

# 増殖因子とその受容体—PDGF, TGF- $\beta$ —

小林一貴・横手幸太郎・齋藤 康

(千葉大学医学部附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科)

## 1. 増殖因子とは

ヒトの身体は、数十兆の細胞が適切に配置して組織を構築し、協調しあいながら特化して生理機能を発揮している。そのためには、多種多様に分化した細胞の数のバランスが適切に制御される必要があり、このプロセスに重要な役割を果たしている物質群の一つが細胞増殖因子(以下、増殖因子)である。増殖因子とは、文字通り細胞の増殖を促進するペプチドであり、単なる栄養物でないものを指す。

代表的な増殖因子として知られる血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor, 以下PDGF)は、A鎖(PDGF-A), B鎖(PDGF-B)と呼ばれる2種類のポリペプチドからなる二量体分

子として、1979年に初めて精製された<sup>1)</sup>。その後20年を経て、最近、PDGF-C, PDGF-Dという新しい分子が発見された<sup>2)</sup>。現在、PDGFには、AA, AB, BB, CC, DDという5種類の二量体アイソフォームが確認されている。これらは、主として間葉系細胞の表面に発現する2種類のPDGF受容体( $\alpha$ 受容体と $\beta$ 受容体)と特異的に結合する(図1)。PDGF受容体はその細胞内にチロシンキナーゼ活性を有し、PDGFとの結合による二量体化を経て、その活性が上昇する。そして種々の細胞内シグナル分子をチロシンリン酸化により活性化させ、主にRas-MAPキナーゼ経路やPI3キナーゼ経路を通じて遺伝子発現や細胞骨格の変化をもたらし、細胞の増殖や遊走を刺激すると考えられている。

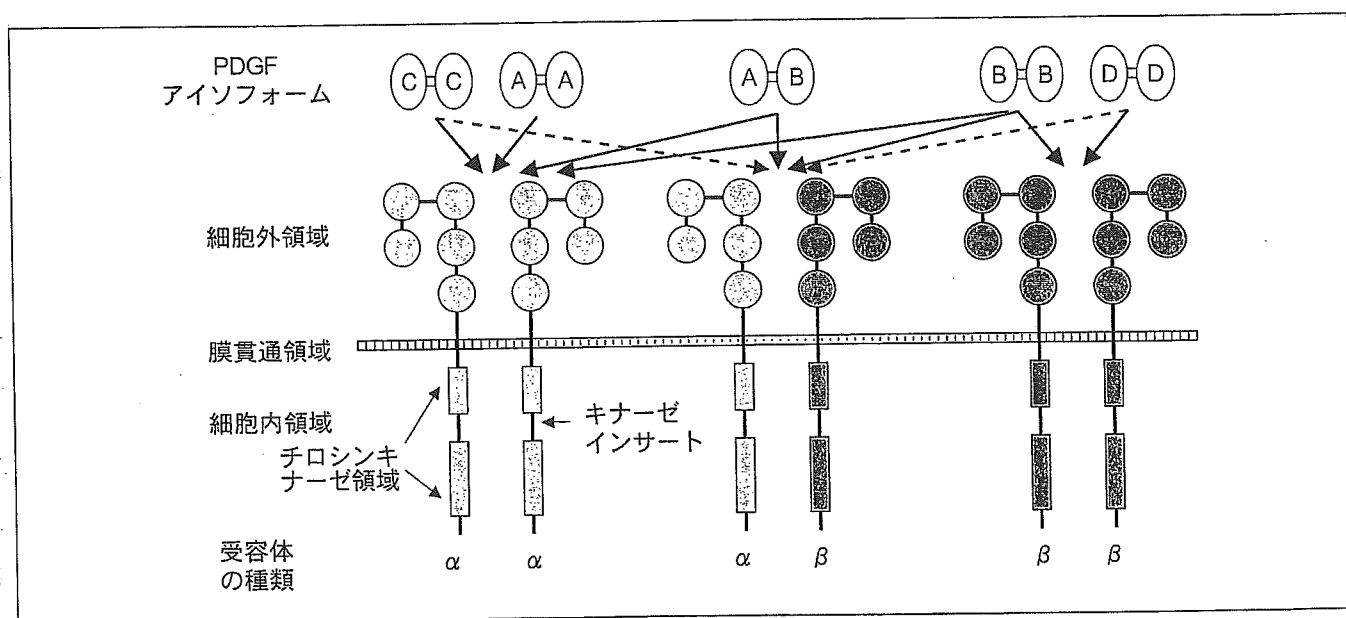


図1 5種類のPDGFアイソフォームとPDGF $\alpha$ ,  $\beta$ 受容体の構造

PDGF $\alpha$ ,  $\beta$ 受容体は5つの免疫グロブリンドメインからなる細胞外領域と、細胞内領域にはインサートにより分断されたキナーゼドメインを有し、ホモないしヘテロ二量体を形成する。実線は、それぞれのPDGFアイソフォームと結合し、活性化される受容体二量体の組み合わせを示す。PDGF-CCおよびDDは破線で示すヘテロ二量体をも活性化しうると報告されているが、その生物学的意義は不明である。(文献2)より改変引用)

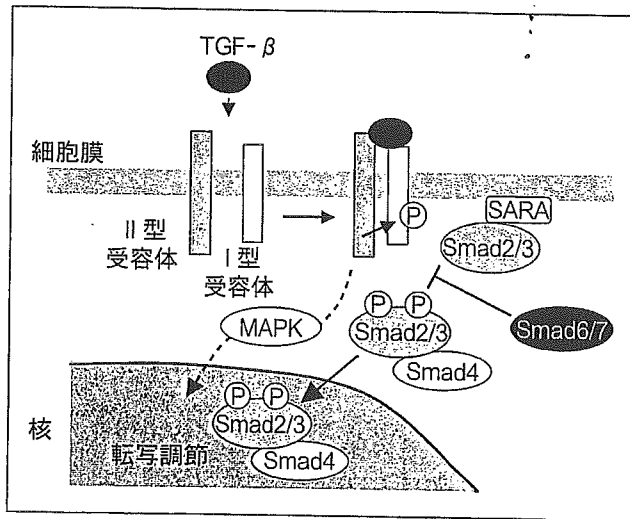


図2 TGF- $\beta$ による細胞内シグナル伝達

TGF- $\beta$ が受容体に結合すると、I型受容体とII型受容体の会合が起こり、II型受容体がI型受容体の細胞膜貫通部直下をリン酸化する。これにより活性化されたI型受容体は特異的SmadであるSmad2およびSmad3をリン酸化し、これらは共有型SmadであるSmad4と複合体を結合する。Smad複合体は細胞質から核へと移行し、核内で他の転写因子と共同して標的遺伝子の発現を誘導する。一方、Smad6、Smad7はこれらのシグナルを抑制することから、抑制型Smadと呼ばれる。また、TGF- $\beta$ はSmad分子とは別にある種のMAPキナーゼ(MAPK)の活性化をもたらすことも報告されている。

TGF- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ )は、そもそもその名の通り、ある培養条件下で細胞をトランスフォームすなわち形質変換/癌化させる因子として1983年に血小板などから精製された。しかし、その後の研究から、この形質変換はTGF- $\beta$ によって発現が変化する他の増殖因子などを介した間接作用であること、TGF- $\beta$ の本質的な作用は逆に強力な細胞増殖抑制と細胞外マトリクス産生であることが明らかとなった<sup>3)</sup>。TGF- $\beta$ には、I型およびII型と名付けられた2種類の受容体があり、いずれも細胞内にセリン・スレオニンキナーゼ活性を有する。図2に示すように、TGF- $\beta$ との結合により活性化された受容体は、Smadと呼ばれる細胞内シグナル分子をセリン・スレオニンリン酸化する。自身が転写因子であるSmad分子は核内へと移行し、各種遺伝子の発現を調節し、増殖抑制作用、マトリクス産生作用などをもたらすと考えられている<sup>4)</sup>。TGF- $\beta$ には、骨形成にかかわるBMP(bone morphogenic protein)や細胞の分化に重要なアクチビンな

ど類似した構造をもつ仲間があり、これらは合わせてTGF- $\beta$ スーパーファミリーと呼ばれている。

## II. PDGF, TGF- $\beta$ と動脈硬化

1976年、Russel Rossらは血管平滑筋細胞の増殖にPDGFが重要であることを明らかにした。PDGFが精製される3年前のことである。彼らは、何らかの原因により血管内皮細胞が傷害を受けて剝離した箇所に血小板血栓が付着し、ここから放出されたPDGFに反応して血管壁中膜の平滑筋細胞が内膜へと遊走、増殖を重ねて肥厚内膜を形成することが動脈硬化の本質であると提唱した<sup>5)</sup>。動脈硬化の古典的な学説となった「傷害反応仮説」である。この考え方は、経皮冠動脈形成術(percutaneous transluminal intervention: PCI)後にみられる再狭窄病変形成機序の説明として現在も受け継がれている。一方、高脂血症に起因する粥状動脈硬化では、内皮細胞が剝離せずとも内膜肥厚をもたらされること、流血中の単球に由来する泡沫化マクロファージが主体であること、さらに不安定プラークとその破綻(unstable plaque and its rupture)の概念などが確立され<sup>6)</sup>、PDGFの占める重要性は相対的に小さくなった感がある。ところが最近、高コレステロール血症患者の流血中単球でPDGF-A, Bの発現が増加していることや<sup>7)</sup>、PDGF $\beta$ 受容体に対する抗体がApoEノックアウトマウスの動脈硬化病変形成を軽減すること、LRP1(LDL receptor-related protein 1)ノックアウトマウスの動脈硬化にPDGFシグナルが重要であることなどが報告され<sup>8,9)</sup>、新たな注目を集めている。

