

IV. 研究成果の刊行物・別刷

No. 00000000

5

うつ病にも認知機能低下があり偽性認知症と呼ばれていますが、認知症との区別にはどのような点に注意すればよいのでしょうか？

1 うつ病と認知症の関連性

わが国の高齢者における認知症の有病率は3.8～11.0%¹⁾、大うつ病の有病率は3.4～6.0%²⁾、うつ症状の有病率は4.2～28.0%であり²⁾、認知症とうつ病は高齢者の common diseases である。うつ病患者の一部ではうつ病性偽性認知症 (depressive pseudo-dementia: D pseudo-D) と呼ばれる顕著な認知機能低下が認められ、真の認知症との鑑別が議論されてきた。しかし近年、認知症とうつ病の間にはより複雑な関連性があることが知られるようになった。すなわち、①うつ病の既往は、たとえ25年以上前の病歴であっても Alzheimer 病 (AD) の危険因子である (オッズ比2 前後)^{3,4)}、②D pseudo-D の既往は認知症のより強力な危険因子であり (オッズ比2.5～6)、D pseudo-D から認知症への年間進展率は9～25%である⁵⁾、③うつ病患者の一部は認知症の前段階である軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) を呈し²⁾、認知症に移行するリスクが高い⁶⁾、④認知症患者は高率にうつ症状を合併する (表1)⁷⁾、などが明らかになった。したがって、うつ病は認知症の鑑別疾患であると同時に、危険因子、前駆症、あるいは合併症のいずれにもなりうる。D pseudo-D と認知症の鑑別は臨床的に容易ではなく、ある時点ではD pseudo-D の診断が正しくても、経過フォロー中に認知症に移行する可能性があることを念頭におく必要がある。

2 アパシー

認知症に伴ううつ病に類似した症候にアパシーがあり、認知症患者ではうつ症状よりも出現率が高い (表1)⁷⁾。うつ病は悲哀感や罪業感といった気分の障害に意欲の障害を伴っているが、アパシーは脳器質性障害を背景にした無気力、無関心の状態である。うつ病では患者の内面の強い苦しみ伝わってくるのに対して、アパシーでは自己の病状にすら無関心で苦悶感に乏しい印象を受ける。

認知症に伴うアパシーをうつ病と見誤って安易に抗うつ薬を投与すると、ふらつきや転倒を引き起こし、ADL の低下を進行させてしまうことがある。認知症に伴うアパシーに対しては、薬物療法より

表1 主な認知症疾患におけるうつ症状およびアパシーの出現率

認知症疾患	NPI 「うつ」	NPI 「アパシー」
Alzheimer 病 (AD)	33%	67%
血管性認知症 (VaD)	39%	67%
Lewy 小体型認知症 (DLB)	42%	50%
前頭側頭葉変性症 (FTLD)*	23%	85%
全認知症	35%	65%

熊本大学神経精神科専門外来連続症例で初診時の Clinical Dementia Rating=1 の軽度認知症 135 例を対象。NPI (Neuropsychiatric Inventory) で「うつ」あるいは「アパシー」項目が1点以上の症例の割合を算出 (池田, 2011⁷⁾)。*FTLD は前頭側頭型認知症 (FTD)、意味性認知症、および進行性非流暢性失語を含む。

表2 認知症とうつ病性偽性認知症の鑑別のポイント

認知症を示唆する症状・検査所見		可能性の高い 認知症疾患
面接時の特徴	振り向き徴候（頻繁に同伴者の方を振り向いて確認を求める動作） 取り繕い反応（言い訳やはぐらかし、能力低下を取り繕う態度） 思考怠惰（考え不精）、立ち去り行動、滞続談話	AD FTD
精神症状	情動失禁 物盗られ妄想 繰り返し出現する具体的内容の幻視と誤認妄想 常同行動（単純反復動作、一定コースの周回、同じ食品への固執）	VaD あらゆる認知症 DLB FTD
睡眠障害	REM 睡眠行動障害	DLB
神経症状	パーキンソニズムと繰り返す転倒	DLB, VaD など
検査所見	遅延再生障害+再認障害 （遅延再生課題に失敗後、正答を提示しても覚えていない） 図形模写・描画の障害 （MMSE 最終課題、立方体透視図模写、時計描画検査など） 脳機能画像検査（SPECT/PET） ・後部帯状回・楔前部や側頭葉・頭頂葉の血流・代謝低下 ・AD における機能低下部位に加えて、後頭葉の血流・代謝低下 ¹²³ I-MIBG 心筋シンチグラフィにおける集積低下	AD AD, DLB など AD DLB DLB
うつ病性偽性認知症を示唆する症状		
発症の様式	週単位あるいは月単位で発症時期を特定できる	
面接時の特徴	自己の能力低下を悲観して強調する態度	
精神症状	心気妄想、罪業妄想、貧困妄想 虚無妄想（「自分は存在しない」、「内臓がなくなった」） 不死妄想（「死ぬこともできず、苦しみは永遠に続く」） 午前中に悪化する日内変動	
睡眠障害	早朝覚醒	

AD: Alzheimer 病, VaD: 血管性認知症, DLB: Lewy 小体型認知症, FTD: 前頭側頭型認知症

も環境調整や生活指導を優先すべきである。例えば、デイサービスや訪問介護などの介護サービスを活用し、生活リズムを改善させることが有効である。そのうえでアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を使用すると、アパシーに有効な場合がある。

3 うつ病性偽性認知症と認知症の鑑別

D pseudo-D の患者は「呆けてしまった」「頭が働かなくなった」などと訴え、実際に心理検査で記憶障害、注意障害、遂行機能障害などがとらえられる。臨床で頻用される Mini-Mental State Examination (MMSE) や Geriatric Depression Scale (GDS) などは D pseudo-D と認知症の鑑別上参考になるが、これらの結果だけで「何点以下なら認知症」というように単純に診断できるものではない。

両者の鑑別の指標として、D pseudo-D の概念を導入した Kiloh (1961 年) による指摘は歴史的に有名である。すなわち、D pseudo-D では「わかりません」「こんなこともわからなくなった」と能力低下を誇張するのに対して、認知症では能力低下を隠そうとして誤答するというものである。

現在の臨床における認知症と D pseudo-D の鑑別診断のポイントを表 2 にまとめた。認知症、特に AD を特徴づける振り向き徴候や取り繕い反応に注目することは、Kiloh の指摘に通じるものである。

脳の形態画像 (MRI/CT) は、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、水頭症などの器質病変の除外診断にはきわめて有用であるが、うつ病と初期認知症との鑑別には必ずしも決定的な所見にならない。その理由は、認知症を特徴づける脳 MRI/CT 上の大脳萎縮や虚血性変化は、それらが高度である場合を除けば、うつ病に関連する器質変化でもあるからである。うつ病で有意な海馬萎縮が認められる⁸⁾ことや、虚血性変化と関連する血管性うつ病 (post-stroke depression と MRI-defined vascular depression) の存在⁹⁾が知られている。

