

established (Fig. 4, right panels). Since transfection with the vector did not influence NO production (Fig. 1c), cells transfected with β -arrestin 2 were compared with RAW264 cells. As shown in the RAWar cells (Fig. 2), NO production (Fig. 5a) and NOS II protein and mRNA expressions (Fig. 5b) were definitely decreased in the RAWarr2 cells.

Anti- β -arrestin 2 antibodies coimmunoprecipitated I κ B α in RAW264 cells before, but not after, LPS stimulation for 6 hr (Fig. 6). On the other hand, the amount of I κ B α coprecipitated by anti- β -arrestin 2 antibodies was not reduced but rather was increased in the RAWar and RAWarr2 cells after LPS stimulation, indicating that the LPS-stimulated down-regulation of β_2 AR and β -arrestin 2 is essential for I κ B α degradation.

Figure 3. Forced β_2 -adrenergic receptor (β_2 AR) expression suppresses nuclear factor- κ B (NF- κ B) activation. (a) The vector control cells and β_2 AR transfectant were stimulated with lipopolysaccharide (LPS), and NF- κ B activation was analysed by electrophoretic mobility shift assay. (b) The vector control cells and β_2 AR transfectant were stimulated with LPS, and cytoplasmic inhibitor of NF- κ B (I κ B α) and GAPDH (loading control) were analysed by Western blotting. (c, d) RAW264 cells were cotransfected with the pNF- κ B-Luc vector (c) or the NOS II promoter-luciferase construct (d) and vector (Vec), pCNA4- β_2 AR (AR) or pCMV-I κ B α (DN-I κ B). The cells were cultured with LPS for 24 hr, and luciferase activities were determined. The results are expressed as means \pm SEM from six-well cultures. * P < 0.001 versus cells cotransfected with Vec. (e) Pyrrolidone dithiocarbamate (PDTc) was added to the cultures at the indicated time-points after addition of LPS. Nitrite accumulation in the supernatants at 24 hr of culture was measured using the Griess reagent. The results are expressed as means \pm SEM from three-well cultures. The error bars are too small to be distinguishable in the figure (numeric data from the left bar: 3.75 ± 0.18 , 5.07 ± 0.22 , 4.22 ± 0.07 , 5.69 ± 0.12 , 10.38 ± 0.06 , 15.00 ± 0.05 , and 25.20 ± 0.28). * P < 0.001 versus LPS-stimulated cells without PDTc. Data shown are representative of two or three separate experiments.

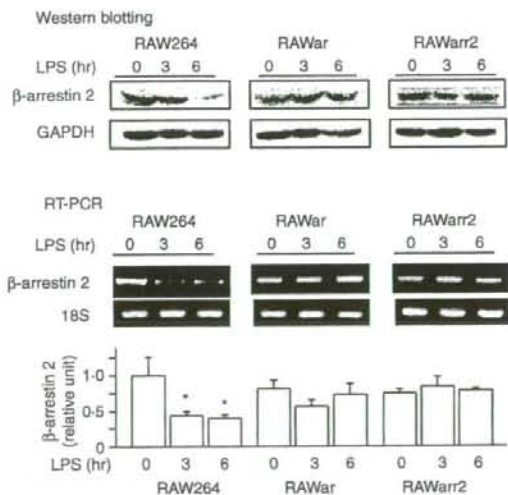


Figure 4. Lipopolysaccharide (LPS) stimulation down-regulates β -arrestin 2 expression. RAW264, RAWar, and RAWarr2 cells were stimulated with LPS, and the protein levels of β -arrestin 2 and GAPDH (upper panel) and messenger RNA expressions of β -arrestin 2 and 18S ribosomal RNA (middle panel) were analysed as in Fig. 1(a). Bar graphs show the relative intensity of the band from three separate experiments (mean \pm SEM) (lower panel). * P < 0.01 versus 0 hr.

Discussion

In this study, we investigated the role played by β_2 AR in the antimicrobial responses of macrophages. First, we demonstrated that β_2 AR expression is decreased by LPS

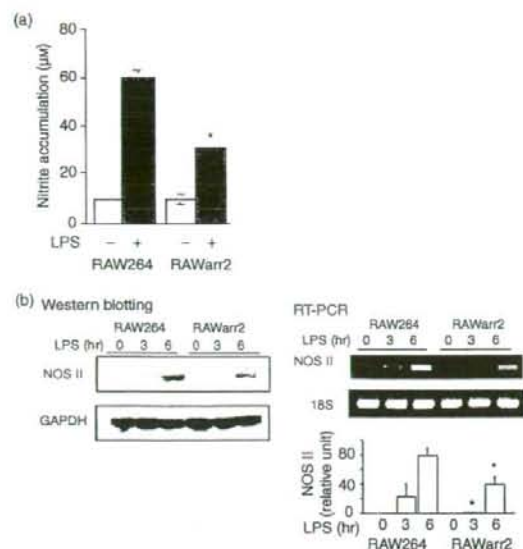


Figure 5. Forced β -arrestin 2 expression suppresses nitric oxide (NO) production and nitric oxide synthase II (NOS II) expression. (a) Cells were stimulated with lipopolysaccharide (LPS) for 24 hr, and nitrite accumulation in the supernatants was measured using the Griess reagent. The results are expressed as means \pm SEM from three-well cultures. * $P < 0.001$ versus LPS-stimulated RAW264 cells. (b) The protein levels of NOS II and GAPDH (left panel) and messenger RNA expressions of NOS II and 18S ribosomal RNA (right upper panel) were analysed as in Fig. 1(a). Bar graphs show the relative intensity of the polymerase chain reaction bands from three separate experiments (mean \pm SEM) (right lower panel). * $P < 0.01$ versus corresponding RAW264 cells. Data shown are representative of three to four separate experiments.

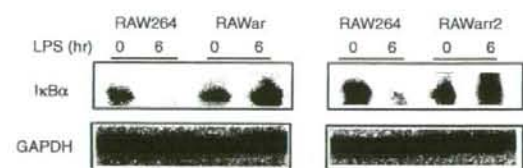


Figure 6. β -arrestin 2 interacts with cytosolic inhibitor of NF- κ B (I κ B α). Before and after stimulation with lipopolysaccharide (LPS) for 6 hr, cells were lysed and immunoprecipitated with anti- β -arrestin 2 antibodies. Western blotting analysis was performed using anti-I κ B α antibodies (upper panel). The protein levels of GAPDH in equal amounts of lysates were used for control (lower panel).

stimulation. To investigate the role of β_2 AR down-regulation in response to LPS directly, we established a macrophage cell line, RAWar. Prevention of the down-regulation of β_2 AR expression in RAWar cells resulted in reduced NO production, suggesting that the LPS-associated down-regulation of β_2 AR expression plays an important role in NO production in macrophages.

Decreases in NOS II mRNA expression were observed in the RAWar cells, indicating that NOS II expression was transcriptionally down-regulated by forced β_2 AR expression. Prevention of the down-regulation of β_2 AR expression in the RAWar cells resulted in a marked decrease in NF- κ B activation and inhibited cytosolic I κ B α degradation, indicating that the forced β_2 AR expression inhibited LPS-induced NF- κ B activation by I κ B α stabilization.

On the other hand, β -arrestins, which are universally expressed members of the arrestin family, are the major regulators of GPCR signalling and bind to activated GPCRs, causing receptor desensitization and internalization.¹⁴ Recently, β -arrestins have been shown to play functional roles in the regulation of a variety of signalling pathways and in the mediation of cross-talk between signalling pathways. Moreover, there is accumulating evidence that β -arrestin 2, which is expressed abundantly in the spleen, is functionally involved in some important immune responses.^{23–26} We have demonstrated that β -arrestin 2 is down-regulated in LPS-stimulated RAW264 cells. Down-regulation of β -arrestin 2 was abolished in RAWar cells, suggesting that β -arrestin 2 expression is regulated by β_2 AR. These findings suggest that β_2 AR participates in signal transduction pathways from TLR4 by regulating the level of β -arrestin 2 expression. Meanwhile, the amount of I κ B α coimmunoprecipitated by anti- β -arrestin 2 antibodies was decreased in the RAW264 cells after their stimulation with LPS but not in the RAWar or RAWarr2 cells, suggesting that β_2 AR inhibited LPS-induced NF- κ B activation by stabilizing I κ B α through β -arrestin 2. The release of NF- κ B following the degradation of I κ B α proteins is an essential step in the generation of transcriptionally competent NF- κ B. In addition, NF- κ B activity following stimulation is dependent on the level of cytoplasmic NF- κ B/I κ B α complexes free from stabilizing factors. Therefore, the following appear likely: (1) LPS-stimulated signals suppress β_2 AR expression, (2) the reduction of β_2 AR results in the down-regulation of β -arrestin 2 expression, (3) β -arrestin 2 stabilizes cytoplasmic I κ B α and inhibits NF- κ B activation (so reduction in the level of β -arrestin 2 accelerates I κ B α degradation and NF- κ B activation in LPS-stimulated cells) and (4) nuclear translocation of NF- κ B enhances NOS II expression.

