ($P = .04$) from baseline to follow-up in a per protocol analysis.

CONCLUSION: Lavender olfactory stimulation may reduce falls and agitation in elderly nursing home residents; further research is necessary to confirm these findings. *J Am Geriatr Soc* 60:1005–1011, 2012.

Key words: fall prevention; lavender; nursing home residents

Falls are recognized as a major problem in community-dwelling elderly adults and even more so in frail elderly adults residing in institutions.^{1,2} Approximately half of nursing home residents fall annually, two to three times that of community residents.³ Falls are associated with morbidity and mortality in nursing home residents and linked to poorer overall functioning. A high risk of falling can considerably compromise the ability to perform activities of daily living (ADLs) and participate in social activities.⁴ Reducing or minimizing the risk of falling can positively affect residents' quality of life.

Important underlying risk factors for falls include lower extremity weakness, gait and balance instability, poor vision, cognitive and functional impairment, and sedating and psychotropic medications.¹ Cognitive impairment is a strong risk factor for falls in nursing homes that may increase the risk of falls in multiple ways through the behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), as well as gait and balance disturbances.^{5–7}

A systematic review revealed that effective measures to prevent falls in nursing homes are seriously lacking.⁷ Some challenges to incorporating fall prevention into practice include intervention feasibility, staff time constraints, competing demands, and inadequate reimbursement.^{8,9}

From the *Department of Internal Medicine and Rehabilitation Science, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan;

[†]Department of Nursing, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan;

[‡]Department of Geriatrics and Gerontology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan; [§]Center for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan; and ^{||}School of Public Health and Health Systems, Faculty of Applied Health Sciences, University of Waterloo, Waterloo, Ontario, Canada.

Address correspondence to Satoru Ebihara, Department of Internal Medicine and Rehabilitation Science, Tohoku University Graduate School of Medicine, Seiryō-machi 1–1, Aoba-ku, Sendai 980–8574, Japan. E-mail: sebihara@med.tohoku.ac.jp

DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03977.x

Other barriers include a perceived lack of skills by health-care professionals in managing complex, multifactorial health conditions and a lack of coordination in the nursing home setting. To overcome these difficulties, a new innovative, easy-to-execute intervention is warranted.

It is hypothesized that lavender (*Lavandula angustifolia*), used in aromatherapy as a relaxant, has multiple ameliorating effects on fall-related risk factors in elderly adults. A previous study showed that olfactory stimulation using lavender oil improved balance in elderly people.¹⁰ In addition, another recent study reported that gait performance as measured using the Timed Up and Go test and 10-m walking speed significantly improved after exposure to lavender olfactory stimulation.¹¹ Although these studies demonstrated a transient effect of lavender olfactory stimulation, long-term exposure to continuous lavender olfactory stimulation has not been investigated. It is conceivable that, if individuals were exposed continuously to lavender olfactory stimulation, the stabilizing effects of lavender odor on gait performance might prevent falls in frail elderly people.

Lavender odor has soothing properties affecting anxiety and agitation underlying BPSD.^{12,13} BPSD, such as physically nonaggressive behaviors (including pacing and wandering) and aggressive behaviors (leading to increases in prescription neuroleptic medications), may lead to and increase in fall risk. Because of the difficulty in treating individuals with BPSD, prescription tranquilizers and other psychotropic medications are common,^{14,15} but such medications have shown modest efficacy but can have adverse effects such as confusion, gait disturbance, and falls. Therefore, increasingly more attention is being paid to nonpharmacological interventions specific to agitation. A recent review identified aromatherapy with lavender as a potential treatment for BPSD in nursing home residents.¹⁶

Olfactory stimulation with lavender may prevent falls in nursing home residents by ameliorating behavioral and psychological problems and consequently reducing the need to prescribe psychotropic medications, thereby ameliorating gait and balance disorders. The aim of this study was to test the effects of continuous lavender olfactory stimulation on the incidence and risk of falls in elderly nursing home residents. To this end, a randomized placebo-controlled trial was conducted using a paper patch with or without lavender attached daily by care staff to the inside of the clothes near the neck of nursing homes residents.

METHODS

Study Design, Participants, and Setting

The trial was conducted in three nursing homes randomly selected from 24 nursing homes in Aomori city, northern Japan. Inclusion criteria for eligible subjects were aged 65 and older and the ability to transfer independently regardless of assistive devices used. Recruitment occurred between September 10, 2009, and January 27, 2010. Of the 155 residents meeting the eligibility criteria, 10 were excluded; three did not provide informed consent, three moved before the trial began, and four had pica disorder. Residents with pica disorder, the unusual desire to eat

“unnatural” things for food, were excluded because of the risk that they would eat the patch.

In each nursing home, the eligible residents were randomized to the lavender group or placebo group at a 1:1 ratio. An independent statistician performed resident allocations using computer-generated randomization of numbers at each nursing home. Treatment allocation status was delivered to the head nurse at each nursing home, and patches were prepared accordingly. Participants and study staff were blinded to the treatment groups and outcome measurements. One hundred and forty-five residents were randomized: 73 to the lavender group and 72 to the placebo group.

The ethics board of Tohoku University Graduate School of Medicine approved the study protocol, and the study design took into account the principles set out in the Helsinki Declaration (Seoul, 2008). The protocol was registered to UMIN Clinical Trials Registry identifier (UMIN000004222).

Intervention

Lavender olfactory stimulation was provided using a commercially available white patch (1 cm × 2 cm, Aromaseal Lavender; Hakujuji Co., Tokyo, Japan). This patch, attached to the inside of the resident's clothes near the neck, was originally developed to make busy and stressful people relax by providing continuous olfactory exposure to lavender for 24 hours. The odor is so faint that only the person wearing the patch can sense it. The price of one patch is 25 cents U.S. The placebo patch was an Aromaseal that had not been processed and was unscented. Nursing home staff, blinded to which Aromaseal was the placebo, affixed the lavender or placebo patch to the resident's clothing and replaced the patch daily. The head nurse prepared the appropriate patches and distributed them to the nursing home staff accordingly. Residents wore the patch for the whole day. At the time the patch was changed, the nursing home staff confirmed the existence of the prior day's patch; if the patch was missing, it was reported. The intervention finished 360 days after the start unless a resident dropped out. The final participants finished follow-up on January 14, 2011.

Measurements

The primary outcome measure was resident falls. For this study, a fall was defined in accordance with the World Health Organization's definition: “an event which results in a person coming to rest inadvertently on the ground or floor or other lower level.”^{17,18} The nursing home staff, blinded to group allocation, were trained to identify falls according to this definition and recorded falls daily using fall calendar sheets. The head nurse supervised the recording of falls regularly, and the calendar sheets were audited monthly to ensure agreement with incident reports. Individual nursing notes were also cross-checked for duplication and missed falls.