TGF- $\beta$ と動脈硬化とのかかわりについても、これまで数多くの研究がなされてきた。表1に示すように、TGF- $\beta$ が動脈硬化を促進するか抑制的に働くかは過去の報告が相半ばしている。近年、T細胞特異的にTGF- $\beta$ シグナルを抑制したマウスモデルなどの成績から、粥状動脈硬化病変の形成に対してはTGF- $\beta$ がこれを抑制するとの考え方が主流となっている<sup>22)</sup>。一方、内皮傷害に伴う再狭窄モデルでは、主としてTGF- $\beta$ の病変促進性が示唆されている。興味深いことに、

表1 動脈硬化における TGF- $\beta$  の役割を論じた主な研究報告

抑制する	促進する
<ul style="list-style-type: none"> <li>重症冠疾患では血中 TGF-<math>\beta</math> が低値である<sup>10,11)</sup></li> <li>タモキシフェンは TGF-<math>\beta</math> の活性化を通じて冠動脈病変を抑制する<sup>12,13)</sup></li> <li>中和抗体や可溶性 II 型受容体による TGF-<math>\beta</math> の抑制は不安定プラーク様動脈病変を生じる<sup>14,15)</sup></li> <li>TGF-<math>\beta</math> は平滑筋細胞の増殖を抑制する<sup>16~18)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TGF-<math>\beta</math> の過剰発現は新生内膜形成を増強する<sup>19,20)</sup></li> <li>TGF-<math>\beta</math> を抑制する新生内膜の形成が抑制される<sup>21,22)</sup></li> </ul>

TGF- $\beta$  の主要シグナル分子である Smad3 のノックアウトマウスでは、内皮傷害に対する新生内膜の形成が著しく増強する (Kobayashi ら未発表データ)。すなわち、動脈硬化巣における TGF- $\beta$  の作用は、TGF- $\beta$  とその受容体、シグナル分子の発現にも関連して、複雑に制御されている可能性がある。

### III. 糖尿病にみられる動脈硬化と増殖因子の役割

糖尿病患者に心血管障害の発症率や PCI 後の再狭窄の発症頻度が高く、心イベントを生じた後の生命予後も悪いことが知られている。しかし、その原因についてはいまだ十分には解明されていない。

PDGF や TGF- $\beta$  は糖尿病に合併する動脈硬化の形成にどのように関与するのだろうか。培養細胞を用いた検討から、ヒトの血管内皮細胞やマクロファージ、そしてラットやウサギの平滑筋細胞において、高血糖が PDGF $\beta$  受容体の発現を増強させることが示されている<sup>23,24)</sup>。また、2型糖尿病モデルラットの中膜(平滑筋細胞)では、やはり  $\beta$  受容体の発現が増加している<sup>25)</sup>。さらに、糖尿病血管障害に関連するさまざまな液性因子、例えばアンジオテンシン II<sup>26)</sup>、エンドセリン<sup>27)</sup>、炎症性サイトカイン<sup>28)</sup>の数々、終末糖化産物 (advanced glycation end-products: AGE)<sup>29)</sup>などが、PDGF の産生を刺激することも知られている。このほか、高血糖下でプロテインキナーゼ C や低分子量 G 蛋白 Rho の活性化を通じて血管壁での発現が増えるオステオポンチンという蛋白質は、PDGF による平滑筋細胞の増殖をさらに増強させる働きをもつ<sup>30)</sup>。このように糖尿病状態は、直接的あるいは間接的に血管壁での PDGF

シグナル増強を招き、動脈硬化病変の形成に寄与すると考えられる。

PDGF 受容体キナーゼの阻害剤であり慢性骨髄性白血病の治療薬として臨床応用もされているイマチニブ (imatinib, 商品名グリベック) が、糖尿病にした ApoE ノックアウトマウスの大動脈粥状硬化病変を有意に抑制することが最近報告された<sup>32)</sup>。イマチニブの投与は、単球遊走因子である MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) やマトリクス産生因子 CTGF (connective tissue growth factor) の発現も血管壁において低下させることから、糖尿病血管壁では PDGF が多彩な作用を通じて動脈硬化病変の形成に携わることが示唆される。

一方、TGF- $\beta$  も糖尿病・高血糖によりその発現を増やすことが幾つかの臓器ならびに細胞レベルの検討から明らかとなっている。特に腎糸球体では、高血糖に伴うプロテインキナーゼ C の活性化を通じて TGF- $\beta$  発現が上昇し、マトリクスの沈着を促す結果、腎症の硬化性変化を進展させると考えられている。動脈壁においては、糖尿病が TGF $\beta$  受容体の発現上昇をもたらすことが確認されており、その結果、フィブロネクチンなどのマトリクス産生が増加する。これら一連の変化は、糖尿病患者でしばしば認められる“びまん性に硬化した動脈壁”の形成を考えるうえで興味深い。ただし、これまで報告されている 1 型、2 型糖尿病患者の血中 TGF- $\beta$  濃度については必ずしも一定の傾向がみられず、また TGF- $\beta$  には内皮機能を保護し、プラークを安定化させる働きもあることなどから、糖尿病の動脈硬化における TGF- $\beta$  の役割は病変の進展度に応じて異なる可能性がある。

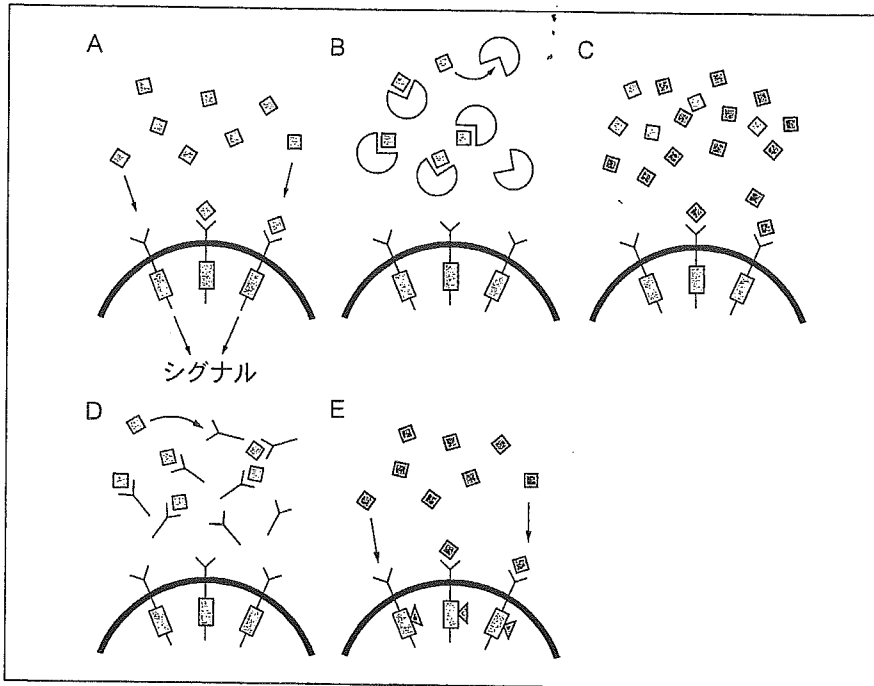


図3 増殖因子に対するさまざまな拮抗剤

A: 増殖因子が正常に働く場合に比べ、  
 B: 増殖因子に対する中和剤, C: 増殖因子受容体への結合に競合する薬剤,  
 D: シグナルを伝達しない可溶性の増殖因子受容体が存在すると、増殖因子は受容体と結合できない。  
 E: 受容体の細胞内ドメインに作用してシグナル伝達を阻害する拮抗剤も可能である。(文献 32)より改変引用)

#### IV. 増殖因子を標的とした治療の可能性

現在、増殖因子やその受容体の発現を抑制する薬剤、シグナル伝達を抑制する方法などが盛んに研究されている。図3に示すような作用機序の拮抗剤は、各種増殖因子に対して応用が可能であり、糖尿病に伴う動脈硬化の新しい治療薬となる可能性をはらんでいる。図3のAは、増殖因子が受容体に結合する結果、増殖シグナルが伝達される通常の状態を示している。これに対してBでは、増殖因子に何らかの物質が結合した結果、増殖因子が受容体と結合できなくなる。Cでは受容体に結合する物質が増殖因子の受容体への結合と競合し、増殖因子が受容体に結合できない。Dでは細胞内にシグナルを伝えない受容体が大量に存在するため、増殖因子はこちらの方に結合してしまい、細胞膜表面の受容体には結合できなくなる。さらにEでは増殖因子と受容体の結合は正常に起きるが、下流へのシグナル伝達が阻害されている。特に、C, D, Eについては増殖因子拮抗剤の有力な候補がすでに現われており、前述のPDGF受容体キナーゼ阻害剤イマチニブの作用機序はEに該当する。

