

臨床医学の展望

老年医学

東京大学大学院医学系研究科加齢医学

教授

大内 尉 義

緒言

わが国の平均寿命はさらに延長し、男性七八・三六歳、女性八五・三三歳に達し(厚生労働省、二〇〇三年)、また六五歳以上の高齢人口はすでに一九・四%を超え、日本の高齢化はさらに進行している。このような人口の高齢化に対し、社会が変革を迫られていることはいうまでもないが、現実の対応は医療現場を含めて混乱している。老年医学においては臓器別の縦割り医学のコンセプトでは十分な解決策を提示できない場合が多い。しかし、最近のわが国の大病院、特に大学病院では臓器別、分野別の縦割りがさらに進んでおり、このような構造の中では、高齢社会に寄与する医療モデルを提示することは困難である。もちろん、臓器別の医学の進歩は重要

であるが、このような目的のためには、病人だ人間を単に疾病の治療という視点で捉えるのではなく、その人の置かれた社会環境、経済状態などを勘案し、どのようにすれば幸せな自立した生活が送れるか、ということを経合的に捉える全人的なアプローチがきわめて重要である。

本稿では、このような考え方を基礎として、老年医学的立場から、高齢者の機能評価の臨床応用、高齢者の薬物療法、高齢者の退院支援などの横断的な研究分野の進歩と、それを支える循環器・消化器・呼吸器などの臓器別の疾患、骨粗鬆症、痴呆などの老年疾患について二〇〇四年一年間の進歩をまとめて紹介する。本展望によって老年医学への理解がさらに深まることを期待したい。

二〇〇五年の老年学会、老年医学会の学術

集会についても触れておきたい。老年医学における最近の進歩を集約し、明日の高齢者医療を築いていく目的で、第四七回日本老年医学学会学術集会が東京大学の主管により、六月一六、一七日の二日間、東京国際フォーラムにおいて「超高齢社会の明るい未来をめざして」というテーマで開催される。

また、第二四回日本老年学会総会が折茂肇会長(健康科学大学学長)のもと、六月一五日に同じく東京国際フォーラムにおいて開催される。本学会は老年医学、老年歯科医学、老年精神医学などの臨床医学と、基礎老化学、老年社会学、ケアマネジメント学などが合体した学際的な学会として、二年に一度の学術集会を合同開催している。「老年学の確立をめざして」というテーマのもと、本学会では老化の基礎的メカニズム、加齢変化に対する医学的取り組み、死の受容や生きがいの喪失などに対する社会医学的取り組み、認知症(痴呆)や老年症候群に対する精神的治療、歯・咀嚼・嚥下という生の基本的営み、介護保険とケアマネジメントなどの問題が総合的に討論される予定である。

一、高齢者の総合的機能評価

高齢者の総合的機能評価(CGA)に関し、二〇〇四年は質の高い論文が数多く発表され

た。急性期病院におけるCGAが退院後の再入院や医療費の抑制に効果があることは、高知医大の西永が以前に発表しているが、Campbellらは七三九名の大規模RCT(ランダム化比較試験)を行い、退院後一カ月CGAを継続することにより、再入院率の抑制だけでなく、認知機能や日常生活動作(ADL)の維持に有意な効果を認めている。外来におけるCGAに関しては、ADLやQOLの改善に役立つことは報告されてきたが、生命予後は変わらないという報告<sup>2)</sup>がなされた。

CGAがいわゆる「ピンピンころり」というサクセスフルエイジングをもたらすことを示唆している。階段昇降能力などの下肢筋力の低下は、上肢よりも早いことが示されている<sup>3)</sup>。下肢筋力は、後期高齢者の生活機能低下を予測する鋭敏な指標であることが報告された<sup>4)</sup>。これに関連し、大河内らは要支援や軽度の要介護に陥る疾患で、従来の寝たきり主要疾患でない膝関節疾患の重要性を指摘した<sup>3)</sup>。

入院・入所や死亡をエンドポイントとして、CGAの構成成分の中でどれが重要であるかを抽出する試みがRockwoodらにより発表され、在宅住民では交流、instrumental activities of daily living (IADL)、認知機能の重要性が指摘されている<sup>5)</sup>。開業医のためのCGAと老年症候群の一五項目の評価法

が公表された<sup>6)</sup>。視力・聴力、失禁、認知、うつ、ADL、交流、睡眠、転倒、心機能、薬物、栄養、骨粗鬆症などからなり、老年医学診断学の基礎的チェックリストとして有用性は高い。しかし、実施には一時間は要すると考えられ、CGAにおける「複雑性の克服」は、時間、人手の問題に関連し、普及上の問題である。CGAガイドラインでは、五分間で可能な「CGAT」が公表されているが<sup>7)</sup>、スクリーニングと精査を分ける考え方が今後の方向性であろうと思われる。

(杏林大学高齢医学 鳥羽研二)

#### [文 献]

- (年々の記載なきものはすべて2004年以下引用)  
 1) Caplan GA: J Am Geriatr Soc 52:1417. 2) Kuo HK: Arch Gerontol Geriatr 39:245. 3) 厚生労働省健康増進局研究報告書(寝たきりプロセスの解明と介入研究). 4) Dubuc N: Disabil Rehabil 26:362. 5) Jones DM, et al: J Am Geriatr Soc 52:1929. 6) Mann E, et al: BMC Geriatr 4:4. 7) 鳥羽研二編: 高齢者総合診療学講座「介護ケアガイドライン」, 厚生科学研究所, 東京, '03.

#### 二、老年症候群

転倒、褥瘡、尿失禁などは老年症候群の原因であり、病態として老年医学の重要な課題である。MRI T2強調像でみられる脳室周囲や深部白質の高信号病変(いわゆる leuko-araiosis)は、明らかな無症候性脳血管障害

には含まれないが、高齢者脳の皮質下、脳質周囲に高頻度に認められ、転倒、見当識障害、尿失禁、うつ状態などの老年症候群との関連性が考えられている。脳機能に参与する心血管系の危険因子の中年からの早期予防が重要と考えられる<sup>8)</sup>。

転倒は、骨折、長期臥床の原因として重要である。転倒者と非転倒者の比較から、足を狭めて立ってバランスが取れるかどうか転倒リスクの目安として有効と報告された<sup>9)</sup>。

また、転倒は老年症候群の引き金にもなり、ケアの介入が遅れると認知能の低下、褥瘡、失禁、寝たきりというプロセスをとりかねない。フィンランドでの三〇年にわたる調査から、転倒に関連した死亡率が経年的に増加していることが示された<sup>10)</sup>。急速な高齢化とともに転倒と転倒に関連した老年症候群の予後に占める意味づけがより大きくなり、その予防が一層重要であると考えられる。

褥瘡は予防と管理が重要であるが、医療費の面からも重要である。オランダでは全医療費の1%を占める。研究面では、創傷治癒という側面から皮膚 stem cells への治療蛋白質を発現する遺伝子導入なども試みられており、科学的な研究も進行している<sup>11)</sup>。

尿失禁は老年症候群の重要な課題である。膀胱の過剰収縮などが関与する切迫性尿失禁については、一日一回投与の抗ムスカリン薬

solifenacin の臨床試験が海外で行われており、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、夜尿の減少がみられている<sup>5)。</sup>

また、ピッツバーグ大学においては、Botulinum toxin A を尿道、膀胱に投与する治療が六年あまり試みられているが、排尿筋の過剰収縮や膀胱の過剰運動に効果を示し、下部尿路の筋肉の機能障害の改善に有効であると報告された。今後、多施設での検証が望まれる<sup>6)。</sup>

(東京大学加齢医学 寺本信嗣)

【文 献】

- 1) Kuo HK, et al: J Am Geriatr Soc 51: 56, '03.
- 2) Melzer I, et al: Age Ageing 33: 602.
- 3) Kanus P, et al: Am J Public Health 95: 422, '05.
- 4) Clark M, et al: Lancet 364: 1388.
- 5) Cardozo L, et al: J Urol 172: 1919.
- 6) Smith CP, et al: Urology 65: 37, '05.

