



アルツハイマー病の遺伝子研究

森原 剛史 林 紀行 横小路美貴子
数井 裕光 紙野 晃人 武田 雅俊

Key Words

アルツハイマー病, ApoE, APP, genome-wide association study (GWAS), マウス背景遺伝子

1 家族性AD研究のこれまでの成果

器質的変化が捉えにくい多くの精神疾患では、遺伝子研究は研究手段として重要な地位を占めている。一方、器質的変化が観察されるアルツハイマー病(AD)では脳病理学や生化学的手法による病態研究が100年前から行われている。しかしながら、ADの生化学・分子生物学的研究は遺伝子研究に導かれながら発展してきた面もある。他のコモンディーズ同様にADは複雑多様な疾患であるにもかかわらず、わずか数種類の分子に集中して研究されている。これも遺伝子研究の影響が多分にある。

AD遺伝子研究の歴史を述べる(図1)。ADの最初の症例が報告されたのは約100年前であった。その約25年後には、ADの家族集積性が指摘されている。ダウン症候群はADと区別がつかないほど類似の脳病理学的所見を示す。第21番染色体のトリソミーがダウン症候群の原因であることが1958年にわかった。そして第21番染色体上にあるAPP変異が家族性ADの原因遺

伝子であることが1991年にわかり、AD研究におけるAPPやその代謝産物であるアミロイドβ(Aβ)蛋白の重要性が決定的に確立された。(ちなみに大阪エリアからもAPP変異を持つ家族性アルツハイマー病を報告した¹⁷⁾。さらに別の家族性AD原因遺伝子として*presenilin 1 (PSEN1)* および*PSEN2*が同定された。(大阪エリアでも*PSEN1*変異を持つ家系をわれわれのグループが報告している¹³⁾。そしてAD発症メカニズムとして、*PSEN*の変異がAβ42産生を上昇させることが明らかにされた。このことはAβを中心としたアルツハイマー病発症メカニズム、いわゆるアミロイドカスケード仮説をさらに強固なものとした。次に治療法開発という視点でAD遺伝子研究の歴史を述べる(図2)。生化学が興隆した1970年代、アセチルコリンの減少がAD脳で確認された。この事実を基にアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が開発され臨床現場で使われるようになったのはそれから約20年後であった。ところで現在ではアセチルコリンの減少はAD病理過程の下流の一つであり、上流にあり中心となるAD病理メカニズムはA

Genetic study on Alzheimer's disease

MORIHARA Takashi, HAYASHI Noriyuki, YOKOKOJI Mikiko, KAZUI Hiromitsu, KAMINO Kojin and TAKEDA Masatoshi
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 [〒565-0871 吹田市山田丘2-2 D3]

1906	First publication of AD (Alzheimer).
1932	AD might occur on a familial basis (Shottky et al).
1948	AD like disease in Down Syndrome (Jervis)
1958	Down Syndrome is caused by trisomy 21 (Lejeune).
1987	APP on chromosome 21 was sequenced (Kang)
1991	APP mutation that caused a classic form of familial AD (Goate) >>OS-1 family Nishiwaki Clin Genet 1996
1993	ApoE4 is a risk gene for AD (Roses)
1995	Presenilin 1, 2 (PS1, PS2) mutation in FAD (St. George-Hyslop) >>OS-2 family Kamino Neurosci Lett 1996