増殖因子は病変部だけでなく全身の正常細胞に作用しうるため、糖尿病患者の動脈硬化治療を目的にこれら阻害剤薬を臨床応用するためには、全

身投与に伴う副作用の懸念を乗り越える必要がある。すでにPCI後の再狭窄予防のために世界的に使用されている薬剤溶出ステント(drug-eluting stent)などは薬物を局所に限定して投与できることから有望なデバイスとなろう。

#### 文献

- 1) Heldin C-H et al: Signal transduction via platelet-derived growth factor receptors. *Biochim Biophys Acta* 1378: F 79-F 113, 1998
- 2) Fredriksson L et al: Novel PDGF family members: PDGF-C and PDGF-D. *Cytokine Growth Factor Rev* 15: 197-204, 2004
- 3) Roberts AB et al: The transforming growth factor- $\beta$ s. In *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol 95, Peptide Growth Factors and Their Receptors, part I (Sporn MB & Roberts AB eds), Springer-Verlag, Berlin, pp 419-472, 1990
- 4) Miyazono K et al: TGF- $\beta$  signaling by Smad proteins. *Adv Immunol* 75: 115-157, 2000
- 5) Ross R et al: The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 295: 369-377, 420-425, 1976
- 6) Libby P et al: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105: 1135-1143, 2002
- 7) Billet MA et al: Increased expression of genes for platelet-derived growth factor in circulating mononuclear cells of hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16: 399-406, 1996
- 8) Sano H et al: Functional blockade of platelet-derived growth factor receptor-beta but not of

- receptor- $\alpha$  prevents vascular smooth muscle cell accumulation in fibrous cap lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 103:2955-2960, 2001
- 9) Boucher P et al: LRP: role in vascular wall integrity and protection from atherosclerosis. *Science* 300:329-332, 2003
  - 10) Grainger DJ et al: The serum concentration of active transforming growth factor- $\beta$  is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nat Med* 1:74-79, 1995
  - 11) Stefoni S et al: Low TGF- $\beta$  serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients. *Kidney Int* 61:324-335, 2002
  - 12) McDonald CC et al: Cardiac and vascular morbidity in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer in a randomised trial: The Scottish Cancer Trials Breast Group. *BMJ* 311:977-980, 1995
  - 13) Grainger DJ et al: Tamoxifen elevates transforming growth factor- $\beta$  and suppresses diet-induced formation of lipid lesions in mouse aorta. *Nat Med* 1:1067-1073, 1995
  - 14) Mallat Z et al: Inhibition of transforming growth factor- $\beta$  signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice. *Circ Res* 89:930-934, 2001
  - 15) Lutgens E, Gijbels M, Smook M et al: Transforming growth factor- $\beta$  mediates balance between inflammation and fibrosis during plaque progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:975-982, 2002
  - 16) McCaffrey TA et al: Genomic instability in the type II TGF- $\beta$ 1 receptor gene in atherosclerotic and restenotic vascular cells. *J Clin Invest* 100:2182-2188, 1997
  - 17) McCaffrey TA et al: The expression of TGF- $\beta$  receptors in human atherosclerosis: evidence for acquired resistance to apoptosis due to receptor imbalance. *J Mol Cell Cardiol* 31:1627-1642, 1999
  - 18) Kanzaki T et al: In vivo effect of TGF- $\beta$ 1. Enhanced intimal thickening by administration of TGF- $\beta$ 1 in rabbit arteries injured with a balloon catheter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1951-1957, 1995
  - 19) Nabel EG et al: Direct transfer of transforming growth factor  $\beta$ 1 gene into arteries stimulates fibrocellular hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:10759-10763, 1993
  - 20) Schulick AH et al: Overexpression of transforming growth factor  $\beta$ 1 in arterial endothelium causes hyperplasia, apoptosis, and cartilaginous metaplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:6983-6988, 1998
  - 21) Yamamoto K et al: Ribozyme oligonucleotides against transforming growth factor- $\beta$  inhibited neointimal formation after vascular injury in rat model: potential application of ribozyme strategy to treat cardiovascular disease. *Circulation* 102:1308-1314, 2000
  - 22) Robertson AK et al: Disruption of TGF- $\beta$  signaling in T cells accelerates atherosclerosis. *J Clin Invest* 112:1342-1350, 2003
  - 23) Okuda Y et al: Increased production of PDGF by angiotensin and high glucose in human vascular endothelium. *Life Sci* 59:1455-1461, 1996
  - 24) Inaba T et al: Enhanced expression of platelet-derived growth factor- $\beta$  receptor by high glucose. Involvement of platelet-derived growth factor in diabetic angiopathy. *Diabetes* 45:507-512, 1996
  - 25) Tamura K et al: Increased atherogenesis in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats before the onset of diabetes mellitus: association with overexpression of PDGF  $\beta$ -receptors in aortic smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 149:351-358, 2000
  - 26) Deguchi J et al: Angiotensin II stimulates platelet-derived growth factor-B chain expression in newborn rat vascular smooth muscle cells and neointimal cells through Ras, extracellular signal-regulated protein kinase, and c-jun N-terminal protein kinase mechanism. *Circ Res* 85:565-574, 1999
  - 27) Jaffer FE et al: Endothelin stimulates PDGF secretion in cultured human mesangial cells. *Kidney Int* 38:1193-1198, 1990
  - 28) Silver BJ et al: Platelet-derived growth factor synthesis in mesangial cells: induction by multiple peptide mitogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:1056-1060, 1989
  - 29) Doi T et al: Receptor-specific increase in extracellular matrix production in mouse mesangial cells by advanced glycosylation end products is mediated via platelet-derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:2873-2877, 1992
  - 30) Takemoto M et al: Enhanced expression of osteopontin in human diabetic artery and analysis of its functional role in accelerated atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:624-628, 2000
  - 31) Lassila M et al: Imatinib attenuates diabetes-associated atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:935-942, 2004
  - 32) 宮澤恵二ほか: 新細胞増殖因子のバイオロジー. 羊土社, 東京, p143, 2001

# Werner症候群

## Werner症候群とは

1904年にドイツの医師Otto Wernerにより「強皮症を伴う白内障症例」として初めて報告された常染色体劣性の遺伝性疾患である。思春期以降、さまざまな老化徴候が出現することから、代表的な早老症候群の一つに数えられている。本症は、第8染色体短腕上に存在するRecQ型DNA/RNAヘリカーゼ（WRNヘリカーゼ）のホモ接合体変異により生じる。

## 頻度

わが国におけるWerner症候群の発症頻度は100万人に1~3名の割合とされ、近親婚の多い地域に高い傾向がある。これまで全世界で少なくとも1,200症例が報告されているが、うち800例以上が日本人であり、とくにわが国に頻度の高い疾患と考えられる。一方、神奈川県的一般成人を対象とした調査では、1,000名中6名がWRN遺伝子変異をヘテロ接合体で保有していた。この数値から単純に計算すると、WRN変異をヘテロ接合体で保有する人の数は全国で70万人にのぼると考えられ、毎年20名強の赤ん坊がWRN変異をホモ接合体に保有して（つまり発症のリスクを抱えて）生まれてくることになる。

## 症候と病態生理

Werner症候群患者は幼児期、思春期までは健康人と区別することが難しい。思春期以降、白髪や皮膚の萎縮、角化などの症候が出現するが【図1】、実際の診断は30歳前後で白内障の出現を契機になされることが多い。Epsteinらによって記載されたWerner症候群の代表的な症候を【表1】に示す。このほか、高コレステロール血症の合併や腹部内臓脂肪の蓄積を高頻度に認める。40歳以上の症例では、しばしば足部や肘部に難治性皮膚潰瘍を生じ、ADL低下の大きな要因となる。平均寿命は47歳前後とされてきたが、近年、各種合併症治療の進歩により延長傾向にある。本症の原因であるWRNヘリカーゼの欠損はゲノムの不安定性（genomic instability）を招き、その結果として細胞老化や突然変異の発生が促進されると考えられている。しかし、インスリン抵抗性を初めとする各種代謝異常をもたらす機序については十分に解明されていない。

Werner症候群：ウェルナー症候群

### Side Memo

#### 早老症候群

老年者一般に認められる徴候が若いうちに現れるという特徴に基づき分類された雑多な疾患群である。近年、その原因遺伝子の多くが明らかになった。Werner症候群以外では、Hutchinson-Gilford（ハッチンソン-ギルフォード）症候群、Cockayne（コケイン）症候群、ataxia teleangiectasia（毛細血管拡張性運動失調）、Down（ダウン）症候群などが早老症候群に分類される。

## 診断・鑑別診断

古くは前述の臨床的特徴と常染色体劣性遺伝形式とをもって診断された。現在ではその原因遺伝子が明らかにされているため、蛋白または、ゲノムDNAレベルでWRNヘリカーゼ変異を特定することが診断の確定に必要である。四肢末梢を主体とする皮膚の硬化と萎縮は強皮性との鑑別を要するが、全般的な臨床症状の相違が診断の決め手となる。

図1 Werner症候群の症候

- ① 46歳，女性。薄く白い毛髪，薄い皮膚，口唇の皺など，老年者にみられる特徴がこの年代より現れている。
- ② 52歳，男性。薄い毛髪，曲がった腰，細い四肢など一見して実年齢より老けて見える。

