

多臓器不全に対応するチーム医療

長屋 政博*

KEY WORD

多臓器不全
チーム医療
包括的チームアプロ
ーチ
合同カンファレンス

POINT

- 多臓器不全に対するチーム医療の推進。
- 多職種にわたる医療情報の共有。

0387-1088/04/4500/論文/JCLS

はじめに

多臓器不全(multiple organ failure, MOF)は、肝・腎・心・肺・脳などの生命維持臓器が、同時にあるいは、連鎖的に侵されていて、急性で重篤な病態をいう。多臓器不全は、ショック、手術合併症、外傷、敗血症、重症内科疾患などを原因として発症し(表1)、腎不全、肝不全、呼吸不全に陥り、組織アノキシアから細胞浮腫を生じ、細胞機能低下が起こり、最終的にはミトコンドリアでのエネルギー代謝障害を生じる。一方、生体は感染に対し、防御機能を活性化するが、細胞傷害による網内系の機能低下がすすむと細菌の貧食能が低下し、感染症は増悪する¹⁾。

1970年代に、集中治療の進歩とともに、MOFの症例の中にも救命できる症例がでてくるようになり、MOFは次第に注目されるようになってきた。しかしながらMOFの治療成績

は集中治療や人工補助療法が進歩した現在においても依然として不良であり、多くの報告で救命率は30%前後である。そして当然のことながら、その救命率は不全臓器数が多くなるにしたがって不良となり、4臓器以上の不全臓器を発症してしまった症例の救命率はとくに不良である²⁾。

治療としては、MOFの状態は、細胞ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝障害と細菌の貧食能低下に要約されるので、細胞機能の賦活化および消耗性宿主化の防止に治療の主体がおかれる。そして、個々の臓器不全には、たとえば、腎不全には透析療法、肝不全には血漿交換療法などの人工臓器学的な機能代行療法を行う。多臓器不全では、急性病態があらゆる身体部位、臓器、機能系に起こり、幅広い診療領域にまたがるのが特徴であり、刻々と変化する病態に対して適切な医療の提供が求められる。

現在の高度化した医学・医療のあらゆる領域の知識・技術に、1人の医師が精通することは不可能である。各専門領域の知識・技術を統合し、相乗効果を発揮することによって、初めて

*ながや まさひろ：国立長寿医療センター骨関節機能訓練科医長

表1 発生原因¹⁾

多臓器不全は、重症疾患、重症感染症、代謝性既往症が相互に関連性をもって起こる。

①多臓器不全を起こしやすい疾患

劇症肝炎、重症肺炎、急性閉塞性化膿性胆管炎、穿孔性壊疽性腹膜炎、多発外傷、広範囲挫減症候群。

②多臓器不全を起こしやすい病態

腹部術後合併症(縫合不全、術後出血、腹腔内腫瘍)、播種性血管内凝固症候群、重症遷延性ショック、大手術による過大侵襲、遷延性反復性出血(消化管出血、骨盤骨折)。

③多臓器不全を起こしやすい既往症

肝機能低下、腎機能低下、重症糖尿病、高齢者、栄養低下、免疫機能低下、閉塞性肺疾患、難治性疾患。

最高レベルの医療が可能となる。ここでは、チーム医療が、治療がうまくいくかの鍵を握っているといえる。多臓器不全に対するチーム医療は、主治医だけでなく、ほかの専門医師も含めて、看護師、臨床工学技士、臨床検査技師、放射線技師、理学療法士、作業療法士を含めたチーム医療が必要不可欠である。MOF治療に必要なとされる職種を表2に示す。その中で医師は、キャプテンとしてチームを掌握し、医学的能力と同時に優れた大局観、決断力などの強いリーダーシップが求められるとともに、主治医は、立派なコーディネーターとしての他職種間の役割の調整を担うことになる。

表2 多臓器不全に対するチーム医療の構成メンバー

職名
各科専門医師
歯科医師
看護師
薬剤師
臨床検査技師
診療放射線技師
臨床工学技士
理学療法士
作業療法士
言語聴覚士
医療ソーシャル・ワーカー
臨床心理士

チーム医療の進め方

チーム医療として考えられるのは、患者の治療方針を決める際、腫瘍内科医や外科医、放射線科医、ほかの専門医などが合同カンファレンスを開いて、ベストな治療は何かについて徹底的に話し合う包括的治療アプローチを行ったり、医師と研修医、専門看護師、臨床薬剤師、ケースワーカーと一緒に回診するチーム医療を行うことなどである。

チーム医療をすすめる方法として、様々な専門家やコメディカルが一同に会して合同カンファレンスを開くのが1つの方法である。いくら

熟練した医師でも、すべての専門性を網羅することは、現代医療の中ではとても1人では不可能であり、時間と能力には限りがあるので、周囲に専門職が複数いて、互いのコミュニケーションをよくすることで、より良い医療が患者に提供できる。

各科医師とコメディカルが情報を共有し、適切に育成された人的資源を有効に活用する。これがそろっていることが包括的治療アプローチに必要な。合同カンファレンスを開くうえで問題になるのは、忙しい医療スタッフをいかにカンファレンスに集めるかということである。

表3 看護師のチーム医療における役割

1. バイタルサインや各種モニターのチェックを行い、その変化に注意し、他職種への情報を伝える。
2. 全身症状として末梢の皮膚色と温感、冷感、チアノーゼ、意識レベル、冷汗など、また出血症状として、紫斑、点状出血、鼻出血、歯肉出血、創部やドレーン類からの出血の観察を行う。
3. 検査データのチェックを行い、その変化に注意し、他職種への情報を伝える。
4. 指示に応じた静脈内輸液、酸素吸入、血管作動薬の投与などを行う。
5. 肺理学療法による排痰や吸引を行う。
6. 人工呼吸器装着の場合は、指示された換気モード、吸入気酸素濃度(FiO₂)、1回換気量(VT)、呼吸回数、アラームの設定状況、PEEPになっているか、などを確認する。
7. 患者および家族の精神的ケアに努める。具体的には、文字盤やマジックペンなどを使用して積極的にコミュニケーションをとる。処置をするたびに声をかけ、説明を行い、不安を取り除くように努める。現在起こっている状況を患者と家族が理解できるように、医師とともに説明する。
8. 病状の説明に対して、十分な理解が得られていないと判断した場合は、主治医などに連絡し、再度の説明を求めるように努める。

ここで必要なのは、メンバーの招集やカンファレンスの進行を司るコーディネーターである。通常は、主治医もしくは、ICU担当の医師が努める場合が多い。しかしながら医師が、コーディネーターを努めた場合、医師以外のコメディカルからの発言がしにくい状態が日本ではまだ現実にみられる。いかに従来の日本の医療の医師中心の医療を打破し、職種間の壁を低くし、活発な討論ができるかが鍵となる。また問題となるのは、忙しい多職種を集めた場合、カンファレンスの開催時間を厳密に行うことである。結論が出ないからといって、ただだとカンファレンス時間を延長することは避けなければならない。時間の延長は、次回からのカンファレンス継続が困難となるので、カンファレンスをコーディネートするものは、十分注意する必要がある。最近では、カンファレンスをコーディネートする役目を、看護師がつとめる場合もみられている。

