

事故件数の32%だった。ほとんどが軽症で特別養護老人ホームなら医務室の看護師の処置だけで済んでいる。怪我が重症で入院に至った件数が9件、転倒・転落で死亡した件数が1件あった(図8)。重大事故は転倒・転落事故398件中10件すなわち2.5%である。

労災事故では死亡事故のような重大事故発生にハイリッヒの法則という経験則が成り立っている(図9)。すなわち、労災による重大事故の裏には、取るに足りない軽微な事故が300件あり、目にみえる事故が29件あったなかで1件ドカンと重大事故が生じているというのだ。今回の調査でみられた事故と傷害の程度をみると、痴呆高齢者の転倒・転落事故についても同様の経験則が成り立ち得ることがわかる。転倒・転落事故の対策にはケアや福祉の立場を超えて、労災や交通事故といった他業種の災害リスクマネージの経験を導入することも求められるゆえんだ。

痴呆高齢者の転倒・転落事故の傷害にも特徴がみられた。図10は転倒・転落件数を傷害部位別にみたものである。顔面受傷が48件、頭部受傷が36件、上肢が31件、下肢が19件という内容だ。顔面と頭部だけで84件、怪我した件数の約70%が顔面と頭部に集中していることがわかる。先述した事故の多くがベッド周りで生じていることを考え合わせると、ベッドから降りようとして、あるいはベッドに上がろうとして転落し、頭や顔面を打っていることが推測される。顔面の青あざ、パンダの目のような目の周囲の黒ずんだ内出血を示す高齢者を施設ではよくみかける。それは転倒・転落による受傷ではないか？ という印象は、今回の調査結果から数字でも裏付けられた形だ。何百という軽症の頭部外傷のなかで急性硬膜下血腫や脳挫傷を呈するような重大事故が1-2件発生するという構造になっている。

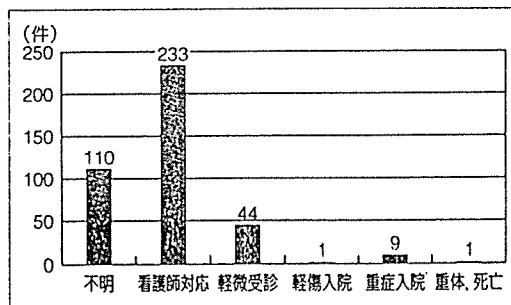
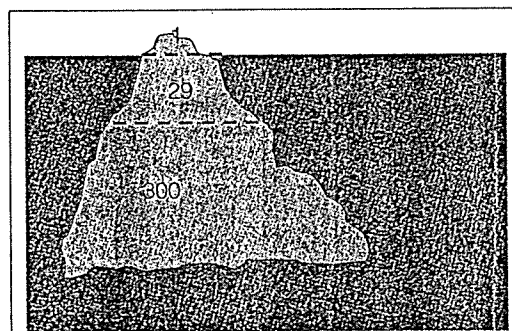


図8 受傷の程度と対応  
看護師対応には受傷と無傷が含まれる。



★海面下に巨大な塊が隠れている

図9 ハイリッヒの法則(労働災害の発生確率)

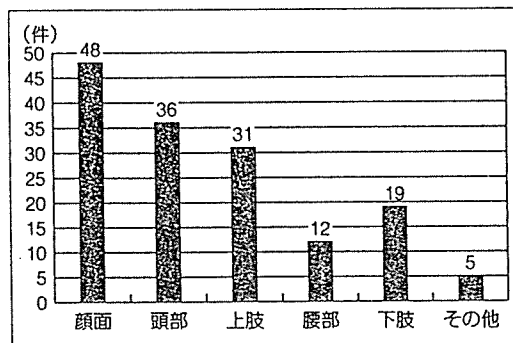


図10 転倒・転落事故による障害部位(複数回答)

## 転倒・転落事故を示す痴呆高齢者の特性

今回、転倒・転落事故を起こした事故者の特性をみたものが、図11と図12に掲げてある。痴呆の程度でみると、軽症から中等度、高度に

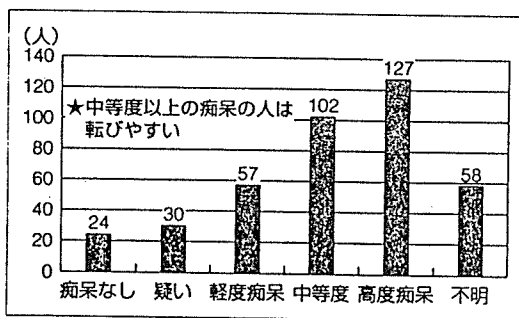


図 11 転倒・転落事故者の痴呆の程度 (CDRによる分類)

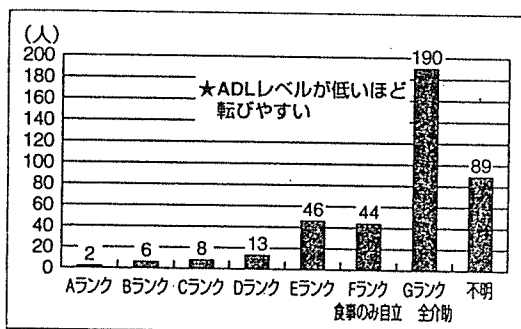


図 12 転倒・転落事故者のADLの程度 (KatzのCDR自立指標による分類)

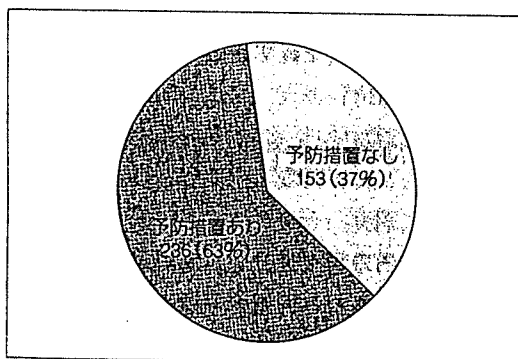


図 13 転倒・転落事故者への事前予防措置の有無

なるにつれて事故者が多くなっていることがわかる。「痴呆が高度なほど転倒・転落しやすい」。これは痴呆高齢者にみられる転倒・転落事故に関するこれまでの研究報告でも指摘されており、転倒・転落のリスクとして一致している所見だ。

事故者とADLの関係でみると、ADLが高度に障害されている人に事故が集中している。歩

行との関係では、痴呆がないか、ごく軽い状態で独立歩行していた人が転倒・転落した割合は全事故者の1%未満だったのに、痴呆が中等度以上であり、独立歩行できていた人が転倒・転落している件数は111件あり、全事故者の約30%を占める。また、痴呆がない場合、車いす生活で自力で移動できない人が転倒・転落した件数は5件(全事故の約1%)なのに対して、痴呆がある場合、車いす生活で自力移動できない人では80件(全事故の約21%)の事故があった。認知障害が高度になり、自分は歩けないのに歩けるつもりで動きだして事故につながることが推測される。痴呆高齢者の転倒・転落事故の背景には認知障害という中核の症状があるために、その対策にはいっそうの工夫が必要である。

## 事前の予防措置は有効だったか

事故が報告されたケースについてあらかじめ事故が予想できたか否か、予防措置があったかどうかを調べた。その結果、あらかじめ転倒が予測されて予防措置をしていた件数が236件(63%)、予防措置がもともとなかった件数が153件(37%)だった(図13)。予防措置がなかった理由は「転倒・転落の危険が予測はできたが予防措置がなかった」ケースが76件で、予防措置がなかった事故件数の約半数を占めた。わかっているにもかかわらず対策ができなかった、というのが実情だろう。「転倒・転落の危険予想が困難」、「転倒・転落の危険なしと判断」も74件で、予防措置がなかったケースの約半数には危険予測の見落としや見込み違いがあった(図14)。

予防措置がありながら事故に至ったケースを詳しくみると、転倒・転落予防のケアプランを作っていただけというものが162件だった(図15)。センサー類を設置したり、転落マットを