### 三、高齢者の薬物療法の進歩

患者層の高齢化が進むに従い、高齢者に対する薬物処方機会は増加している。一方、多くの薬剤治療は若年成人を対象に行われており、そのデータを基に高齢者における薬物療法の適応や投与量を決めることには問題がある。実際、高齢者では薬物の代謝・排泄能低下や多剤併用を背景として薬物有害作用が

出現しやすく、すべての薬剤について高齢者では投与に注意を要することが能書にも明記してある。同時に、高齢者でどこまで薬物療法が必要なのかということも議論する必要がある。本邦では薬漬けの見直しが行われてきたのに対し、欧米ではむしろ過少医療からの脱却に向かっていくという一見逆の流れがあるように思われる。

結局、安全性と有効性の面から高齢者における EBM (evidence-based medicine) を確立することが最も肝要であり、最近の大規模試験では価値ある結果も得られている。一方で、高齢者医療の担い手の多くが決して専門家ではない、あるいは七五歳以上の後期高齢者では参照すべきエビデンスがないという現実に対して、どう対処していくのかも今後の課題である。

#### (1) 老年医学における EBM

日本高血圧学会による「高血圧治療ガイドライン二〇〇四」が発表され、高齢者の血圧管理目標値がこれまでより厳しく設定されたことが最も大きなトピックスであろう。この変更は、他の多くのガイドラインと同様に欧米の大規模試験の結果を受けたものであるが、特に後期高齢者や虚弱高齢者に関しては今後本邦独自のエビデンスを構築していく必要がある。また、脳卒中や心筋梗塞など生命予後に関わる項目だけでなく、介護予防の観

点から認知機能や ADL も評価対象に加えていくことが高齢者の臨床試験では重要になる。

前期高齢者では、LDL コレステロールの上昇による心血管イベントの絶対リスク増加がむしろ若年者よりも高くなる(相対リスクは同等)ことを示した「LIFE」研究のサブ解析の結果も高齢者を層別に評価することの重要性を示唆する。さらに、病態によっては薬物療法が最も適しているとは限らず、非薬物療法との比較試験も今後実施するべきであろう。

#### (2) 薬物有害作用

上述したように、高齢者では薬物有害作用の頻度が増加するため、処方に際しては細心の注意が必要である。薬物動態に対する配慮や薬物管理能力など一般的注意点は多くの教科書に記載されているが、欧米ではさらに高齢者での不適切処方薬のリストが作成されている。Beers リストと呼ばれるものがある。二〇〇三年末に発表された最新版<sup>7)</sup>では四八種類の薬剤と、さらに病態を考慮した二〇種類の薬剤が記載されている。

多剤併用を避けるためにもこのような基準が必要であり、日本老年医学会では日本の医療事情に合った薬剤リストを二〇〇五年に発表予定である。

(東京大学加齢医学 秋下雅弘)

【文 献】

1) 秋下雅弘, 他: 日老医誌 41: 306. 2) Mita Y, et al: Geriatr Gerontol Int 4: 146. 3) Horichi H, et al: J Am Geriatr Soc 52: 1981. 4) Fick DM, et al: Arch Intern Med 163: 2716, '03.

#### 四、高齢者の退院支援

近年の社会の高齢化、それに伴う疾病構造の変化により、患者は病気をもちながら地域や家庭においてできる限り自立した生活を送ることが求められている。高齢患者の入院では、多くの場合、入院のみでは医療は完結せず、退院後も在宅や地域において医療、看護、介護による総合的なケアの継続が必要であり、退院に向けての援助・支援が欠かせないものとなっている。また、病院機能の分化・明確化は今日の医療社会における基盤であり、患者はその時々々の病態、病状、目的に応じて適切な医療機関を選択する必要から、医療機関間の円滑な移行のための連携、適切な退院のプロセスが重要である。

また、臨床・教育・研究を担う大学病院は、一方で高度先進医療の実施、研究・開発を使命とする特定機能病院としての側面も持ち、公平・公正かつ効率的に先端医療を社会に提供しなければならない。大学病院、特定機能病院としての使命を果たすためにも、円滑で適切な退院の流れを構築することが必要である。さらに平成一五年に国立大学病院に

において導入された包括医療制度や診療報酬体系から求められる平均在院日数の短縮のためにも、退院支援の役割は重要である。

このような背景から、平成一二年、全国国立大学病院では初めて東京大学医学部附属病院に退院支援を行う専門部署として医療社会福祉部が設置された。その後、当該部門の認可・設置は全国に広がり、平成一五年に全国国立大学病院が参加する「国立大学医療連携・退院支援連絡協議会」が組織され、東大病院医療社会福祉部が事務局を担当することとなった。業務の改善・向上・効率化を図ることを通じて、退院支援の組織的な全国への普及、支援方法の標準化を目指した第一歩として期待される。

また、東大病院医療社会福祉部では、これまでの大学病院から地域への一方的な患者の流れだけではなく、地域の中核病院として地域との連携強化を図り、地域からの積極的な紹介患者の流れを構築するために、平成一七年四月に医療社会福祉部を改組し、地域医療連携部とすることとなった。これまで以上の地域医療への貢献が期待される。

これからの高齢者医療は地域医療との役割分担を明確にし、医療連携を基盤として大学病院と地域がともに支え合うことが求められ、退院支援はこのような地域との共存の医療体制を基にして成り立っている。退院支援

は今後の長寿社会において重要な役割を演じるものであり、一人でも多くの高齢者が successful aging を達成することができるよう、広く普及されるべきである。

(東京大学医療社会福祉部 長野 宏一朗)

#### 五、高齢者の循環器疾患

##### (1) 高血圧

高齢者高血圧の治療において薬物の選択は未だに大きな問題となっている。二〇〇四年、五〇歳以上のハイリスク高血圧患者に対し、アンジオテンシンⅡ受容体ブロッカー(ARB)バルサルタンとCaチャネルブロッカー(CCB)アムロジピンを比較したVALUE試験が報告された<sup>1)</sup>。

登録症例は総数一万五二四五例で、平均六七歳、四六%が冠動脈疾患、一四%が末梢動脈疾患を合併、脳卒中または一過性脳虚血発作(TIA)の既往も二〇%に認められた。登録時九〇%以上の症例ですでに薬物療法が行われており、ウォッシュアウト期間を置かず、バルサルタン八〇mg/日、アムロジピン五mg/日から開始した。開始時の血圧は一五五/八七mmHg、一年後にそれぞれ一三九・三/七九・二mmHgと一三七・五/七七・七mmHgと、ともに目標の一四〇/九〇mmHgをクリアしたものの、アムロジピン群のほうが有意に降圧の程度が大きかった。平

均四・二年間の追跡期間にて、複合プライマリエンドポイントである心臓死（心臓性突然死、致死的心筋梗塞、血行再建術関連死、心不全死）と心臓性イベント（入院を要する心不全、非致死的心筋梗塞、緊急血行再建術）の発症に有意差は認められなかった。一方、セカンダリーエンドポイントである心筋梗塞の発症はアムロジピン群にて有意に少なかった。興味深いことに、糖尿病の新規発症はバルサルタン群で有意に少なかった。

本邦においては二〇〇四年、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインが四年ぶりに改訂（JSH2004）されたことが挙げられる。最も重要な改訂点は、高齢者高血圧の最終降圧目標が一四〇／九〇mmHg未満に引き下げられたことである。また、高齢者に対する多剤併用療法において、少量の利尿薬がCCB、ARB、ACE阻害薬とともに推奨された点も重要な点である。

## (2) 冠動脈疾患

冠動脈疾患に対するCCBの有効性を検討した臨床試験が二報公表された。ACTION試験は、安定狭心症患者に対し、長時間作用型のCCBであるニフェジピンGITSの有効性および安全性をプラセボとの比較で検討したものである<sup>2)</sup>。CCBは冠動脈疾患患者に広く使われているが、その有効性を検討した臨床試験は報告されていなかった。平均四・九

年間の追跡期間において、複合プライマリエンドポイント（死亡、急性心筋梗塞、抵抗性狭心症、心不全、脳卒中、末梢動脈血行再建術）の発症は両群間で有意差は認められなかった。

CAMELOT試験は、血圧正常もしくはコントロールされている冠動脈疾患患者を対象に、アムロジピンの有効性をACE阻害薬レニベースおよびプラセボとの比較で検討したものである<sup>3)</sup>。平均血圧降下度はアムロジピン群で四・八／二・五mmHg、レニベース群で四・九／二・四mmHgと同等であった。二年間の追跡期間において複合心血管プライマリエンドポイント（心血管死、心筋梗塞、心停止、狭心症および心不全による入院、脳卒中、TIA、末梢動脈疾患）の発症は、アムロジピン群においてプラセボ群と比べ有意に減少した。中でも、冠動脈血行再建術、および狭心症による入院が有意に減少しており、アムロジピンの心筋虚血に対する保護効果が有効であったものと考えられている。アムロジピン群とレニベース群、レニベース群とプラセボ群の間に複合心血管プライマリエンドポイントの発症に有意差は認められなかった。

冠動脈インターベンション療法(PCI)は、高齢者においても、冠動脈疾患の治療に関してすでに確立した地位を得ているが、再狭窄の

問題が未解決なままであった。薬物溶出ステント(drug eluting stent; DES)により再狭窄率が劇的に低下することがいくつかの臨床試験において示され、本邦においてもプロトタイプのDESであるシロリムス溶出ステントの認可とともに臨床現場での使用が始まっている。

DESの問題点の一つとして血栓性閉塞が挙げられる。通常のステント(bare metal stent; BMS)と比べ頻度が高いというデータがあるわけではないが、薬物により血管平滑筋細胞の増殖抑制のみならず、血管内皮の再生も抑制され、それにより遅発性の血栓症が起きる危険性が示唆されている。そのため、治療後、肝障害や顆粒球減少症を比較的高率に起こすことが知られているチクロピジンより長期(六カ月)に服用することが求められており、特に薬物の副作用に感受性の高い高齢者においてこの点が大きな問題になる可能性がある。

日本以外ですでに標準的治療薬として使われている、より副作用の少ないクロピドグレルの早急な認可が待たれるところである。

(東京大学加齢医学 江頭 正人)

[文 献]

- 1) Weber MA, et al: Lancet 363: 2049.
- 2) Pool-Wilson PA, et al: Lancet 364: 849.
- 3) Nissen SE, et al: JAMA 292: 2217.