4 Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB)

うつ病と認知症の鑑別上、DLB には特に注意が必要である。DLB は全認知症の 10~20% を占める頻度の高い疾患であるが、初期には記憶障害や脳 MRI/CT 上の変化が軽度であり、長い間「難治性うつ病」と診断されていることがある。Takahashi ら¹⁰⁾は、気分障害 (DSM-IV-TR) と診断されて筑波大学附属病院精神科に入院した 50 歳以上の連続 167 症例について検討したところ、実にその 13.8% が入院後に DLB と診断されたと報告している。DLB を疑うヒントになる症状として、ありありとした幻視と誤認妄想 (家のなかに招かれざる客がいる、実際には死んだ身内がいる、自宅が自分の家に似ているが違う、などと主張する)、パーキンソニズムと転びやすさ、レム期睡眠行動障害などがあり、検査所見として図形模写・描画の障害、脳機能画像検査の異常、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの異常などが知られている (表 2)。

5 前頭側頭型認知症

前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD, 前頭葉優位型 Pick 病に相当する) では多幸、脱抑制、および反社会的行動が特徴的であるが、アパシーが前景に立つこともあり、うつ病や他の認知症のアパシーとの鑑別を要することがある。鑑別のポイントとして、FTD ではアパシーと常同行動との共存に注目する。例えば、FTD では昼寝をしていたかと思うと一定時刻に周徊を始めるような常同行動が観察されることが多い。診察場面では、常同性が単純な反復動作 (繰り返し手をこする、叩く、など) や言語面の滞続談話 (質問の内容とは無関係に同じ話を繰り返す) に表われることがある。また、思考怠惰 (質問に真剣に取り組もうとしない) や立ち去り行動 (診察中に勝手に退室する) が認められることもある。脳画像検査では、形態画像と機能画像の両方で前頭葉・側頭葉に限局した異常が認められることが FTD の診断を補助する。

One Point Advice

SPECT/PET 画像の解釈に注意!

D pseudo-D でも機能画像で前頭葉機能の低下が認められるため、FTD と誤診されることがあります。あくまで臨床症状を正確に把握したうえで、対応する画像所見を確認することが重要です。

文献

- 1) 認知症疾患治療ガイドライン 2010. 日本神経学会, 監修. 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会, 編. 東京: 医学書院; 2010. p. 17-9.
- 2) Hidaka S, Ikejima C, Kodama C, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among older

- Japanese people: comorbidity of mild cognitive impairment and depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012; 27: 271-9.
- 3) Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, et al. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 530-8.
 - 4) Green RC, Cupples LA, Kurz A, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol*. 2003; 60: 753-9.
 - 5) Dobie DJ. Depression, dementia, and pseudodementia. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2002; 7: 170-86.
 - 6) Modrego PJ, Ferrández J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study. *Arch Neurol*. 2004; 61: 1290-3.
 - 7) 池田 学. 前頭側頭葉変性症 (FTLD) とうつ. *分子精神医学*. 2011; 11: 241-3.
 - 8) Hickie I, Naismith S, Ward PB, et al. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *Br J Psychiatry*. 2005; 186: 197-202.
 - 9) 藤川徳美. 無症候性脳梗塞とうつ病—脳血管性うつ病の概念. *精神神経学雑誌*. 2004; 106: 421-30.
 - 10) Takahashi S, Mizukami K, Yasuno F, et al. Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy. *Psychogeriatrics*. 2009; 9: 56-61.

〈布村明彦〉

認知症の行動・心理症状（BPSD）の背景となる病態を教えてください。

BPSD に関連する要因の多様性

認知症の行動・心理症状（behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD）の背景は多要因からなる^{1,2)}。従来、BPSD は中核症状（認知機能障害）に対する心理的反応として捉えられてきた。病初期の機能喪失に対する心理的反応はもちろんのこと、進行期にあっても認知症患者の「生きている心」は反応しようという視点を、BPSD を考察する際に忘れてはならない。小澤³⁾は、BPSD は患者自らの障害受容過程の産物であり、患者の受容過程に同道するという姿勢が治療者に求められると述べている。

他方、近年は BPSD の生物学的基盤について、神経生物学的要因、遺伝要因、および身体要因の各種要因が多面的に議論されるようになった²⁾。すなわち、これらの生物学的要因と心理・社会要因が複雑に関連して BPSD が形成されると考えられる（図 1）。遺伝要因や病前性格を除く各種要因は疾患の進行とともに変動し、BPSD の背景として各種要因の比重は一様ではない。例えば、物盗られ妄想や嫉妬妄想のように背景として心理・社会要因の比重が高く、「反応性 BPSD」の色彩が濃い場合もある。Lewy 小体型認知症（DLB）の幻視や前頭側頭型認知症（FTD）の常同行動のように脳の局所的な変性に基づく機能障害との関連が強く、「器質性 BPSD」の色彩が濃い場合もある。