Trained research assistants, blinded to group allocation and information from previous evaluations, collected demographic and behavioral measures at baseline and 12-month follow-up. Behavioral measurements included the Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) to quantify

BPSD,¹⁹ the Barthel Index to assess level of functional ability, the MMSE to assess cognitive function, and the Vitality Index to assess activity of daily living (ADL)-related vitality.²⁰ The resident and caregiver assessed fall history in the previous year, and the staff was consulted and nursing notes and resident charts reviewed. To predict the probability of falling, visual, transfer, and mobility status were assessed using the St. Thomas's Risk Assessment Tool in Falling Elderly Inpatients (STRATIFY).²¹ Medication status was assessed from medical chart reviews.

Statistics

Initial comparisons of outcome measures between groups were performed using chi-square tests or Mann-Whitney tests, as appropriate. Kaplan-Meier plots were used to compare time to first fall between groups.

Analyses for main outcomes, including time to first fall and number of falls per person-year, were based on an intention-to-treat analysis. Kaplan-Meier analyses and log-rank statistics were used to compare the proportion of fallers to non-fallers over time between groups. For consideration of covariance in time to first fall analysis between groups, a multivariate Cox proportional hazards regression was performed. A comparison of the number of falls per person-year between groups was performed using a multivariate Poisson regression model regarding the observation time as the offset variable. To confirm robustness in the Poisson regression model, the standard errors of each coefficient were adjusted by multiplying the unadjusted standard errors by the square root of the multiplicative overdispersion factor.

In multivariate analyses, age category (65–74 vs ≥ 75), sex, history of fall in a previous year (presence vs absence), cognitive function (MMSE score < 24 vs ≥ 24), agitation status (CMAI 22 = not agitated vs ≥ 23 = shows signs of agitation), transfer status (STRATIFY transfer and mobility score 0, 1, 2, 5, 6, or 3, 4), visual status (STRATIFY 1 or 2), number of medications (< 5 vs ≥ 5), and use of tranquilizers (yes vs no) were regarded as possible covariates for the Model 1 multivariate analysis. In the Model 2 analysis, variables that achieved a significance level of $P < .2$ in the univariate analysis were subsequently included in a multivariate analysis using the stepwise forward Cox regression procedure and the Poisson regression procedure, respectively. To elucidate the mechanisms underlying the effects of lavender olfactory stimulation, an analysis for secondary outcomes, such as changes in CMAI, Barthel Index, MMSE, and Vitality Index were performed using a per protocol analysis. Normality of the data was assessed using the Shapiro-Wilk test. Comparisons between groups were performed using the Mann-Whitney test. Comparisons within groups at different time points were performed using the Wilcoxon signed-rank test or the paired Student *t*-test.

The analysis of outcomes for fallers and falls (Table 2) was done on the intention-to-treat analysis set, whereas the comparison of treatment groups at baseline and follow-up (Table 3) used the per protocol analysis set. All *P*-values were two-sided to detect a significance level of $P < .05$. Analyses were performed using SAS software version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Sample Size

To calculate the required sample size, the number of falls per person-year was focused on, based on data from similar nursing homes in Japan.²² When the sample size in each group is 69, with a total number of events required (*E*) of 55, an exponential maximum likelihood test of equality of survival curves with a .05, two-sided significance level will have an 80% power to detect the difference between a placebo exponential parameter (l_1) of 0.8500 and an active exponential parameter (l_2) of 0.4000 (constant hazard ratio (HR) = 2.125); this assumes an accrual period of 0.10, a maximum follow-up time of 1.00, and no dropouts.²³

RESULTS

A flowchart of enrollment, randomization, and follow-up is shown in Figure 1. No significant differences were observed between the lavender and placebo groups in the proportion who withdrew or in their reasons for withdrawal. No participants refused the lavender-scented patch, and there were no adverse effects reported due to exposure to the lavender. The baseline and demographic characteristics of residents allocated to each group are summarized in Table 1. The groups did not differ significantly according to age or risk factors for falls. No participants had missing values on primary outcome measures before death or discharge from nursing homes.

There were 62 falls reported during the follow-up period (Table 2); only two resulted in injury, a subdural hemorrhage in the lavender group and a femoral neck fracture in the placebo group. The percentages of participants who

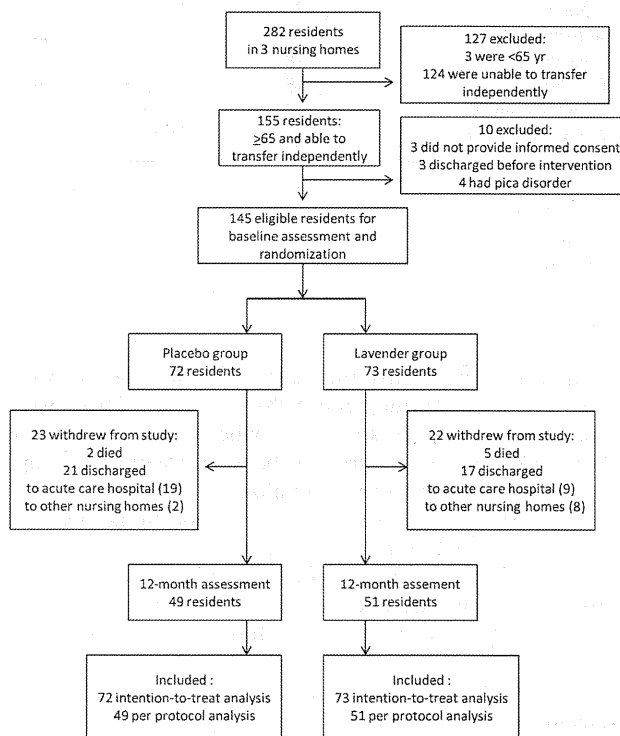


Figure 1. Flowchart for enrollment, randomization, and follow-up of study participants.