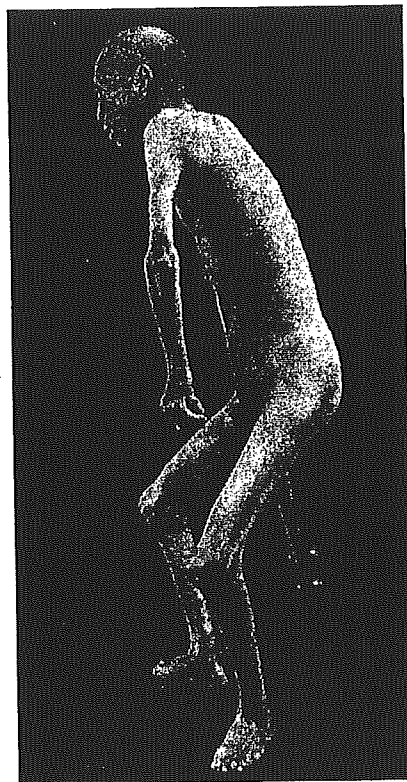


表1 Werner症候群の臨床的特徴

- ① 低身長
- ② 皮膚萎縮・角化・潰瘍
- ③ 四肢の筋・脂肪組織の萎縮
- ④ 毛髪の変化（白髪・禿頭）
- ⑤ 音声の変化（高調性嗄声）
- ⑥ 白内障
- ⑦ 骨粗鬆症
- ⑧ 耐糖能異常
- ⑨ 性腺機能低下
- ⑩ 軟部組織石灰化
- ⑪ 悪性腫瘍合併
- ⑫ 高インスリン血症

### Basic Point

### Biochemistry

#### ● 老化 (aging) とは

成熟期以後，加齢とともに各臓器の機能あるいはそれらを統合する機能が低下し，個体の恒常性を維持することが不可能となり，ついには不可逆的に死に至る過程をさす。この過程で起きるすべての現象を老化現象とよぶ。生理的な老化 (physiological aging) が著しく加速され，病的状態を引き起こす場合を病的老化 (pathological aging) とよぶことがあり，骨粗鬆症，Alzheimer病，早老症候群などが含まれる。

## 治療

本症患者の2大死因は間葉系の悪性腫瘍と動脈硬化性心血管障害である。WRN遺伝子異常に対する根本的治療法が存在しない現状では、悪性腫瘍の早期発見と動脈硬化性リスクの軽減が患者の予後向上に重要な意味をもつ。本症に合併する糖尿病は強いインスリン抵抗性を示し、しばしばコントロールに苦慮するが、通常はチアゾリジン誘導体の内服が有効である。皮膚潰瘍は通常療法に反応しづらく、状況によっては皮膚移植も考慮すべきである。

## Level up View

### ● Werner症候群とアディポサイトカイン

Werner症候群患者はインスリン抵抗性、耐糖能障害、高脂血症など、肥満者によくみられる代謝異常を呈するが、そのBMI (body mass index: 体重(kg)/身長(m<sup>2</sup>), 25以上が肥満) は22以下と見かけ上は太っていないことが多い。ところがその一方で、腹腔内内臓脂肪の蓄積を伴いやすい。近年、アディポサイトカインと総称され脂肪細胞から分泌される生理活性物質の変動が、生活習慣病の成り立ちに重要と考えられている。Werner症候群では、インスリン抵抗性を惹起するTNF (tumor necrosis factor)- $\alpha$ や抗凝固作用をもつPAI (プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター)-Iといったアディポサイトカインの血中濃度が健常者に比べて有意に高いことがわかった。このように、Werner症候群にみられる各種代謝異常の成り立ちには、特異な脂肪分布とその機能変化が関与している可能性がある。

## Self Check

Werner症候群について正しいのはどれか。

1. 常染色体優性遺伝形式をとる。
2. DNA/RNAヘリカーゼ遺伝子の変異を原因とする。
3. 毛髪の変化や白内障を示すことが多い。
4. 思春期以降、種々の老化徴候を示す。
5. 1型糖尿病を合併することが多い。

- a. (1)(2)(3)   b. (1)(2)(5)   c. (1)(4)(5)   d. (2)(3)(4)   e. (3)(4)(5)

〈横手幸太郎〉



## [ 3 ]

## インスリンと血管平滑筋細胞

横手幸太郎, 齋藤 康

千葉大学医学部附属病院糖尿病・代謝・内分泌内科

本稿では、①高インスリン血症が単独で動脈硬化のリスクとなるか、②血管平滑筋細胞のインスリン作用とインスリン抵抗性、③プロインスリンCペプチドと平滑筋細胞、という3項目を柱として、インスリンと平滑筋細胞について論じる。

これまでに行われてきた複数の臨床研究の成績から、高インスリン血症と動脈硬化性疾患との関連が示唆されている。しかし、臨床的に観察される高インスリン血症の多くはその基盤にインスリン抵抗性を有し、代償性機転によって生じると考えられる。このため、高インスリン血症が単独で動脈硬化の発症と進展に寄与するかは不明確である。筆者らは、50~65歳の15年間にわたり著しい高インスリン血症を呈したインスリノーマの男性例を経験したが、脂質や血圧値には異常を認めず、症候性の動脈硬化性疾患はなく、また頸動脈超音波検査によるIMTは左右とも0.7mm、プラークも観察されなかった。インスリノーマを対象とした過去の報告<sup>1)</sup>ならびにラット脾移植モデル<sup>2)</sup>の検討結果を考慮すると、高インスリン血症はインスリン抵抗性あるいは他のリスクファクターとの共存下でのみ動脈硬化促進的に働くことが示唆された。

動脈硬化の進みやすい病態として注目されているメタボリックシンドローム (metabolic syndrome) の成り立ちや2型糖尿病の発症に

はインスリン抵抗性が重要と考えられている。そこで、血管平滑筋細胞内のインスリンシグナルにおいても“抵抗性”を生じうるのか、またそれが動脈硬化の形成に関与するのか、臨床ならびに基礎的考察を行った。昨今、経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 後の再狭窄に対し、薬剤溶出ステントの高い有効性が示されている。ラパマイシン (シロリムス:免疫抑制剤) 溶出ステントはその先駆けであり、わが国でも用いられているが、インスリン使用糖尿病患者ではその効果が不十分であることが報告されている<sup>3)</sup>。これに対して、パクリタキセル (タキソール) という抗癌剤を用いた溶出ステントはインスリン使用糖尿病患者においても有意な抑制効果を示し話題となった<sup>4)</sup>。ラパマイシンは p70S6 キナーゼの阻害剤でありインスリンシグナルの一部のみを抑制するが増殖に重要な MAP キナーゼ経路には影響を与えない<sup>5)</sup>。これに対してパクリタキセルは、細胞分裂という“最終アウトプット”を阻害する働きを持つことが、外因性インスリンを使用する糖尿病患者の再狭窄予防効果の差異に現れている可能性がある。

一般にインスリン抵抗性は、肝や骨格筋細胞における PI3 キナーゼ経路の減弱と関連することが知られている。筆者らの成績では、血管平滑筋細胞における PI3 キナーゼ経路は MAP キナーゼ経路に対して抑制的に働く。つ

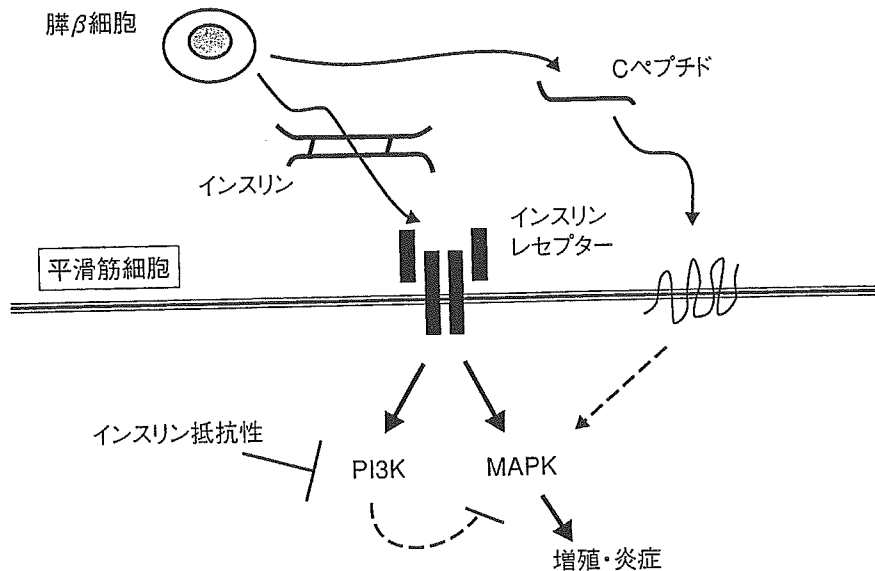


図1 血管平滑筋細胞におけるインスリン抵抗性とシグナル伝達

まり，平滑筋細胞における“インスリン抵抗性=PI3キナーゼ活性の低下”は，アポトーシスの抑制や細胞増殖，炎症の増強などをもたらし，それ自体が動脈硬化に対して促進的に働いている可能性がある。