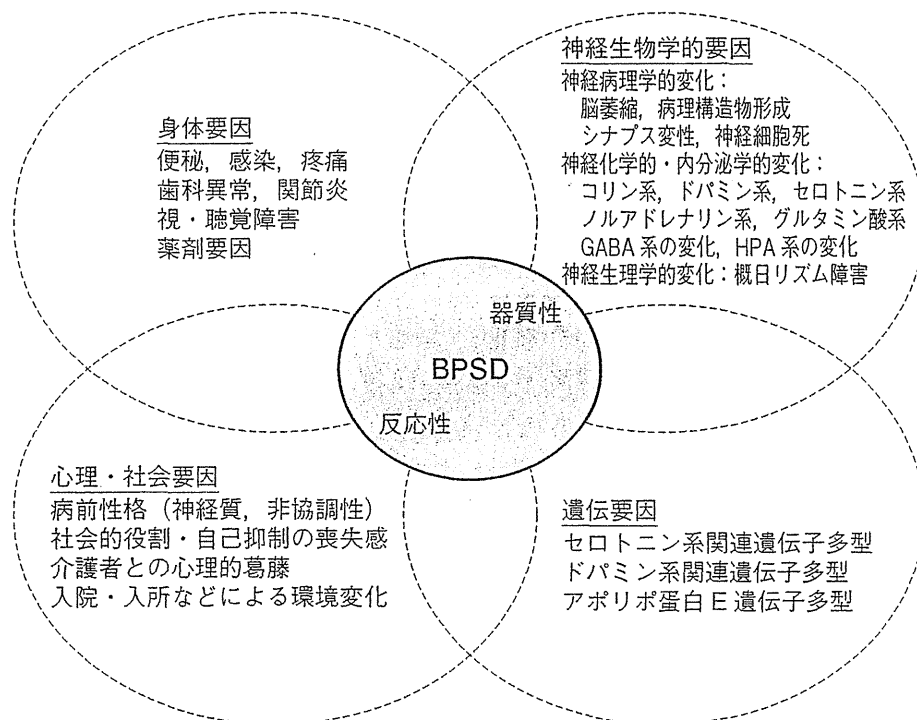


図 1 BPSD 発現に関与する要因

2 BPSD の遺伝要因

種々の遺伝子多型 (polymorphism) と BPSD との関連性が報告されている。すなわち、セロトニン系あるいはドパミン系の関連遺伝子〔受容体遺伝子, トランスポーター遺伝子, トリプトファン遺伝子, monoamine oxidase-A (MAO-A) 遺伝子, catechol-O-methyltransferase (COMT) 遺伝子〕の多型と幻覚・妄想, うつ症状, アパシー, 焦燥感, 攻撃性, 易刺激性などとの関連性が示唆されている^{2,4)}。

その他に, アポリポ蛋白 E, インターロイキン 1 β , ニューレグリン 1, 脳由来神経栄養因子などの遺伝子多型と BPSD との関連性を示唆する報告もある^{2,4)}。

3 BPSD の神経病理と脳画像

Alzheimer 病 (AD) で, 海馬・海馬傍回, 背側縫線核, および青斑核における神経細胞数の減少と幻覚・妄想に関連性が認められたという報告や, 前海馬支脚の老人斑数および前頭葉の神経原線維変

表 1 変性性認知症疾患の BPSD と脳画像所見

疾患	BPSD	方法	脳部位と変化	著者 (年)
AD	幻視	MRI	後頭葉/全脳 容積比の低下	Holroyd ら (2000)
		MRI	左前頭・右前頭側頭皮質, 左前障の灰白質密度の低下	Bruen ら (2008)
	妄想	MRI	右海馬の灰白質容積の減少	Serra ら (2010)
		MRI	両側前頭・頭頂-後頭, 左基底核の白質病変	Lee ら (2006)
	妄想性誤認	MRI	前帯状皮質, 両側前頭の灰白質密度の低下	Bruen ら (2008)
	アパシー	MRI	左島, 両側前帯状皮質の灰白質密度の低下	Bruen ら (2008)
	焦燥感	MRI		
AD	幻覚・妄想	SPECT	前頭葉の血流低下	Sultzler ら (1995)
		SPECT	両側の背側前頭, 左前帯状皮質, 左腹側線条体, 視床枕, 背外側頭頂皮質の血流低下	Mega ら (2000)
	妄想	SPECT	前頭葉+側頭葉の血流低下	Robert ら (2005)
		PET	右前頭・下側頭皮質の代謝低下	Morgan ら (2008)
	妄想	PET	前頭前皮質, 前帯状皮質, 右側頭葉+頭頂葉皮質の代謝低下	Staff ら (2000)
				Sultzler ら (2003)
	焦燥感	SPECT	前頭葉+側頭葉の血流低下	Sultzler ら (1995)
	攻撃性	SPECT	左前部側頭葉の血流低下	Hirono ら (2000)
	うつ症状	SPECT	前頭葉+側頭葉+頭頂葉の血流低下	Robert ら (2005)
	アパシー	SPECT	前帯状皮質の血流低下	Migneco ら (2001)
		PET	両側前帯状皮質+眼窩前頭皮質の代謝低下	Marshall ら (2007)
DLB	幻視	MRI	右下前頭回の灰白質容積の減少	Sánchez-Castaneda ら (2010)
DLB	幻覚	SPECT	後帯状皮質の血流低下	O'Brien ら (2005)
		PET	右後部側頭葉+頭頂葉の代謝低下	Imamura ら (1999)
	幻視	PET	右後頭側頭回+中前頭回の代謝低下	Pernecky ら (2008)
		SPECT	両側頭頂葉 (角回, 縁上回)+左後頭葉腹側の血流低下	Nagahama ら (2010)
	誤認	SPECT	両側前頭弁蓋部, 左島皮質, 左海馬, 左側坐核の血流低下	Nagahama ら (2010)
		SPECT	前頭葉 (右吻内側部, 左上内側, 両側背外側) の相対的血流増加	Nagahama ら (2010)
	FTD	アパシー	MRI	背側前帯状皮質+背側前頭前皮質の萎縮
脱抑制		MRI	内側眼窩前頭皮質の萎縮	Massimo ら (2009)
		MRI	側坐核, 右上側頭回, 右内側側頭辺縁系の萎縮	Zamboni ら (2008)

化数と幻覚・妄想、海馬の神経原線維変化数と攻撃性に関連性が認められたという報告がある^{2,5)}。また、DLBでは、扁桃体や海馬傍回のLewy小体密度と幻視との間に関連性が認められたと報告されている⁵⁾。

AD, DLB, およびFTDの脳MRI所見および脳機能画像(SPECT/PET)所見を表1にまとめた^{2,5)}。Casanovaら⁵⁾は、臨床病理学的所見とBPSDの関連性を論じた最近の総説で、①BPSDは脳のびまん性変化よりも局所性変化に対応して出現する、②前頭葉や辺縁系の変化が幻覚・妄想に関連するが、幻視に限っては後頭葉と関連する、③前帯状皮質の変化はアパシーと関連する、④白質の虚血性変化はうつ症状と関連する、⑤神経病理学的変化だけからBPSDを説明することは困難で、多要因を考察することが必要である、と総括している。

4 BPSDの神経化学

AD, DLB, FTD, あるいは血管性認知症のいずれにおいても、顕著な神経伝達系の異常が報告されている。各種神経伝達系、すなわち、コリン系、ドパミン系、セロトニン系、ノルアドレナリン系、グルタミン酸系、およびGABA系の異常は直接的に脳機能に反映され、BPSDを引き起こす。また、これらの神経伝達異常が神経内分泌学的異常、すなわち視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA axis)の異常な活動亢進を介してBPSDを引き起こす可能性もある²⁾。

コリン系の変化は、ADやDLBで顕著であり、ADの攻撃性や徘徊、DLBの幻視との関連性が示唆されている²⁾。ドパミン系の変化は、ADの攻撃性、幻覚・妄想、およびアパシー、FTDの焦燥感や攻撃性との関連性が示唆されている²⁾。また、セロトニン系の変化は抑うつ気分、アパシー、焦燥感および不穏、ノルアドレナリン系の変化はうつ症状や攻撃性、グルタミン酸系の変化は幻覚・妄想、GABA系の変化はうつ症状やアパシーとの関連性が示唆されている²⁾。

