

文 献

- 1) 松村祥子：日本の社会福祉. 世界の社会福祉 (松村祥子編), 放送大学教育振興会, 東京, 1997, p109—121.
- 2) 岡本祐三：基調講演 介護保険制度の特徴と国際的特色. 日老医誌 2002; 39: 15—17.
- 3) 伊藤周平：介護保険を問いなおす. ちくま新書, 東京, 2001, p10.
- 4) 石川 誠：高齢者医療・介護施設の機能分担と連携. 医療白書 2001 年度版 (医療経済研究機構監修), 日本医療企画, 東京, 2001, p25—32.
- 5) 田中弥生, 川上純子, 前田佳予子, 松月弘恵, 斉藤郁子, 武部久美子ほか：Part1 知っておきたい6つの視点. 在宅医療・介護 訪問栄養食事指導 実践の手引き, 全国訪問栄養食事指導研究会, 神奈川, 1999.
- 6) 松月弘恵：いま求められる在宅栄養管理サービス. 訪問看護と介護 2001; 6 (11): 886—893.
- 7) 細谷憲政, 杉山みち子, 中村丁次：栄養ケア・マネジメントシステム構築のために「NCMリーダー研修」という試み GPnet 2002; 49 (7): 20—45.
- 8) 前田佳予子：在宅訪問栄養指導における諸問題とは(6). 臨床栄養 2001; 99 (1): 17.
- 9) 前田佳予子：在宅医療 (訪問栄養指導) における諸問題とは (5). 臨床栄養 2001; 98 (5): 513.
- 10) 上田真由美：訪問栄養指導における管理栄養士の役割. 公立八鹿病院誌 1997; 6: 81—83.
- 11) 井上啓子：糖尿病患者への在宅訪問栄養指導. 訪問看護と介護 1999; 4 (1): 22—29.
- 12) 田口厚子, 津旨れい子：当院の訪問栄養指導の取り組み 福岡クリニック (東京都). 臨床栄養 1997; 90 (6): 668—672.
- 13) 伊藤美智子：当院の訪問栄養指導の取り組み. 臨床栄養 1996; 89 (3): 277—281.
- 14) 足立淑子：栄養指導のための行動療法. 日医雑誌 2001; 126 (6): 806—810.
- 15) 田中弥生：訪問栄養指導の必要性と普及のための課題. GPnet 2001; 47 (12): 43—47.
- 16) 杉山みち子：【21世紀を迎えた臨床栄養】最近の栄養評価 高齢者の栄養評価 高齢者の蛋白質・エネルギー低栄養状態の評価. 医学のあゆみ 2001; 198 (13): 991—998.
- 17) 出浦照國：わたしの考える 21世紀の栄養士・管理栄養士像—医師の立場から. 臨床栄養 1999; 94 (1): 31—35.

Abstract

**Dietitians' understanding of personalized nutritional guidance
~Proposals to increase home visits by dietitians~**

Yoshihisa Hirakawa¹⁾, Yuichiro Masuda¹⁾, Kazumasa Uemura²⁾,
Michitaka Naito³⁾, Masafumi Kuzuya¹⁾ and Akihisa Iguchi¹⁾

Providing elderly people with nutritional care has become important. The aim of the present study is to clarify the factors limiting the widespread adoption of home visits by dietitians. From September to November 2002, we conducted a questionnaire survey of 211 dietitians belonging to the "Houeiken", a group devoted to the study of dietitian's home visits. We examined the following factors: characteristics of the study subjects, result of the home visits, factors limiting the widespread adoption of home visits by dietitians, and the future of home visits by dietitians. Among the dietitians, 49.7% did nutrition management, 30.5% catering management and 12.8% performed home visits (12.8%). In total, 53.5% of the dietitians had experience with home visits, having visited an average of 1 to 5 people. Typical visits included cooking lessons (27.5%), advice on energy intake (25.3%), sharing new recipes (23.6%), and anthropometric examinations (13.3%). A total of 76.8% thought their guidance was effective and noted significant improvements in terms of caregiver's cooking skills (30.0%), patient's understanding of diet (24.0%), and dietary intake (21.5%). The factors preventing more widespread home visits by dietitians are: few people are aware that this service exists, few people believe that they need this type of assistance, it is largely unprofitable, and the number of qualified dietitians is insufficient. We believe that more medical staff should become involved in dietitian's home visits. Public policies should be implemented to lower dietitian's nutritional care fees and increase the education and number of dietitians.

Key words: Dietitian's home visit, Dietitian, Understanding, Obstacles, Elderly people
(Jpn J Geriat 2003; 40: 509—514)

1) Nagoya University Graduate School of Medicine, Department of Geriatrics

2) Nagoya University Graduate School of Medicine, Department of Internal Medicine

3) Sugiyama Jogakuen University Graduate School of Life Studies, Division of Nutrition and Health

〈原 著〉

地域在住高齢者の認知・神経行動機能および心機能に対する 高血圧の影響：5年間の縦断的検討

濱田 富雄¹⁾ 近森大志郎²⁾ 西永 正典¹⁾ 土居 義典¹⁾

〈要 約〉 近年、高血圧が脳・心血管疾患を引き起こすのみでなく、高齢者の認知機能や神経行動機能も低下させることが報告されている。さらに高齢者において、高血圧は自立生活を障害して要介護状態に至る原因としても注目されている。しかし、日常生活動作 (activities of daily living; ADL) の自立を維持している健常高齢者においても、高血圧や加齢が認知・神経行動機能や心機能に潜在的な影響を及ぼすか否かについては明らかでない。

【対象・方法】 基本的 ADL が自立維持された地域在住の健常高齢者 25 名 (平均 69±3 歳) を対象に、加齢と高血圧が認知・神経行動機能および心機能に及ぼす影響について心エコー図検査、自由行動下血圧測定、認知・神経行動機能検査を用いて 5 年間の追跡調査を行った。

【結果】 1) 左室心筋重量：高血圧群では正常血圧群に比して、5 年間で有意に増加した (変化率；+5.3% vs. -0.8%, $p=0.03$)。2) non-dipper：高血圧群で 5 年間でその割合が増加した (初回；20% (2/10 名) vs. 追跡時；58% (7/12 名), $p=0.04$)。3) 高次神経行動機能評価スコア：高血圧群では正常血圧群に比し、5 年間で有意に低下した (初回；2,344±110 vs. 2,380±102, ns, 追跡時；2,149±181 vs. 2,356±159, $p=0.04$)。

【結論】 基本的 ADL が 5 年間自立維持されていても、高血圧は潜在的な臓器障害を進行させ、神経行動機能の低下に影響していた。高血圧のコントロールは心血管事故の予防だけでなく、高齢者の生活の質を維持する上でも重要である。

Key words：地域在住高齢者，高血圧，認知・神経行動機能

(日老医誌 2003；40：375—380)

緒 言

高血圧に伴う臓器障害は、加齢が生体に及ぼす影響のひとつとして、普遍的かつ重要である。高血圧は循環器系に直接作用し、心機能および動脈硬化に強い影響を与える。我々はこれまでに地域在住の自立高齢者を対象とした横断研究を行い、心臓の拡張能および運動耐容能に及ぼす加齢と高血圧の影響について報告してきた¹⁾²⁾。一方で近年、高血圧が、認知・神経行動機能の低下や痴呆の発症にも影響するとの報告も散見されるようになった^{3)~7)}。しかし、これらの研究は高血圧患者を対象としたものが多く、また地域住民を対象としたものでも日常生活動作 (activities of daily living; ADL) の維持に関する評価は十分でなかった。そこで我々は、基本的 ADL を歩行、階段昇降、摂食、更衣、排泄、入浴、整容の 7 項目で評価し⁸⁾、これら 7 項目すべてが完全自立した健常高齢者の認知・神経行動機能や心機能に、加齢や高血

圧が影響を及ぼすか否かについて、5 年間の追跡調査を行った。

方 法

1. 対象

地域在住の健常高齢者、あるいは WHO 分類 I, II 期の本態性高血圧の高齢者で、基本的 ADL が完全自立したボランティアを対象とした。1992 年の初回調査時には 25 名 (男性 22 名、女性 3 名) で、年齢は 63~79 歳 (平均 69±3 歳) であった。5 年後の 1997 年には追跡調査に協力の得られた 22 名 (男性 19 名、女性 3 名) で、年齢は 68~84 歳 (平均 75±3 歳) であった。5 年後の基本的 ADL は、参加者全員で完全自立を維持していた。なお、追跡調査への協力が得られなかった 3 名 (すべて男性) も健康状態に特記すべき変化はなく、基本的 ADL は満点で自立を維持していることを確認した。初回調査時における随時血圧を 1993 年の WHO/ISH の高血圧管理指針⁹⁾に従って評価し、無投薬下で収縮期血圧 ≥ 160 mmHg、または拡張期血圧 ≥ 95 mmHg を高血圧と定義し、高血圧群および正常血圧群の 2 群に分類した。高血圧群 10 名 (男性 9 名、女性 1 名) のうち、初回調査時

1) T. Hamada, M. Nishinaga, Y. Doi：高知医科大学老年病科

2) T. Chikamori：東京医科大学第二内科

受付日：2002. 9. 24, 採用日：2003. 2. 5

Table 1 Characteristics of study subjects at the baseline (1992)

	Hypertensive (n = 10)	Normotensive (n = 12)	p
Age (years)	69 ± 3	70 ± 4	ns
Gender (male/female)	9/1	10/2	ns
Casual BP (mmHg)			
SBP	164 ± 5	141 ± 8	0.04
DBP	98 ± 2	80 ± 4	< 0.001
Echocardiography			
LVMI (g/cm ²)	1.42 ± 0.2	1.24 ± 0.3	ns
LVEF (%)	79 ± 4	78 ± 9	ns
LA (mm)	38 ± 5	38 ± 4	ns
E (cm/s)	43 ± 8	50 ± 12	ns
A (cm/s)	64 ± 14	67 ± 12	ns
E/A ratio	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	ns

BP = blood pressure, SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure, LVMI = left ventricular mass index, LVEF = left ventricular ejection function, LA = left atrium, E = early rapid filling wave, A = late filling wave due to atrial contraction