## 六、高齢者の呼吸器疾患

肺炎は、高齢者の死因の第一位であり、そのほとんどを占める嚥下性肺炎の診断と治療は老年医学の臨床に必須の項目である。しかし、明確な診断基準がなく、用語のみが一人歩きしていた。これについて、嚥下性肺炎疾患研究会は「嚥下性肺炎の診断と治療」を作成し、現在普及に努めている。これによれば、画像所見と血液所見で肺炎を評価し、さらに嚥下障害が存在していれば嚥下性肺炎と診断される。治療については、嚥下反射の改善に寄与するサブスタンスPを上昇させるACE阻害薬の有効性が従来より指摘されてきたが、二〇〇四年、脳卒中のイベント発症への効果をみたACE阻害薬の臨床試験(PROGRESS)<sup>21)</sup>により、肺炎の再解析が発表され、ACE阻害薬投与群で肺炎発症が有意に抑制された。興味深いことは、この効果がアジア人に特異的であり、白人では有意とはいえない点であった<sup>22)</sup>。

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、加齢とともに増加する。Lancet誌は、二〇〇四年八月号から五回シリーズでCOPDを特集した。その第一回Burnes博士は、COPDはその重要性にもかかわらず医師、研究者、健康関連企業、製薬会社から無視されてきた“neglected disease”であると表現した<sup>23)</sup>。この事情

は日本も同じである。むしろ、喫煙大国から脱却できない日本はもっと深刻である。日本の一般住民を対象とした多施設研究(NICE study)<sup>24)</sup>では、日本でも五三〇万人の患者が推定され、七〇歳では人口の一二%がCOPDと推測される<sup>25)</sup>。ほとんどが未診断であるため、高齢喫煙者については常にCOPDを念頭に置くべきである。今後、海外ですでに臨床的有効性が証明されている新しい吸入治療薬、チオトロピウム<sup>26)</sup>の日本人COPDに対する臨床的効果が注目される。

肺癌は高齢者に多く、癌死の第一位であり最も重要な課題である。現在も、手術療法が最も根治的であり、早期発見が予後の改善に最も寄与する。肺癌病期の第三期、第四期については、化学療法を主体に治療を行うが、良好な成績が得られるとは限らない。ただし化学療法の進歩により、高齢者といえども成人同様に治療の可能性を考慮すべきである。どの薬剤の組み合わせがベストであるかについては議論があり、多剤併用か単剤で行うかについても議論があるが、多剤併用のほうが奏効率、腫瘍再発までの期間延長が認められるが最終的な余命は変わらないとの知見もあり、やはり患者のパフォーマンスと薬剤の感受性をみながら対処していくべきと考えられる<sup>27)</sup>。

(東京大学加齢医学 寺本信嗣)

[文 献]

- 1) Ohkubo T, et al: Am J Respir Crit Care Med 169: 1041.
- 2) Barnes PJ, et al: Lancet 364: 564.
- 3) Fukuchi Y, et al: Respiriology 9: 458.
- 4) Lilienbaum RC, et al: J Clin Oncol 23: 190, '05.

## 七、高齢者の消化器疾患

この一年間の消化器疾患の動向をみると、新たな検査・診断法や治療手技が開発される一方、さまざまな医療事故の報告もあり、消化器疾患の診断・治療における安全性と確実性がより追求された年という印象がある。

FDP-PET (<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose)を用いたpositron emission tomography)を用いた消化器癌の診断、カプセル内視鏡・小腸内視鏡の開発と実用化、早期胃癌に対する切開・剝離法(endoscopic submucosal dissection: ESD)の普及は、二〇〇四年の消化器疾患のトピックスといえよう。

消化器癌の早期発見や存在診断は内視鏡検査や消化管造影検査で行われるが、リンパ節転移や遠隔転移、放射線治療や化学療法後の治療効果の判定、再発診断などにFDP-PETはその有用性を発揮する。カプセル内視鏡は被検者の苦痛を伴わず、生理的な状態の消化管、特に小腸を容易に観察できる。カプセルから送られる画像が体に装着したレコーダーに記録され、それを解析することで小腸から

の出血や悪性疾患、メックレル憩室などの診断

が可能である。また二〇〇三年一月に市販となったダブルバルーン内視鏡を用いて、経口・経肛門的アプローチを組み合わせるにより、小腸全域の内視鏡検査および小腸出血や腫瘍に対する診断・治療、狭窄に対する拡張術が可能となった。ESDは早期胃癌に対する治療法の一つである。病変周囲をマージングした後、高張食塩水やヒアルロン酸などを局注し、周囲を切開、さらに病変の下(粘膜下)を剝離していく方法である。従来のEMR(内視鏡的胃粘膜切除術)に比し、大きな病変をより確実に一括切除できる。ITナフやJookナイフ、Flexナイフ、先端細径フッドなどデバイスの開発により、この一年で急速に普及している手技である。

このような新たな診断・治療手技が開発される一方、当然のことながら安全性への配慮も検討された一年である。日本消化器内視鏡学会で各検査における偶発症予防のための指針が作成されているほか、治療手技についてはもちろん、ルーチン検査までインフォームドコンセントが徹底されるようになった施設も増えてきた。内視鏡検査や治療を行う場合の抗血小板薬や抗凝固薬の取り扱いについても、各施設で各科との協議の上これらの薬剤の取り扱い指針が検討されるようになった。今後、さらに安全性と確実性を追求する工夫

がなされていくに違いない。

(杏林大学高齢医学 須藤 紀子)

## 八、高齢者の代謝疾患

### (1) 糖尿病

厚生労働省が実施した糖尿病実態調査の結果をみると、一九九七年には六九〇万人であった本邦の糖尿病推定患者数は、二〇〇二年には七四〇万人に増加している。さらに全糖尿病患者数に占める六〇歳以上の比率が五三%から六四%に増加した。これらの事実は、近年本邦では糖尿病患者が急増しつつあり、増加の主体は高齢者糖尿病であるということを示している。このような状況を背景に、日本糖尿病学会は「科学的根拠(evidence)に基づく糖尿病診療ガイドライン」の改訂に当たって、以前の版では項目として取り上げられなかった「高齢者の糖尿病」を項目として取り上げ、その診療ガイドラインを二〇〇四年に公表した。ガイドライン作成に当たっては高齢者糖尿病に関する内外の文献が系統的に検索され、各文献の研究水準が評価された上で資料として用いられた。当然のことながらRCTがあるいはその系統的メタアナリシスが強く評価されている。ガイドラインでは、診療上重要と思われる事項がステートメントとして示されると同時に、その推奨の強さがグレードとして、また根拠となった文献

の研究水準が示されている。したがって、ガイドラインを読むとどのような項目がすでに明らかにされているのか、まだどのような項目が未解決の問題であるのかがよくわかる。

高齢者糖尿病に関しては、RCTをはじめ高い研究水準の文献がまだまだ少ないことが問題であるが、診断や治療の基本は成人と同様でよいこと、実際の治療においては個々の症例の身体的・心理的・社会的背景と本人の希望を十分に考慮した治療を行い、QOLの維持向上に努めることが重要であるとされた。

### (2) メタボリックシンドローム

インスリン抵抗性を基盤とした肥満、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症、高血圧、耐糖能異常などの危険因子の集積した病態をメタボリックシンドロームと呼ぶ。最近、メタボリックシンドロームの中核となるインスリン抵抗性がアルツハイマー型痴呆の原因となるのではないかと興味深い仮説が提唱されている。七〇歳代の高齢者を用い、メタボリックシンドローム、特にインターロイキン6やCRPなど炎症マーカーが高値の例では認知機能が低下する例が多いという報告など、その仮説を支持する報告もあり、またメタボリックシンドロームは加齢とともに増加することを考えると、今後の研究の進展が期待される。

(3) ホルモン補充療法

加齢とともに成長ホルモンや性ホルモンの分泌低下が生じる。これらのホルモンを補充すれば、老化予防(抗加齢)を期待できるのではないかという考えは以前より存在し、多くの研究がなされてきた。しかし、高齢者に対する成長ホルモンの投与は、確かに脂肪組織量を減少させ、筋肉などのいわゆる除脂肪組織量を増加させるが、筋力増加、生命予後の延長などには必ずしも結びつかないばかりでなく、carpal tunnel syndrome、浮腫、関節痛、耐糖能低下などの有害事象がかなりの頻度に出現する。したがって、一般的な高齢者に勧められるものではないと報告された<sup>5)</sup>。またテストステロンに関しても、極度な低下を認めない限り、それほど大きな効果が認められず、正常あるいは正常低値程度のテストステロン値の高齢者への投与は勧められないと否定的な報告<sup>6)</sup>がなされた。

一方、DHEA (dehydroepiandrosterone) の高齢者への投与は内臓脂肪の低下をもたらすことから、高齢者におけるメタボリックシンドロームの多発に好影響をもたらす可能性があると肯定的な報告<sup>7)</sup>もないわけではなく、今後さらさら投与量や投与間隔などに工夫した検討がなされることを期待したい。

(東京都保健医療公社多摩北部医療センター

井藤 英喜)

【文 献】

- 1) EBMに基づく糖尿病診療ガイドライン策定に関する委員会：科学的根拠(evidence)に基づく糖尿病診療ガイドライン、糖尿病(Suppl 1) : 702. 2) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン策定に関する委員会：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン、日本糖尿病学会(編)、南江堂、東京。 3) Rason N, et al: J Gerontol Biol Sci Med Sci 59A: 178. 4) Yaffe K, et al: JAMA 292: 2237. 5) Harman SM, et al: J Gerontol Biol Sci Med Sci 59A: 652. 6) Gruenewald DA, et al: J Am Geriatr Soc 51: 101, '03. 7) Villareal DT, et al: JAMA 292: 2243.