5 概日リズム(circadian rhythm)障害とBPSD

概日リズム障害はADやDLBに顕著に認められ、日中の焦燥感、夕暮れ症候群、夜間の不穏を引き起こす²⁾。ADでは概日リズムの位相後退が認められるのに対して、FTDでは概日リズムの位相前進が認められるという²⁾。

One Point Advice

散歩によるBPSD予防効果を神経生物学的に解くと？

日光を浴びながらの散歩(光刺激+リズム運動)は概日リズムの改善のみならず、脳内セロトニン系の活性化にも有効であり、抑うつ改善や衝動性(暴言・暴力)制御に役立ちます。また、セロトニン系の活性化は幻覚・妄想に関連するドパミン系の制御にも寄与します。

文献

- 1) Robert PH, Verhey FR, Byrne EJ, et al. Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. Eur Psychiatry. 2005; 20: 490-6.
- 2) The International Psychogeriatric Association (IPA). Module 3 Etiology. In: The IPA Complete Guide to

Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD). Northfield, IL, USA: IPA; 2010. p. 3.1-3.21.

- 3) 小澤 勲. 障害受容論の意味と限界. In: 小澤 勲, 著. 痴呆を生きるということ. 東京: 岩波書店; 2003. p. 213-4.
- 4) Flirski M, Sobow T, Kloszewska I. Behavioural genetics of Alzheimer's disease: a comprehensive review. Arch Med Sci. 2011; 7: 195-210.
- 5) Casanova MF, Starkstein SE, Jellinger KA. Clinicopathological correlates of behavioral and psychological symptoms of dementia. Acta Neuropathol. 2011; 122: 117-35.

〈布村明彦〉

生活習慣病の治療が認知症発症予防に関連すると聞いたことがあります。降圧薬、スタチンあるいは糖尿病治療薬のエビデンスを教えてください。

1 生活習慣病と認知症予防

わが国のみならず全世界で人口高齢化が進行中であり、全世界の認知症患者総数は、2000年時から20年ごとに倍加し、2040年には8,110万人に急増すると推計されている¹⁾。したがって、生活習慣病治療が認知症予防に寄与するかどうかは臨床的にきわめて重要な問題である。近年の大規模な前向きコホート研究のいくつかは、糖尿病、高血圧、脂質異常症、および肥満のそれぞれがAlzheimer病(AD)を含む認知症のリスクに関連することを支持している²⁻⁴⁾。これらの生活習慣病は血管系危険因子として、図1に示されているような種々のメカニズムを介して認知症発症に関連すると考えられている³⁾。

2 観察的疫学研究によるエビデンス

観察研究では、これまでに認知症と生活習慣病の有意な関連性を示唆する報告が相当数蓄積されている²⁻⁴⁾。それらの研究結果で注目すべきことは、各種生活習慣病の認知症危険因子としての効力が中

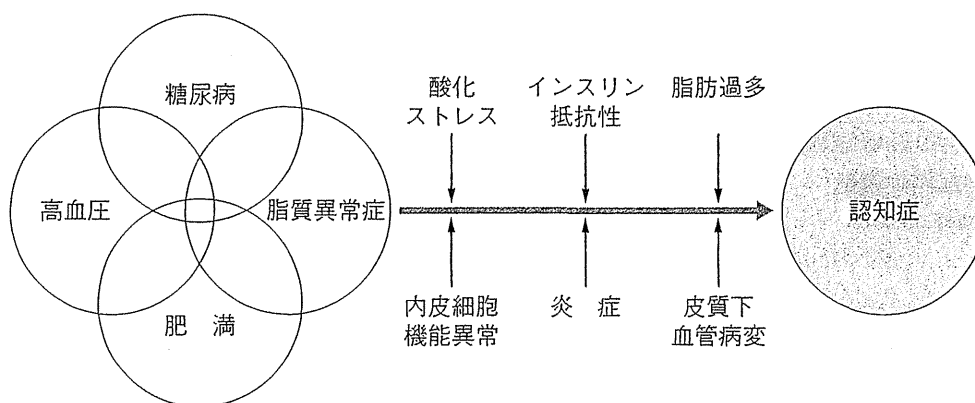


図1 血管系危険因子と認知症発症リスク増加との間に推定されるメカニズム (文献3より改変)

表1 中年期および老年期における生活習慣病と認知症リスク

	中年期 (45~65歳) の危険因子評価			老年期 (65歳以上) の危険因子評価		
	認知症 オッズ比*	推定有病率 (%)	推定人口寄与 危険度割合 (%)	認知症 オッズ比	推定有病率 (%)	推定人口寄与 危険度割合 (%)
糖尿病	2.2 (4)	2~8	2~9	1.6 (10)	10~15	6~8
高血圧	2.3 (3)	30~40	28~36	1.1 (7)	55~80	5~7
脂質異常症	2.1 (3)	20~25	18~22	1.0 (4)	10~20	≤0
肥満	2.0 (3)	35~40	26~29	0.8 (2)	25~30	≤0

*複数の population-based の縦断的観察研究において算出されたリスクの中央値。カッコ内は縦断研究の数を示す (Kloppenborg ら, 2008⁴⁾)