Table 2 Comparison of echocardiographic data in 1992 and 1997

	Hypertensive			Normotensive		
	1992	1997	p	1992	1997	p
LVEF (%)	79 ± 4	72 ± 9	ns	78 ± 9	74 ± 7	ns
LVMI (g/cm ²)	1.42 ± 0.2	1.50 ± 0.3	ns	1.24 ± 0.3	1.23 ± 0.3	ns
LA (mm)	38 ± 5	36 ± 5	ns	38 ± 5	36 ± 4	ns
E (cm/s)	43 ± 9	42 ± 10	ns	52 ± 10	51 ± 12	ns
A (cm/s)	63 ± 14	62 ± 12	ns	68 ± 12	70 ± 13	ns
E/A ratio	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	ns	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.3	ns

LVEF = left ventricular ejection function, LVMI = left ventricular mass index, LA = left atrium, E = early rapid filling wave, A = late filling wave due to atrial contraction

前に降圧薬を服用していたのは8名(男性7名, 女性1名)でカルシウム拮抗薬6名, アンジオテンシン変換酵素阻害薬1名, カルシウム拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬併用1名であった。なお, 初回調査登録時に心血管系, 呼吸器系, 内分泌系その他の重篤な疾患の病歴がないことを前提とし, 身体所見, 血液尿所見, 胸部X線写真, 安静時心電図では加齢に伴う生理的変化以外には異常のないことを確認した。本研究にあたっては, 対象者全員に説明の上, インフォームド・コンセントを得た。

2. 心エコー図検査

心エコー・ドプラ法は東芝社製超音波診断装置 SSH-65A または SSH-260A を使用し, いずれも 3.75MHz トランスデューサーを用いて経胸壁断層法と M モード法により内腔および壁厚を計測し, Teichholz 法で左室駆出率を求めた。また従来からの報告に従って左室心筋重量を算出した¹⁰⁾。カラードプラ法およびパルスドプラ法は

2.5MHz トランスデューサーを用いて異常血流の有無と流速を計測し, 拡張期僧帽弁流入血流速波形より左室拡張能を評価した。

3. 自由行動下血圧測定

全例で日本コーリン社製携帯型自動血圧計 ABPM-630 により自由行動下血圧測定 (24-hour ambulatory blood pressure monitoring; ABPM) を施行した。行動記録より覚醒時血圧および睡眠時血圧を求め, relative dipping score を以下の定義から算出した。non-dipper の定義は, 睡眠時の収縮期血圧もしくは拡張期血圧が覚醒時に比べ 10% 未満の低下しか示さないものとした。なお降圧薬を服用中の例では, 原則として検査前 1 週間の休薬を行った。

4. 認知・神経行動機能検査

認知機能評価には, 従来から痴呆検査に用いられている Mini-Mental State Examination (MMS) を施行した。また, 神経行動機能評価には, コンピュータを用いて視

Table 3 Comparison of echocardiographic data between hypertensive and normotensive groups

	1992			1997		
	Hypertensive	Normotensive	p	Hypertensive	Normotensive	p
LVMI (g/cm-high)	1.42 ± 0.2	1.24 ± 0.3	ns	1.50 ± 0.3	1.23 ± 0.3	0.03
LVEF (%)	79 ± 4	78 ± 9	ns	72 ± 9	74 ± 7	ns
LA (mm)	38 ± 5	38 ± 4	ns	36 ± 5	36 ± 4	ns
E/A ratio	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.2	ns	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.3	ns

LVMI = left ventricular mass index, LVEF = left ventricular ejection function, LA = left atrium, E = early rapid filling wave, A = late filling wave due to atrial contraction

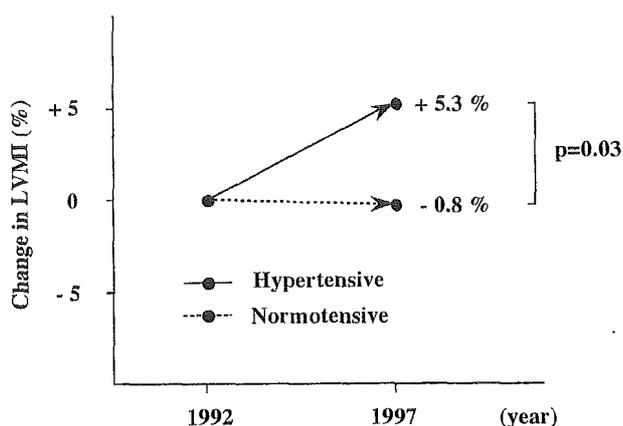


Fig. 1 Changes in left ventricular mass index (LVMI) during 5-year follow-up in hypertensive and normotensive groups

空間認知・運動反応時間を定量化して高次の動作性機能をみる Visuospatial Cognitive Performance Scale (VCPS)¹¹⁾と、バランス感覚と歩行機能を反映する Up and Go Test¹²⁾を実施した。

5. 統計処理

結果は平均値 ± 標準偏差で示した。2群間の平均値の差および縦断的变化については paired t 検定および χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意と判定した。

成 績

1. 心エコー図検査

1) 初回 (1992 年) および追跡時 (1997 年) の比較 (Table 1, 2) : いずれの群においても左室内径, 心室中隔と後壁の壁厚および左室駆出率には有意な変化はなかった。

2) 高血圧群と正常血圧群の比較 (Table 2, 3) : 左室駆出率に有意差はみられなかった (初回; 高血圧群 79 ± 4% vs. 正常血圧群 78 ± 9%, ns, 追跡時; 高血圧群 72 ± 9% vs. 正常血圧群 74 ± 7%, ns) (Table 3). 左室心筋重

量は, 初回には両群に明らかな差を認めなかったが, 追跡時には高血圧群でのみ有意に増加した (変化率; +5.3% vs. -0.8%, $p = 0.03$) (Table 3 および Fig. 1). 左房径は, 高血圧群と正常血圧群間に有意差はなく, 加齢に伴う拡大傾向も認めなかった. 左室拡張能の指標のひとつである拡張期僧帽弁流入血流速波形の比較でも拡張早期流入波 (E)/心房収縮波 (A) に変化はなかった。

2. 自由行動下血圧測定

初回には高血圧者は 10 名であったが, 追跡時には新たに 2 名が高血圧を発症し計 12 名となった. 高血圧群の追跡時の覚醒時収縮期血圧は初回時より有意に低下した. また降圧薬を服用していない正常血圧群でも, 初回に比して覚醒時収縮期および拡張期血圧がともに低下していた (Table 4). non-dipper の割合は, 高血圧群では初回 10 名中 2 名 (20%), 追跡時 12 名中 7 名 (58%) で, 有意に増加していた ($p = 0.04$). なお, 初回調査時にすでに降圧治療を受けていた 8 名は, その時点で服用していた薬を継続投与したが, 2 名が追跡時まで降圧薬の変更を受けた. しかし, いずれも作用機序は同じ種類のものであった. また追跡時には高血圧群の 3 名が, 体調不良などのために降圧薬を 1 週間中止することができず, 検査日のみの休薬とした。

3. 認知・神経行動機能評価

MMS, VCPS, Up and Go Test の 3 項目を施行した. 初回時には, 全員がすべての検査において正常値であった. 追跡時には, MMS, Up and Go Test は初回と変化なく良好に保たれていたが, VCPS は高血圧群で有意に低下していた (2,149 ± 181 vs. 2,356 ± 159, $p = 0.04$) (Table 4 および Fig. 2).

4. 動脈硬化危険因子

高血圧以外の動脈硬化危険因子については, まず年齢は高血圧群と正常血圧群で有意差はなく (初回登録時; 高血圧群 69 ± 3 歳 vs. 正常血圧群 70 ± 4 歳, ns) (Table 1), 喫煙頻度にも差を認めなかった (高血圧群 4 名 (40%) vs 正常血圧群 3 名 (25%), ns). なお, 本研究では初

Table 4 Comparison of ABPM and neurobehavioral functional data between hypertensive and normotensive subjects

	Hypertensive			Normotensive		
	1992	1997	p	1992	1997	p
ABPM (mmHg)						
average 24-hour SBP	147 ± 8	141 ± 15	ns	128 ± 13	125 ± 17	ns
DBP	82 ± 6	80 ± 11	ns	72 ± 8	70 ± 9	ns
daytime SBP	164 ± 14	145 ± 16	0.04	139 ± 14	129 ± 14	0.04
DBP	90 ± 10	83 ± 11	ns	78 ± 8	72 ± 8	0.02
nighttime SBP	134 ± 9	135 ± 16	ns	115 ± 13	120 ± 15	ns
DBP	74 ± 8	75 ± 11	ns	63 ± 7	65 ± 11	ns
Neurobehavioral function						
MMSE (score)	29 ± 1	29 ± 2	ns	29 ± 2	29 ± 1	ns
Up & Go (sec.)	11.2 ± 2.3	11.2 ± 1.9	ns	11.1 ± 1.0	10.8 ± 1.6	ns
VCPS (score)	2,344 ± 110	2,149 ± 181	0.01	2,380 ± 102	2,356 ± 159	ns

ABPM = 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, MMSE = mini-mental state examination, Up & Go = Up & Go test, VCPS = visuospatial cognitive performance scale

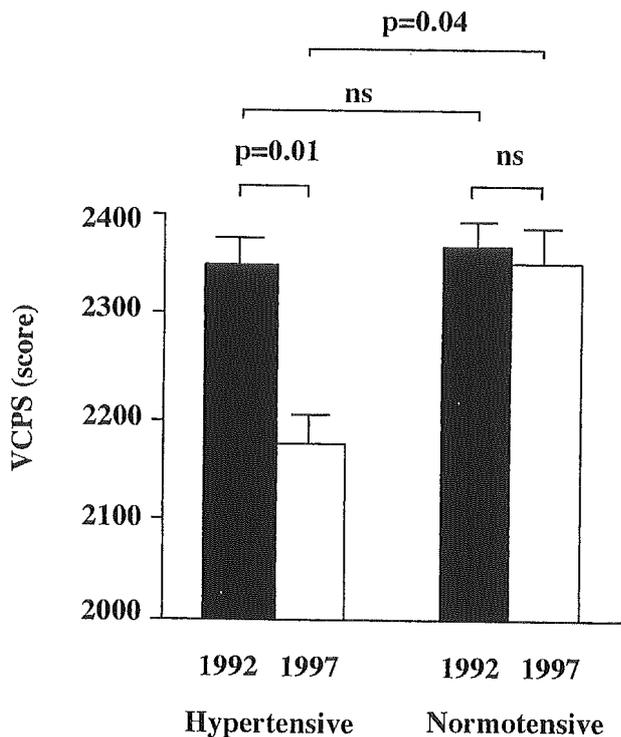


Fig. 2 Changes in neurobehavioral function during 5-year follow-up in hypertensive and normotensive groups