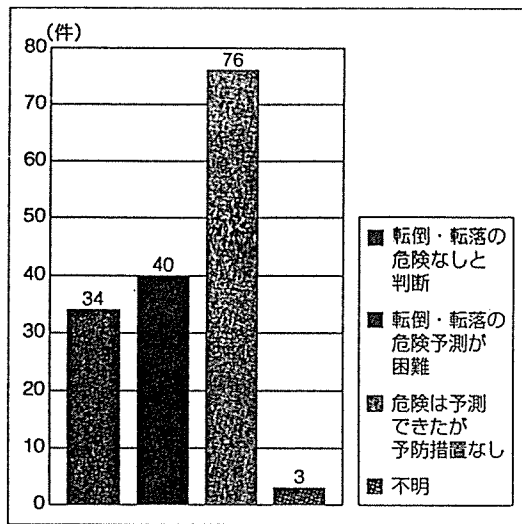


図 14 事前予防措置なしの理由

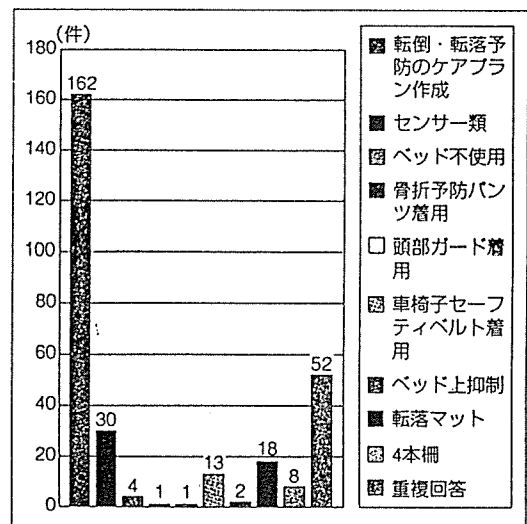


図 15 予防措置はあったが事故となったケースの予防策

敷くなどの対策をとったケースでも、それぞれ 30 件、18 件の事故があった。この数字だけからは、それぞれの予防措置の母数がわからないため予防措置が有効だったか無効だったかはわからない。床に寝床を設置してベッドを使わない人、ベッド上抑制をしていた人の事故者はそれぞれ 4 件、2 件という件数からみて、抑制や拘束に近い措置をすれば転倒・転落をある程度防げるであろうことは推測がつく。だが、予防措置の有効性は事故件数のみでは判断できないことはいままでのまではない。予防措置の有効性・無効性の判断には、事故件数のほかに事故による受傷の程度をどの程度軽減できたかも考慮しなければならないからだ。

予防措置を痴呆の程度別にみると、転落マットは CDR の点数で痴呆の疑い (CDR0.5) 以上で使われ、センサー類は軽度痴呆 (CDR1.0) 以上で使われ、車いす安全ベルト着用は中等度痴呆 (CDR2.0) 以上、ベッド不使用あるいはベッド上抑制は高度痴呆 (CDR3.0) 以上で使われていた。痴呆のレベルや段階で転倒予防策を変えているということは現場感覚では自然な発想

ではあるが、今回の調査でみるかぎり明瞭な根拠がないままセンサー類や転倒防止用品が出回り使われているのが実情だった。誰もが納得できる有効な予防措置は何かを明らかにするためにも、予防措置の全数とそのなかで生じる事故の割合、傷害の質をみて比較分析していくことが求められる。

## リスクの予見と回避の努力は適切か

痴呆症のある程度進行した高齢者は、危険をみずから察知したり回避する力がないため、転ぶ確率が大きくなる。そこで転倒・転落のリスクを医療者側・介護者側が評価し、あらかじめリスクを減らす努力、転落・転倒を回避する努力が求められることが、今回の調査でも明らかになった。一方で、最近の傾向として痴呆介護施設の現場では患者さん本人の「尊厳ある生活」と「自立支援」が理念として掲げられ、家庭的で「普通の生活」に近づけるような介護環境と介護行為が求められている。サービスの質の向上とは、精神障害や痴呆のある高齢者の尊厳を守る

ような生活環境と介護だと受け止められている。理念的には誰もが肯定する。しかし、実際に具体的な施策や介護環境、介護行為のレベルでこれを実現しようとする、安全性の面でリスクが拡大する。介護現場では今、それが深刻な悩みになっている。

筆者の勤める浴風会に新設された特別養護老人ホームの痴呆介護棟(40人定員)では、上述の「尊厳ある生活」「家庭的雰囲気」「自立支援」を理念として、実際にいくつかの工夫が意識的になされた。徘徊患者さんを多く収容するフロアだが、幅の広い入り口の扉には鍵をつけなかった。施錠は尊厳に反するという思想によるものだ。観葉植物や鉢植えの花をあちこちに配置した。フロアの一角には床から少し高い位置に和室風の畳のフロアを作り、患者さんが自由に畳の上でくつろげるような工夫がされた。入所は2002年4月から始まった。

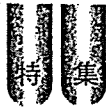
入居者のほとんどが進行したアルツハイマー型痴呆で、平均年齢は83歳である。週1回、精神科医のコンサルテーションがあり、筆者がその任にあたった。毎週看護師から状況の報告があった。それによると、入所者が扉をあけて外に出てしまうというのだ。日中は監視の目があるので未然に防げるが、勤務者が2人になる夜勤帯では対応できないという。実際、夜間に扉を開けてエレベータを降り、外に出てしまった患者さんが何人かいた。そのつど介護者があとを追いかけてきたが、他の入所者への介護ができず、夜間業務に支障をきたすほどだった。結局、開所1か月で扉の前に大きなソファや腰掛を置き、開かずの扉としてしまった。出入りはすべて鍵のかかる職員の勤務室からという事態が続いている。

畳の上でくつろぐ痴呆患者さんはほんのわずかだった。多くの入所者は誘導しない限りそこに畳の空間があることにはまったく無頓着だった。逆に徘徊する入所者が畳の上に上がり、畳

から降りようとしてフロアに転倒するという事故が目立った。とくに際立ったのは女性入所者のHさん(84歳)である。経過約5年のアルツハイマー型痴呆で、家にいたところから転びやすかったという。MMSEは9点で高度の知能低下の状態だった。徘徊があり、フロアのいすにつまずいても転ぶことがあった。2002年6月下旬の介護・看護記録を抜粋すると、「6月27日午前10時、畳より降りるときにつまずき左ひざ打撲」「6月29日17時30分、畳より足を踏み外し右側臥位で転倒」「6月30日21時、畳よりバランスを崩して落ちる。右肩打撲」といった記載である。この間に行なわれたHさんに対する具体的な転倒防止策は、「畳の上に行かないように注意する」「畳の上にいるところをみつけたら早めに介助誘導する」といった対応にとどまっていた。その後も畳からの転倒は散発的に起き、2002年12月までの9か月間に28回の転倒があった。うち1回は顔面まぶたの上の出血を伴う切創で、近くの大学病院の形成外科で縫合処置を要する怪我だった。

このケースのリスク回避には何をすべきだろうか。Hさんは転ぶのである。しかも転ぶ確率が他の入所者より高い。そのうえに痴呆が高度でみずから危険を予知し、回避することはできない能力の状態にある。畳の上から落ちる、怪我をするということは十分予見できる。Hさんに限らず、平均年齢83歳のアルツハイマー型痴呆の入居者が段差のある畳の部屋から1人で降りようとするれば転ぶことは予見できるはずである。その予防策として「畳の部屋に上らないようにする」「近づかないようにする」というのは的はずれだ。利用するために作った設備なのに、である。

一見よさそうに見える段差のある畳部屋は、ある程度進行した痴呆患者さんにとって危険な環境として作用する。そのことはHさんの繰り返す転倒事故によって実証されている。他の



入居者にとっても多かれ少なかれリスクである。とすれば、事故回避のためには、畳部屋を撤廃するか、段差のない平面で作り直すか、のいずれかの策が浮かぶはずである。筆者はHさんの事故記録を踏まえ、嘱託医として施設管理者に畳部屋の撤去を進言している。リスクマネジメントをリスクの予見、回避、損害の最小化というようなプロセスととらえればそれは当然のことである。だが、一方で痴呆患者さんへの和みの環境、安らぎのある環境作り、といった理念が介護者や施設側に浸透しており、畳部屋を撤去することを躊躇させている。

しかしHさんにとってみれば、それは安らぎのある環境ではない。むしろ氷河のクレパスや危険な尾根にも等しい。Hさん以外の入所者にとってもリスクは大きいといわざるをえない。よしと思っているのは当の入所者・患者さん本人ではなく、「こうありたい」と願う家族や介護提供者側であろう。痴呆の進行状態と生活能力を冷静に判断し、その人に必要な介護環境は何かを個別に考え、その最大公約数として集団での生活環境を整えるのが専門性のある高齢者介護施設だ。その判断にはリスクの予見と回避の努力が実行されていなければならない。介護の個性とはこうしたことも意味していると解釈すべきであろう。

## フェイルセーフの考え方

今回の調査でも明らかなように、痴呆のある高齢者はある確率で転ぶ。転倒・転落事故は防ぎきれない側面を持っている。とくに夜間に自室、ベッド周りで起きている転倒・転落事故は防ぐことが難しい。そこで予防策として、いくつかの特養ではベッド周りの体動センサーマッ

トを導入している。患者さんがベッドから降りようとして足をついたら看護室やケアセンターにあるナースコールが鳴る仕掛けである。これによって早めに部屋に駆けつけて転落を未然に防ごうという計画だ。浴風会の3施設でも実際に導入しているが、その評価はまちまちだ。実際使ってみると、鳴った瞬間に駆けつけることのできる距離なら未然に防げるが、間に合わず転落したあとに駆けつけるということも少なくないことがわかった。1フロアに20個のセンサーマットを導入した部署では同時に2-3か所で鳴り、介護者が右往左往するときもあったという。事故をゼロにすることは至難の技である。