Table 1. Baseline Characteristics of Participants (n = 145)

Characteristic	Placebo, n = 72	Lavender, n = 73	P-Value
Age, mean ± SD	84.1 ± 7.7	84.2 ± 7.8	.93 ^a
≥ 75 years, n (%)	62 (86.1)	64 (87.7)	.81 ^b
Female, n (%)	13 (18.1)	14 (19.2)	>.99 ^b
Comorbidity, n (%)			
History of stroke	23 (31.9)	24 (32.9)	>.99 ^b
Diabetes mellitus	12 (16.7)	18 (24.7)	.31 ^b
Osteoarthritis	1 (1.4)	1 (1.4)	>.99 ^c
Parkinson's disease	1 (1.4)	1 (1.4)	>.99 ^c
Visual impairment	6 (8.3)	10 (13.7)	.42 ^b
Barthel Index, mean ± SD	49.6 ± 19.2	50.3 ± 18.5	.82 ^a
Mini-Mental State Examination score, mean ± SD	14.6 ± 8.1	15.3 ± 8.4	.51 ^a
<24, n (%)	59 (81.9)	60 (82.2)	>.99 ^b
Cohen-Mansfield Agitation Inventory score, mean ± SD	24.6 ± 6.9	24.2 ± 5.2	.61 ^a
≥ 23, n (%)	18 (25.0)	23 (31.5)	.46 ^b
Vitality Index, mean ± SD	8.1 ± 1.9	8.1 ± 2.0	.73 ^a
History of falls, n (%)	30 (41.7)	31 (42.5)	>.99 ^b
History of recurrent falls, n (%)	11 (15.3)	10 (13.7)	.49 ^b
Transfer risk, n (%)	34 (47.2)	41 (56.1)	.32 ^b
Mobility status ^d , n (%)			
Walk without aids	52 (72.2)	53 (72.6)	.88 ^b
Walk with aids	16 (22.2)	17 (23.3)	
Use a wheelchair	4 (5.6)	3 (4.1)	
Number of medications, mean ± SD	4.9 (2.7)	5.0 (2.3)	.85 ^a
≥ 5, n (%)	37 (51.4)	37 (9.6)	>.99 ^b
Prescription medications, n (%)			
Tranquilizer	15 (20.8)	10 (13.7)	.28 ^b
Antidepressant	1 (1.4)	2 (2.7)	>.99 ^c
Yokukansan	6 (8.3)	5 (6.8)	.77 ^b
Diuretics	11 (15.3)	15 (20.5)	.52 ^b
Antihypertensive	43 (59.7)	45 (61.6)	.87 ^b
Antidiabetic drugs	7 (9.7)	11 (15.1)	.45 ^b

SD, standard deviation.

^a Mann-Whitney *U*-test.^b Chi-square test.^c Fisher exact test.^d Moving to the bathroom.

fell at least once during the 12-month study period were 35.6% (lavender group) and 50% (placebo). There were no significant differences observed when examining Kaplan-Meier plots of time to first fall between treatment groups ($P = .11$) or in relation to tranquilizer use ($P = .16$).

The crude results of the Cox proportional hazards analysis on the intention-to-treat analysis set were not significant (Table 2), although after adjustment for covariates between the lavender and placebo groups, the differences for first fall were significant for Models 1 ($P = .04$) and 2 ($P = .03$). The HR of the intervention to placebo group was 0.59 (95% confidence interval (CI) = 0.35–0.99) after adjustment for age, sex, fall history, MMSE, CMAI, transfer and visual status, and tranquilizer use (Model 1). The HR decreased to 0.57 (95% CI = 0.34–0.95) after adjustment for MMSE, fall history, and transfer (Model 2).

Table 2. Outcomes for Fallers and Falls

Outcome	Placebo, n = 72	Lavender, n = 73	P-Value
Intervention days, mean ± standard deviation	313.8 ± 76.3	287.5 ± 114.5	.78 ^a
Faller, yes/no	36/36	26/47	.08 ^b
Recurrent faller, yes/no	23/49	14/59	.08 ^b
Total number of falls, n	88	46	
Fall rate per person-year	1.40	1.04	
Hazard ratio for fallers (95% CI)			
Crude	1	0.67 (0.40–1.10)	.11 ^c
Adjusted (Model 1)	1	0.59 (0.35–0.99)	.04 ^c
Adjusted (Model 2)	1	0.57 (0.34–0.95)	.03 ^c
Incidence rate ratio for fallers (95% CI)			
Crude	1	0.57 (0.32–0.99)	.04 ^d
Adjusted (Model 1)	1	0.54 (0.31–0.95)	.03 ^d
Adjusted (Model 2)	1	0.51 (0.30–0.88)	.02 ^d

CI, confidence interval.

Model 1 adjusted for age, sex, fall history, Mini-Mental State Examination (MMSE) score, Cohen-Mansfield Agitation Inventory, transfer status, visual status, tranquilizer. Model 2 adjusted for MMSE score, fall history, transfer (selected using stepwise variable selection).

^a Mann-Whitney *U*-test.^b Chi-square test.^c Cox proportional hazard regression.^d Poisson regression model.

The number of falls per person during the follow-up period ranged from zero to five in the lavender group and zero to seven in the placebo group. As shown in Table 2, the incidence rate for the lavender group was significantly lower than for the placebo group even before adjustment for possible covariates ($P = .04$). The incidence rate ratio (IRR) in crude analysis was 0.57 (95% CI = 0.32–0.99). After adjustment for age, sex, fall history, MMSE, CMAI, transfer and visual status, and tranquilizer use (Model 1), the IRR decreased to 0.54 (95% CI = 0.31–0.95). After adjustment for MMSE, fall history, and transfer status (Model 2), the IRR further decreased to 0.51 (95% CI = 0.30–0.88).

Table 3 shows the results of per protocol analyses for changes in functional ability (Barthel Index), cognitive function (MMSE), volition (Vitality Index), and agitation (CMAI) after 12 months of treatment. No differences were observed between groups at baseline or 12 months for any of the indexes analyzed. The lavender and placebo groups showed a significant decrease in cognitive functioning at 12-month follow-up. When comparing CMAI scores at 12-month follow-up, the lavender group showed a significant decrease in agitated status ($P = .04$) from baseline, but the placebo group did not. The Barthel and Vitality indexes did not change significantly from follow-up in either group. The average number of medications at 12-month follow-up was 4.73 ± 2.17 in the lavender group and 4.57 ± 2.17 in the placebo group.

During the study period, one resident from each group was newly prescribed tranquilizers. At 12-month follow-up, six residents in the lavender group and 10 in the placebo group were prescribed tranquilizers. No significant difference was observed in the number of residents

Table 3. Comparison of Groups at Baseline Versus Follow-Up in Per Protocol Analyses

Test	Placebo (n = 49)			Lavender (n = 51)		
	Baseline	Follow-Up	P-Value	Baseline	Follow-Up	P-Value
	Mean ± SD			Mean ± SD		
Barthel Index	50.0 ± 1.91	47.5 ± 21.0	.09 ^a	49.6 ± 18.3	49.5 ± 18.5	.94 ^b
Mini-Mental State Examination score	14.6 ± 21.0	11.9 ± 8.4	<.001 ^a	15.3 ± 9.2	13.4 ± 9.1	<.001 ^a
Cohen-Mansfield Agitation Inventory score	24.5 ± 6.7	24.0 ± 3.7	.82 ^a	24.3 ± 5.4	22.9 ± 2.3	.04 ^a
Vitality Index	8.2 ± 1.7	8.1 ± 2.3	.76 ^a	8.2 ± 2.0	8.1 ± 2.2	.90 ^a

SD, standard deviation.