チーム医療の構成員の役割

1. 医師

MOFは1度発症すると治療成績は芳しくないために、現在では治療よりも予防を重要視する。いったんMOFを発症した場合、医師の果

たす役割は大きく、全身管理、リスク管理、検査指示、ゴール・治療方針の最終決定、病状、治療方針の説明と同意の取得とすべきことは多岐にわたる。MOFは多彩な症状なので、臓器不全発症の病態の評価と重症度をきちんと評価することが第一である。正確な重症度の評価を行い、治療方針を決定するためにも、主治医は腫瘍内科医や外科医、放射線科医、ほかの専門医などと一緒に包括的アプローチをすることが必要とされる。これらの決定を基として、予後予測や、長期的な治療方針を、家族に説明することができる。

2. 看護師

MOFに陥った患者のケアは、複数の医療職によるチーム医療が欠かせず、それぞれの専門性を最大限に生かせるように調整する看護師の役割は重要である。また看護師間の連携も重要であり、全身管理を要する患者の場合、勤務が変わるときの引き継ぎ事項は多岐にわたるため、それぞれの看護師が必要かつ十分な情報を見極めて伝達するようにする。場合によっては、ICU外からの看護師、たとえば、透析室の看護師や創傷管理看護師などの援助を必要とすることもあるので、円滑な人間関係を形成して、効果的なチーム医療ができるようにする。

集中治療室で医療行為を受ける MOF 患者に対して看護師は、多臓器障害の進行を防ぎ、生命の危機を回避するという大目標に向かって、医師や他職種と共同しながら問題の解決に多くの時間を費やすことになる。すなわち、原疾患に対する治療にそった看護を展開し、機能障害に対する人工補助装置の管理を行いながら、栄養管理を行い、細胞レベルの代謝改善によって機能障害を起こした臓器の修復をめざす。具体的な看護を表3に示す³⁾。

3. 臨床工学技士

臨床工学技士は、各種の生命維持管理装置の操作と各種医療機器の保守点検を担う専門職である。MOFにおいては各種の重要臓器が機能不全に陥るので、その障害の程度が生命維持に必要な限界を超えた場合には人工補助療法が必要である。しかし各種重要臓器に対する人工補助療法の完成度は臓器により差があり、全く機能が廃絶してしまっても、その臓器の機能を生命維持に必要な程度に1週間以上代行できるものは、人工腎としての血液浄化法と腸管の代用としての中心静脈栄養のみであり、短期間なら可能というものに、呼吸補助としての人工心肺、人工肝としての血液浄化法がある。このような機器の操作には、臨床工学技士の協力がなく困難である。また人工呼吸器、高気圧酸素治療装置、人工心肺、補助循環装置、除細動器、ペースメーカー、各種監視装置、診断装置、測定機器などの保守・点検業務なども業務として行う。

4. 臨床検査技師

臨床検査技師は、医師が診断、治療方針を決めるのに必要な臨床検査情報を提供する。臨床検査技師が行う検査には、生化学検査、血液細胞の数や形態をみる血液学検査、ウイルスや細菌について調べる微生物学検査、輸血や免疫機構について検査する免疫学検査、心電図、脳波、超音波などの生理学検査、臓器の病変や癌細胞を見つける病理学検査、尿、胃液、髄液などの成分を調べたり、寄生虫を見つける一般検査が

ある。MOFの治療をしていくうえで、重要な医療情報を提供してくれる。

5. 理学療法士

理学療法士の役割は、救命できたときにできる限り、関節拘縮、筋萎縮などの廃用性症候群を予防し、肺理学療法で排痰を促し、肺炎を予防することが目的である。関節拘縮の予防は、四肢の大きな関節を1日数回全可動域動かすことに尽きる。関節可動域増大訓練の際には、抵抗を感じる範囲まで伸張運動を加え、その肢位を短時間維持する手技をとる。肺理学療法では、体位ドレナージと用手的排痰法を用いる。体位ドレナージは、痰がどの部分に溜まりやすいかを、X線写真や聴診所見などから明らかにしておき、10～15分体位を維持して痰を排出する。用手的排痰法としては、介助呼吸法として、呼吸に合わせて、呼気のはじめから力をいれはじめ、呼気を絞り出すようにして排痰を行う。

6. 栄養士

栄養管理も、MOF予防の見地から極めて重要である。免疫系を賦活して抵抗力を強化する栄養素を含んだ経腸栄養剤の選択や、適正な必要栄養量を選択するのも役目である。

おわりに

患者家族は、医師、看護師、そのほかのコメディカルスタッフが患者のすべてを把握し、一致団結して治療している姿に安心し信頼を寄せる。そのためには、腫瘍内科医や外科医、放射線科医、ほかの専門医、専門看護師、臨床工学技士、理学療法士、臨床検査技師などが、チームを構成し、各専門領域の知識・技術を統合し、相乗効果を発揮することによって、初めて最高レベルの医療を提供できる。そしてそのうえで、その患者をみつめる家族の心情を察した対応をすることが要求される。

文 献

- 1) 日本救急医学会(監): 標準救急医学第3版, pp 218-220, 医学書院, 東京, 2002.
- 2) 日本集中治療医学会(編): 集中治療医学第1版, pp368-378, 秀潤社, 東京, 2001.
- 3) 竹内登美子ほか: 臓器機能障害症候群患者の看護計画; ケアとその根拠. 臨床看護 27(10): 1499-1503, 2001.

(執筆者連絡先) 長屋政博 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 36-3 国立長寿医療センター骨関節機能訓練科

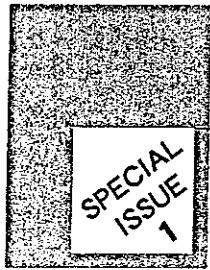
◇図書案内◇

コンビニのお弁当 惣菜を上手に組み込んだ

家庭でつくれる **透析食** Part II

監修: 杉野信博 東京女子医科大学名誉教授 豊富な臨床経験から作られた,
編集: 須藤祐正 嬉泉会春日部嬉泉病院院長 無理のない低リン食。献立例
● A 4判 並製本 100頁 オールカラー の写真, 成分表をもれなく掲
定価2,940円(本体2,800円+税5%) 載した, 献立集。
2001年11月刊 待望の第二弾, 好評発売中!

(株)ライフ・サイエンス



なぜ難しい？ 痴呆性高齢者へのリハビリテーション

徘徊することで機能維持？ 痴呆性高齢者のエネルギー消費を知る

長屋政博 国立長寿医療センター 骨・関節機能訓練科医長

Point

「痴呆性高齢者の徘徊は機能維持につながるから好きなだけさせる」という大きな誤解があるようだ。しかし、過度の運動によるリスクというものも少なからず存在している。徘徊に関連した摂取カロリーと消費カロリーのバランスを考え、適切な運動量を把握することが大切である。本稿では、徘徊によるエネルギー消費について長屋氏に解説いただいた。

Note

■ 徘徊とは

高齢化社会の進展に伴い、痴呆性高齢者の数は増加し、その治療やケアが重要な問題となっている。痴呆の臨床像を中核症状と周辺症状に分けて考えた場合、痴呆疾患の中核症状は、「物忘れ」や「時間や今いる場所がわからない」などの記憶・見当識障害であり、周辺症状には、うつ状態、夜間せん妄、徘徊、尿・便失禁、易怒などの行動がある。痴呆性高齢者のおよそ半数が、その経過の中で機能障害に基づいた異常行動や精神症状を伴っている（表1）。

