

呼吸困難が生ずる。原因不明のものを特発性間質性肺炎という。膠原病（慢性関節リウマチや、強皮症、皮膚筋炎、全身性エリテマトーデス、混合性結合織病、シェーグレン症候群など）や、薬剤、放射線なども間質性肺炎の原因になる。発病から10-15年で約半数の方が死亡し、肺癌の合併が多い。病気の進行の速さと治療に対する反応性は様々だが、特発性間質性肺炎は慢性に経過し徐々に進行することが多く、しばしば呼吸不全となる。感冒、肺炎などの感染を契機に、急激に病気が悪化することがある（急性増悪）。この場合、副腎皮質ホルモンの大量療法（ステロイドパルス療法）を行うが、効果は一時的なことが多い。活動性の血液検査指標として、血清マーカーKL-6が有用である（正常値；500 U/ml以下）。

#### d) 気管支拡張症

せきや痰をおもな症状とする代表的呼吸器疾患の一つ。幼少期の肺炎や肺結核の後遺症、びまん性汎細気管支炎などが原因になることが多い。病的に気管支が拡張しており、喀痰や咳が続きます。繰り返し気管支周囲に炎症を起こすことで、呼吸機能が徐々に低下する。喀血が見られるので、肺癌と心配して外来にくる場合が多い。この場合、インフルエンザ菌や肺炎球菌などによる感染増悪がおこっていることが多いので、止血剤と適切な抗生剤の服用が必要になる。病気が長期に進行すると閉塞性の肺障害をきたし、呼吸不全となり、排痰訓練とあわせて呼吸リハビリが導入される。

#### e) びまん性汎細気管支炎 (DPB)

DPBは、せきと痰に加えて息切れをともなう。ほとんどの患者に慢性の副鼻腔炎を合併する。この疾患は欧米にはほとんどなく、アジア人に多い。病状が進行する

と緑膿菌による気道感染によって、多量の痰がでて、徐々に呼吸不全が進行する。マクロライド系抗生物質が気道分泌を改善し、肺機能の悪化を防ぐ上で重要である。

#### f) 睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome, SAS)

いびきがあって、太った中年男性に多い。ひどい居眠りをしている肥満の方は、まずこの病気と考えると間違いはない。終夜ポリソムノグラフィー (Polysomnography, PSG) という夜間の検査行って1晩あたり無呼吸 (10秒以上続く気流停止) が30回以上、あるいは睡眠1時間あたりの無呼吸が5回以上であれば睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome, SAS) と診断する。ただし、眠気や集中力低下などひどくなるのは、1時間あたりの無呼吸が20回以上の場合であり、これらのケースでは経鼻持続陽圧呼吸 (nCPAP) 法という自分で装着可能な人工呼吸を行うと大変効果がある。酸素療法も夜間低酸素血症の予防に有効である。

#### (5) 慢性呼吸器疾患、COPDの包括的呼吸リハビリテーション

1) 初期アセスメント (医学的に病気の状態を再評価し、適切な治療法を選択する)

2) 血液・生化学的検査、動脈血液ガス分析、胸部レントゲン、胸部CT、呼吸機能検査、心電図、心エコー、運動負荷動脈血酸素飽和度検査、24時間動脈血酸素飽和度検査、日常生活動作の評価、心理的評価を行う。

3) 呼吸器の基礎知識・病状の理解 (患者と家族が呼吸器のしくみと働き、病気の状態、対処法について学ぶ (医師・看護師が行う))

4) 薬剤指導 薬の作用や、使用法を学ぶ。特に吸入療法について、スパーサーなどの

補助具を使って最も有効な吸入法を指導する。(薬剤師、医師、看護師が行う)

5) 栄養評価と栄養指導 (栄養状態を評価し、適切な食事の指導を行う。食欲のない場合は栄養補助食品なども利用し、継続して食べられる食事を検討(栄養士により行われる))

6) 呼吸理学療法 呼吸法(口すぼめ呼吸、腹式呼吸)指導, リラクゼーション, 呼吸筋トレーニング, 呼吸筋ストレッチ体操, 排痰法(体位ドレナージやフラッターなど), 日常生活動作の指導などを, 患者さんに合わせて選択し指導します。(理学療法士・医師・看護師が行う)

7) 社会福祉制度の紹介(慢性呼吸不全患者が, 利用できる社会福祉資源(呼吸機能障害者認定や在宅看護支援など)について紹介し, 必要な手続きをとる。また, 家庭的・社会的・経済的な問題の解決も図る(医療ソーシャルワーカーが行う))

8) 在宅酸素療法・在宅人工呼吸器療法の導入(医師・看護師・在宅酸素業者が行う)

#### 引用文献

- 1) 寺本信嗣. 呼吸器疾患. 臨床リハビリテーション 12:48-54, 2003
- 2) 寺本信嗣. 高齢 COPD 患者における吸入抗コリン薬の肺機能および生活の質に及ぼす効果. 日本老

年医学会誌 38:519-522, 2001

3) Teramoto S, Fukuchi Y, Nagase T, et al. Quantitative assessment of dyspnea during exercise before and after bullectomy for giant bulla. *Chest*. 1992;102:1362-6.

4) Teramoto S, Fukuchi Y, Orimo H. Effects of inhaled anticholinergic drug on dyspnea and gas exchange during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1993;103:1774-82.

5) Teramoto S, Fukuchi Y. Improvements in exercise capacity and dyspnoea by inhaled anticholinergic drug in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing*. 1995 ;24:278-82.

6) Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1992; 145: 1321-1327

7) Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987;42: 773-778

8) van Schayck CP, Dompeling E, Rutten MP, et al. The influence of an inhaled steroid on quality of life in patients with asthma or COPD. *Chest*. 1995;107:1199-205

9) Hajiro T, Nishimura K, Jones PW, et al. A novel, short, and simple questionnaire to measure health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ;159:1874-8

## (6) 低栄養（簡易栄養評価表）

葛谷雅文（名古屋大学老年科助教授）

### 要旨

#### 低栄養評価の目的

##### (1) 「低栄養」とは何か

栄養状態を表現する指標が一定水準以下の場合を低栄養とする。この水準は通常、予後悪化や合併症などの発生率が高くなるポイントによって設定されている。

血清アルブミン値 $<3.5\text{mg/dl}$ を低栄養の指標と考えた場合、日常生活動作に何らかの支障がある日本人高齢者のうち約4割が低栄養とされる<sup>1)</sup>。

高齢者の診療において低栄養はごく一般的な問題である<sup>1)</sup>。

##### (2) なぜ低栄養を測定する必要があるのか？

低栄養状態の高齢者は生命予後やADL低下を来しやすく、栄養療法の介入によってそれらが有意に改善することが確かめられている<sup>2) 3)</sup>。また高齢者の疾患発生や死亡といった脆弱性を表現する指標として栄養状態は他の様々なCGAの指標に比べ優れている<sup>4)</sup>。これは低栄養が多様な疾患の状態や身体機能、社会状況を複合した結果として起こっている現象であるためである。したがって高齢者総合的機能評価の中において栄養評価は、栄養状態の評価のみならず脆弱性の指標としても有用である。