図1 アルツハイマー病遺伝子研究の歴史

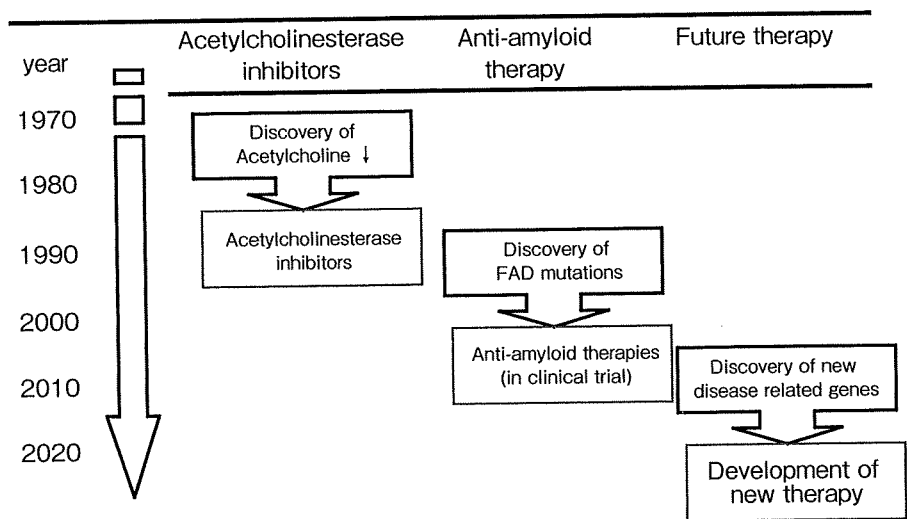


図2 家族性アルツハイマー病研究の成果は抗アミロイド治療法の開発を促進した

βと考えられている(アミロイドカスケード仮説)。1991年にAPP遺伝子変異が発見され20年弱が経つ現在、Aβをターゲットとした多くの新規治療法が臨床治験の段階にまで進んでいる。遺伝子の時代といわれる現在、遺伝子研究が新規治療ターゲットを明らかにし、20年後に全く新しい治療法が確立されることが期待される。

このように家族性ADの遺伝子研究は大きな成果を上げてきた。その成功の理由を考察してみる。1つ目の理由は単一遺伝子疾患である家族例がADで存在することである。2つ目の理由は、家族性ADの表現型である。多くのコモンディージーズでは、家族発症例が発見されても、

その表現型が孤発例の典型と大きく異なることがままある。たとえば多くの家族性パーキンソン病の臨床的特徴は孤発性パーキンソン病とさまざまな点で異なる。ADの場合、すべてではないが多くの家族性ADで発症年齢の早さなどを除けば、その表現型は孤発性ADの典型にかなり近い。つまり家族性ADの病態プロセスの出発点は遺伝子変異であるが、それ以降の病態プロセスは孤発性ADと共通性が高いと考えられる。家族性ADは稀な疾患であるが、そのメカニズム解明はADの大多数を占める孤発性ADの解明に大いに役立つと考えられている。

2 最近同定された注目すべき APP 変異と A β オリゴマー仮説

家族性ADの遺伝子研究は現在も重要な知見を明らかにしている。非典型例も含むADや脳血管障害の原因となるAPP変異は現在までに32カ所同定されている。そのいくつかはAD病理過程におけるA β オリゴマーの重要性を示している。多くの家族性AD原因遺伝子変異はA β 42産生を更新させる。一方Arctic変異(E693G)¹⁶⁾はA β 42/40の比率を低下させたが、A β 重合過程のprotofibril形成は亢進していた²²⁾。鳥取大学の和田健二らによって報告されたTottori変異(D678N)²⁰⁾はA β 42/40の比率は変化せず、A β の線維化は亢進していた。

さらに大阪市大の富山貴美、森啓らによって報告されたE693 Δ はA β 42/40の比率は変えずにA β 分泌量を減少させた²⁰⁾。E693 Δ 患者をアミロイドPETで調べると脳内でA β の蓄積がなかった。

これらのAPPの新しい変異は、各家族性ADの表現型が孤発性の典型的ADとどの程度共通しているかについて注意を払う必要はあるものの、ADの中心病理とされるアミロイド病理に関し極めて重要な情報をもたらしている。アミロイド病理の本質は100年前から知られている老人斑よりも、A β オリゴマーなどである可能性が示されるようになってきている。

3 劣性遺伝する家族性アルツハイマー病家系

これまで発見された優性遺伝する家族性AD原因遺伝子変異と異なり、劣性遺伝変異がAPPおよびPSで最近見つかった^{2,20)}。

APPのA673V変異はこれまでのAPPのAD原因変異と異なりホモになってAD病理変化を起こす。患者のファイブプラストのA β 40およびA β 42の産生は亢進していた。この変異したアレルを一つしか持たない親族にADの兆候はないという。