The cross-talk between β_2 AR and the TLR signalling pathways is schematically summarized in Fig. 7.

Catecholamines increase cAMP via β_2 AR activation, and PKA activation inhibits NF- κ B-induced transcription by phosphorylating cAMP responsive element binding protein (CREB), which competes with p65 for the limited amounts of CREB-binding protein (CBP) (Fig. 7a(ii)).²⁷ However, β_2 AR agonists did not suppress NO production (unpublished observation). In the present study, we demonstrated that LPS stimulation suppressed the cAMP accumulation in RAWvec cells stimulated with a β_2 AR

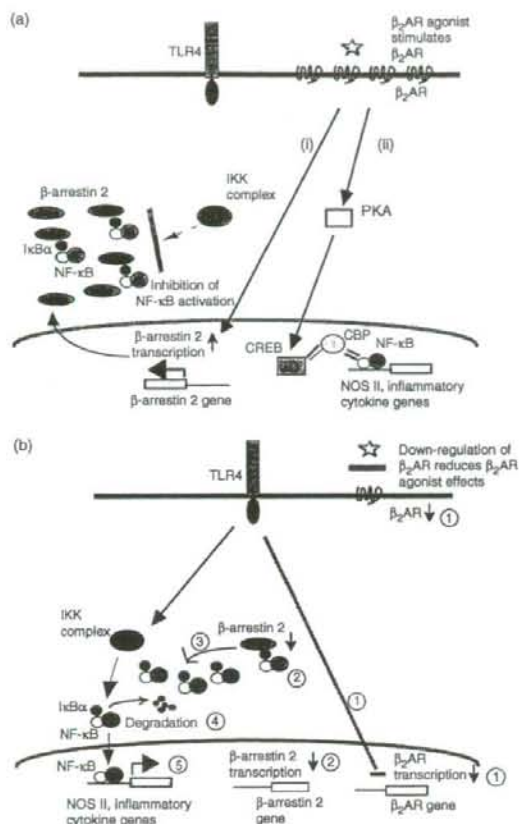


Figure 7. Cross-talk between β_2 -adrenergic receptor (β_2 AR) and Toll-like receptor (TLR) signalling pathways. (a) β_2 AR agonists suppress nuclear factor- κ B (NF- κ B) activation by increasing cytoplasmic β -arrestin 2, which stabilizes the NF- κ B/inhibitor of NF- κ B (I κ B α) complexes in the cytoplasm (i) or by activating cAMP response element binding protein (CREB), which then produces competition between CREB-binding protein (CBP) and NF- κ B in the nucleus (ii). (b) TLR4-dependent signals lead to the following steps both in the presence or absence of β_2 AR agonists: ① TLR4-dependent down-regulation of β_2 AR expression, ② down-regulation of β -arrestin 2, ③ release of NF- κ B/I κ B α complexes in the cytoplasm, ④ degradation of I κ B α , and ⑤ translocation of NF- κ B to the nucleus and transcription of its target genes.

agonist. In addition, we showed that prevention of the down-regulation of β_2 AR inhibits the degradation of I κ B α through β -arrestin 2, which stabilizes I κ B α in the steady state (Fig. 7a(ii)). Therefore, the down-regulation of expression of both β_2 AR and β -arrestin 2 by the TLR4-dependent pathway might provide a mechanism for 'escaping' anti-proinflammatory signals, such as the β_2 AR-cAMP-PKA pathway²⁷ or the β_2 AR- β -arrestin 2-I κ B α pathway. As the levels of β_2 AR ligands vary under

different conditions, understanding the cross-talk between TLRs and β_2 AR pathways may have both physiological and pathophysiological importance. Taken together, the observations of the present study regarding the regulation of TLR4 signalling through β_2 AR appear to provide another therapeutic target for the regulation of inflammatory disease conditions.

Acknowledgements

We thank Dr T. Seya (Hokkaido University, Sapporo, Japan) for providing helpful comments. This study was supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research (including the Academic Frontier Project) from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and by a Grant-in-Aid for Promotion and Mutual Aid Corporation for Private Schools of Japan (to T.K. and H.O.).

References

- Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:335-76.
- Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002; 20:197-216.
- Hierholzer C, Harbrecht B, Menezes JM *et al*. Essential role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after hemorrhagic shock. *J Exp Med* 1998; 187:917-28.
- Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol* 2001; 2:907-16.
- Lain de Lera T, Folgueira L, Martin AG *et al*. Expression of I κ alphaB α in the nucleus of human peripheral blood T lymphocytes. *Oncogene* 1999; 18:1581-8.
- Tergaonkar V, Correa RG, Ikawa M, Verma IM. Distinct roles of I κ alphaB α proteins in regulating constitutive NF- κ B activity. *Nat Cell Biol* 2005; 7:921-3.
- Rodriguez MS, Thompson J, Hay RT, Dargemont C. Nuclear retention of I κ alphaB α protects it from signal-induced degradation and inhibits nuclear factor κ B transcriptional activation. *J Biol Chem* 1999; 274:9108-15.
- Itoh CE, Kizaki T, Hitomi Y *et al*. Down-regulation of beta2-adrenergic receptor expression by exercise training increases IL-12 production by macrophages following LPS stimulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322:979-84.
- Downing JE, Miyan JA. Neural immunoregulation: emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease. *Immunol Today* 2000; 21:281-9.
- Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve - an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000; 52:595-638.
- Kohm AP, Sanders VM. Norepinephrine and beta 2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4⁺ T and B lymphocyte function *in vitro* and *in vivo*. *Pharmacol Rev* 2001; 53:487-525.
- Ferguson SS, Downey WE 3rd, Colapietro AM, Barak LS, Menard L, Caron MG. Role of beta-arrestin in mediating agonist-promoted G protein-coupled receptor internalization. *Science* 1996; 271:363-6.

- 13 Ogasawara J, Sanpei M, Rahman N, Sakurai T, Kizaki T, Hitomi Y, Ohno H, Izawa T. β -adrenergic receptor trafficking by exercise in rat adipocytes: roles of G-protein-coupled receptor kinase-2, β -arrestin-2, and the ubiquitin-proteasome pathway. *FASEB J* 2006; **20**:350–2.
- 14 Luttrell LM, Lefkowitz RJ. The role of β -arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. *J Cell Sci* 2002; **115**:455–65.
- 15 Witherow DS, Garrison TR, Miller WE, Lefkowitz RJ. β -arrestin inhibits NF- κ B activity by means of its interaction with the NF- κ B inhibitor I κ B α . *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; **101**:8603–7.
- 16 Gao H, Sun Y, Wu Y, Luan B, Wang Y, Qu B, Pei G. Identification of β -arrestin2 as a G protein-coupled receptor-stimulated regulator of NF- κ B pathways. *Mol Cell* 2004; **14**: 303–17.
- 17 Kizaki T, Suzuki K, Hitomi Y *et al.* Uncoupling protein 2 plays an important role in nitric oxide production of lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; **99**:9392–7.
- 18 Kizaki T, Ookawara T, Iwabuchi K *et al.* Age-associated increase of basal corticosterone levels decreases ED2^{high}, NF- κ B^{high} activated macrophages. *J Leukoc Biol* 2000; **68**:21–30.
- 19 Raje CI, Kumar S, Harle A, Nanda JS, Raje M. The macrophage cell surface glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is a novel transferrin receptor. *J Biol Chem* 2007; **282**:3252–61.
- 20 Ding AH, Nathan CF, Stuehr DJ. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. comparison of activating cytokines and evidence for independent production. *J Immunol* 1988; **141**:2407–12.
- 21 Kizaki T, Suzuki K, Hitomi Y *et al.* Negative regulation of LPS-stimulated expression of inducible nitric oxide synthase by AP-1 in macrophage cell line J774A.1. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; **289**:1031–8.
- 22 Staal FJ, Roederer M, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Intracellular thiols regulate activation of nuclear factor κ B and transcription of human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; **87**:9943–7.
- 23 Sun Y, Cheng Z, Ma L, Pei G. β -arrestin2 is critically involved in CXCR4-mediated chemotaxis, and this is mediated by its enhancement of p38 MAPK activation. *J Biol Chem* 2002; **277**:49212–9.
- 24 Barlic J, Andrews JD, Kelvin AA *et al.* Regulation of tyrosine kinase activation and granule release through β -arrestin by CXCR1. *Nat Immunol* 2000; **1**:227–33.
- 25 Fong AM, Premont RT, Richardson RM, Yu YR, Lefkowitz RJ, Patel DD. Defective lymphocyte chemotaxis in β -arrestin2- and GRK6-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; **99**:7478–83.
- 26 Walker JK, Fong AM, Lawson BL, Savov JD, Patel DD, Schwartz DA, Lefkowitz RJ. β -arrestin-2 regulates the development of allergic asthma. *J Clin Invest* 2003; **112**:566–74.
- 27 Parry GC, Mackman N. Role of cyclic AMP response element-binding protein in cyclic AMP inhibition of NF- κ B-mediated transcription. *J Immunol* 1997; **159**:5450–6.