回登録時に全員が糖尿病や高脂血症を有さなかったが、追跡調査時には高血圧群で高脂血症1例、正常血圧群で高脂血症1例、糖尿病1例が新たに発症した。

考 察

本研究では、地域在住の自立健常高齢者を5年間にわたって追跡し、加齢と高血圧が、認知・神経行動機能および心機能に及ぼす影響を検討した。高血圧が高齢者の認知機能や生活活動度を低下させることは、近年の大規模臨床試験で明らかとなっているが³⁹⁻⁷⁾、観察期間終了時に対象者が健常であるか否かについてはほとんど検討されていない。そこで本研究では、5年間自立が維持できた高齢者について検討し、これらの集団においても、高血圧により潜在性に臓器障害が進行し、1) 左室心筋重量が増加したこと、2) non-dipperの割合が増加したこと、を確認するとともに、3) 高次の神経行動機能(VCPS)が低下したことを示した。

左室心筋重量が加齢に伴い増加することについては多くの報告がある。TOMHS³⁹⁾では、軽症高血圧でも高齢になるにしたがい左室心筋重量が増加し、その際に左室内径の拡大は明らかでないとして報告されている。我々の検討においても同様に、左室内径および左室壁厚には有意な変化がないものの、高血圧群で左室心筋重量が増加した。左室心筋重量の増加に伴い左室拡張能が早期から低下することに関しては、今回の心エコー図による評価では有意な低下を認めなかった。この点については、症例数が限られていることと、1992年と1997年の2ポイントのみでの評価であることが関与しているものと推定される。なお、左室心筋重量の増加にともなう心血管事故は、我々の対象では1例も認めなかった。

次に non-dipper の頻度は、初回調査時には高血圧群

で10名中2名(20%),5年後の追跡調査時には12名中7名(58%)と増加していた。初回調査時からの高血圧群10名について検討すると、有意差はないものの non-dipper 群では dipper 群より高血圧の病歴が長く(7.7±2.8年 vs. 6.6±4.2年)、未治療者が多かった(7名中3名(43%) vs. 4名中1名(25%))。しかし、降圧薬の種類による両群の違いは少数例での検討のため明らかにできなかった。一般に、高齢高血圧患者において non-dipper が高頻度に存在することや、non-dipper では dipper に比して左室心筋重量が有意に大きいと報告されており¹⁴⁾、今回の我々の検討とも一致する。また島田らは、non-dipper では lacunae などの器質的脳病変が有意に多いことを報告している¹⁵⁾。

認知・神経行動機能評価では、高次の神経行動機能評価に優れている VCPS が高血圧群で有意に低下していた。VCPS のみに有意差を認めた理由として、対象が5年間 ADL が自立維持された健常高齢者であり、MMS では天井効果のために高血圧群と正常血圧群間に差がみられなかったこと(1997年;29±2 vs. 29±1, ns)、さらに、MMS が主に言語性知能を反映するのに対して、VCPS はより高次機能である動作性知能を評価するのに優れているため、と考えられる¹¹⁾。VCPS は、一種の精神作業検査で、注意力、視空間認知・運動反応時間、簡単なルールの理解力が反映される。また、この検査は、言語を介さず、右大脳半球機能の評価も可能という特性を持っている。松林らは、香北町研究で、加齢と VCPS score が逆相関することを報告した¹¹⁾。加齢および高血圧が脳の器質的病変である leukoariosis や lacunae と関連し^{15)~18)}、これらの器質的脳病変をもつ高齢者では、認知・神経行動機能が低下するという報告も散見される^{11)~19)}。柄澤らによれば、加齢や上記の器質的脳病変による機能低下例では、言語性知能は比較的保たれ、より高次機能である動作性知能から低下するとされており²⁰⁾、我々の得た結果もこの原則に合致するものと考えられる。今回の検討では、頭部 MRI 検査は未施行で直接的な脳病変進行の evidence は証明できないものの、基本的 ADL が5年間にわたって自立維持された地域在住高齢者においても、高血圧性臓器障害が潜在的に進行し、高次の神経行動機能が低下したものと推論される。なお、今回の研究における高血圧者は、おおむね1995年の老年者高血圧治療ガイドライン²¹⁾に準じて治療を受けていたが、結果的に降圧が不十分であった可能性も示唆される。本研究では服薬下での血圧値や降圧薬の種類による違いについては検討してないが、近年、降圧薬を用いた大規模臨床試験で、血圧管理により認知機能低下

を抑制し得たことが報告され、高齢者における血圧管理が見直されている。今後、降圧薬の種類や目標血圧値の違いによる認知機能低下の抑制に関するデータの集積が期待される。

今回の5年間の追跡調査では、自立した日常活動を営んでいる健常高齢者においても、高血圧が神経行動機能の低下に影響していることが示唆された。血圧を十分にコントロールすることは心血管事故の発症を予防するだけでなく、認知・神経行動機能や ADL の潜在的な低下を予防することにおいても有用と期待され、高齢者の QOL を維持する上で重要である。

文 献

- 1) Seo H, Chikamori T, Yabe T, Akagi N, Ozawa T, Doi Y: Determinants of exercise capacity in the hypertensive elderly: A study based on the assesment of cardiac reserve by dipyridamole radionuclide angiography. *Jpn Circ J* 1995; 59: 547—555.
- 2) 小田原弘明, 近森大志郎, 矢部敏和, 瀬尾宏美, 河本昭子, 小澤利男ほか: 老年者における血圧と左室拡張期心機能の相関. *日老医誌* 1998; 35: 116—121.
- 3) Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ: The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846—1851.
- 4) Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al.: 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141—1145.
- 5) Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H: Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780—786.
- 6) Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al.: Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347—1351.
- 7) Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, Wesnes K, Ford GA: Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. *Hypertension* 2000; 36: 1079—1082.
- 8) Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, Osaki Y, Doi Y, Ozawa T: Secular improvement in self-care independence of old people living in community in Kahoku, Japan. *Lancet* 1996; 347: 60.
- 9) Guidelines sub-committee: 1993 guideline for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993; 11: 905—918.
- 10) Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determi-

- nation of left ventricular mass in man : anatomic validation of the method. *Circulation* 1977 ; 55 : 613—618.
- 11) Matsubayashi K, Shimada K, Kawamoto A, Ozawa T : Incidental brain lesions on magnetic resonance imaging and neurobehavioral functions in the apparently healthy elderly. *Stroke* 1992 ; 23 : 175—180.
 - 12) Podsiadlo D, Richardson S : The timed "Up & Go" : A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991 ; 39 : 142—148.
 - 13) Liebson PR, Grandits G, Prineas R, Dianzumba S, Flack JM, Cutler JA, et al. : Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Circulation* 1993 ; 87 : 476—486.
 - 14) Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K : Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1992 ; 67 : 1307—1311.
 - 15) Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T : Silent cerebrovascular disease in the elderly : correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990 ; 16 : 692—699.
 - 16) Van Swieten JC, Geyskes GG, Derix MMA, Peck BM, Ramos LMP, Van Latum JC, et al. : Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline. *Ann Neurol* 1991 ; 30 : 825—830.
 - 17) Breteler MMB, Van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, Van den Hout JHW, et al. : Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study : The Rotterdam Study. *Neurology* 1994 ; 44 : 1246—1252.
 - 18) Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kimura J : Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke* 1998 ; 29 : 570—576.
 - 19) Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, Rostrup E, Larsson HBW : Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians : a longitudinal study. *Lancet* 2000 ; 356 : 628—634.
 - 20) 柄澤昭秀 : 健康老人の知的機能衰退について. *神経研究の進歩* 1985 ; 29 : 536—546.
 - 21) 老年者の高血圧治療ガイドライン作成に関する研究班 (厚生省長寿科学総合研究) : 老年者の高血圧治療ガイドライン 1995. *日老医誌* 1996 ; 33 : 945—975.

Abstract

Long-term effect of hypertension on neurobehavioral and cardiac function in the apparently healthy community-dwelling elderly : a 5-year follow-up study

Tomio Hamada¹⁾, Taishiro Chikamori²⁾, Masanori Nishinaga¹⁾ and Yoshinori Doi¹⁾

Recently, it has been reported that hypertension causes not only cerebro-cardiovascular diseases, but also a decline of cognitive function in the elderly. However, it is not clear whether or not aging and hypertension have a latent effect on the cognitive-neurobehavioral and cardiac functions in healthy elderly whose scores of basic activities of daily living (ADL) are fully maintained.

We evaluated the effect of aging and hypertension on cognitive-neurobehavioral and cardiac functions in 25 healthy community-dwelling elderly subjects (mean age : 69 y.o.) whose scores of basic ADL were fully maintained. Subjects were followed over a 5-year period, and the following examinations were performed before and after a 5-year follow-up ; echocardiography, 24-hr ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), and cognitive-neurobehavioral function test.

Left ventricular mass index was significantly increased in the hypertensive (HT) subjects relative to the normotensive (NT) subjects over the 5 years (% change : +5.3% for HT vs. -0.8% for NT, $p=0.03$). The number of non-dippers significantly increased over the 5 years in the HT group (initially : 20% [2/10] vs. follow-up : 58% [7/12], $p=0.04$). Visuospatial cognitive performance scale scores for evaluation of higher cognitive-neurobehavioral functions significantly deteriorated in the HT subjects (initially : $2,344 \pm 110$ vs. $2,380 \pm 102$, ns, and follow-up : $2,149 \pm 181$ vs. $2,356 \pm 159$, $p=0.04$). Hypertension contributes to the impairment of the cognitive-neurobehavioral function in the elderly by latently affecting the functions of multiple organs. This occurs even if basic ADL is maintained for 5 years. Therefore, it is important to control BP not only to prevent cardiovascular events, but also to preserve the neurobehavioral function.