表2 降圧薬を用いた認知症予防の無作為化比較試験

対象 (人数/追跡期間)	目的の病態	結果	試験名称/報告 (年)
60 歳以上の収縮期高血圧患者 (4,736 人, 4.5 年)	認知症	サイアザイド系利尿薬クロタリドン(±β遮断薬アテノロールまたは末梢性交感神経抑制薬レセルピン) 投与は, 認知症リスクに有意な効果なし	SHEP 試験 Di Bari ら (2001)
60 歳以上の収縮期高血圧患者 (2,902 人, 3.9 年)	認知症 (3 分の 2 は AD)	カルシウム拮抗薬ニトレンジピン (±アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬エナラプリル±サイアザイド系利尿薬ヒドロクロロチアジド) 投与が, 認知症リスクを 55% 減少	Syst-Eur 試験 Forette ら (2002)
平均 64 (±10) 歳で 5 年以内に脳卒中または TIA の既往がある患者 (6,105 人, 3.9 年)	認知症	ACE 阻害薬ペリンドプリル投与 (±降圧利尿薬インダパミド) が, 脳血管障害再発に伴う認知症リスクを 34% 減少	PROGRESS 試験 Tzourio ら (2003)
70~89 歳の軽症~中等症高血圧患者 (4,964 人, 3.7 年)	認知症 認知機能低下	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) カンデサルタン投与は, 認知症リスクに有意な効果なし. ただし, MMSE 24~28 点の群では MMSE 得点の低下を抑制	SCOPE 試験 Skoog ら (2005)
55 歳以上で大・小血管障害の既往または心血管系疾患の危険因子を有する 2 型糖尿病患者 (11,140 人, 4.3 年)	認知症 認知機能低下	ACE 阻害薬ペリンドプリルと降圧利尿薬インダパミドの併用投与は, 認知症リスクおよび認知機能低下リスクに有意な効果なし.	ADVANCE 試験 Patel ら (2007)
80 歳以上の収縮期高血圧患者 (3,336 人, 2.2 年)	認知症	降圧利尿薬インダパミド (±ACE 阻害薬ペリンドプリル) 投与は, 認知症リスクに有意な効果なし. SHEP, Syst-Eur, PROGRESS 試験と統合すると, 認知症リスクを 13% 減少	HYVET-COG 試験 Peters ら (2008)
55 歳以上の発生から 90 日以内の非心原性虚血性脳卒中患者 (20,332 人, 2.4 年)	認知症 認知機能低下	ARB テルミサルタン投与 (±抗血小板薬ジピリダモール+アスピリン合剤 or 抗血小板薬クロピドグレル) は, 認知症リスクおよび認知機能低下リスクに有意な効果なし.	PRoFESS 試験 Diener ら (2008)
55 歳以上で心血管系疾患の危険因子を有する患者 ONTARGET/TRANSCEND 試験 (25,620 人/5,926 人, 4.7 年)	認知症 (MMSE 23 点以下) 認知機能低下	ACE 阻害薬ラムプリル単独投与群, ARB テルミサルタン単独投与群, あるいは両者の併用投与群の間で認知症リスクおよび認知機能低下リスクに有意差なし. テルミサルタン単独投与群と偽薬群の間にも認知症リスクおよび認知機能低下リスクに有意差なし	ONTARGET/ TRANSCEND 試験 Anderson ら (2011)

SHEP: systolic hypertension in the elderly program, Syst-Eur: systolic hypertension in Europe, TIA: transient ischemic attack, PROGRESS: perindopril protection against recurrent stroke study, MMSE: mini-mental state examination, SCOPE: study on cognition and prognosis in the elderly, ADVANCE: action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicon modified-release controlled evaluation, HYVET-COG: hypertension in the very elderly trial cognitive function assessment, PRoFESS: prevention regimen for effectively avoiding second strokes, ONTARGET: ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial, TRANSCEND: telmisartan randomized assessment study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease

表3 スタチンあるいは糖尿病治療薬を用いた認知症予防の無作為化比較試験

介入	対象 (人数/追跡期間)	目的の病態	結果	試験名称/報告 (年)
スタチン	40~80歳の冠動脈疾患、閉塞性動脈疾患、または糖尿病患者 (20,536人, 5年)	認知症 認知機能低下	シンバスタチン投与は、認知症リスクおよび認知機能低下リスクに有意な効果なし	HPS 試験 HPS Collaborative Group (2002)
	70~82歳の血管系疾患の既往または危険因子を有する高齢者 (5,804人, 3.2年)	認知機能低下	プラバスタチン投与は、認知機能低下リスクに有意な効果なし	PROSPER 試験 Shepherdら (2002)
糖尿病治療薬	55歳以上で大・小血管障害の既往または心血管系疾患の危険因子を有する2型糖尿病患者 (11,140人, 5年)	認知症 認知機能低下	無作為化並行群間比較試験: 強化療法群 (HbA1c 平均 6.5%) と標準療法群 (HbA1c 平均 7.3%) の間で、認知症リスクおよび認知機能低下リスクに有意差なし (使用薬剤: スルフォニル尿素系薬、グリクラジド±ビグアナイド系薬、メトホルミン、チアゾリジンジオン系薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、アカルボース or インスリン)	ADVANCE 試験 ADVANCE Collaborative Group (2008)
	55~80歳で心血管系疾患の既往または危険因子を有する2型糖尿病患者 (2,977人, 3.3年)	認知機能低下 脳萎縮	無作為化並行群間比較試験: 強化療法群 (HbA1c 目標値 6.0%未満) では標準療法群 (HbA1c 目標値 7.0~7.9%) に比べて脳MRI上の全脳容積減少が有意に防止されたが、認知機能には有意差なし (使用薬剤は担当医師の裁量)	ACCORD MIND 試験 Launerら (2011)

HPS: heart protection study, PROSPER: prospective study of pravastatin in elderly at risk, HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c, ADVANCE: action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicon modified-release controlled evaluation, ACCORD MIND: action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes

年期と老年期とでは異なる点である。すなわち、糖尿病、高血圧、脂質異常症、および肥満について解析したシステマティック・レビュー⁴⁾によれば、これらすべてが中年期ではオッズ比が2.0~2.3の範囲で認知症の危険因子であるが、老年期では糖尿病のみがオッズ比1.6を示し、高血圧、脂質異常症、および肥満ではオッズ比0.8~1.1と危険因子としての効力は微弱になるか消失する(表1)。最近の米国NIH(国立衛生研究所)最先端科学会議のシステマティック・レビュー(2011)⁵⁾でも、AD危険因子に糖尿病と中年期の脂質異常症があげられている。また、BarnesとYaffe(2011)⁶⁾によって示された「修正されればリスク低減効果の大きい7つのAD危険因子」のなかに、糖尿病、中年期高血圧、および中年期肥満があげられている。

Williamsら(2010)⁷⁾によれば、降圧薬のAD予防効果について、2001~2006年に8つの前向きコホート研究(追跡期間3~13年)が報告されている。半数の4つの研究で有意なADリスク低減効果が報告されているが、残りの半数はネガティブな結果であり、結果の不一致を対象の年齢や追跡期間の違いから説明することは困難であるという。また、スタチンのAD予防効果については、2005~2009年に6つの前向きコホート研究(追跡期間3~17年)が報告されている。そのうち有意なADリスク低減効果が報告されたのは2つの研究のみであるが⁷⁾、6つの研究を総合したメタ解析の結果では、有意なADリスク低減効果が認められている(Hazard ratio=0.73; 95%信頼区間(CI)=0.57-0.94)⁷⁾。

3 薬理学的介入研究によるエビデンス

最もエビデンスレベルが高い無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) では降圧薬、スタチンあるいは糖尿病治療薬の認知症予防効果は実証されているのだろうか。血管系ハイリスク群に対する降圧薬投与の8つのRCTの中には、認知症リスクの低減効果が認められた試験が少数ある(表2)⁸⁾。しかし、最近のメタ解析⁹⁾によれば、8試験全体(平均追跡期間3.6年)で、認知症発症は偽薬群27,620例中1,167例に対して実薬群27,705例中1,115例であり、有意差は認められなかった(実薬群で認知症リスク-5%, $p=0.24$)。また、スタチン投与あるいは糖尿病治療薬投与による認知症リスクの低減もRCTでは証明されていない(表3)⁹⁾。