転倒リスク評価とリスクを高める薬剤

鳥羽研二* 菊地令子* 岩田安希子*

転倒は、心身などの内的要因と居住環境や履物などによる外的要因に起因する複雑な老年症候群の1つである。多様な危険因子を個人評価する場合には、時間と人手がかかる。これを解決するため、簡便な「転倒スコア」および「転倒スコア短縮版」を開発した。後者は高齢者健診の1次スクリーニングに、前者はリスク別のケアプラン策定に有用である。数種類以上の薬剤処方、転倒のリスクを高める。なかでも精神神経用薬は、おおむね50%以上転倒危険率を増す。転倒にかぎって言えば、短期間作用型の睡眠薬でも、非定形抗精神病薬、新しい抗うつ薬のいずれも転倒の危険を除外できていない。精神神経用薬の減量や中止は、転倒防止の第一級のエビデンスである。

Key words 転倒予測技術、簡便性と実用性、多剤服用、精神神経用薬、薬物中止介入

はじめに

転倒・骨折は高齢者における寝たきり要因の第3位に位置づけられ、骨粗鬆症性骨折のなかで最も重い骨折である大腿骨頸部骨折は、その90%以上が転倒によって生ずるとされている¹⁾。転倒の際に骨折を生じなくとも、数度の転倒を経験すると、意欲や日常生活動作能力(ADL)を低下させる²⁾。地域住民におけるADL依存の危険因子として、転倒は約2倍のリスクであり²⁾、転倒予防は寝たきり予防にきわめて重要である。従来転倒リスク評価研究の問題点を克服し、そこから得られた「多剤服用が転倒リスク」である結果を踏まえ、最近の薬剤と転倒のレビューを紹介する。

転倒リスク、これまでの研究

従来、転倒危険因子は、特定のフィールドでの横断的、あるいは縦断的解析によってなされてきたが、抽出された危険因子は、身体的脆弱性、歩行機能の低下など共通の危険因子がある一方、めまいや認知症などは成績が一致していない²⁾。転倒は、内的要因である身体的側面と外的要因である環境要因による複合的症候群と捉えられるが、後者は地域や文化的、生活習慣の側面により大きく異なる可能性もある。

従来転倒危険因子は、病歴、現症、血液検査、生活能力などの簡便な検査、専門調査員による測定検査、特殊な機器を用いた検査などが統一性なく調査され、一般健康診断に適應できるかどうかの観点に著しく欠けてい

*TOBA Kenji, KIKUCHI Reiko, IWATA Akiko/杏林大学医学部高齢医学

表① 測定方法の難易度で分けた、転倒の危険因子

特殊機器、医師の問診などが必要な専門検査
・歩行運動系(関節症、ミオパシーなど)
歩行速度遅延
バランス低下
下肢筋力低下
・心血管系障害(不整脈、起立性低血圧など)
・神経系障害(認知症、パーキンソンニズムなど)
・薬剤(鎮静薬、睡眠薬など)
問診表などで可能な簡易な方法
・老研式活動能力指標低下
(手段的ADL、知的能動性、社会的役割の13項目で構成)
・過去の転倒歴
・環境要因 照明不良、障害物、段差、不適切な履物など

(鈴木隆雄, 2002¹⁾より改変引用)

た(表①)¹⁾。本研究では、国内外の文献的レビューをもとに、転倒ハイリスク者の早期発見の評価方法作成ワーキンググループの研究班によって簡易な「転倒リスク評価表」(表②)³⁾を作成し、その妥当性、有効性を検証した。

方法

2003年度厚生労働科学研究費効果的医療技術の確立推進臨床研究事業、転倒骨折班の合同討議、国内外のレビュー¹⁾から、筋力低下、バランス欠如、歩行障害、視力障害、移動障害、認知機能障害、ADL障害、起立性低血圧、加齢、転倒の既往、慢性疾患、薬剤、段差が必須項目としてあげられた(表①)¹⁾。これらの項目を具体的に質問表のみで被験者が内容を理解し、かつ因子のもつ意味が変容しないよう議論を重ね、問診表を完成させた(表②)。くり返し再現性、季節変動などの基本的検討はすでになされ、良好な結果を得ている³⁾。

調査対象

全国7地域(浦臼町、仙台市、塩尻市、多摩地区、香北町、相良村)の住民2,439名(男性932名、女性1,507名:76.3±7.4歳)に対し、問診表の意味を説明し調査の同意を得た後、自記式にて回答、自記不可能な場合は調査員が聞き取り調査をおこなった。

解析

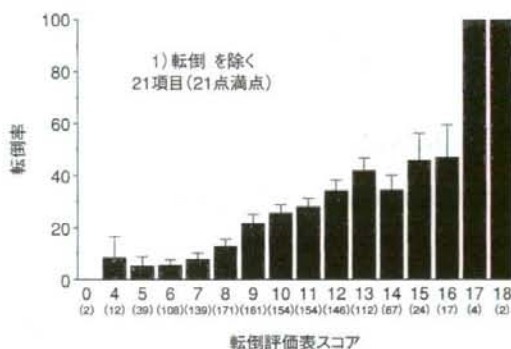
- 1)過去の転倒歴を従属変数として、多変量解析をおこなった。
- 2)観察期間中の転倒歴を従属変数として、過去の転倒

22(192)

表② 質問項目と陽性頻度

1) 転倒: 解答数2,439名で708例(4.7±1.0回/年)	28.8%
2) つまずくことがある	56.5%
3) 手摺につかまらず、階段ののぼり降りができない	50.6%
4) 歩く速度が遅くなってきた	65.2%
5) 横断歩道を青のうちに渡りきれない	17.0%
6) 1キロメートルくらいつづけてあるけない	35.8%
7) 片足で5秒くらい立てない	38.6%
8) 杖をつかっている	28.3%
9) タオルを固く絞れない	16.8%
10) めまい、ふらつきがある	32.4%
11) 背中が丸くなってきた	44.9%
12) 膝が痛む	47.3%
13) 目が見えにくい	53.1%
14) 耳が聞こえにくい	42.5%
15) 物忘れが気になる	63.7%
16) 転ばないかと不安になる	45.8%
17) 毎日薬を5種類以上飲んでる	31.2%
18) 家のなかで歩くととき暗く感ずる	11.4%
19) 廊下、居間、玄関に障害物	20.8%
20) 家のなかで段差がある	69.1%
21) 階段を使わなくてはならない	27.7%
22) 生活上家の近くの急な坂道を歩く	33.3%

(鳥羽研二ら, 2005³⁾より引用)



図① 転倒評価表スコアと転倒率(過去1年)

(鳥羽研二ら, 2005³⁾より引用)

歴を含む、調査票の項目を独立とし重回帰分析をおこなった。年齢、性は強制注入した。p値が0.05未満を統計学的に有意とした。なお有意な傾向として、 $p < 0.1$ の項目も記載した。

結果

各項目の陽性頻度: 過去1年の転倒歴は708名(男性229名、女性479名、平均年齢77.5±7.4歳)、転倒率は28.8%、観察期間中は25%であり、骨折は1.8%にみられた。質問項目と陽性頻度を表②に、転倒評価表スコアと転倒率を図①に示す。スコアが大きくなるほど転倒率が高くなること示された。

ほかの検査方法との比較

本スコアの実用性に関し、松林らは、この問診表を用い、北海道浦臼町で転倒調査を施行した。転倒の従属変数として、転倒危険を察知するカットオフポイントは、転倒スコア10点以上で、感度、特異度とも70%以上の結果であった。また、従来のUp&Goテストや、歩行速度、Functional Reachより、転倒予測の感度、特異度にすぐれている結果を得ている⁴⁾。

より多数の症例で前向き研究による観察期間中の転倒を従属変数とする多変量解析によって、独立した有意な項目は、5項目に絞られた。オッズ比を加味した、簡易式「転倒チェック」シートを示す(表6)⁵⁾。簡易式「転倒チェック」シートの転倒予測の感度、特異度は70%以上である。

薬剤と転倒

精神神経用薬

地域住民における薬剤、とくに精神神経用薬の転倒リスクに関する研究は多数なされている。最近の母集団が大きい研究では、イタリアの2,854名の在宅ケアプログラムを受給している高齢者において、いずれかの精神神経用薬を服用している者の転倒危険率(オッズ比)は1.47(95%CI: 1.24~1.74)ではほぼ5割り増しであった。非定形精神病薬でもオッズ比は1.45倍と有意であった⁶⁾。