Key words : *Community-dwelling elderly, Hypertension, Cognitive-neurobehavioral function, Longitudinal study, Activities of daily living (ADL)*

(*Jpn J Geriatr* 2003 ; 40 : 375—380)

1) Department of Medicine and Geriatrics, Kochi Medical School

2) Department of Internal Medicine II, Tokyo Medical University

●心臓財団虚血性心疾患セミナー

総合機能評価(CGA)と慢性心不全の管理

西永正典

(高知医科大学老年病科・助教授)

§ 高齢者心不全の特徴

近年、社会の高齢化が進み、心臓疾患に対する治療法の進歩することによって、若壮年期の心不全による死亡は減少し、高齢の心不全患者が急激に増加していることが、欧米や我が国において大きな問題となっています。

というのは、高齢の心不全患者は、退院後比較的早期に心不全の増悪により再入院し、長期入院を余儀なくされることが多いからです。さらに、長期間の安静によって、足の筋肉が廃用性萎縮を起こし、ADL、すなわち、生活活動度が低下し、自宅療養が困難になる場合も少なくありません。

東京都老人医療センターの調査では、高齢心不全患者が6カ月以内に心不全増悪によって再入院する割合は、退院患者の約30数%であると報告されています。欧米における6カ月以内の再入院の割合も30~40%とする報告が多く、退院患者の3人に1人は、心不全が増悪して再入院するということになります。

それでは、心不全増悪による再入院には、どのような要因が関与しているのでしょうか。

連続159人の高齢心不全患者の心不全増悪入院の原因について調べてみました。

肺炎などの感染症、狭心発作などの虚血発作、不整脈による頻脈発作など、疾患そのものによる心不全増悪が約1/2である一方、約1/3は薬のみ忘れなどの服薬コンプライアンスの低下や、塩分・水分制限が守れない、活動制限が守れないなどの疾患以外の要因が原因となって心不全が増悪し再入院することがわかりました。疾患外の要因による心不全の増悪が、これほど多いのも高齢者

の特徴のひとつです。

高齢患者には、若年・壮年の患者とは異なったいくつかの特徴があります。

高齢者の多くは、複数の慢性疾患を患っています。それらは完全に治癒することはないので、疾患による機能の障害をいくつも、もったまま退院し、自宅療養となる場合が多いのです。そのため、疾患の治療よりも、いかに満足の得られる生活を送れるかが問題になります。生活機能障害が最も大きな関心事となるのです。生活機能障害とは、認知機能障害(痴呆)、移動障害(寝たきり)、失禁、動作の不安定(転倒、骨折)、コミュニケーション障害(視聴覚障害)を主にさします。

また、高齢者では、その予後を独り暮らしや住居などの取り巻く社会環境に大きく影響されることも特徴の一つです。たとえば、一人の高齢の心不全患者がいます。薬によって心不全のコントロールがついて退院となりました。しかし、長期の安静のため、足の筋肉が弱り、一人で歩いて通院するには不安があります。また、7、8種類におよぶ薬を間違いなく毎日服用しなくてはなりません。通院と服薬というたった二つの問題を解決するにも、家族や介護者の状況、住居の状況、認知機能の問題、ヘルパーさんなどの社会資源の利用状況などの情報を得て、それぞれの問題の解決を図らなくてはなりません。

§ 総合機能評価の実際

高度に専門・細分化された医療では、高齢者の個々の問題の解決にあたることは、なかなか困難です。疾患の治療ばかりでなく、高齢者の生活

機能をも考慮した総合的な治療・ケア戦略が必要となったのです。

その解決の手法の一つとして、老年医学の領域で開発されたのが、高齢者の総合機能評価です。Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) と呼ばれる方法です。イギリスで生まれ、欧米で発展し、近年、我が国にも導入されています。医学的、身体的、精神・心理的、社会的領域から高齢者の生活機能を評価し、その障害の程度に応じて、チームアプローチによる介入を行います。

その具体的方法は、入院の場合には、医師や看護師、ソーシャルワーカーのほかに、必要に応じて薬剤師や栄養士および理学療法士からなる医療・ケアチームが組織されます。そして、医学的な問題のほかに、服薬コンプライアンスや栄養、食事状況、介護状況における問題を拾い出し、チームのカンファレンスで話し合います。そのカンファレンスの特徴は、疾患や治療の医学的問題と同じレベルで生活機能の障害を取り上げ、情報を交換し、おのおの問題の解決法をチームアプローチによって考え、介入する点にあります。

心不全で入退院を繰り返している高齢患者では、とくに服薬状況の把握は重要です。認知機能や身体機能に応じた服薬方法を本人および介護者に繰り返して薬剤師や看護師が指導します。再入院の予防には、服薬コンプライアンスの向上が必要だからです。また、入院前の塩分、水分の摂取量は栄養士により評価され、個々に応じた食事指導がなされます。高齢者に多い塩分の取りすぎは、栄養士の具体的な指導により、是正されます。加えて、繰り返し入院し、安静によって下肢筋肉の萎縮が生じ、ADL が低下している高齢患者には、心臓に負担をかけない理学療法が検討されます。

このアプローチによる介入の有無で、高齢心不

全患者の再入院の頻度を比べてみました。100日以内の再入院の頻度は、介入群では非介入群の約半分の21%と低く抑えられ、さらに30日以内の早期再入院は介入群で著しく抑制されていました。このアプローチによる介入によって、再入院が予防されることが示されたのです。また、適切なリハビリテーションにより、心不全を増悪することなく、多くの患者さんがベッド上の生活から解放され、生活活動度 (ADL) の改善が得られることがわかりました。さらに、再入院が予防され、生活活動度が改善、維持されることにより、医療費や介護費用が節約できる可能性も示されています。

§ 海外での結果

欧米においても、医師、看護師、薬剤師、栄養士などのさまざまな職種の人々が共同して治療にあたるチームアプローチの方法が、高齢心不全の再入院の予防、入院期間の短縮、QOLの向上および医療コストの節約に有用であることが、多くの報告で示されています。看護師を中心としたチームを結成し、専門医と連絡をとりながら、退院してからの自宅での指導や教育、薬の調整などを繰り返して行うことによって、再入院を防ぎ、コストを著しく低く抑えることができたとする報告もあります。

このように、高齢者の心不全に対して、心疾患の治療はもちろん大切です。しかし、さらに加えて、高齢者特有の問題を総合機能評価 (CGA) によって、もれなく抽出し、それらの問題を治療とケアの戦略に含めた、チームアプローチによる解決手法が、心不全などの慢性疾患をもった高齢患者には、とくに有用であるといえるでしょう。

(ラジオたんぱ 2002年7月16日 放送)

健忘型認知機能障害とアルツハイマー病

丸山将浩 松井敏史 岡村信行 丹治治子 根本 都 富田尚希 荒井啓行

正常加齢と痴呆の間(図1)

一般に、痴呆とは「一度獲得された知的機能の後天的な障害によって、自立した生活機能を喪失した状態」と考えられている。実際、図1に示すように、全般的な知的機能は高齢になっても衰えず、時間軸に概ね平行に推移すると考えられる。一方、痴呆患者では明らかな右肩下がり現象が見られ、日常生活または社会生活機能の明らかな喪失をきたし痴呆と判断されるようになる。従って、本来この「傾きの程度」、つまり以前の知的機能と比較して現在ではどうかを観察することで、正常か痴呆かの判断が可能となるはずである。然るに診断に当たる医師は、発症前の知的機能レベルが個々の患者でどの程度であったか(図1の縦軸切片の点Aに相当)を知らず、またこの右肩下がり現象の傾斜は個々の患者の知的能力(点Aの高さ)やおかれた環境によって大きく修飾されることが問題となる。例えば、教育歴18年、現役のエリート役員で常に企業経営に関する重要な判断を求められている60歳の方がアルツハイマー病(AD)を発症した場合、様々な場面で判断のミスが生じ、「社会生活機能の低下」が周りの目からも明らかで、この傾斜は大きく見え、受診動機につながるであろうと思われる。従って、痴呆との判断に結びつきやすいこととなる。一方、息子夫婦と同居し、3度の食事は運ばれ病院通い以外はほとんど外出もしない教育歴6年の70歳の方では、例えADを発症してもこの傾斜は緩やかにしか見えず、「漢字はもともと書かなかった、趣味らしい趣味もなかった」となると、痴呆という判断は一層困難となる。

より操作的な米国のアルツハイマー病の臨床診断基準である NINCDS-ADRDA¹⁾や DSM-IV²⁾でも、「記憶障害のみならず、失語・失行・実行機能障害なども見られ、複数

の脳領域にまたがって高次機能が障害された結果として、以前の日常生活機能レベルからダウンし自立した生活が維持できない」ことが確認されて、初めて痴呆と診断されることになっている(図1の点線で clinical threshold of dementia と示したもの)。この横線をどこに引くかについても医師の主観や経験によって左右され、決して客観的とはいえない。従って、縦軸切片(点A)と横線上の点Bとの間の中間的なグレイゾーンに位置するようなケース、つまり正常ともいい難いが、しかし痴呆の診断基準を満たしているわけではない一群の患者が存在することになる。しかも、このグレイゾーンが比較的狭い(厳しくとる)医師もいれば広い(甘くとる)医師もいる。実際、① 記憶障害は明らかであるが、その他の認知機能は正常で日常生活に大きな影響が及んでいない場合、あるいは、② 軽度の記憶力

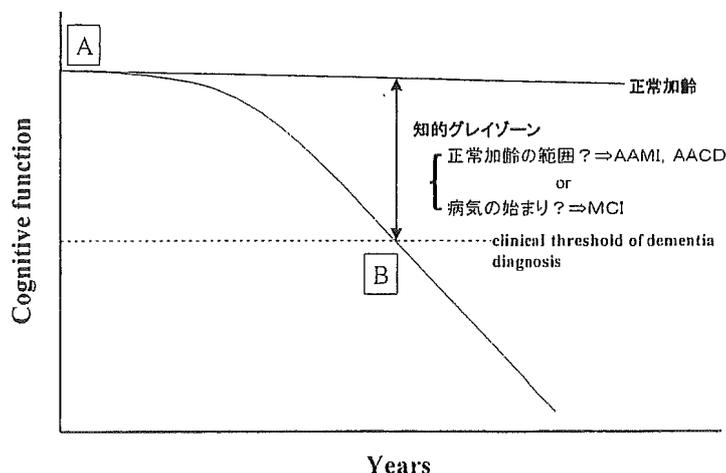


図1 正常から逸脱し、Alzheimer病(AD)を発症した患者さんの経時的な認知機能の変化を模式的に示したもの

現在の診断基準では、いろいろな症状が出揃い生活機能への明らかな影響が及んでからADと診断しているのだから、時系列的に診断のポイントを示した点線の位置は下方に来ざるをえない。従って、正常加齢(上の実線)と痴呆との間に、大きなグレイゾーンが生まれることになる。

まるやま まさひろ 東北大学/老年・呼吸器内科
まつい としふみ 同
おかむら のぶゆき 同
たんじ はるこ 同
ねもと みやこ 同
とみた なおき 同
あらい ひろゆき 同 助教授