4 リスク遺伝子として確立されている ApoE

1993年ADのリスク遺伝子としてApoEが同定された。ApoEのリスク効果は繰り返し再現されている。ApoEの ϵ 3/3型に対するApoE ϵ 3/4のオッズレシオは2.8~4.3、 ϵ 4/4は11.9~21.8である(AlzGene meta-analysis¹⁶⁾, www.alzforum.org内で公開)。一方 ϵ 2アレルはADに対し防御的な効果を持ち ϵ 3/3に対する ϵ 2/3のオッズレシオは0.3~0.7である。APPまたはPSEN1に変異を持つ家族性ADでも ϵ 4はADの発症年齢を早めているようである^{20,22)}。ダウン症候群でも ϵ 4はAD発症リスクである。

Late Onset Alzheimer's Disease (LOAD)ではApoEの ϵ 4が発症年齢を早めることがよく知られている。80歳以上で発症のADでは ϵ 4の頻度は低くなり ϵ 4のリスク効果は弱くなる。発症年齢をさらに詳しく検討するとApoEの ϵ 4のオッズ比は60~69歳で最も高く、60歳以下ではむしろ低下すると報告されている^{8,20)}。ADの発症年齢による区分は広く用いられている65歳で区切ったEarly Onset Alzheimer's Disease (EOAD)、LOADよりも、ApoE効果の見地からすると上記のような3期に区分した方がよいのかもしれない。

機能的にもADにおけるApoEの重要性が支持されている。アミロイド沈着を引き起こすAPPトランスジェニックマウスをApoEノックアウトマウスと交配するとそのアミロイド沈着は著減する。しかしながらApoEのADに対する作用メカニズムについては、確定的知見がいまだに得られていない。

ファーマコゲノミクスの観点からApoEについて述べる。Elan社とWyeth社によると、A β 受動免疫療法(bapineuzumab)の第II相臨床試験におけるプレリミナリーな解析では、その治療効果がApoEの ϵ 4アレルの有無で異なっていたという。 ϵ 4を持たない方が治療反応性は良好で副作用も少なかった。GlaxoSmithKline

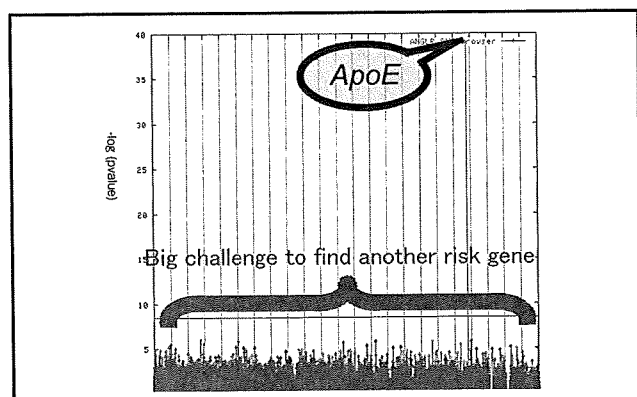


図3 ApoEのように強力なリスク遺伝子は他にはない

社による糖尿病治療薬である rosiglitazone の臨床治験でも $\epsilon 4$ を持たない患者では認知機能改善が見られる一方、 $\epsilon 4$ を持つ患者では有効性が認められなかったという。

$\epsilon 4$ を持つADでは非薬物療法も含めた治療に反応しにくいことを示唆する報告が以前から散見されているが、そのメカニズムは明らかでない。

$\epsilon 4$ はAD病理変化を単純に加速させ、上述のようにAD発症年齢を早めているだけであろうか。 $\epsilon 4$ の有無によってそれぞれ固有の病理を呈する可能性はないだろうか。Memory type などと呼ばれるADでは海馬領域の委縮や血流低下が目立ち、初期には構成失行は目立たない。このタイプは $\epsilon 4$ は強力なリスクになっているといわれている。一方、visual presentation type などと呼ばれるADでは海馬領域よりも頭頂葉での委縮や血流低下が優位であり、構成失行が目立つ。 $\epsilon 4$ はあまりリスクになっていないのではと思われている。このような $\epsilon 4$ の有無によるADの異質性があるとすれば、ADの遺伝子解析は $\epsilon 4$ の有無別にサブグループ解析を行うべきという意見を支持する。

脳血管性認知症でもそのリスク効果はADと比較すると小さいものの $\epsilon 4$ はリスクとなるという報告が多い。サンプル数がごく限られるわれわれの脳血管性障害サンプルでも $\epsilon 4$ のリスク効果が認められている(未発表データ)。 $\epsilon 4$ はレビー小体型認知症のリスクでもある²⁰⁾。興

