

Fig. 6. Time to death and serum levels of PlsEtn 16:0/22:6 in pathologically confirmed DAT subjects at 0.6–12.1 years pre-mortem. A: Time interval between time of sampling and time of death in DAT subjects subsequently confirmed pathologically to have DAT as a function of dementia severity at time of sampling. * $P < 0.005$ versus CDR 1.0. B: Serum levels of PlsEtn 16:0/22:6 in samples taken from DAT subjects at 0.6–12.1 years before postmortem confirmation of DAT as a function of dementia severity at time of sampling. Values are normalized to CN levels and expressed as means \pm SEM ($n = 13$ –23). * $P < 0.0001$ versus control, ** $P < 0.0001$ versus control, $P < 0.01$ versus CDR 1.0.

function of the myelin sheath. A high percentage of polyunsaturates results in more fluid membrane structures that are required for membrane fusion (21–24), which is consistent with the functions performed by neurons. Plasmalogen-deficient cells exhibit decreased transmembrane protein function (25) and membrane-related intracellular (26) and extracellular (27) cholesterol transport. Proper peroxisomal function also appears to be critical for neuronal migration (25).

Plasmalogens, peroxisomal dysfunction, plasmalogen-selective phospholipase A₂, and aging

Epidemiologically, age is the largest risk factor for the development of DAT. Any hypothesis regarding a causal factor in DAT must show an age association. Our analysis of nondemented controls indicates that the prevalence of subjects with low plasmalogens increases dramatically between 59 and 69 years (Fig. 4B). We have hypothesized that this decrease is not a general aging phenomenon but that a specific subpopulation exhibits this decrease. Fundamentally, the observed decrease in serum plasmalogens can only occur via one of two mechanisms: an increased rate of degradation or a decreased rate of synthesis.

The biosynthesis of plasmalogens was recently reviewed in detail by Nagan and Zoeller (17). The key point is that alkyl-dihydroxy acetone phosphate-acetyltransferase

(DHAP-AT) and DHAP synthase are required for the creation of the 1-*O*-alkyl bond and that the formation of this bond occurs exclusively in peroxisomes. Peroxisomal function, as a whole, is known to decline with age (26, 27). Decreased peroxisomal function leads to a decreased synthesis of PlsEtn and DHA (28, 29). DHA synthesis involves chain elongation and the desaturation of 18:3 n-3 fatty acids to 24:6 in the endoplasmic reticulum. The final step of DHA synthesis, β -oxidation to DHA, occurs in the peroxisome (30). Both DHAP synthase (31) and β -oxidase (32) exhibit decreased function with age, and DHA containing PlsEtn is selectively decreased with age (33). In addition, the activity of catalase, the principal peroxisomal enzyme responsible for detoxifying H₂O₂, also decreases in activity with age (32, 34, 35) and is believed to be associated with increased lipid peroxidation with age.

A key enzyme involved in the turnover and degradation of PlsEtn is PlsEtn-PLA₂. This enzyme has a 30-fold specificity for PlsEtn versus PtdEtn, and in contrast to the above-described decreased enzyme activities, the activity of PlsEtn-PLA₂ increases with age (31). Increased PlsEtn-PLA₂ activity has been proposed to be involved directly in DAT (36).

Our finding that a subpopulation of aging humans exhibited decreased serum DHA-plasmalogen (Fig. 4C) is consistent with these observations.

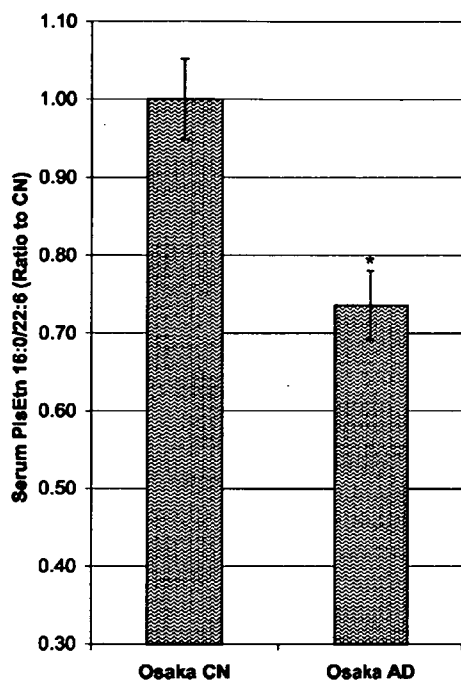


Fig. 7. Plasma levels of PlsEtn 16:0/22:6 in Japanese subjects clinically diagnosed as probable for DAT versus age-matched controls. AD, Alzheimer's disease. Values are normalized to CN levels and expressed as means \pm SEM ($n = 80$ per group). * $P < 0.0005$.

Plasmalogens, membrane cholesterol, and A β accumulation

One of the neuropathological hallmarks of DAT is the extracellular accumulation of amyloid in the form of argyrophilic plaques. Our findings clearly indicate an association between low serum PlsEtn and the presence of amyloid plaques in the CNS (Figs. 5, 6B).

In humans, signs of A β accumulation start as early as 40 years in nondemented subjects, and the prevalence increases with advancing age (37–40). In mice, genetic conditions that produce 30 times the normal amount of A β still fail to result in accumulation until after 8 months of age, which is comparable to 40–50 years of age in humans. Thereafter, A β begins to accumulate at an exponential rate and preferentially in cortex and hippocampus versus cerebellum (41). The timing of A β accumulation (41) closely matches the timing of decreased peroxisomal activity in mice (42), and our data suggest that the timing of decreased serum PlsEtn closely matches the timing of A β accumulation in humans. Other animal models of A β accumulation show similar age-dependent profiles (43). In the CNS, membrane PlsEtn decreases correlated with both the temporal and anatomical characteristics of A β accumulation (6, 7, 9).

Biological support for the hypothesis that decreased serum PlsEtn may play a causative role in the accumulation of A β in DAT involves the role of plasmalogens in cholesterol homeostasis. One plausible theory that explains the sporadic accumulation of A β peptides in DAT is a disrup-

tion in amyloid precursor protein (APP) processing as a result of increased membrane cholesterol levels (44). This theory is supported by evidence that membrane cholesterol increases with age in both rats and humans (45), that a high-cholesterol diet can increase deposition of A β (46), and that A β accumulation is closely related to the processing of the cholesterol transport protein apolipoprotein E (41, 46). More than 95% of APP is processed via the nonpathological α -secretase pathway. The pathological process, which leads to A β accumulation, occurs via the β -secretase pathway. α -Secretase is located in a phospholipid-rich membrane domain, whereas β -secretase is located in cholesterol-rich lipid rafts. Both of these enzymes are sensitive to changes in membrane cholesterol. When membrane cholesterol is increased, α -secretase activity is decreased (47) and β -secretase activity is increased (48) [see reviews by Puglielli, Tanzi, and Kovacs (44), and Chauhan (49)]. Thus, disturbances in cholesterol processing, such that there is an increase in membrane cholesterol, are believed to play a causal role in A β accumulation.

The most specific (and reversible) effect of decreased plasmalogen levels on cell biochemistry is the inhibition of free cholesterol esterification in the plasma membrane (26). This affects both intracellular cholesterol transport and signaling (26) and extracellular reverse cholesterol transport (27). This reduction in LDL-mediated feedback from the plasma membrane to the endoplasmic reticulum results in increased levels of free cholesterol in the plasma membrane. These results likely explain why plasmalogen-deficient cells have been reported to have reduced rates of APP secretion from their membranes (25). There appears to be a tight relationship between PlsEtn and membrane cholesterol levels, because membrane lipid analyses of postmortem DAT subjects have shown that DAT severity is positively correlated with membrane cholesterol (50) and negatively correlated with membrane plasmalogens (7) and that oxidative stress conditions that decrease membrane plasmalogens also increase membrane cholesterol (51).

Plasmalogens, vesicular fusion, and dementia

Our data clearly indicated that the serum levels of PlsEtn, especially arachidonic acid or DHA containing PlsEtn, are correlated with the severity of cognitive impairment (Figs. 2B, 6B). These results are consistent with the findings of Han, Holtzman, and McKeel (7), who found that PlsEtn levels in frontal cortex gray matter decreased with increasing dementia, and also with those of Catalan et al. (52), who showed that rats fed a DHA-deficient diet exhibited decreased PlsEtn levels in the frontal cortex and decreased cognitive function.