低栄養患者への栄養療法介入により生命予後や合併症が軽減されることで、結果的に入院期間の短縮や総医療費の圧縮ももたらされる<sup>5)</sup>。従って低栄養患者に対する栄養介入は患者にとって歓迎される医療であるだけでなく社会的にも費用効率が良い。

(3) Mini Nutritional Assessmentとは何か  
外来診療や入院、介護施設において医師や栄養士、医学生、看護師が簡便に施行できる65歳以上の高齢者のための栄養評価ツールとして1994年にGuigozらによってフランスとスペインで開発された。<sup>6)</sup>

身体計測、一般状態、食事状況、自己評価の4つのカテゴリー、18の項目から構成される。

検査者は18の項目をチェックし項目ごとの得点を合計して評価点を計算する。評価点によって栄養状態が、良好・低栄養リスクあり・低栄養状態の3ランクに分けて判定される。

##### (4) いつ測定するのか

前述のように低栄養は、死亡率や疾患合併率に直結するものであるため、対象者と関わりが発生した時点で全例に施行すべきである。また低栄養と判定されなくとも、3ヶ月おきに繰り返し測定して潜在的な低栄養も見落とさないようにする。除外規定は特にない。

##### (5) 同内容を測定する他のアセスメント

○ Prognostic nutritional assessment 低栄養の手術合併症の危険率を術前の検査値などから算出する方法。肝部分切除術の際の肺炎合併率というように限定的である。

○ Subjective global assessment 体重変化、

食物摂取の変化、消化器症状、機能状態、疾患、代謝需要の予測、脂肪量・筋量・浮腫の状態を観察し主観的に栄養状態を4ランクに分類する方法。トレーニングされた専門家による判定を必要とする。

○簡易栄養評価法 我々が日本人向けに開発中の評価法。15の項目からなり、特別なトレーニングや器具を必要とせずに施行できる。詳細は後述する。

## 実施方法と判定上の注意

### (1) 実施方法

痴呆や鬱の判断を必要とするので、医師や看護師が実施することが望ましい。痴呆や意識障害などで本人から食事状況が聴取できない場合は直接の介護者へのインタビューを要する。

### (2) アセスメントにかかる時間

5~8分

### (3) 判定上の注意

身長：身長は立位で靴を脱いで測る。寝たきりの場合、原法では demispan (指間の谷間から胸骨中央部の長さ) から計算するが、日本では下腿長キャリパーあるいは我々の簡易下腿長計測法からの推定身長を用いる。  
体重：靴を脱ぎ重い上着は脱ぐが、下着姿や裸になる必要はない。体重計はゼロ調整をしておく。

BMI：体重 (kg) ÷ 身長 (m) ÷ 身長 (m) で計算する。

MAC：上腕周囲長。まず利き腕の反対側の肘を 90° 曲げ肩峰から肘の先端までの中点を求める。腕を伸ばし、中点の位置で上腕の周囲長を測定する。メジャーは弛みがなくかつ絞めすぎないようにする。(図1)

CC：下腿周囲長。足が床に付かない状態の端座位あるいは両足に均等に立脚して下

腿の皮膚を露出する。ふくらはぎの一番太い部分で周囲長を測定する。力の入れ加減はMACに準じる。(図2)

1日の食事回数：食事のために座って2品以上を食べる場合を1食と数える。

1日の水分摂取量：コップの容量はおおよそ200mlくらいで考える。

## 判定の解釈

### (1) 重症度の判定

アセスメントの合計点が17点未満の場合は低栄養 (PEM) と判定する。

アセスメントの合計点が17点から23.5点の場合は、低栄養のリスクがあり早期の栄養介入により予後の改善が見込まれると判定する。

アセスメントの合計点が23.5点以上の場合は栄養には問題なしと判定する。

### (2) 天井効果や床効果などの限界

近年MNAを用いた臨床研究は増加しているが、日本人で検討したところアセスメントの結果が実態とそぐわず、低栄養側に判定される例が多くなるという報告が相次いでいる。この原因は、MNAが欧米人を対象として開発されたため生活習慣や体格が異なるためと考えられている。

### (2) MNAの限界を埋めるためのアセスメントの解説

#### 基礎的栄養評価指標

従来栄養状態を判定するためにいくつかの指標が状況に応じて選択されてきた。栄養状態の指標には主に身体計測値、生理検査、生化学検査、免疫学的検査がある。身体計測では体全体でみた体格指標としてBMI、主に筋量の指標としての上腕筋周囲長 (AMC)、主に脂肪量の指標としての上腕三頭筋皮下脂肪厚 (TSF) が頻用される。

生理検査としては握力、生化学検査ではアルブミンが一般的であり、免疫検査では末血中リンパ球数、遅延型皮膚反応が用いられる。その他の特殊な検査も存在するが主として研究目的に用いられる。さらにこれらの経時的変化として体重変化などを見る方法もある。

身体計測は、簡便で費用がかからないといった点で優れている。特にBMIは近年広く用いられるようになった。しかし、高齢者では亀背や四肢の屈曲拘縮のために身長を正確に計測できない事態が往々にしてみられる。この問題に対して欧米では1980年代より膝高から身長を推定する方法が検討されていて、一定の信頼性を持った推定式が示され現在身長を推定法として一般的である<sup>7)</sup>。日本人の身長推定式も提唱されているが、専用のキャリパーを必要とするためキャリパーの普及していない現状では一般的ではない。

我々は臥位身長が測定可能な高齢者58名(年齢中央値84歳、男21名、女37名)について腓骨頭最隆起部から外顆最隆起部までの距離をメジャーで測定し簡易な身長推定式を作成した(図3)<sup>8)</sup>。推定身長と臥位身長の差は $4.9 \pm 3.3$ cm(平均 $\pm$ SD)、異なる2人の測定者間における変動係数は1.1%であった。我々の行ったメジャーによる簡易法と専用キャリパーを用いた下腿長計測値との間には有意差を認めず、キャリパーの代用に耐える測定法と考えられる。発達が終わった成人では加齢に伴い身長が短くなる。これに対し、下腿長は最大身長に相関し加齢に伴って変化しないので、体格の長さの指標として優れている。ただし測定部位が短いので身長に比べて誤差が大きくなる欠点がある。加齢や亀背、拘縮による身長短縮の程度と下腿長の測定誤差を比べた場合どちらが大きいかどうかは明らか

になっていない。

## 日本の高齢者のための総合的栄養評価法

MNAは何らかの改良を加えない限り日本人に適用することに困難を伴うことがわかってきた。このため我々は、日本の高齢者のための総合的栄養評価法を開発している。98名の高齢者(男性35人、女性63人、年齢 $81 \pm 7.8$ 歳)を対象に82項目からなる包括的評価を行い6種の栄養指標に関連の強い項目を検討し14の項目と独立性の高かった体重変化量を加えた計15項目を新しい栄養評価法の構成項目とした(表1)。現在これらの項目に点数を付ける作業を行っている。

