

総 説

# 認知症への取り組み My approach to dementia

羽 生 春 夫  
Haruo HANYU

東京医科大学老年病学講座  
Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University

## はじめに

認知症は高齢者人口の急速な増加に伴い級比的に増えつづけ、今日老年者診療の主要な位置を占めている。その半数以上はアルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) であるが (図 1)、本病は脳が進行性に萎縮していく原因不明の疾患とされ、これまで有効な治療法はなく対処はケアのみであった。しかし、最近の飛躍的な研究の成果から、AD の成因や病態は次第に明らかとなり、治療の面でも

ある程度の進行抑制が可能となってきた。近い将来、根本的な治療も可能になるだろうと期待されている。このような進歩の中で、老年病科では 10 年前に“物忘れ外来”を開設し、認知症の早期診断と鑑別、さらには早期治療を目指して最新の医療を提供できるよう努めてきた。ここでは、過去 10 年間に当科で得られた臨床知見を紹介し、私の認知症への取り組みについて述べる。

## 認知症の早期診断と鑑別

認知症患者への対応を考える際に、最も重要なことはいかに早期にかつ正確に診断できるかという点である。認知症をきたす原因疾患の中には適切な治療によって完全に治癒できるものもある。その代表が、正常圧水頭症や慢性硬膜下血腫、甲状腺機能低下症であり、これらの疾患を見逃してはいけない。早期治療を逸すると不可逆的な脳障害が生じ、治療可能なものも不可能になってしまうことがある。また、血管性認知症 (vascular dementia, VaD) は脳血管発作の再発を繰り返すと認知機能障害の進行や ADL の悪化をきたすため、再発予防を含む対処や治療が求められる。レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies, DLB) は AD との鑑別が困難なことが多いが、コリンエステラーゼ阻害薬が有効であ

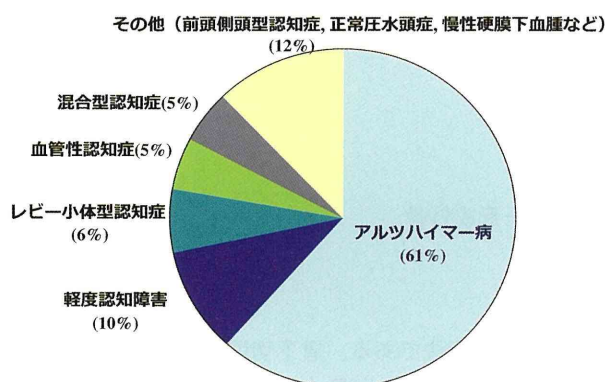


図 1 東京医大老年病科「物忘れ外来」における認知症の原因疾患  
認知症患者 213 例の中で、約 61% がアルツハイマー病で最も多かった。

平成 22 年 8 月 23 日受付、平成 22 年 9 月 7 日受理

キーワード：認知症、画像、神経心理、治療

(別冊請求先：〒 160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学老年病学講座 羽生 春夫)

TEL : 03-3342-6111 (内線 5762) FAX : 03-3342-2305

る一方、抗精神病薬に対して副作用が発現しやすく、転倒から骨折、誤嚥から肺炎を併発し downhill course をたどりやすい点で臨床経過や予後が異なるため、正確な診断が要求される<sup>1)</sup>。さらに最近では、ADを含む認知症の前駆段階と考えられる軽度認知障害 (mild cognitive impairment, MCI) が注目され、この段階での適切な治療や対応がその後の進行を防止できる可能性もあることから診断的意義は大きい<sup>2)</sup>。このような観点から、私は認知症の早期診断と鑑別において、非侵襲的かつ簡便な補助診断法として画像検査や簡単なチェックリスト、神経心理学的検査を活用してきた。下記にその要点を示す。

### 1) アルツハイマー病 (AD)

ADは海馬領域と頭頂側頭葉に高度な病理学的変性が生じることから、この変性分布を画像により描出することが診断に役立つ。海馬領域の萎縮はMRI (magnetic resonance imaging) による通常の撮