また，これまでインスリン分泌過程の副産物と考えられてきたプロインスリン由来Cペプチドに，近年，種々の生理作用が報告されている<sup>6)</sup>が，平滑筋細胞においてはMAPキナーゼ経路を活性化し，炎症惹起性遺伝子の発現を促した。インスリン抵抗性状態や慢性腎不全などの動脈硬化が進みやすい病態において高Cペプチド血症が見られることは示唆的といえよう。

このように，血管平滑筋細胞におけるインスリン抵抗性状態がMAPキナーゼシグナルの増強をもたらして動脈硬化病変の形成に寄与し，Cペプチドがその作用を修飾するという仮説は，2型糖尿病患者の血管合併症進展の一側面を説明するものであり，これらを標的とした新しい治療法創出の可能性を示している(図1)。

#### 文献

1) Leonetti F, Iozzo P, Giaccari A, et al:

Absence of clinically overt atherosclerotic vascular disease and adverse changes in cardiovascular risk factors in 70 patients with insulinoma. *J Endocrinol Invest* 16: 875-880, 1993

2) Abe H, Bandai A, Makuuchi M, et al: Hyperinsulinaemia accelerates accumulation of cholesterol ester in aorta of rats with transplanted pancreas. *Diabetologia* 39: 1276-1283, 1996

3) Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al: Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRoLimUS-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 109: 2273-2278, 2004

4) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al: A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 350: 221-231, 2004

5) 宮澤恵二，横手幸太郎，宮園浩平：新細胞増殖因子のバイオロジー．羊土社，東京，2001

6) Wahren J: C-peptide: new findings and therapeutic implications in diabetes. *Clin Physiol Funct Imaging* 24: 180-189, 2004

## 原著論文

一般高齢者がもつアルツハイマー型認知症についての  
知識量と関連要因の検討

杉原百合子\*1, 山田裕子\*2, 武地 一\*3

## 抄録

本研究では、一般高齢者がもつアルツハイマー型認知症(Dementia of Alzheimer's type; DAT)についての知識量および認知症のイメージや自分自身が認知症になる不安感と、それらに関連する要因について検討することを目的に、京都府下の生涯学習センターの受講生188人を対象として調査を実施した。その結果、5割以上の人々がDATの周辺症状や治療薬について誤った認識をもっており、高年齢になるほど知識が低くなることが示された。また、認知症に対して「病気ではない」というイメージをもつ人が7割を超えていた。自分自身が認知症になる不安感は8割の人が、わずかあるいはそれ以上あるとしていた。今後、正しい知識や情報を提供し、認知症の正しい理解をうながし不安感を軽減させていく必要がある。認知症専門外来も啓発活動の重要な担い手となるべきであるが、認知症専門外来そのものの認知率は約3割であり、周知に向けた努力が必要であろうと考える。

**Key Words** : アルツハイマー型認知症, 知識, イメージ, 不安感, 認知症専門外来

日本認知症ケア学会誌, 4(1)9-16, 2005

## 緒言

現在、わが国にはおよそ160万人以上の認知症患者がいるといわれているが、さらに増加の一途をたどることは確実であり、多くの人々にとって自分自身あるいは家族が認知症になるということが、身近な問題になってきている。今日、アルツハイマー型認知症(Dementia of Alzheimer's type; DAT)については、医学・医療的見地から発症のメカニズムの解明や治療薬および早期診断技術の開発が、また福祉的見地から介護方法や介護サービス等の整備が、さらには社会的見地から認知症高齢者に対する見方等についての研究など、多方面から研究や対策が急速に進んでいる。しかし、それらの知見が一般の人々に周知されている

かといえばそうとも限らない現状がある。さらに、TVや書籍等のメディアにより散発的に伝えられる情報は必ずしも正しい理解につながっているとはいえず、かえって不安感を助長している可能性もある。

一方、現在認知症を本人に告知するか否かが大きな課題となりつつある。認知症の告知に対する一般の人々や介護者の態度についての研究もいくつかなされているが、その是非や理由についてはたずねたものがほとんどである<sup>1-3)</sup>。認知症の告知について検討する際、告知を受ける側である患者やその家族になる可能性をもっている一般高齢者が、認知症はどのような病気であると認識し、認知症になった際にどのような力が残され、どういった状態になると考えているのかという点について把握しておくことは、より差し迫った事態になったとき、どのような反応を生じるかを予測するうえで重要であると考えられる。

海外においては介護専門職や家族介護者および一般大衆の認知症に対する知識を評価する重要性

受付日 2004.5.11 / 受理日 2004.10.5

\*1 Yuriko Sugihara : 同志社大学ヒューマンセキュリティ研究センター

\*2 Hiroko Yamada : 同志社大学文学部

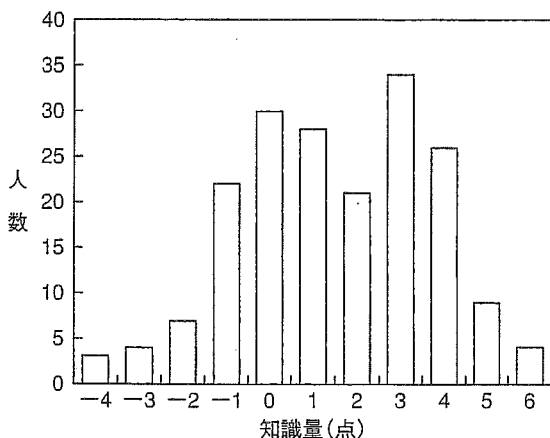
\*3 Hajime Takechi : 京都大学大学院医学研究科加齢医学

\*1 〒602-8580 京都府京都市上京区今出川烏丸東入

表1 調査対象者の基本属性

		対象者数(%)
性別	男性	126(67)
	女性	62(33)
年齢別	69歳以下	120(63.8)
	70歳以上	68(36.2)
結婚	未婚	2(1.1)
	既婚	160(85.1)
	離別・死別	26(13.8)
家族形態	独居	19(10.1)
	夫婦のみ	98(52.1)
	2・3世代同居	69(36.7)
	その他	2(1.1)
認知症介護 経験	あり	31(16.5)
	なし	157(83.5)

調査対象者 188 人の基本属性について示す。



アルツハイマー型認知症についての知識量を点数で表しその人数を示す( $n=188$ )

図1 アルツハイマー型認知症についての知識量

でも選択できることとした。

統計学的処理には SPSS10.0J を用い、2 群間の検定には  $t$  検定、 $\chi^2$  検定を行った。

## II. 結 果

調査対象者の基本属性を表1に示す。

DAT の知識量では7問が正解であるため、理論上の最高点は7点となり、最低点は-11点となる。結果は図1に示したように、最高6点、最低-4点であり、平均1.52点( $SD=2.20$ )であった。設

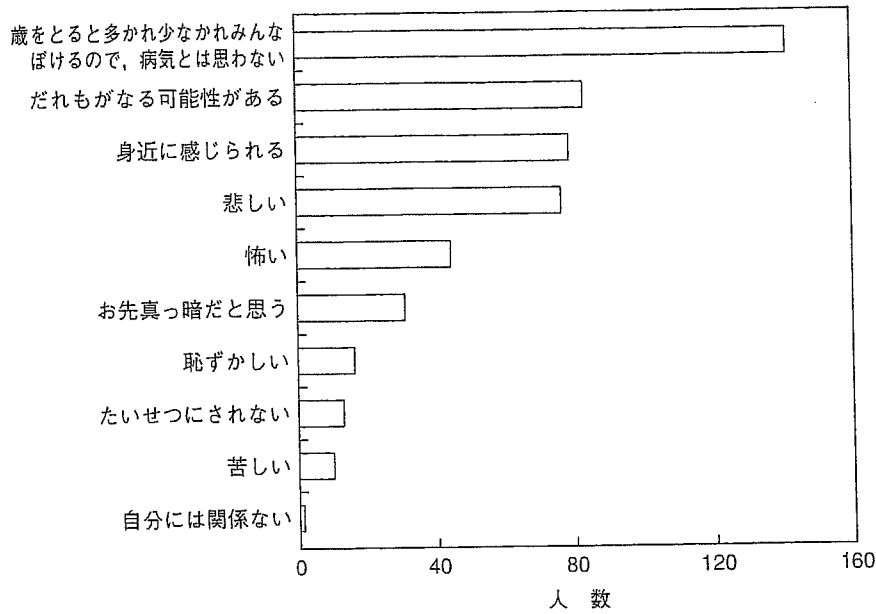
問に丸印をつけた数は1人当たり平均7.38個( $SD=2.50$ , 範囲2~13)であった。

各設問の積極的回答の正誤については、表2に示す。DATの一般的知識については、認知症の原因疾患、発症年代、原因の解明についての正解率はそれぞれ77.7%、70.7%、52.7%で、原因の解明がどの程度進んでいるのかについての認識にはばらつきがみられた。一方、老化との関連について、DATが脳の老化によりだれもがなると誤答していたのは14.4%であった。