## MNAの解説

BMIはおおまかにやせているか太っているかの体格を表す。同じBMIでも筋と脂肪の割合はまちまちであるので厳密には同一BMIの対象者を栄養的に同じ状態とはいえない。

MACは筋量と脂肪量の総和を表現する良い方法である。BMIと良い相関を認める。CCは体重や筋量に相関が高い。筋量は転倒しやすさなどの運動機能に関係するばかりでなく、低栄養状態に陥ったときにいち早く分解されて内的な栄養源となる。体重変化は他の栄養指標と独立性の高い栄養指標で、体格が良くても経時的にはやせつつあるような場合を検出する動的指標である。

生活の自立度は栄養状態と関連が深く、自立して生活している高齢者に対して施設入所や入院中の高齢者では低栄養の頻度は約10倍になる。

薬剤の副作用が食欲低下の原因となっていることは往々にしてみられる。高齢者では複数の疾患が存在する頻度が高く、使用さ

れる薬剤が多くなるに従い相互作用や相加・相乗作用で食欲低下を起こすリスクが高くなるといわれている。

精神的あるいは急性疾患によるストレスは栄養素を消費し、さらに栄養摂取を低下させる。

鬱状態では通常食欲が低下して栄養状態が悪くなる。

低栄養は褥瘡発生の危険因子であり、さらに治癒を妨げる。

食事状況は栄養状態に直結する。MNAでは食品の種類のうちタンパク質の多いもの、乳製品、水分、果物と野菜が栄養状態に重要な項目として採用されている。個々の症例で栄養的介入を計画する段階では他の栄養素についても検討する必要がある。

栄養状態には絶対的指標が存在しないため主観的な評価も有力な情報となる。痴呆などで適切な判断ができないと判断される場合は、これらの主観的評価は介護者など身近なものに判断してもらう。

#### 応用

フランスのツールーズにある老人ホームに入所中の88人の高齢者を対象に、前向き無作為割付コントロール研究を施行した。対象者は0および60日目に食事摂取、身体計測、握力、MNAを計測され、MNAの判定により4群に分けられた。栄養に問題のないグループ(24点以上)には栄養介入は行わず、低栄養リスク群(17~23.5点)は無作為に栄養補給群と補給を行わない群に分けた。低栄養群(17点未満)には全例栄養補給を行った。栄養補給分を含んだ総栄養摂取量は補給群で有意に多くなり、体重やMNA点数も非補給群では変化せず補給群で有意に増加した(図4)。9)

#### 引用文献

1. 平成9年度老人保健事業推進等補助金研究：高齢者の栄養管理サービスに関する研究報告書1998
2. Cederholm T, Jagren C, Hellstrom K. Outcome of protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *American Journal of Medicine*, 1995. 98(1):67-74
3. Volkert D, Hubsch S, Oster P, Schlierf G. Nutritional support and functional status in undernourished geriatric patients during hospitalization and 6-month follow-up. *Aging (Milano)*, 1996. 8(6):386-395
4. Landi F, Zuccala G, Gambassi G, et al. Body mass index and mortality among older people living in the community. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1999. 47(9):1072-1076
5. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, et al. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet*, 1993. 342(8878):1032-1036
6. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology*, 1994. Supplement#2: 15-59
7. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML: Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc*, 1985. 33: 116-120
8. 神田茂、葛谷雅文、鈴木裕介 et al. 高齢者栄養障害の多角的評価に関する研究—計測法の検討—: 栄養—評価と治療, 2001, 18: 475-478
9. Lauque S, Arnaud-Battandier F, Mansourian R, et al. Protein-energy oral supplementation in malnourished nursing-home residents. A controlled trial. *Age & Ageing*, 2000. 29(1):51-56

#### 4. 総合的機能評価の国際比較

鳥羽研二（杏林大学高齢医学教授）

D) 総合的機能評価の認知度、個別評価項目の認知度、日米比較調査  
 昨年度施行した本邦の調査（有効回答数：日本老年医学会教育認定施設、療養型病床群、老人保健施設の414施設）とハーバード大学関連施設：大学の老年病棟、長期ケア施設、老人ホーム100カ所を同じ調査項目で比較検討した。  
 方法:総合的機能評価(Comprehensive Geriatric Assessment ; CGA)の知識、利用、評価方法の詳細に関するアンケート調査

[回収率] 日本 414 (39.2%) 認定施設 108、老健 176、療養型病床群 130  
 米国 52 (52%) 老年病棟 4、長期ケア施設 9、老人ホーム 39

[属性]

		日本	米国
ベッド数	認定施設	553±39	148±22
	療養型	203±11	
	老健	107±2	
後期高齢者占有率	~50	11.6	14.9
	~59	8.1	12.8
	~79	7.9	12.8
	~89	11.9	25.5
	90~	55.9	25.5

[結果]

1) 総合的機能評価の知識

本邦でCGAの知識に関しては約2/3が知っていると回答し、認定施設66%、療養型病床群71%、老健施設64%と大きな差はなかった。米国では73%が知識があった。

2) 総合的機能評価の利用

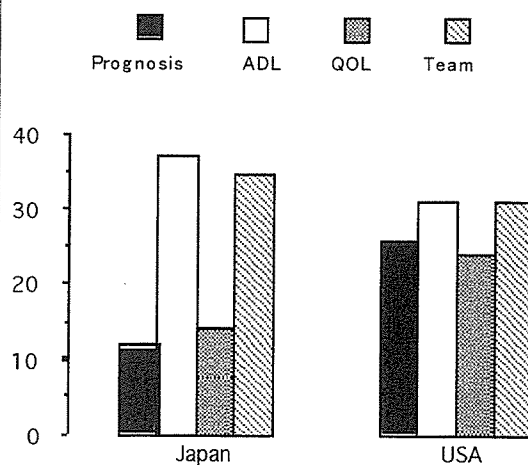
実際にCGAを利用している割合は日本では全体で40%であり、認定施設39%、療養型病床群48%、老健施設38%であった。日本では知識のある施設の約60%が実際に利用していた。米国では30%しか利

用されておらず、知識のある施設の約41%しか実際に利用していなかった。

3) 総合的機能評価の利点

予後の改善(Prognosis)、日常生活機能の改善(ADL)、生活の質の改善(QOL)、チーム医療、介護に役立つ(Team)の4点を共通で聞いたところ、日本では日常生活機能の改善とチーム医療、介護に役立つが突出し、米国では4つの要素がほぼ等しく、利点としてとらえられていた(図1)。