**MCI（健忘型軽度認知機能障害）(1999年、Chicago)で提案された
健忘型軽度認知機能障害の操作的診断基準（表1）**

Amnesic MCI(健忘型軽度認知機能障害)の診断基準

- 1) 本人または家族による物忘れの訴えがある。
- 2) 全般的な認知機能は正常。
- 3) 日常生活動作は自立している。
- 4) 痴呆ではない。
- 5) 年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在する。

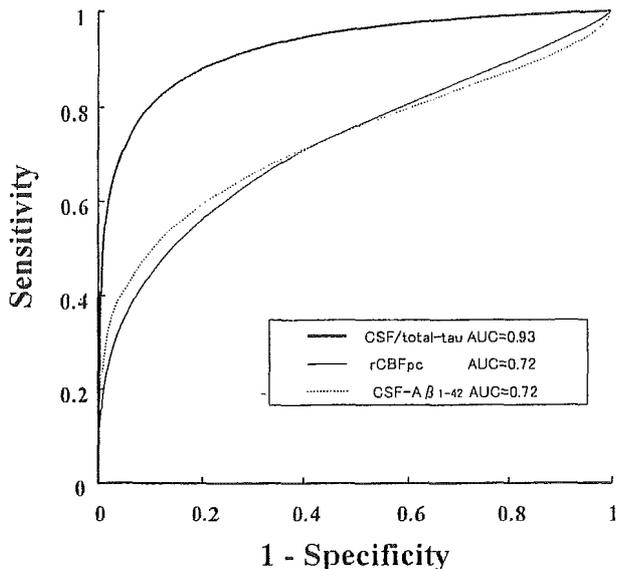


図2 健忘型軽度認知機能障害群28名と、年齢と性別をマッチした正常高齢者群22名とを最も正確に鑑別するためのROC解析を示す

3つの指標、即ち rCBF_{pc} (後部帯状回皮質での対小脳血流比)、CSF/total-tau (脳脊髄液タウ値)、CSF-Aβ 1-42 (脳脊髄液アミロイドβ蛋白)を比較した。CSF/total-tau が最も感度・特異度ともに優れていることがわかる。AUC: area under curve

低下、言語機能低下、視空間機能低下、注意分割機能低下など複数の高次機能障害があるが、その総和としての機能低下が痴呆といえるレベルにまで達していない場合は、操作診断上はアルツハイマー病とは診断できないことになる。

健忘型認知機能障害(amnesic MCI)の概念とEBM(表)

このグレイゾーンに対して、主としてヨーロッパの研究者は age-associated memory impairment や age-associated cognitive decline などと呼び、正常加齢現象の行きつく先として認知機能低下(ある程度は)おこりうると考えてきた⁹⁾。これに対して Petersen らを始めとする米国

グループは、mild cognitive impairment(MCI; 軽度認知機能障害)という概念を提唱し、正常加齢のみでは神経細胞数は減少せず(従って、認知機能は低下せず)、認知機能低下は病的状態に基づくと考えた。MCI は表面的には軽症であっても、疾患そのものは進行性で、将来痴呆へと重症化する可能性のある前駆段階と考えられている。1999年、シカゴにて世界各国からAD研究者が一同に集まり、MCI についての集中的な討論を行った¹⁾。その結果、MCI を一つの clinical entity として表現することは現時点では困難であり、以下のような3つの subtype に分類することとなった。即ち 1) Amnesic type: 健忘型、2) Multiple cognitive domains slightly impaired type: 複数の高次機能領域にまたがって極軽微な障害があるが、全体としては痴呆といえる程重症ではないタイプ、3) Single non-memory domain impaired type: 記憶力以外の高次機能領域、例えば言語、視空間機能などで明らかな障害があるタイプ、の3つである。この中で、amnesic type が、1995年以來いわれているMCIに相当し、表のような操作的診断基準が提案されている。この中で、「年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在する」ことを客観的に示すことが最も重要な点であるが、どのようなバッテリーを使うのか、あるいは正常高齢者との境界をどのように設定すべきなのかについての、これ以上の提案はなされていない。

最近英国の Burns らは、MCI を認める立場をとりつつ、正常加齢を逸脱してADへと向かう病的過程を、正常→無症候段階→自覚的認知障害段階→他覚的認知障害段階→ADと分類している⁵⁾。この中で他覚的認知障害段階が、従来のMCIに相当するものとされる。MCIに関する総説は、他稿を参照されたい⁶⁻⁸⁾。

米国神経学会からの痴呆の早期診断に関する Evidence-based medicine として、① MMSEを用いて広くMCIをスクリーニングすることが可能であること、② 痴呆へと進行する危険性が高いので、慎重な follow-up が必要である、③ MCI からADへの conversion を如何に抑制するかということを指標に、現在臨床治験が進行中であることが報告されている⁹⁾。

Amnesic MCI の biomarker 研究(図2)

Karolinska 研究所の Wahlund らは、アルツハイマー病に対する薬物治療が一般臨床の場に登場し、またいくつもの治療薬が今後開発されていく中で、現在の診断基準を踏まえつつアルツハイマー病での特異的な病理変化を反映す

るような biomarker を診断項目に盛り込むことで、アルツハイマー病の診断精度を一層上げていく必要性を述べている¹⁰⁾。特に現在の診断基準では早期診断に難点があり、何らかの補助診断法を取り入れていくべきであると指摘している。2003年 Maruyama らは、正常高齢者と amnesic MCI 患者とを鑑別するのに最も有用な客観的指標を検討した¹¹⁾。50名の「物忘れ」を主訴に当科を受診した患者に日本版ウェクスラー記憶検査を施行し、年齢補正した遅延再生得点を正常高齢者の平均-1.5 SD で分類した。正常高齢者群22名と amnesic MCI 群28名に分け、IMP-SPECT および脳脊髄液検査を行った。CSF/total-tau や CSF-A β 1-42、後部帯状回脳血流値を測定し ROC 解析を行い診断精度を比較した。図2に示すように CSF/total-tau の Area Under Curve (AUC) は 0.93 と CSF-A β 1-42、後部帯状回脳血流値の 0.72 と比較して有意に高く ($p < 0.05$)、正常記憶高齢者と amnesic MCI との鑑別においては、この3者のなかでは CSF/total-tau が最も信頼性の高いマーカーであることを確認した。CSF/total-tau 値を 341.0 pg/ml でカットオフを引いた場合、感度は 83.3%、特異度は 95.0% だった。

また、2003年 Arai らは、物忘れの自覚はあっても MMSE やウェクスラー記憶検査で正常範囲の2症例を報告した¹²⁾。2名ともベースラインにおいて CSF/total-tau が高値であり、MRI や機能画像においても明らかな異常所見は認められなかった。彼らは、おそらく Burns らが提唱する自覚的認知機能障害段階 subjective cognitive com-

plaints という MCI の前段階に該当するステージであったと思われる。約1年経過を観察したところ、うち1名は MCI の概念に相当するレベルに進行した。このことから CSF/total-tau は AD 病変を反映し、MCI の前段階からすでに上昇している可能性が考えられるのである。

今後の展望

AD や他の痴呆の診断の基本姿勢は、患者との対面診察である。しかし、人間の五感には限界があり、病気の検出の感度という点では、臨床検査診断や画像診断には及ばないことは、様々な病気で証明されてきた。かつては、黄疸が出て初めて肝臓疾患を見つけていたが、今日では、血清トランスアミナーゼや肝炎ウイルス抗原・抗体を検出することがルーチンの検査である。AD にも血清トランスアミナーゼのような biomarker が求められる理由は、この疾患の有病率が激増している、つまり AD がありふれた病気となってきたこと、および AD の治療薬としてコリンエステラーゼ阻害薬が誕生したことと密接に関連している。現在の AD の診断は、「黄疸が出てから肝臓疾患を診断した」ような非代償期の診断であろう。MCI 段階では、脳は生き残った神経細胞でさかんに代償しようとしていると考える研究者もいる¹³⁾。しからば、血清トランスアミナーゼのみが異常を呈するような「AD の細胞障害期」は、もっと早い段階にあったと想像される。そのような診断こそ本来の早期診断であると思われるのである。

文献

- 1) McKhann G, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
- 2) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manuals of mental disorders. 4th ed. Washington DC; 1994.
- 3) Richie K. Mild cognitive impairment: Conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000; 355: 225-8.
- 4) Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-92.
- 5) Burns A, Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet* 2002; 360: 1963-5.
- 6) 丸山将浩, 荒井啓行, 樋口真人, 他. 正常加齢と痴呆の間をどのように考えるか. *Geriatric Medicine (老年医学)* 2002; 40: 293-301.
- 7) 荒井啓行, 樋口進, 佐々木英忠. Mild Cognitive Impairment とアルツハイマー病の早期診断. *Dementia Japan* 2002; 16: 31-40.
- 8) 岡村信行, 丸山将浩, 荒井啓行, 他. 軽度認知機能障害は Alzheimer 病の初期症状か. *Clin Neurosci* 2002; 20: 668-70.
- 9) Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
- 10) Wahlund L-O. Challenge of current diagnostic criteria for Alzheimer's disease. Presentation at 8th international conference on Alzheimer's disease and related disorders. 2002.
- 11) Maruyama M, Arai H, Okamura N, et al. Biomarkers in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. in press.
- 12) Arai H, Matsui T, Okamura N, et al. Cerebrospinal fluid tau levels in subjective cognitive impairments. *Lancet*. in press.
- 13) DeKosky ST, Ikonomovic MD, Styren SD, et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurology* 2002; 51: 145-55.