以上のように、現時点では、降圧薬、スタチン、あるいは糖尿病治療薬のいずれのRCTでも、認知症予防に明確な有効性は認められていない。今後、薬剤の選択や用量、あるいは対象の年齢、性、遺伝的背景などを考慮した詳細な検討が望まれる。ADでは脳の病理学的変化や代謝性変化が発症に数十年間先行すると考えられており、試験期間が制約されるRCTで有意な結果を導くこと自体が困難なのかもしれない。

4 現時点のエビデンスのまとめ

観察研究の結果から、糖尿病、中年期高血圧、中年期脂質異常症は認知症危険因子である可能性が高い。他方、降圧薬とスタチン使用に関する観察研究では、認知症リスク低減の可能性が示唆されているが、結果の不一致は無視できない。また、介入研究では、降圧薬、スタチン、および糖尿病治療薬の認知症リスク低減効果は十分に実証されていない。今後の詳細な検討によるエビデンス構築が期待される。

文献

- 1) Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005; 366: 2112-7.
- 2) Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet*. 2004; 363: 1139-46.
- 3) Middleton LE, Yaffe K. Promising strategies for the prevention of dementia. *Arch Neurol*. 2009; 66: 1210-5.
- 4) Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, et al. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol*. 2008; 585: 97-108.
- 5) Daviglus ML, Plassman BL, Pirzada A, et al. Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Arch Neurol*. 2011; 68: 1185-90.
- 6) Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 819-28.
- 7) Williams JW, Plassman BL, Burke J, et al. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2010; 193: 1-727.
- 8) Staessen JA, Thijs L, Richart T, et al. Placebo-controlled trials of blood pressure-lowering therapies for primary prevention of dementia. *Hypertension*. 2011; 57: e6-7.
- 9) Ligthart SA, Moll van Charante EP, Van Gool WA, et al. Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6: 775-85.

〈布村明彦〉

2 Alzheimer 病(AD)で画像診断をせずに治療を開始してもよいですか？

1 認知症の画像診断

AD を対象に行われる画像診断は、大きく 2 種類に大別される。すなわち、CT, MRI に代表される、主に脳の形態学的側面の変化をとらえることを目的としたものと、positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT) に代表される脳の機能的側面を画像としてとらえる方法である。MRI は CT に比べ、解像力に優れ、微小な脳血管障害などの変化を描出しやすく、また、種々の方向の断層を得られる点で優れる。しかし、一部の認知症に特異的にみられる石灰化病変（石灰化沈着を伴うび慢性神経原線維変化病；DNIC）や出血性病変の描出などの点では CT が優れる。また、近年の MRI の発達はめざましく、MR-spectroscopy のような質的变化の評価にも応用範囲が広がりつつある。一方、PET, SPECT は微量の放射性物質（ラジオアイソトープ）で標識した薬剤を生体に投与し、目的部位（脳）に集積した放射線を検出し、画像化する方法であり、投与薬剤により、脳血流量、糖・酸素などのエネルギー代謝、各種神経伝達物質およびそのレセプター量などの測定が可能である。現在、国内においては SPECT 用製剤として¹³³Xe, ¹²³I-IMP, ^{99m}Tc-PAO, ^{99m}Tc-ECD の 4 種の脳血流測定用製剤が放射性医薬品としてメーカーより供給されている。一方、PET は SPECT より解像力に優れるが、超短半減期（約 2 分から 110 分）のアイソトープを使用するため、各施設における薬剤合成が必要となり、サイクロトロンをはじめとする大がかりな設備が必要となる。¹⁸F-FDG については製薬会社の工場から近隣の病院への配送システムが整備されたが、脳 PET 検査については脳梗塞に対する¹⁵O ガスによる脳血流など、脳腫瘍、難治性部分てんかんに対する¹⁸F-Fluoro-deoxyglucose (FDG) による脳ブドウ糖代謝の測定以外は保険適応となっていないのが現状である。

2 画像診断の役割

認知症における画像検査の役割は大きく分けて 3 つある。

1 つは、脳出血や慢性硬膜下血腫、脳腫瘍といった他の疾患によって、認知症に類似した状態が引き起こされていないかどうかという除外診断目的。

2 つめは認知症の病型診断の補助診断。3 つめは軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) が認知症に移行しやすいかどうかの指標である。薬剤の効果判定のバイオマーカーとしての役割は今後期待されるが現時点では探索的段階である。

1) 除外診断の重要性。AD 類似の症状をきたすことがある慢性硬膜下血腫や脳腫瘍、脳梗塞や脳出血を除外するために CT（可能なら MRI）の撮像が勧められる。CT や MRI のような形態画像は認知症の病像をきたす他の疾患の鑑別に有用であるが、早期診断には無力で、早期の認知症患者では異常がみられないことが多い。重要なのはこれらの所見が正常であった時に認知症を否定しないことである。

2) もの忘れ外来のような認知症専門外来では、認知症の病型診断の補助検査として MRI や

表1 主な認知症の画像鑑別診断のポイント

	AD	DLB	FTD	VaD
MRI-CT	海馬, 側頭葉の萎縮 初期には目立たない	海馬, 側頭葉の萎縮	前頭, 側頭葉の萎縮	両側視床, 側頭葉梗塞 多発する皮質下梗塞
SPECT FDG-PET	頭頂側頭連合野 後部帯状回 楔前部 前頭葉	頭頂側頭連合野 後頭葉	前頭葉 頭頂側頭連合野 (AD に比べて軽い)	血管障害の病巣により 一定の傾向をもたない
その他		MIBG 心筋シンチで 取り込み低下		

SPECT や FDG-PET が用いられる。各病型の画像診断の特徴を表1にまとめた¹⁾。典型的な経過や臨床症状があり、表に示すような特徴的な画像所見を呈する場合は病型診断しやすいが、典型的でない画像所見を示すこともまれでない。その場合は臨床症状や経過が優先する。また近年、VSRAD (Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease) のような海馬傍回付近の萎縮の程度を数値化して診断を支援するツールが開発された。この方法により萎縮が存在するかどうかは明確になったが、萎縮の存在がすなわち機能の低下や疾患の存在ではない。逆に萎縮がなくても機能低下が存在することもまれでない。萎縮がないからといってADを否定できない。

3) MCIの人が認知症に移行するかどうかを推定するために画像診断が用いられる。Yuanらは各種画像検査のMCIからADへの予測診断能をまとめており、MRIは感度72.8%、特異度81.0%、SPECTは感度83.8%、特異度70.4%、FDG-PETは感度88.8%、特異度84.0%としている²⁾。この領域では画像検査が有用である。

3 画像診断をせずに治療を開始してもよいか

上述のように画像診断はあくまで補助診断である。詳細な病歴と臨床徴候からADと確診できているならば、画像診断せずに治療を開始することは可能である。しかし治療開始後に一度は形態画像を撮像し、脳血管障害や脳腫瘍による認知機能低下を否定すべきである。またLewy小体型認知症(DLB)は臨床症状のみではADと区別がつきにくいことがあり、抗精神病薬への過敏がみられることから慎重に除外しておく必要がある。

■文献

- 1) 鷺見幸彦. 実地医家が遭遇する精神疾患の症状, 鑑別診断および治療ストラテジー—実地医家の守備範囲と対処の実際—認知症. Medical Practice. 2009; 26: 1515-9.
- 2) Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. AJNR. 2009; 30: 404-10.