九、骨粗鬆症

高齢化社会が進み、骨粗鬆症の患者数は1000万人にも及ぶと推定され、その約八割は女性である。骨粗鬆症は骨量の低下と骨質の劣化により、骨の脆弱性亢進と骨折危険率の増大を引き起こす。骨粗鬆症の診断には、骨密度定量装置の開発と普及が役立つ。一方で、骨粗鬆症のもう一つの要素である骨質を評価するための構造解析をはじめとする新しい手法の開発が現在進んでいる。骨粗鬆症は、大きく原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症に分類され、特に薬剤性としてグルココルチコイドが広く各科においても使用されるために十分な対策が必要であり、日本独自のガイドラインが求められている。

骨形成もしくは骨吸収の状態を血中もしくは

は尿中で把握する骨代謝マーカーの開発も進歩しており、新しい骨吸収マーカーとして血中NTXが認可され、さらに血中・尿中CTXなどが開発中である。

骨粗鬆症の遺伝学的解析の研究も進み、LRP5やAlox15<sup>2)</sup>が骨量規定因子として同定され、それぞれWntシグナルや脂肪分化制御が骨粗鬆症に大きく寄与する可能性が示された。興味深いことに、これらの遺伝子のSNP(一塩基多型)は日本人女性の骨量と有意に相関していた<sup>2)</sup>。臨床研究として、アミノ酸変異を伴う、もしくは転写調節に関わる機能的な差異をもたらすSNPの発見が進み、将来の遺伝子診断および薬物選択への応用からオーダーメイド医療への展開が期待される。

骨粗鬆症の予防と治療において、転倒防止が重要であるが、薬剤によっても転倒が予防できる可能性が注目されている。すなわち、ビタミンDにより転倒が予防でき、その標的臓器は筋肉である可能性が示唆された<sup>3)</sup>。薬物療法に関しては、骨代謝研究の進展により、骨粗鬆症治療薬の新規開発や新しい作用機序の解明が進んでいる。ビタミンKには、新たに核内受容体SRK<sup>4)</sup>がその作用点として見出された<sup>5)</sup>。従来、強力な治療薬としては女性ホルモンとビスフォスフォネートが使用されていた。女性ホルモンは更年期症状の改善にも著効し、骨折を予防するが、乳癌、血



栓症などの危険率増大のリスクもあり、慎重な使用が求められている。二〇〇四年、乳癌や子宮癌のリスクを増大させない選択的エストロゲン受容体作用薬(SERM)であるラロキシフェンがようやく日本でも認可された<sup>5)</sup>。この薬剤は骨にはエストロゲン様に働き、骨折予防効果が認められる。それに対して、組織により抗エストロゲン作用を持ち、子宮刺激作用はなく、乳癌に対して抑制的に働き、予防効果が期待される。しかし、ホットフラッシュなど更年期症状はむしろ増悪させ、血栓症などの副作用も考慮に入れる必要がある。骨吸収抑制剤が普及する一方で、骨形成を亢進させて骨量増加作用を起す薬剤としては、parathyroid hormone (PTH)とストロンチウムの日本での開発が注目される。

(東京大学加齢医学 井上 聡)

[文 献]

- 1) Klein RF, et al: Science 303: 299. 2) Urist T, et al: J Bone Miner Metab 22: 341. 3) Bischoff-Ferrari HA, et al: JAMA 291: 1999. 4) Tabb M, et al: J Biol Chem 278: 43919, '03. 5) Morii H, et al: Osteoporos Int 14: 793, '03.

## 一〇、老年痴呆

認知症(老年痴呆)早期発見の重要性が広く認識されるに伴い、地域かかりつけ医からの紹介のみならず初診患者総数が増えている。

近年、年齢相応の「物忘れ」では説明のつかない「物忘れ」を有する軽度認知機能障害(mild cognitive impairment: MCI)という概念が注目されている。診断基準は、①記憶障害の訴え、②記憶障害の存在、③全般的な認知機能は保持されている、④日常生活に支障ない、⑤認知症(老年痴呆)ではない、であるが、定義、特徴、臨床経過、治療法はまだ確立していない。

MCI患者を四・五年間追跡したところ、三四%がアルツハイマー型痴呆(Alzheimer's disease: AD)に移行し、これは健常者のAD発症率の三・一倍である<sup>1)</sup>。MCIからADに移行する予測診断法が報告されている。心理検査では、エピソード記憶、意味記憶、知覚速度の低下が健常者に比べて早く、作動記憶や視空間認知については健常者と差がなかった<sup>2)</sup>。糖代謝PET画像での後部帯状回の血流低下が、ADに移行したMCIの判別に有効であり、脳血流シンチグラフィ(SPECT)でも同様となる<sup>3)</sup>ことが知られている<sup>3)</sup>。髄液中総タウ蛋白がMCIからADへの予測診断法として感度・特異度ともに優れている。二年間の経過で認知機能が増悪しないstable MCIは、総タウ蛋白値が正常レベルでMRI所見上中等度以上の脳室周囲白質病変(periventricular white matter lesion: PWMML)を有する症例が多く、虚血性変化を

反映した疾患と考えられた。一方、ADに進行したMCIでは、総タウ蛋白値が高く白質病変が少なかったと報告されている<sup>4)</sup>。

ADの薬物療法において、わが国で承認されているのはドネペジルのみであり、塩酸マンチンが現在治験中である。神経細胞障害の最終段階で、興奮性アミノ酸(NMDA)受容体が活性化され、神経細胞が崩壊する。塩酸マンチンは、NMDA受容体拮抗作用を有し、神経細胞の崩壊を抑制して痴呆の進行を抑える、というADの原因療法的な効果を持っている。ヨーロッパでは、すでに重度のAD患者に対する治療薬として認められている。髄膜脳炎の副作用発現のため治験が中止となったABワクチンに関しては、国立長寿医療センター研究所(原英夫、田平武ら)で研究が続けられ、ついに経口ワクチンが開発された。APPトランスジェニックマウスで安全性と老人斑の著明な軽減が認められ、サルでの安全性と有効性が確認されればヒトでの治験に入る計画である<sup>5)</sup>。

(東京大学加齢医学 梅田 祐美)

[文 献]

- 1) Bennett DA, et al: Neurology 59: 198, '02. 2) Jack CR Jr, et al: Neurology 52: 1397, '99. 3) Minoshima S, et al: Ann Neurol 42: 85, '97. 4) 丸山将浩, 他: 精神神経学雑誌 106: 269. 5) 田平武, 他: 臨床神経学 44: 778.

# 高齢者総合的機能評価とは： 歴史と展望

鳥羽 研二\*

## KEY WORD

総合的機能評価  
生活自立  
認知機能

## POINT

- 総合的機能評価は退院支援から始まった。
- 評価方法は知られてきたが、実施率が低い。
- 評価の時間と人手に対する妥当な報酬が必要。
- CGAを用いた大規模コホート研究が今後の課題。

0387-1088/05/4500/論文/JCLS

## なぜ高齢者総合的機能評価が必要か

高齢者医療の要点の1つは、臓器機能を守るだけでなく、生活機能を維持、低下防止することである。高齢者総合的機能評価(CGA)はなぜ必要なのかについて、CGAを実施した場合としなかった場合のシミュレーションを紹介する。

症例：糖尿病で神経障害、網膜症を合併しており、歩行困難、視力障害がある。

### A. CGAを実施しなかった場合

糖尿病網膜症の視力障害の分類(福田分類)を行った。視力障害と神経障害には薬物療法で対応。また、食事指導、服薬指導を行った。しかし、患者の自己管理は良好ではなく、症状が悪化している。

### B. CGAを実施した場合

Lawtonの手段的ADLで患者の日常生活自立度を検査してみた。

この患者が本当に困っていることは、神経障

害により1人で外出できないため外来通院に支障を来していることであり、また、丁寧な食事指導や服薬指導を受けても、視力障害で薬の自己管理ができず、調理もできないため食餌療法も守れないことであった。

そこで、家族に外来通院に付き添うようお願いする、食事指導や服薬指導時に家族にも同席してもらい、1回分の服用薬剤を1包みにし、市販の週間投薬カレンダーにセットして服薬を徹底するなどの工夫を行った。このように、疾患だけでなく日常生活で障害されていることにも注目し対応することで、症状の改善も可能になる。

生活機能は、日常生活活動度、認知機能、ムード、社会性(家族関係、友人、仕事など)からなるが、生活機能を全般的に評価する方法を高齢者総合的機能評価(comprehensive geriatric assessment: CGA)という。

この評価方法の効用として、生命予後の延長、日常生活活動度の維持、主観的幸福度の維持、入院/入所日数の減少、医療費の削減、薬物有害作用の減少などが、内外の研究者により示さ