これらの行動障害の中でも、徘徊は介護上非常に大きな問題となっている。徘徊は、何らかの欲求と、場所の見当識障害から起こるといわれている。また徘徊は、心理的要因のほかに、情緒不安定や欲求不満の状態から起きていると考えられている。

アルツハイマー型痴呆で見られる探索行動は、場所の見当識障害や記憶障害により今いる場所に対して強い不安感を生じるため、薄れている記憶の中から安心できる状況を探索し続けるのである。しかしながら探索している状況は、過去の幼少期の出来事や場所であるなど、現実的には到達できない場所のため、徘徊はいつまでも続く状態となる。

また徘徊は、心理的要因のほかに、情緒不安定や欲求不満の状態から起きている、痴呆性高齢者を閉じ込めたり、無理に引き止めたりすることは厳禁で、本人の外出したいという気持ちを満足させることが大切だといわれている。しかし、少しでも目を離すと外へ出

表1 痴呆性高齢者の問題行動

- 夜間の不穏行動
- 興奮・せん妄
- 徘徊
- 幻覚、幻想
- 被害念慮
- 攻撃的行動（暴言・暴力）
- 多動・多弁
- うつ状態
- 無気力
- 自発性低下
- 過食・拒食・異食
- 放尿・弄便
- 讒言
- 睡眠障害
- 性的異常行動

徘徊に対する行動抑制は好ましい対応ではない。

て行ってしまう場合は見守りが必要であり、ずっと一緒にいて見守る介護は、着替え、入浴などの直接的な介護に比べて時間的に切れ目がないだけに、介護者は自分自身の時間がなくなってしまい、非常に大きな負担となる。

このように徘徊は、痴呆性高齢者でよく見られ、介護者にとっては非常に大きな負担となっていて、過去には、向精神薬、身体拘束、または無視することで対応してきたが、痴呆性高齢者にとって人道的な面からもQOLの観点からも、好ましい対応ではなかった。

痴呆性高齢者のエネルギー消費はどれくらいか?

アルツハイマー病患者では、原因がはっきりしない体重減少が特徴的であり、NINCDS-ADRDAの診断基準の中では、アルツハイマー病の診断の臨床症状に体重減少が含まれている¹⁾。体重減少は、筋力の低下を招き、それが運動機能の低下を引き起こす可能性がある。またこの体重減少により、褥瘡、感染症などのリスクが高くなり、死亡率を高め、福祉・医療費の増大につながると報告されている^{2,3)}。

アルツハイマー病患者の低体重は要注意。カロリー摂取と消費エネルギーを把握する。

アルツハイマー病患者の低体重は、摂取カロリーと消費エネルギーとのバランスが悪いことから生じるともいわれている。痴呆性高齢者は、感染症、精神混乱、拒食、うつ状態などの原因により、十分な食事摂取ができないで栄養不良状態にあると報告されている³⁾。また、アルツハイマー病患者では、発症以前より偏食が強く、糖分の摂取過剰が見られ、魚と緑色野菜や海草の摂取が有意に低く、肉の摂取が多いと報告されている⁴⁾。摂取カロリーに関しては、まだ一定の結論は出ていないものの、不十分な状態にあることが推定される。

アルツハイマー病患者のエネルギー消費量は、1日に消費する総エネルギー消費量、身体活動によるエネルギー消費量ともに健常高齢者より低いと報告されている⁵⁻⁷⁾(表2)。しかしこれらの報告のうち、徘徊の激しい患者で測定された

表2 アルツハイマー病患者および高齢健常者のエネルギー消費

変数	アルツハイマー病患者 (n=30)	健常高齢者 (n=103)
1日のエネルギー消費量 (kcal/日)	1,901±517	2,213±513
身体活動によるエネルギー消費量 (kcal/日)	425±317	574±342
安静時のエネルギー消費量 (kcal/日)	1,287±227	1,418±246
1日のエネルギー摂取量 (kcal/日)	1,799±403	1,878±519

結果では、摂取カロリーと消費エネルギーのバランスは負の状態になっている症例も見られることから、徘徊に伴うエネルギー消費は非常に高いと考えられる⁷⁾。

アルツハイマー病患者は、もともと低体重などを合併していることが多いので、徘徊などの過度の身体活動は、エネルギー消費が増大し、低体重を助長させるだけでなく、筋疲労や倦怠感をもたらし、転倒・転落の危険を高めることにつながる。そのため、十分な摂取カロリーと消費エネルギーのバランスを保つことが重要である。また、痴呆性高齢者では、体重を定期的に測定して変動を常に監視し、体重から推定される必要な摂取カロリーを満たしているか、実際に摂取しているカロリーと比較する必要がある。そのためにも日々の体重測定は、痴呆性高齢者にとっては重要である。そして筋力の維持と身体活動能力の維持が、アルツハイマー病に伴う症状の進行を少しでも抑制する方法である。

■ 徘徊に対する注意事項

過度の徘徊によるリスクを考えてみると、表3のようなことが考えられる。少なくとも本人の満足に任せて徘徊させることは、転倒・転落をはじめとした事故や、交通事故などに巻き込まれる可能性が非常に高いと考えられる。また徘徊による疲労感から昼間に寝てしまい、昼間の覚醒度の低下や昼夜逆転など、ほかの行動障害につながる可能性が考えられる。

痴呆性高齢者の徘徊は、健常高齢者が運動として行う散歩の量をはるかに超えた運動負荷量となっている。もし痴呆性高齢者が、狭心症、心不全などの心疾患を合併している場合、これらの疾患を増悪させる可能性があるといえる。適度な運動量となる徘徊は行ってもよいが、負担となる場合は、適度なところで声をかけて、気分を変えて休憩させる必要がある。

痴呆性高齢者における呼吸機能を測定した報告として、スパイロメトリーを用いた調査では健常高齢者の肺活量平均2.3ℓに比べて、痴呆性高齢者では1.9ℓと低下していて、ほかの指標も低下していることが報告されている⁸⁾。

痴呆性高齢者では、肺機能の低下が指摘されていることから、過度の徘徊による身体活動は疲労・倦怠感をもたらし、徘徊に伴う事故および合併症のリスクを高めることが考えられる。痴呆性高齢者の場合、心房細動などの不整脈、高血圧、パーキンソンズムなどの慢性疾患を合併している症例が非常に多く見られるため、心電

痴呆性高齢者の徘徊は、散歩という運動をはるかに超えた運動量であることが多い。

表3 過度の徘徊によるリスク

転倒・転落による 骨折および外傷
低体重
筋疲労
脱水
発熱
心不全
狭心症・心筋梗塞
昼夜逆転

図，呼吸機能など認知機能の評価とは別に身体機能評価を行うことが，ぜひとも必要である。心疾患を合併している症例では，自覚症状を訴えることができない場合が多いだけに，むやみに徘徊を放置せず，ある程度制限する必要があると考えられる。

痴呆性高齢者の適切な身体活動はどれくらいか？

現状では，痴呆性高齢者の適切な身体活動量の指針はまだ示されていない。一般的に高齢者にとって必要な運動は，心臓，肺，循環器系の機能を回復させる持久性運動，日常生活動作を維持させる筋力強化運動，転倒の予防となるバランス運動，体を柔軟にするストレッチング運動の4種類とされている。痴呆性高齢者では，複雑な指示を必要とする運動メニューをこなすことは難しいが，歩行，つまり徘徊を含めた持久性運動は比較的導入しやすい。