像法で容易に評価できるが (図2)、拡散強調画像<sup>3)</sup>や magnetization transfer 法<sup>4)</sup>を用いると早期の形態学的変化が描出され、さらにその他の認知症性疾患との鑑別にも役立つ<sup>5)</sup>。頭頂側頭葉や後部帯状回を含む大脳後方連合野は SPECT (single photon emission CT) や PET (positron emission tomography) などの機能画像によって血流や代謝の低下として観察される。最近では統計画像解析法が活用され、ADの早期診断が可能になるとともに VaD<sup>6)</sup> や DLB<sup>7)</sup>、前頭側頭型認知症との鑑別も容易となってきた (図3)。これら画像診断を有効に活用するとADの正診率は80~90%まで上昇し、さらにMCIからADへの進展も予測できるようになってきた。さらに、ADは臨床病理学的に多様な疾患であるが、機能画像を用いると病態の相違 (例えば、若年発症と老年発症<sup>8)</sup>、男性と女性<sup>9)</sup>、高教育歴と低教育歴<sup>10)</sup>、急速進行と緩徐進行<sup>11)</sup>の相違など) の評価も可能と

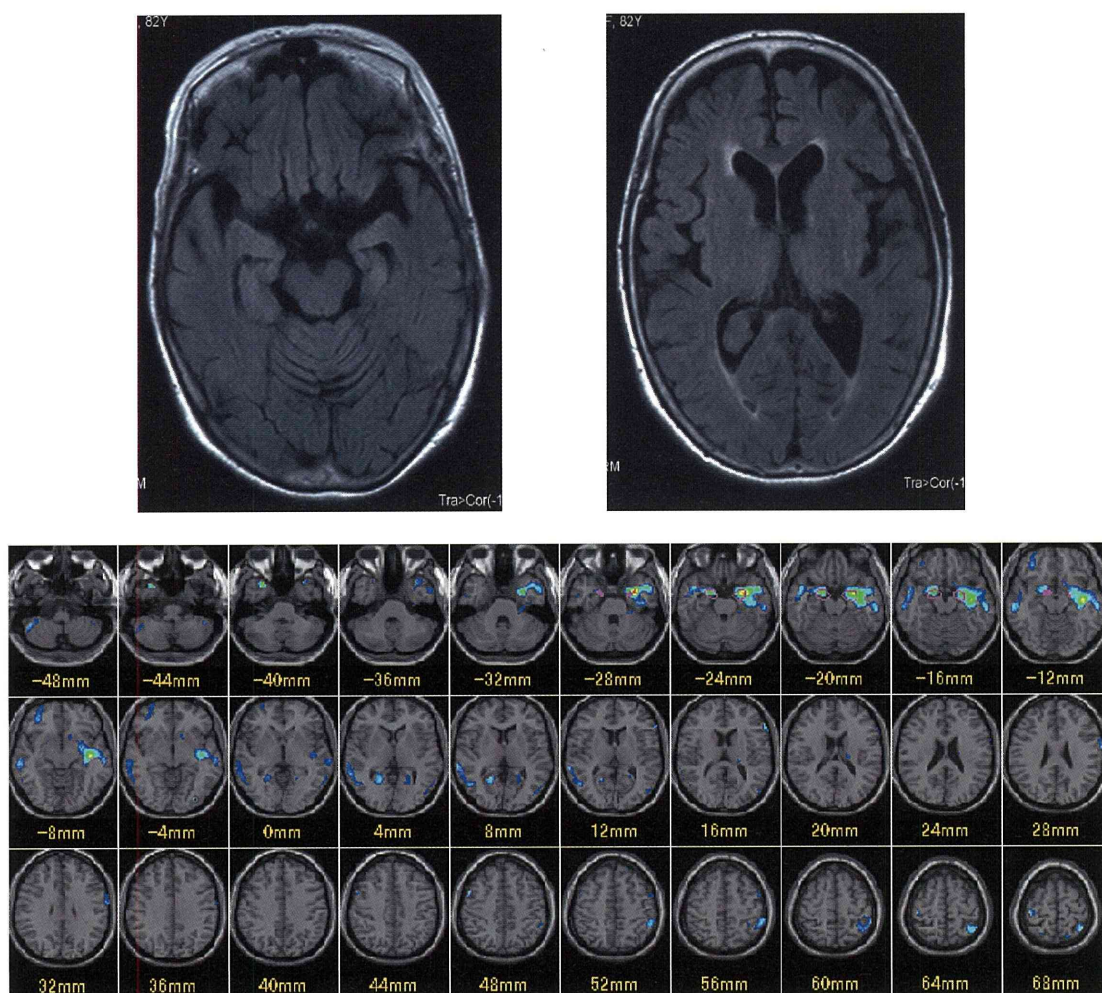


図2 軽症アルツハイマー病患者 (81歳、女性) の頭部MRI  
統計画像解析法 (VSRAD) によると、側頭葉内側 (海馬) 領域の萎縮を容易に確認できる (Z score=2.77)。