従来、短期間作動型のベンゾジアゼピン系睡眠薬は、長期間作動型にくらべ安全と考えられてきた。しかし転倒にかぎっては、この研究では、長期間作動型1.45倍に対し、短期間作動型1.32倍で有意差はなかった。アメリカボルチモアの女性8,127名参加の多施設コホート研究⁷⁾でも、長期間作動型が1.56倍、短期間作動型は1.42倍で有意差を認めなかった。高齢者の肝臓での代謝に起因するか、腎排泄遅延が影響するかなど機序の不明な点は多いが、従来考えられてきたように「短期間作動型睡眠導入薬なら安全」の神話は壊れたといつてよい。

抗うつ薬に関しては、2つの研究では異った結果を得ている。イタリアにおいてはオッズ比0.92だったのに対し、ボルチモアでは1.54倍と有意であった。さらにこの研究では、SSRIは3.45倍の転倒率を示し、高齢者に副作

表6 簡易式「転倒チェック」シート(該当項目に✓をつける)

<input type="checkbox"/> 過去1年間に転んだことがある	5点
<input type="checkbox"/> 背中が丸くなってきた	2点
<input type="checkbox"/> 歩く速度が遅くなってきたと思う	2点
<input type="checkbox"/> つえを使っている	2点
<input type="checkbox"/> 毎日5種類以上の薬を飲んでいる	2点
	合計 点
※6点以上は「要注意」	

(Okochi J et al, 2006⁵⁾より引用)

用が多いと批判されている3環系抗うつ薬の1.28倍より有意に高頻度で転倒をおこした。従来、抗うつ薬は口渇、排尿障害などが副作用として重視されてきたが、今後は転倒を含めた冷静な比較が求められよう。

抗痙攣薬に関しては、従来より高齢者の生命予後にエビデンスがないことが知られてきた。今回ボルチモアの研究では、抗痙攣薬の転倒危険率は2.56倍と高く、より適応を慎重に選ぶ必要がある。この研究で麻薬は転倒危険率に影響がなかったことも重要である(オッズ比=0.99)。

循環器用薬と鎮痛薬

Tinetti ら⁸⁾は1999年に、60歳以上の症例に関して循環器用薬や鎮痛薬と転倒に関連があった29の研究のメタアナリシスを発表している。精神神経用薬にくらべ、危険度が増す率は低いが、高齢者には好んで処方されるため参考までに表4に記した。

この研究では、75歳以上と未満で、結果に差がなかった。また、転倒率の多い集団と少ない集団でも薬剤の作用に差がなく、ジゴキシン、Ia型抗不整脈薬、利尿薬は転倒の危険を増すことに注意を喚起した。いずれの疾患集団でも3または4薬剤以上の処方転倒が増すことが示されており、単一薬剤より、重層的な危険を増す「多剤服用は転倒の危険がある」ということがメタアナリシスでも示されている。われわれの結果と一致するものであり、高齢者の処方にあたっては、転倒リスクを考慮し、患者・家族に説明したうえで処方しなくてはならない。

表4 各種循環器用薬、鎮痛薬の転倒危険率

薬剤	オッズ比	95%CI	有意*
利尿薬	1.08	1.02~1.16	*
サイアザイド	1.06	0.97~1.16	
ループ	0.90	0.73~1.12	
βブロッカー	0.93	0.77~1.14	
中枢性交感神経抑制薬	1.16	0.87~1.55	
ACE阻害薬	1.20	0.92~1.58	
Ca拮抗薬	0.94	0.77~1.14	
亜硝酸薬	1.13	0.78~1.36	
抗不整脈薬 (Ia)	1.59	1.02~2.48	*
ジゴキシン	1.22	1.05~1.42	*
鎮痛薬			
麻薬	0.97	0.78~1.20	
非麻薬	1.09	0.88~1.34	
NSAIDs	1.16	0.97~1.38	
アスピリン	1.12	0.80~1.57	

(Tinetti ME *et al*, 1999⁹⁾より引用)

表5 向精神薬の使用と転倒リスク
(N=1,845 ; n=204 Fallers)

Medication	Multivariable-Adjusted Analysis (ハザード比95%CI)	P-value
オランザピン (yes/no)	1.74 (1.04~2.90)	p=0.04
リスベリドン (yes/no)	1.32 (0.57~3.06)	p=0.52
定型抗精神病薬 (yes/no)	1.35 (0.87~2.09)	p=0.19
抗うつ薬 (yes/no)	1.45 (1.09~1.93)	p=0.01
抗不安薬 (yes/no)	1.19 (0.94~1.50)	p=0.15

(Hien le TT *et al*, 2005⁹⁾より引用)

認知症薬と転倒

認知症の周辺症状に対する「非定型抗精神病薬」に関しては、死亡率が1.7倍になることから、FDA(米国食品医薬品局)では長期処方原則禁止している。Hienら⁹⁾は、これらに先立ち、非定型抗精神病薬と転倒リスクを大規模研究でまとめている(表5)。

薬剤中止の介入と転倒予防

精神神経用薬の中止は転倒を70%減少させることが知られている¹⁰⁾。米国の「転倒ガイドライン」でも、4種類以上の投薬を受けている患者の投薬数を減らすことは、地域においても、長期介護施設においても第一級のエビデンスと位置づけられている¹¹⁾。

おわりに

転倒予防事業で、今後の転倒危険者を抽出する検査を考える場合、従来のように、環境因子の問診表と下肢筋力検査(歩行速度、かた足立ち時間)などに時間を費やすより、過去の転倒回数を十分聴取し、身体的側面(骨粗鬆症、認知症、膝関節症)の情報を得るため、「転倒スコア」を活用することが簡易で、有用であると示唆された。

転倒予防には、まず多剤処方の見直しが最も安価な治療法であり、とくに、睡眠薬の安易な処方ば憤むべきであり、代替手段を考えてからという処方態度を心がけたい。

本研究は、厚生労働科学研究長寿科学総合研究事業の助成によっておこなわれた。



文献

- 鈴木隆雄：転倒の疫学，日老医誌 40：85-94, 2002
- 鳥羽研二，松林公藏，西永正典：効果的医療技術の確立推進臨床研究，2003年度班研究報告書，2004
- 鳥羽研二，大河内二郎，高橋泰：転倒リスク予測のための「転倒スコア」の開発と妥当性の検証，日老医誌 42：346-362, 2005
- 松林公藏：地域在住高齢者における転倒の実態に関する研究，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，2007
- Okochi J, Toba K, Takahashi T *et al* : Simple screening test for risk of fall in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 6 : 223-227, 2006
- Landi F, Onder G, Cesari M *et al* : Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people : an observational study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60 : 622-626, 2005
- Ensrud KE, Blackwell TL, Mangione CM *et al* : Central nervous system-active medications and risk for falls in older women. *J Am Geriatr Soc* 50 : 1744-1745, 2002
- Tinetti ME, Leipzig RM, Cumming RG : Drugs and falls in older people : a systematic review and meta-analysis : II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc* 47 : 40-50, 1999
- Hien le TT, Cumming RG, Cameron ID *et al* : Atypical Antipsychotic Medications and Risk of Falls in Residents of Aged Care Facilities. *J Am Geriatr Soc* 53 : 1290-1295, 2005

- 10) Rubenstein LZ : Falls. Ambulatory Geriatric Care, ed. by Yoshikawa TT, 1993
- 11) Guideline for the Prevention of Falls in Older Persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. *J Am Geriatr Soc* 49 : 664-672, 2001

とば・けんじ

 鳥羽研二 杏林大学医学部高齢医学

1978年、東京大学医学部医学科卒業
 1978年、東京大学医学部付属病院、東京警察病院で内科研修後、
 1980年、東京大学医学部老年病学教室入局、
 1989年、テネシー大学生理学教室客員研究員、
 1993年、東京大学医学部講師、
 1996年、フリンダース大学老年医学・社会福祉学厚生省派遣研究員
 1996年、東京大学医学部助教授、
 2000年、杏林大学医学部高齢医学主任教授、
 2006年、杏林大学病院もの忘れセンター長(兼任)、現在に至る。
 日本老年医学会(理事、評議員)、日本老年学会理事、日本認知症
 学会評議員、全国介護老人保健施設協会理事
 厚生労働省長寿科学 老年症候群に關与する脳皮質下虚血病変の
 危険因子解明縦断研究班班長
 厚生労働省痴呆転倒骨折研究事業 介護予防ガイドライン策定研
 究班班長
 厚生労働省高齢者の安全な薬物療法ガイドライン研究班班長
 Canadian initiative on frail older persons, 国際共同研究員
 International Association of Gerontology, Asia Oceania Region,
 Secretary
 Geriatrics and Gerontology International Associate Editor

介護予防のエビデンス

鳥羽 研二

要 旨

介護予防は、日常生活自立機能、基本的日常生活動作、認知機能など多くの要素別の機能低下の多段階を理解し、何を予防するかを知ることがスタートである。介護予防は、慢性疾患ケアから、障害には段階的構造があることの実証を経て、社会サービス受給への概念に変化した。虚弱 (Frailty) の進展因子として、疾患、液性因子 (ホルモンや生化学物質)、生活習慣と、統一した概念としてホメオスタシス破綻などの考え方がある。簡便な虚弱者のスクリーニング方法が開発されている。我が国の介護保険は概ね順調に推移したが、介護予防が失敗したのは、地域の高齢者の自主的な参加要件である。高齢者自身の役割付与、予防の意義の説明、「選択と楽しみ」のいずれにも配慮がなかったことによる。介護予防事業を根本的に改善するためには、内外のエビデンスに基づき、科学的アプローチを行うことが必要である。