No difference was observed between groups at baseline and after 12-month interventions for each index according to the Mann-Whitney *U*-test.

P-value was comparison between baseline and post intervention according to ^aWilcoxon rank test or ^bpaired Student *t*-test.

prescribed tranquilizers between the groups at baseline ($P = .78$) or the end of the trial ($P = .71$). One resident from the lavender group and one from the placebo group took vitamin D (1 μ g) daily; neither of them fell during the study period.

DISCUSSION

This study highlights the beneficial effects of lavender odor on fall prevention in elderly nursing home residents. This multifacility randomized placebo-controlled study showed that daily use of a lavender patch was associated with a lower incidence rate of falls. Although not significant, the number of residents who fell during the observation period ($P = .08$) and those who fell two or more times during the 12-month study ($P = .11$) was less in the lavender group. After adjustment for possible confounding factors, the proportion of residents who were nonfallers over time was significantly lower in the lavender group.

The mechanism by which lavender prevents falls is speculative. Lavender oil is used extensively in aromatherapy and is described as therapeutic for insomnia, headaches, migraines, anxiety, nervousness, and melancholy.²⁴ Lavender has been used as a sleep aid and can be a useful nonpharmacological alternative to traditionally prescribed medications for insomnia, which are strong risk factors for falls in elderly adults.²⁵ Because lavender is thought to have soothing properties, it is logical to assume it may also affect the anxiety and agitation that underlie BPSD. The lavender group showed a significant decrease in agitated status, whereas the placebo group did not, suggesting the involvement of a soothing effect of lavender odor. There was not significant less tranquilizer use in the lavender group than in the placebo group, so tranquilizer use was not viewed as a potential confounding factor in the present study. The frequency of tranquilizer use was lower in the current study than in other studies in nursing homes, probably because of Yokukansan use, a traditional Asian medicine commonly prescribed to treat BPSD.^{26,27} Although there was no difference in Yokukansan use between the lavender and placebo groups, further study is warranted to elucidate the relationship between Yokukansan, tranquilizers, and lavender olfactory stimulation.

Another possible explanation for why lavender prevents falls might be attributed to its stabilizing effects on balance. In previous work, the application of olfactory

stimulation by an essential oil such as lavender and black pepper during quiet standing was associated with less postural sway in frail elderly adults.¹⁰ Multiple sensory and motor mechanisms ranging from peripheral to cortical sensory-motor integration regulate the control of posture and motion.²⁸ In addition to vestibular afferents, visual and proprioceptive inputs contribute to postural stability. Although several multisensory vestibular cortical areas, which process signals provided from multiple thalamic nuclei, were identified using imaging studies, the core vestibular cortical region is thought to be located in the insular cortex.²⁹ Odor is one of the strongest stimuli over a wide area of the cerebral cortex including the insular cortex.³⁰ Olfactory stimulation may stabilize balance by activation of the insular cortex. Unfortunately, a limitation of the present study is the lack of balance data. Further studies are needed to clarify the contribution of the balance-stabilizing effects of lavender on fall prevention.

Only two residents were prescribed vitamin D (1 in each group). Vitamin D supplementation is an easy pharmacotherapy to prevent falls in nursing home residents.^{1,7} The current evidence recommends that vitamin D be prescribed in a dosage of 1,000 IU for nursing home residents. Vitamin D may be effective in reducing falls and increasing muscle strength in persons with severe vitamin D deficits,¹ but current evidence of risk reduction of falls with vitamin D supplementation is inconsistent.⁷

Several current guidelines recommend multifactorial risk assessment of falls and interventions customized to an individual's risk factor profile as a primary treatment strategy in community-dwelling elderly people.^{1,31} Several randomized controlled trials have investigated the effectiveness of this strategy in nursing home residents,³²⁻³⁹ and only some of the trials showed efficacy in reducing falls.³⁶⁻³⁹ It is unclear whether differences in effectiveness may be attributed to a variation in the type of intervention or selection bias. The sample population recruited into trials may not be representative of the general elderly population (e.g., lack of studies that include participants with multiple comorbidities or cognitive decline). It is important to develop a suitable program for multifactorial intervention in each facility setting.

The present study has several limitations. First, it was conducted with nursing home residents, so results cannot be generalized to community-dwelling elderly people. Second, although the study showed that lavender olfactory

stimulation prevents falls in elderly nursing home residents, it was not powered to detect a clinically relevant reduction in injurious falls because the incidence of such events was low. Third, as is the nature of odor application, nursing home residents and staff may not have been completely blinded, which may have resulted in reporting bias. Finally, the olfactory functioning of the participants was not tested. Difficulty in identifying odor has been reported not only in individuals with Alzheimer's and Parkinson's diseases,⁴⁰ but also in elderly persons without cognitive impairment.⁴¹ Therefore, it was possible there were residents who could not sense the lavender odor.

A meta-analysis showed that a multifactorial intervention including exercise training for balance stability reduced the risk and rate of falls in community-dwelling elderly adults.²⁵ Moreover, gradual withdrawal of some types of drugs for improving sleep, reducing anxiety, and treating depression have been shown to reduce the rate of falls.²⁵ Lavender olfactory stimulation acts on balance and psychological status, suggesting that it may have the ability to reduce falls in nursing home residents and community dwelling-elderly adults.

CONCLUSION

Daily olfactory stimulation with lavender may prevent falls in elderly nursing home residents. Further studies with large sample sizes comprising multiple ethnic groups are warranted to confirm these findings.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the residents and nursing home staff who participated in the study.

This trial was supported by the Research Funding for Longevity Sciences (22-2) from the National Center for Geriatrics and Gerontology, Japan, and the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan (Grants 20590694, 21390219); the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (H21-Choju-Ippan-005, H22-Junkanki-shi-Ippan-001); the Mitsui Sumitomo Insurance Welfare Foundation; and Suzuken Memorial Foundation, a Grant-in-Aid (Houga) for Aomori University of Health and Welfare, Aomori, Japan.

Ms. Shannon Freeman is generously funded by the Canadian Institute of Health Research Frederick Banting and Charles Best Doctoral Research Award 2009-2013.

Conflict of Interest: None of the authors have any financial or personal conflicts of interest, or relationships and affiliations relevant to the subject of this manuscript.