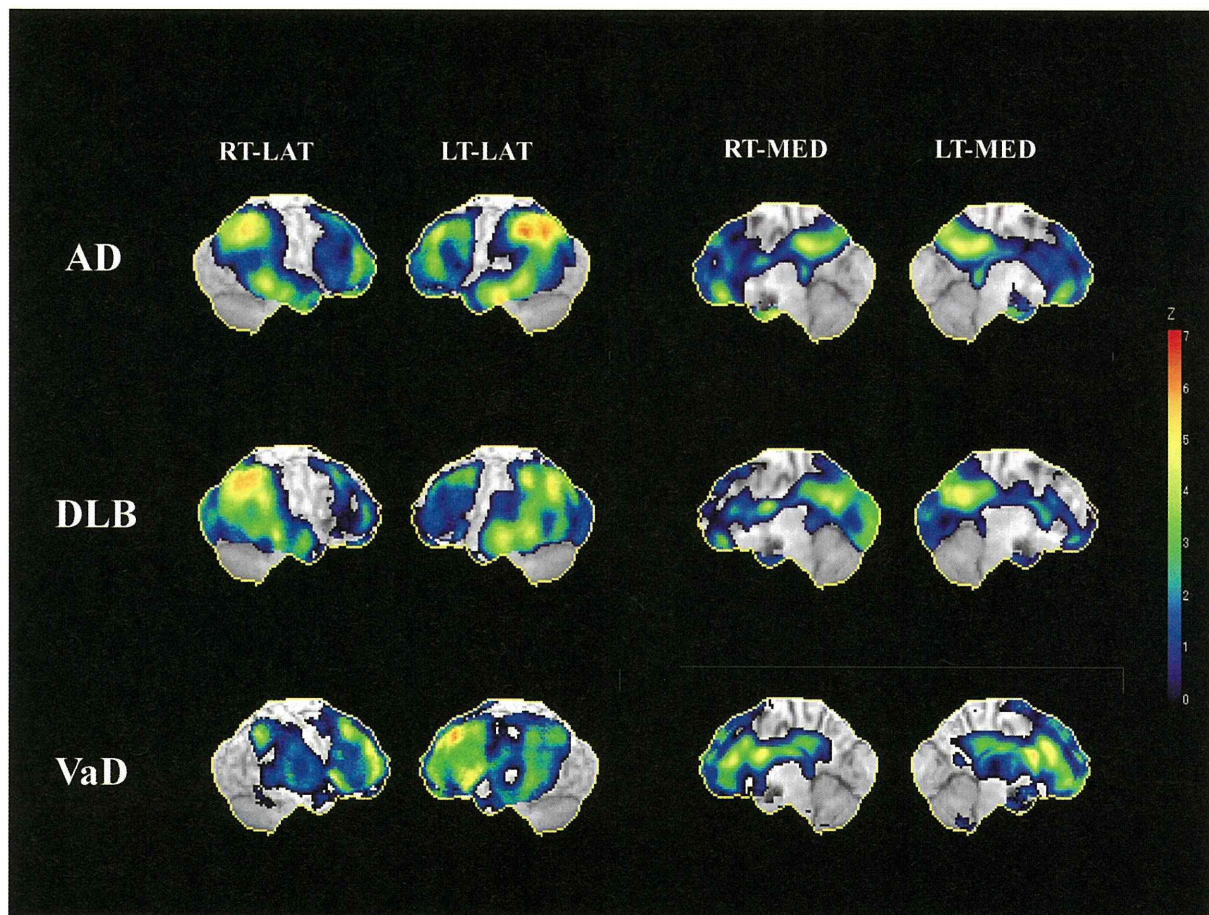


図3 SPECT (3D-SSPによる解析) による認知症の鑑別  
 上段：アルツハイマー病、中段：レビー小体型認知症、下段：脳血管性認知症

なる。

一般に、認知症患者では病識は低下し、学習効果も認められない。生活健忘チェックリストと呼ばれる簡単な質問項目を患者と介護者に同時に施行し、そのスコアの差から病識の有無を評価できる。これを用いると、ADの初期に加えて、MCIでも high risk 群ではすでに病識が低下していることが判明した<sup>12)</sup>。ADでは病識の低下度が認知症の進行と密接に関連することから、進行速度の目安にもなる<sup>13)</sup>。また、同じ認知機能検査を1週間後に施行し、スコアの改善の有無から学習効果の有無を評価すると、MCIの high risk 群ですでに学習効果は認められなかった<sup>14)</sup>。したがって、病識や学習効果の評価がMCIの中でも high risk 群の検出に役立つ。一方、内側側頭葉機能を反映する語想起（語の流暢性をみる検査で、1分間における“動物”の名を出来得る限り多く述べさせる）を用いるとMCIの時期からすでに異常がみられ早期診断法となることから、簡便な“1分間スクリーニング法”として提唱し、か

かりつけ医でも利用されている<sup>15)</sup>(図4)。また最近、自己記入式記憶テスト (Test Your Memory) の日本語版を標準化しスクリーニングに用いている。これは、早期AD患者の90%以上を検出でき、検者の労力をあまり必要とせず外来の待合室でも施行可能なため広く利用可能と思われる<sup>16)</sup>。

## 2) 血管性認知症 (VaD)

VaDは、血管性病巣の局在や広がりによって多彩かつ多様な臨床像や経過を示すが、このうち臨床的に頻度が高くADとの鑑別が問題となるのは皮質下性VaDである。これは多発小梗塞型とBinswanger型に分けられるが、両者とも特に前頭葉を中心とした大脳白質病変が認知機能障害の発現に関与している。この白質病変はMRIで容易に描出されるが、本病以外にもADや時には健常老年者にも観察される場合がある。通常のMRIからそれぞれの組織学的変化の質的相違を鑑別することは困難であったが、拡散強調画像による拡散異方性の評価<sup>17)</sup>や magnetization transfer 法による自由水と結合水の分