DATの症状のなかで、中核症状についての知識では、失見当識、判断力の低下についての正解率はそれぞれ67.0%、79.8%であった。一方、DATでみられる障害が記憶障害のみであると誤答しているのは4.3%とわずかであり、早期から人格が崩壊する、同じことを何度も聞くようになると重症であると誤答していたのはそれぞれ20.2%、38.8%であった。周辺症状の知識では、もの盗られ妄想がでてくることもよくあると正解したのは48.4%であり、徘徊行動がでる場合が多いと誤答していたのは62.2%と6割を超えていた。早期の段階の行動能力についての知識では、身の回りのことがほとんどできなくなる、金銭管理は不可能、独居は不可能と誤答していた人は、それぞれ14.4%、23.4%、38.3%であった。

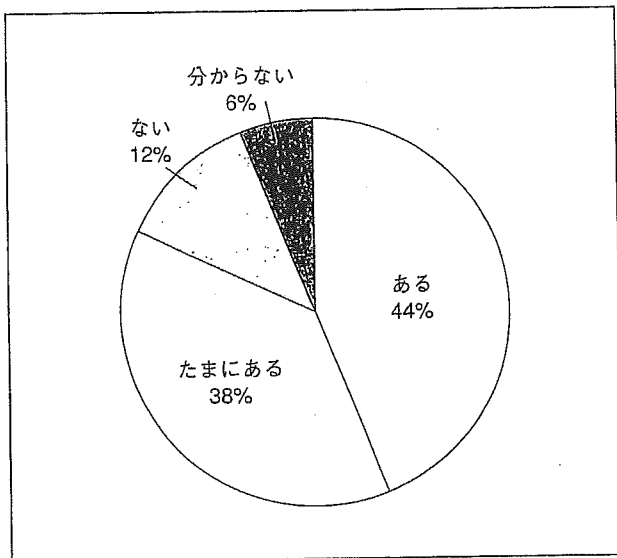
DATの治療についての知識では、治療薬の有無についての正解率は48.4%であったが、17.6%の人が現在治療法はまったくないと誤答していた。早期治療は効果がない、周囲の対応によっても問題行動は軽減しないと誤答しているのはそれぞれ20.2%、17.0%であった。

性別でDATについての知識量の差をみると、男性の平均1.4点( $SD=2.30$ )、女性の平均1.74点( $SD=1.97$ )であり、有意な差はみられなかった。設問ごとにみても、認知症の原因疾患についての設問では、女性の正解率90.3%、男性71.5%と女性の正解率が有意に高かった( $p<0.01$ )。一方、早期治療は効果がないと認識している人は男性15.9%、女性29%と女性に多かった( $p<0.05$ )。



認知症に対するイメージの各項目に丸印をつけた人数を示す。回答は複数回答可 (n=188)

図2 認知症に対するイメージ



自分自身が認知症になることへの不安感について「ある」「たまにある」「ない」「分からない」と答えた割合を示す。

図3 自分自身が認知症になることへの不安感

は33.0%であった。性別、年齢で認知に有意な差はみられなかった。

### Ⅲ. 考 察

今回の研究では、DATが自分自身あるいは家族にとって差し迫った問題となるであろう一般高齢

者が、DATについてどんな認識やイメージをもっているかを把握することを目的とした。認知症に対するイメージのなかで、「自分には関係ない」と答えた人が188人中1人のみであったことから、ほとんどの人が自分自身のこととしてとらえていることがうかがえる。

調査の結果、周辺症状についての知識が低いことが示された。周辺症状の1つとしての盗られ妄想がよくあることへの認識が低かったことは、実際にも盗られ妄想の症状に直面した介護者が、それを認知症の症状とは結びつけることができず、介護者に対する悪意と誤解したり、さらには攻撃とまで受け取ってしまうという現象例の1つの原因とも考えられる。また、徘徊行動が頻発すると認識している人が多いことについては、DATの症状のなかで徘徊行動が一般の人々の目にも触れやすい症状であることや、マスメディア等の情報において徘徊行動を強調するようなものも見受けられるため、そのような認識をもつ人が多かった可能性が考えられる。さらに、中核症状の知識でも、早期の段階から人格が崩壊すると誤って答えた人は2割にとどまったが、「同じことを何度も聞くのは重症」と誤って考えている人

あった。本間の調査では若年層を多く含むことから、あまり差し迫った問題とは考えておらず、自分自身が認知症になる不安が4割程度にとどまったものと思われる。さらに、今回の調査では本間のものより知識の正答率が高いことから、知識が増えたことにより、イメージや不安感に影響を及ぼした可能性も考えられる。この関連性の分析は今後の研究に期したい。

今後、正しい知識や、治療および対応方法についての情報を提供し、認知症の正しい理解をうながし不安感を軽減させていく必要があると思われる。これらの啓発活動を多方面から行う必要があるが、認知症専門外来も重要な担い手の1つとなるべきであろう。しかし認知症専門外来そのものの認知も浸透しているとは言い難く、今後周知に向けた努力が必要であろうと考える。

次に介護経験の有無による影響については、Wernerが行った調査によると、アルツハイマー病についての知識の低さ、とくに病気の原因や症状についての知識が低かったことが指摘されている<sup>6)</sup>が、介護者のみを対象にしており、介護していない人との比較におけるものではない。今回の調査では認知症の介護経験の有無で知識量に差はみられず、介護経験により必ずしも知識量は増えていないと考えられる。ただし、今回の調査では調査対象者である一般高齢者を、本人の申告による認知症介護経験の有無で分別したものであったので、現在あるいは過去に痴呆専門外来に通院している患者の主介護者といったような、より明確な形での認知症介護経験者への追調査が望まれる。いずれにしても、いかに介護者に必要な知識を提供していくかは重要な課題であり、そのことに患者や介護者と接する診療機関としての認知症専門外来等がどのようにかわるかも問われるであろう。認知症についての知識水準が高い介護者ほど、うつ傾向は低い不安感が高い傾向にあるというGrahamらの報告<sup>7)</sup>もあり、どの領域の知識がうつや不安につながるのかといった調査や、さらにはGrahamらも述べているように、う

つも不安も最小限にとどめ得る教育のあり方の開発が望まれる。

今回の研究では、一般高齢者がDATについてどんな認識をもっているかを把握することを目的としたが、測定方法にはさらなる検討が必要である。DieckmannらやGilleardらのスケールは、いずれも生物学的な内容の設問が多く、専門的で複雑なものであり、一般高齢者を対象に認知症についての知識を計るスケールとしてはやや不適切であると思われたので、本研究では本間の調査の設問を参考にし、DATについて重要と思われる内容の設問を加え調査を行った。しかし、今回の設問も必要十分とはいえ、改善の余地があると思われる。また設問によっては、有無のみをたずね明確に答えが出るものもあれば、その程度を含んだ設問であるため答えにあいまいさが残るものもあった。さらに、徘徊の定義や、早期の段階の独居をどの程度で不可能とみなすかによって、設問の正誤が変わる可能性もある。今後さらに検討を加えたい。

今回の調査では認知症の告知についての希望も合わせて調査したが、これらについては別稿で述べることにしたい。

認知症を患った人やその家族が病気を適切に受け止めたり、地域社会のなかで認知症の人のノーマライゼーションがはかられるためには、このような研究結果が参考にされ、より正確な知識が普及することを期待したい。

なお、本研究は日本興亜福祉財団ジェロントロジー研究助成を受け、「痴呆症の病名および予後の告知に関する研究」の一端として行った。調査にご協力いただいた、岡本民夫教授(同志社大学文学研究科社会福祉学専攻)ならびにアンケートの回答者の皆さまに深く感謝申し上げる。

#### 【文 献】

- 1) 今井幸充, 杉山美香, 北村世都: アルツハイマー病告知の現状と問題点. 老年精神医学雑誌, 11(11): 1225-1232(2000).

— これからの認知症高齢者ケア—センター方式の展開—

はじめに

センター方式が認知症の人のためのケアマネジメントツールとして本格的に使用されることになったが、認知症という病気を診療する立場から認知症ケアの新たな進歩を喜ぶと同時にセンター方式が医療との連携を今まで以上に深めるツールになることを期待している。

# センター方式の評価と 今後の課題 — 医療の立場から —

武地 — Hajime Takechi

【京都大学医学部附属病院老年内科】

私は同僚らと介護保険開始の1年前、老年内科に物忘れ外来を開設し、認知症の早期発見、早期介入に取り組んできた<sup>1)</sup>。また、院内の地域ネットワーク医療部という地域の医療・福祉施設との連携を深め患者の立場を支援するソーシャルワーク部門の立ち上げに参加した。そして、認知症の知識を一般市民に周知するため市民講座や保健所講座を行ったり、介護実務者講習の講師を務めたりしてきた。その関係から、平成16年度、京都市がセンター方式のモデル事業に全国16地域の一つとして参加する際、地域検討委員としてこの事業に参加させていただいた。地域でのセンター方式学習会や事例検討、地域および中央での報告会などを通じてその成果を見ることができた。これらの経緯を踏まえて、医療の立場からセンター方式の位置づけや可能性、課題について論じたい。