(図1) 本邦と米国のCGAの利点に関する意識



4) 総合的機能評価を使用しない理由

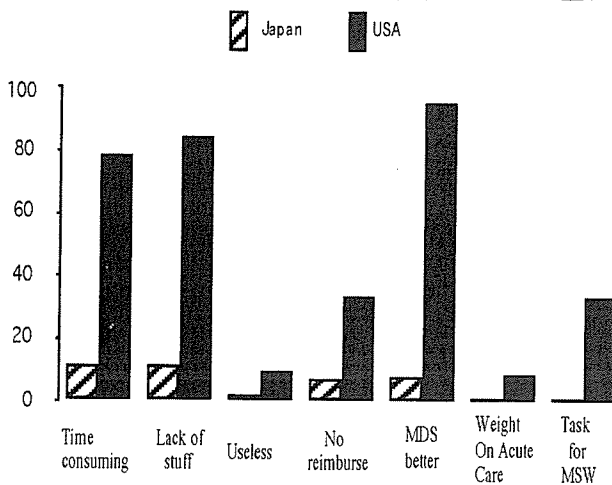
時間がかかる (Time-consuming)、人手不足 (Lack of Staff)、無意味 (Useless)、評価に対する報酬がない (No reimburse)

MDSの方が優れている (MDS better)、急性病変のケアがより重要 (Weight on Acute Care)、MSWの仕事である (Task for MSW) の8項目を聞いた。

日本では、総合的機能評価に対する、否定的見解はどの項目も10%以下で、多かったのは、時間がかかることと、人手不足というシステムに起因していた。

一方米国では、時間がかかることと、人手不足という項目も70%以上にのぼったが、90%以上がMDSがよりよいと解答し、30%以上が報酬がないこと、MSWの仕事と位置づけるなど否定的見解が多く見られた (図2)。

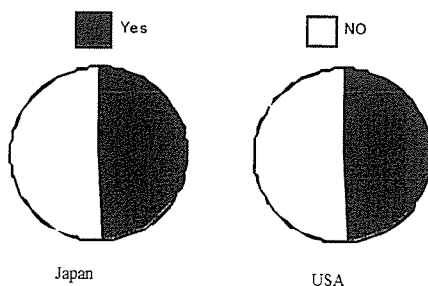
図2) 総合的機能評価を使用しない理由



5) ケアプラン作成は煩雑か?

本邦でも、米国でも50%が煩雑と解答した (図3)。

図3 ケアプラン作成は煩雑か



) CGAの判定に実際に携わる職種

総合的機能評価に携わる職種を聞いた

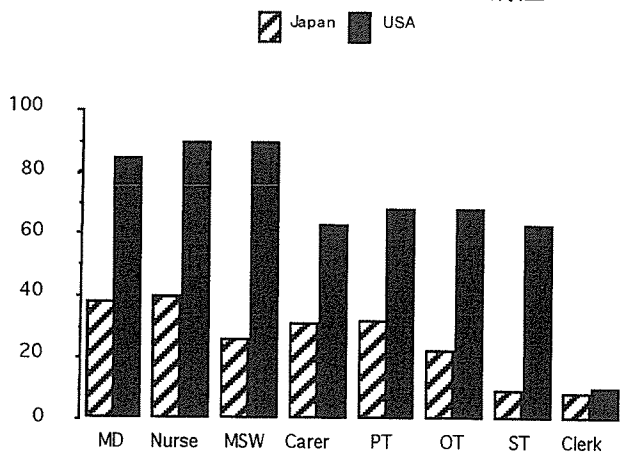
医師 (MD)、看護婦 (Nurse)、医療ソーシャルワーカー (MSW)、介護福祉士・ヘルパー看護補助者 (Carer・Nurse aid)、理学療法士 (PT)、作業療法士 (OT)、言語聴覚士 (ST)、事務職 (Clerk) の関わりを調べたところ、日米とも、事務職の関与が低かった。

一方、言語聴覚士の関与は日本が際立って低い。

日本ではその他の職種は看護婦をトップに20~40%が関与している。米国では医師から言語聴覚士まで60%以上が関与し、医療ソーシャルワーカーがトップである。関与率は日本がほぼ米国の半分であった。

(図4)

(図4) 総合的機能評価に携わる職種



6) 機能評価評価ツールの知識と利用

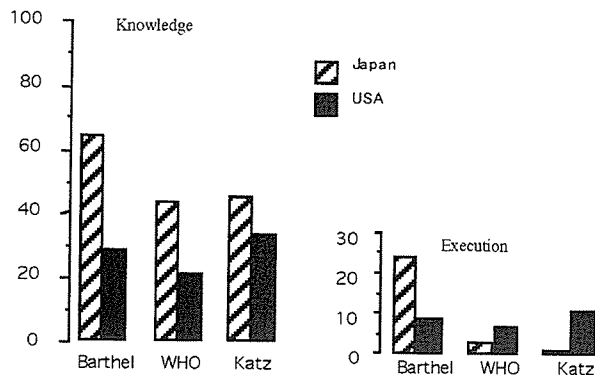
①基本的ADL

基本的ADLツールの知識は日本が米国より高かった。



利用では、日本では Barthel Index が 25 % 利用されていたのに対し、米国では 10 % 弱であり、逆にカツは日本では殆どゼロなのに対し、米国では 10 % に使用されていた (図 5)。

図 5) 基本的 ADL ツールの知識 (knowledge) と利用 (Execution)



## ② 手段的日常生活活動度 (IADL) の評価

日米とも認知度は、基本的日常生活活動度ツールより低い。

日本では、Lawton&Brody、Pheffer とも 40% 近くが知っているが米国では 20% 未満である。

しかしながら、実施においては、日米は逆転し、日本では、オリジナルの評価方法をとっているところが 25% にのぼることが特筆される。

米国においては Lawton&Brody 法が知っている殆どの機関で利用されていた。

## ③ より進んだ ADL (Advanced ADL)、社会的 ADL (Social ADL)、社会的韌帯 (Social Network)

日本では、広く流布しているものは老研式活動指標であるため一項目となったが、利用度 10% であった。独自の評価方法が 20% あったのが特筆される。

米国では、Care giver strain index や

Zarit burden interview が 10% に利用されていた。他の社会的韌帯評価も 5% 以上利用されていた。

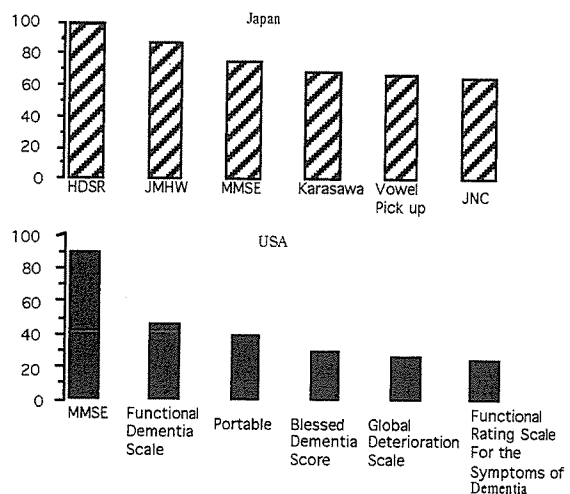
## ④ 認知能

認知能検査は、言語の相違から共通に調査できた項目は Mini Mental State Examination (MMSE) のみであった。

本邦では、改訂長谷川式が 99% に知られ (図 6)、90% 以上の利用率があった。

米国では MMSE が 90% 以上に知られていた。MMSE は日本でも 70% に知られていた。

痴呆の状態を客観的に判定するツールは、本邦では柄沢が 70% に知られており、20% に利用されていた。米国では Functional Deterioration Scale の 50% 弱が最もよく知られたツールであったが、利用率は 10% 以下であった。米国では 20% 以上知っている同様のツールが 3 つあったが、利用率はいずれも 5% 程度であった。