ただし痴呆性高齢者の徘徊は，本人の気持ち満足するまで自由にさせてよいのだろうか？ 現状の対処方法としては，徘徊することを叱りつけても意味がなく，状態を悪化させることにつながり，比較的自由に歩かせていることが多いのではないだろうか。施設内での対処方法も同様で，施設内を回廊のようにして自由に歩かせているのが現状である。

しかしながら痴呆性高齢者のなかには，慢性疾患を合併している例も珍しくない。例えば，高血圧，慢性心不全，狭心症，心房細動などの心臓血管系疾患，糖尿病，変形性関節症などはよく見られるものである。痴呆性高齢者に限らず，同年代の高齢者を想定した場合の適切な運動量は，持久性運動としての歩行では1回20～30分であり，運動中，本人の自覚症状として，運動がややきつと感じら

れるくらい，または歩行中に会話が可能であるくらいを目安として歩行をする。この運動量であれば，運動中止項目に注意を払いながら行う上では，慢性疾患を増悪させることは少ないと考えられる⁹⁾ (表4)。

これを，痴呆性高齢者の徘徊に当てはめると，心拍数や呼吸状態に注意を払いながら，会話ができるような歩行速度で20分程度徘徊した頃に声かけをして，お

徘徊でも適切な運動量であれば，必要な運動と考えられる。

表4 徘徊を中止する目安 (Anderson基準を一部改変)

呼吸困難，めまい，吐き気，狭心痛などの出現
脈拍が1分間に120以上になった時
不整脈の出現
息切れ，動悸の出現
拡張期血圧120mmHg以上または収縮期血圧200mmHg以上になった時
運動前より収縮期血圧が40mmHg以上，もしくは拡張期血圧が20mmHg以上上昇した時
発熱

茶などの休憩の時間を入れることができれば、比較的適度な運動量になると考える。または一つの指標として、年代ごとの目標心拍数を目安に行うのもよいと考えられる。ただし、目標心拍数は一つの参考値でしかなく、心疾患を合併している高齢者では使用することができない。

まとめ

現状では、痴呆性高齢者に対して適切な身体活動量の指針はまだ示されていない。ただし歩行自体は、身体機能の維持もしくは向上につながり、むやみに制限すべきではない。閉じ込めたり無理に引き止めたりするのではなく、本人の外出したい気持ちを満足させることが大切である。しかしながら、過度の徘徊は筋疲労を引き起こし、転倒・転落などの事故につながる可能性があるため、危険な状況避けるための環境整備が必要である。

また、過度の徘徊によるエネルギー消費を補うために、定期的に体重測定をし、変化に注意しながら十分なカロリー摂取を行う。痴呆性高齢者の場合、心房細動などの不整脈、高血圧、パーキンソニズムなどの慢性疾患を合併している症例が非常に多く見られるため、心電図、呼吸機能などの検査は、ぜひとも行う必要がある。

痴呆性高齢者に限らず、同年代の高齢者を想定とした場合の適切な運動量は、持久性運動としての歩行では1回20～30分であり、運動中、本人の自覚症状として、運動がややきつと感じられるくらい、または歩行中に会話が可能であるくらいを目安として歩行する。徘徊も、心拍数や呼吸状態に注意を払いながら、会話ができるような歩行速度で20分程度徘徊した頃に声かけをして、お茶などの休憩の時間を入れることが比較的適度な運動量になると考える。

痴呆性高齢者は、身体活動が低活動に陥りやすいので、ある程度の徘徊は、身体機能維持と精神的満足感を満たすために必要なことであり、あくまで過度の徘徊に対する注意が必要である。

引用・参考文献

- 1) McKhann G, Drachman D, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-943.
- 2) Pinchcofsky-Devin GD, Kaminski JR: Correlation of pressure sores and nutritional status. *J Am Geriat Soc* 1986; 34: 435-439.
- 3) Sandman PO, Adolfsson R, et al: Nutritional status and dietary intake in institutionalized patients with Alzheimer's disease and multinfarct dementia. *J Am Geriat Soc* 1987; 35: 31-38.

- 4) 植木彰：アルツハイマー病の危険因子としての食事栄養素：脂肪酸摂取バランスの重要性. P.69～77, *Dementia Japan*, 13, 1999.
- 5) Poehlman ET, Dvorak RV. : Energy expenditure in Alzheimer's disease. *Jour of Nutri,Health and Aging*. 1998 ; 2 : 115-118.
- 6) Poehlman ET, Toth MJ, et al. : Daily energy expenditure in free-living non-institutionalized Alzheimer's patients : A doubly labeled water study. *Neurology* 1997 ; 48 : 997-1002.
- 7) Prentice AM, Leavesley K, Murgatroyd PR, et al. : Is severe wasting in elderly mental patients caused by an excessive energy requirement ? *Age and Ageing* 1989 ; 18 : 158-167.
- 8) Schaub RT, et al. : Ventilatory capacity and risk for dementia. *J Gerontol Med Sci*. 2000 ; 55A : M677-683.
- 9) 土肥豊：片麻痺における心疾患の合併症と治療上のリスク, *理・作・療法* 5, P.441～483, 1971.

連載 看護・介護支援機器の現状と今後の展望

住まいの改善

長屋 政博

住まいの改善

長屋 政博*

はじめに

人間は加齢による身体機能の低下は避けておれない。もし病気になれば、身体機能は一層低下し、また障害をもつことになると、ますます日常生活の動作が困難になり、1人ではできなくなることがある。従来の日本家屋では、車いす、歩行器、杖などを使うようになった場合、住宅内の設備が大変使いにくく、日常生活活動の自立を妨げたり、介護者の介護負担を増大させている場合がみられる。高齢者にとって日常生活活動を維持するためや、寝たきりを予防したり、または介護をしやすくするためには、住宅構造や設備の配慮をして、高齢者の日常生活活動の自立を維持し、それとともに介助スペースをとったり、福祉機器を活用することが重要である。介護をしやすくする住宅改造で基本的に行うことは、段差の解消や手すりを設置し、居室から廊下、トイレ、浴室までをバリアフリーにすることである。これにより日常生活活動の自立、安全性の確保や家族の介護の軽減をもたらす。

住宅改造に必要な評価¹⁾

住宅改造を行う前に、介護を必要とする高齢者の身体・精神機能、住宅状況、家族背景、経

済状況について十分に検討する必要がある。増改築には、住宅改造に精通した医師、理学療法士、作業療法士と建築士を交えて住宅改造計画を立案することが大切である。

1. 身体・精神機能の把握

介護を必要とする高齢者および障害者の身体・精神機能の把握は、住宅改造に重要な情報である。とくに大切なことは、現実に行っている移動方法で、独歩、伝い歩き、杖歩行、車いす移動、膝歩き、または寝返りによる床上移動なのか確認することである。住宅改造では、大きく杖歩行、車いす、寝たきりという3つの移動方法に分けて対応方法を考えることが一般的である。

また高齢者の身体機能は個人差もあるものの加齢とともに必ず低下することを常に考慮しなければならない。住宅の増改築は何度も簡単に行うことはできないので、将来の日常生活の利便性を高めるためにも早い時期から将来の身体機能を反映させた環境整備を行う必要がある。