〔日内会誌 97:2566~2574, 2008〕

Key words : 介護予防, 障害の構造, 脆弱, 脆弱予防のグランドデザイン

はじめに

介護保険におけるコンセプトは「地域における自立支援」と「地域で要介護者を支える」の2点に集約されてきた。介護保険の開始前に、介護予防に関して異なった二つの見通しがあった。岡本は、「要支援に対する予防給付は画期的で、介護予防がなされる」という明るい見通しを述べているが、同時に「寝たきり進行のプロセスは殆ど研究されていない」とも述べ、地道なプロスペクティブな研究の必要性を指摘した¹⁾。一方松林は、地域で予防介入を長く実践してきた立場から、介護に偏し、予防の比重が低くなる介護保険に危機感を表明している²⁾。既に筆者も予測していたところであるが³⁾、残念ながら、危

惧が現実のものとなった。介護保険制定後5年間に介護認定者が200万人から倍増し、特に要支援、要介護1といった、「自立支援」を図るべき対象が激増し、「介護保険料の値上げ」が避けられなくなってきていることが、2007年4月の「介護予防」の概念の導入と、「介護予防事業」の介護保険からの一部切り離しに関係していることは言うまでもない。

昨年の改正の要点は、従来の要支援と要介護Iに対し、認知症や脳血管障害、症状の不安定な対象をのぞき、筋力トレーニングや活力賦活(アクティビティーデイ)などを行う「要支援I、要支援II(新設)」を選別し「介護予防事業」で経費を賄うというものである。

新しい介護予防事業のサービスの選定根拠が十分科学的に担保されておらず、一部の少数例のデータによって、虫食いのサービスモデルが提唱されている点が最も危惧される点である。

とば けんじ:杏林大学高齢医学

表 1. 総合的日常生活活動度測定法：ADL20

生活支援	身体支援	
独居高齢者の生活自立要因 = 手段的ADL	最低限のセルフケア (sADL), 移動の介護 (mADL)	
交通機関の利用	sADL	mADL
買い物	食事	寝返り
金銭管理	排尿・排便	起立
料理	入浴	歩行屋内
家事	整容	歩行屋内
洗濯	更衣	階段昇降
熱源の取り扱い	口腔衛生	
服薬管理		
電話		

(江藤文夫 ADL20 日本老年医学会雑誌 29 (11) : 841-848, 1992)

栄養、口腔ケア、筋力トレーニングなど重要な視点であることは間違いないが、高齢者の多様な病態と機能低下の学問的関連を、十分反映した施策が求められる。この点の不足は、介護予防参加者が悲惨なほど少ない現実によって証明された。本総説では、虚弱、要支援、要介護など、介護保険制度によって一般的となった用語についても改めて歴史的な概念の変遷を整理し、「どの様な状態をどうやって予防するのか」という基本的な疑問に答えるよう配慮した。

1. 介護予防：何を予防するのか

1) 介護の多様性

介護保険の介護は、生活支援と身体介護にわけられる。生活支援は、家事援助とも言い、独居あるいは、家族の家事代行が不十分な認定者に対して、買い物、掃除、洗濯、炊事、通院などを手助けするものであり、「手段的ADL」(表2)の代行をしている。

身体介護には、寝返り、移動の介助や排泄支援、清拭などといった、「基本的ADL」(表1)の介助と、とこずれ処置、オムツ交換、摂食介助などといった、褥瘡、尿失禁、嚥下障害などの「老年症候群のケア」が含まれる。

従って、介護予防という概念は、手段的ADL

依存の予防、基本的ADL低下予防、及び老年症候群の発症・悪化予防という極めて幅がひろい概念にならざるを得ない。

このことが、一般に介護予防の意味を分かりにくくし、一部は健康増進などの生活自立のみと捉えたり、一部は寝たきり予防という基本的ADL低下予防を主体に念頭におきがちである。

また、欠けている能力を賦活する介護サービスとして、共同生活、リハビリテーションがあり、前者は手段的ADLを手助けをうけながら共同で行うことによって機能を維持し、後者は基本的ADLの改善、維持を主な目的としているが、認知症やうつなどにも効果が期待され、「認知機能・情緒」といった精神機能に対する介護の形態を含んでいる。

このように、介護予防は、日常生活自立機能、基本的日常生活動作、認知機能など多くの要素別の機能低下の多段階構造を理解することによって、はじめて、対象が「何を予防すべき」段階であるかを理解することになる。

2) 介護予防対象者に対する考え方の変遷

虚弱や要介護者という概念は1980年以降に出現した比較的新しい概念である。それ以前の捉え方を振り返ると、「介護予防対象者」の全体像が見事に浮かび上がる。

高齢者の包括的な評価の創始者Majorj Wallen



図 1. QOLの構造

は、要介護者に対し、1940年に「慢性疾患に対するケア」という概念を発表した⁴⁾。その後、虚弱や要介護者という概念は、長期入院や入所者と同義語と考えられたり⁵⁾、疾患—障害—能力低下—不利というリハビリテーションの基本的概念の中で、能力の低下した対象が虚弱や要介護者という捉え方が広まり⁶⁾、介護保険の創設当時の最近まで通常の捉え方であったと思われる。1980年代には福祉サービスの発展や、医療ソーシャルワーカーの増加と社会的活躍により、虚弱者は、福祉的サービスの受給者であるという考え方も出てきた⁷⁾。

このように、疾患論的捉え方、障害論的捉え方、社会サービスの捉え方が、歴史的に「虚弱者」に対する概念の変遷と発展的積み重ねであり、これらを重層化した構造として、高齢者のQOL (Quality of life) 構造が理解されるようになった (図1)。

さらに、前虚弱者の早期発見というテーマが世界的に重要になってきた⁸⁾。すなわち、介護予防対象者は、臓器障害として医学的に評価され、運動器の機能低下が学的に評価され、生活自立が評価されたうえで、支援内容や量が評価されなければならないことは自明である。

2. 予防：悪化因子(リスクファクター)の解析

1) 遺伝子要因

下等動物レベルを別にして、生活機能低下や寝たきりの危険遺伝子に対する研究は非常に少ない。

一部の研究では、アポリポタンパク質E4 遺伝子型が虚弱の危険因子と考えられることが確認され、E4 対立遺伝子を持つ高齢女性に、より大きな機能低下が確認された⁹⁾が否定的成績もある¹⁰⁾。動脈硬化の危険因子として確認された多くの遺伝子多型に関しても、機能低下に関する研究は今後の課題であろう。

2) ホルモン、液性因子

高齢患者の虚弱や障害、有害な結果の血清マーカーとして、テストステロン値の低下¹¹⁾、DHEA値の低下¹²⁾、朝の cortisol ゴール・DHEA 硫酸塩比の上昇¹³⁾、高感度CRP、IL-6 上昇¹⁴⁾、総コレステロールの減少¹⁵⁾、血清アルブミン値の低下¹⁶⁾など多くの因子が指摘されている。