認知機能の評価方法として一般によく用いられているのは、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) と Mini-Mental State Examination (MMSE) である。いずれも十数分以内に施行できる簡便な検査法であり、正しく施行されれば認知症のスクリーニングとして十分な感度と特異性を持っている。しかし、その一方で、より短時間に施行でき、なおかつ十分な診断精度を有する簡易スクリーニングも求められている。ここでは短時間で施行できる認知症簡易スクリーニング法の一つである1分間スクリーニング法について紹介する。

### 【1分間スクリーニング法】

1分間スクリーニング法にはVerbal fluency(語の流暢性)課題等を用いる。Verbal fluency課題は大きく下記のように分けられる。

- Verbal fluency課題
  - Category fluency (カテゴリー流暢性) ←側頭葉内側機能と関連  
例:1分間にできるだけ多くの“動物名”を言ってもらおう など
  - Letter fluency (文字流暢性) ←前頭葉機能と関連  
例:1分間にできるだけ多くの“か”で始まる単語名を言ってもらおう など

アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: AD) や軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) 患者では、Category fluencyのスコアが健康老年者と比べて有意に低下するという報告が多い。

### 対象・方法

NC(健康老年者)32例、健忘型MCI31例、軽度AD46例、Non-AD(DLB+VaD)44例について、MMSE、ADAS-cog、Verbal fluency課題(Category fluency)を施行し、各検査成績を比較した。

### Category fluency:

1分間にできるだけ多くの“動物名”を言ってもらおう  
(ただし干支の連続呼称は不可)