こうしてみると転倒・転落防止は、予見、回避の努力を最大限したうえで、転倒・転落しても怪我に至らないという、損害最小の考え方を同時に進めていくことが重要であることに気づかされる。その観点で痴呆性高齢者の環境を点検してみると、フェイルセーフの部分がまだまだの感がある。床は固い。床材がやわらかいラバーならば骨折に至らないかもしれない。低床ベッドは十分普及していない。ベッド柵は鉄だ。アルミでも取っ手がとがっている。車いすは前方向の力に弱く前に倒れやすい。車いすの患者さんが乗ったまま立ち上がることを想定していない。ずり落ちることも想定していない。こうした事柄にわれわれはあまりにも無関心だった。

現場では事故を未然に防ぐ努力と工夫がまず求められる。そのなかでリスクマネジメントの考え方が浸透し、事故が不可避であるとの認識に立てば事故の損害を最小にとどめるフェイルセーフの考え方も定着していくはずだ。

未然に防ぐ努力とフェイルセーフ。この2つがかみあえば「抑制廃止」で悩む介護現場の苦悩も軽くなるだろう。

## 脳変性疾患における

# 痴呆の知識

### 第4回 ピック病

谷風会病院 精神科 診療部長 須貝佑一



#### ピック病とは

痴呆疾患の一つであるピック病には、人格の病と言えるような際立った特徴がある。発病初期には、人が変わったように破廉恥な行動を平気で繰り返したり、ある行動や言動を繰り返し行ったりなどの特異な症状を示すことで知られる。アルツハイマー病に代表されるようなほかの痴呆と違って、初期での記憶障害や生活障害は極めて軽い。経過も長いために、発病初期は痴呆症とみなされないことも多い。奇妙な人格異常ととられているうちに痴呆が次第に明らかになり、10数年経過すると寝たきりに移行する。初老期に好発しやすい代表的痴呆疾患の一つである。

この病気の発見は、19世紀にさかのぼる。1892年、プラハの神経学者アーノルド・ピック（Arnold Pick）が、側頭葉に限局した著しい萎縮を示す、特異な人格変化が現れた痴呆症例を初めて報告した。その後、

前頭葉から側頭葉に限局した萎縮を示し、ピックが見つけた症例と同じような特異な人格変化と行動異常を示す症例が次々と見つかった。

1926年、こうした前頭葉から側頭葉に限局した萎縮を示し、特異な人格変化を示す痴呆症は、当時ドイツに留学中だった日本人神経学者、大成潔博士とその共同研究者らによって「ピック病」と命名された。



#### ピック病と前頭側頭型痴呆

1920年代以降、ピック病は脳病理学的にも臨床症状からも一つの疾患単位と考えられてきた。しかし、脳の画像診断の進歩で、前頭葉や側頭葉に限局した萎縮を示す症例は、軽度の萎縮を含めるとかなりの頻度で見つかるようになった。これらは、臨床症状や経過もアルツハイマー病とは明らかに異なっており、アルツハイマー病の脳に見られるような老人斑や神経原線維変化といっ

た特有の病理所見も見られず、発病年齢の幅も広い。最近では、脳画像上から前頭葉または側頭葉に限局した萎縮を示し、アルツハイマー病とは異なる痴呆の一群をまとめて前頭側頭型痴呆と呼ぶようになった。そして、この前頭側頭型痴呆の一つの型として、ピック病も含めて考えるのが一般的になっている(図)。しかし、専門家の間では、前頭側頭型痴呆とピック病の関係についてなお論争があり混乱しているが、日常の臨床現場では、ピック病と前頭側頭型痴呆をほぼ同じものと理解しておくのが実際的である。

### ピック病の頻度

好発年齢は初老期で、そのピークは40代から60代であり、80歳以上の高齢での発症はまれである。日常的に臨床現場で遭遇する機会も少ない。しかし、ピック病の概念を広げた前頭側頭型痴呆として見ると、比較的多い疾患であることがわかってきた。正確な罹患率は知られていないが、臨床統

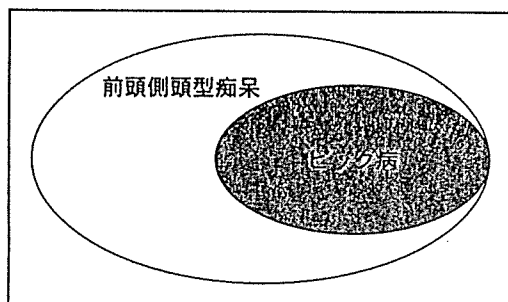


図 一般的なピック病の考え方

計から、頻度はアルツハイマー病患者数の5分の1から10分の1程度とされている。古典的なピック病は少ないが、前頭側頭型痴呆はアルツハイマー病と脳血管性痴呆に次いで多い痴呆と考えられる。

### ピック病の病理所見

肉眼的には、前頭葉から側頭葉にかけての著しい萎縮が特徴である(写真)。萎縮している部位の脳皮質内では、次のような所見が見られる。

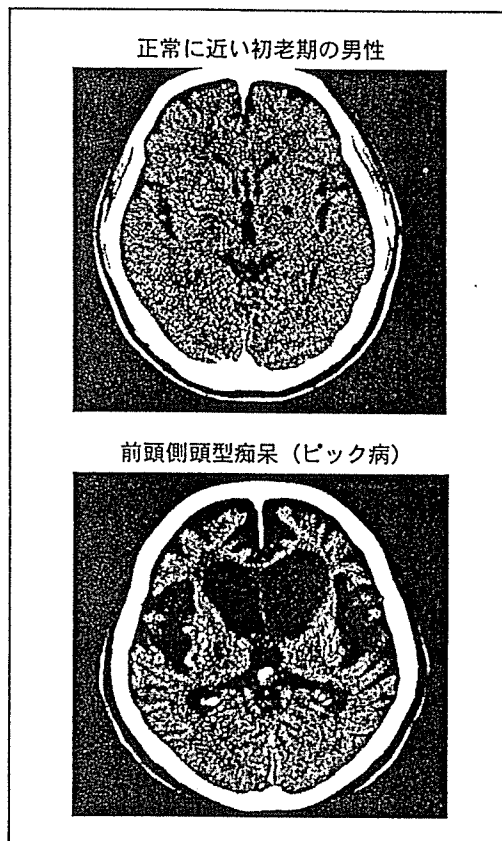


写真 前頭側頭型痴呆の脳画像

- ① 神経細胞が変性して脱落している。
- ② 神経細胞が脱落してスカスカになった部位は、グリア細胞というリンパ球に似た組織の細胞で埋められている。
- ③ 膨らんだ神経細胞内に、ピック嗜銀球と呼ばれる塊が時々見つかることがある。

萎縮部位が前頭葉、側頭葉に限局しているという点を除けばどの神経病理所見も特異性に乏しいが、アルツハイマー病に見られる老人斑や神経原線維の変化がないという点が、逆説的ではあるが特徴とも言える。

## ピック病に見られる症状

### ① 人格変化

いつとはなしに何もしない無精な生活を続けるうちに、理性的な判断や道義的な判断をしなくなる。人の話に耳を傾けることがなくなり、自分勝手にわが道を行くような行動をとるようになる。周囲からは「人格的におかしくなった」と気づかれる。

### ② 脱抑制

平気で万引きをしたり、人の物を持ち帰ったりする。指摘されても悪びれた様子はなく、あっけらかんとしていてまた繰り返す。誰かれ構わず性的な行為に及ぶ逸脱行為も時に見られる。

### ③ 常同行為

決まった道しか通らない、決まった食べ物しか摂らないといった決まり事がよく見

られる。会話のなかで、同じ内容のせりふを場違いに繰り返すこともある。時間にこだわり、時計の秒針を見て決まった行動を始めるような、儀式的な行為が目立つ。

### ④ 考え無精

日常への関心が薄れ、自分の関心事以外は何ごとにも無関心になる。何を尋ねても深く考えない。考えたり、悩んだりする様子がない。

### ⑤ 言語の意味理解の障害

言葉の意味がわからなくなる。話の文脈は通るが、使われている名詞の理解ができない。みそ汁、魚といった日常使う名詞さえも、「それ何ですか」というほどになる。とぼけた印象とわざとらしい印象を受けるほどだ。

以上のような諸症状のいくつかが揃いながら、年余に渡って症状が持続する。この間、日常生活は何とか維持できていることが多い。やがて痴呆が進行し、日常生活が困難になり、言葉を失い、無言・無動に近い寝たきり状態に移行する。アルツハイマー病より経過が長く、十数年の経過をとる。

## ピック病の診断

いつとはなしに始まった人格の変化や奇妙な行動異常、繰り返しの行動や言動が診断の手がかりとなる。発病初期は記憶障害や見当識障害が軽いため、アルツハイマー



病とは区別できる。頭部X線CT画像や核磁気断層画像（MRI）では、早くから前頭葉から側頭葉にかけての限局した萎縮を認める。脳萎縮がまだ軽い段階でも、脳血流を調べると前頭葉から側頭葉にかけて血流が著しく低下していることが証明される。人格変化や脳萎縮が著しいが、脳波は正常なことが多いのも特徴の一つである。病気が進行すると側頭葉の萎縮も著しくなり、精神活動や身体動作もほぼ絶える。



### ピック病の治療と介護

有効な治療手段はない。行為をとがめられると興奮したり暴力を振るったりすることがあるため、対症療法として向精神病薬

が使われることがある。わが道を行く行動が突出するため、集団生活にはなじみにくい。日常生活を普通にこなしている発病初期から意思の疎通がとりにくく、行動異常の対応に苦慮する。家庭内では介護者が疲弊し、福祉施設での対応も難しい。活発に動いている間は、精神病院などへの治療的な入院も必要になる。福祉施設での介護が可能になるのは、病気がある程度進行して痴呆が重くなった段階と考えるべきであろう。

#### 引用・参考文献

- 1) 三好功峰：老年期の痴呆性疾患，P.85～111，医学書院，1998.
- 2) 日本老年精神医学会編：老年精神医学講座 各論，P.51～69，ワールドプランニング，2004.