KEY

キーワード

WORDS

- ◆ 認知症の障害
- ◆ 認知症ケアの方法論
- ◆ 介護と医療の連携
- ◆ 早期からの導入
- ◆ 本人・家族の参加

間だけでその人の状態を把握することは困難な場合が多い。C-1-1「心身の情報」、D-1「できること・できないこと」、D-2「わかること・わからないこと」、D-3「生活リズム・パターン」、D-4「24時間生活変化」などの情報があれば、主治医も全体を把握した上で検査や処方適切に行うことが可能であろう。例えば「興奮や易怒性が目立つのでどうにかありませんか」と介護者が強く訴えてきた場合でもD-4シートで穏やかな時間も多いいことを確認して投薬による対処を控えたり、D-3シートで睡眠や排泄など体調面での問題が浮き彫りになれば、その点の改善に集中することができるであろう。これらはほんの一例でありセンター方式の情報が医療者の判断に役立つ場面は多いであろう。従来、介護の現場から医療への情報発信が積極的に行われることは少なかったが、今後はセンター方式というツールを媒介に連携が強化されることを期待したい。

次に、医師・看護師・薬剤師の方から多くの役立つ情報をケアスタッフに提供することも可能であろう。A-3「私の療養シート」ではその人の持つ病気や飲み薬などについて詳しい情報があればケアの現場での援助は円滑になるだろう。D-1「できること・できないこと」、D-2「わかること・わからないこと」などのシートで、神経の障害の側面から「できること・できないこと」「わかること・わからないこと」がなぜそうなのか、それは神経の障害により不可避なものなのか、今後関わりによって変化する可能性があるのかなどを検討することができるであろう。D-3シートにおいても心臓や腎臓の機能との関係で水分や食事・排泄について相談が可能であろうし、睡眠の状態や睡眠薬などの副作用としてのふらつき・転倒の有無と睡眠薬・安定剤・抗うつ剤の使用の適否について相談が可能であろう。

ただ、これらの連携において、ケアスタッフとセンター方式シートについて議論するためにはセンター方式や新しいケアの進め方に関する医療関係者への研修も必要であろう。講習の参加により認知症

ケア連携医などの資格を与える制度を創設し実質的な連携が行えるような工夫が望まれる。

## 2. 早期からの導入と本人・家族の参加について

医療機関は多くの認知症患者と家族が最初に訪れるところであり、今後、早期発見の機運が高まればその傾向はさらに顕著になるであろう。そして、この時、患者自身も自分がどのように生きてきて、今後どのように生きたいのか、自分で判断する力を持っている場合は多い。また、家族も認知症患者への対応に疲れ切ってしまった状態ではなく、むしろ、肯定的に支えてあげたいという気持ちを持っていることも多い。モデル事業におけるセンター方式の大きな成果の一つとして「家族とスタッフの対話の増加」や「家族の認知症ケアへの理解向上」が見られたが、多くの家族や本人は介護保険サービスを利用するまでにいろいろと悩んでいる。特に、施設での介護に委ねるときは大きな決断を迫られている。ローリー・ホワイトとベス・スペンサーの「高齢者のお引越ガイド」<sup>8)</sup>は家族に対してその心理的プロセスの援助者として優しく語りかけているが、家族としてももっと早い時期にセンター方式などを通じて認知症ケアを学んでいたらもっと上手く過ごせたのと思うことがあるだろう。

このように考えると、認知症のどの段階からセンター方式を利用していきべきだろうか。医療機関でセンター方式を応用していくためにはどのようにすれば良いであろうか。早期診断を受けた直後からは介護保険サービスを利用しない場合も多いが、センター方式の持つ家族教育機能なども含めてこの時点からセンター方式を利用する意味はあると思われる。しかし、誰がどのようにセンター方式を運用すべきだろうか。介護保険サービスを使わない状態でもケアマネジャーが主治医と連携してセンター方式を通じた介入を開始できるような制度的改革を行うのが理想的かもしれない。

また、大きな問題点として本人への告知の問題も





# 高齢者医療における総合的機能評価 (CGA)

武地 一

Hajime TAKECHI

京都大学大学院医学研究科加齢医学助手

## 1 はじめに

高齢期には多くの疾病と老化による機能障害の複合により、生活機能が徐々に低下し、家庭及び社会生活の上で生活範囲が狭くなったり、介護が必要になることがある。高齢者の総合的機能評価(CGA; comprehensive geriatric assessment)は、そのような状態に対して多角的に評価を行い、医師、看護師、薬剤師、リハビリスタッフなどの多職種が専門性を生かして有効な援助法を提案し実施していく考え方である。介護保険にもその基本的な考え方が組み込まれ、その意義が理解されつつある。今後、日本では後期高齢者の増加が急速に進み、総合的機能評価の重要性が認識されていくものと思われる。

## 2 CGAの成り立ち

高齢者の総合的機能評価(CGA)という概念は、1930年代イギリスの女医マジョリー・ウォーレンがその当時老人病院に長期入院していた人たちを再評価した結果、適切なりハビリや社会的支援があればかなりの高齢者が退院できることを示したことから始まった。その後1980年代以降、アメリカでどのような対象者にどのような評価を行うことにより、どのような効果が得られるか検討が行われ、その生活機能障害を改善したり、入院日数を短縮する効果がある手法として広まってきた。<sup>1)</sup> 現在、高齢化が急速に進む一方、臓器別医療で生活者としての人間像が奪われかねない日本の医療現場において、何が重要か見直す上でこの概念は不可欠である。

高齢者自身が医療サービスにどのようなことを望んでいるか英国で調査した結果がある。それによると優先順位として患者が選んだのは、①生活機能障害の改善、②QOLの改善、③介護者の負担軽減、④精神的ケアの改善、⑤高い活動性の順であり、効果ある医療が6番目、医療資源の活用は11番目、死亡率を減らすは12番目であった。<sup>2)</sup> 今日、日本の医療現場では高齢者を診療することがかなりの比重を占めるが、医療提供者に同じ調査をしたら後者の3つが優先順位の上位にあがってくることはないだろうか？ 高齢者の生活機能障害あるいはQOL(生活の質)を改善し、介護者の負担を軽減するためには医療提供者としてはどのようなアプローチが可能であろうか。高齢者はいうまでもなく、一人一人が複数の疾病を持ち、多くの種類の薬を内服している場合が多々見受けられる。そのうちどの病態を改善させることが最も本人の生活を守るために重要であるか、従来の医療モデルとは違う視点が必要となる。

## 3 ある事例をとおして

最初に、ある患者のことを例として紹介したい。82歳のその男性は、下痢や便秘を頻繁に訴え、さらに排尿障害や呼吸困難もあり、幾つもの診療科を受診するとともに時には夜間救急外来を受診していた。そして、その時々に対症療法的な処方となされていた。ある時、高熱を

の日常生活動作能力の把握と見通しにより回復期リハビリテーション病棟及び退院後の訪問看護師のアレンジを行った。高齢者は若い人に比べて回復に時間がかかるので、その時々状態に応じた急性期・回復期・慢性期の医療と、施設または在宅の福祉・介護サービスを段階的に選ぶことが大切である。<sup>39)</sup> 5つめとして、本人の生き甲斐・自負に視点を当てることにより本人の病気に取り組む前向きな姿勢を引き出した。この事例の場合、画家というやや特別な生活史があったが、本人の生き甲斐・自負をみいだすのに何も特別な職歴の持ち主である必要はない。「QOLを考えると、ある一面、他者のところを知ろうという試みでもある。面倒なことに思えるか、強い印象を受けるか、こちらのスタンスで180度変わる」と高橋は指摘している。<sup>39)</sup>

#### 4 CGAの意義と評価項目

以上、主に事例を通してCGAに必要な要素を見てきたが、CGAを行うことで具体的にどのような効果が期待されるであろうか。今までの報告では、入院回数の減少、入院日数の短縮、施設入所の減少、QOLの向上、服薬数の減少、ADL(activities of daily living; 日常生活動作)の改善、死亡率の低下などが報告されている。<sup>40)</sup> CGAで評価する側面を改めて示すと表1のような身体的、精神・心理的、社会的側面が挙げられる。IADL(instrumental ADL; 手段的ADL)やQOLなどは身体的でもあり精神・心理的でもあるが、便宜的に区切って提示した。ADLの評価シートであるバーセルインデックスや認知機能評価のための改訂版長谷川式簡易知能評価スケールのように、それぞれの評価項目に対して評価シートが存在する。<sup>41)</sup> 使いやすさや多職種、他施設との交流を考えて適切なものを選び、使い慣れることが必要である。

#### 5 CGAの対象と適用する場面

では、実際にどのような高齢者に対してCGAを行うことが有用であろうか。現在では後期高齢者とされる75歳以上の高齢者でも、一人で元気に社会生活を送っている人は少なくない。そのような高齢者すべてにCGAを行うことは、労力を考えると難しいだろう。CGAを行う最も良い適応は簡単な目安として「介護保険を使ってはどうか」とスタッフが考える高齢者であろう。介護保険の事前審査はまさにCGAである。つまり単一の、あるいは様々な複合的な要因によって何らかの手助けを行うことにより、その高齢者のADLやQOLの低下を防ぎ、向上することが期待される、あるいは援助なしでは生活を維持するのが難しいと思われる高齢者が最も良い対象となるであろう。そのような高齢者に対してどのような援助が必要であるか、多角的に検討する行為がCGAであり、そこからCGAを行う目的やゴールは自ずと見えて来るであろう。