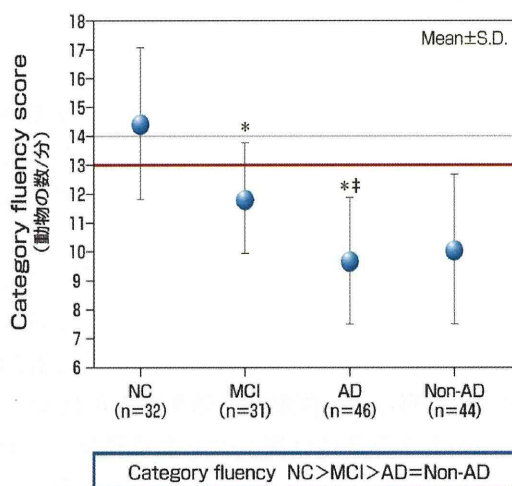
### 結果

- Category fluencyスコアの**カットオフ値13**の場合  
ADと健康老年者を、感度91%、特異度81%で識別
- Category fluencyスコアのカットオフ値**14**の場合  
健忘型MCIと健康老年者を、感度81%、特異度69%で識別

### 結論

Category fluencyによる1分間スクリーニング法は、MMSEやADAS-cogなど他の検査法と比べても遜色のない十分な精度を持つ。

### Category fluencyスコア



\*P<0.001 compared with the normal control (NC) group.  
‡P<0.001 compared with the mild cognitive impairment (MCI) group.

〈出典〉Hanyu, H., et al.: J Am Geriatr Soc, 57:1130-1131 (2009)  
羽生春夫ら:第51回日本神経学会総会(2010)

図4 認知症1分間スクリーニング法

布の差<sup>18)</sup>、あるいは造影剤を利用した血液脳関門の透過性<sup>19)</sup>を利用して、ある程度の組織学的重症度を評価でき、臨床像との対応に役立つ。一方、T2\*強調画像を用いると、Binswanger病や多発性脳梗塞では高率に微小出血(microbleeds)が確認されることから、抗血栓療法の適応を決定する際に重要な情報となる<sup>20)</sup>。

### 3) レビー小体型認知症 (DLB)

DLBはADに次いで2番目に多い変性型認知症であるが、病理学的にもADとの重複が多く鑑別は容易ではない。基本的には、MRIによる海馬病変はADと比べて軽度であり<sup>21)</sup>、これに相応して記憶障害は軽い<sup>22)</sup>。また、SPECTでは後頭葉を含む広範な大脳皮質領域の血流低下が認められるが<sup>27)</sup>、線条体の血流はドーパミンの減少を代償してむしろ相対的に上昇する<sup>23)</sup>。さらに、広範な自律神経系の障害を反映して、心筋の交感神経機能を評価する<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)の心筋への集積は特異的に低下し<sup>24)</sup>、本病の診断や鑑別に利用できる<sup>25)</sup>。さらに、低濃度の交感神経作動薬(phenylephrine)や副交感神経作動薬(pilocarpine)を用いた薬物点眼試験においても、瞳孔への自律神経の障害を反映して過敏性散瞳または過敏性縮瞳を示すことからADとの鑑別に役立つ<sup>26)</sup>。

## 認知症の治療

### 1) コリンエステラーゼ阻害薬と漢方による治療

本邦では、約10年前にコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジルがADの治療薬として登場してから、まさに“ケア”から“治療”の時代に突入したといえる。実際に、認知機能障害の改善や進行抑制、行動精神症状の改善、ADLの維持、介護者の負担軽減、介護施設への入所遅延などの点で有効性が確認され、明らかな医療経済効果もみられる<sup>27)</sup>。しかし、このような効果は個々の患者で異なり、著効例から無効例まで多様である。どのような患者が効果的(“responder”)かを予測することは、限られた医療資源の中で診療する我々にとり重要な課題である。そこで、この問題を明らかにするために、はじめにADのコリン作動系ニューロンの障害との関連を検討した。MRIのT2強調冠状断像からコリン作動系ニューロンの起始核である前脳基底部(無名質)が描出される<sup>28)</sup>。無名質の形態変化とドネペジルの治療効果との関連を検討すると、無名質の萎縮