Author's Contributions: All authors were involved in the conception and design of this study. YS, SE, and TE: recruited the study population and conducted the clinical trial. SE: conceived the original idea for the study, supervised in the conception and design of the study, and drafted the manuscript. NT: advised on biostatistical methodology and provided critical revisions to the manuscript. KT, SF, HA, and MK: assisted with analysis of the data and critically reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Sponsor's Role: The funding organizations had no role in the design or conduct of the study; collection, management,

analysis, or interpretation of the data; or preparation, review, or approval of the manuscript.

REFERENCES

- Perry BC. Falls among the elderly: A review of the methods and conclusions of epidemiologic studies. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:367-371.
- Rubenstein LZ, Josephson KR, Robbins AS. Falls in the nursing home. *Ann Intern Med* 1994;121:442-451.
- Quigley P, Bulat T, Kurtzman E et al. Fall prevention and injury protection for nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc* 2010;11:284-293.
- Becker C, Rapp K. Fall prevention in nursing homes. *Clin Geriatr Med* 2010;26:693-704.
- van Doorn C, Gruber-Baldini AL, Zimmerman S et al. Epidemiology of dementia in nursing homes research group. Dementia as a risk factor for falls and fall injuries among nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1213-1218.
- Axer H, Axer M, Sauer H et al. Falls and gait disorders in geriatric neurology. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:265-274.
- Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD005465.
- Baker DI, King MB, Fortinsky RH et al. Dissemination of an evidence-based multicomponent fall risk-assessment and management strategy throughout a geographic area. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:675-680.
- Tinetti ME, Gordon C, Sogolow E et al. Fall-risk evaluation and management: Challenges in adopting geriatric care practices. *Gerontologist* 2006;46:717-725.
- Freeman S, Ebihara S, Ebihara T et al. Olfactory stimuli and enhanced postural stability in older adults. *Gait Posture* 2009;29:658-660.
- Ebihara S, Nikkuni E, Ebihara T et al. Effects of olfactory stimulation on gait performance in frail older adults. *Geriatr Gerontol Int*, in press.
- Snow LA, Hovanec L, Brandt J. A controlled trial of aromatherapy for agitation in nursing home patients with dementia. *J Altern Complement Med* 2004;10:431-437.
- Fujii M, Hatakeyama R, Fukuoka Y et al. Lavender aroma therapy for behavioral and psychological symptoms in dementia patients. *Geriatr Gerontol Int* 2008;8:136-138.
- Opie J, Doyle C, O'Connor DW. Challenging behaviours in nursing home residents with dementia: A randomized controlled trial of multidisciplinary interventions. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:6-13.
- Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:191-210.
- O'Connor DW, Ames D, Gardner B et al. Psychosocial treatments of behavior symptoms in dementia: A systematic review of reports meeting quality standards. *Int Psychogeriatr* 2009;21:225-240.
- World Health Organization. WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age [on-line]. Available at http://www.who.int/ageing/publications/Falls_prevention7March.pdf Accessed February 20, 2010.
- Haines TP, Hill AM, Hill KD et al. Patient education to prevent falls among older hospital inpatients: A randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2011;171:516-524.
- Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. A description of agitation in a nursing home. *J Gerontol* 1989;44:M77-M84.
- Toba K, Nakai R, Akishita M et al. Vitality Index as a useful tool to assess elderly with dementia. *Geriatr Gerontol Int* 2002;2:23-29.
- Oliver D, Britton M, Seed P et al. Development and evaluation of evidence based risk assessment tool (STRATIFY) to predict which elderly inpatients will fall: Case-control and cohort studies. *BMJ* 1997;315:1049-1053.
- Harada A, Mizuno M, Takemura M et al. Hip fracture prevention trial using hip protectors in Japanese nursing homes. *Osteoporos Int* 2001;12:215-221.
- Lakatos E, Lan KKG. A comparison of sample size methods for the log-rank statistic. *Stat Med* 1992;11:179-191.
- Collett D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. London: Chapman & Hall, 1994.
- Woronuk G, Demissie Z, Rheault M et al. Biosynthesis and therapeutic properties of Lavandula essential oil constituents. *Planta Med* 2011;77:7-15.
- Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD007146.
- Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M et al. A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San

- for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry* 2005;66:248–252.
28. Iwasaki K, Kosaka K, Mori H et al. Open label trial to evaluate the efficacy and safety of Yokukansan, a traditional Asian medicine, in dementia with Lewy bodies. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:936–938.
 29. Lackner JR, DiZio P. Vestibular, proprioceptive, and haptic contributions to spatial orientation. *Annu Rev Psychol* 2005;56:115–147.
 30. Lopez C, Blanke O. The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Res Rev* 2011;67:119–146.
 31. Soudry Y, Lemogne C, Malinvaud D et al. Olfactory system and emotion: Common substrates. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2011;128:18–23.
 32. The NICE guideline on assessing and preventing falls in elderly people [online]. Available at www.nice.org.uk/CG021NICEguideline Accessed December 20, 2010.
 33. McMurdo ME, Millar AM, Daly F. A randomized controlled trial of fall prevention strategies in old peoples' homes. *Gerontology* 2000;46:83–87.
 34. Nowalk MP, Prendergast JM, Bayles CM et al. A randomized trial of exercise programs among older individuals living in two long-term care facilities: The Falls FREE program. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:859–865.
 35. Dyer CA, Taylor GJ, Reed M et al. Falls prevention in residential care homes: A randomised controlled trial. *Age Ageing* 2004;33:596–602.
 36. Kerse N, Butler M, Robinson E et al. Fall prevention in residential care: A cluster, randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:524–531.
 37. Ray WA, Taylor JA, Meador KG et al. A randomized trial of a consultation service to reduce falls in nursing homes. *JAMA* 1997;278:557–562.
 38. Jensen J, Lundin-Olsson L, Nyberg L et al. Fall and injury prevention in older people living in residential care facilities. A cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2002;136:733–741.
 39. Becker C, Kron M, Lindemann U et al. Effectiveness of a multifaceted intervention on falls in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:306–313.
 40. Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN et al. Olfaction in neurodegenerative disease: A meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1998;55:84–90.
 41. Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE et al. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:802–808.

総説

テストステロンと LOH 症候群

Testosterone and LOH Syndrome

堀江 重郎 井手 久満*

Shigeo Horie Hisamitsu Ide
(帝京大学泌尿器科学主任教授, 同 准教授*)
E-mail: shorie@med.teikyo-u.ac.jp

Class

専門医向け



Key Words

- コホート研究
- 性腺機能低下症
- 死亡率
- テストステロン低値
- ホルモン補充療法

Summary

Testosterone declines as aging. Syndromes caused by low testosterone is called as late onset hypogonadism (LOH). Recent cohort studies has demonstrated that low testosterone level is associated with higher risk of mortality, especially cardiovascular death. Testosterone replacement therapy has been practiced for the treatment of LOH. Testosterone replacement therapy can increase lean body mass, muscle powers and physical functions. LOH syndrome is now appreciated as an important disease of men that would jeopardize men's health and their quality of life.