CGAを適用する場面として介護保険関連の他に、病棟、外来、保健・予防、地域(フィール

表1 CGAで評価する項目

身体的側面
ADL(食事、入浴、トイレ動作、歩行、階段昇降など)
IADL(買い物、調理、洗濯、服薬管理、金銭管理、乗り物の利用など)
視聴覚、身体機能に影響を与えやすい合併症の有無、内服薬など
精神・心理的側面
認知機能(記憶、見当識、判断力など)
抑うつ度、意欲、QOL
社会的側面
居住形態(同居・独居、配偶者の有無など)、キーパーソン
経済状態、地域社会との交流、介護保険利用の有無
その他、介護負担度など

の目標に持っていくかも知れない。また、在宅での介護がどの程度必要かの目安にもなる。それぞれの職種が更に詳しい評価を行う場合が多いが、共通の言語として簡潔なものがあることは有用である。

## 7 CGAの実施

CGAを有効に生かすためには、評価から出てくる個々の病態への理解と対応についての熟練が必要である。認知症、転倒・筋力低下、誤嚥・低栄養、失禁、薬剤の適切な使用などが重要だが、認知症についての知識と対応は特に重要である。厚生労働省の研究会報告「2015年の高齢者介護」にまとめられているように、今後の高齢者介護では寝たきりモデルから認知症モデルへの転換が進んでいくと予想され、CGAの実施にあたってはパラダイムの変化に気がつける必要がある。認知症の場合、本人の状態や家族の状況などの個性に左右される要素が大きいので、ごく基本的なスクリーニングでも問題の所在を明らかにすることができるかもしれないが、十分な対応を行っていく上ではそれぞれの職種が更に深い評価と対応の技術を持つ必要がある。認知症の初期には内服の自己管理が難しくなる場合が多いので、薬剤師の協力も欠かすことができない。

その他の病態についても、例えば誤嚥・低栄養では言語聴覚士や耳鼻科医の協力による嚥下機能の評価やリハビリ、栄養士や薬剤師、消化器内科医の協力による食事、内服の工夫や胃ろうの検討などが欠かせない。失禁についても泌尿器科医や看護師の協力や技術、高齢者医療・介護に携わるすべてのスタッフが切迫性、溢流性、機能性、腹圧性失禁などの区別と基本的対応に関する知識を持つ必要がある。さらにこれらの実施が、高齢者やその家族の望みや本来持つ力を生かす形で行われるにはソーシャルワーク的視点も欠かせない。CGAはその名前(assessment)の通り評価が重要だが、評価の結果を確実に生かせる形での実施が行われることが、CGAを意義あるものとするといっても過言ではない。

## 8 結語にかえて

CGAを行うためには、常にそれぞれの専門職がいる必要はないし、30分～1時間程度(あるいはそれ以上)かかるアセスメントをすべて行う必要もない。しかし、それに関わるスタッフとしてはある期間、それぞれの専門職と共同作業を行って、お互いの専門性と果たす役割を知り、それぞれの評価項目の持つ意味を十分知ることが必要である。CGAは分かりにくく、とらえどころのない手法かもしれない。逆に言うとCGAを役立てるためには、明確な実体が見えにくいCGAの意義を理解し運営していく専門知識と目的意識が大切である。今後の高齢者医療のなかで、CGAが望ましい形で更に発展し浸透していくことを期待している。

### 文 献

- 1) a) 小澤利男, 日本医師会雑誌, 127, 1820(2002); b) 西永正典, 日老医誌, 37, 859(2000).
- 2) 小澤利男ほか, "高齢者の生活機能評価ガイド," 医歯薬出版, 東京, 1999, p. 9.
- 3) a) 山田裕子, 武地 一, 治療学, 38, 803(2004); b) 高橋龍太郎, 日本内科学会雑誌, 93, 2501(2004).
- 4) 鳥羽研二, 日本医師会雑誌, 127, 1823(2002).
- 5) a) 西永正典, 中原賢一, *Geriatric Med.*, 36, 586(1998); b) Yamada Y., Ikegami N., *Geriatr. Gerontol. Int.*, 3, 236(2003); c) 松林公蔵, 日本医師会雑誌, 127, 1860(2002).
- 6) 武地 一, 日老医誌, 41, 153(2004).

implications of the change of each of these two parameters in older subjects without cardiovascular disease, it can be hypothesized that exercise training improves functional cardiovascular capacity and vagal/sympathetic balance and that this effect is proportional to an improvement in lung ventilation. Future researches should investigate the significance of this correlation.

Francesco Giallauria, MD  
Domenico Del Forno, PhD  
Francesco Pilerci, MD  
Anna De Lorenzo, MD  
Athanasio Manakos, MD  
Rosa Lucci, MD  
Carlo Vigorito, MD  
Department of Clinical Medicine  
Cardiovascular and Immunological Science  
University of Naples Federico II  
Naples, Italy

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank Mr. Mario Aurino for his technical support in the collection of ergospirometric data.

**Financial Support:** Francesco Giallauria, Domenico Del Forno, Francesco Pilerci, Anna De Lorenzo, Athanasio Manakos, Rosa Lucci, and Carlo Vigorito report that they have not received any financial support for this paper.

**Author Contributions:** Francesco Giallauria and Carlo Vigorito: study concept and design, analysis and interpretation of data, preparation of manuscript. Domenico Del Forno and Rosa Lucci: analysis and interpretation of data. Francesco Pilerci, Anna De Lorenzo, and Athanasio Manakos: acquisition of data.

#### REFERENCES

1. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH et al. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality. *Circulation* 2001;104:1911-1916.
2. Messinger-Rapport B, Pothier Snader CE, Blackstone EH et al. Value of exercise capacity and heart rate recovery in older people. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:63-68.
3. Marchionni N, Fattoroli F, Fumagalli S et al. Improved exercise tolerance and quality of life with cardiac rehabilitation of older patients after myocardial infarction: Results of a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003;107:2201-2206. Epub 2003, April 21.
4. Imai K, Sato H, Hori M et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1529-1535.
5. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:878-883.
6. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH et al. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000;132:552-555.
7. Ades PA. Medical progress. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001;345:892-902.
8. Myers J, Prakash M, Froelicher V et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793-801.
9. Lucini D, Milani RV, Costantino G et al. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on autonomic regulation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2002;143:977-983.
10. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E et al. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am Heart J* 2002;143:418-426.

#### ETIDRONATE AMELIORATES PAINFUL SOFT-TISSUE CALCIFICATION IN WERNER SYNDROME

*To the Editor:* Bisphosphonates, chemical compounds widely used as antiosteoporotic agents, were originally brought into clinical practice to treat ectopic calcification.<sup>1</sup> Their application for this purpose has been almost forgotten because the therapeutic dose may also affect normal bone formation. Here, we report that etidronate, a first-generation bisphosphonate, ameliorated soft-tissue calcification and improved performance in a patient with progeroid Werner syndrome without apparent adverse effects.

A 47-year-old woman visited our hospital because of intolerable pain in the left knuckle, bilateral elbows, and ankles. She had graying and loss of hair, peripheral soft tissue atrophy, a skin ulcer on the right ankle, marked insulin resistance, and a history of cataract at the age of 30. Werner syndrome was suspected; peripheral blood deoxyribonucleic acid (DNA) analysis confirmed homozygous type 4 mutations in the causative WRN helicase gene.<sup>2</sup>

Pain in the left knuckle was due to a hard subcutaneous nodule (Figure 1, left panel), which turned out to be an ectopic calcification (Figure 1, middle panel). Similar calcification was also found in the elbows and Achilles tendons; all of them coincided with the positions of pain. Her hands, elbows, and left ankle were free of ulcers. X-rays of the lumbar and thoracic spines showed no sign of osteoporosis. Serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, and parathyroid hormone were in the normal range.

The patient could hardly clench her left fist or walk more than 1 m because of pain in the knuckle and ankles. Etidronate at a dose of 20 mg/kg per day was started orally in an attempt to suppress the ectopic calcification.

Clinical symptoms improved dramatically after 3 months of treatment. She was now able to walk for more than 6 m, was free of pain in the elbows, and felt remarkably less pain in her knuckle. The size of the nodule became smaller (Figure 1, right panel), indicating the effectiveness of etidronate in reversing calcification. No adverse effects were described at this point, but etidronate was stopped to avoid possible inhibition of bone formation.

Bisphosphonates, first synthesized in the 1860s, was originally used in industry to prevent scaling or precipitation of calcium carbonate.<sup>1</sup> Their biological effect of inhibiting ectopic calcification in vivo, as inspired by the structural similarity to inorganic pyrophosphate, was initially reported in 1968,<sup>3</sup> but clinical use of bisphosphonates for this purpose has not developed further, because they also interfere with mineralization of normal bone. Instead, they are now established as drugs against osteoporosis because of their property of preventing bone resorption when given at lower doses.

Werner syndrome, an autosomal recessively inherited progeroid disorder caused by homologous mutations in a RecQ family DNA helicase, often accompanies soft-tissue calcification for unknown reasons.<sup>4,5</sup> It can be asymptomatic but often results in severe pain and may promote skin ulcer formation. These symptoms limit patients' daily activity, threaten their quality of life, and facilitate development of overt diabetes mellitus due to inactivity on the base of insulin resistance.