\*とば けんじ：杏林大学医学部高齢医学

れている。

日常生活活動度 (activities of daily livings : ADL) は基本的 ADL と手段的 ADL に分かれ、前者は入院医療、後者は外来医療で特に重要である。

高齢者の診療に当たっては、生理学的変化を踏まえ理学所見を重視し、検査計画、治療計画を立てる。検査は画像と機能の関連に注意し、機能は臓器機能と同様に日常生活機能を重視する。疾患から回復した高齢者が元通りに自立して家庭生活を営めることが、老年医学の目標であり、急性疾患を直したものの、寝たきりになって後方病院や福祉施設に紹介するようなケースは、老年医学的には敗北であると肝に銘じたい。高齢者総合的機能評価はこの意味で、老年医学の中で習熟すべき素養であり、クリニカルパスの骨格をなすべきものといえる。

## 高齢者総合的機能評価 (CGA) の 生い立ち

1935年、英国の女医ウォーレン (Wallen) は、当時、捨て置かれた患者の状態を、医学的評価のみならず ADL、ムード、コミュニケーションなどの評価もあわせて判断し、評価結果に基づいて老人ホームに入所させたり、在院を続けさせるといったサービスの提供を行った。こうした取り組みによって、多くの人の症状が改善した。これが高齢者総合的機能評価 (以下、CGA とする) の始まりとされている。

その後、1984年、米国の医師ルーベンスティン (Rubenstein) は、CGA が生命予後や機能予後を改善するための評価手技であることを発表した<sup>1)</sup>。それ以来、北米にもこの考え方は急速に広がり、メタアナリシスを使った CGA の成績が発表され<sup>2)</sup>、CGA の利用が定着した。

## 日本における CGA の導入

欧米から遅れること 10 年、1990 年初め、高知医科大学小澤利男教授 (当時) が CGA を臨床研究として導入し、国内外から評価される成績

を挙げ<sup>3,4)</sup>、1993年に東京都老人医療センターで本邦初の総合的機能評価病棟を開設した。1995年、筆者は東京大学老年病科で CGA を電子カルテに組み込み、65歳以上の症例に必ず CGA を行うこととした。1997年には国立療養所中部病院で総合的機能評価外来が開設され、翌年包括的機能病棟が機能的配置をもったモデル病棟として運用されている。当初は研究機関においてのみ知られていた CGA も、ここ数年その知識が急速に普及した。1999年の全国調査では、知っていると答えたのは 60%、一部でも実施している医療機関は 40% に上った。しかしながら、個別の評価方法に関する知識は決して高くなく、HDS-R などごく一部の指標を除くと実施率は低い傾向にあった。2000年には介護保険制度が施行され、要介護認定の認定調査の項目に CGA の評価項目の、かなりの部分が採用された。さらに、2001~2002年にわたって行われた要介護認定調査検討委員会で調査項目の見直しが行われ、CGA を骨格とした認定調査となる方向で検討が加えられた。

## 本邦の CGA 利用の現状

1. CGA の知識および実施状況 (日本老年医学会認定施設 213、療養型病床群 444 施設、老人保健施設 400 施設)

### 1) 知識と利用

「CGA を知っている」と回答したのは、67.3% であった。実際に CGA を実施している割合は、42.5% であり、知識のある施設の約 60% が実際に実施していた。

CGA の利点として、「生命予後の改善」を挙げた施設は 10% 強と低く、「ADL の改善」が 40% 以上、「チーム医療・ケアの形成」が 30% を超え、「退院/退所援助に資する」が 20% であった。現在 CGA を実施していない施設で将来実施を予定している施設は 50% を超えた。

CGA に対する否定的見解は多くなかったが、「時間がかかりすぎる/時間がない」という回答が 15% 以上、「人手がない」、「診療報酬に反映されていない」という回答も少なくなかった。

表1 CGA7

- (1) 外来または診察時や訪問時に、被験者の挨拶を待つ
- (2) 「これから言う言葉を繰り返して下さい(桜、猫、電車)」  
「あとでまた聞きますから覚えておいて下さいね」
- (3) 外来の場合：「ここへどうやって来ましたか？」  
それ以外の場合：「普段、ひと駅離れた町へどうやって行きますか？」
- (4) 「先程覚えていただいた言葉を言って下さい」
- (5) 「お風呂は自分1人で入って、洗うのも手助けは要りませんか？」
- (6) 「漏らすことはありませんか？」  
「トイレに行けないときは、尿瓶を自分で使えますか？」
- (7) 「自分が無力だと思いますか？」

## 2. CGA の各評価方法に対する知識と実施状況

### 1) よく知られ、実施率も高い指標

総合的 ADL：障害老人の日常生活自立度判定基準 知識(90%)，実施(60%)

基本的 ADL：Barthel Index 知識(70%)，実施率(40%)

認知機能：改訂長谷川式スケール 知識(99%以上)，実施(90%)

### 2) 知識の普及が低く、実施度も低い指標

手段的 ADL：Lawton & Brody 知識(40%)，実施(5%未満)

うつ、気分：HRS, SDS, GDS 知識(50%未満)，実施(20%以下)

## 最近の CGA の動向と将来展望

以上の経緯を踏まえ、CGA に関して本邦でガイドラインが公表された<sup>1)</sup>。特筆すべきは、外来や、自治体の健診レベルで施行可能な CGA7 が開発されたことである。7項目に意欲、認知機能2項目(復唱、遅延再生)、基本的日常生活動作(BADL)2項目(排尿、入浴)、手段的日常生活動作(IADL)1項目(交通手段の利用)、抑うつ1項目(無力感)でなっており、5分以内で施行可能である(表1)。

1980年中ごろ以降、香北町研究(松林、小澤)により CGA が本邦で最初に開始され、老人医療費が1人当たり5万円削減されたが、高知県では2004年以降全県的に CGA を採用することになり、当面 CGA7 の普及を図ることになった。県レベルでの採用は画期的で、成果が期待される。

CGA の疾患別応用では、癌に対する論文が増加し、これらのレビューによると、高齢者の癌は予後は年齢に関係せず、CGA は積極的癌治療を行うべき患者と、社会・心理・自立などの老年医学的サポートによる福音がより大きい患者を見分けるのに有用である(Gerontological CGA と名付けている)としている<sup>2)</sup>。

松林らは、本邦の複数の町村と東南アジアにおいて、在宅高齢者の抑うつ傾向は20%以上であることを初めて報告した<sup>3)</sup>が、入院高齢者では40~60%にも上っている<sup>1)</sup>。精神科領域で古く開発された予後評価方法である goal attainment scale が地域高齢者の ADL や QOL の測定より、老人ホーム入居者に対する CGA 介入の効果判定評価として有用であるとの無作為コントロール試験の報告がなされた<sup>4)</sup>。高齢者の抑うつに対し、CGA の看護版である minimum data set(MDS)を用いて、治療効果についてレビューがなされ、薬物療法や非薬物療法ともに有効であるが、これらは比較研究がなされていないため、どちらが有効かという答えに至っていない<sup>5)</sup>。高齢者の CGA 介入の理論的根拠としては、運動療法と同様に、社会活動、仕事などの積極的参加が高齢者の生命予後を延長させる13年間のコホート研究があるが<sup>6)</sup>、痴呆に対するレクリエーション参加の5年間効果が N Engl J Med に発表された<sup>7)</sup>。運動機能には効果が認められなかったが、アルツハイマー痴呆でも、脳血管性痴呆でも、認知機能低下のリスクを減少させた(ハザード比0.93)。

急性期病院における CGA が退院後の再入院や医療費の抑制に効果があることは、高知医科

大学(当時)西永が以前に発表しているが、Caplanらは739名の大規模RCTを行い<sup>8)</sup>、退院後1カ月CGAを継続することにより、再入院率の抑制だけでなく、認知機能やADLの維持に有意な効果を認めている。外来におけるCGAに関しては、ADLやQOLの改善に役立つことは報告されてきたが<sup>9)</sup>、生命予後は変わらないという報告がなされた<sup>9)</sup>。CGAがいわゆる「ピンピンころり」というサクセスフルエイジングをもたらすことを示唆している。階段昇降能力など下肢筋力の低下は、上肢より早いことが示されているが<sup>10)</sup>、下肢筋力は、後期高齢者の生活機能低下を予測する鋭敏な指標であることが報告された<sup>11)</sup>。これに関連し、大河内らは、要支援や軽度の要介護に陥る疾患で、従来の寝たきり主要疾患ではない膝関節疾患の重要性を指摘した<sup>12)</sup>。入院・入所や死亡をエンドポイントとして、CGAの構成成分のなかでどれが重要であるかを抽出する試みがRockwoodらにより発表され、在宅住民では交流、IADL、認知機能の重要性が指摘されている<sup>5)</sup>。開業医のためのCGAと老年症候群の15項目の評価法が公表された<sup>13)</sup>。視力・聴力、失禁、認知、うつ、ADL、交流、睡眠、転倒、心機能、薬物、栄養、骨粗鬆症からなり、老年医学診断学の基礎的チェックリストとして有用性は高い。しかし、実施には2時間を要すると考えられ、総合的機能評価における「複雑性の克服」は、時間、人手の問題に関連し、普及上の問題である。総合的機能評価ガイドラインでは、5分間で可能な「CGA7」が公表されているが<sup>1)</sup>、スクリーニングと精査を分ける考え方が今後の方向性であろうと思われる。