## ⑤ 情緒 (ムード)

ムードの指標として日米共通に調べたのは、診断基準として DSM IIIR or IV、簡易評価として SDS、HRS、GDS である。

知識は DSM IIIR or IV で日米とも 60% を超え、日本では SDS、HRS、GDS とも 40% に知識があった。一方米国では

GDSのみ60%の知識があったが、SDS、HRSは20%未満にとどまった。利用では、日本では簡易評価であるSDS、HRS、GDSはいずれも10%未満で、独自評価方法の利用率を下回った。米国ではGDSが40%に使用されているのと好対照であった。

[考察] 総合的機能評価の日米比較で、総合的機能評価の知識はいずれも約7割が知っており、知識の普及では大差はない。米国では知識があっても利用していない施設が多く(日本40%、米国59%)、利用上の問題が存在するといえる。

総合的機能評価の利点は日本では、生命予後に対する評価は米国より低い。日常生活活動度への好影響、チーム形成の促進は日米共通認識として捉えられていた。否定的見解は日本では少なく、人手不足や時間がかかるなど制度面の問題が主であった。

一方米国では、人手不足や時間がかかることを施行しない理由の70%以上に上げている。また90%がMDSがより良いと解答し、日本では10%未満しかMDSが評価されていないのと対照的であった。米国ではナーシングホームではMDSが義務化されていることが大きな影響をあたえたと考えられる。本邦では、自由競争のため、MDSは評価は極めて低いと考えられる。ケアプランの作成でも日米とも50%が煩雑と解答しており、MDSは本邦でもケアプラン作成のため良く使用されているが、項目の削減、簡略化が日米共通の現場の声といえよう。

総合的機能評価に関わる職種は日米とも多職種にわたり、multidisciplinaryな検査方法であること、チーム形成が必要なことを示している。一方、日本では最大関与

職種の看護職でも関与率40%にとどまった。これは機能評価の大部分や全てを一つの職種が担っている可能性を示唆する。

一方米国では8つの職種が60%以上の関与率があり、評価項目の分担や、相談、ダブルチェックなどがその要因として可能性がある。

機能評価各要素の評価手技(アセスメントツール)では、基本的ADLは日本が知識、利用とも勝っていた。米国はMDSで代用している可能性がある。

手段的ADLは知識は日本の方が高いものの、利用率は逆転し、日本では施設ごとに独自の評価方法をとるところが多かった。社会的機能では、日本では老研式が、老年医学会認定施設で流布、利用されているのみで、評価自体の価値が低いのに対し、米国ではMSWの関与が深いためか多くの、社会的韌帯に関する評価、介護者の負担に関する評価が浸透しており、利用率も10%あったことは、この面での本邦の遅れが考えられる。

認知能検査では、改訂長谷川式が99%に知られ、90%以上の利用率があったことは、機能評価ツールとして特筆される。

痴呆の状態を客観的に判定するツールは、認知度の割に、利用率が低いことは日米共通の課題であった。判定する職種間のばらつきなどが壁になっている可能性や、痴呆の状態判定は医師の専売特許と考えられている可能性もある。

情緒(ムード)の評価は本邦では、重要性の認識が低い可能性が示された。これは知っている施設の4分の1しか利用していないことから推測される。

米国では、GDSが60%に知られ、40%に使用されていることと好対照であり、「うつ」の評価は本邦における今後の課題といえよう。

## 今後の課題

本邦に総合的機能評価 (CGA) が導入されて、10年が経過した。当初は高知医大で地域高齢者に対する調査として行われていたが、東京都老人医療センターでCGA病棟の開設 (1995)、東大老年病科でCGA評価のルーチン化 (1996)、国立療養所中部病院の包括的医療外来 (1997) 包括的専門病棟 (1998) と新しい試みが広がり、老年医学会でも研究発表が増加していったが、一般病院における普及は不明であった。

今回、CGAの知識に関して、概念的理解が2/3を越えているのは教育認定施設だけに、予想される結果であったが、既にCGAを使用している施設が1/3に上ったことは予想外であった。国立療養所中部病院の包括的医療外来で、患者一人のCGAの測定と記録に1時間を要する (未発表データ)。

時間を要し、医療給付が認定されていないCGAの普及がこのように盛んになった背景には、全人的医療や患者のQOL重視に医療全体の考え方がシフトしてきたのも重要であろう。一方介護保険導入による、主治医意見書記入の存在も見逃せない。

診療科別では、老年科の67%は専門科なので別格として、内科、理学療法科での実施が10%を越えたが、総合診療科では2%と普及が低かった。総合診療科は疾患の振り分け機能、疾患総体のマネジメントという機能が主体で、CGAの概念は老年科、老年内科が果たすべき役割かもしれない。

## 評価手法の普及

総合的ADL評価では厚生省JABCランクが突出して知られており (45%) 意見書記入上評価が義務付けられており、今後より急速に普及することが予想される。

リハビリテーション医学ではスタンダードとして認知されている Functional Independence Measure (FIM) が11%と低い認知率であったことは手技の煩雑さなどから、一般化しにくいことが考えられる。基本的ADL評価では、バーセルインデックスが1/3以上で使用されており、普及度は日常生活動作テスト表 (厚生省) の21%を越えていた。英国などの老年科で用いられるカツインデックスが3%の使用率であったのは予想外であった。

手段的ADLに関しては、全体に普及が低く、Lawton&Brodyでも1割以下であった。社会的ADLで老研方式が10%普及しているのは認定施設の特徴であろう。

認知能に関しては、長谷川式が9割以上で使用され、CGAのすべての指標のうち最も高い認知率であった。またMMSEやDSM III R/IVも高い使用率で、痴呆に関する評価手法は全体に高かった。

気分に関しては、認知能ほど高くなく、DSM III R/IVのみ認知能と同程度使用されていたが、定量的手法では Self Depression Scale の25%が最高であり、老年者の鬱の代表的測定手法である Geriatric Depression Scale が12%の普及率であるのは予想外の低さであった。

機能評価に対する報酬などを勘案するうえで、使用頻度の高いものを選定し、測定時間などを考慮に入れて、簡単な手法と複雑な手法を整理する必要性が示唆された。

## CGAの評価

CGAの効能では、ADLを改善するという従来の視点以外に、チーム医療の構築に役立つという回答が22%にあり、共通言語の構築に関する関心の高さが伺えた。また入院日数短縮が医療全体の課題になっているが、入院日数短縮に役立っているという回答が19%あり、今後成果の蓄積が期待

される。CGAを今後採用する回答は過半数(56%)を越えたが、44%は採用しないと回答し、この理由の最大のものは煩雑(23%)であり、人手不足(21%)であった。報酬がないという理由も13%にみられ、意味がないという回答は3%であり、チーム医療の役割分担や、老人保健制度上の保証が求められる。