テストステロンの
作用と生活習慣病

テストステロンとその代謝物の作用は広い。思春期では、第二性徴の発現にテストステロンは必須であり、性衝動を促し、精子形成に関与する。成人においては、テストステロンは筋肉の量と強度を保つのに必要であり、内臓脂肪を減らし、造血作用をもち、また性欲を起す¹⁾。テストステロンは、集中力やリスクを取る判断をすることなどの高次精神機能にも関係する²⁾。一方、テストステロン値が低いとインスリン感受性が悪く、メタボリックシンドロームになりやすく³⁾、また性機

能、認知機能、気分障害、内臓脂肪の増加、筋肉量の減少、貧血、骨密度の減少を生じ、男性の QOL を著しく低下させる⁴⁾。

テストステロンは、精巣のライディッヒ細胞においてコレステロールより産生される。視床下部は性腺刺激ホルモン (GnRH) を産生し、GnRH は下垂体で黄体ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH) 産生を刺激する。LH はライディッヒ細胞でテストステロン産生を刺激し、FSH は精巣のセルトリ細胞での精子形成を促進する。

テストステロンは、体内のほとんどの組織にあるアンドロゲン受容体と結合し作用するが、また皮膚、前立腺、陰茎、陰囊では 5α 還元酵素によりジ

ヒドロテストステロンに変換され、より強力な作用を生じる。また、アロマテースはテストステロンをエストラジオールに変換する。アロマテースは脂肪組織と肝臓に多く含まれており、閉経後の女性にとっては重要な役割を果たしている。

テストステロンは、血液中では 98% はたんぱく質に結合している。そのうち約 60% はアルブミンに緩く結合し、約 40% は性ホルモン結合蛋白 (sex hormone binding globulin: SHBG) と強く結びついている。たんぱく質に結合していない 2% はフリーテストステロンと呼ばれる。

加齢に伴い精巣でテストステロンを産生するライディッヒ細胞が減少する

こと、また GnRH の分泌量が減少することによりテストステロンは低下していく。40歳の2~5%, 70歳の30~70%でテストステロン値の低下がみられるとされている⁵⁾。テストステロンの低値は、メタボリックシンドローム、心血管疾患、糖尿病、呼吸器疾患のリスクを高め、寿命に関係することが知られている。加齢男性でのテストステロン減少は、抑うつ状態、性機能低下、認知機能の低下、骨粗鬆症・心血管疾患・内臓脂肪の増加、インスリン抵抗性の悪化、HDLの低下、コレステロール値とLDLの上昇に寄与し、メタボリックシンドロームのリスクファクターになる⁶⁾⁻⁹⁾。

テストステロン値と コホート研究

テストステロン低値は性腺機能低下症と診断される。性腺機能低下症はテストステロン値が300~350ng/dLをおおむねカットオフとしている。325ng/dLをカットオフとすると、50代、60代、70代、80代での性腺機能低下症の割合はおおよそ12, 20, 30, 50%となる¹⁰⁾。あるいは、300ng/dLをカットオフとすると45歳以上の38.7%でテストステロン値が低いことが報告されている¹¹⁾。また、テストステロン低値は、内頸動脈の内膜肥厚、下肢末梢動脈、大動脈の動脈硬化性疾患に関連する。これらの結果から、テストステロン値は、加齢に伴う生活習慣病に関連する疾患バイオマーカーと

表1. 前向きコホート研究のまとめ

研究名	年齢 (年)	対象人数 (人)	死亡者数 (人)	1,000人当たりの死亡者数 (人)	観察期間 (年)	文献
MMAS	40~70	1,709	395	15.11	15.3	21
EPIC	40~79	11,606	825	10.15	7	17
Rancho Bernard	50~91	794	538	57.42	11.8	18
SHIP	20~79	1,954	195	13.86	7.2	30
NHANES	20~	1,114	206	11.56	16	29

いえる¹²⁾⁻¹⁵⁾。

このような結果が知られるにつれて、海外ではテストステロン低値に対してテストステロン補充療法がなされるようになってきているものの、健常者においてテストステロンが低値であること自体が、疾患リスクや寿命に関する独立したリスクファクターであるかどうかについては、必ずしも意見の一致はみえていない。これまで大規模な横断的あるいは縦断的コホート研究がなされているが、血液中のテストステロンあるいはフリーテストステロンが低値であると、心血管疾患、癌、肺疾患の罹患率、死亡率が高いという報告¹⁶⁾⁻¹⁸⁾と否定的な報告がある¹⁹⁾⁻²¹⁾。これらの研究での問題点としては、そもそも何かしら疾患があることによりテストステロン値が下がっていると、見かけ上テストステロン値と死亡率、罹患率に関連しているようにみえてしまう、いわゆる「逆の因果関係」が生じる問題がある²²⁾。この点については、糖尿病²³⁾、慢性閉塞性肺疾患²⁴⁾、アルコール性肝疾患²⁵⁾、慢性腎臓病²⁶⁾、メタボリックシンドローム²⁷⁾²⁸⁾では、テストステロン値は罹患の独立したリスクファクターではなく、疾患のマーカーであることが知られている。

したがって、テストステロンが低値であること自体が罹患率や死亡率を高めるかどうかについては、死亡の原因となるような疾患がない集団を前向きに調査していくが必要になる。多変量解析を行う場合は、年齢、人種、喫煙、体型、アルコール消費量、運動量、教育、収入などの交絡因子などを調整し、さらに登録後早期の死亡者は除いて検討することが望ましい。

表1に最近の前向きコホート研究をまとめた。組み入れ年齢、観察期間、1,000人当たりの死亡者数を比較すると、たとえばRancho Bernard研究¹⁸⁾では比較的高齢者を組み入れており、他の研究の死亡率が1,000人当たり約10人なのに比べて約50人と高い。EPIC研究¹⁷⁾は、死亡者と年齢をマッチさせた生存者で比較をする対象研究である点が他の研究と異なっている。また、集団をテストステロン値で区分する場合の基準も異なっている。The Massachusetts male Aging Study (MMAS) 研究²¹⁾では、集団をテストステロン値で<370, 370~466, 466~545, 545~650, >650 (ng/dL)、フリーテストステロン値では<8.0, 8.0~10.2, 10.2~12.2, 12.2~14.8, >14.8 (pg/dL) の5群に分けている。結果