CGAの研究は、より大規模なコホート研究となっていくことが予想される。カナダでは、バーグマン教授(MacGil大学)のカナダ虚弱予防プロジェクトが開始された。本邦の寝たきり予防研究との共同研究も今後の課題であろう。

## 文 献

- 1) 鳥羽研二編：高齢者総合的機能評価ガイドライン，厚生科学研究所，2003.
- 2) Wieland D：Cancer Control, pp454-462, 2003.
- 3) 寝たきりプロセスの解明と介入研究. 厚生労働省効果的医療技術確立推進研究報告書，2003.
- 4) Rockwood KJ et al：Responsiveness of goal attainment scaling in a randomized controlled trial of comprehensive geriatric assessment. Clin Epidemiol 56：736-743, 2003.
- 5) Snowden M et al：Assessment and treatment of nursing home residents with depression or behavioral symptoms associated with dementia：a review of the literature. J Am Geriatr Soc 51：1305-1317, 2003.
- 6) Glass TA et al：Population based study of social and productive activities as predictors of survival among elderly Americans. BMJ 319：478-483, 1999.
- 7) Verghese J et al：Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. N Engl J Med 348：2508-2516, 2003.
- 8) Caplan GA et al：A randomized, controlled trial of comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary intervention after discharge of elderly from the emergency department—the DEED II study. J Am Geriatr Soc 52：1417-1423, 2004.
- 9) Kuo HK et al：The influence of outpatient comprehensive geriatric assessment on survival：a meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr 39：245-254, 2004.
- 10) 寝たきりプロセスの解明と介入研究. 厚生労働省痴呆骨折研究報告書，2004.
- 11) Dubuc N et al：Function and disability in late life：comparison of the Late-Life Function and Disability Instrument to the Short-Form-36 and the London Handicap Scale. Disabil Rehabil 26：362-370, 2004.
- 12) Jones DM et al：Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. J Am Geriatr Soc 52：1929-1933, 2004.
- 13) Mann E et al：Comprehensive Geriatric Assessment(CGA)in general practice：Results from a pilot study in Vorarlberg, Austria. BMC Geriatr 4：4, 2004.

第 100 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

## 老年症候群，転倒寝たきり予防のために

鳥羽 研二 (杏林大学医学部高齢医学)

高齢者医療においては、ひとりで多くの疾患をもち (多病)、臓器を診るのではなく、全人的医療を行う必要があるが、老年症候群の理解と包括的アプローチの戦略である「総合的機能評価」の理解と実施が、全人的医療を実現する具体的手段となる。痴呆は高齢者医療の中でもっとも重要な病態の一つである。痴呆を老人医療の中で捉えると、診断と治療面では、痴呆の合併症の診断と治療の問題、総合的機能評価による診断と治療効果の判定の問題が重要であり、ケアと社会体制では問題行動に対するケア技術の問題、ケア技術の効果判定に資する指標の開発と痴呆を支える介護保険上の変更問題が高齢者医療の重点領域である。失禁も高齢者医療の中で、苦慮する重要な問題領域である。高齢者では蓄尿、排尿機能以外に、認知機能や ADL、糖尿病や尿路感染症などの全身疾患に配慮し、「排尿誘導」をまず実施して、効果を判定することが重要である。効果判定のためには、ADL 以外に、痴呆患者の QOL を簡易に測定する「意欲の指標」が有用である。寝たきりの危険因子は、痴呆、意欲の低下、低栄養、転倒が特に重要で、参加、運動が予防のキーワードである。

<索引用語：老年症候群，総合的機能評価，排尿誘導，意欲の指標，参加と運動>

### 1. 痴呆の合併症としての老年症候群

高齢者に頻度が高くケアが問題となる一連の症状所見を「老年症候群」と呼ぶ。老年症候群は大きく 3 つに分類される<sup>1,2)</sup>。

1) 主に急性疾患に付随する症候で、若い人と同じくらいの頻度でおきるが、対処方法は高齢者では若い人と違って工夫が必要な症候群。

2) 主に慢性疾患に付随する症候で、65 歳の前期高齢者から徐々に増加する症候群。

3) 75 歳以上の後期高齢者に急増する症候で、日常生活活動度 (ADL) の低下と密接な関連を持ち、介護が重要な一連の症候群。

意義：この 3 つの老年症候群の分類と加齢変化 (図 1) は高齢者の複合的疾患構造を説明し、医療と介護が不可分であることの実証である。

80 歳以上の入院高齢者では、平均 8 以上の老年症候群を同時に保有する。

逆に痴呆患者で、どのような老年症候群を合併

しやすいか検討してみた。対象は入院症例で痴呆と診断された 38 例 (平均年齢  $80.1 \pm 1.1$  歳) で、改訂長谷川式簡易知能スケールは  $11.3 \pm 1.4$  (0~27) である。平均疾患数は 4.6 個、老年症候群は 4.8 個と平均よりやや少ない。痴呆のため十分身体的側面が評価されていない可能性もある。

日常生活活動度は Barthel Index (100 点満点) で  $63.4 \pm 4.7$  と中等度に ADL が阻害されている。合併する老年症候群の頻度を図 2 に示す。

高頻度の老年症候群は、主としてケアに直結する一連の症候群 (譫妄、失禁、転倒) やコミュニケーション障害 (難聴、視力障害)、栄養に関連する症候 (やせ、便秘) などに分類される。

また中等度に見られる症候も、合併病態や関連病態である栄養関連 (脱水、食欲低下、低栄養、褥瘡)、骨関節系 (骨粗鬆症、骨折、関節変形)、精神神経系 (失調、うつ、不眠)、呼吸器系 (喀

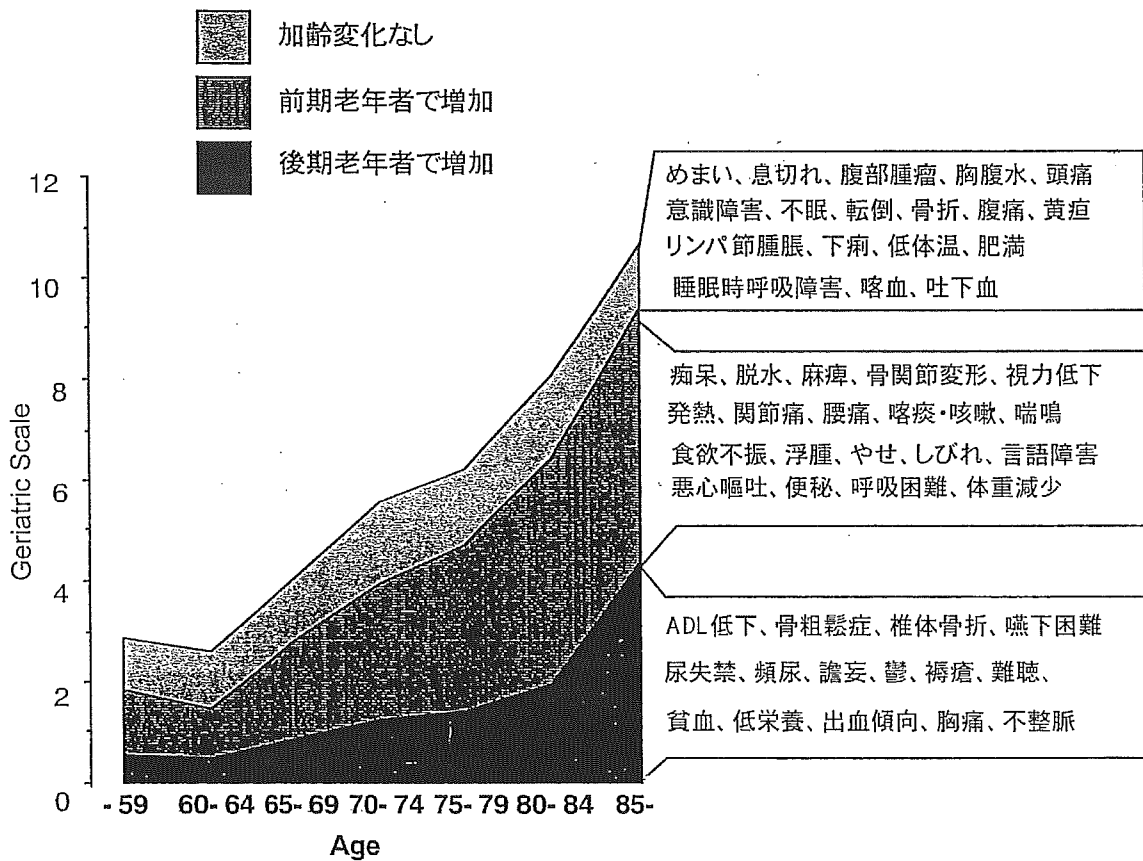


図1 3つの老年症候群

痰、喘鳴)などに大別される。頻度の極端に少ないものは吐き気(5%)、肥満(0%)であった。

このように、痴呆は他の代表的な老年症候群である尿失禁、転倒骨折、誤嚥性肺炎、低栄養、廃用性症候群などを高頻度に合併し、さらに譫妄やうつなども問題となる複雑な医療分野といえる。