#### CGAに関与する職種

医師、看護婦がともに1/4と主体をなしていたが、MSWの参画が6%、リハビリ関連職種が10%程度と低いのが特記され、新しい職種である介護福祉士が3%で、コメディカルとしての認知が十分でない現状が示唆された。

今後加わるべき職種では、MSW,介護福祉士、PT,OT,STがすべて1/3以上であり、チーム医療の構築が模索途上にある現状が示された。

#### 研究協力者

杏林大学高齢医学 秋下雅弘(助教授)、  
須藤紀子(講師)

東京大学医療社会福祉部

長野宏一郎(講師)

Harvard University Geriatric Medicine

Jean Wei (Associate Professor)

## (2) 総合的機能評価と液性因子

### 性ホルモンと総合的機能評価

秋下雅弘 杏林大学高齢医学助教授

性ホルモンは、男女共にライフサイクルの中で、特に生殖期と関連して明らかな変動を示す。高齢者では、男性ホルモン、女性ホルモン両者の血中濃度が若年者より低く、老年期以降も加齢と共にさらに低下する。しかし、生殖期を過ぎても性ホルモンが血液中に検出されることは、高齢者においても性ホルモンが何らかの生理作用を有している可能性を示唆する。実際、同様に加齢変化を示す身体機能や認知機能と性ホルモンとの関係、さらに骨粗鬆症や動脈硬化性疾患といった老年疾患と性ホルモンとの関係が指摘されており、ホルモン補充療法の効果も検討されつつある。本稿では、性ホルモンの経年的低下がCGAにどう影響するか、および性ホルモンの補充療法でCGAが改善するかどうかという観点から、テストステロン、エストロゲン、副腎由来の性ホルモンであるDehydroepiandrosterone (DHEA)の3種類のホルモンについて述べる。

#### 1. 性ホルモンの加齢変化と老年疾患

##### 1) 性ホルモン濃度の加齢変化

多くの性ホルモンは成人以降加齢により低下するが、もちろん男女で異なるパターンを呈する。女性の血中エストロゲン濃度は、若年成人では月経周期と関連して周期的に変動するが、閉経期を境に急激に低下し、むしろ同年代の男性より低値となる。その他のホルモン、つまり男性のエストロゲン、男女のテストステロン、DHEAは加齢により徐々に低下する。一方、性ホルモン結合グロブリン (SHBG) は加齢とともに増加するため、生物活性とより関係の深い「遊離」型ホルモンや、遊離型より広い分画でやはり生物活性に関係する「bioavailable」型ホルモンの加齢による低下はさらに顕著である(図1) 1)。本邦ではbioavailable型の測定は一般に行い得ないため、特に生物活性を評価したい場合は遊離型を測定する。

##### 2) エストロゲンと女性の老年疾患

骨粗鬆症、冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患、さらにアルツハイマー病の閉経後女性における増加がエストロゲン欠乏と関係あるとされ、エストロゲン補充療法の効果も検討されている。この分野は研究が進んでいるため2)、ここでは簡単に述べる。閉経後のエストロゲン使用者でこれら老年疾患の発症が少ないこと、およびエストロゲンをを用いた基礎研究の結果は、エストロゲンによる疾患予防・治療効果を示唆する。しかし、最近の大規模比較試験3)では、骨粗鬆症による骨折と大腸癌の予防に有効であることがわかったが、冠動脈疾患や脳卒中はむしろエストロゲンとプロゲステロンによるホルモン補充療法で増えてしまった。したがって、閉経後女性におけるエストロゲン補充療法の動脈硬化とアルツハイマー病予防効果は確立していない。

##### 3) アンドロゲンと男性の老年疾患

男性では性ホルモンの経年的変化は徐々に起こるため、加齢を加味して性ホルモン

と老年疾患との関係性を評価することがより必要になる。しかし、女性のエストロゲンと同様、高齢男性におけるアンドロゲンの低下が骨粗鬆症、動脈硬化、痴呆の発症と関係するという報告が多く見られる。

特にアンドロゲンと骨粗鬆症との関係は古くから報告されているが、内因性ホルモンと骨量との関係については、テストステロンそのものよりも、テストステロンから変換されるエストラジオールの方が骨量に関係するという意見が目立つ4)。テストステロン補充療法の効果についても賛否あるが、Snyderらのプラセボ対照二重盲検比較試験5)では、若年成人平均より1SD以上の低下を示した高齢男性に貼付剤によるテストステロン補充療法を行ったところ、群全体ではプラセボに比べて有意な骨量増加を認めなかったが、治療前のテストステロン濃度が低い場合には骨量が増加した(総テストステロン200 ng/dlの場合、3年で腰椎骨密度が6%増加)。アンドロゲンの筋肉増強効果はより明らかで、脂肪の減少と相対する形で認められる。

動脈硬化とアンドロゲンについては、いくつかの症例対照比較試験で、テストステロンの低値が高齢男性の脳梗塞および心筋梗塞の発症、冠動脈狭窄度、脂質代謝異常と関係することが報告されている6)。しかし、テストステロン補充療法の効果については、LDLコレステロール低下作用が報告されている程度で、心血管イベント抑制効果など不明である。

痴呆とアンドロゲンに関しても賛否両論あり、テストステロン濃度と認知機能との間に正相関を認めるとする報告7つ、なしとする報告4つが現時点で見つげられた。補充療法の効果も様々であり、後述するように認知機能に影響するとしても、アルツハイマー病を含む痴呆性疾患自体の発症と

予防に関わるかどうかは未だ不明である。

#### 4) Dehydroepiandrosterone (DHEA) と老年疾患

DHEA もしくはその sulfate 型である DHEAS の血中濃度は、悪性腫瘍、炎症性疾患、2型糖尿病、心血管疾患といった病態で低下することが示されている7)。特に、動脈硬化と DHEA との関係はかなり研究されており、疫学研究でも低 DHEA 血症が独立した動脈硬化性疾患の危険因子であるとされる。さらに、肥満や痴呆、骨粗鬆症との関連についてもいくつか報告が見られる。DHEA 製剤は、欧米では医薬品ではなくサプリメントとして市販されており、含量など品質の問題もあるものの幅広く使われている。DHEA 補充による効果として再現性のあるものは、現在のところ筋肉量の増加と睡眠障害に対する効果のみである。

## 2. 性ホルモンと CGA

上述したような老年疾患への効果を介して、あるいは各種機能への直接作用により、性ホルモンが CGA に影響することがわかってきた。諸報告や我々の検討から、性ホルモンと CGA との関係は集団の性質で多少異なるようであり、ここでは地域在住高齢者と虚弱高齢者に分けて述べる。

### 1) 地域在住高齢者における性ホルモンと CGA

ADL の面では比較的機能低下の少ない地域在住高齢者では、CGA 項目の中で認知機能や気分についての評価が主になされている。Rancho Bernardo Study という米国南カリフォルニアのコホート研究から数多くの報告がみられる。表1にまとめたが、認知機能については、女性では DHEA-S と記憶に関する一部の項目とが正相関8)、estradiol は関係なく、bioavailable testosterone