として、テストステロンは死亡率に寄与せず、またフリーテストステロン値が高いと虚血性心疾患による死亡が多く、低いと肺疾患死が多いという結果になっている。Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 研究²⁹⁾では、テストステロンが320ng/dL以下と800ng/dL以上、フリーテストステロンが6.0pg/dL以下と16pg/dL以上で比べており、フリーテストステロンでのみ、総死亡率と心血管疾患による死亡リスクが低テストステロンで高まるが、癌死亡には関連しない結果が出ている。ところが、Rancho Bernard 研究¹⁸⁾では、テストステロン値により集団を10段階に分類して各々の死亡率を出しているが、集団の平均が300ng/dLでそれ以上の群では、テストステロン高値は死亡率の減少には寄与していない。テストステロン値のカットオフを241ng/dLとすると、これ以下の群は総死亡率が40%、心血管疾患による死亡が39%、肺疾患による死亡が129%増加する。The Study of health in Pomerania (SHIP) 研究³⁰⁾は、組み入れ対象基準、解析における交絡因子の調整が最も厳密になされている。テストステロン値250ng/dLをカットオフにしたとき、年齢、腹囲、喫煙、アルコール多飲、運動、腎機能、血清DHEAS値で調整した場合に、すべての原因の死亡リスクが92%、心血管疾患死亡が156%、癌死亡が246%増加することが報告されている(図1)。テストステロン低値群は全体の5.0%であったが、喫煙者は少ない一方、高血

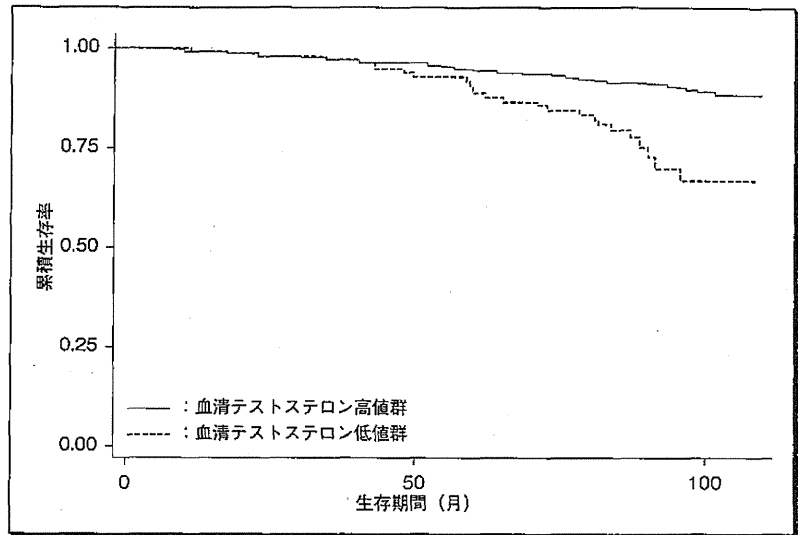


図1. 血清テストステロン値のカットオフを8.7nmol/L (250ng/dL) としたときの死亡率の推移

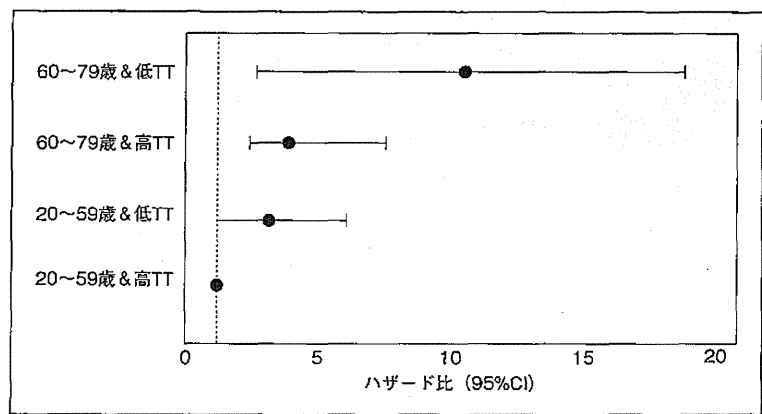


図2. 血清テストステロン、年齢と死亡リスク
60歳以上でテストステロン低値群で死亡リスクが高い。TT: テストステロン

圧、糖尿病、メタボリックシンドローム者が多く、運動を定期的に行っている者が少ない特徴がみられた。また、20~59歳と60~79歳、テストステロン低値群と高値群の組み合わせでは、60~79歳でテストステロン低値群で死

亡リスクが有意に上昇していた(図2)。

以上の結果から、テストステロン値が性腺機能低下症の一般的な基準である250ng/dL以下、かつ60歳以上では死亡リスクが高まることが予想され

る。テストステロンは健康長寿の前向きのバイオマーカーであることが明らかにされたが、テストステロン低値そのものが疾患を起こすかどうか、この問題の解決には、高齢者のテストステロン低値群に二重盲検試験でテストステロン補充を長期間行う臨床研究が期待される。

テストステロン減少と臓器障害の機序

テストステロン減少と臓器障害の機序については明らかではないが、テストステロンは活性酸素による酸化ストレスを軽減する作用があることから、テストステロン値の低下が血管の健康を障害すると考えられる。我々の研究では、テストステロン値と酸化ストレスマーカー8-OHdG および勃起不全(ED)の重症度に関連がみられ、テストステロン値が低いとEDが重症であり、酸化ストレスマーカーが高値であることを報告している³¹⁾。また、テストステロン値が低いと、活力と性機能が損なわれ、QOLに大きな影響を与えることも報告されている³²⁾。

加齢に伴いテストステロン値が低下することによる症候を、late onset hypogonadism (LOH) 症候群と呼ぶ。血清テストステロン値が300~350ng/dLをLOH症候群のカットオフとすると、50代、60代、70代、80代の割合はおおよそ12、20、30、50%となる³³⁾。

LOH症候群は、原因により精巣性

と中枢性に分類される。精巣性では、性腺刺激ホルモン LH, FSH の高値を伴う。クラインフェルター症候群の頻度が高い。中枢性では、GnRH 分泌が低いため、あるいは下垂体の障害により LH, FSH が低値である。臨床上遭遇することが多いのは、LH, FSH が正常範囲にありテストステロン値が低い場合で、加齢、糖尿病、癌、肝硬変、腎不全、甲状腺機能異常、低栄養、うつ病、病的肥満などでみられる。

LOH 症候群は、うつ、性機能低下、認知機能の低下、骨粗鬆症・心血管疾患・内臓脂肪の増加、インスリン抵抗性の悪化、HDL の低下、コレステロール値と LDL の上昇に寄与し、メタボリックシンドロームのリスクファクターになる。また、心血管疾患、糖尿病、呼吸器疾患のリスクを高め、寿命が短くなる³⁴⁾⁻³⁷⁾。LOH 症候群には大うつ病の患者が含まれることが多い。