## 高齢者の生活習慣と知的機能

須貝佑一<sup>1)</sup>, 丸井英二<sup>2)</sup>, 松村康弘<sup>3)</sup>, 林 邦彦<sup>4)</sup>, 杉下知子<sup>5)</sup>

1) 高齢者痴呆介護研究・研修東京センター, 2) 順天堂大学医学部公衆衛生学教室,  
3) 国立健康・栄養研究所, 4) 群馬大学医学部保健学科, 5) 三重県立看護大学

【目的】高齢者の知的機能は加齢に伴って緩やかに低下する事が知られているが、その度合いは一樣ではなく個人差が大きい。知的機能の低下には加齢の他、身体状況、おかれた環境、生活習慣など諸要因が関与している事が推測されるが、集積された知見はなお乏しい。最近では慢性進行性の変性疾患であるアルツハイマー病についても加齢のリスクファクターの他に生活習慣が発病と進行に関与している可能性を示唆する所見が発表されている。本研究では、高齢者の知的機能の低下が加齢以外に日頃の生活習慣とも関連しているのかどうかを検討することにある。

【方法】東京都杉並区在住で浴風会病院で行っている区民高齢者健康診査に来院し、健康診断を受診した65歳以上の高齢者を対象とした。14年度の高齢者検診受診者1263人のうち本調査研究に同意した調査対象者は625人だった。調査対象者にはあらかじめ生活習慣調査表を郵送し、記入したものを受診日に持参してもらい点検した。調査表は国立健康・栄養研究所(松村式)で作成したものをを用いた。高齢者検診当日、臨床心理士が面接し、MMSEを行った。食材ごとの摂取状況や嗜好品の有無、運動の状態など50項目とMMSEとの関連を検討した。MMSEは30点から28点までの群を正常群、27点から25点までの群をやや低下群(MCI含む)、24点以下を知能低下群としてそれぞれの群での生活習慣の違いを検討した。MMSE 0点のケースは、自己記入式調査のため信頼性が乏しく除外した。

【結果】実際に受診に訪れ、調査票の回収と

MMSEの実施できた調査対象者372人で、男性141人、女性231人だった。平均年齢は75.4歳でMMSEの平均は27.7点だった。男性27.6、女性27.8点で男女差は見られなかった。生活習慣の中で乳製品の摂取が毎日、ほぼ毎日とする群で知的機能正常者が多く、たまにとるか、ほとんどとらない群では知的機能やや低下と低下の群が多かった。乳製品の中でもヨーグルトの摂取がよりその傾向が明らかだった。ビタミン剤の摂取でも差が見られた。新鮮な魚の摂取、緑黄野菜の摂取では差が見出せなかったが、海藻類の摂取ではほぼ毎日摂取する群で正常者が多く、ほとんどとらないか、わずかにとる群で知能低下者が多い結果だった。卵や肉類、納豆、豆腐などその他の食材の摂取習慣では明らかな差は見出せなかった。

【考察】得られた結果は調査参加希望者からのものであって、調査結果偏りは免れない。しかし、MMSEの分布から見て、一般高齢者のMMSE分布と相同で母集団から大きく外れた調査対象とは考えにくい。結果の解釈に限界はあるものの、多くの食材は知的機能との関連は見出せなかった。しかし、わずかに乳製品の摂取と海藻類の摂取状況が高齢者の知的機能との関連を伺わせたことは興味深い。ヨーグルトの摂取や海藻類の摂取はそれ自体が知的機能に何らかの影響を及ぼしているのか、それともそのような生活習慣を保つ姿勢や動機、知的状態そのものが結果として表現されたものかは議論の余地があるが、今後知的機能低下の中でもアルツハイマー病へ移行するリスクファクターを検索する上でも示唆に富んだ結果と考える。

Association between cognitive function and life style of old ages

yuichi Sugai

The 19th conference of The Japanese Psychogeriatric Society at Matumoto  
(2004.6.25)

As for the old age intellectual function, it is well known that the decline gently along with aging process. But the degree isn't the same and a difference is big by the person. Recently association between cognitive dysfunction and living habit in old ages is attracting attention .

The purpose of this research is to clear the matter whether old man's living habit influences an intellectual function .The population under study consisted of a group of old age person older than 65 years (n=422), who visited the Yokufukai geriatric hospital for health medical examination. from September to October in 2003. They agreed to participate in this research. The MMSE were administered to each person by psychologist and brain XrayCT were performed. The investigation of the living habit was done by the question table in which each person wrote it down . An intellectual function was classified in the score of MMSE. A person from 28 points to 30 points was classified with "a group of high scores". (Results) The mean age of participants was 75.4 years (SD=6.0) . The average score of MMSE were 27.9 points (SD=3.7) . About 7% of participants were less than 24 points of MMSE. There are more rate of high score person in the group which was usually eating fresh fish ,dairy products and natto (ferment soybean) . There are MMSE score high person more rates in the group of physical exercise daily. But, by this research there was no distinctive difference comparatively at the rate of high score person of MMSE between the people who eat green-yellow vegetables well and the people who do not eat it so much. In these other, we checked about the intake habit of the various food materials. No distinctive relationship were observed in the other life habits. these results indicate that there may be relationship between some of living habit and the intellectual function. But it does not know whether living habit itself influences an intellectual function as the causal factor . Even if life habit influences an old man's intellectual function, it is difficult to detect the effects significantly. We would like to explain the association between life habit and the old man's intellectual function by the further continued investigation.

特集

精神科医療における介護保険制度

## 介護保険制度を通じた保健・医療・福祉の統合と課題\*

須貝佑一\*\*

### Key words

Elderly care insurance, Medical care, Dementia, Schizophrenia

### はじめに

介護保険制度が発足して4年が経過した。制度の開始当初の介護保険利用者の混乱は影をひそめ、介護サービス側も利用者側も制度に慣れて介護保険制度は軌道に乗ったかに見える。落ち着いてこの間の経過を振り返ってみると、介護保険制度は社会福祉法の改正とリンクしながら社会福祉の分野に大きな構造改革を迫ったとも考えられる。構造改革の根幹は福祉がサービス業種として明快に位置づけられたことである。2000年4月1日は介護保険制度の発足と社会福祉法の改正で福祉が一般の商品社会の中に一夜にして投げ出された瞬間でもあった。施設入所者やデイケアに通う利用者は消費者である。その結果は福祉の現場にさまざまな波紋を呼び、今もその余波は続いている。サービス業者と消費者という新たな関係性の出現は実際に現場で働く介護サービス職員と利用者、利用者家族との間にある種の緊張関係を生み出している。福祉がサービス業と位置づけられながら、一方で営利追求は制限され、保険金の範

囲内で質の向上を義務化されるという特殊性を抱えてしまった。消費者の立場からは、介護認定というランクづけで消費の内容が決まってしまう。ここに福祉のあるべき理念と実際の福祉現場の実情との乖離が生まれる隙間があるように思える。介護保険制度と福祉、医療の解決すべき課題について列挙し、利用者とサービス提供者の両者の視点から改めて検討してみたい。

### 利用者の苦情から浮かび上がる問題点

介護保険制度では、利用者の苦情に対して窓口を設け、適切な解決をするように求められている。それぞれのサービス業種でさまざまな苦情とそれに対する対応を日々行っているはずだが、その内容はあまり表面化しない。一連の苦情処理は一施設内、業種内でとどまっていたり、経験が一般化しにくい状況にある。苦情内容がサービスを受ける利用者の個人情報であるために、サービス提供者側、利用者側ともに経験を共有しにくいという側面もある。

その中であって、苦情が各地の消費生活センターや国保連合会といった第三者機関に持ち込まれるケースも多く、そこに寄せられている苦情内容は現行の介護保険制度の持つ問題点の一端を浮かび上がらせている。

\* A Task for Integration of System for Elderly Care Insurance, Medical Care and Welfare Service

\*\* 浴風会病院精神科 (〒168-8535 東京都杉並区高井戸西1-12-1), SUGAI Yuichi: Yokufukai Hospital, Tokyo, Japan