がより高度なほど効果的であった<sup>29)</sup>。これはドネペジルが著効しやすいDLBで高度な無名質の萎縮がみられる点と一致する<sup>30)</sup>。さらに、前頭葉の血流低下が高度であった場合に治療効果がみられにくかったことから、コリン作動系ニューロンのある程度の障害に対して、主に前頭葉を含む大脳皮質病変が保持される場合に、ドネペジルによる治療効果が得られやすく<sup>31)</sup>、実際に注意・集中力の改善効果が期待できる<sup>32)</sup>。

認知症には、妄想、不穏、焦燥、徘徊などの行動心理学的症状(behavioural and psychological symptoms of dementia, BPSD)を伴うことが多いが、従来は抗精神病薬による治療が主であった。抗精神病薬は、過鎮静などの副作用やADLの低下をまねくことが多いため、特に高齢者では使用しにくいといった問題がある。漢方の“抑肝散”は比較的安全に一部のBPSDに有効であることが、当科を含む多施設共同研究で確認され<sup>33)</sup>、一般臨床でも使われるようになった。

### 2) 生活習慣病の観点からの治療

高血圧や糖尿病、脂質異常症がVaDのみならずADの発症にも関与していることが知られている。当科の調査では、平均年齢が76歳の初診AD患者で、高血圧が42%、糖尿病(耐糖能異常を含む)が19%、脂質異常症が48%に合併してみられた<sup>34)</sup>。これらの合併症は認知症の進行を促進させることから<sup>35)</sup>、総合的かつ全人的な観点から治療、管理する必要がある。現在、本邦では多種類の降圧剤、糖尿病治療薬、スタチンなどが使用されているが、これらの中

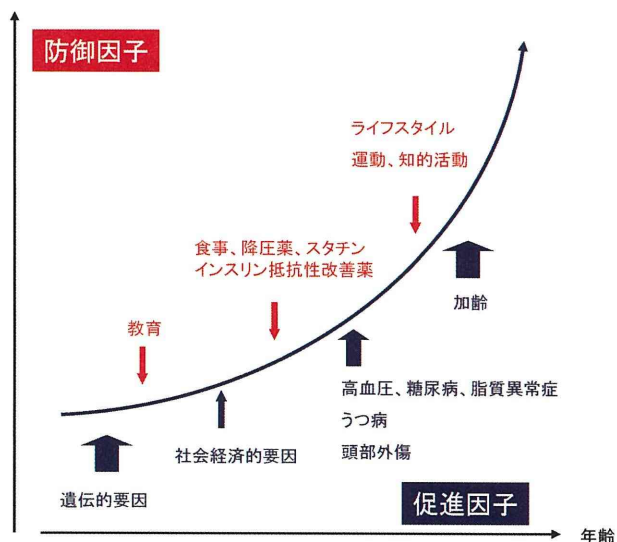


図5 アルツハイマー病の促進因子と防御因子

にはADの病理変化を修飾し、認知機能障害に対して効果的なものがある。我々は、ADに対してどのような薬剤が有効かを臨床的に探索してきた。その結果、Ca拮抗薬のnilvadipineは脳内移行性が高く、健忘型MCI患者の脳血流を増加し<sup>36)</sup>、ADへの進行を有意に抑制することが分かった<sup>37)</sup>。また、インスリン抵抗性改善薬のpioglitazoneはPPAR $\gamma$ の活性を介して脳内A $\beta$ 沈着量の減少効果がみられるが、糖尿病を合併した軽度AD患者に対する無作為オープン対照比較試験で本薬剤の治療効果が確認できた<sup>38)</sup>。その機序として、炎症性サイトカイン（特にTNF- $\alpha$ )の減少作用が深く関与していることが示唆された<sup>39)</sup>。今後は、生活習慣病の治療がADの治療戦略を考える上で新たな切り口となる可能性があると考えている（図5）。

#### おわりに

過去10年間の認知症に対する私の取り組みを述べた。これまで多くのスタッフの協力により東京医科大学病院老年病科の認知症診療は国内外の医療機関のなかでトップレベルにまで到達したものと自負している。実際これを反映して、昨年度の当科における紹介受診を含めた認知症の初診患者数は実に700例を超え、全国でも有数の認知症専門医療機関となり、診療、研究の点において指導的役割を果たすようになってきた。

今後、認知症は、患者本人の問題のみならず介護者へも過大な負担を強いるため、医学的観点からだけでなく介護スタッフや保健、行政を含めた多職種からの連携を密にし総合的に捉えていく必要があり、認知症診療のさらなる発展につなげたいと考えている。