## 2. 機能評価を行い機能低下の早期発見をする

痴呆の重症度では、自立困難や日常生活動作の困難などが判定で重要視されるが、治療効果では「記憶検査」以外長く省みられることがなかった。進展予防に有効な薬剤が開発され、記憶力の保持には著明な効果が見られないことが分かって、ようやくこれらを加味した評価が取り入れられるようになった。

高齢者の総合的機能評価はもともと、認知能だけでなく、うつ、ADL、生活自立、家庭環境、

サービス利用、介護負担などを総合的に評価するものであり、老年医学における痴呆医療の最も重要な領域である。

杏林大学高齢医学では、物忘れ外来開設以来全例に総合的機能評価を施行し、治療判定に役立っている。これまでの成績では、薬物療法(塩酸ドネペジルなど)や行動療法(回想法、オリエンテーション療法、運動療法)などで、最も改善効果が強い機能は、生活自立と関連する手段的ADL<sup>3)</sup>であった。手段的ADLは、交通手段を使って外出する、買い物をする、電話をかける、金銭管理をする、服薬管理をする、炊事をする、掃除などの家事をする、洗濯をするの8項目であり、在宅の生活自立に直結している。これに次いで感度のよい機能評価は、短期記憶力(HDSR、MMSE)であり、問題行動28項目の調査(痴呆行動障害尺度)は介護負担と良い相関があるが、

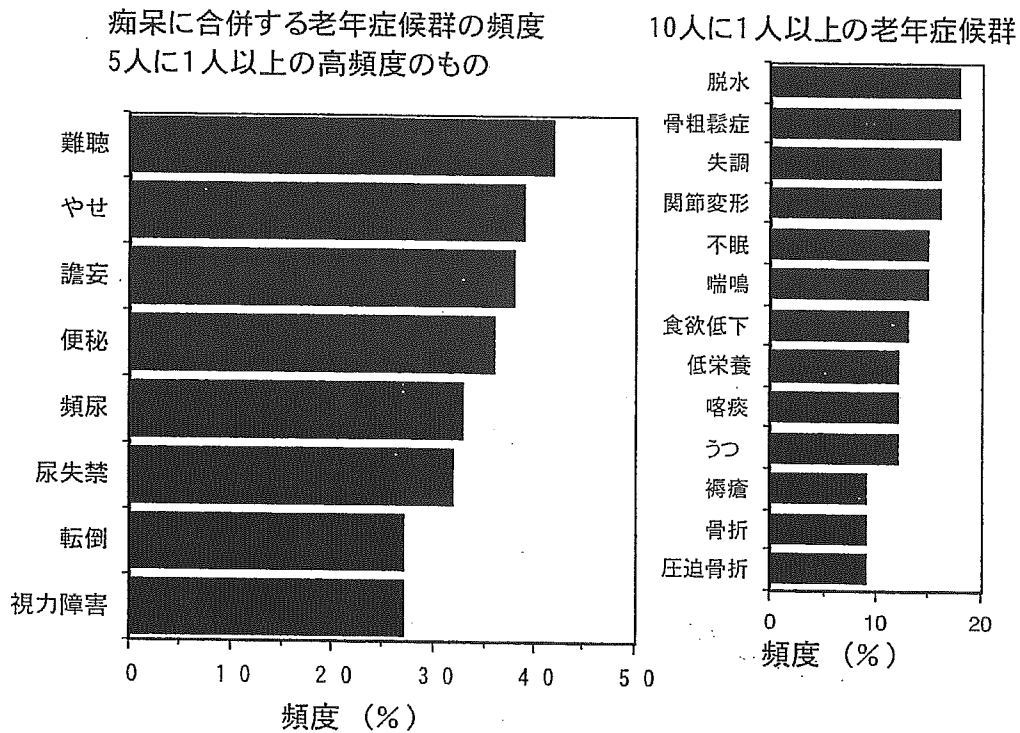


図2 合併する老年症候群の頻度

症例によって改善と不変に分かれ、今後の検討課題である。

### 3. 寝たきりのケアを評価する

今後痴呆のケア技術は急速に発展し、いいケアをして良くなったことを客観的に評価して介護者に報いることである。そのためには、重症痴呆患者の QOL を評価する手技が必要である。意欲の指標 (表 1) は痴呆の程度や生命予後と強い相関をもち (図 3)、このような需要に最も的確に答える指標と考えられる<sup>4)</sup>。また、今後重症痴呆の言語、非言語能力を定量的に評価する手技の開発と応用も、高齢者医療の重点領域である。

### 4. ねたきり予防

寝たきり高齢者が 100 万人を越え大きな国民的課題であるが、最近の東京都の調査では、脳卒中や骨折などの後、そのまま寝たきりになるのは 3 分の 1 に過ぎず、残りは寝たきりの直接間接の原因や寝たきりになっていく過程が不明なままであ

る。寝たきりプロセスの解明と、早期発見のための寝たきりリスクチェック表の開発、医療福祉政策に反映しうる実効性のある、寝たきりを減らす介入方法の実証研究が必要である。本講演では寝たきりプロセスの解明と、これに立脚した医療福祉政策として実現可能な有効性のある寝たきり予防研究の最近の展開を紹介したい。

対象と方法の概要は以下の通りである。

- 1) 施設入所高齢者 1964 名に対し、継続して転倒、ADL などの縦断的調査。
- 2) 15 施設のグループホームの ADL、痴呆、問題行動の縦断的变化の測定。
- 3) 全国 9 市町地域高齢者 (12000 名) ——愛媛県大三島町、熊本県相良町、高知県香北町、京都府園部町、滋賀県余呉町、北海道浦臼町、福岡県自治体、宮城県仙台市、群馬県中之条町の機能変化。
- 4) 体操会員 8000 名に対し、活力度調査 (36 項目)



表1 意欲の指標 Vitality Index

1) 起床 (Wake up)		4) 排泄 (On and Off Toilet)	
いつも定時に起床している	2	いつも自ら便意尿意を伝える、	
起こさないと起床しないことがある	1	あるいは、自分で排尿、排便を行う	2
自分から起床することがない	0	時々尿意、便意を伝える	1
2) 意志疎通 (Communication)		排泄に全く関心がない	0
自分から挨拶する、話し掛ける	2	5) リハビリ、活動 (Rehabilitation, Activity)	
挨拶、呼び掛けに対し返答や笑顔がみられる	1	自らリハに向かう、活動を求める	2
反応がない	0	促されて向かう	1
3) 食事 (Feeding)		拒否、無関心	0
自分で進んで食べようとする	2		
うながされると食べようとする	1		
食事に関心がない、全く食べようとしない	0		

除外規定；意識障害、高度の臓器障害、急性疾患（肺炎などの発熱）

判定上の注意：1) 薬剤の影響（睡眠薬など）を除外。起座できない場合、開眼し覚醒していれば2点。2) 失語の場合、言語以外の表現でよい。3) 器質的消化器疾患を除外。麻痺で食事の介助が必要な場合、介助により摂取意欲があれば2点（口まで運んでやった場合も積極的に食べようとすれば2点）。4) 失禁の有無は問わない。尿意不明の場合、失禁後にいつも不快を伝えれば2点。5) リハビリでなくとも散歩やリクリエーション、テレビなどでもよい。

寝たきりの場合、受動的理学運動に対する反応で判定する。

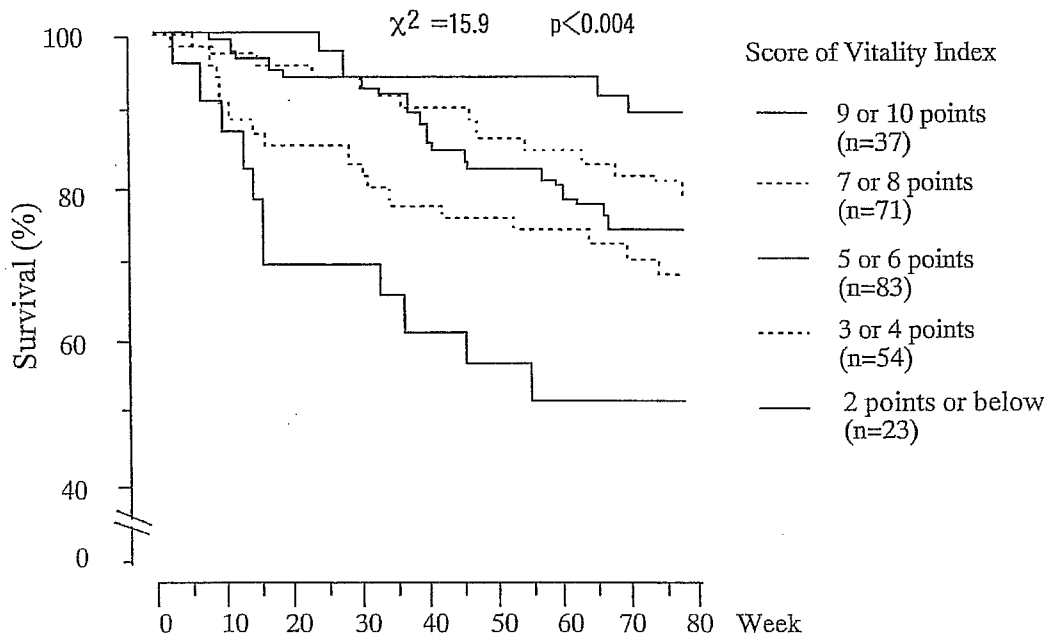


図3 Vitality Index and Survival

寝たきりプロセスの解明と予防因子の抽出：

地域縦断調査 2000 名から、脳血管障害、痴呆、転倒、うつなどの危険因子と、飲酒、長寿教室への参加などの、ADL 低下予防因子が抽出された。脳血管障害に関しては、西永は、家庭血圧 148

mmHg 以上で要介護率が 4 倍以上になることが示された。

特養、老健入所者 1176 名の縦断調査を施行し、開始時の ADL に関する意欲（意欲の指標）の低下は寝たきり度（JABC ランク）の悪化予測因子

として最も有用であった。

急性期病院における高齢者のADL低下要因として、70歳までの加齢、入院時ADL、緊急入院の有無は関連がなく、90歳以上の高齢、多病、低体重、痴呆、意欲の低下が危険因子として抽出された。