我々も、テストステロン値やDHEA値の低下がADLの低下と相関し、また認知機能や意欲とも正の相関を持ち¹⁷⁾、テストステロン補充によっ

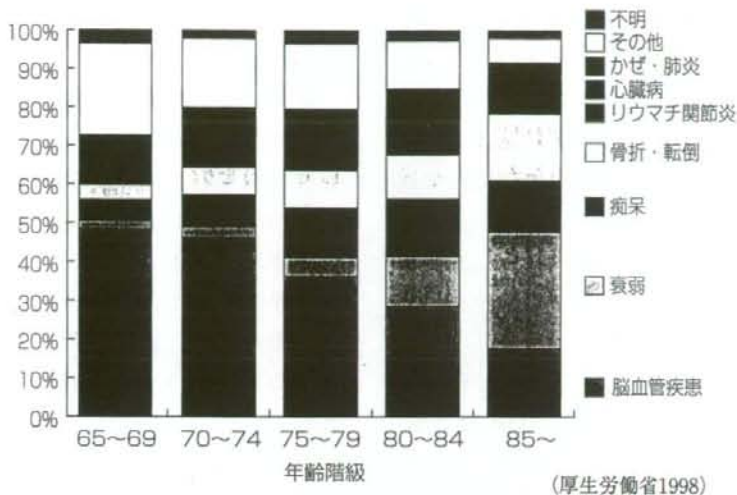


図2. 要介護に至る原因疾患

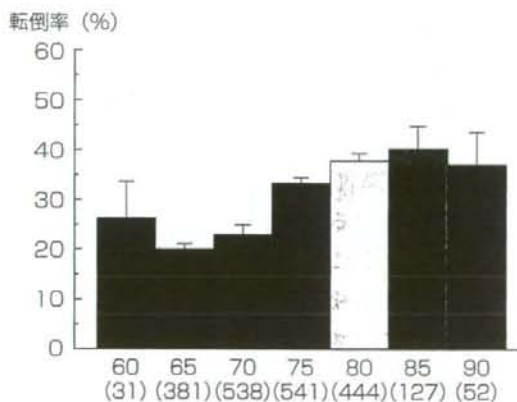


図3. 過去1年の転倒率

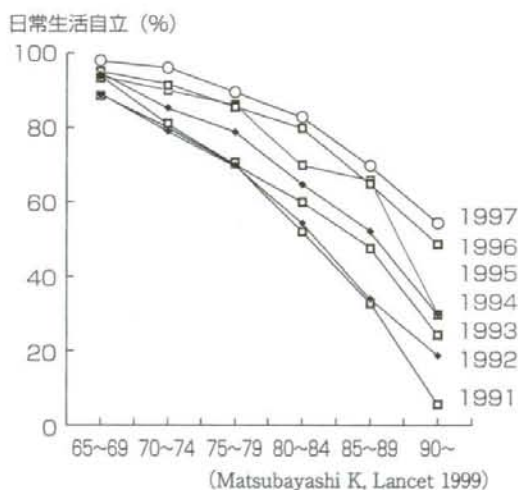


図4. 高知県香北町における日常生活自立の経年的改善

て認知機能が改善する成績も得ている¹⁸⁾。

これらの指標は虚弱の指標として単独で提唱されている。しかし、虚弱のモデルを1つの器官系に機能障害がある場合に限定するのは、全体を見損なう恐れがある。神経、内分泌、栄養、動脈硬化、炎症など多角的視点のなかで総合的に捉える必要があるだろう。

3) 疾患要因

寝たきりの原因疾患の年代別解析では、65～74歳の前期高齢者では脳血管障害が最も重要な

危険因子である。75歳～84歳の後期高齢者では、脳血管障害に認知症や転倒・骨折が加わり3大危険因子となる。85歳以上の超高齢者では、衰弱といった「疾患によらない要因」の重要性が急速に増す(図2)。

転倒骨折を例にとると、我々が全国7都道府県の60歳以上2,162名の転倒率を調査した成績

では、65歳以上で加齢とともに転倒率が上昇する¹⁸⁾(図3)、仮に30%以上の高頻度の転倒率を持つ集団に対して、転倒予防事業を行うならば、75歳以上の後期高齢者を対象とすればよいことが分かる。これは介護予防戦略のなかで、年代を主体に、要介護に陥る危険度を勘案し、年代別に適切な介入を「予防介護事業」として立案する考え方に資するデータである。

4) 生活自立要因

基本的日常生活活動(Basic ADL)は年齢とともに低下するが年々改善し、縦軸にADLをとり、横軸に年齢をとって折れ線をつないだカーブは、年々矩形化し、生命予後と同様、健康長寿は改善している(図4)¹⁹⁾。

どのような活動度がより早期に低下するかについては、移動系では階段昇降、セルフケア系では入浴や排尿で、食事は最後まで保たれる機能である¹⁸⁾。

前期高齢者では、階段昇降などの筋力アップが課題であり、後期高齢者では、入浴、排泄自立、超高齢者では、嚥下障害が、自立要因の年齢別の低下に着目した視点といえる。

5) ハイリスクアプローチ

寝たきりになりやすい群を早期にスクリーニングすることが可能ならば、「ハイリスクグループ=高危険集団」として特定し、早期に介入しようとする考え方である。

この考え方の原点は、生活習慣病におけるハイリスク集団の特定にある。前期高齢者の寝たきり原因の第一位である脳血管障害においては、高血圧、糖尿病などの疾患や、加齢、男性など避けえぬ要因と、日本酒に換算して2合以上の飲酒、喫煙などといったライフスタイルの要因が縦断研究によって明らかにされている。一方認知症では、代表的なアルツハイマー型認知症において、ApoEε4の遺伝的危険と高血圧が危険因子であることが明らかにされ、栄養学的にも、野菜不足、肉食過多などのライフスタイルの影響も注目を浴びている。しかしながら、

健診レベルで調査指導を行う体制はまだ確立していない。

虚弱に対する最近の包括的アプローチ研究では、複数の生体システムに不全状態が同時発生して虚弱を引き起こす障害に注目している。

多数の生理的組織が症候的、臨床的機能不全の限界に近づき、複数の系統において予備能力の限界を越えた結果生じる症状または症候群²⁰⁾という考え方で、極めて老年症候群に近い考え方である。実際の測定方法としては、運動系機能として、握力、up & goテスト、トレッドミル、6分間歩行などを行い、認知機能としてMMSE、バランス機能として片足立ち試験、栄養状態としてBMI、周囲径などが挙げられている。これらは、「高齢者総合的機能評価ガイドライン」²¹⁾に推奨した方法と図らずも一致している。同様の考え方に、虚弱は自立と終末期の中間点と見なす考え方で、ハイリスクの因子として、75歳以上の高齢、ADLおよびIADL障害・依存状態、転倒・骨折、多剤投与、慢性病、認知機能低下、抑うつ、栄養障害を指摘している²²⁾。これも、老年症候群に対する総合的機能評価がハイリスクグループの検出に有効であることを示している。

ハイリスク者検出方法

数々のハイリスク検出方法が提唱されている(表2)。

なかでも、Rolfsonの開発した、10項目を組み入れた「虚弱スケール(Frailty Scale)」の目的は、機能低下の危険があり、高齢者向けサービスへの関与から恩恵を受ける可能性がある高齢者を見つけることであるが、テストにかかる時間は5分で、内容の有効性は必ず抜けていると言われている。本邦では、我々がCGA7を開発して、有用性を示している(表3)。

2分以内で外来でも施行可能であり、介護予防のスクリーニングとして、切り札と考えられる。

表 2. 虚弱ハイリスク検出方法

介護予防指標	介護予防検出のための調査項目	著者	年	文献
従属変数	独立変数			
IADL	歩行速度 平衡機能 (タンデム位) 椅子から立ち上がる時間 握力	Ory	1993	(27)
IADL, MMSE	体重の安定	Deschamps	2002	(28)
虚弱	認知能力 (時間見当識), 移動能力, 感情 栄養 (体重減少) 4 種類以上の薬, 入院歴 年齢 (85 歳以上) (1 項目で危険)	Owens	1994	(29)
虚弱	16 項目 (身体機能 4 項目, 栄養 2 項目 認知機能 4 項目 知覚機能 6 項目) (2 分野で問題があれば虚弱)	Strawbridge	1998	(30)
男性虚弱	身体不活動 (週運動時間 < 210 分)	Chin A Paw	1999	(31)
入所危険	Frailty Scale4 高齢者の移動能力, セルフケア, 排泄, 認知能力	Rockwood	1999	(32)
介護危険度	Frailty Scale10 認知能力 (Clock Drawing) 病院の利用 (昨年入院回数), 主観的健康感, 手段的日常生活活動, 社会的支援の利用可能度, 薬の服用 (5 種類), 栄養 (体重の減少), 抑うつ, 失禁, Up and Go テスト	Rolfson	2000	(33)
機能低下者	CGA7 意欲 (挨拶), 認知 (復唱, 遅延再生) 手段的 ADL (交通手段), ADL (入浴, 排尿) 抑鬱 (無力感)	鳥羽	2003	(21)

表 3. CGA7 (7 項目)

- 1) 意欲 (Vitality Index 1); 外来または診察時や訪問時に, 被験者の挨拶を待つ
(自分からすすんで挨拶をする = O, 返事はするまたは反応なし = X)
- 2) 認知機能 復唱; これから言う言葉を繰り返して下さい
あとでまた聞きますから覚えておいて下さいね
桜, 猫, 電車
(可能 = O, 不能 = X) (出来なければ (5) 認知機能は省略)
- 3) 手段的 ADL 交通機関の利用;
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; 普段一駅離れた町へどうやって行くかを探ねる
(自分でバス電車タクシー自家用車を使って旅行 = O, 付添が必要 = X)
- 4) 認知機能 遅延再生 (桜, 猫, 電車); 先程覚えていただいた言葉を言って下さい
(ヒントなしで全部可能 = O, 左記以外 = X)
- 5) 基本的 ADL 入浴; 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?
(自立 = O, 部分介助または全介助 = X)
- 6) 基本的 ADL 排泄; 漏らすことはありませんか?
トイレに行けないときは, 尿瓶は自分で使えますか?
(失禁なし, 集尿器自立 = O, 左記以外 = X)
- 7) 情緒; GDS (1) 自分が無力だと思いますか?
(いいえ = O, はい = X)

表 4. 高知県香北町における総合機能評価と介入事業

-
- 1) 健康関連アンケート調査 (65 歳以上全高齢者): ADL, 視力, 聴力, 老研式活動能力, うつ, 福祉サービス利用, QOL
 - 2) 包括的機能健診 (75 歳以上全高齢者): 認知機能 (MMSE), 歩行能力, 身体柔軟性, 指先巧緻性
 - 3) 運動教室
 - 4) 家庭血圧測定
 - 5) 定期健診, 訪問看護
 - 6) 保健・福祉・医療調整会議 (現行のケアカンファランス)
 - 7) 健康関連講演会 (年 2 回)
-

3. 介護予防

1) 介護保険発足以降介護予防がうまくいかなかった理由

介護保険制度創設前の成功事例(香北町研究)によれば, 健康予防活動(表 4)による介入によって, 基本的日常生活活動の増大と老人医療費の抑制という, 理想的な結果が得られているが, 介護予防開始後の自治体の特定高齢者事業の参加者率の低さは目を覆わんばかりである。

ケアプラン策定者が予防の意義を熱心に説明することにより, 介護予防参加者が 5 倍になった成績も得ている。地域の高齢者が自主的に参加するためには, 役割を付与し, 予防の意義を十分に説明することが必要であり, 「選択と楽しみ」がない予防事業は失敗している。

4. 新しい介護予防のグランドデザイン

寝たきり予防介入研究による検証—問題点は何か?