#### 謝 辞

ご指導いただいた老年病学講座 岩本俊彦主任教授とともに、これまで研究や診療にご協力いただいた老年病科の諸先生方に深謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Hanyu H, Sato T, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T: Differences in clinical course between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* **16**: 212-217, 2009
- 2) 羽生春夫: MCI (mild cognitive impairment) の概念と症候。 *Brain Nerve* **62**: 719-725, 2010
- 3) Hanyu H, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, Abe K: Diffusion-weighted MR imaging of the hippocampus and temporal white matter in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* **156**: 195-200, 1998
- 4) Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Takasaki M, Shindo H, Abe K: Magnetization transfer measurements of the hippocampus in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* **188**: 79-84, 2001
- 5) Hanyu H, Asano T, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, Abe K: Magnetization transfer measurements of the hippocampus in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other types of dementia. *Am J Neuroradiol* **21**: 1235-1242, 2000
- 6) Hanyu H, Shimizu S, Tanaka Y, Takasaki M, Koizumi K, Abe K: Cerebral blood flow patterns in Binswanger's disease: a SPECT study using three-dimensional stereotactic surface projections. *J Neurol sci* **220**: 79-84, 2004
- 7) Shimizu S, Hanyu H, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K: Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using brain SPECT. *Dement Geriatr Cogn Disord* **20**: 25-30, 2005
- 8) Hanyu H, Shimizu T, Tanaka Y, Takasaki M, Koizumi K, Abe K: Effect of age on regional cerebral blood flow patterns in Alzheimer's disease patients. *J Neurol Sci* **209**: 25-30, 2003
- 9) Hanyu H, Shimizu S, Tanaka Y, Takasaki M, Koizumi K, Abe K: Differences in regional cerebral blood flow patterns in male versus female patients with Alzheimer's disease. *Am J Neuroradiol* **25**: 1199-1204, 2004
- 10) Hanyu H, Sato T, Shimizu S, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K: The effect of education on rCBF changes in Alzheimer's disease — A longitudinal SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **35**: 2182-2190, 2008
- 11) Hanyu H, Sato T, Hirao K, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K: The progression of cognitive deterioration and regional cerebral blood flow patterns in Alzheimer's disease: A longitudinal SPECT study. *J Neurol Sci* **290**: 96-101, 2010
- 12) Hanyu H, Sakurai H, Hirao K, Shimizu S, Iwamoto T: Unawareness of memory deficits depending on cerebral perfusion pattern in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* **55**: 470-471, 2007
- 13) Akai T, Hanyu H, Sakurai H, Sato H, Iwamoto T: Longitudinal patterns of unawareness of memory deficits in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* **9**: 16-20, 2009
- 14) Hanyu H, Sakurai H, Hirao K, Sato T, Iwamoto T: Differences in practice effects depending on cerebral perfusion pattern in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* **23**: 111-112, 2008
- 15) Hanyu H, Kume K, Takada Y, Onuma T, Iwamoto T: The 1-minute mental status examination in the