DAT neuropathology in the cortex and hippocampus is poorly correlated with dementia. This pathology is often found in the brains of older persons without dementia or mild cognitive impairment (39, 53–55). The most consistent neurochemical observation in DAT is decreased choline acetyltransferase (ChAT) activity in the neocortex and hippocampus (55–59). Reductions in cortical ChAT activ-

ity, monitored by biopsy or in autopsy samples, correlate with the extent of intellectual impairment in DAT patients (56–58). In addition, these cortical cholinergic deficits have been found in patients examined within 1 year of the onset of symptoms, and cholinesterase inhibitors, which potentiate residual cholinergic transmission, slow the decline in executive memory functions in DAT patients (59). Furthermore, the inhibition of postsynaptic acetylcholine (ACh) activity can directly induce cognitive dysfunction in healthy humans (60).

PlsEtn are unique among neuronal lipids in that they have a high propensity to form an inverse hexagonal phase, which is the essential transitory phase for successful membrane fusion events (18, 19). Optimal vesicular fusion is very sensitive to the amount and type of PlsEtn content. Relatively small reductions in either the vinyl ether content and/or the polyunsaturated fatty acid content of vesicles dramatically reduce the number of successful membrane fusion events (20, 21). Therefore, this mechanism alone is sufficient to explain the correlation between decreased membrane PlsEtn and the severity of cognitive dysfunction in DAT.

Plasmalogens, vesicular fusion, and the autocannibalism theory of selective cholinergic degeneration

The nontransient, progressive decline of cognitive function in DAT indicates that continual deterioration of the integrity of cholinergic neurons occurs in DAT. Cholinergic neuron integrity is traditionally measured using a proxy measurement of cholinergic neuron-specific biochemistry, specifically, measurement of the activities of acetylcholinesterase and ChAT, the key enzymes for the deactivation and synthesis of ACh, respectively. The relative activity of these enzymes in brain homogenates is presumed to correlate with the density of functional cholinergic axon terminals. Decreased ChAT activity, and thus cholinergic axon density, in cortical regions containing Alzheimer's disease pathology is widely accepted (61). However, to date, there is no widely accepted mechanism to explain this degeneration. Neither the oxidative stress nor the A β hypothesis, either alone or in combination, explains the selective degeneration of cholinergic neurons.

The 'Achilles' heel of cholinergic neurons is the choline high-affinity transporter (CHT). When a cholinergic nerve terminal releases ACh into the synaptic cleft during a depolarization event, the released ACh is ultimately degraded to choline and acetate by acetylcholinesterase. This extracellular choline in the synaptic cleft is then rapidly reabsorbed into the presynaptic terminal by the CHT. The reabsorbed choline is preferentially used by ChAT to re-synthesize ACh, which is then transported into vesicles by an ACh transporter protein and stored for future depolarizing events. Brain slice studies have shown that as long as the CHT has normal function, the cholinergic terminal can maintain ACh release for extended periods of time using membrane stores of phosphatidylcholine (PtdCho) and PtdEtn (62) and by the extraction of choline from surrounding cells (63). This occurs even in the absence of exogenous choline. However, in the presence

of the CHT inhibitor hemicholinium-3, the ability to sustain the release of ACh is reduced dramatically, even in the presence of exogenous supplied choline (64). These data indicate that the proper functioning of the CHT is essential for the sustained release of ACh from cholinergic neurons.

The autocannibalism theory of selective cholinergic denervation, proposed by Wurtman in the mid 1980s, was based upon these observations (65, 66). According to the autocannibalism hypothesis, when there is a depletion in the amount of free choline in the cholinergic nerve terminal, the membrane phospholipids, particularly PtdCho, PtdEtn, and PlsEtn, are broken down to provide more free choline. Specifically, PtdCho is used to directly generate choline and PtdEtn and PlsEtn are used to indirectly generate choline through sequential methylation with *S*-adenosylmethionine and phosphatidylethanolamine methyl transferase (67–69). A prolonged deficiency of choline ultimately leads to cell death.

The only problem with the autocannibalism theory was that a plausible biochemical mechanism by which free choline levels are depleted in DAT was not obvious. Recently, Ferguson et al. (70, 71) made a landmark finding when they showed that the CHT is localized on presynaptic vesicles, not constitutively expressed on the presynaptic membrane. This finding indicates that the dynamic regulation of choline uptake via the CHT occurs by an increased density of CHTs at the synapse after a nerve impulse and subsequent deactivation by vesicular endocytosis. This finding revealed a simple mechanism by which free choline levels in the nerve terminal can be compromised: impaired vesicular fusion. Impaired vesicular fusion as a result of a PlsEtn deficiency would be expected to have a similar effect on choline uptake as the presence of hemicholinium-3, albeit via a different mechanism.

Plasmalogens and DAT neurodegeneration

Neurodegeneration in DAT has been studied extensively. Initial studies of the basal forebrain in DAT suggested that decrements in cortical ChAT were the result of frank loss of nucleus basalis cholinergic magnocellular neurons (72, 73). However, more detailed analyses revealed that cholinergic neurons were generally shrunken and dysfunctional, but not dead, except in late-stage DAT (74–79). These neuronal phenotypic changes without frank neuronal degeneration also occur early in cognitive decline (80). The persistence of shrunken basal forebrain cholinergic neurons in DAT is similar to that seen in experimental studies of retrograde cellular degeneration in the nucleus basalis after axotomy (75).

Studies of ChAT levels in the nucleus basalis and cortex in the same autopsy samples have shown that in 50% of DAT patients, there is a marked loss of cortical ChAT with no reduction in nucleus basalis ChAT (76), suggesting abnormal axonal transport in DAT and that the neurodegeneration originated at the axon terminal, not in the cell body. In this regard, white matter volume (the key component of axon sheaths) is significantly reduced in frontal

(11.9%) and temporal (29.4%) cortex in DAT autopsy samples compared with normal control samples (81). Atrophy of the corpus callosum is also correlated with frontal executive dysfunction in Alzheimer's disease patients (82). These observations have led to suggestions that white matter degeneration is an intrinsic component of DAT (83, 84). Moreover, white matter losses in preclinical DAT in which cortical atrophy is not evident (85) indicate that axonal dysfunction precedes the cortical atrophy observed in clinically manifested DAT. In fact, white matter lesions are prevalent in normal aging, in mild cognitive impairment, and in early-stage DAT before the development of dementia (86, 87). Because mild cognitive impairment is thought to represent a prodromal stage of Alzheimer's disease (79, 80, 88, 89), these observations suggest that white matter lesions occur early in the disease process and may contribute to the subsequent cholinergic dysfunction. These findings are of particular relevance to plasmalogen biochemistry. First, the highest concentration of plasmalogens is in white matter. Second, within white matter, plasmalogen content is significantly reduced in DAT. Specifically, subjects with confirmed DAT exhibited significant decreases in white matter PlsEtn content in all regions, including the cerebellum, independent of dementia status and independent of regional A β load (7). Such neuropathological data strongly suggest that a PlsEtn deficiency precedes the clinical course of DAT.

With regard to A β accumulation having a causal role in the depletion of gray matter PlsEtn in the later stages of DAT, studies have shown that the direct incubation of oligodendrocytes with A β peptides selectively decreased PlsEtn content (90). CNS PlsEtn decreases correlated with both the temporal and anatomical characteristics of A β accumulation in animal models (6, 7, 9). A β accumulation is also known to directly induce oxidative stress (91–93), which has been shown to directly disrupt vesicular fusion, acetylcholine release, and synaptosomal PtdEtn and PlsEtn content (51). Because oxidative stress preferentially oxidizes PlsEtn over PtdEtn (94, 95) and PlsEtn content is critical for vesicular fusion (21), it is reasonable to hypothesize that in later stages of DAT, A β accumulation in the CNS affects neurotransmitter release by reducing membrane PlsEtn content by an oxidative stress mechanism. Peroxisomal proliferation has been shown to inhibit A β -induced neurodegeneration (96) and to preserve cognition in early DAT (97); however, the exact mechanism by which this is achieved has not been elucidated.

Overall, these data suggest some early or pre-DAT pathology-associated disease process that affects white matter integrity before the emergence of DAT symptoms and a later DAT pathology-associated process that affects gray matter functioning, which ultimately results in dementia.