(鷺見幸彦)

3 Alzheimer 病(AD)の診断でどのような症状に注意すれば正しく診断できますか？ AD患者に「取り繕い反応」がよくみられると聞いたことがあります。具体的にはどのような症状でしょうか？

ADの人をできるかぎり早期に見出すことはきわめて重要であるが、一般外来の通院中の患者からADの存在を疑い、診断することは技術を要する。ADの存在が気づかれにくい背景には、言語機能や対人関係が保たれ、病識が欠如するといったADの疾患特性があることに加えて、多くの場合患者が1人で受診していることが影響している。最近では老夫婦が2人で受診していて、2人とも認知症であるという場合もめずらしくない。このような中でどのようにしてADを疑うかをまとめた。

1 一般外来でADを見出すときのポイント。まず認知症を見逃さない。

表1に認知症を疑う状況を示す。一般外来でADを見逃さない第一歩はまずADを含めた認知症を疑うことである。高齢者では認知症の可能性を念頭において積極的に診断しないと見逃されやすい。患者との会話の中からADの存在に気づくことは難しいが、表1の8以外は本人の観察のみから推察できる。1は記憶障害や実行・遂行障害により内服が正確にできなくなったことを反映している。この場合本人に確認しても薬はきちんと飲んでおり、言い合える場合はさらに疑わしい。これは③で示す取り繕い反応である。2は時間の見当識障害や実行・遂行障害の存在が疑われる。3はうつが背景に存在し、不定の身体症状を訴える際に起こる。高齢者のうつでは抑うつ的であるよりも身体症状を強く訴える場合があること、認知症の部分症状であったり、先行症状であったりする場合があり注意が必要である。4は実行障害のため、将来の計画や段取りをたてることが苦手になり、そのような状況を避けようとするところから起こることが多い。漠然とした不安のためわけもなく拒否的になる。5、6は近時記憶障害を反映している。7はせん妄であり、患者が身体合併症を併発した上に、入院という異なる環境下におかれた際に起こる。これも背景に認知症が隠れていることがある。8はLewy小体型認知症で時にみられる失神発作やレム睡眠行動障害を疑わせるエピソードで重要だが、本人からのみでは情報が得られない。これらの現象が1つみられたからといってすぐに認知症と決めつけることはできないが、一般外来では認知症の可能性を常に頭の片隅においておくことが重要であり診断の糸口となる。

表1 このような時には背景に認知症がないか疑う

1. 最近血圧や糖尿病のコントロールが急に悪くなった、本人に確認しても薬はきちんと飲んでいるという。
2. 予約の日をまちがえたり、しばしば連絡なくキャンセルする。
3. 不定の訴えが増え、受診のたびに訴えるが検査しても客観的な異常が見出せない。
4. 検査や新しい治療に対して、わけもなく拒否的であったり、パニックになる。
5. 前回行った検査を全く覚えていない。
6. 受診のたびに同じ話を繰り返す。
7. 入院すると不穏になる。
8. 原因不明の失神発作や睡眠中の異常行動がある。

2 スクリーニングテストでのポイント

認知症を疑った際にいきなり認知機能テストを行うのは抵抗がある場合がある。その際には年齢を聞く。認知症の人では年齢で答えられず、誕生日で答えることが多い。また新聞やTVを見ているか質問する。ADでは見ていると答えることが多いが、最近起こったニュースで印象に残っているものがあるかを聞くと、出てこなかったり、出てこない理由をいいわけする。疑いを持った時点でMMSE (Mini-Mental State Examination) や改訂版長谷川式簡易知能評価スケールといった標準的なスクリーニングテスト行うことが望ましい。ただしMMSEも長谷川式も軽度のADを対象にした際には必ずしも感度が十分でないことが指摘されている¹⁾。実施に際しては認知機能検査を受けるストレスに十分に配慮しながら行い、突然説明もなしに質問をするようなことがないように注意が必要である。これらのスクリーニングテストでは3単語の再生ができていないかどうかをADを疑う最も重要な所見であり、ついで時間の見当識の項目で失点する。

3 具体例

取り繕い反応はADでしばしば観察される。スクリーニングテストで上記のような失点パターンを呈し、取り繕いがみられるときにはADを強く疑わせる。具体例をあげる。

1) MMSEを行っている場面で。

D) 今日は何月ですか？

P) 何月でしたっけと同伴した夫を振り返って尋ねる。今日は新聞もテレビも見てこなかったものですから、という。

2) 最近、書道教室へ行かなくなったという家族からの情報を確認すると…

D) 最近、以前はよく行かれた、書道教室へ行かないとのことですが…

P) いえそんなことはありません。行っていますよ。

D) 先週は行かなかったとお聞きしたのですが。

P) この間は寒かったし、ひざが痛かったものですから。

3) 日常生活で料理をしなくなったという情報あり。

D) 最近苦手になったり、困ったりすることはありますか？

P) いいえ。なんでも普通にやっています。困ることもありません。

1) は時間の見当識障害を、2) 3) は実行遂行障害があることを取り繕っている。患者はこのようなことを聞かれることを不本意であるという表情をうかべて、決然と取り繕う。

田邊は取り繕い反応を、後方連合野が障害され外界からの情報を適切に処理・統合できないことに対する、多少ともすでに障害され健全ではなくなっている前方連合野の反応と説明している²⁾。1) の例でいえば 後方連合野の障害のため、時間情報を処理できず、時間の見当識障害があるところへ、前方連合野のそれを正しい情報かどうか検証するシステムにも障害があるため、もともと自分の内部にもっている情報を適当に持ち出して答えてしまっている。と説明できる。言語機能そのものに問題がない場合には、非常にもっともらしい説明となることがあり、介護認定の評価や成年後見の診断書を作成する場合には注意が必要である。また家族は患者が適当なことをいってつじつまを合わせ、平気な様子でいることにいら立つことが多い。

■文献

- 1) Knopman DS, Ryberg S. A verbal memory test with high predictive accuracy for dementia of the Alzheimer type. Arch Neurol. 1989; 46: 141-5.
- 2) 田邊敬貴. 痴呆の症候学. In: 山鳥 重, 他. 編. 神経心理学コレクション. 東京: 医学書院; 2000. p. 26-31.