2003年8月に東京都国民健康保険団体連合会がまとめた『東京都における介護サービスの苦情相談白書』によると、1年間の苦情件数は6,607件あり、うち要介護認定の区分に対する不満と保険料についての苦情が2,503件、これにケアマネジャーに対する不満、ヘルパー派遣に関する苦情など各種サービス内容についての苦情が2,912件と、これらで苦情全体の82%を占める。当たり前のことではあるが、払う保険料、介護認定のあり方、それに見合うサービスが問われているのである。保険料の徴収、その適正な料金のあり方は別にすると、要介護認定が適切に行われているかどうか、各種サービスの提供者の質やサービス内容が問われているともいえる。

## 要介護認定のはらむ問題点

介護保険制度では、被保険者が介護サービスを受けるためには「介護が必要である」との専門家の認定がまず必要になる。その具体的な手順は次のように決められている。①介護サービスを受けたい高齢者は市町村の保険業務の窓口で保険給付の申請をする。②市町村は介護認定調査員を訪問させ、本人の面接調査にあたる。その際に全国共通の基準による調査票を使い、結果をコンピュータ処理する。③同時に、介護申請をした高齢者の主治医に医学的意見書を作成してもらう。④面接調査のデータと主治医意見書をもとに市町村に設置された介護認定審査会の委員が合議して要介護の適否、要介護度(サービスの上限)を判定する。結果を保険者である市町村へ通知する、という仕組みである。決められた費用限度内でどんなサービスをするかは、これ以後ケアマネジャーが利用者の要望と状況を見ながら決めていく。

介護保険の根幹にあたる上記の介護認定の手順は、当初複雑でわかりにくい仕組みと思われたが、実際に運用が始まってみると、きわめて円滑に動いた。仕組みとしての完成度は高いとの評価が固まっている。しかし、内容にはいくつかの問題点がなお残されている。これまでも再三にわたり指摘されていることだが、その第一が訪問面

接による介護状況の判定の信頼度である。各々がどのような重さで評価されるか外部から見えないこと、原則1回の調査であること、マニュアルに基づく全国共通の面接調査ではあるが、調査員の資質にばらつきがあり、調査結果がまちまちな点だ。

この点を利用者は不安に感じていて、クレーム事例にも、「居宅介護事業者より認定調査にきか、本人からのみ話を聞いていて、介護者側かをしてもらえなかった。このままと寝たきりになるから老人保健施設に入れた方がよいとか、要介護2ですね、などといわれともつらかった」「新人の調査員が本をみながら査した」「調査中にこれは無理、これは難しいど独り言が多くあり、不要なことまで指示があった。この人に判定を任せる気にはどうしてもならない」といった記載に現れている。

第二が、訪問面接の調査項目は申請者本人の身の状態調査であって、介護を取り巻く環境、設か在宅かや介護者の社会的状況の判断が入りまない仕組みがなお続いていることである。身に、介護の重症度の区分が主に身体障害の程度あわせて作られていて、身体障害が軽いにもかかわらず介護が過酷になりやすい痴呆性の高齢者介護負担と一致しないという点である。電算処理に当たって若干の改善をした形跡はあるが、地の介護保険審査会での一次判定の変更の度々を見ると、改善されたというところまでは至らないように思われる。このことが認定区分への不満として今なお噴出しているのだろう。呆症は軽く認定されるという問題点をはらみながら、形のうえでは認定作業は円滑に軌道に乗った。しかし、介護認定の適正化が制度信頼性と根幹をなすのにもかかわらず、なぜ呆症の介護認定が軽くなりやすいのかについてはいまだにどこからも公式な説明がない。

## 認定調査内容の見直しは十分か

介護認定の根拠となる元のデータは、本人と面接調査の結果による。介護認定調査員が原

回、本人の面接で聞き取りを調査する。この調査の客観性と公平さを確保するために、全国一律の調査票と調査マニュアルが使われている。調査項目の中で痴呆症関連の質問項目が用意されている。調査項目1つひとつについて聞き方、判定の仕方のマニュアルが調査員に手渡されている。調査員はそれに従って忠実に職務を執行しているものと思われる。点数は加点法で、1が障害がなく、2あるいは3が障害があると入力される仕組みだ。調査票とそれに基づく電算機処理の仕組みは、おそらく細密に計算し尽くされたものであろう。しかし、日頃目にする痴呆性高齢者の認定結果を見ると、やはり介護者の介護負担や主治医の印象とかけ離れている場合が多い。この点について、現行の認定調査内容とその評価の仕方そのものに問題があることをすでに他の論文で指摘したが、なお改善にはほど遠い。一部手直しが行われた2003年以降について点検しても問題が未解決だ。

そのいくつかの問題を調査票の「理解度の把握の仕方」で見てもよい。理解度や記憶を調べる項目が6つある。そのうち、「生年月日や年齢を答えることが」「1.できる」,「2.できない」のいずれかにカウントする項目を見てみる。調査員マニュアルは「生年月日が答えられない場合は年齢のみでも、いずれか一方を答えることができる場合は「1.できる」とすることになっている。痴呆症を少しでも診察したことのある臨床医なら、今の年齢が曖昧で答えられなくても生年月日は答えられるケースが圧倒的に多いことに気づいているはずだ。マニュアルのように生年月日がわからなくて年齢が正解という珍しい記憶障害は特異例だ。それはさておいても、年齢を答えることと生年月日を答えることは等価ではない。重度の知能低下でも生年月日は答えられるのが一般的だ。今の年齢は今年が何年かの見当がついていないと答えられない。自己年齢が正しく言えることと、年齢はわからないが生年月日が言えることとの間は大きい。なのに、いずれか一方といえば、つまりは生年月日が陳述できれば「1」の「できる」にカウ

ントされる。これでは、重度の痴呆まで理解度がよいほうに組み入れられてしまうはずだ。

このことを立証するために、筆者らが、痴呆症の程度と生年月日や年齢を答えることのできる知的レベルを在宅の高齢者、特別養護老人ホーム入所者614人を対象に面接調査した。その結果は、生年月日は答えられるが年齢はわからないケースまで拾うと、MMSEでは9点から10点レベルまで入り込む(図)。すなわち、高度の痴呆症まで「できる」に組み込まれる。こうした実証されたデータに基づけば、調査の評価が実態にあうかどうかを検証されるはずである。

日常生活において問題となる行動があるかどうかを評価する項目として、19項目が設定されている。これらの行動異常も頻度で3段階評価する。一見妥当に見える項目も、マニュアル通りにカウントすると問題があちこちに生じる。たとえば、「1人で外に出たがり目が離せない」では実際に徘徊外出傾向があっても「環境上の工夫などで外に出ることがなかったりした場合」は「1.ない」にカウントされる。毎晩の徘徊に困り果て玄関に鍵をかけて戦々恐々として休んでいる介護家族にとって納得のいかない判断だろう。

同じ思想が「火の始末や火元の管理ができないこと」が「ない」,「ある」のカウントでも貫徹されている。「環境上の工夫などで、火元に近づくことがなかったり、周囲の人々によって火元が完全に管理されている場合」は「ない」になる。火の始末ができなくなる痴呆症でも、周りがガスの元栓などを止めれば火の管理ができていことと等しく扱われてしまうのだ。背景にあったはずの痴呆の障害が無視されてしまう。異食行為でさえも、その行動がみられても、「異食しそうなものを周囲に置かない場合で防げていれば」「異食行為なし」なのである。痴呆症としての障害を客観的にまっすぐに評価せずに、予防的対策や介護対応の結果として、もともとある障害が一見しては目立たないと、その分を評価から差し引いてしまうというやり方をとっている。