Summary and future directions

The observed decreases of PlsEtn levels early in the DAT disease process may be responsible for the subsequent cholinergic dysfunction that underlies the deterioration of intellectual function in DAT. Because we have come to

understand that the majority of cholinergic neurons in the basal forebrain have become smaller and dysfunctional but have not degenerated, correcting the PlsEtn deficit may slow or correct the cholinergic deficit in DAT patients. Of particular note, although the brain contains all of the peroxisomal machinery to synthesize both DHA and PlsEtn, evidence suggests that the liver is the major source of these molecules in the adult. Radiolabeled tracer studies have shown that the dietary precursor of DHA, 18:3, is readily absorbed, stored in triacylglycerols, and then converted to DHA and incorporated into phospholipids in the liver. DHA is then transported to the brain in this phospholipid form via the bloodstream (98). Therefore, a peripheral correction of these phospholipids would be expected to have a CNS effect. Further research to test the above hypotheses is required to better understand the relationships between peroxisomal and/or PlsEtn-PLA₂ function, serum and CNS PlsEtn levels, A β accumulation, cholinergic neuron dysfunction, and dementia. Regardless, the data presented describe a peripheral metabolic deficiency of PlsEtn in all stages of DAT and predict that this deficiency precedes the clinical manifestation of DAT by many years. These findings are consistent with the known epidemiological, neurochemical, and neuroanatomical course of DAT. As such, clinical trials involving PlsEtn restoration should be undertaken to determine its efficacy in the treatment and/or prevention of DAT. ■

The authors would like to thank Kirsten A. Taylor for assisting in the preparation, critical reading and review of the manuscript.

REFERENCES

1. Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. 1994. *CMAJ*. 150: 899–913.
2. Breitner, J. C. 2006. Dementia—epidemiological considerations, nomenclature, and a tacit consensus definition. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 19: 129–136.
3. Khachaturian, A. S., C. D. Corcoran, L. S. Mayer, P. P. Zandi, and J. C. Breitner. 2004. Apolipoprotein E epsilon4 count affects age at onset of Alzheimer disease, but not lifetime susceptibility: the Cache County Study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 61: 518–524.
4. Cummings, J. L., and D. F. Benson. 1992. *Dementia: A Clinical Approach*. Butterworth-Heinemann, Stoneham, MA.
5. Polvikoski, T., R. Sulkava, L. Myllykangas, I. L. Notkola, L. Niinisto, A. Verkkoniemi, K. Kainulainen, K. Kontula, J. Perez-Tur, J. Hardy, et al. 2001. Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people: a prospective neuropathological study. *Neurology*. 56: 1690–1696.
6. Ginsberg, L., S. Rafique, J. H. Xuereb, S. I. Rapoport, and N. L. Gershfeld. 1995. Disease and anatomic specificity of ethanolamine plasmalogen deficiency in Alzheimer's disease brain. *Brain Res*. 698: 223–226.
7. Han, X., D. M. Holtzman, and D. W. McKeel, Jr. 2001. Plasmalogen deficiency in early Alzheimer's disease subjects and in animal models: molecular characterization using electrospray ionization mass spectrometry. *J. Neurochem*. 77: 1168–1180.
8. Han, X. 2005. Lipid alterations in the earliest clinically recognizable stage of Alzheimer's disease: implication of the role of lipids in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* 2: 65–77.
9. Ginsberg, L., J. H. Xuereb, and N. L. Gershfeld. 1998. Membrane instability, plasmalogen content, and Alzheimer's disease. *J. Neurochem*. 70: 2533–2538.
10. Farooqui, A. A., W-Y. Ong, and L. A. Horrocks. 2003. Plasmalogens, docosahexaenoic acid and neurological disorders. *In Peroxisomal*

- Disorders and Regulation of Genes. F. Roels, M. Baes, and S. De Bie, editors. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York. 335–354.
11. Farooqui, A. A., W. Y. Ong, and L. A. Horrocks. 2006. Inhibitors of brain phospholipase A2 activity: their neuropharmacological effects and therapeutic importance for the treatment of neurologic disorders. *Pharmacol. Rev.* 58: 591–620.
 12. Amieva, H., H. Jacqmin-Gadda, J. M. Orgogozo, N. Le Carret, C. Helmer, L. Letenneur, P. Barberger-Gateau, C. Fabrigoule, and J. F. Dartigues. 2005. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain.* 128: 1093–1101.
 13. Wolfson, C., D. B. Wolfson, M. Asgharian, C. E. M'Lan, T. Ostbye, K. Rockwood, and D. B. Hogan. 2001. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N. Engl. J. Med.* 344: 1111–1116.
 14. Wanders, R. J. 1999. Peroxisomal disorders: clinical, biochemical, and molecular aspects. *Neurochem. Res.* 24: 565–580.
 15. Berg, L., D. W. McKeel, Jr., J. P. Miller, M. Storandt, E. H. Rubin, J. C. Morris, J. Baty, M. Coats, J. Norton, A. M. Goate, et al. 1998. Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. *Arch. Neurol.* 55: 326–335.
 16. Farooqui, A. A., and L. A. Horrocks. 2001. Plasmalogens: workhorse lipids of membranes in normal and injured neurons and glia. *Neuroscientist.* 7: 232–245.
 17. Nagan, N., and R. A. Zoeller. 2001. Plasmalogens: biosynthesis and functions. *Prog. Lipid Res.* 40: 199–229.
 18. Horrocks, L. A., and M. Sharma. 1982. Plasmalogens and O-alkyl glycerophospholipids. In *Phospholipids*, J. N. Hawthorne and G. B. Ansell, editors. Elsevier, Amsterdam. 51–93.
 19. Han, X. L., and R. W. Gross. 1990. Plasmenylcholine and phosphatidylcholine membrane bilayers possess distinct conformational motifs. *Biochemistry.* 29: 4992–4996.
 20. Han, X. L., and R. W. Gross. 1991. Proton nuclear magnetic resonance studies on the molecular dynamics of plasmenylcholine/cholesterol and phosphatidylcholine/cholesterol bilayers. *Biochim. Biophys. Acta.* 1063: 129–136.
 21. Lohner, K., P. Balgavy, A. Hermetter, F. Faltauf, and P. Laggner. 1991. Stabilization of non-bilayer structures by the etherlipid ethanolamine plasmalogen. *Biochim. Biophys. Acta.* 1061: 132–140.
 22. Lohner, K. 1996. Is the high propensity of ethanolamine plasmalogens to form non-lamellar lipid structures manifested in the properties of biomembranes? *Chem. Phys. Lipids.* 81: 167–184.