とMMSEの点数とが正相関した9)のに対し、男性ではDHEA-Sは関係なく8)、estradiolとMMSEの点数とが逆相関、bioavailable testosteroneとMMSEの点数とが正相関を示した10)。気分については、女性ではDHEA-Sとうつスケールが逆相関したが、他の性ホルモンは関係せず11)、男性ではbioavailable testosteroneとうつスケールが逆相関を示した12)。したがって、DHEAを含めた性ホルモン濃度の意味は男女で異なるようである。

地域在住高齢男性に対するテストステロン補充療法の効果について、2つのプラセボ対照二重盲験比較試験が報告されている。Cherrierらの報告13)では、50~80歳の男性(両群で25名)に対するtestosterone enanthateの6週間投与(毎週1回筋注)により認知機能の総点数は変わらなかったものの、空間記憶、空間構成および言語記憶の点数が増加した。一方、Lyらの報告14)では、60歳以上の男性(平均69歳、両群で33名)に対するdihydrotestosteroneの経皮3ヶ月投与により、身体機能(歩行バランスなど)、認知機能(MMSE)、QOL(SF-36)には有意な変化を認めなかった。

閉経後女性に対するエストロゲン補充療法の効果は、CGAの観点からは検討されていない。少なくとも更年期障害に対する効果はあるので、このような症例ではQOLの改善は期待できる。DHEA補充療法に関しても十分検討されていない。

## 2) 虚弱高齢者における性ホルモンとCGA

日常生活機能低下を有する高齢者における報告は非常に少ない。我々の老人保健施設通所・入所男性における検討(54名、平均82歳)15)では、総テストステロン濃度、遊離テストステロン濃度およびDHEA

濃度は、基本的ADL(Barthel Index)、手段的ADL(Lawton & Brody)、認知機能(長谷川式)、意欲の指標と正相関した(図2)。特に遊離テストステロンと認知機能、意欲との関係は強く、年齢や各種栄養の指標で補正しても有意であった。ところが同様な検討を療養型病床群で行うと、低栄養や貧血の影響が強くなり、認知機能とテストステロンとの関係だけが認められた。老人保健施設の女性では、テストステロン濃度、エストラジール濃度はCGAの各項目と関連せず、DHEA濃度とBarthel Indexのみが有意な正相関関係にあった。一方、ナーシングホーム入所中の370名を対象とした米国の横断研究16)の結果はやや異なる。MDSを用いて評価を行い、男性ではテストステロンが移乗、食事に関するADLと正相関したのに対し、女性ではDHEAが移乗、ADLの総点数と逆相関した。評価方法の違いもあるが、保有疾患や栄養状態など症例背景の影響が大きいことが予想される。

虚弱高齢者への性ホルモン投与も、疾患を限定した報告が散見されるのみで、CGAの改善効果は全く不明である。例えば、軽症~中等症のアルツハイマー病女性患者(MMSE 12-28点、120名、平均75歳)の検討17)では、1年間のフォロー期間中、各種認知機能、気分、運動機能、ADLなどはいずれもプラセボと比較してエストロゲン補充療法により改善も進展抑制もされなかった。

## まとめ

性ホルモン濃度と疾患、CGAとの関係は徐々に解明されつつある。しかし、まだホルモン投与の効果をみた研究は少なく、CGA改善もしくは悪化予防のためにホルモン補充療法を行うとしても、どの時期に

どのホルモンをどのくらい使えばよいかなど全く不明である。ただ、ホルモン補充療法が高齢者の機能保持のための介入方法として一つの切り口になる可能性は十分にあり、今後検討していくべき命題だと思われる。

#### 文献

- 1) Leifke E, Gorenoi V, Wichers C, Von Zur Muhlen A, Von Buren E, Brabant G: Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*;53:689-95, 2000.
- 2) 秋下雅弘: 老年疾患とホルモン補充療法. *日老医誌* 39:286-288, 2002.
- 3) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-33, 2002.
- 4) Vanderschueren D, Vandendput L: Androgens and osteoporosis. *Andrologia* 32:125-30, 2000.
- 5) Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al: Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*;84:1966-72, 1999.
- 6) Rosano GM: Androgens and coronary artery disease. A sex-specific effect of sex hormones? *Eur Heart J*;21:868-71, 2000.
- 7) Hinson JP, Raven PW: DHEA deficiency syndrome: a new term for old age? *J Endocrinol*;163:1-5, 1999.
- 8) Barrett-Connor E, Edelstein SL: A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in an older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc*;42:420-3, 1994.
- 9) Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D: Cognitive function and endogenous sex hormones in older women. *J Am Geriatr Soc*;47:1289-93, 1999.
- 10) Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B: Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab*;84:3681-5, 1999.
- 11) Barrett-Connor E, von Muhlen D, Laughlin GA, Kripke A: Endogenous levels of dehydroepiandrosterone sulfate, but not other sex hormones, are associated with depressed mood in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc*;47:685-91, 1999.
- 12) Barrett-Connor E, Von Muhlen DG, Kritiz-Silverstein D: Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*;84:573-7, 1999.
- 13) Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, Baker L, Matsumoto AM, Peskind E, Raskind MA, Brodtkin K, Bremner W, Petrova A, LaTendresse S, Craft S: Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology*;57:80-8, 2001.
- 14) Ly LP, Jimenez M, Zhuang TN, Celermajer DS, Conway AJ, Handelsman DJ: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*;86:4078-88, 2001.
- 15) Akishita M, Yamada S, Nishiya H, Sonohara K, Ohni M, Toba K: Testosterone and comprehensive geriatric assessment in frail elderly men. *J Am Geriatr Soc* (in press)



- 16) Breuer B, Trugold S, Martucci C, Wallenstein S, Likourezos A, Libow LS, Zumoff B: Relationships of sex hormone levels to dependence in activities of daily living in the frail elderly. *Maturitas*;39:147-59, 2001.
- 17) Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, et al.: Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study. JAMA*;283:1007-1015, 2000.
-

### III 研究成果の刊行に関する一覧表

英文原著

主任研究者

- 1) Kenji Toba, Ryuhei Nakai, Masahiro Akishita, Setsu Iijima et al: Vitality Index as a useful tool to assess elderly with dementia. *Geriatrics and Gerontology International* 2 : 23-29, 2002
- 2) Akishita M, Nagano K, Sudo N, Ouchi Y, Toba K: Adverse Drug Reactions in the Elderly with Dementia. *J Am Geriatr Soc* 50 (2002) 400
- 3) Akishita M, Mizukawa S, Oni M, Yamaguchi M, Toba K: Geographical association of longevity and hospitalization in Japanese women. *J Am Geriatr Soc* 50(2002) 202-204.
- 4) Kenji Toba : Assessment of Functional Decline in an Acute Care Hospital. *Journal of Okinawa Chubu Hospital* 27 (2001) 22-23.
- 5) Masahiro Akishita, Gotaro Shirakami, Masaru Iwai, Lan Wu, Motokuni Aoki, Lunan Zhang, Kenji Toba ,Masatsugu Horiuchi : Angiotensin converting enzyme inhibitor restrains inflammation-induced vascular injury in mice . *J fHypertens* Vol.19 No 6 2001
- 6) Sudoh N, Toba K, Akishita M, Ako J, Hashimoto M, Iijima K, Kim S, Liang YQ, Ohike Y, Watanabe T, Yamazaki I, Yoshizumi M, Eto M, Ouchi Y.: Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Circulation*, (2001)103:724-729