- memory clinic. *J Am Geriatr Soc* **57** : 1130-1131, 2009
- 16) Hanyu H, Maezono M, Sakurai H, Kume K, Kanetaka H, Iwamoto T : Japanese version of the Test Your Memory to diagnose Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Psychiatry Res* (submitted).
- 17) Hanyu H, Imon Y, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, Kakizaki D, Abe K : Regional differences in diffusion abnormality in cerebral white matter lesions in patients with vascular dementia of the Binswanger type and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* **6** : 195-203, 1999
- 18) Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, Abe K : Magnetization transfer ratio in cerebral white matter lesions of Binswanger's disease. *J Neurol Sci* **166** : 85-90, 1999
- 19) Hanyu H, Asano T, Tanaka Y, Iwamoto T, Takasaki M, Abe K : Increased blood-brain barrier permeability in white matter lesions of Binswanger's disease evaluated by contrast-enhanced MRI. *Dement Geriatr Cogn Disord* **14** : 1-6, 2002
- 20) Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Takasaki M, Fujita H, Kaneko N, Yamamoto Y, Harada M : Cerebral microbleeds in Binswanger's disease : a gradient echo T2\*-weighted magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* **340** : 213-216, 2003
- 21) Hanyu H, Shimizu S, Tanaka Y, Kanetaka H, Iwamoto T, Abe K : Differences in magnetization transfer ratios of the hippocampus between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* **380** : 166-169, 2005
- 22) Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K : Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using Mini-Mental State Examination and brain perfusion SPECT. *J Neurol Sci* **250** : 97-102, 2006
- 23) Sato T, Hanyu H, Hirao K, Shimizu S, Kanetaka H, Iwamoto T : Deep gray matter hyperperfusion with occipital hypoperfusion in dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol* **14** : 1264-1266, 2007
- 24) Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, Iwamoto T, Chikamori T, Usui Y, Yamashina A, Koizumi K, Abe K : Comparative value of brain perfusion SPECT and [<sup>123</sup>I]MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **33** : 248-253, 2006
- 25) Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, Sakurai H, Iwamoto T, Chikamori T, Hida S, Yamashina A, Koizumi K, Abe K : The role of <sup>123</sup>I-MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of Lewy body disease in patients with dementia in a Memory Clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* **22** : 379-384, 2006
- 26) Hanyu H, Hirao K, Shimizu S, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T : Phenylephrine and pilocarpine eye drop test for dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett* **414** : 174-177, 2007
- 27) 羽生春夫 : アルツハイマー病研究の最前線 — 基礎と臨床。抗アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の現況。神経研究の進歩 **45** : 461-470, 2005
- 28) Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Tanaka Y, Takasaki M, Abe K : MR analysis of the substantia innominata in normal aging, Alzheimer's disease, and other types of dementia. *Am J Neuroradiol* **23** : 27-32, 2002
- 29) Tanaka Y, Hanyu H, Sakurai H, Takasaki M, Abe K : Atrophy of the substantia innominata on magnetic resonance imaging predicts response to donepezil treatment in Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* **16** : 119-125, 2003
- 30) Hanyu H, Shimizu S, Tanaka Y, Hirao K, Iwamoto T, Abe K : MR features of the substantia innominata and therapeutic implications in dementias. *Neurobiol Aging* **28** : 548-554, 2007
- 31) Hanyu H, Shimizu ST, Tanaka Y, Takasaki M, Koizumi K, Abe K : Regional cerebral blood flow patterns and response to donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **15** : 177-182, 2003
- 32) Shimizu S, Hanyu H, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M : Cognitive profiles and response to donepezil treatment in Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int* **6** : 20-24, 2006
- 33) Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, Tanaka K, Sonohara K, Nakai R, Yamaguchi K, Hanyu H, Kanaya K, Takao T, Okada M, Kudo S, Kotoku H, Iwakiri M, Kurita H, Miyamura T, Kawasaki Y, Omori K, Shiozaki K, Odawara T, Suzuki T, Yamada S, Nakamura Y, Toba K : A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Neuropsychopharmacology* **12** : 191-199, 2009
- 34) Sakurai H, Hanyu H, Kanetaka H, Sato T, Shimizu S, Hirao K, Iwamoto T : Prevalence of coexisting diseases in patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* **10** : 216-217, 2010
- 35) Sakurai H, Hanyu H, Sato T, Kanetaka H, Shimizu S, Hirao K, Kikukawa M, Iwamoto T : Vascular risk factors and progression in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
- 36) Hanyu H, Hirao K, Shimizu S, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K : Favourable effects of nilvadipine on cognitive function and regional cerebral blood flow on SPECT in hypertensive patients with mild cognitive impairment. *Nucl Med Commun* **28** : 2811-287, 2007
- 37) Hanyu H, Hirao K, Shimizu S, Sato T, Kiuchi A, Iwamoto T : Nilvadipine prevents cognitive decline of patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* **22** : 1264-1266, 2007
- 38) Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T : Efficacy of PPAR $\gamma$  agonist pioglitazone

- in mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009 Nov 16 [Epub ahead of print]
- 39) Hanyu H, Sato T, Sakurai H, Iwamoto T: The role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in cognitive improvement after PPAR $\gamma$  agonist pioglitazone treatment in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* **58**: 1000-1001, 2010