 23. Glaser, P. E., and R. W. Gross. 1994. Plasmenylethanolamine facilitates rapid membrane fusion: a stopped-flow kinetic investigation correlating the propensity of a major plasma membrane constituent to adopt an HII phase with its ability to promote membrane fusion. *Biochemistry.* 33: 5805–5812.
 24. Glaser, P. E., and R. W. Gross. 1995. Rapid plasmenylethanolamine-selective fusion of membrane bilayers catalyzed by an isoform of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: discrimination between glycolytic and fusogenic roles of individual isoforms. *Biochemistry.* 34: 12193–12203.
 25. Perichon, R., A. B. Moser, W. C. Wallace, S. C. Cunningham, G. S. Roth, and H. W. Moser. 1998. Peroxisomal disease cell lines with cellular plasmalogen deficiency have impaired muscarinic cholinergic signal transduction activity and amyloid precursor protein secretion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 248: 57–61.
 26. Munn, N. J., E. Arnio, D. Liu, R. A. Zoeller, and L. Liscum. 2003. Deficiency in ethanolamine plasmalogen leads to altered cholesterol transport. *J. Lipid Res.* 44: 182–192.
 27. Mandel, H., R. Sharf, M. Berant, R. J. Wanders, P. Vreken, and M. Aviram. 1998. Plasmalogen phospholipids are involved in HDL-mediated cholesterol efflux: insights from investigations with plasmalogen-deficient cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 250: 369–373.
 28. Zoeller, R. A., and C. R. Raetz. 1986. Isolation of animal cell mutants deficient in plasmalogen biosynthesis and peroxisome assembly. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 83: 5170–5174.
 29. Martinez, M. 1990. Severe deficiency of docosahexaenoic acid in peroxisomal disorders: a defect of delta 4 desaturation? *Neurology.* 40: 1292–1298.
 30. Voss, A., M. Reinhardt, S. Sankarappa, and H. Sprecher. 1991. The metabolism of 7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid to 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase. *J. Biol. Chem.* 266: 19995–20000.
 31. Andre, A., P. Juaneda, J. L. Sebedio, and J. M. Chardigny. 2006. Plasmalogen metabolism-related enzymes in rat brain during aging: influence of n-3 fatty acid intake. *Biochimie.* 88: 103–111.
 32. Perichon, R., and J. M. Bourre. 1995. Peroxisomal beta-oxidation activity and catalase activity during development and aging in mouse liver. *Biochimie.* 77: 288–293.
 33. Favreliere, S., S. Stadelmann-Ingrand, F. Huguet, D. De Javel, A. Piriou, C. Tallineau, and G. Durand. 2000. Age-related changes in ethanolamine glycerophospholipid fatty acid levels in rat frontal cortex and hippocampus. *Neurobiol. Aging.* 21: 653–660.
 34. Haining, J. L., and J. S. Legan. 1973. Catalase turnover in rat liver and kidney as a function of age. *Exp. Gerontol.* 8: 85–91.
 35. Rao, G., E. Xia, and A. Richardson. 1990. Effect of age on the expression of antioxidant enzymes in male Fischer F344 rats. *Mech. Ageing Dev.* 53: 49–60.
 36. Farooqui, A., and L. Horrocks. 1998. Brain lipids and mental disorders. In *Biochemical Society Transactions*. University of Reading, Reading, UK. 243–246.
 37. Sugihara, S., A. Ogawa, Y. Nakazato, and H. Yamaguchi. 1995. Cerebral beta amyloid deposition in patients with malignant neoplasms: its prevalence with aging and effects of radiation therapy on vascular amyloid. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 90: 135–141.
 38. Esiri, M. M., S. C. Biddolph, and C. S. Morris. 1998. Prevalence of Alzheimer plaques in AIDS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 65: 29–33.
 39. Sparks, D. L., H. Liu, S. W. Scheff, C. M. Coyne, and J. C. Hunsaker, 3rd. 1993. Temporal sequence of plaque formation in the cerebral cortex of non-demented individuals. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 52: 135–142.
 40. Sparks, D. L., J. C. Hunsaker, 3rd, S. W. Scheff, R. J. Kryscio, J. L. Henson, and W. R. Markesbery. 1990. Cortical senile plaques in coronary artery disease, aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 11: 601–607.
 41. Pratico, D., K. Uryu, S. Leight, J. Q. Trojanowski, and V. M. Lee. 2001. Increased lipid peroxidation precedes amyloid plaque formation in an animal model of Alzheimer amyloidosis. *J. Neurosci.* 21: 4183–4187.
 42. Bourre, J. M., and M. Piciotti. 1992. Delta-6 desaturation of alpha-linolenic acid in brain and liver during development and aging in the mouse. *Neurosci. Lett.* 141: 65–68.
 43. Holtzman, D. M., K. R. Bales, T. Tenkova, A. M. Fagan, M. Parsadanian, L. J. Sartorius, B. Mackey, J. Olney, D. McKeel, D. Wozniak, et al. 2000. Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97: 2892–2897.
 44. Puglielli, L., R. E. Tanzi, and D. M. Kovacs. 2003. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nat. Neurosci.* 6: 345–351.
 45. Hegner, D. 1980. Age-dependence of molecular and functional changes in biological membrane properties. *Mech. Ageing Dev.* 14: 101–118.
 46. Refolo, L. M., B. Malester, J. LaFrancois, T. Bryant-Thomas, R. Wang, G. S. Tint, K. Sambamurti, K. Duff, and M. A. Pappolla. 2000. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol. Dis.* 7: 321–331.
 47. Kojro, E., G. Gimpl, S. Lammich, W. Marz, and F. Fahrenholz. 2001. Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the alpha-secretase ADAM 10. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98: 5815–5820.
 48. Cordy, J. M., I. Hussain, C. Dingwall, N. M. Hooper, and A. J. Turner. 2003. Exclusively targeting beta-secretase to lipid rafts by GPI-anchor addition up-regulates beta-site processing of the amyloid precursor protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100: 11735–11740.
 49. Chauhan, N. B. 2003. Membrane dynamics, cholesterol homeostasis, and Alzheimer's disease. *J. Lipid Res.* 44: 2019–2029.
 50. Cutler, R. G., J. Kelly, K. Storie, W. A. Pedersen, A. Tammara, K. Hatanpaa, J. C. Troncoso, and M. P. Mattson. 2004. Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101: 2070–2075.
 51. Urano, S., Y. Asai, S. Makabe, M. Matsuo, N. Izumiya, K. Ohtsubo, and T. Endo. 1997. Oxidative injury of synapse and alteration of antioxidative defense systems in rats, and its prevention by vitamin E. *Eur. J. Biochem.* 245: 64–70.
 52. Catalan, J., T. Moriguchi, B. Slonick, M. Murthy, R. S. Greiner, and N. Salem, Jr. 2002. Cognitive deficits in docosahexaenoic acid-deficient rats. *Behav. Neurosci.* 116: 1022–1031.
 53. Katzman, R., R. Terry, R. DeTeresa, T. Brown, P. Davies, P. Fuld,