分担研究者

松林公蔵

- 7) Ho HK, Matsubayashi K, Lim FS, Sahadevan S, Kita T, Saijoh K. Hypertension in Japanese old-old. *Lancet* 359:804, 2002
- 8) Tatematsu M, Kawamoto T, Hayashida K, Yoshida H, Wada T, Ueyama K, Nakajima Y, Nagano Y, Takechi H, Tanaka M, Horiuchi H, Ishii K, Arai H, Kume N, Wakatsuki Y, Murakami M, Matsubayashi K, Kita T, Yokode M: Preoperative assessment scale for elderly Japanese patients (part I): basic study design and clinical trial. *Geriatrics Gerontology International* 2:36-39, 2002.
- 9) Okumiya K, Morita K, Doi Y, Matsubayashi K, Ozawa T: Close association between day-to-day fluctuation of atmospheric and blood pressure. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 50:93, 2001
- 10) Matsubayashi K et al: Frailty in elderly Japanese. *Lancet* 353:1445, 1999.
- 11) Okumiya K et al: The timed "Up & GO" test and manual button score are useful predictors of functional decline in basic and instrumental ADL in community-dwelling older people. *JAGS* 47:497, 1999.

西永正典

13)\* Hirata Y, Matsumoto A, Aoyagi T, Yamaoki K, Komuro I, Suzuki T, Ashida T, Sugiyama T, Hada Y, Kuwajima I, Nishinaga M, Akioka H, Nakajima O, Nagai R, Yazaki Y. : Measurement of plasma brain natriuretic peptide level as a guide for cardiac overload. *Cardiovasc Res*. 2001; 51:585-591.

難波吉雄

14) Xue CY, Kageyama H, Kobayashi A, Osaka T, Namba Y, Kimura S, Inoue S. Different origin of hypertriglyceridemia induced by a high -fat and a high-sucrose diet in ventrolateral hypothalamic-lesioned obese and normal rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:434-438, 2001.

15) Ueki A, Otsuka M, Sasaki S, Namba Y, Ouchi Y and Ikeda K. Dietary factors and the risk of Alzheimer's disease: a low fish consumption and a relative deficiency of w-3 polyunsaturated fatty acids. In: Tanaka C, McGeer PL, Ihara Y (eds); *Neuroscientific Basis of Dementia*, pp 275-278, Birkhauser Verlag, Basel, 2001.

葛谷雅文

16) Ai S, Kuzuya M, Koike T, Asai T, Kanda S, Maeda K, Shibata T, Iguchi A : Rho-Rho kinase is involved in smooth muscle cell migration through myosin light chain phosphorylation-dependent and independent pathways. *Atherosclerosis* : 155 : 321-327, 2001

17) Kuzuya M, Ramos MA, Kanda S, Koike T, Asai T, Maeda K, Shitara K, Shibuya M, Iguchi A. : VEGF protects against oxidized LDL toxicity to endothelial cells by an intracellular glutathione-dependent mechanism through the KDR receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* : 21, 765-770, 2001

18) Kuzuya, M., Asai, T., Kanda, S., Maeda, K., Cheng, XW., Iguchi, A. : Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia* 44 : 433-436, 2001

19) Masuda Y, Kuzuya M, Uemura K, Yamamoto R, Endo H, Shimokata H, Iguchi A. : The effect of public long-term care insurance plane on care management and care planning in Japanese geriatric hospitals. *Arch Gerontol. Geriat* 32 : 167-177, 2001

20) Ai S, Kuzuya M, Koike T, Asai T, Kanda S, Maeda K, Shibata T, Iguchi A : Rho-Rho kinase is involved in smooth muscle cell migration through myosin light chain phosphorylation-dependent and independent pathways. *Atherosclerosis* : 155 : 321-327, 2001

21) Kuzuya M, Ramos MA, Kanda S, Koike T, Asai T, Maeda K, Shitara K, Shibuya M, Iguchi A. : VEGF protects against oxidized LDL toxicity to endothelial cells by an intracellular glutathione-dependent mechanism through the KDR receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* : 21, 765-770, 2001

22) Kuzuya, M., Asai, T., Kanda, S., Maeda, K., Cheng, XW., Iguchi, A. :

Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia* 44 : 433-436, 2001

23) Masuda Y, Kuzuya M, Uemura K, Yamamoto R, Endo H, Shimokata H, Iguchi A. : The effect of public long-term care insurance plan on care management and care planning in Japanese geriatric hospitals. *Arch Gerontol. Geriat* 32 : 167-177, 2001

遠藤英俊

24) Waner Zhu, Hiroyuki Umegaki, Tadashi Shinkai, Shinobu Kurotani, Yusuke Suzuki, Hidetoshi Endo, and Akihisa Iguchi : Different glial reaction to hippocampal stab wounds in young adult and aged rats *Journal of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES* 58(2) 117-122 2003

25) NAKAMUR Akira, SUZUKI Yusuke, UMEGAKI Hiroyuki, IKARI Hiroyuki, TAJIMA Toshihisa, ENDO Hidetoshi, IGUCHI Akihisa. Dietary restriction of choline reduces hippocampal acetylcholine release in rats: in vivo microdialysis study. *Brain Research Bulletin* 56(6) 593-597, 2001.

寺本信嗣

26) Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y. Clinical efficacy and toxicity of gefitinib in patients with lung cancer. *Lancet* (in press)

27) Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y. Increased C-reactive protein and increased plasma interleukin-6 may synergistically affect the progression of coronary atherosclerosis in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2003;107:E40-0.

28) Teramoto S, Kume H, Ouchi Y. Nocturnal gastroesophageal reflux: symptom of obstructive sleep apnea syndrome in association with impaired swallowing. *Chest*. 2002;122:2266-7.

29) Teramoto S, Kume H, Ouchi Y. Altered swallowing physiology and aspiration in COPD. *Chest*. 2002;122:1104-5;

30) Teramoto S, Kume H, Matsue T. Altered Swallowing Physiology and Aspiration in COPD. *Chest*. 2002;122:1104-5;

31) Teramoto S, Kume H, Ishii T, Matsue T. Production of oxygen radicals by peripheral blood neutrophils is increased in patients with stable asthma and during exacerbations. *Respiration*. 2002;69:286.

32) Teramoto S, Matsue T, Fukuchi Y. Public knowledge, attitudes, and experiences with antibiotic use for acute bronchitis. *Am J Med*. 2001 ;110: 243-244.

33) Teramoto S, Ishii T, Matsue T, Fukuchi Y. Use of a new tool and detection of aspiration in decision-making for safe feeding after stroke. *Age and Aging*. 2001;