なぜ、こうも痴呆症の認定が軽いのかは、調査

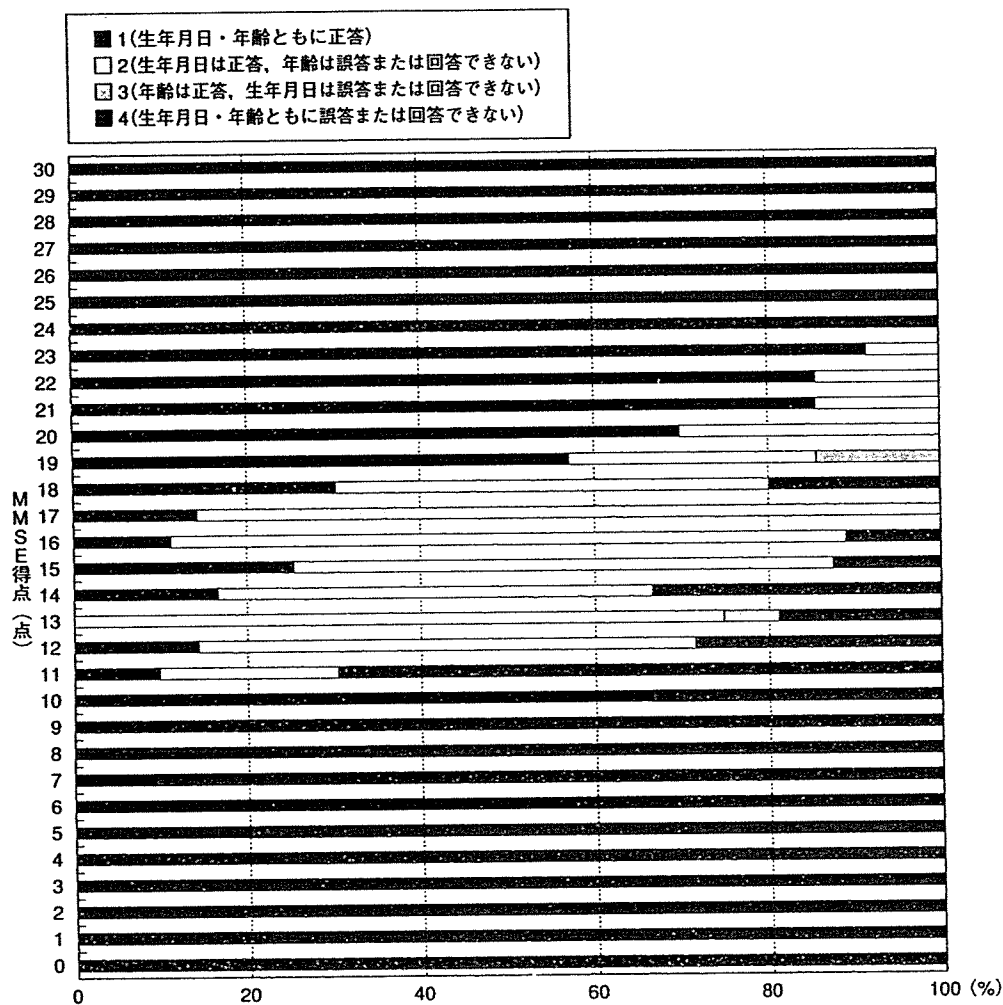


図 MMSE得点と生年月日・年齢に関する回答の関係

項目と面接調査の仕方、判断基準を見て納得がいく。マニュアルの内容を検討し、質問項目を再検討してみるとどうみてもこの調査項目に臨床現場からの目や老年精神科医の目が通ったとは考えられないのである。この質問の構成と判断基準では痴呆症の大部分は軽く判定される。これではいくらコンピュータソフトを見直し、審査委員会が頑張っても介護度は軽くなる。介護保険の公平さを維持するためにも、痴呆症の障害の程度を客観的に正確にとらえる方法と障害に対する介護の重さとをもう一度再検討し直すことが求められている。一部の手直しでは済まない問題である。

## 精神障害者への在宅サービス援助は現行の介護保険制度になじむか

介護保険の苦情の中で訪問介護に対する苦情は875件で、サービス内容に関する苦情の中では約32%を占め、もっとも多い。苦情内容は多岐にわたるが、「態度が悪い」「家庭内のことをよそでしゃべる」「ヘルパーにお金を貸したら返してくれない」「ヘルパーが入信している宗教を勧誘する」「ヘルパーが自分の健康のためという理由で自転車を利用せずに片道15分かけて買い物に行っている。時間がかかると料理を作ってくれない

時もある」などヘルパーの資質に関する苦情や「訪問介護を引き受けながら医療行為が伴うということで断られた」「しょっちゅうヘルパーを替え、仕事の仕方が変わる」といった事業所への不満が多い。それぞれにその都度対応がとられているが、こうした苦情、不満はヘルパー派遣件数が増えるにつれて増加する傾向にある。

見ず知らずの他人が生活の中に入り込んで利用者のできないところを援助する、というシステムだから、利用者の援助に対する理解と利用の仕方が鍵となる。1人暮らしの痴呆性高齢者の場合、「ヘルパーさん帰ってください」といった拒否で援助に入れなかったり、「ヘルパーがお金を盗んでいく」と訴えられ、処遇困難となるケースはどの事業所でも抱えている。

これまでのヘルパー派遣事業の実績から見て、在宅の統合失調症を中心とした在宅の精神障害者への援助が可能かどうかはきわめて心もとない。高齢者への自立生活援助は、決められた時間内にその人の生活の中に入り込んで生活介護をする建前だ。そのシステムをそのまま在宅の統合失調症患者の援助に適用することを危惧する精神科医は少なくないだろう。統合失調症の生活障害の質が高齢者の生活障害の質と本質的に異なるからである。在宅の統合失調症患者の場合、基本的には身体障害はないか、軽度だ。他人との交流は避ける傾向にあり、引きこもっている。自発性に欠け、無為な生活の中で安定を保っている場合もある。身辺は不潔で、身なりも無頓着だ。生活障害は主に慢性的な精神症状によってもたらされている場合が多い。このような状況下でヘルプが必要だと思うのは本人より親族や周りの関係者だ。親族が介護保険を申請し、援助が始まったとしても、家に入り込んだヘルパーは生活障害をどう援助するか戸惑うに違いない。

幻覚や妄想を抱えて生活している精神障害者の生活援助ではなおさらのことである。利用者が「水道には毒が入っているので水は煮沸してほしい」「見張られているので買い物は電話で注文するように」「外に声が漏れないように窓に目張り

をして」といった指示にヘルパーはどう動いたらよいのかなど難しい対応を迫られる。精神障害者の看護に慣れた看護師や介護者ならその場にあわせて適切な対応ができるかもしれない。それもマニュアルではなくその場で相手の緊張度や内面を押し量りながら対応するという経験がものをいう。

精神障害者への生活援助は自立支援という意味合いの他、治療的な意味も大きい。したがって統合失調症に伴う生活障害には単純な生活支援、すなわちホームヘルプではなく、精神障害によってもたらされた生活障害を立て直す生活指導の側面が期待されるはずだ。とすれば、ホームヘルプは医療的なかわりと医療チームの中で行われていることが望ましい。ヘルパーには精神障害者への対応に習熟した資質が要求される。この条件がそろわないまま現行の制度とサービス体系に組み込まれると現場は混乱するだろう。介護保険に対する信頼性を損ないかねない。

## 医療に介護保険が導入された結果

医療の現場でも介護保険制度が構造改革に近いインパクトを与えた。病院に介護療養型医療施設ができたことである。入院患者の中で高齢者を多く抱える病院は、これまでも事実上、医療よりは介護目的で長期に入院しているケースが多かった。医療者側では「社会的入院」と呼んでいた一群である。慢性疾患を抱えてはいるが、医療はそこそこ、ほとんどが食事と排尿排便の世話か、せいぜい現状を維持するリハビリテーションのための入院だった。高齢者人口が増えるにしたがって、こうした「社会的入院」患者の増加が医療保険財政の圧迫要因になっていた経緯がある。

介護保険制度の発足によって、介護サービスの中に病院入院を組み入れることが可能になった。老人を多く抱える病院は、医療保険費給付の低減する傾向にある「社会的入院」患者を医療保険で診ていくか、介護保険下に組み入れられるかの選択を迫られた。多くの病院は経営上のメリットを秤にかけた。介護療養型医療施設は地域限定で数



が決められるという政策の中で、全病床を介護療養型医療施設に切り替えるところ、一般病棟と介護療養型医療施設の2つを並存するところ、介護療養型医療施設は作らないところの3つに分かれた。それぞれが、病院の質と役割、病院経営上のメリット、デメリットを計算して決断したはずだ。

筆者の勤める定床300の老人病院である浴風会病院でも150ベッドが介護療養型医療施設になった。その結果、確かに入院とは名ばかりの介護目的の「社会的入院」は市民権を得た。しかし、実際に運用してみると、介護療養型医療施設は一般病棟の急性期治療が終わっても自宅や特別養護老人ホームに復帰できない介護度の重い高齢者で占められるようになった。外来からの介護療養型医療施設への入院は、病院経営上から介護度の重い利用者を選ぶ傾向にある。介護療養型医療施設の利用者は要介護4か5で占められる。身体障害がもともと重い集団だ。その結果は、療養中に肺炎、脱水、慢性疾患の悪化が繰り返される。その都度医療措置が必要になり、一般病棟に移送し、また元に戻すというやりとりを行うことになる。一般病棟が減った結果、外来や特別養護老人ホーム、ショートステイなどで急変した患者を受け入れる病棟が少なくなり、いざという時の医療が手薄になった。高齢者の医療への依存度が高まり、医療水準への要求も高まっているのに応えられない現状がある。

介護療養型医療施設は介護保険金の上限が介護

度で決められている。病院経営を健全にするためには介護療養型医療施設での医療は絶えず、控えるということを意識しないと破綻する仕組みになった。これまで徘徊や迷子で困ったケースや幻覚、妄想で興奮した痴呆性高齢者を受け入れていた痴呆病棟も、介護保険下に組み入れられたために介護度の重い車椅子レベル以上の痴呆性高齢者ばかりになった。異常行動が激しく対応困難な痴呆性高齢者でも、介護度1や2では入院させにくくなった。問題点は解決するどころかますます深刻化している。こうした事態は都市部にある老人病院に限らずどこでも一般的にみられることであろう。介護療養型医療施設のあり方を単なる介護サービスという位置づけからまず外して見直していかないと、高齢者医療の一端が崩れていくのではないかと危惧する。