特集

脳の老化・再考



脳の老化は個体の老化に どう影響するか

松井敏史*¹, 荒井啓行*¹, 岡村信行*¹, 丸山将浩*¹
 丹治治子*¹, 根本 都*¹, 富田尚希*¹, 松下幸生*²
 樋口 進*², 樹神 學*³, 佐々木英忠*¹

抄録

脳の病的老化(疾患)がいかに関与するかを検討した。高齢者では無症候性脳梗塞を有する者が珍しくなく、軽度のもの忘れの自覚のみを有する者でも将来アルツハイマー病に進展する者があるなど、脳の病的老化の素地が潜行性に進んでいる場合がある。いったん脳の疾患が発症すると個体の生命予後に悪影響を与える。すなわち抑うつ症状や痴呆が背景にあると疾患にかかりやすくなり、回復も悪い。さらに、高齢者の4大死因のひとつである肺炎は高齢者になるとその割合が増大するが脳の基底核梗塞によって引き起こされる嚔下・咳反射の低下が重要な発症機序である。その治療も嚔下・咳反射に関与するドーパミン-サブスタンスP神経系の賦活という脳の病的老化に対して向けられる。

Key words : 老化, 脳血管障害, 痴呆, うつ, 誤嚥性肺炎

老年精神医学雑誌 14 : 961-968, 2003

はじめに

本稿の分担テーマは脳の老化は個体の老化にどう影響するかという遠大なテーマである。脳の老化は組織学的にみれば非再生系細胞といわれている神経細胞とそれ以外のグリア細胞、またこれらの栄養血管の統合である脳の老化現象であることに疑問の余地はないように思われる。具体的には神経細胞は萎縮し、かわりにグリア細胞が増加する。またβアミロイドの沈着、神経原線維変化やリポフスチン顆粒などの異常タンパクが沈着す

る。脳血管にはアミロイド沈着や動脈硬化が生じる。生理学的にみれば感覚・運動神経における情報の伝播の遅延、神経伝達物質の低下といった機能の変化が認められるのであろう。しかし、これをもって精神的にあるいは個体が実際に老化したと言ってしまってよいであろうか。“老化”は多分にネガティブな意味合いを含むが、われわれはしばしば高齢者の豊かな経験に裏打ちされた技の極地に遭遇する。そこでは精神と肉体の調和が認められる。ここにいわゆる生理的老化のむずかしさがある。脳が形態学的に老いてもその表現型=精神活動および個体が“老化した”とはいえないからである。

最近では神経細胞は一見老化してみえても神経突起を伸ばしてシナプスを再形成することがわかり、以前に考えられていたよりはるかに可塑性を有すること²⁾、また成年以降でも骨髄の幹細胞由

*1 Toshifumi Matsui, Hiroyuki Arai, Nobuyuki Okamura, Masahiro Maruyama, Haruko Tanji, Miyako Nemoto, Naoki Tomita, Hidetada Sasaki : 東北大学医学部附属病院老年・呼吸器内科

*2 Sachio Matsushita, Susumu Higuchi : 国立療養所久里浜病院神経精神科・臨床研究部

*3 Manabu Kodama : こだまホスピタル痴呆性疾患センター

*1 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

来の細胞が神経細胞に分化し実際に脳に存在することがわかってきた¹⁰⁾。脳の形態すら豊かに老化する可能性が見いだされたのである。よって現時点でわれわれは脳の生理的老化が個体の老化にどのような影響を与えているかに関して共通した明確な答えをもっていない。脳の活動が精神活動・感覚・運動といった人間のあらゆる生命活動に密接に関係している以上、脳が上手に老化すると個体も上手に老化し、互いに相互作用をしあっている、といったところである。またおそらく個体が上手に老化すれば脳も上手に老化していくのであろう。

そこで本稿では脳の老化＝脳の（病的）老化、個体の老化＝個体の死につながる（病的）老化ととらえ、老年期における脳の疾患が個体の疾患にどのように関連をするかと矮小化して論ずることをお許し願いたい。

1 高齢者における疾患の特徴

高齢者では高血圧、高脂血症、糖尿病などの成人病をいくつも持っている例は珍しくない。加えて白内障などの眼科疾患、頻尿や尿失禁などの泌尿器疾患、腰痛や膝痛などの整形外科疾患といった老年症候群の疾患をもち、病院をかけもちしている場合もある。いずれの疾患も手術療法など一部を除けば、治療を病状の進行を抑える、あるいは症状の緩和をはかるといった慢性疾患の範疇にはいり、年齢とともに有病率は増加する。

一方、脳内でも脳血管障害や痴呆性疾患の割合は年齢とともに増加するが、その前段階の無症候性の変化—これは病的老化なのか生理的老化なのかむずかしいところであるが—が進んでいるものと思われる。健常高齢者であっても年齢とともに無症候性脳梗塞や深部白室病変を有する割合が増加する。65歳以上の健常高齢者でMRI上認められる径5mm以上の無症候性脳梗塞は約25%（153人中38人）の頻度にとほり、その危険因子は年齢・高血圧・喫煙・飲酒・男性・血漿ホモステイン値であった（表1）⁹⁾。これらの危険因子

は症候性の脳梗塞の危険因子と同様で、症候性と無症候性との間に脳梗塞の大小の差はあっても、機序の差はないことを示している。しかもこの小梗塞は無症候性といいながら認知機能に少なからず影響を与えるし、一方、白室病変も健常高齢者の注意力や認知機能、睡眠リズムなどに影響している（表2）⁹⁾。このように年齢や高血圧は健常高齢者の脳内の老化に伴う血管病変と密接に関係しているのである。

また痴呆性疾患の前段階は“mild cognitive impairment (MCI)”とよばれ注目されている。MCIとはもの忘れの自覚があり、客観的にも記憶障害が証明されるがその程度がきわめて軽く、自立した日常生活が継続できるような段階を指す。このMCIはいくつかの前向き研究から実際にアルツハイマー病（Alzheimer's disease ; AD）に進展する可能性が高いことが明らかにされている¹¹⁾。ところが最近一般高齢者でもしばしば訴えるもの忘れの自覚のみで、客観的にはWechsler Memory Scale (WMS)を用いても認知機能障害が証明できない段階ですら、将来MCI→ADの転帰をたどる症例ではすでに病的神経原線維変化が脳内で生じていることが示唆された（表3）¹¹⁾。したがって高齢者のなかには脳内でも潜行性に病的老化が進んでいる者がいて、将来の個体の病的老化の素地になっていることが推察される。早期発見をし、必要があれば早期の介入をすることが望まれる。

2 脳の病的老化と生命予後

それではいったん脳の疾患が発症した場合、いかなる変化が個体の病的老化に影響を与えるのであろうか。背景に痴呆性疾患やうつ病が存在すると生命予後が悪いという報告は多い。Nightingaleら¹⁰⁾は、骨折患者に痴呆性疾患があると2年後の生存率は痴呆のないものに比べて4割に、うつ病があると6割になると報告している。これは高齢者が骨折のような要介護状態にある場合にいかに脳の病的老化がその後の生命予後に影響するのかわを示している。上記の結果に対しては要介護の状

表1 無症候性脳梗塞 (SBI) の発症に関連する危険因子

変数	SBI (+) (N=38)	SBI (-) (N=115)	p
臨床			
性別 (男性 / 女性)	16/22	14/101	<0.0001
年齢 (歳)	79.3±5.4	75.8±5.0	0.0004
MMSE 得点 (点)	24.6±3.9	25.8±3.4	0.070
高血圧, n/N	23/38 (60.5%)	40/115 (34.8%)	0.0046
糖尿病, n/N	2/38 (5.3%)	5/115 (4.3%)	NS
嗜好			
喫煙 (+), n/N	14/38 (36.8%)	11/115 (9.6%)	<0.0001
飲酒 (+), n/N	15/38 (39.5%)	15/115 (13.0%)	0.0003
血液検査および MTHFR 多型			
ホモシステイン (μmol/l)	13.6±4.1	11.0±3.3	0.0004
葉酸 (ng/ml)	6.5±2.4	7.7±2.7	0.012
ビタミン B ₁₂ (pg/ml)	445.1±215.2	561.2±261.0	0.014
クレアチニンクリアランス (ml/min)	51.1±17.0	54.7±14.1	NS
ヘマトクリット値 (%)	37.4±4.9	36.9±3.5	NS
総コレステロール (mg/dl)	188.4±41.6	196.5±34.5	NS
HDL-コレステロール (mg/dl)	58.5±15.0	58.1±13.7	NS
MTHFR 多型			
C/C	8例	43例	
C/T	23	51	NS
T/T	7	21	

mean ± SD

(Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, et al.: Elevated plasma homocysteine levels and a risk for silent brain infarction in elderly people. *Stroke*, 32 : 1116-1119, 2001)

表2 睡眠障害と脳内傍側脳室白室病変との関係

睡眠障害	傍側脳室白 質病変なし (n = 46)	傍側脳室白 質病変あり (n = 90)	オッズ比 (95%信頼区間)*
不眠の訴え	23.9%	34.4%	0.67 (0.28-1.59)
入眠障害	6.5	15.6	0.40 (0.09-1.70)
早朝覚醒	17.4	18.9	0.98 (0.36-2.65)
5時前起床者の割合	73.9	45.6	2.51 (1.10-5.79)

* ロジスティック回帰分析 (年齢, 性で補正)

(Kanda A, Matsui T, Ebihara S, Arai H, et al.: Periventricular white matter lesions and sleep alteration in elderly people. *J Am Geriatr Soc*, 51 : 432-433, 2003)

態が重い者ほどいっそう抑うつ症状になったのだという反論がありうる。しかし、施設における要介護状態の寝たきりの患者はたしかに抑うつ傾向であるが、在宅の寝たきり患者ではその抑うつ程度は健常高齢者と同程度のものであるし (図1)²⁰⁾、精神的なサポートを行うと脳梗塞からの身体の回復も早いことがわかっている³⁾。さらに、健常な高齢者であっても抑うつ症状があると

をひきやすくなる。108人の健常者を6か月にわたって追跡したところ、Geriatric Depression Scale (GDS) で抑うつ傾向と認められた群40人はそうでない群に比べて約3倍かぜをひいていた (表4)¹⁹⁾。精神状態が個体の回復力や免疫に影響する可能性を示すものである。

一方、痴呆症では自覚症状の訴えが少なくなることで感染症などの疾患の兆候を見逃しやすくな

り、健常高齢者に比べて急性疾患への対応が遅れがちである。当科ではこれまでに、痴呆患者の消化管出血によるショック、虚血性大腸炎、腸閉塞、胆嚢炎などの重篤な消化管合併症を経験しているが、「どこか具合が悪そうだ」と言って家族とともに来院したが、本人は「具合の悪そうな顔でただ黙っているだけ」のことも多く診断に手間どってしまった苦い経験もしている。食欲の低下や下半身の浮腫など軽微な変化を見落とさないことが大事である。しかしながら、理学所見上健康であってもAD患者ではしばしば食欲低下・体重減少が生ずることがある。これは疾患に伴う前部帯状回の糖代謝の低下が関連することがわかってきた(図2)⁴⁾。

以上の⁴⁾に脳の病的老化は個体の生命予後にとって不利に作用するようである。しかし患者が抑うつ状態にあればしかるべき薬物治療を行い、患者に快適で健やかに過ごせる介護環境におく、