2. 住宅状況

住宅改造を行ううえで、住宅状況の把握も必要不可欠である。必要な情報としては、持ち家か借家なのか、一戸建てか集合住宅なのかといった住宅形態に関する情報、木造、鉄筋コンクリート造、鉄骨造など住居構造に関する情報、容積率、建ぺい率、用途地域などの建築関係法規に関する情報、家屋の平面図および配置図である。

*ながや まさひろ：国立長寿医療センター骨関節機能訓練科医長

3. 家族背景

住宅改造には、家族人員、家族構成、そして実際の介助者は誰なのかをはっきりさせる必要がある。

4. 経済状況

住宅改造には、それなりの費用がかかり、使いやすさを追求すれば費用はどんどん膨らんでいく。住宅改造の前に、誰がどれくらい住宅改造に費用負担できるのか、また活用できる福祉制度、公的融資・補助に関しても検討する必要がある。現状で、住宅改造しようとしたときに比較利用可能な助成制度としては、介護保険による住宅改修費である。内容としては、手すりの設置、段差の解消、床材の変更、引き戸などの扉の変更、洋式便器への便器の交換など20万円まで、90%が支給される。また、介護保険により、介護ベッド、エアマット、電動介護リフト、車いすなどのレンタルも可能であり、福祉用具の購入として、ポータブルトイレ、入浴補助具、特殊尿器、移動用リフトの釣り具、簡易浴槽などの90%が介護保険より支給される。またもう1つの助成制度としては、各市町村で行う高齢者および障害者に対する住宅改造の助成事業があり、条件は各市町村で異なるものの、おおよそ身体障害者1級から3級までの交付を受けた肢体または視覚に障害を有する方、もしくは高齢者の寝たきりまたは身体の障害のために日常の身辺動作に介助を要するもの、療育手帳の交付を受けた方で、日常身辺動作に介助を要するものに対して、市町村が住宅改造費の一部補助する事業である。助成金額は、市町村により違いがあるので、福祉課もしくは在宅介護支援センターに問い合わせる必要がある。

個人住宅に行っている公的融資には、高齢者住宅整備資金貸付制度、生活福祉資金貸付制度、年金福祉事業団による年金在宅ケア割増貸付制度などがある。高齢者住宅整備資金貸付制度では、60歳以上の高齢者と同居または、これから同居しようとする方で、高齢者のために専用居室などの増改築または改造を行おうとしている場合に、資金を貸しつけてくれる制度で、最

寄りの市町村の老人福祉担当課に問い合わせるとよい。生活福祉資金貸付制度では、低所得世帯、障害者世帯、高齢者世帯、生活保護世帯に対して、住宅資金として資金の貸付ができるもので、最寄りの民生委員もしくは社会福祉協議会に問い合わせるとよい。年金在宅ケア割増貸付制度は、被保険者住宅資金の高齢者同居など割り増し貸付制度に加え、60歳以上で介護が必要な人、または75歳以上で日常生活を営むのに支障がある人と同居する人に対し、介護を行うために必要な工事費用を割り増し貸しつける制度である。

住宅改造の具体的内容¹⁻⁷⁾

高齢者の日常生活活動の自立を促したり、介護を必要とする高齢者に対する住宅改造は、寝室を中心とした基本的な部屋の配置、不要な段差の解消と適切な手すりの設置、浴室・便所の配慮に整理できる。建築的配慮としては、移動能力が歩行補助具の有無に関わらず歩行可能か車いすを用いるか、寝たきりかの3つのレベルに分けて対応策を考える。

1. 移動に車いすを主として用いている場合の住宅改造

1) 廊下

廊下を車いすで通行するには、800mm程度必要で、車いすが回転するには最小でも直径1,400mmの円形スペースを必要である。また片手片足による車いすの操作や電動車いすには直径2,000mm必要である。しかし新築でなければ、廊下の幅を広げる改造は、建築構造上困難なことが多い。

2) 段差の解消

日本の家屋は、段差だらけであり、段差の解消が車いすを使用するときの住宅改造のポイントである。比較的小さな段差である敷居にはくさび型板を設置したり、床面を上げることで解消できる(図1)。資金に余裕があれば、床面全体をかさ上げして、段差解消をすると車いすが使用しやすくなる。畳では、車いすでの移動が

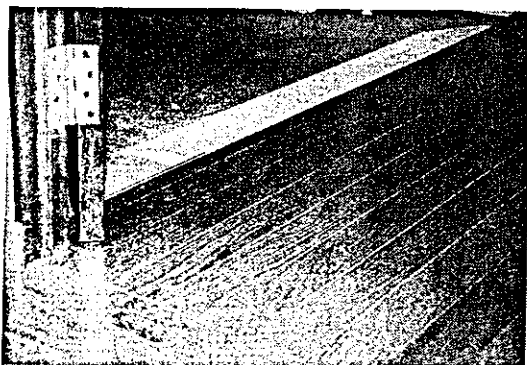


図1 段差解消(くさび型板)



図2 スロープの設置

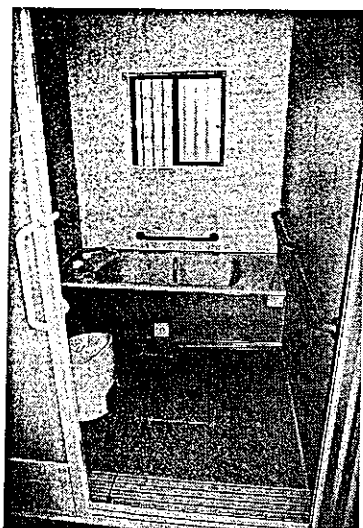


図3 浴室の改造

困難なことが多いので、フローリングに変更するとよい。外から家の中に車いすで入るためには、スロープか段差解消機を設置する(図2)。

3) 浴室の改造

移動が車いす、またはシャワー用車いすを用いる場合の住宅改造では、浴室は、1,800 mm × 1,800 mm の広さがあれば、車いすや介助入浴にも対応が可能である。移動が車いすまたはシャワー用車いすであれば、居室から浴室の洗い場までの段差を解消する必要がある。洗い場の段差は、洗い場の床面をかさ上げし、入り口にグレーチングを設置するのがよいが、改造に高額を要するので、洗い場にすのこを設置するのも簡単な改造である。このとき、すのこの溝

幅は5 mm とする(図3)。座位の姿勢で浴槽に入ったり出るときは、車いすと同じ高さにすることが望ましい。浴槽の縁の高さを洗い場から400～450 mm に設置する。入浴動作のうち浴槽への出入りが困難な症例では、シャワー用車いすを使用し、シャワー浴で対応する場合がある。シャワー浴に対応できるように住宅の断熱性能を高め、暖房設備を導入することも必要である。障害が重度になり、浴槽への出入りに2人の介助が必要になった場合、各種リフターや入浴用垂直移動設備を導入することにより、介助負担を著しく軽減することができる。

扉は、原則開閉しやすい引き戸とし、滑ったりして転倒する危険があるのでガラスの使用は避け、アクリルまたはアルミを使用する。

4) トイレ

便器は、座位保持、立ちしゃがみ動作の容易な腰掛け便器に変更する。和式便器や両用便器を変更できない場合は、据置便器を上に乗せる方法がある。手が不自由で後始末動作が困難なものでは、湯水洗浄と温風乾燥ができるウォッシュエアシートが装備されたものにする。車いすを使用して、介助で便器に移乗させるとき、斜め前方アプローチ、側方アプローチ、斜め後方アプローチとアプローチ方法により差がある