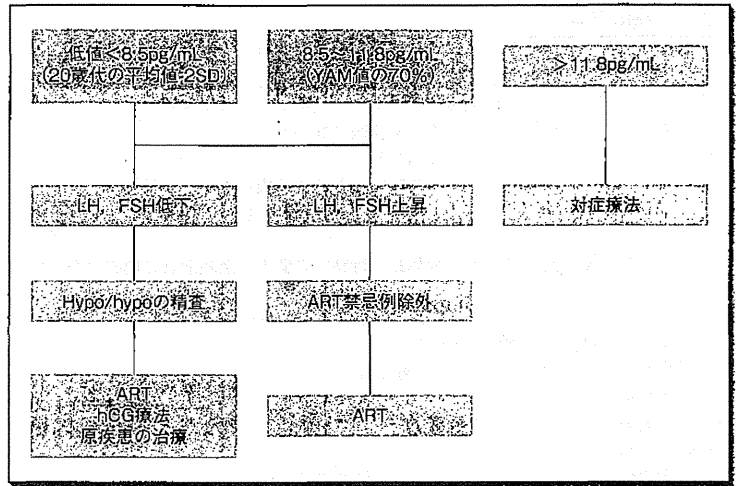


図3. ARTのフローチャート

(文献38より引用改変)

LOHの診断

日本泌尿器科学会、日本 Men's Health 医学会が「加齢性腺機能低下症診療の手引き」(以下「手引き」)を作成している³⁸⁾。テストステロン、フリーテストステロンの年齢別の基準値についての報告をもとに、「手引き」はホルモン補充(ART)のフローチャートを定めている(図3)³⁸⁾。血中フリーテストステロン値8pg/mLがLOH症候群の基準値である。

症状の評価としては、Aging Male Symptom (AMS) スコアが現在汎用されている(表2)³⁹⁾。AMSスコアは、精神・心理、身体、性機能についての17項目についてのself-assessment型の症状スコアである。17項目についての5段階評価を総計し、合計26以下は正常、27~36は軽度の症状、37~49

表2. AMS スコア

①総合的に調子が思わしくない(健康状態, 本人自身の感じ方) ②関節や筋肉の痛み(腰痛, 関節痛, 手足の痛み, 背中中の痛み) ③ひどい発汗(思いがけず突然汗が出る, 緊張や運動とは関係なくほてる) ④睡眠の悩み(寝つきが悪い, ぐっすり眠れないなど) ⑤よく眠くなる, しばしば疲れを感じる ⑥いらいらする(あたり散らす, 些細なことにすぐ腹を立てる, 不機嫌になる) ⑦神経質になった(緊張しやすい, 精神的に落ち着かないなど) ⑧不安感(パニック状態になる) ⑨身体の疲労や行動力の減退(全体的な行動力の低下, 余暇活動に興味がないなど) ⑩筋力の低下 ⑪憂うつな気分(落ち込み, 悲しい, 涙もろい, 意欲がわからないなど) ⑫「人生の山は通り過ぎた」と感じる ⑬「力尽きた」, 「どん底にいる」と感じる ⑭ひげの伸びが遅くなった ⑮性的能力の衰え ⑯早朝勃起の回数の減少 ⑰性欲の低下(セックスが楽しくない, 性交の欲求が起きない) *各項目を, 「ない」1点, 「軽い」2点, 「中程度」3点, 「重い」4点, 「極めて重い」5点で集計する。 *合計点で男性更年期障害の症状の重症度をみる: 17~26点「ない」, 27~36点「軽度」, 37~49点「中程度」, 50点以上「重症」

(文献39より引用改変)

は中等度の症状, 50以上は重症としている。また, AMSは診断のみならずARTの治療効果をみるサロゲートマーカーとして優れている⁴⁰⁾⁴¹⁾。

ホルモン補充療法の 方法と効果

ARTの方法としては経口剤や注射剤, 皮膚吸収剤があるが, わが国では注射剤 testosterone enanthate (エンアルモンデポー[®])のみが保険適応となっている。通常2週間おきに125~250mgを筋注することで臨床効果が得られるが, テポ剤の性質を考えると1~2週ごとに60~125mgを投与していくほうがより生理的に近い。また, ゲル剤は注射剤よりも生理的

であり, 欧米ではゲル剤を好む患者が増えている⁴²⁾。最近, 859名の性腺機能低下症患者を対象として, テストステロンゲルを用いたテストステロン補充療法の米国の多施設共同研究 (Testim Registry in the United States: TriUS) が報告された。本研究において, テストステロンゲルの12ヵ月投与は, 血清テストステロン値とフリーテストステロン値を上昇させ, 性機能を改善し, うつ症状を減少させた^{43) 44)}。テストステロン補充療法の副作用として, 補充量が多い場合に多血症やacneを生じることがある。

ARTにより前立腺肥大症や前立腺癌が起こることは少ないが, 「手引き」ではPSAを測定し, 2.0ng/mL以上であれば泌尿器科医へ紹介することを勧めている。ARTにより筋肉量, 筋力,

骨密度, 血清脂質プロフィール, インスリン感受性, 気分性欲, 健康感の改善が認められる。インスリン感受性が改善し, また体脂肪が減少する。EDについてはPDE5阻害薬の作用を増強する⁴⁵⁾⁴⁶⁾。

LOH症候群では, 認知機能, 筋力, 骨密度, 性機能, 代謝など, ADLやQOLに関わる多くの生体機能の低下が生じうる。60歳以上の男性の約20%はLOH症候群の可能性があり, これらの患者はARTによりADLの向上や生活習慣病の予防が期待できる可能性がある。65歳以上の地域住民1,677名をスクリーニングし, 虚弱基準(体重減少, 低運動量, 筋力低下, 疲労感, 歩行が遅い, のいずれか)があり, 血清テストステロン値<345ng/dLで前立腺疾患, 排尿障害がなく試験に同意した274名を対象に, テストステロンゲル(50mg/日), プラセボの2群に無作為割り付けを行った二重盲検臨床試験がある。この試験では, テストステロン補充療法により, 膝関節進展筋力の有意な増加, BMIの増加と脂肪量の減少, 高齢虚弱傾向にある男性で, 身体機能の改善, QOL指標(身体症状, 性機能症状)の改善が6ヵ月後にみられている⁴⁷⁾。欧米やアジアの一部の地域では, 長期間持続型のテストステロン注射薬(testosterone undecanoate, 商品名: Nebido)が臨床に導入され, 10~14週間隔でLOH症候群の患者に投与されている。マレーシアからの最近の報告では, double-blind placebo-controlled trialにおいて, プラセボ群と比較した