寝たきり過程の促進因子では、介護施設におけるADLや自立度低下に関し、重要な徴候は、転倒、大腿骨頸部骨折、麻痺、息切れが最も重要で、ついで、感染症徴候（発熱）、痴呆の進行に注意すべきである。

この中で、大腿骨頸部骨折は意欲が保持されており、早期のリハビリが重要と考えられた。また転倒を繰り返すと意欲が低下することが判明した。

施設縦断調査1194名により、骨折率は年間2.7%（32件）であった。

転倒に関する危険予測因子として、在宅住民調査により、下肢筋力低下、柔軟性減少、バランス不安定、重心動揺の増大、歩行時つま先が上がらないなどが抽出され、下肢筋力強化、歩行によるバランス獲得、靴の工夫などが転倒予防に資することが判明した。

意欲の減退に関しては、転倒、痴呆、食欲不振が有意な要因であった。

危険因子に対する介入：

転倒予防

転倒スコア（仮称）の策定と有用性の検討：相良村、浦臼町、杏林大学、東北大学、高知医大など在宅、外来における大規模調査を実施した。スコアと転倒（既往）とは、正の良好な関係が得ら

れた。重回帰分析及び因子分析では、主として歩行機能、運動機能、コミュニケーション能力が有意な因子で、環境要因の関与は少なかった。

運動の効果

高齢者を取り巻く介護力が向上することで、各ADL項目の自立度が向上するという知見は、早期に適切な介入を行うことが、短期的にも介護予防に効果的であることを示唆している。

閉じこもりを防ぐための、高齢者の閉じこもりと、生活における楽しみの調査において、散歩、動物の世話、老人クラブへの参加が閉じこもりの予防に対して有用な活動である可能性が示された。

全国規模の体操教室調査により（縦断調査の1年目）、運動の心身面への好影響、適切な運動量による寝たきり予防効果が示唆された<sup>5)</sup>。

## 文 献

- 1) 鳥羽研二：シンポジウム 介護保険と高齢者医療：施設介護の問題点。日本老年医学会雑誌 34(12)：981-986, 1997
- 2) 鳥羽研二，大内尉義：老年症候群の特徴と検査の重要性。総合臨床，47, 1, 1998
- 3) Lawton, M.P & Brody, E.M.: Assessment of older people: Self-Maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist: 9, 179-188, 1969
- 4) Kenji Toba, Ryuhei Nakai, Masahiro Akishita, et al.: Geriatrics Gerontology International 2: 23-29, 2002
- 5) 厚生労働省効果的医療技術の確立推進研究「寝たきりプロセスの解明と主たる因子に対する介入研究」班（班長：鳥羽研二），平成15年度報告書

# Adiponectin Replacement Therapy Attenuates Myocardial Damage in Leptin-deficient Mice with Viral Myocarditis

T TAKAHASHI<sup>1</sup>, S SAEGUSA<sup>1</sup>, H SUMINO<sup>3</sup>, T NAKAHASHI<sup>2</sup>, K IWAI<sup>2</sup>, S MORIMOTO<sup>2</sup>  
AND T KANDA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Medicine and <sup>2</sup>Department of Geriatric Medicine, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan; <sup>3</sup>Second Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine, Gunma, Japan

The effects of adiponectin replacement therapy on myocardial damage were studied in leptin-deficient (OB) mice with acute viral myocarditis. Encephalomyocarditis virus was injected intraperitoneally into OB and wild-type (WT) mice. One subgroup of OB mice received no intervention and another subgroup received daily adiponectin replacement, simultaneously with viral inoculation. Differences in heart weight, cardiac histological score, numbers of infiltrating or apoptotic cells in the myocardium and the immunoreactivity of adiponectin receptors in myocytes were determined.

The reactivity of adiponectin receptor 1 in myocytes from OB mice on day 4 and day 8 after viral inoculation was significantly decreased compared with that in myocytes from WT mice; the OB mice also had elevated cardiac weights and severe inflammatory myocardial damage. Adiponectin replacement in OB mice inhibited the development of severe myocarditis by augmenting myocyte adiponectin receptor 1 reactivity. Exogenously administered adiponectin may inhibit the progression of viral myocarditis through binding to the adiponectin receptor 1 in leptin-deficient conditions.

**KEY WORDS: ADIPONECTIN; VIRAL MYOCARDITIS; LEPTIN DEFICIENCY; MYOCARDIAL DAMAGE**

## Introduction

Several studies have reported an association between leptin and cardiovascular conditions such as hypertension and chronic heart failure with cachexia. Reduced leptin concentrations may diminish the degree of cardiac adaptation in heart failure,<sup>1</sup> and plasma leptin levels were inappropriately

low in patients with cachectic chronic heart failure.<sup>2</sup> We have recently found that leptin deficiency enhanced myocardial necrosis and lethality in a mouse model of viral myocarditis. However, leptin replacement inhibited the development of severe myocarditis, suggesting a protective role for leptin against myocyte damage,<sup>3</sup> although the mechanisms involved are unclear.

Adiponectin, also known as adipocyte complement-related protein of 30 kDa,<sup>4</sup> is a cytokine secreted by adipocytes that has anti-diabetic and anti-atherogenic effects.<sup>5</sup> Concentrations of adiponectin in blood are diminished in obesity, insulin resistance and type 2 diabetes.<sup>4</sup> The adiponectin gene and the obese gene, which encodes leptin, show several striking similarities in humans.<sup>6</sup> Both genes are composed of three exons and have a long first intron, and are expressed specifically in adipose tissues.<sup>6</sup> Adiponectin and leptin control fuel homeostasis, body weight and insulin sensitivity. Amelioration of insulin resistance, pancreatic  $\beta$ -cell degranulation and diabetes after crossing leptin-deficient mice with globular domain adiponectin transgenic mice has been described, indicating that globular adiponectin and leptin may have overlapping functions.<sup>5</sup> Thus, adiponectin may also possess functions similar to those of leptin in the development of heart failure.

In this study, we hypothesized that adiponectin could play a protective role against the progression of severe viral myocarditis in leptin deficiency. We examined the effects of adiponectin replacement therapy on myocardial damage in leptin-deficient mice with acute viral myocarditis.

## Materials and methods

### INFECTION PROTOCOL

Six-week-old female leptin-deficient *ob/ob* mice and C57BL wild-type mice were obtained from the Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME, USA). A myocarditic variant of the encephalomyocarditis (EMC) virus was obtained from Dr Y Seto (Keio University, Tokyo, Japan). The viral preparations were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  in Eagle's minimum essential medium supplemented with 0.1% fetal bovine serum. Ethical approval for this study was obtained from the animal experimental committee in Kanazawa Medical University.

All animals were treated in accordance with the Kanazawa Medical University guidelines for the care and use of laboratory animals. All animals were inoculated intraperitoneally with 500 plaque-forming units of EMC virus suspended in 0.1 ml of saline.

### TREATMENT PROTOCOL

The leptin-deficient mice were randomly assigned to one of two groups. The first group did not receive interventional therapy (OB group). The second group received daily subcutaneous injections of recombinant mouse full-length adiponectin (30  $\mu\text{g/g}$  per day, starting simultaneously with the EMC virus injection) (OB + Adipo group).<sup>7</sup>

### HISTOLOGICAL EXAMINATION OF THE HEART

The mice were weighed and then killed by cervical dislocation on either day 4 or day 8 after viral inoculation. Cardiac tissues were immediately extracted, weighed, fixed in 10% buffered formalin and stained with haematoxylin and eosin (H&E). Two transverse sections of the ventricular myocardium were assessed for the severity of necrosis and mononuclear cell infiltration by an experienced pathologist who had no knowledge of the study design. Sections were scored according to the following scale: 1, lesions involving < 25% of the ventricular myocardium; 2, lesions involving 25 – 50% of the myocardium; 3, lesions involving 50 – 75% of the myocardium; and 4, lesions involving > 75% of the myocardium. The sections were also stained for myosin in order to confirm the presence of myocyte necrosis.

Five high-power fields (HPFs) (magnification  $\times 400$ ) were randomly selected from each transverse section of the myocardium, and the number of infiltrating cells counted. The number of apoptotic cells per section in these HPFs was also determined using *in situ*