- X. Renbing, and A. Peck. 1988. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann. Neurol.* **23**: 138-144.
54. Galvin, J. E., K. K. Powlishta, K. Wilkins, D. W. J. McKeel, C. Xiong, E. Grant, M. Storandt, and J. C. Morris. 2005. Predictors of preclinical Alzheimer disease and dementia: a clinicopathologic study. *Arch. Neurol.* **62**: 758-765.
 55. Bennett, D. A., J. A. Schneider, Z. Arvanitakis, J. F. Kelly, N. T. Aggarwal, R. C. Shah, and R. S. Wilson. 2006. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology.* **66**: 1837-1844.
 56. Perry, E. K., B. E. Tomlinson, G. Blessed, K. Bergmann, P. H. Gibson, and R. H. Perry. 1978. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *BMJ.* **2**: 1457-1459.
 57. Wilcock, G. K., M. M. Esiri, D. M. Bowen, and C. C. Smith. 1982. Alzheimer's disease. Correlation of cortical choline acetyltransferase activity with the severity of dementia and histological abnormalities. *J. Neurol. Sci.* **57**: 407-417.
 58. DeKosky, S. T., R. E. Harbaugh, F. A. Schmitt, R. A. Bakay, H. C. Chui, D. S. Knopman, T. M. Reeder, A. G. Shetter, H. J. Senter, and W. R. Markesbery. 1992. Cortical biopsy in Alzheimer's disease: diagnostic accuracy and neurochemical, neuropathological, and cognitive correlations. Intraventricular Bethanechol Study Group. *Ann. Neurol.* **32**: 625-632.
 59. Behl, P., K. L. Lancot, D. L. Streiner, I. Guimont, and S. E. Black. 2006. Cholinesterase inhibitors slow decline in executive functions, rather than memory, in Alzheimer's disease: a 1-year observational study in the Sunnybrook dementia cohort. *Curr. Alzheimer Res.* **3**: 147-156.
 60. Drachman, D. A. 1977. Memory and cognitive function in man: does the cholinergic system have a specific role? *Neurology.* **27**: 783-790.
 61. Bartus, R. T., R. L. Dean, and B. Beer. 1983. An evaluation of drugs for improving memory in aged monkeys: implications for clinical trials in humans. *Psychopharmacol. Bull.* **19**: 168-184.
 62. Ulus, I. H., R. J. Wurtman, C. Mauron, and J. K. Blusztajn. 1989. Choline increases acetylcholine release and protects against the stimulation-induced decrease in phosphatide levels within membranes of rat corpus striatum. *Brain Res.* **484**: 217-227.
 63. Farber, S. A., V. Savci, A. Wei, B. E. Slack, and R. J. Wurtman. 1996. Choline's phosphorylation in rat striatal slices is regulated by the activity of cholinergic neurons. *Brain Res.* **723**: 90-99.
 64. Maire, J. C., and R. J. Wurtman. 1985. Effects of electrical stimulation and choline availability on the release and contents of acetylcholine and choline in superfused slices from rat striatum. *J. Physiol. (Paris)*. **80**: 189-195.
 65. Wurtman, R. J. 1992. Choline metabolism as a basis for the selective vulnerability of cholinergic neurons. *Trends Neurosci.* **15**: 117-122.
 66. Blusztajn, J. K., I. Lopez Gonzalez-Coviella, M. Logue, J. H. Growdon, and R. J. Wurtman. 1990. Levels of phospholipid catabolic intermediates, glycerophosphocholine and glycerophosphoethanolamine, are elevated in brains of Alzheimer's disease but not of Down's syndrome patients. *Brain research.* **536**: 240-244.
 67. Wurtman, R. J., J. K. Blusztajn, and J.-C. Maire. 1985. 'Autocannibalism' of choline-containing membrane phospholipids in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurochemistry international.* **7**: 369-72.
 68. Nitsch, R. M., J. K. Blusztajn, A. G. Pittas, B. E. Slack, J. H. Growdon, and R. J. Wurtman. 1992. Evidence for a membrane defect in Alzheimer disease brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **89**: 1671-1675.
 69. Rosenberger, T. A., J. Oki, A. D. Purdon, S. I. Rapoport, and E. J. Murphy. 2002. Rapid synthesis and turnover of brain microsomal ether phospholipids in the adult rat. *J. Lipid Res.* **43**: 59-68.
 70. Ferguson, S. M., V. Savchenko, S. Apparsundaram, M. Zwick, J. Wright, C. J. Heilman, H. Yi, A. I. Levey, and R. D. Blakely. 2003. Vesicular localization and activity-dependent trafficking of presynaptic choline transporters. *J. Neurosci.* **23**: 9697-9709.
 71. Ferguson, S. M., and R. D. Blakely. 2004. The choline transporter resurfaces: new roles for synaptic vesicles? *Mol. Interv.* **4**: 22-37.
 72. Whitehouse, P. J., D. L. Price, R. G. Struble, A. W. Clark, J. T. Coyle, and M. R. Delon. 1982. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science.* **215**: 1237-1239.
 73. McGeer, P. L., E. G. McGeer, J. Suzuki, C. E. Dolman, and T. Nagai. 1984. Aging, Alzheimer's disease, and the cholinergic system of the basal forebrain. *Neurology.* **34**: 741-745.
 74. Perry, R. H., J. M. Candy, E. K. Perry, D. Irving, G. Blessed, A. F. Fairbairn, and B. E. Tomlinson. 1982. Extensive loss of choline acetyltransferase activity is not reflected by neuronal loss in the nucleus of Meynert in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* **33**: 311-315.
 75. Pearson, R. C., M. V. Sofroniew, A. C. Cuello, T. P. Powell, F. Eckenstein, M. M. Esiri, and G. K. Wilcock. 1983. Persistence of cholinergic neurons in the basal nucleus in a brain with senile dementia of the Alzheimer's type demonstrated by immunohistochemical staining for choline acetyltransferase. *Brain Res.* **289**: 375-379.
 76. Etienne, P., Y. Robitaille, P. Wood, S. Gauthier, N. P. Nair, and R. Quirion. 1986. Nucleus basalis neuronal loss, neuritic plaques and choline acetyltransferase activity in advanced Alzheimer's disease. *Neuroscience.* **19**: 1279-1291.
 77. Vogels, O. J., C. A. Broere, H. J. ter Laak, H. J. ten Donkelaar, R. Nieuwenhuys, and B. P. Schulte. 1990. Cell loss and shrinkage in the nucleus basalis Meynert complex in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* **11**: 3-13.
 78. Lehericy, S., E. C. Hirsch, P. Cervera-Pierot, L. B. Hersh, S. Bakchine, F. Piette, C. Duyckaerts, J. J. Hauw, F. Javoy-Agid, and Y. Agid. 1993. Heterogeneity and selectivity of the degeneration of cholinergic neurons in the basal forebrain of patients with Alzheimer's disease. *J. Comp. Neurol.* **330**: 15-31.
 79. Gilmor, M. L., J. D. Erickson, H. Varoqui, L. B. Hersh, D. A. Bennett, E. J. Cochran, E. J. Mufson, and A. I. Levey. 1999. Preservation of nucleus basalis neurons containing choline acetyltransferase and the vesicular acetylcholine transporter in the elderly with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J. Comp. Neurol.* **411**: 693-704.
 80. Mufson, E. J., S. Y. Ma, J. Dills, E. J. Cochran, S. Leurgans, J. Wu, D. A. Bennett, S. Jaffar, M. L. Gilmor, A. I. Levey, et al. 2002. Loss of basal forebrain P75(NTR) immunoreactivity in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Comp. Neurol.* **443**: 136-153.
 81. Kobayashi, K., M. Hayashi, H. Nakano, Y. Fukutani, K. Sasaki, M. Shimazaki, and Y. Koshino. 2002. Apoptosis of astrocytes with enhanced lysosomal activity and oligodendrocytes in white matter lesions in Alzheimer's disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **28**: 238-251.
 82. Meguro, K., J. M. Constans, M. Shimada, S. Yamaguchi, J. Ishizaki, H. Ishii, A. Yamadori, and Y. Sekita. 2003. Corpus callosum atrophy, white matter lesions, and frontal executive dysfunction in normal aging and Alzheimer's disease. A community-based study: the Tajiri Project. *Int. Psychogeriatr.* **15**: 9-25.
 83. de Leeuw, F. E., E. Korf, F. Barkhof, and P. Scheltens. 2006. White matter lesions are associated with progression of medial temporal lobe atrophy in Alzheimer disease. *Stroke.* **37**: 2248-2252.
 84. de Leeuw, F. E., F. Barkhof, and P. Scheltens. 2005. Progression of cerebral white matter lesions in Alzheimer's disease: a new window for therapy? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **76**: 1286-1288.
 85. de la Monte, S. M. 1989. Quantitation of cerebral atrophy in preclinical and end-stage Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* **25**: 450-459.
 86. Burns, J. M., J. A. Church, D. C. Johnson, C. Xiong, D. Marcus, A. F. Fatenos, A. Z. Snyder, J. C. Morris, and R. L. Buckner. 2005. White matter lesions are prevalent but differentially related with cognition in aging and early Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* **62**: 1870-1876.
 87. Medina, D., L. DeToledo-Morrell, F. Urresta, J. D. Gabrieli, M. Moseley, D. Fleischman, D. A. Bennett, S. Leurgans, D. A. Turner, and G. T. Stebbins. 2006. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: a diffusion tensor imaging study. *Neurobiol. Aging.* **27**: 663-672.
 88. Morris, J. C., M. Storandt, J. P. Miller, D. W. McKeel, J. L. Price, E. H. Rubin, and L. Berg. 2001. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* **58**: 397-405.
 89. Boyle, P. A., R. S. Wilson, N. T. Aggarwal, Y. Tang, and D. A. Bennett. 2006. Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology.* **67**: 441-445.
 90. Cheng, H., J. Xu, D. W. McKeel, Jr., and X. Han. 2003. Specificity and potential mechanism of sulfatide deficiency in Alzheimer's disease: an electrospray ionization mass spectrometric study. *Cell. Mol. Biol.* **49**: 809-818.
 91. Davis, J. B. 1996. Oxidative mechanisms in beta-amyloid cytotoxicity. *Neurodegeneration.* **5**: 441-444.
 92. Christen, Y. 2000. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am. J. Clin. Nutr.* **71**: 621S-629S.
 93. Butterfield, D. A., and C. M. Lauderback. 2002. Lipid peroxidation