#### 文献

- 1) Folstein MF, Folstein SE, McHugh OR: "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state for the clinician. *J Psychiatry Res* 12: 189-198, 1975
- 2) 牧徳彦, 繁信和恵, 池田学, 他: 介護保険制度訪問調査時の調査員および精神神経科医師による介護度の推定と一次判定結果の異同について—身体疾患の有無によるアルツハイマー型痴呆の判定に関して. *精神科治療学* 16: 55-58, 2001
- 3) 須貝佑一: 要介護老年者の認定評価をめぐる問題. *老化と疾患* 11: 3330-3334, 1998
- 4) 須貝佑一: 精神医学的観点からみた介護保険制度の問題点と課題. *老年精医誌* 12: 459-464, 2001
- 5) 東京都国民保険団体連合会 編: 東京都における介護保険サービスの苦情白書. pp6-12, 2003



## Apolipoprotein E receptor 2 is involved in neuritic plaque formation in APP sw mice

Yumiko Motoi<sup>a,c,\*</sup>, Masako Itaya<sup>a</sup>, Hideo Mori<sup>a</sup>, Yoshikuni Mizuno<sup>a</sup>, Tadao Iwasaki<sup>b</sup>, Hiroaki Hattori<sup>b</sup>, Seichi Haga<sup>c</sup>, Kazuhiko Ikeda<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, 3-1-3 Hongo Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan

<sup>b</sup> R&D Center, BML, Inc, Kawagoe, Japan

<sup>c</sup> Department of Schizophrenia Research, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo, Japan

Received 30 April 2004; received in revised form 15 June 2004; accepted 29 June 2004

### Abstract

Apolipoprotein E receptor 2 (apoER2) is a receptor for apolipoprotein E containing lipoprotein and also for Reelin. Apolipoprotein E-associated risk of developing Alzheimer's disease (AD) may be related to its binding to and clearance by cell surface receptors, including members of the low-density lipoprotein receptor family. Otherwise there is circumstantial evidence that the Reelin signaling pathway may contribute to neurodegeneration in AD. To investigate the role of apoER2 on amyloid deposition and neurodegeneration *in vivo*, we examined the presence of apoER2 in the brains of APP sw transgenic mice (Tg2576) using three apoER2 monoclonal antibodies. Our immunohistochemical study revealed that apoER2 was localized in fine granular structure and reactive astrocytes surrounding amyloid plaques. The double labeling immunohistochemistry revealed that this granular structure overlaps synaptophysin-positive dystrophic neurites. These findings indicate that neuronal apoER2 may play a role for amyloid deposition and neuronal degeneration in AD.

© 2004 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Reelin; apoER2; apoE; Transgenic mice; A $\beta$ ; Neurodegeneration; Neuritic plaque

Apolipoprotein E (apoE) occurs in three major isoforms, apoE2, apoE3 and apoE4, with apoE3 being the most common isoform. In 1993 Schmechel et al. [15] reported that the apoE4 isoform is genetically associated with late onset Alzheimer's disease (AD). The underlying pathological mechanism by which apoE4 predisposes its carriers to AD is not precisely known.

In the brain, apoE is primarily produced by glial cells, whereas its receptors are most abundantly expressed on neurons [16]. Several cellular processes or pathways in which neuronal apoE receptors may affect the pathogenesis of AD have been proposed. They include interactions with APP [18], modulation of amyloid- $\beta$  clearance from the extracellular space [2] and transmission of signals to neurons [20]. Any

of these functions may be modulated by binding of apoE to the extracellular domains of the different members of the low-density lipoprotein (LDL) receptor family member.

ApoE receptor 2 is a member of the LDL receptor family which is predominantly expressed in the brain [9]. ApoER2 is also a receptor for Reelin, a signaling protein that regulates neuronal migration during brain development [5]. Recently, there is a hypothesis the Reelin signaling pathway may contribute to the neurodegeneration [7]. Studies of the Reelin pathway showed that the cytoplasmic tail of apoER2 bound to Disabled 1 (Dab1) and its subsequent tyrosine phosphorylation is critical for the transmission. Mutation in the Reelin signaling pathway was shown to cause hyperphosphorylation of the microtubule-stabilizing protein tau [6].

Recently Ma et al. [11] reported that apoER2 gene polymorphisms were associated with AD. We previously reported that immunoreactivity of apoER2 was localized in neurons in

\* Corresponding author. Tel.: +81 3 3813 3111; fax: +81 3 5684 0476.

E-mail address: [motoi@med.juntendo.ac.jp](mailto:motoi@med.juntendo.ac.jp) (Y. Motoi).

AD and control human brains [13]. However, we did not detect any immunoreactivity which was associated with senile plaques. Therefore, we used the brains of APP sw transgenic mice (Tg2576) brain tissue, which would not be affected by post mortem intervals and analyzed the relationship between apoER2 localization and various proteins composing senile plaques using a confocal microscopy.

We performed apoER2 immunostaining using three monoclonal antibodies (CYB-5G7, CYA-6D6, and LB3-8G7). In addition to CYB-5G7 which was described previously [13], we raised CYA-6D6 and LB3-8G7. Synthetic peptides corresponding to the 17 amino acids (PAEKLSCGPTSHKCVPA) in the cytoplasmic domain was used for CYA-6D6 and a synthetic peptide corresponding to the 17 amino acids (DELHI-GRTAQIGHVYPA) in the ligand-binding repeat 3 was used for LB3-8G7.

In order to confirm the specificity of the monoclonal antibodies, we performed immunoblotting against membrane fraction from Chinese hamster ovary (CHO) cell lines lacking hamster LDL receptor expressing human LDL receptor, human VLDL receptor or human apoER2 as previously described [13]. CYA-6D6 and LB3-8G7 recognized a 160 kDa band in the membrane fraction of cells expressing human apoER2 whereas it did not recognize the proteins of cells expressing human LDL receptor or VLDL receptor (Fig. 1). We reported the specificity of CYB-5G7 previously [13].

Fifteen-month-old transgenic (Tg) 2576 mice [8] ( $n = 6$ , age 15 months) (Immuno-Biological Laboratories, Tokyo, Japan) were obtained. Mice were sacrificed by cervical dislocation, and the brains were removed and fixed by immersion in Bouin solution for 2 days. The brains were then cut coronally into five blocks, dehydrated in pure ethanol, and embedded in paraffin. Serial sections were cut at 6- $\mu$ m thickness. Slides were incubated with formic acid for 5 min at room temperature. Endogenous peroxidase was blocked by 3%  $H_2O_2$  (15 min at room temperature). Non-specific antigens were blocked with 10% goat serum in

PBS (30 min at room temperature). An apoER2 monoclonal antibody (1:50) was incubated overnight at 4 °C and then sections were incubated with a secondary anti-mouse biotinylated antibody for 60 min, followed by HRP-conjugated streptavidin for 60 min. For immunostaining amyloid, rabbit polyclonal anti-amyloid  $\beta$  1–42 antibody 1:300 (IBL, Gunma, Japan) was used. Finally Diaminobenzidine (DAB) was used as chromogen. For triple immunofluorescence CYB-5G7 was labeled with Alexa 633 using Alexa Fluor 633 protein labeling kit (Molecular Probes, Leiden, Netherlands). For astrocyte immunostaining, a mouse anti-gial fibrillary acidic protein (GFAP) antibody 1:2000 (Nichirei, Japan) was used. For immunostaining neuritic plaque, goat polyclonal anti-apoE antibody 1:300 (CHEMICON, CA, USA), mouse monoclonal anti-synaptophysin antibody 1:50 (PROGEN, Heidelberg, Germany) and mouse monoclonal anti-phosphorylated tau antibody AT81:400 (Innogenetics, Belgium) were used. Alexa 594-conjugated goat anti-rabbit IgG (H + L) 1:500 (Molecular probes), TRITC conjugated swine anti-rabbit immunoglobulins 1:500 (DAKO, Denmark), Alexa 488-conjugated goat anti-mouse IgG (H + L) 1:100 (Molecular probes) or Alexa 488-conjugated rabbit anti-goat IgG (H + L) 1:100 (Molecular probes) were used for visualization. Fluorescent images were then visualized with a confocal laser microscopy (LSM 510 Version 2.5, Carl Zeiss, Heidelberg, Germany).

Abundant senile plaques with giant cores were labeled by anti-amyloid  $\beta$  1–42 antibody (Fig. 2a). Interestingly fine granular structure surrounding amyloid cores were labeled with all three anti-apoER2 antibodies (Fig. 2a and b). CYB-5G7, CYA-1D9 and LB3-8G7 labeled approximately 34%, 44% and 25.5% of all senile plaque cores, respectively. The triple immunostaining showed that the apoER2-positive granular structures did not overlap with the amyloid  $\beta$ -positive cores while apoER2-positive structures overlapped with synaptophysin-positive dystrophic neurites (Fig. 3e–h). These apoER2-positive granular structures overlapped neither with apoE-positive amyloid cores (Fig. 3i–l) nor tau-positive dystrophic neurites (Fig. 3m–q).