ものの、トイレの広さとしては、縦横 1,500～1,800 mm の広さが望ましい。

扉は、引き戸もしくはアコーディオンカーテンにする。

5) 居室の改造

在宅で介護を行いやすくするためには、ベッドの設置が必要である。ベッドの選び方としては、日常生活動作に全介助を要する場合、一番使いやすいのは高さ調節ができるハイロー機能のついた電動ベッドである。また褥瘡の予防として、介護者が頻回に体位交換をすればよいのであるが、実際には難しいのが現状である。これを補うのがエアーマットやウォーターマットである。ギャッジベッドの背上げ機能にしても、起居・床上生活が可能であれば、必ずしも必要な機能ではなく、むしろベッドの高さに留意すべきである。しかし起き上がりや端座位が困難な例では、背上げ機能が座位保持に有効である。またベッド周辺に車いすが回転できるスペースを確保する必要もある。

2. 移動を主として歩行で行っている場合

1) 玄関・廊下

廊下を歩行補助具などを用いながら移動している高齢者に対しては、手すりの設置と廊下から各部屋への入り口での段差解消が一番必要である。手すりの形状は、円柱型や上部平坦型などがある。円柱型は、手すりをしっかり握り、体重をかけて使用するときによく、上部平坦型は、廊下などで肘を上置いて移動するときによい。体重をかけて支えとする場合、大転子の高さに設置するとよい。また、移動時にバランスを保持するためだけなら、大転子の位置よりやや高めに設置するとよい。坐位からの立ち上がり時には、立位時に大転子の高さに、そして40～50 cm 前方で支えるようにする。垂直の手すりでは、30～40 cm 前方に設置する。屋内外の段差解消には、歩行可能であれば段差を分割して緩やかな階段として、手すりを設置すればよい。

2) 浴室の改造

移動能力で浴室まで歩行できる場合の浴室は、

改造に当たってまず浴槽に接して腰掛け台を設置し、ここに一度座りなおして、浴槽に入るほうが便利である。また浴槽にバスボードや浴槽の中に滑り止めシートや浴槽内台を設置する。手すりは、浴室への出入り、浴室内の移動、浴槽への出入り、浴槽内での入浴姿勢の保持に必要である。立ちしゃがみには縦手すり、必要に応じてL字型手すりを用いる。

3) トイレ

便器は、座位保持、立ちしゃがみ動作の容易な腰掛け便器に変更し、手すりを設置することが必要である。和式便器や両用便器を変更できない場合は、据置便器を上に乗せる方法がある。扉は、引き戸もしくはアコーディオンカーテンにする。便座からの立ちしゃがみには、健側の壁に縦手すりを設置、必要に応じてL字型手すりを設置する。床面は、濡れても滑りにくく、かつ掃除しやすい材質にする。

4) 居室の改造

ベッド周囲の日常生活動作の範囲を拡大させるのに、移動バーは最も利用価値が高い。適切に設置することにより、ポータブルトイレや車いすへの移乗動作、立ち上がりなどの自立度を高め、介護量の軽減につながる。寝室の近くに高齢者専用の便所を設けるのも1つの改造案である。

おわりに

高齢者にとって日常生活活動を維持するためや、寝たきりを予防したり、または介護をやすくするための住宅改造について概説した。今後、高齢者医療に携わるなかで、医療従事者は、住宅改造に関する知識や活用できる福祉制度、公的融資・補助に関する情報にも精通する必要があると考えられる。

参考資料

- 1) 長屋政博：在宅医療に必要な住宅環境整備。在宅医療 4:5-10, 1997.
- 2) 住宅リフォームに関する調査研究委員会：要介護高齢者のための住宅リフォーム(第1版),

- 全国社会福祉協議会, 1995.
- 3) 野村 歎: 高齢者・障害者の住まいの改造と工夫, 保健同人社, 1991.
- 4) 伊藤利之ほか編: 地域リハビリテーションマニュアル(第1版), pp56-83, 三輪書店, 1995.
- 5) 長屋政博: 家屋改造などの住環境整備のポイントは, 介護・医療・予防研究編: 高齢者を
知る事典(第1版), pp82-84, 厚生科学研究所, 2000.
- 6) 長屋政博: 転倒・骨折予防に役立つ機器. THE BONE 17(3): 285-289, 2003.
- 7) 眞野行生: 高齢者の転倒とその対策(第1版), pp97-103, 医歯薬出版, 1999.



Information

平成16年度 日本サプリメントアドバイザー認定機構主催
講演会のお知らせ

参加費: 8,000円(各会場同じ)
取得単位: 10単位(受講証を発行)

前期

- 札幌会場 日程: 平成16年6月26日(土)
9:00開場~16:20
場所: 札幌コンベンションセンター
(札幌市白石区
東札幌6条1丁目1-1)

演題・講師

1. 「サプリメントの素材とその最新情報」
山口宏二(東京海洋大学大学院水産学研究所)
2. 「栄養学(臨床栄養学)」
合田敏尚(静岡県立大学食品栄養科学部)
3. 「基礎の生化学」
池上幸江(大妻女子大学家政学部)
4. 「公衆衛生学」
志村二三夫(十文学学園女子大学人間生活学部)
5. 「サプリメントの正しい使い方」
山崎大治(東邦大学医学部付属大橋病院栄養部)

後期

- 東京会場 日程: 平成16年7月24日(土)
9:00開場~16:20
場所: 昭和女子大学グリーンホール
(世田谷区太子堂1-7)
- 大阪会場 日程: 平成16年8月28日(土)
9:00開場~16:20
場所: あべのメディックス7F
(大阪市阿倍野区旭町1-4-4)
- 福岡会場 日程: 平成16年9月18日(土)
9:00開場~16:20
場所: 福岡国際会議場
(福岡市博多区石城町2-1)

演題・講師

1. 「薬理学」
篠塚和正(武庫川女子大学薬学部)
2. 「基礎の生理学」
古瀬充宏(九州大学大学院農学研究院)
3. 「臨床カウンセリング法」
石原俊一(文教大学人間科学部)
4. 「食品成分の機能と科学的根拠」
海老沢秀道(昭和女子大学生生活科学部)
5. 「国内外の関連法規」
清水俊雄(フレスコジャパン)

問い合わせ先: 〒153-8515 目黒区大橋 2-17-6
東邦大学医学部付属大橋病院栄養部内
日本臨床栄養協会・日本サプリメントアドバイザー認定機構
事務局(担当: 山崎大治)
TEL: 03-3481-7322 FAX: 03-3468-6192
E-mail: dyamazaki@oha.toho-u.ac.jp
URL: <http://www.jcna.jp>



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Biochemical and Biophysical Research Communications 328 (2005) 137–143

BBRC

www.elsevier.com/locate/ybbrc

PPAR- γ ligands up-regulate basic fibroblast growth factor-induced VEGF release through amplifying SAPK/JNK activation in osteoblasts