- and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* **32**: 1050–1060.
94. Reiss, D., K. Beyer, and B. Engelmann. 1997. Delayed oxidative degradation of polyunsaturated diacyl phospholipids in the presence of plasmalogen phospholipids in vitro. *Biochem. J.* **323**: 807–814.
95. Zoeller, R. A., T. J. Grazia, P. LaCamera, J. Park, D. P. Gaposchkin, and H. W. Farber. 2002. Increasing plasmalogen levels protects human endothelial cells during hypoxia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **283**: H671–H679.
96. Santos, M. J., R. A. Quintanilla, A. Toro, R. Grandy, M. C. Dinamarca, J. A. Godoy, and N. C. Inestrosa. 2005. Peroxisomal proliferation protects from beta-amyloid neurodegeneration. *The Journal of biological chemistry.* **280**: 41057–41068.
97. Watson, G. S., B. A. Cholerton, M. A. Reger, L. D. Baker, S. R. Plymate, S. Asthana, M. A. Fishel, J. J. Kulstad, P. S. Green, D. C. Cook, et al. 2005. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry.* **13**: 950–958.
98. Scott, B. L., and N. G. Bazan. 1989. Membrane docosahexaenoate is supplied to the developing brain and retina by the liver. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **86**: 2903–2907.

認知症の包括的ケア提供体制の確立に関する研究

（治療・行動精神症状）
＜分担研究者 服部 秀幸＞

研究要旨

A. 研究目的 認知症の予防・治療・介護における戦略的・総合的対策、とくに精神症状・行動異常を示す認知症例に対する対策としての地域協力体制を確立する方法を検討する。

認知症における精神症状・行動異常はBPSDとも呼ばれ、常に出現するものではないが介護負担を著しく増大させる原因となる厄介な症状群である。医師が作成する介護意見書においても認知症の日常生活自立度判定基準の中で認知症の重症度とは独立してランクMとして項目をもうけられている。平成18年度の診療報酬改定において重度認知症デイケアおよび精神病棟入院基本料の算定にランクMであるかどうか重要な基準とみなされており、ランクMの介護診療が重要な位置づけにおかれるようになって来た。

しかしながら、BPSDあるいは認知症ランクMの診療介護のための地域連携構築は十分にすすんでいるとは言えず、症状のために介護困難となった症例の紹介先をみつけるための情報が容易には得られないことが多い。そのため、BPSDを示す患者さん・家族が享

受すべき医療提供ができないという状況は改善されなければならない。

認知症BPSD例の介護診療上の問題点として、精神症状・行動異常自体が治療介護困難であること、症状把握の困難さ、合併身体症状の治療困難（手術など入院時の管理）が挙げられる。また、BPSDの何に焦点をあてた介護診療を行うかで担当すべき医療機関、施設が適切に選択できるかが重要になる。すなわち、症状自体の治療、管理が目的か、合併身体症状の治療のための管理かといった問題である。目的に沿って総合病院、単科精神病院、老人保健施設などがニーズの合った形で有機的に連携できることが望ましいが、そのための情報が決定的に不足している。どの病院が精神症状をみることができなのか、合併症状を治療するためのスタッフ、BPSD管理の専門家がいるのかなどの情報が本当に必要な場面で利用できない状況がみられる。

本研究では愛知県知多半島地域において精神科診療を行っている医療機関を対象として認知症BPSDの診療の現況をアンケートにより調査を行い、その結果に基づいて地域連携を構築することを目指す。

B. 研究方法

知多半島地域および近隣の単科精神科病院、総合病院精神科、精神科クリニックにアンケート質問表を郵送しその回答を解析した。対象となる医療機関の内訳は単科精神科病院：調査数 7件 回収済み 7件
クリニック、総合病院：調査数 17件 回収済み 14件である。

以下の質問内容で調査した。

a. 精神科病院への質問

イ. 認知症患者専用病棟の有無
あると回答された場合、そのベッド数
ロ. ご回答いただいている当日における病院全体の入院患者数
重度認知症加算をとっている患者数

ハ. 重度認知症患者デイケア

二. 重度認知症患者の直近1ヶ月の紹介患者受け入れ数

ホ. 受け入れた認知症患者の主要な精神症状・行動異常（複数選択）

昼夜逆転、徘徊、抑うつ、興奮、妄想、攻撃その他

ヘ. 認知症患者の平均入院期間

ト. 重度認知症患者の退院先はどちらでしょうか（直近1ヶ月）

他の病院

介護施設

自宅

その他

チ. 直近1ヶ月で他病院へ紹介した重度認知症患者数

他院へ紹介した理由

- ・ 精神疾患が管理困難
- ・ 合併身体疾患の治療

・ 家族の希望

・ その他

リ. 治療困難な重度認知症の症状を複数選択

昼夜逆転、徘徊、抑うつ、興奮、妄想、攻撃パーキンソニスム、嚥下障害、歩行障害、失禁、その他

ヌ. 今後、他の総合病院やクリニックから重度認知症患者の紹介をうけられるか。

a. 積極的に受け入れる。

b. 医療連携室を通してある程度情報交換した上で受け入れる

c. (以前こちらから紹介したことがあるなどの) やむを得ない事情がある場合のみ

d. 受け入れたくない

ル. 重度認知症（認知症ランクM）患者の診療ネットワークづくりにおいてもっとも必要と思われることは何か

a. 各医療機関で受け入れ可能な患者の状態などを含めた情報公開

b. 認知症患者治療・看護の研修会

c. 認知症研究のための研究会

d. 専門家を招待しての講演会

e. その他（ ）

b クリニックおよび総合病院精神科への質問

イ. 認知症（以下、症状重症度は問わない）の外来患者数（直近1ヶ月）

ロ. 他院あるいは施設からの直近1ヶ月の認知症紹介患者受け入れ数

ハ. 認知症患者の紹介元

他科クリニック

一般病院

介護施設

自治体などの福祉関連機関

その他（ ）

ニ. 他院あるいは施設へ紹介した直近1ヶ月の認知症患者数

ホ. どのような施設に紹介したかを単科精神科病院

総合病院

老人保健施設

その他の介護施設

へ. 外来レベルで管理できないと判断した認知症の症状（複数回答可）

昼夜逆転、徘徊、興奮、妄想、攻撃、抑うつ、自発性低下

その他（ ）

ト. 直近1ヶ月で介護意見書作成時に認知症日常生活自立度判定基準のランクMと記載した人数を

チ. 今後、認知症患者の紹介を受け入れるか

a. 積極的に受け入れる。

b. 医療連携室を通してある程度情報交換した上で受け入れる

c. (以前こちらから紹介したことがあるなどの) やむを得ない事情がある場合のみ

d. 受け入れたくない

リ. 知多地域における重度認知症（認知症ランクM）患者の診療ネットワークづくりにおいてもっとも必要と思われることは何か

a. 各医療機関で受け入れ可能な患者の状態などを含めた情報公開

b. 認知症患者治療・看護の研修会

c. 認知症研究のための研究会

d. 専門家を招待しての講演会

e. その他

（倫理面への配慮）当然のことながら、精神症状、行動異常の治療は本人の日常生活動作能力の向上、QOLの向上を目指すものであり、社会からの排除を目的とするものではない。治療施設を選択や紹介に当たってもこの点を十分に配慮し、可能な限り本人の了承を得るようにする必要がある。

C. 研究結果

精神科病院のまとめ

1 認知症専門病棟のある病院は少ない

2 デイケアも少ない

3 入院の理由となった症状としてはまさにBPSDそのものである

4 在院日数は3ヶ月以上の長期が多い

5 退院先は介護施設が最も多い

6 他院への紹介理由は合併身体症状が圧倒的に多い

7 治療困難な認知症症状は精神症状より神経症状である

8 認知症患者を積極的に受け入れる精神病院は少ない

9 医療機関の情報公開が熱望されている

クリニック、総合病院のまとめ

1 予想以上に多くの認知症患者を診療している

2 外来で管理できない症状は過活動型BPSDである

3 ランクMの認知は進んでいない

4 積極的に診療しようとしてされている施設が意外に多い

5 医療機関の情報公開が熱望されている

D. 考察 以上のことより今後の研究課題として、認知症BPSDの治療介護ネットワーク確立を挙げたい。具体的には、患者の状態評価方法の作成、地域における認知症治療可能施設のリスト作成、医療、介護、福祉、行政を包含する研究会の立ち上げ、地域の医師会などとの連携などが考えられる。

E. 結論 認知症患者の社会的サポート体制は徐々にすすんでおり、とくに早期発見、診断の面では認知症サポート医養成の全国的展開があるなど一定の成果がある。しかしながら、重度の認知症や精神症状を有する例のサポート体制確立はいまだ不十分である。地域における認知症ランクM治療・介護のネットワーク作りによって認知症患者サポートがより充実したものになることが期待できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

今年度はなし

分担 研究報告書

認知症家族支援プログラムの開発と評価に関する研究

分担研究者 遠藤英俊（国立長寿医療センター 包括診療部長）

研究要旨：認知症の家族支援プログラムの開発と評価に関する研究を行った。今年度は必要な基礎的調査研究事業を行った。認知症の介護は大きく在宅介護と施設介護に分けられる。在宅介護の最大の課題は家族支援とレスパイトケアを中心とする介護サービスの利用である。介護施設での介護の課題は集団ケアから個別ケアへの転換であり、それを受けて地域密着型サービスの展開、ユニットケアの促進とセンター方式の普及がある。課題それぞれに解決すべき問題が山積しているが、本研究では家族支援や家族教育に重点をおき、行政と協力して介入を行うことで、その質の向上に向けて必要なシステムの課題を抽出した。

A. 研究目的

認知症の包括的ケア提供体制の確立を考える上で、在宅ケアと施設ケアと中間型ケアがある。中間型ケアとは地域密着型ケアに代表されるように在宅を中心しながらショートステイを利用しつつ、一日も長く地域で住むつづけることを目的としたものである。

本分担研究では家族支援をテーマに、教育支援プログラムの開発を行うことを目的にした。そのために地域行政と地域包括支援センターと協力して、行政的な視点から、すなわち地域づくやネットワークの構築を前提にしたテキストの作成と認知症の家族教室を開催した。

B. 研究方法

家族支援プログラムの開発を目的に、一大都市の29に及ぶ地域包括支援センターが関与して、行政の枠組みの中で家族支援・相談事業を行うために、本研究事業とタイアップした。また具体的に家族への関与の方法として、6回の家族教室の開催、テキストの作成、人あつめ、ならびに場所の確保をふくめ、家族支援を行った。研究としてはテキスト作成への支

援とプログラム開発へのアドバイス、そしてアンケートの解析と分析、そしてフィードバックを行った。家族教室の開催にあたっては地区の行政や地域包括支援センターを中心に認知症の介護を行っている家族をあつめ、各地区で数名から10名程度のグループをつくり、週1回程度のペースで6回の家族教室を開催した。その後家族を対象に参加状況や介護状況、介護保険の認定状況、要介護度について分析した。