表3 客観的には認知機能障害が認められないものの脳脊髄液タウタンパクの上昇を示す症例の内訳

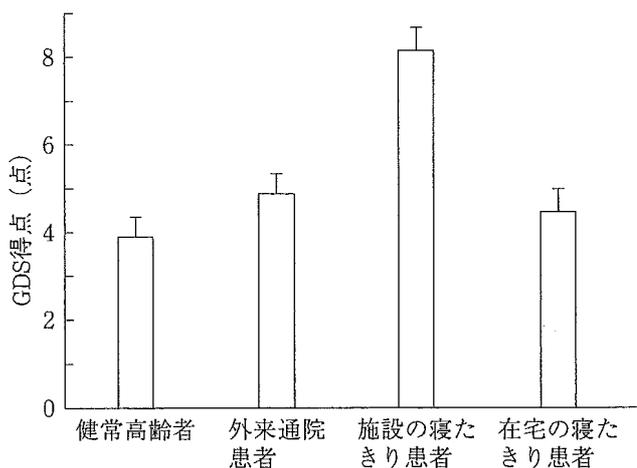
	症例1	症例2
年齢(歳)	72	75
性別	男性	女性
MMSE得点(点)	28	29
WMS-R得点(点)		
年齢調整後の遅延再生項目	87	90
GDS得点(点)	7	8
脳脊髄液タウ(pg/ml)	351.1	400.2
フォローアップ後	MCIへ	経過観察中

MMSE; Mini-Mental State Examination, ADAS; Alzheimer's Disease Assessment Scale, WMS-R; Wechsler Memory Scale-Revised, GDS; Geriatric Depression Scale (Arai H, Matsui T, Maruyama M, Okamura N, et al.: Classification of the dementias. *Lancet*, 361: 1227, 2003)

痴呆患者では医療関係者や家族が患者に注意を払い軽微な変化を見逃さないよう観察するなど、脳の病的老化による個体の病的老化に対処するアプローチは存在するように思われる。

脳の病的老化と高齢者の死因 ——とくに肺炎について——

日本における65歳以上高齢者の死亡の4大主要原因は、悪性新生物、心疾患、脳血管疾患、肺炎であるが、高齢になると悪性新生物の死亡における比率が減る一方でその他の疾患の比率は上昇する。高齢者であるほど脳血管障害自体が死因になり、脳血管同様の血管・循環系の疾患である心疾患の割合が増えるということである。また心疾



高齢者の抑うつ度をGeriatric Depression Scale (GDS)簡易版を用いて検討した。要介護者であっても、在宅の寝たきり患者では施設の寝たきり患者と比べて抑うつ度が軽い。

(Shinkawa M, Yamaya M, Ohru T, Arai H, et al.: Depression in older people. *Geriatrics and Gerontology International*, 2: 215-216, 2002)

図1 要介護高齢者の抑うつ度

表4 抑うつ傾向があるとかぜをひきやすい

抑うつ	かぜの頻度		補正後のオッズ比 (95%信頼区間)	p
	-	+		
なし(n=68)	21例(30.9%)	47例(69.1%)	-	-
あり(n=40)	5(12.5)	35(87.5)	3.3(1.1-9.9)	0.03

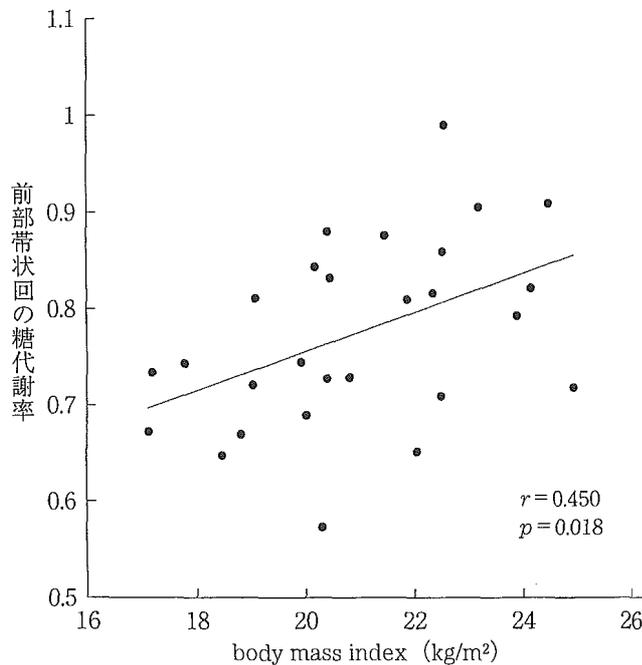
(Shinkawa M, Yanai M, Yamaya M, Matsui T, et al.: Depressive state and common cold. *Lancet*, 356: 942, 2000)

□特集

患・脳血管疾患ではたとえ一命をとりとめてもその後遺症で、あるいは軽い発作の繰り返しによって、患者のADLは低下していき寝たきりの原因となる。さらに、高齢者の11%を占める要介護高齢者の直接死因の1位は肺炎である。高齢者では慢性化疾患を抱えながら徐々に要介護状態となりついに肺炎にかかるという図式が垣間見える。

高齢者肺炎では誤嚥性肺炎が多く、嚥下・咳反射の低下が強く関与している。嚥下・咳反射の低下によって細菌が容易にしかも繰り返し気管内に入ることにより、再発-ADLの低下-死への転帰をたどる。嚥下・咳反射には大脳基底核領域から咽・喉頭、気管に投射するドーパミン-サブスタンスP神経系ニューロンが重要な働きをしている。このことは大脳基底核に梗塞を有する患者で、大脳基底核部のドーパミン代謝障害が観察されるとともに⁵⁾、唾液中のサブスタンスP濃度が低下し嚥下反射が悪化していることなどから証明され

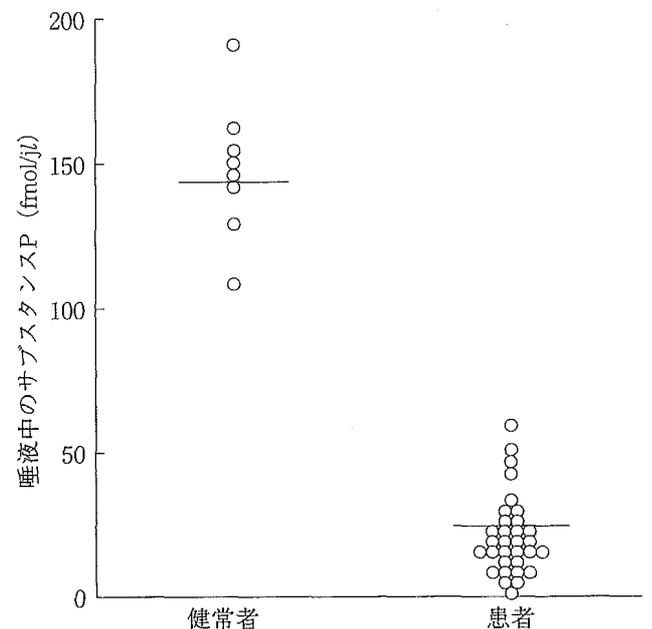
(図3)¹¹⁾、大脳基底核においてドーパミン受容体が梗塞により障害されていることが推察される。Nakagawaら¹²⁾は老人病院に入院中の256人を対象に頭部CTを施行し、大脳基底核脳梗塞と嚥下時間・肺炎発症との関連を検討した。その結果、嚥下反射の遅延・肺炎発症が基底核梗塞群で高率に認められ、その原因は不顕性誤嚥によることを明らかにした(図4)。さらにこの現象は基底核部の脳梗塞が無症候性脳梗塞つまり、構語障害・前頭葉開放徴候パーキンソニスム・錐体路症状などの神経理学所見を認めない場合でも同様で、2年間の無症候性脳梗塞患者の肺炎発症率は対照群の4倍にのぼり、5人に1人の確率で肺炎を発症していることが明らかになった¹⁴⁾。こういった誤嚥性肺炎の患者を詳細に観察すると嚥下反射が5秒以上遅延し、同時に咳反射にも異常が認められることが判明した¹⁵⁾。以上により、基底核脳梗塞という脳の病的老化は症候性・無症候性に



アルツハイマー病患者のbody mass indexは前部帯状回の糖代謝とよい相関を示す。

(Hu X, Okamura N, Arai H, Higuchi M, et al.: Neuroanatomical correlates of low body weight in Alzheimer's disease; A PET study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26 : 1285-1289, 2002)

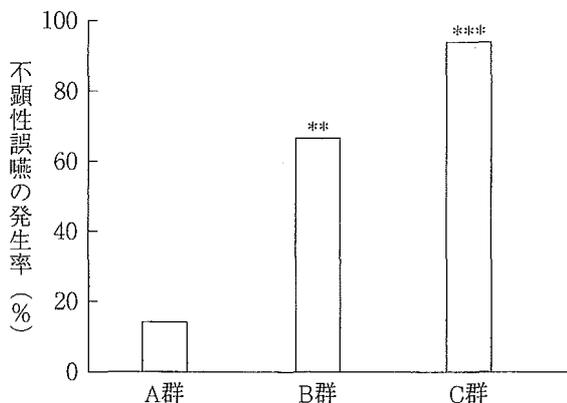
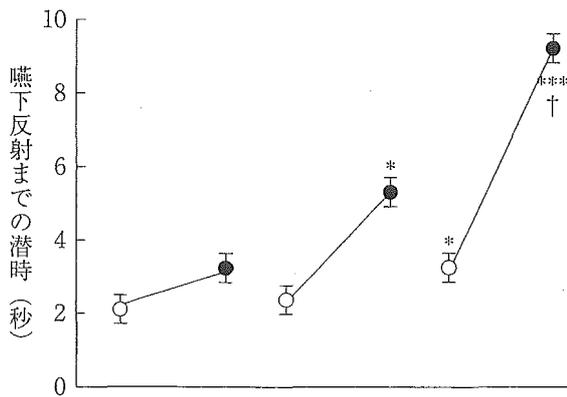
図2 アルツハイマー病患者のbody mass indexと脳糖代謝との関係



嚥下反射に関与する唾液中のサブスタンスP濃度を誤嚥性肺炎患者と健常者と比較すると患者では有意にサブスタンスP濃度が低下している。

(Nakagawa T, Ohru T, Sekizawa K, Sasaki H : Sputum substance P in aspiration pneumonia. *Lancet*, 345 : 1447, 1995)