Eisuke Yasuda^a, Haruhiko Tokuda^{a,b}, Akira Ishisaki^a, Kouseki Hirade^c,
Yosuke Kanno^a, Yoshiteru Hanai^b, Norimi Nakamura^b, Takahiro Noda^a,
Yoshihiro Katagiri^{c,d}, Osamu Kozawa^{a,*}

^a Department of Pharmacology, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu 501-1194, Japan

^b Department of Clinical Laboratory, National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi 474-8511, Japan

^c Department of Pharmacy, Gifu University Hospital, Gifu 501-1194, Japan

^d Department of Clinical Pharmacy, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu 501-1194, Japan

Received 27 December 2004

Available online 6 January 2005

Abstract

We previously reported that basic fibroblast growth factor (FGF-2) activates stress-activated protein kinase/*c-Jun* N-terminal kinase (SAPK/JNK) and p44/p42 mitogen-activated protein (MAP) kinase resulting in the stimulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) release in osteoblast-like MC3T3-E1 cells and that FGF-2-activated p38 MAP kinase negatively regulates the VEGF release. In the present study, we investigated the effects of ciglitazone and pioglitazone, peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) ligands, on the VEGF release by FGF-2 in MC3T3-E1 cells. The FGF-2-induced VEGF release was significantly enhanced by ciglitazone. The amplifying effect of ciglitazone was dose-dependent between 0.1 and 10 μ M. Pioglitazone had a similar effect on the VEGF release. GW9662, an antagonist of PPAR- γ , reduced the effects of ciglitazone and pioglitazone. Ciglitazone or pioglitazone markedly enhanced the phosphorylation of SAPK/JNK induced by FGF-2 without affecting both the FGF-2-induced phosphorylation of p44/p42 MAP kinase and p38 MAP kinase. GW9662 markedly reduced the amplification by ciglitazone of the SAPK/JNK phosphorylation. Taken together, these results strongly suggest that PPAR- γ ligands up-regulate FGF-2-stimulated VEGF release resulting from amplifying activation of SAPK/JNK in osteoblasts.

© 2005 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: PPAR- γ ; FGF-2; VEGF; MAP kinase; Osteoblast

Peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) is a member of the nuclear hormone receptor superfamily [1]. PPAR- γ is a ligand-activated transcription factor that binds to specific sequences in the promoters of target genes [1]. Mesenchymal cells differentiate into several types of cells such as adipocytes and osteoblasts.

It is well known that PPAR- γ plays a pivotal role in the regulation of adipocyte differentiation. Bone metabolism is regulated by two functional cells, osteoblasts and osteoclasts, the former responsible for bone formation and the latter for bone resorption [2]. It has been shown that PPAR- γ is expressed in osteoblasts and the activation of PPAR- γ modulates osteoblast function [3–5]. However, the exact role of PPAR- γ in osteoblasts has not been fully clarified.

* Corresponding author. Fax: +81 58 230 6215.

E-mail address: okozawa@cc.gifu-u.ac.jp (O. Kozawa).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) has been characterized as a heparin-binding angiogenic growth factor displaying high specificity for vascular endothelial cells [6]. It is well recognized that VEGF, which is produced and secreted from a variety of cell types, increases capillary permeability and stimulates proliferation of endothelial cells [6]. As for bone metabolism, it has been shown that inactivation of VEGF causes complete suppression of blood vessel invasion concomitant with impaired trabecular bone formation and expansion of hypertrophic chondrocyte zone in mouse tibial epiphyseal growth plate [7]. Accumulating evidence indicates that osteoblasts among bone cells produce and secrete VEGF in response to various humoral factors [6,8–10]. During bone remodeling, capillary endothelial cells provide the microvasculature, and osteoblasts and osteoprogenitor cells, which locally proliferate and differentiate into osteoblasts, migrate into the resorption lacuna. It is currently recognized that the activities of osteoblasts, osteoclasts, and capillary endothelial cells are closely coordinated via humoral factors as well as by direct cell-to-cell contact, and these cells cooperatively regulate bone metabolism [11]. Thus, there is no doubt that VEGF secreted from osteoblasts plays an important role in the regulation of bone metabolism. However, the mechanism behind VEGF synthesis in osteoblasts has not yet been fully clarified.

Basic fibroblast growth factor (FGF-2) is found in bone matrix, and osteoblasts synthesize FGF-2 [12,13]. FGF-2 expression in osteoblasts is detected during fracture repair [14]. Thus, it is recognized that FGF-2 plays a crucial role in fracture healing and bone remodeling. In our previous studies [15,16], we have previously reported that FGF-2 stimulates VEGF release in MC3T3-E1 cells, and that among the mitogen-activated protein (MAP) kinase superfamily [17], p44/p42 MAP kinase and stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase (SAPK/JNK) participate at least partly in the VEGF release while p38 MAP kinase limits the VEGF release. In the present study, we investigated the effects of PPAR- γ ligands on the FGF-2-induced VEGF release in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. We here show that PPAR- γ activation up-regulates FGF-2-stimulated VEGF release via enhancing SAPK/JNK activation in these cells.

Materials and methods

Materials. FGF-2 and mouse VEGF enzyme immunoassay kit were purchased from R&D Systems (Minneapolis, MN). Ciglitazone, pioglitazone, and GW9662 were obtained from Calbiochem–Novabiochem (La Jolla, CA). Phospho-specific p44/p42 MAP kinase antibodies, p44/p42 MAP kinase antibodies, phospho-specific SAPK/JNK antibodies, SAPK/JNK antibodies, phospho-specific p38 MAP kinase

antibodies, and p38 MAP kinase antibodies were purchased from New England BioLabs (Beverly, MA). ECL Western blotting detection system was purchased from Amersham Japan (Tokyo, Japan). Other materials and chemicals were obtained from commercial sources. Ciglitazone, pioglitazone, and GW9662 were dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO). The maximum concentration of DMSO was 0.1%, which did not affect the assay for VEGF or the analysis of MAP kinases.

Cell culture. Cloned osteoblast-like MC3T3-E1 cells derived from newborn mouse calvaria [18] were maintained as previously described [19]. Briefly, the cells were cultured in α -minimum essential medium (α -MEM) containing 10% fetal calf serum (FCS) at 37 °C in a humidified atmosphere of 5% CO₂/95% air. The cells were seeded into 35-mm diameter dishes or 90-mm diameter dishes in α -MEM containing 10% FCS. After 5 days, the medium was exchanged for α -MEM containing 0.3% FCS. The cells were used for experiments after 48 h.

VEGF assay. The cultured cells were stimulated by FGF-2 in 1 ml α -MEM containing 0.3% FCS for the indicated periods. When indicated, the cells were pretreated with ciglitazone or pioglitazone for 8 h. The pretreatment of GW9662 was performed for 60 min before the addition of ciglitazone or pioglitazone. The reaction was terminated by collecting the medium, and VEGF in the medium was measured by a VEGF enzyme immunoassay kit.