（倫理面への配慮）

本研究の参加者は行政によって同意を得られた家族を対象としており、アンケートの分析にあたっては名前が特定できないデータとして処理したため、個人を特定すること困難であり、またその必要もなかった。

C. 研究結果

地域包括支援センターと行政が協力して、認知症支援プログラムを開発した。6回のコースで、テキストを作成し、参加者は認知症や、介護方法、介護保険に関する知識を得る座学を行うこととし、家族同士の連携や仲間作りを

行った。テキストは今回独自に作成したものであり、コースの全体を通じて利用することができる。その後参加者へのアンケート調査を行った。その結果を資料1に示した。

家族教室は今年度58回開催し、参加者は合計498名であった。教室1回の平均参加者は8.6名であった。参加状況は娘が30%、妻が25%、嫁が23%、夫が8%で息子が6%であった。同居は71%であり、通いの介護は21%であった。介護保険を利用している家族は84%であり、受けている方の要介護度は要介護1が26%で、要介護2が22%であり、対象としては認知症の軽度か中等度に相当する方の参加が多かった。

D. 考察

認知症の家族介護負担は精神的介護と身体的介護負担に分類されるが、特に認知症の行動障害に対する負担が大きく、どの研究報告でも同様の結果を得ている。これまでも認知症の人と家族の会においても地道な活動が継続されてきた。家族会や電話相談による活動であるが、行政が積極的にこれに関わることはあまりなかった。しかしながら今回は大都市の29に及ぶ地域包括支援センターが関与して、行政の枠組みの中で家族支援・相談事業を動かしたことは大きな意義がある。また具体的に家族への関与の方法として、6回の家族教室の開催、テキストの作成、人あつめ、ならびに場所の確保をふくめ、家族支援を行った意義は大きい、研究としてはテキスト作成への支援とプログラム開発へのアドバイス、そしてアンケートの解析と分析、そしてフィードバックを行った。しかしながら参加者は妻や娘、嫁などの女性が多く、男性への介入が必要と思われた。なぜなら名古屋市の高齢者虐待の調査では加害者としては息子が約3分の1を占め、データでは男性の介護者の支援が必要であり、介護負担を軽減する対策や施策が必要であるものと思われる。しかしながら本研究の意義と役割は大きかったものと思われる。

E. 結論

認知症の包括的ケア提供を行うために、在宅の家族への教育支援プログラムの開発を行った。まず第一に家族むけの認知症のテキストの作成を行い、アンケート調査を行った。その有用性の分析と介入のためのフィードバックについては今後の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Shigeki Tsuzuku, Taeko Kajioka, Hidetoshi Endo, Robert D. Abbott, J. David Curb, Katsuhiko Yano Favorable effects of non-instrumental resistance training on fat distribution and metabolic profiles in healthy elderly people Eur J Appl Physiol 99:549-555 2007.

2) 梅本充子、中島朱美、遠藤英俊、津田理恵子 介護予防に資する地域における回想法の研究 日本看護福祉学会雑誌 13(1):45-47 2007.

3) 遠藤英俊、三浦久幸、佐竹昭介、来島修志 アルツハイマー病の作業療法・精神療法 Clinical Neuroscience 25(2):188-190 2007.

4) 遠藤英俊 地域で認知症を支える—改正介護保険と認知症— 向老学研考—日本向老学学会学会誌— 7:11-65 2007.

5) 遠藤英俊 アルツハイマー病—基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム— 日本臨牀 66(1):457-461 2008.

6) 遠藤英俊、鳥羽研二 認知症の非薬物療法 Annual Review 神経 2008 :83-90 2008.

2. 学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

資料1. 名古屋市認知症家族支援プログラム参加者状況

認知症の家族教室（6回コース・概ね月1回程度）

2 家族教室の開催回数・参加者状況（平成19年10月末現在）

単位：人

	開催回数	参加者（新規）		教室1回の 平均参加人数
1回目	29回	233	(233)	約8.6人
2回目	29回	265	(82)	
計	58回	498	(315)	

3 参加者状況（続柄・年代別）

単位：人

続柄	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80代	不明	計	率
娘		1	19	58	16	1		1	96	30%
妻				1	26	40	12		79	25%
息子の 妻		2	10	36	23	1		2	74	23%
夫					3	14	9		26	8%
息子		2	5	3	7	1			18	6%
孫									0	0%
その他			2	1	5	10	3		21	7%
不明								1	1	0%
計	0	5	36	99	80	67	24	4	315	100%

3 介護の状況

単位：人

	計	率
同居で介護している	234	71%
通って介護している	69	21%
その他	19	6%
不明	7	2%
計	329	100%

4 介護保険の認定状況

単位：人

	計	率
受けている	276	84%
受けていない	41	12%
申請中	9	3%
不明	3	1%
計	329	100%

5 介護保険認定を受けている方の介護度

単位：人

	計	要支援 1	要支援 2	要介護 1	要介護 1	要介護 1	要介護 1	要介護 1	不明
計	276	22	28	71	60	44	28	12	11
率	100%	8%	10%	26%	22%	16%	10%	4%	4%

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)
分担研究報告書

わが国の一般生活者における認知症の病名告知への希望に関する探索的検討

分担研究者

荒井由美子 国立長寿医療センター研究所 長寿政策・在宅医療研究部長

研究要旨 本研究は、一般生活者を対象に、認知症の病名告知に対する希望および予想される告知後の心理的状态を明らかにすることを目的として行われた。本研究では、認知症の病名告知に対する希望、説明者に対する希望、告知後に予想される心理的状态について測定し、分析を行った。その結果、一般生活者の81%が、認知症に罹患した際に病名告知を希望していることが明らかとなった。また、疾患に関する説明については、医師から説明を受けたいと回答した者が83%であった。告知後に予想される心理的状态としては、「夫・妻や子どもに自分の介護で負担をかけるのが辛い」や「夫・妻や子どもに精神的な不安を感じさせるのが辛い」といった家族に迷惑をかけることに対する不安を回答した者が多く、これらは病名告知への希望とも有意な関連が認められた。今後、わが国において、認知症の病名告知に関する議論をさらに進めていくためには、家族に対するサポートを含め、告知後の医療や介護の整備体制についても検討していく必要があることが示唆された。

A. 研究目的

近年、認知症の早期診断、早期治療の重要性に対する認識がますます高まっているが、治療の前提となる病名告知に関しては、未だ多くの問題が残されている。Carpenterらは、認知症患者に対して病名告知を行わない理由として、①治療の選択肢が限られていること、②疾患の進行に伴い、患者の記憶力と理解力に問題が生じる可能性が高いこと、③告知を行うことにより、不安やうつ状態、家族の負担とな

っているという気分を患者に生じさせること、④疾患の初期段階において、診断が不確実であることが多いことを挙げている。

一方、病名告知を積極的に行う理由としては、①患者の自己決定権を尊重できること、②症状の説明を行いやすいこと、③患者にケアの選択権を与えること、④様々なサービスおよび自分の限界を受け入れやすくなること、⑤たとえ患者の認知機能に問題があるとしても、疾患に関する説明義務

があることを挙げている。

わが国においても、病名告知後に認知症患者が一切の受診・介入を拒否した例が報告されており、告知に慎重な立場を取る者と説明義務の観点から積極的立場を取る者との議論が行われている。

このような病名告知に関する議論を深めていくためには、専門家のみではなく、患者、家族、そして一般生活者が、認知症の病名告知に対してどのような意識を有しているのか検討していく必要がある。しかしながら、これまで行われた研究では、認知症（あるいはその疑いがある）という診断がついた高齢者や、その介護者に対する意識調査が多数を占めており、一般生活者や健常高齢者を対象として行われた研究は数少ない。例えば、欧米において健常高齢者を対象として行われた調査では、80%の高齢者が認知症の病名告知を望んでいるという結果が得られており、わが国においても健常成人のうち 91%が告知を希望しているという結果が得られているが、全国的な調査は行われておらず、わが国の一般生活者全体の意識を反映しているとは言い難い。そこで、一般生活者を対象に、認知症の病名告知に対する希望および予想される告知後の心理的状态を明らかにすることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

本研究では、社会情報サービス (Social Survey Research Information;

SSRI) が管理する一般生活者パネル (52,748 名より構成) から、割付法を用いて抽出した 2,224 名を対象として調査を行った。この 2,224 名に対し、自記式質問票を郵送したところ、回収数は 2,031 であった。このうち、本研究では有効回答であった 2,012 名を分析の対象とした。