我々の研究班では寝たきり予防介入研究によって以下の介入効果と課題を得ている。

1) 転倒予防の効果的な方策は何か

我々は, 認知症患者 240 名の転倒の特異的に多い時間帯にスタッフ配置の工夫と個別ケアプラン充実による転倒予防の試みを行い, 転倒及び骨折の半減効果を認めた¹⁸⁾。

鳥羽, 井形らは運動を定期的に行っている 4,500 名に転倒予防に役立つ運動の性質, 頻度, 時間を解明した¹⁸⁾。

2) 在宅維持条件の解明

高橋泰は, 地域在住高齢者全 3,097 名について, 5 年間 (1999 年~2004 年) の追跡調査を行い, 家族が同居していなければ在宅維持可能率は 2/3 未満に低下した。女性は男性より 1.5 倍在宅に住み続けられた。機能面では, 移動能力や認知機能が維持されていることが, 2 倍以上在宅維持を可能にしていた。また, 自治体間の較差も最大で 1.7 倍も見いだされ, 重大な解決すべき問題と考えられる¹⁸⁾。

3) 介護予防対象者をどう選ぶべきかを明らかにした

地域(高橋泰: 大三島町 1,838 名)で軽度介護者, 施設(鳥羽: 特養など 1,200 名)でも J2~A2 レベルが自立度が縦断的に低下する率が高いことを確認した。要支援レベル以下でも介護予防の重要性が示唆される成績である¹⁸⁾。

4) 注目されている小規模介護施設の課題を解明

山田思鶴らはグループホームの ADL 低下を 6 カ月まで縦断的に確認し, 新しい小規模多機能施設における課題 (リハビリテーションや運動療法の導入の必要性) が解明され, 運動介入がグループホームの介護予防に効果的であることがはじめて明らかになった¹⁸⁾。

5) 従来の介護保険の介護強化が介護予防に有効対象の特徴を明らかにした

松田晋哉らは、ケアプランや自治体レベルの施策で、移動介助の例では、介護力強化が寝たきり予防に効果があることを横断調査で解明した¹⁸⁾。

6) より早期の介護予防

パワーリハビリの問題点

松田晋哉らはマシンを用いたいわゆるパワーリハビリは、短期的には改善効果が期待できるが、リハ専門職により、対象者のコンプライアンスも含めた筋力トレーニングの可否、介入中に生じるリスク評価が必要であること、また、1回2~3時間で8~10名程度の高齢者に筋力トレーニングを提供するのが限界であり、またリスク管理の点から1台に一人スタッフが付くという体制を取ることが望ましいこと、そのためコスト的には非常に高いものになることを指摘している¹⁸⁾。

7) 運動継続の効果を検証

鳥羽、井形らは、均整柔軟体操の効果を大規模縦断的に検定し、自立高齢者を増やし、要支援への移行を予防阻止する観点(介護予防)から、開発した虚弱者の活力を測定する機能評価表を用いて、体操教室の全国的組織(三井島体操2,600名:18歳~84歳)に対する大規模縦断研究1年目の成績で、運動による活力度(IADL, 交流, 運動機能, 健康意識, うつ)の向上を示した¹⁸⁾。この中で、後期高齢者では週2~3時間程度の運動が最適であることも示している。

以上の総括から、運動介入に関しては、「個人が楽しめる運動」を「年齢に適した運動強度と時間」を設定することにより、持続可能な介入となり、理想的な早期介護予防が実現される。

欧米に比べ、安価で楽しめるスポーツの場所、種類の豊富さが少ない現状に対し、「介護予防は高齢者の余暇文化水準を図る物差し」との考え方が重要である。安易にどの自治体でも、新しい施設にトレーニングマシンが並び、数年後に

誰も使用しなくなる悪夢だけは避けなくてはならない。

おわりに

介護予防のコンセプトは、生活習慣病によるイベント予防が不十分で、脳梗塞や骨折が増加し、これらによる機能低下のエビデンスの構築はようやくここ数年重要な学問として市民権を得てきた状況である。

従来の医学では、イベントがエンドポイントでそれ以降の医療やケアに無関心な臓器別の専門医が多かった。イベント後のADL低下者や認知機能の低下者は、少なくとも一部では「病院での厄介者」扱ひされてきた。ひとり老年医学やリハビリテーション医学がこれらに対して真剣に対応してきたといっても過言ではない。介護予防はどの様な機能の段階でも介護予防、機能低下防止が図られなくてはならない。早期予防に失敗した対象は、介護保険のお荷物といった概念で、介護予防が語られるならば、また同じ高齢者医療介護のなかでの貧困な失敗を繰り返すことになろう。

文 献

- 1) 岡本祐三:介護保険における評価法、高齢者生活機能評価ガイド。1999,341-344。
- 2) 松林公蔵:地域社会における寝たきり予防のための方策、高齢者生活機能評価ガイド。1999,312-326。
- 3) 鳥羽研二:老年科医の観点から見た介護サービス。Gerontology New Horizon 10:39-44,1998。
- 4) Warren MW:Care of chronic sick. BMJ 2:822-823,1943。
- 5) Stamford BA:Physiological effects of training upon institutionalized geriatric men. J Gerontol 27:451-455,1972。
- 6) Stanford EP,Dolson JV:The older disabled veteran. Gerontologist 12:325-329,1972。
- 7) Stevenson O:The Frail Elderly—A Social Worker's Perspective, Health Care of the Elderly. Arie T, eds. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1981, 158-175。
- 8) Nourhashemi F, et al:Instrumental activities of daily living as a potential marker of frailty:a study of 7364 community-dwelling elderly women (the EPIDOS study). J Gerontol Series A—Biol Sci & Med Sci 56:M448-453,2001。

- 9) Blazer DG, et al: The APOE-E4 allele and the risk of functional decline in a community sample of African Americans and white older adults. *J Gerontol Med Sci* 56A: M785-789, 2001.
- 10) Bader G, et al: Apolipoprotein E polymorphism is not associated with longevity or disability in a sample of Italian octo- and nonagenarians. *Gerontology* 44 (5): 293-299, 1998.
- 11) Morley JE, et al: Testosterone and frailty. *Clin Geriatr Med* 13: 685-695, 1997.
- 12) Morrison MF, et al: Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and psychiatric and laboratory measures of frailty in a residential care population. *Am J Geriatr Psychiatry* 6: 277-284, 1998.
- 13) Carvalhaes-Neto N, et al: Cortisol, DHEAS and aging: resistance to cortisol suppression in frail institutionalized elderly. *J Endocrinol Invest* 26 (1): 17-22, 2003.
- 14) Cohen HJ, et al: The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly. *J Gerontol A Biol Sci & Med Sci* 52(Special Issue): M201-208, 1997.
- 15) Ranieri P, et al: Serum cholesterol levels as measure of frailty in elderly patients. *Exp Aging Res* 24: 167-179, 1998.
- 16) Corti MC, et al: Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA* 272: 1036-1042, 1994.
- 17) Akishita M, et al: Testosterone and comprehensive geriatric assessment in frail elderly men. *J Am Geriatr Soc* 51: 1324-1326, 2003.
- 18) 鳥羽研二: 厚生科学研究費補助金痴呆・骨折臨床研究事業「寝たきりの主要因に対する縦断介入研究を基礎にした介護予防ガイドライン策定に関する研究」平成16年度報告書.
- 19) Matsubayashi K: Secular improvement in self-care independence of old people living in community Kahoku, Japan. *Lancet* 347: 60, 1996.
- 20) Campbell AJ, Buchner DM: Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age & Ageing* 26: 315-318, 1997.
- 21) 鳥羽研二, 他: 高齢者総合的機能評価ガイドライン. 厚生科学研究費補助金痴呆・骨折臨床研究事業報告書, 2003.
- 22) Hamerman D: Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med* 130: 945-950, 1999.
- 23) 鈴木隆雄: 転倒の疫学. *日老医誌* 40: 85-94, 2002.
- 24) 鳥羽研二, 他: 効果的医療技術の確立推進研究, 2003年度班研究報告書.
- 25) Rubenstein LZ: Falls, Ambulatory Geriatric Care. Yoshikawa TT, eds. 1993.
- 26) 鳥羽研二, 他: 転倒リスク予測のための「転倒スコア」の開発と妥当性の検証. *日老医誌* 2007.
- 27) Ory MG, et al: Frailty and Injuries in later Life: The FIC-SIT Trials. *J Am Geriatr Soc* 41: 283-296, 1993.
- 28) Deschamps V, et al: Nutritional status of healthy elderly persons living in Dordogne, France, and relation with mortality and cognitive or functional decline. *European J Clin Nutr* 56: 305-312, 2002.
- 29) Owens NJ, et al: Distinguishing between the fit and frail elderly, and optimizing pharmacotherapy. *Drugs Aging* 4 (1): 47-55, 1994.
- 30) Strawbridge WJ, et al: Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol Series B-Psychol Sci & Soc Sci* 53: S9-16, 1998.
- 31) Chin A Paw MJM, et al: How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions. *J Clin Epidemiol* 52: 1015-1021, 1999.
- 32) Rockwood K, et al: A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *The Lancet* 353: 205-206, 1999.
- 33) Rolfson DB, et al: Development and validation of a new instrument for frailty. *Clin Invest Med* 23: 336, 2000 (abs).