図3 誤嚥性肺炎患者の唾液中のサブスタンスP濃度



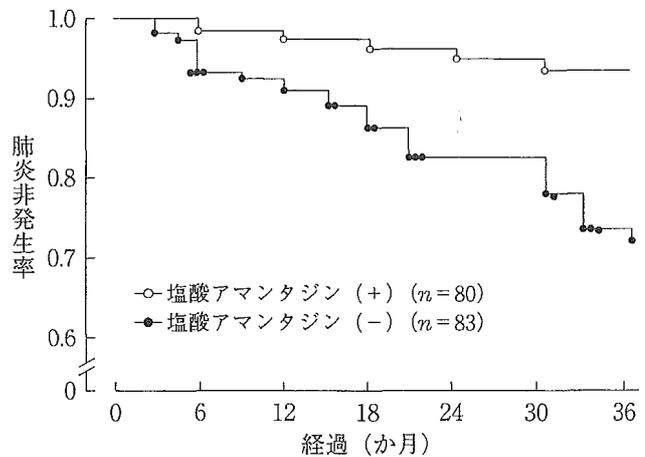
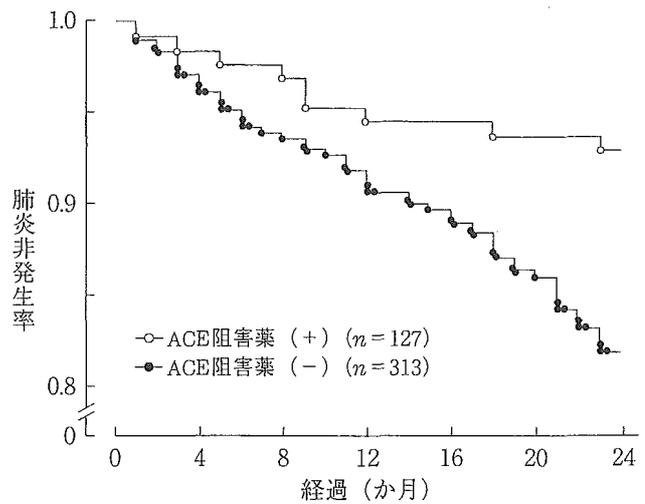
A; 基底核梗塞なし, B; 基底核部梗塞片側あり
C; 基底核部梗塞両側あり
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (群間比較)
† $p < 0.05$ (群内比較)
覚醒時 (○) と睡眠時 (●) における嚥下反射潜時を、基底核部梗塞なし、片側あり、両側あり、で比較すると、B、C群では著明に睡眠時の嚥下反射が低下し、誤嚥する率が高い。

(Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Kikuchi R, et al.: High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med*, 157 : 321-324, 1997)

図4 大脳基底核梗塞が嚥下反射に及ぼす影響

かわらず、嚥下反射と咳反射の低下から不顕性誤嚥・肺炎を誘発しうるということが示唆される。

そして大脳基底核梗塞患者の不顕性誤嚥・肺炎に対する治療は一般的な抗生物質治療とともに、まさにこのドーパミン-サブスタンスP神経系ニューロンの賦活に向けられる。サブスタンスPの分解を阻害するACE阻害薬¹⁸⁾やサブスタンスPの放出を促す口腔ケア²²⁾、ドーパミン放出作用のある塩酸アマンタジン¹³⁾や、ドーパミン生成に関与する葉酸¹⁷⁾の投与は誤嚥性肺炎を抑制しうる(図5)。驚くことに誤嚥性肺炎の治療・予防のター



ACE阻害薬、塩酸アマンタジンはともにドーパミン-サブスタンスP神経系に作用し嚥下機能を改善させることで肺炎を予防する。

(出典: 文献13, 18)

図5 ACE阻害薬、塩酸アマンタジン服用による肺炎予防効果

表5 アルツハイマー病患者における肺炎発症の危険因子

共変量	回帰係数	p値	オッズ比	95%信頼区間
抗精神病薬	1.14	0.003	3.13	1.46-6.69
基底核梗塞	0.90	0.01	2.50	1.23-4.90
重度の痴呆	1.91	0.004	6.75	1.79-25.53
女性	-1.51	0.023	0.22	0.05-0.82

(Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, Suzuki T, et al.: Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. *Gerontology*, 47 : 271-276, 2001)

表6 寝たきり患者では食後に座位を保つことで発熱の期間を短縮させることができる

	通常ケア群 (n = 34)	食後2時間座位を保った群 (n = 28)	オッズ比	p 値
年齢 (歳)	77 ± 2	74 ± 3		NS
性別 (男性/女性)	18/16	12/16		NS
MMSE 得点 (点)	17 ± 2	19 ± 2		NS
発熱した日の総数 (1人あたりの日数)				
period I (通常のケアの期間)	465 (14 ± 3 日)	454 (16 ± 2 日)		-
period II (食後座位を保った期間)	604 (18 ± 3 日)	374 (13 ± 3 日)		< 0.05*
period II - period I	139 (4 ± 3 日)	-80 (-3 ± 2 日)		< 0.02**
各期間の発熱日数				
減少	13人 (38%)	18人 (64%)	-	-
増加	21 (62)	10 (36)	2.9 (1.0-8.2)	< 0.04***

mean ± SE

NS; not significant

* 共分散分析 (period I の発熱日数で補正), **unpaired T test, *** χ^2 検定(Matsui T, Yamaya M, Yanai M, Ohru T, et al.: Sitting position to prevent aspiration in bed-bound patients. *Gerontology*, 48: 194-195, 2002)

ゲットは脳に存在するのである。

一方、痴呆患者においても肺炎は高頻度に生ずる。AD患者の肺炎の危険因子を調べたところ痴呆の重症度、抗精神病薬の使用、合併する基底核脳梗塞が促進因子であった(表5)²¹⁾。これらの高度痴呆で寝たきり患者では食直後に座位を保つことで発熱を予防しうる事が確認された(表6)⁹⁾。

■ おわりに

本稿ではおもに疾患という側面からのみ脳の老化をとりあげた。脳の病的老化は個体の病的老化と密接に関係していることが示唆された。すなわち、脳の病的老化の素地としての無症候性脳梗塞やMCIの存在、脳の病的老化が存在する場合の個体の生命予後や死因に与える影響、そして脳の病的老化が個体に影響する場合の治療の方向性についてである。もっとも、多くの高齢者にとって脳の病的老化の存在する時間は人生の一部であるし、たとえその病的老化が存在しても個人の生命活動には影響しない場合もある。おそらく脳の病的老化に至るまでひとりひとりの脳はさまざまな経験を積み、個体と一体となって活動し、そして

その経験を次世代の脳に伝えたはずである。非分裂細胞である神経細胞の生理的老化は20歳過ぎには始まるといわれている。脳の老化・個体の老化もその20歳過ぎからの脳の生理的老化に対する個々のメンテナンスが影響したうえで表現されるのであろう。

文 献

- 1) Arai H, Matsui T, Maruyama M, Okamura N, et al.: Classification of the dementias. *Lancet*, **361**: 1227 (2003).
- 2) Coleman PD, Flood DG: Dendritic proliferation in the aging brain as a compensatory repair mechanism. *Prog Brain Res*, **70**: 227-236 (1986).
- 3) Grass TA, Maddox GL: The quality and quantity of social support; Stroke recovery as psycho-social transition. *Soc Sci Med*, **34**: 1249-1261 (1992).
- 4) Hu X, Okamura N, Arai H, Higuchi M, et al.: Neuroanatomical correlates of low body weight in Alzheimer's disease; A PET study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **26**: 1285-1289 (2002).
- 5) Itoh M, Meguro K, Fujiwara T, Hatazawa J, et al.: Assessment of dopamine metabolism in brain of patients with dementia by means of 18F-fluorodopa and PET. *Ann Nucl Med*, **8**: 245-251 (1994).

-
- 6) Kanda A, Matsui T, Ebihara S, Arai H, et al.: Periventricular white matter lesions and sleep alteration in elderly people. *J Am Geriatr Soc*, **51** : 432-433 (2003).
- 7) Maruyama M, Arai H, Sugita M, Tanji H, et al.: Cerebrospinal fluid amyloid β 1-42 levels in the mild impairment stage of Alzheimer's disease. *Exp Neurol*, **172** : 433-436 (2001).
- 8) Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, et al.: Elevated plasma homocysteine levels and a risk for silent brain infarction in elderly people. *Stroke*, **32** : 1116-1119 (2001).
- 9) Matsui T, Yamaya M, Yanai M, Ohru T, et al.: Sitting position to prevent aspiration in bed-bound patients. *Gerontology*, **48** : 194-195 (2002).
- 10) Mezey E, Key S, Vogelsang G, Szalayova I, et al.: Transplanted bone marrow generates new neurons in human brains. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **100** : 1364-1369 (2003).
- 11) Nakagawa T, Ohru T, Sekizawa K, Sasaki H : Sputum substance P in aspiration pneumonia. *Lancet*, **345** : 1447 (1995).
- 12) Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, Kikuchi R, et al.: High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med*, **157** : 321-324 (1997).
- 13) Nakagawa T, Wada H, Sekizawa K, Arai H, et al.: Amantadine and pneumonia. *Lancet*, **353** : 1157 (1999).
- 14) Nakagawa T, Sekizawa K, Nakajoh K, Tanji H, et al.: Silent cerebral infarction ; A potential risk for pneumonia in the elderly. *J Intern Med*, **247** : 255-259 (2000).
- 15) Nakajoh K, Nakagawa T, Sekizawa K, Matsui T, et al.: Relation between incidence of pneumonia and protective reflexes in post-stroke patients with oral or tube feeding. *J Intern Med*, **247** : 39-42 (2000).
- 16) Nightingale S, Holmes J, Mason J, House A : Psychiatric illness and mortality after hip fracture. *Lancet*, **357** : 1264-1265 (2001).
- 17) Sato E, Ohru T, Matsui T, Arai H, et al.: Folate deficiency and risk of pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc*, **49** : 1739-1740 (2001).
- 18) Sekizawa K, Matsui T, Nakagawa T, Nakayama K, et al.: ACE inhibitors and pneumonia. *Lancet*, **352** : 1069 (1998).
- 19) Shinkawa M, Yanai M, Yamaya M, Matsui T, et al.: Depressive state and common cold. *Lancet*, **356** : 942 (2000).
- 20) Shinkawa M, Yamaya M, Ohru T, Arai H, et al.: Depression in older people. *Geriatrics and Gerontology International*, **2** : 215-216 (2002).
- 21) Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, Suzuki T, et al.: Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. *Gerontology*, **47** : 271-276 (2001).
- 22) Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H, et al.: Oral care and pneumonia. *Lancet*, **354** : 515 (1999).