〈鷲見幸彦〉



ORIGINAL ARTICLE

Long-term multiple risk factor interventions in Japanese elderly diabetic patients: The Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial – study design, baseline characteristics and effects of intervention

Atsushi Araki,¹ Satoshi Iimuro,² Takashi Sakurai,^{7,8} Hiroyuki Umegaki,⁹ Katsuya Iijima,^{3,4} Hiroshi Nakano,⁵ Kenzo Oba,⁵ Koichi Yokono,⁷ Hirohito Sone,¹⁰ Nobuhiro Yamada,¹⁰ Junya Ako,³ Koichi Kozaki,³ Hisayuki Miura,⁸ Atsunori Kashiwagi,¹¹ Ryuichi Kikkawa,¹¹ Yukio Yoshimura,¹² Tadasumi Nakano,⁶ Yasuo Ohashi,² Hideki Ito¹ and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Study Group*

¹Department of Diabetes Mellitus, Metabolism and Endocrinology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo, ²Department of Biostatistics, School of Public Health, ³Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, ⁴Institute of Gerontology, the University of Tokyo, Tokyo, ⁵Department of Geriatric Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, ⁶Department of Endocrinology, Tokyo Metropolitan Tama Geriatric Hospital, Tokyo, ⁷Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Kobe, Kobe, ⁸Center for Comprehensive Care and Research on Demented Disorders, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, ⁹Department of Geriatrics and Community Healthcare, Graduate School of Medicine, University of Nagoya, Nagoya, ¹⁰Department of Internal Medicine, University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Tsukuba, Ibaraki, ¹¹Division of Diabetes Mellitus and Endocrinology, Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga, and ¹²Training Department of Administrative Dietician, Faculty of Human Life Science, University of Shikoku, Tokushima, Japan

Aim: To evaluate long-term, multiple risk factor intervention on physical, psychological and mental prognosis, and development of complications and cardiovascular disease in elderly type 2 diabetes patients.

Methods: Our randomized, controlled, multicenter, prospective intervention trial included 1173 elderly type 2 diabetes patients who were enrolled from 39 Japanese institutions and randomized to an intensive or conservative treatment group. Glycemic control, dyslipidemia, hypertension, obesity, diabetic complications and atherosclerotic disease were measured annually. Instrumental activity of daily living, cognitive impairment, depressive symptoms and diabetes burden were assessed at baseline and 3 years.

Accepted for publication 26 September 2011.

Correspondence: Dr Atsushi Araki MD PhD, Department of Diabetes Mellitus, Metabolism and Endocrinology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, 35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, Japan. Email: aaraki@tmghig.jp

Present addresses: Koichi Yokono, Department of General Medicine, Graduate School of Medicine, University of Kobe, Kobe; Junya Ako, Department of Cardiology, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Oomiya, Saitama; Kouichi Kozaki, Department of Geriatric Medicine, Faculty of Medicine, Kyorin University, Mitaka, Tokyo; Tadasumi Nakano, Mitsubishi Kyoto Hospital, Kyoto.

*The J-EDIT Study Group: Principal Investigator: Hideki Ito M.D., Ph.D., Department of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, 35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, Japan.

Results: There was no significant difference in clinical or cognitive parameters at baseline between the two groups. The prevalence of low activities of daily living, depressive symptoms and cognitive impairment was 13%, 28% and 4%, respectively, and was similar in the two groups. A small, but significant difference in HbA1c between the two groups was observed at 1 year after the start of intervention (7.9% vs 8.1%, $P < 0.05$), although this significant difference was not observed after the second year. With the exception of coronary revascularization, there was no significant difference in fatal or non-fatal events between the two groups. Composite events were also similar in the two groups.

Conclusions: This study showed no significant differences in fatal or non-fatal events between intensive and conventional treatment. The present study might clarify whether treatment of risk factors influences function and quality of life in elderly diabetic patients. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12 (Suppl. 1): 7–17.

Keywords: diabetes mellitus, elderly, geriatric assessment, intervention, vascular complications.

Introduction

The prevalence of diabetes increases with age, with approximately 15% of elderly people in Japan having the disorder.¹ These patients often suffer from diabetic microvascular and macrovascular complications.² Treatment goals in this elderly diabetic population are to maintain functional abilities and quality of life, and to prevent diabetic complications. Physical functional activities^{3,4} and cognitive function^{5,6} are more impaired in elderly diabetic patients, with depression and low well-being being major concerns.^{7,8} It is therefore important to evaluate the effects of clinical interventions on physical, psychological and mental functions, as well as on disease-related variables, such as diabetic complications, atherosclerotic disease and mortality.

The impact of intensive blood glucose, blood pressure or multiple risk factor intervention on diabetic complications in type 2 diabetes has been evaluated in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS),^{9,10} Kumamoto Study¹¹ and Steno-2 Study.¹² As only a few elderly people were included in these studies, little is known on the effects of multiple risk factor intervention on diabetic complications and functional prognosis.

We therefore carried out a randomized clinical trial to evaluate the efficacy of multiple risk factor intervention on functional prognosis, and development and/or progression of diabetic complications and cardiovascular disease in elderly people with type 2 diabetes. The present study presents baseline demographic and biomedical characteristics, and describes the major outcome variables measured at baseline.

Methods

Participants

The participants recruited for the Japan Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT) were diabetic outpatients at 39 representative hospitals in Japan between March 2001 and February 2002. Written informed consent was obtained from all participants before screening, consistent with the Helsinki Declaration and the guidelines of each center's institutional ethical committee.

Initial screening tests included glycated hemoglobin A1c (HbA1c), body mass index (BMI), blood pressure, serum total cholesterol, triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Inclusion criteria included age 65–85 years, HbA1c $\geq 7.9\%$ or HbA1c $\geq 7.4\%$ with at least one of following criteria: BMI ≥ 25 kg/m², blood pressure $\geq 130/85$ mmHg, serum total cholesterol ≥ 200 mg/dL (or low-density lipoprotein cholesterol [LDL-C] ≥ 120 mg/dL in participants without coronary heart disease [CHD]) or ≥ 180 mg/dL (or LDL-C ≥ 100 mg/dL in participants with CHD), triglycerides ≥ 150 mg/dL and HDL-C < 40 mg/dL. Exclusion criteria included a recent (< 6 months) myocardial infarction (MI) or stroke, acute or serious illness, aphasia and severe dementia.

Randomization and intervention

A total of 1173 diabetic outpatients were enrolled and randomly allocated to either the intensive or conventional treatment group. The randomized factors were age, sex, diabetes treatment, HbA1c, total cholesterol, triglycerides, HDL-C, blood pressure, diabetic