本研究では、認知症に関する病名告知に対する希望と、その関連要因について検討するために、以下の設問を用いた。

(1) 病名告知に対する希望

一般生活者における病名告知に対する希望を把握するために、『あなたが認知症になったとした場合、自分に「認知症であること」を知らせてほしいと思いますか』という設問を用いた。

回答は、「知らせてほしい」、「知らせて欲しくない」という選択肢を設け、どちらかに回答するよう求めた。

(2) 説明を誰から受けたいか：説明者に関する希望

疾患に関する説明を、誰から受けたいかという希望（説明者に関する希望）を測定するために、設問 1 に続いて「では、『自分が認知症になったこと』を誰から説明してもらいたいですか」という設問を用いた。

選択肢として、「医師から説明を受けたい」および「家族から説明を受けたい」を設け、どちらかに回答を求めた。

(3) 病名告知後の心理状態

病名告知後の心理状態について検討するために、「あなた自身が『認知症』だとわかった場合に、どんな気持ちになりますか」という設問を用いた。回答は、「夫・妻や子どもに自分の介護で負担をかけるのがつらい」、「家族の今後の生活が気になる」など 12 項目から、当てはまるものすべてを選択するよう求めた。

なお、本研究では対象者となった一般生活者全員に対して、研究及び調査に関するインフォームドコンセントを得た。また、質問紙調査はすべて無記名で行い、個人が同定されないよう配慮した。

C. 研究結果

(1) 認知症の病名告知に対する希望と説明者に関する希望

認知症の病名告知について、自分に「認知症であること」を知らせてほしいと回答した者は 1,629 名 (81%)、知らせてほしくないと回答した者は 383 名 (19%) であった。性別ごとに検討を行った結果、男性で告知を希望した者は 751 名 (82%)、女性で告知を希望した者は 878 名 (80%) であった (図 1)。

次に、年齢ごとに告知に対する希望を検討したところ、告知に対する希望がもっとも多かったのは 30 代であり (89%)、20 代、40 代、50 代においても 8 割以上の希望を示していた。ところが、60 代では告知に対する希望が 8

割以下であり、70 代以上においては 69% と 7 割以下であることが明らかとなった (図 2)。

また、「認知症であること」を知らせてほしいと回答した者のうち、説明者に関する希望について回答が得られた 1,625 名について検討した。その結果、医師から説明を受けたいと回答した者は 1,342 名 (83%)、家族から説明を受けたいと回答した者は 283 名 (17%) であった (図 3)。

(2) 告知後に予想される心理状態

一般生活者において、認知症の病名告知後における心理的状态を予想した回答を図 4 に示す。

最も多かった回答は、「夫・妻や子どもに、自分の介護で負担をかけるのがつらい」であった (69%)。

同じく、「夫・妻や子どもに精神的な不安を感じさせるのがつらい」 (67%) や、「夫・妻や子どもに、経済的な面で負担をかけるのがつらい」 (54%) といった、家族に不安や負担をかけることに対する悩みをあげた者が 5 割以上認められた。

また、「家族の今後の生活のことが気になる」 (46%)、「身の回りの世話を誰がしてくれるのか不安になる」 (43%) など、家族の生活や介護に関する不安をあげた者が 4 割以上認められた。

一方、個人的な不安や悩みをあげた者は、家族に関する悩みをあげた者に比べると少なく、「自分自身の今の生活が壊れてしまうのが嫌」 (42%) の

みが4割以上認められ、治療や自分の財産などについての不安や悩みをあげたものは2割程度に過ぎなかった。

(3) 告知に対する希望と告知後の心理的状态との関連

病名告知に対する希望の有無と、告知後の心理的状态との関連について、 χ^2 検定を用いて分析を行った。

その結果、病名告知に対する希望との関連が有意であったのは、「夫・妻や子どもに自分の介護で負担をかけるのがつらい」($\chi^2(1) = 6.02, p < 0.01$)、「夫・妻や子どもに精神的な不安を感じさせるのがつらい」($\chi^2(1) = 8.16, p < 0.01$)、「夫・妻や子どもに経済的な面で負担をかけるのがつらい」($\chi^2(1) = 5.03, p < 0.05$)、「家族の今後の生活のことが気になる」($\chi^2(1) = 8.78, p < 0.01$)、「とてもショックで何も考えられない」($\chi^2(1) = 25.79, p < 0.001$)、「周囲の人から認知症患者として扱われるのが嫌」($\chi^2(1) = 16.22, p < 0.01$)の6項目であった。

このうち、「夫・妻や子どもに自分の介護で負担をかけるのがつらい」、「夫・妻や子どもに精神的な不安を感じさせるのがつらい」、「夫・妻や子どもに経済的な面で負担をかけるのがつらい」、「家族の今後の生活のことが気になる」の4項目については、告知を望む者ほど、これらの心理状態となることを予想していることが明らかとなった。一方、「とてもショックで何も考えられない」、「周囲の人から認

知症患者として扱われるのが嫌」を予想している者は、告知を望んでいない傾向があることが示された。

病名告知および説明を行う者に対する希望と、告知後の心理状態との関連についても、同様に χ^2 検定を用いて検討した。その結果、有意な関連が認められたのは「周囲の人から認知症患者として扱われるのが嫌」($\chi^2(1) = 3.38, p < 0.05$)のみであった。よって、周囲の人から認知症患者として扱って欲しくない者ほど、家族ではなく、医師からの告知を望む傾向にあることが示唆された。

(4) 総合的考察

本研究では、認知症の病名告知に対する希望および関連する要因について、一般生活者を対象とした調査をもとに検討した。その結果、認知症の病名告知に関して、一般生活者の8割以上が告知を希望していることが明らかとなった。

これまで患者や家族以外の者を対象として行われた調査は数少ないため、この数値について比較検討することは困難である。しかし、欧米において一般の高齢者を対象とした研究によって得られた知見と類似しており、わが国の一般生活者における認知症の病名告知に対する希望が、欧米と同様に高いことを示唆していると考えられる。わが国において、認知症の病名告知に関して、これまでに全国的な調査は行われていないため、本研究結果は「認知症の病名告知に対する希

望」を検討するための基礎的データの
一つとなろう。

本研究では、認知症の病名告知に対
する希望に関して、性別による差は認
められなかったが、年齢による差があ
ることが明らかとなった。この結果は、
高齢になるほど認知症を身近に感じ
ようになり、疾患への罹患や告知を受
けることに対する不安から、告知を希
望する者が減少していることを示し
ていると考えられる。しかしながら、
若年層においては、認知症に関する具
体的な知識が不足しているために、告
知を希望している可能性も考えられ
よう。今後は認知症に関する知識との
関連も含め、年齢と病名告知への希望
との関連について、慎重に検討してい
く必要がある。

また、「認知症の病名告知を誰から
受けたいのか」という設問に対しては、
告知を希望する者のうち、8割以上が
医師からの説明を希望していた。これ
は仮に告知を受ける場合には、認知症
に対する専門的な説明や対処方法に
関する知識を得たいと、一般生活者の
多くが考えていることを示唆してい
る。

一方、告知後に予想される心理的状
態として、家族に迷惑をかけること
に対する不安を予期した回答が多数認
められた。加えて、家族に関連したこ
れらの項目は、病名告知への希望の有
無とも有意な関連が認められており、
迷惑をかけることに対し、不安を抱い
ている者ほど告知を希望するという
傾向があることが明らかとなった。

つまり、家族に迷惑をかけるという
予期を抱いている者は、病名告知を受
け、医療や介護など、具体的な家族に
迷惑をかけない対処方法について、準
備したいと考えていることが示唆さ
れる。今後、わが国において認知症の
病名告知に関する議論をさらに進め
ていくためには、家族に対するサポ
ートを含め、告知後の医療や介護の整備
体制についても検討していく必要が
あろう。

本研究において、病名告知後に周囲
から認知症患者としての扱いをされ
ることを予想した者は、調査対象者の
2割に過ぎなかった。しかしながら、
病名告知に対する希望との関連を検
討したところ、告知後に認知症患者と
しての扱いをされたくないという者
ほど、病名告知を望んでいないことが
明らかとなった。この結果は、周囲の
者からの認知症に対するネガティブ
な態度が、一般生活者が病名告知を希
望しない要因の一つであることを示
していると考えられる。わが国におけ
る認知症に対する具体的な知識の浸
透は十分でないため、啓発活動の充実
が強く求められよう。

認知症の病名告知に関しては、自己
決定権の尊重や成年後見制度の活用
など、医療だけではなく様々な社会的
立場からの議論が必要である。今後は、
患者が病名告知を希望しているかど
うかのみではなく、告知が患者に与
える心理的状態や家族の支援なども含
めた、告知方法に関する検討と議論が
行われることが必要であると思われ