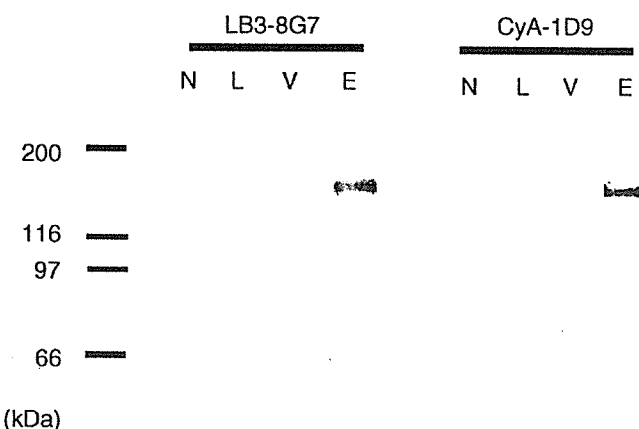


Fig. 1. Immunoblots showing the specificity of two monoclonal apoER2 antibodies. N: CHO cells lacking hamster LDL receptor, L: CHO cells lacking hamster LDL receptor expressing human VLDL receptor, V: CHO cells lacking hamster LDL receptor expressing human apoER2.

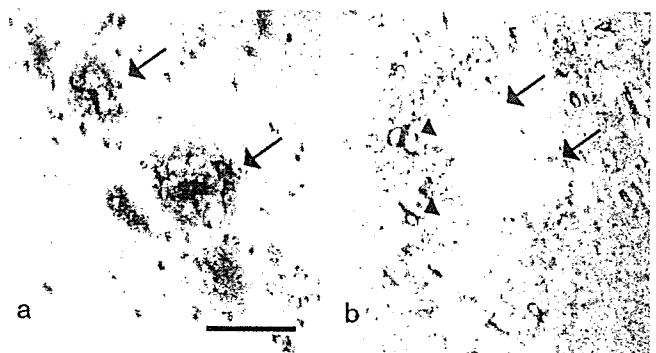


Fig. 2. Serial sections of the Tg 2576 brain with antibodies to  $A\beta$  1–42 (a) and apoER2 (b). Anti- $A\beta$  1–42 antibody labeled senile plaques with cores (arrow) (a). CYB-5G7 did not stain amyloid cores (arrow). However, CYB-5G7 stained the granular structure surrounding amyloid cores and glial cells (arrow head). Bar = 20  $\mu$ m.

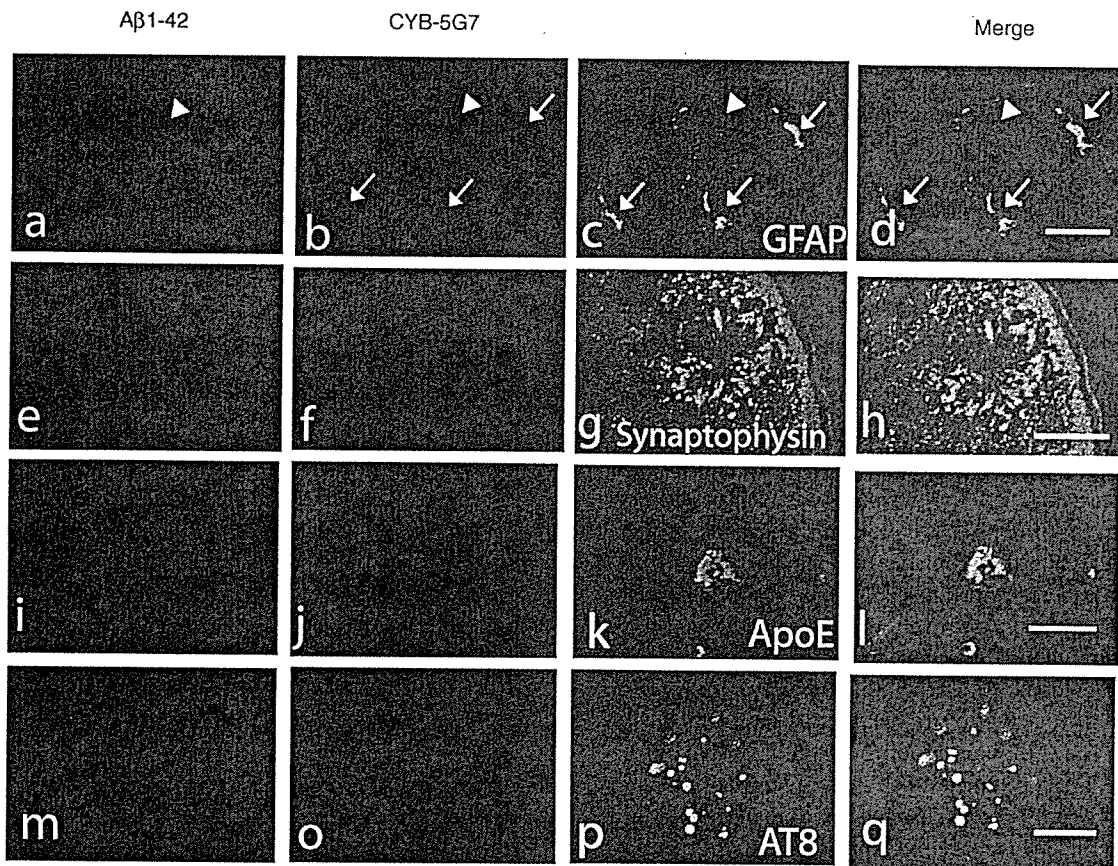


Fig. 3. Triple labeling immunohistochemistry of neuritic plaque with A $\beta$ 1–42 (a–p), CYB-5G7 (a–p), GFAP (a–d), Synaptophysin (e–h), apoE (i–l) and AT8 (phosphorylated tau) (m–p). Merged images (A $\beta$ 1–42 is labeled with Alexa 594 or TRITC [red], GFAP, synaptophysin and apoE with Alexa 488 [green], CYB-5G7 with Alexa 633 [blue] and double-labeling with light blue and yellow) are shown in d, h, l and q. (a–d) CYB-5G7 immunostained glial cells (arrow) surrounding A $\beta$ 1–42-positive amyloid core (arrow head). Merged images (d) shows these astrocytes are GFAP-positive (light blue, arrow). (e–h) CYB-5G7 stained granular structures surrounding amyloid core (arrow). Merged images show this structure overlapped with Synaptophysin-positive structure (light blue). (i–l) CYB-5G7-positive granular structure is not overlapped with apoE-positive amyloid core. (m–q) CYB-5G7-positive granular structure is not overlapped with AT8-positive dystrophic neurites. Bar = 20  $\mu$ m.

Anti-synaptophysin antibody and AT8 labeled the dystrophic neurites in approximately 52% and 65% of all senile plaques, respectively. CYB-5G7, CYA-1D9 and LB3-8G7 also immunostained neuronal cell bodies in the hippocampus, the cortex and the thalamus.

In the cerebral cortex abundant glial cells were labeled with CYB-5G7 (Figs. 2b and 3a–c). Triple immunostaining revealed those glial cells were GFAP-positive astrocytes (Fig. 3j–l). In the thalamus and brain stem, CYB-5G7 labeled almost exclusively neurons but not glial cells. Since neuritic plaques were absent in the thalamus and the brain stem, these findings may indicate that CYB-5G7-positive astrocytes are reactive astrocytes. CYA-1D9 and LB3-8G7 labeled perineuronal oligodendroglia in the cerebral cortex. Reactive astrocytes were faintly labeled by these two antibodies (data not shown).

The presence of apoER2-positive astrocytes in the cerebral cortex may indicate that  $\beta$  amyloid induces apoER2 expression on astrocytes since apoER2 is present exclusively in neurons in normal brain [4,13]. In general glial cells express low-density lipoprotein receptor (LDLR) and LDLR-associated protein (LRP) in the LDLR family. By

immunostaining A $\beta$ -induced activated cultured astrocytes express both LDLR and LRP [10]. ApoE antagonist receptor-associated protein (RAP) blocks A $\beta$ -induced activation. To date, apoER2 was not examined about the presence of cultured activated glial cells. Since RAP binds several apoE receptors including apoER2, apoER2 may mediate the effects on A $\beta$  on astrocyte as well as LDLR and LRP.

We suggest that the labeling of synaptophysin-positive neurites indicates the accumulation of apoER2 associated with synaptic vesicle membranes during neurodegeneration. In an adult brain, mice lacking ApoER2 show deficiencies in long-term potentiation [20]. Furthermore physiological studies of mice deficient in Reelin reveal an attenuation of rod-driven retinal responses which is associated with a decrease in an abnormal distribution of processes which implies the Reelin pathway contributes to the formation of retinal synaptic circuitry [14].

Masliyah et al. [12] reported that ultrastructural observations of transgenic mice harboring human APP showed that abnormal, dilated neurites in plaques contained neurofilament, accumulations of multivesicular bodies, multilamellar