Analysis of MAP kinases. The cultured cells were stimulated by FGF-2 in α -MEM containing 0.3% FCS for the indicated periods. The cells were washed twice with phosphate-buffered saline and then lysed, homogenized, and sonicated in a lysis buffer containing 62.5 mM Tris/HCl, pH 6.8, 2% sodium dodecyl sulfate (SDS), 50 mM dithiothreitol, and 10% glycerol. The cytosolic fraction was collected as a supernatant after centrifugation at 125,000g for 10 min at 4 °C. SDS-polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE) was performed by Laemmli [20] in 10% polyacrylamide gel. Western blotting analysis was performed as described previously [21] by using phospho-specific p44/p42 MAP kinase antibodies, p44/p42 MAP kinase antibodies, phospho-specific SAPK/JNK antibodies, SAPK/JNK antibodies, phospho-specific p38 MAP kinase antibodies or p38 MAP kinase antibodies, with peroxidase-labeled antibodies raised in goat against rabbit IgG being used as second antibodies. Peroxidase activity on the nitrocellulose sheet was visualized on X-ray film by means of the ECL Western blotting detection system. When indicated, the cells were pretreated with ciglitazone or pioglitazone for 8 h. The pretreatment of GW9662 was performed for 60 min before the addition of ciglitazone or pioglitazone.

Determination. The absorbance of enzyme immunoassay samples was measured at 450 nm with EL 340 Bio Kinetic Reader (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT). The densitometric analysis was performed using Molecular Analyst/Macintosh (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA).

Statistical analysis. The data were analyzed by ANOVA followed by the Bonferroni method for multiple comparisons between pairs, and a $p < 0.05$ was considered significant. All data are presented as means \pm SEM of triplicate determinations. Each experiment was repeated three times with similar results.

Results

Effects of ciglitazone or pioglitazone on the VEGF release by FGF-2 in MC3T3-E1 cells

We have previously shown that FGF-2 stimulates VEGF release in osteoblast-like MC3T3-E1 cells [15]. To clarify whether PPAR- γ ligands' activation affects FGF-2-stimulated VEGF release in osteoblast-like

MC3T3-E1 cells, we first examined the effect of ciglitazone on the VEGF release. Ciglitazone, which alone had little effect on the VEGF levels, significantly enhanced the FGF-2-stimulated release of VEGF (Fig. 1). The amplifying effect of ciglitazone was dose-dependent between 1 and 10 μM (Fig. 1). Ciglitazone at 10 μM caused about 110% enhancement in the FGF-2 alone. Pioglitazone, another PPAR- γ ligand, had a similar enhancing effect on the FGF2-stimulated VEGF release (data not shown).

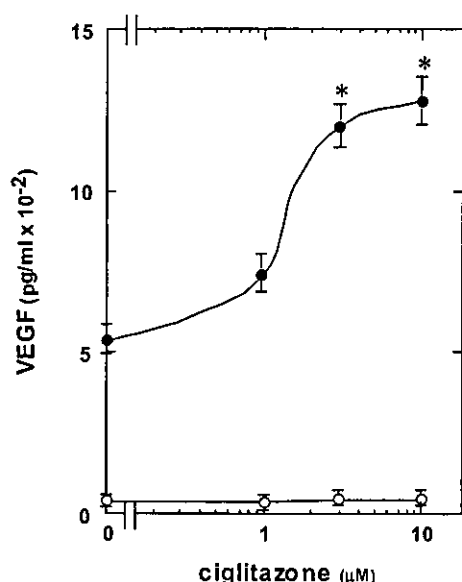


Fig. 1. Effect of ciglitazone on FGF-2-stimulated VEGF release in MC3T3-E1 cells. The cultured cells were pretreated with various doses of ciglitazone for 8 h, and then stimulated by 30 ng/ml FGF-2 (closed circle) or vehicle (open circle) for 24 h. Each value represents the mean \pm SEM of triplicate determinations. Similar results were obtained with two additional and different cell preparations. * $p < 0.05$, compared to the value of FGF-2 alone.

Table 1
Effect of GW9662 on the enhancement by ciglitazone of the FGF-2-stimulated VEGF release in MC3T3-E1 cells

GW9662	Ciglitazone	FGF-2	VEGF (pg/ml)
-	-	-	23 \pm 10
-	-	+	565 \pm 51
-	+	-	45 \pm 10
-	+	+	1170 \pm 85*
+	-	-	25 \pm 10
+	-	+	523 \pm 67
+	+	-	20 \pm 10
+	+	+	727 \pm 49**

The cultured cells were pretreated with 20 μM GW9662 or vehicle for 60 min and then incubated by 3 μM ciglitazone for 8 h. The cells were stimulated by 30 ng/ml FGF-2 or vehicle for 24 h. Each value represents the mean \pm SEM of triplicate determinations. Similar results were obtained with two additional and different cell preparations.

* $p < 0.05$, compared to the value of FGF-2 alone.

** $p < 0.05$, compared to the value of FGF-2 with ciglitazone pretreatment.

Effect of GW9662 on the enhancement by ciglitazone of FGF-2-stimulated VEGF release in MC3T3-E1 cells

To investigate whether the amplifying effect of ciglitazone or pioglitazone on FGF-2-induced VEGF release is mediated through PPAR- γ in MC3T3-E1 cells, we examined the effect of GW9662, a highly specific antagonist of PPAR- γ [22], on the enhancement by ciglitazone. GW9662, which alone hardly affected the basal level of VEGF or the FGF-2-stimulated VEGF release, significantly reduced the enhancement by ciglitazone of FGF-2-induced VEGF release (Table 1). The pioglitazone-enhanced VEGF release was suppressed by GW9662 as well as ciglitazone (data not shown).

Effects of ciglitazone on the phosphorylation of p44/p42 MAP kinase and SAPK/JNK induced by FGF-2 in MC3T3-E1 cells

We have previously shown that FGF-2 stimulates VEGF release at least in part via p44/p42 MAP kinase and SAPK/JNK in osteoblast-like MC3T3-E1 cells [15,16]. In order to investigate whether PPAR- γ -effect on the FGF-2-stimulated VEGF release is mediated

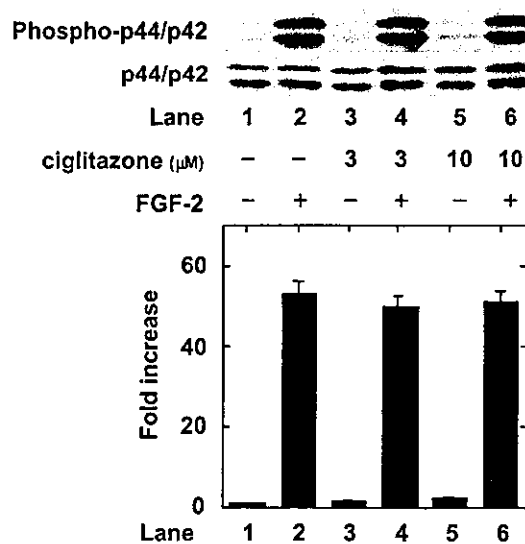


Fig. 2. Effect of ciglitazone on the phosphorylation of p44/p42 MAP kinase induced by FGF-2 in MC3T3-E1 cells. The cultured cells were pretreated with the indicated doses of ciglitazone or vehicle for 8 h, and then stimulated by 30 ng/ml FGF-2 or vehicle for 20 min. The extracts of cells were subjected to SDS-PAGE with subsequent Western blotting analysis with antibodies against phospho-specific p44/p42 MAP kinase or p44/p42 MAP kinase. The histogram shows quantitative representations of the levels of FGF-2-induced phosphorylation obtained from laser densitometric analysis of three independent experiments. Each value represents the mean \pm SEM of triplicate determinations. Similar results were obtained with two additional and different cell preparations.