表1 もの忘れセンターにおける認知症地域連携

	地域医療機関	もの忘れセンター
診断	早期診断の理解 精査必要性の判断 ⇨ ← Report	早期診断バッテリー 精神・神経所見 MRI, SPECT, MIBG-Schinti 脳脊髄液タッグテスト 診断基準・鑑別診断
治療	一般的生活指導 ⇨ 薬物療法継続 ←	非薬物療法(テラーメイド) 薬物療法開始, 変更
周辺症状	改善・悪化記録 ⇨ 薬物療法 ←	定量的測定, 治療効果判定 薬物療法開始, 変更
介護	地域ケアネット ⇨ 意見書 ←	最適介護環境のアドバイス 情報提供
教育		家族教室 コメディカル教育 医師研修

含めすべての医療連携業務を行っている。

家族指導は、患者の施設入所を遅らせるエビデンスA(最高)である。地域資源を有効に活用するために、緑のダムとしての家庭の保水力が欠かせない。介護保険未認定が3分の1以上であるため、申請、活用方法を医療ソーシャルワーカーが講義し、個別相談を効率よく行っている。

当センターの目標として「生活機能の1日でも長い維持」「周辺症

状態の緩和」「家族の介護負担の軽減」を挙げているが、この目標を実現するためには、診療所、福祉機関、自治体との有機的な地域連携を行う必要がある。

医療機関との連携は、中核医療機関である武蔵野赤十字病院と共通の経過報告書の書式を定め、画像所見を含めレポートを紹介医に

返し、併診の形態を定めている。

また当センターの理想は、6カ月に1回の詳細な心理検査のフォロー、年1回以上の画像のフォローアップであるが、認知症に関し

ては2〜3カ月ごとの再診もかかりつけ医から依頼されることが多く、患者数の急増が大きな問題になってきている。

筆者はサポーター医師による講習会でのアドバイスや、近隣医師会での教育講演を多く行ってきたが、

今後はケース会議を開催したり、画像カンファレンスへの医師会員の参加を通じ、医療圏医師全体のレベルアップを図ることが課題である。現在までの当センターと地域医療機関との医療連携のまとめを表1に示す。

当センターでは、2007年7月に、三鷹・武蔵野地区認知症医療ケアネットワークを開催し、行政関係者、医師会長、サポーター、医療ソーシャルワーカー、看護師と中核医療機関のもの忘れ外来担当医師が一堂に会して、今後の地域連携の課題を長時間にわたって活発に討論した。

2008年の会議では、地域包

括支援センターからの受診が3カ月待ちで不便であるとの指摘を受け、地域包括支援センター予約枠を設けた。

前記の教育の課題では、ケアマネージャーやケアワーカーに対する教育、症例で困った時のホットラインなど、多くの提案がなされた。行政も早期診断での連携を約束し、またケア施設における非薬物療法のデータベース化など、今後の医療連携に役立つ提案がなされ、可能なものから早速取りかかっている。

「もの忘れセンター」は、単なるもの忘れ外来の拡張ではなく、認知症に関わる医療、ケアの複数の視点を見落とさないよう、専門職が一堂に会することによって、占有面積の数十倍の効果を持つことができつつある。この意味で、「もの忘れセンター」は、新しい認知症のケアネットワークの拠点として、全国のモデルになるよう今後も工夫と努力を重ねていきたい。

(本稿は Geriatric Medicine 45: 1089-1092, 2007より転載・加筆修正した)

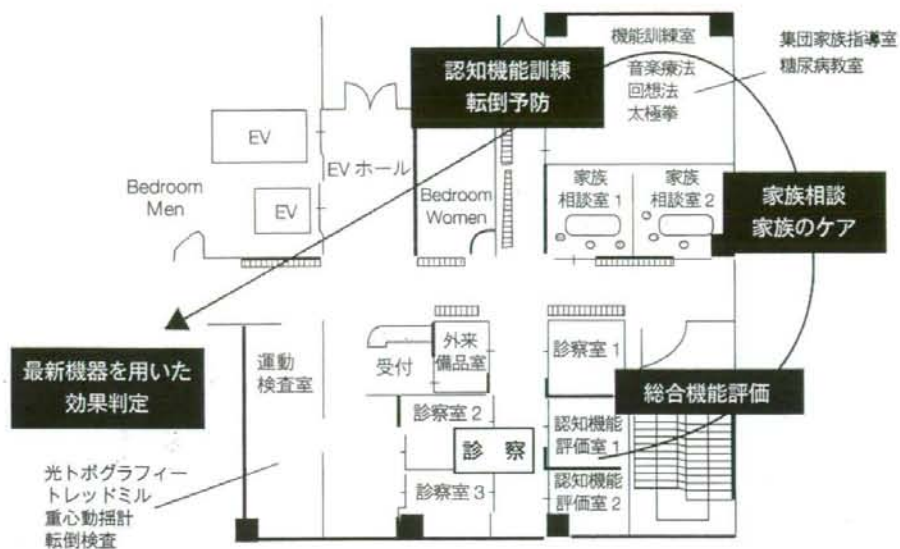


図1 杏林大学病院「もの忘れセンター」平面図

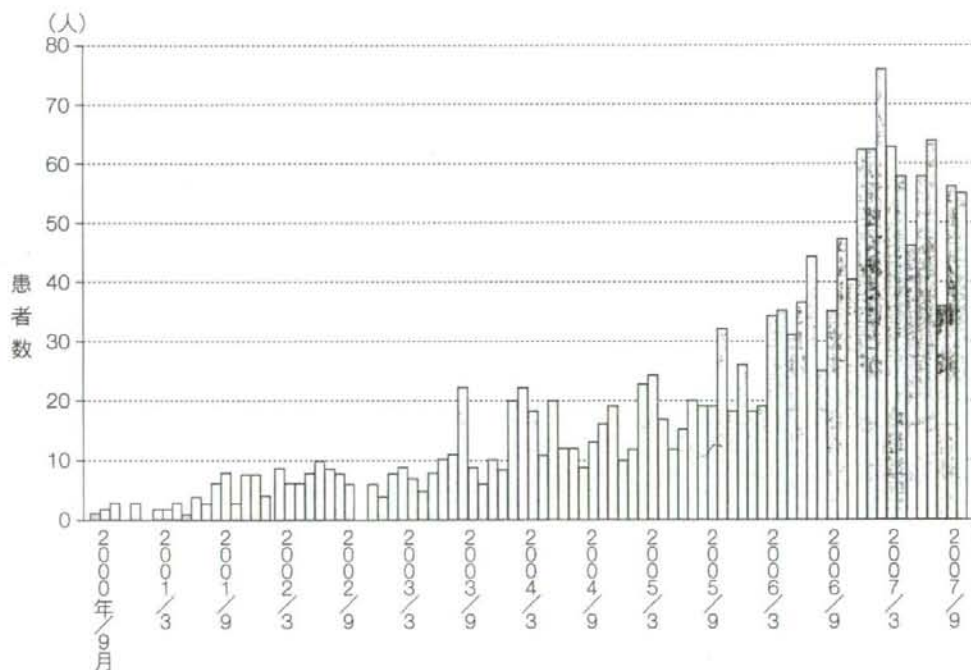


図2 杏林大学病院「もの忘れセンター」における新患月別患者数