味深いことに、ADに対しては防御的な $\epsilon 2$ が前頭側頭型認知症では弱いリスク因子になっているという報告がある⁸⁾。

5 ApoE 以外のリスク遺伝子研究の探索

ADリスク関連遺伝子として数百もの遺伝子が研究報告されている。しかしApoE以外に十分確立されたADリスク遺伝子は残念ながらない。しばしば相反する結果も報告されるADリスク遺伝子に関する報告をシステムチックにまとめたデータベースをウェブ上に構築したのがAlzGeneである^{4,16)}。現在約1,200のAD遺伝子研究報告が網羅されており、メタアナリシスが行われている。

オッズレシオが3~4もあるApoEを例外として、新規ADリスク遺伝子のオッズレシオはせいぜい1.25程度ではないかと考えられている(図3)。この程度のリスク遺伝子を効率的(power 80% , $p=0.05$, minor disease-allele frequency 0.5-0.05として)に同定するためには千から数千の検体が必要と見積られる。多施設が協力する大規模研究が必要である。また小規模であれ大規模研究であれデータはメタアナリシスが可能な形で発表すべきである。

6 GWAS 研究

8つのgenome-wide association study (GWAS) 研究が欧米から報告されている。たとえばADとコントロール各2,000検体以上用いたメイヨークリニックのYoukinらからはApoEのほかX染色体上のPCDH11Xのリスク効果が報告されている¹⁰⁾。リスクアレルを持たない者に比べ、リスクアレルをホモで持つ女性は1.75倍、ヘテロに持つ男性と女性は1.2倍のAD発症リスクを持つという結果であった。

英国Wellcome Trustによる14,000検体という極めて大規模なGWASが最終段階まで進んでいる。わが国においても文科省特定領域研究「ゲ

ノム」(新潟大 桑野班など)で大規模なGWASが進められているところである。

6千万ドルの予算で行われているAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)では認知機能、画像やCSFも含めたバイオマーカに加え遺伝子データも収集されている。本誌が出版される頃にはこれら詳細な臨床データとGWASの関連解析の結果が報告される予定である。

十分な信頼性の確保はGWASでも厄介な問題である。実際、大規模GWAS間で*ApoE*を除き同定されたリスク遺伝子はこれまでのところあまり一致していない。従来遺伝子研究同様、大規模な検体を用いたフォローアップ研究も必要となる。バイアスのかかっていない大規模な情報という利点を最大限生かすために、個人情報保護に工夫を凝らし、GWASデータの研究者間での公開化と、膨大な数の各遺伝子研究結果のデータベース化などプロジェクト間の垣根を超えた取り組みが重要になってくるであろう。

アレイチップの高密度化、さらには次世代シーケンサーの登場により、これまで以上に多量のゲノム情報が得られるようになっていく。しかしながら多量の情報は、疾患とは関係ないノイズ情報をどのように処理していくかという厄介な問題も生んでいる。一つの解決方法は、背景遺伝子が不均一な他人同士の比較よりも、背景遺伝子を共有する家族間でAD発症と遺伝子の関連を比較することであろう。米国のNational Institute of Aging Late-Onset Alzheimer's Disease Family Studyでは1,000以上のAD患者の家族を収集している。その一部(1,902人, 328家族)を用いた、密度の低いSNPs解析をした結果が報告されている¹⁸⁾。現在、より多くの検体(5,309人, 780家族)を用い、より高密度なSNPs解析(610,000 SNPs)が進められているという。

米国Massachusetts General HospitalのTanziらも家族レベルでの検体を収集し、GWASを行っている⁹⁾。

7 Copy number variant (CNV)

AD領域で現在のところ最もインパクトを与えているCNV研究結果は*APP*を3コピー持つ若年発症家族性アルツハイマー病家系が見つかったことである¹⁰⁾。

一方、ゲノムコピー数の測定技術の未熟さのためCNV研究の一部には混乱もみられている。報告されているデータ、特に古いマイクロアレイを用いたデータについては検出方法の妥当性も含めた慎重な吟味が必要である。

8 モデル動物を用いた研究

世界中での多大な努力と革新的遺伝子解析技術の登場にもかかわらず、*ApoE*の同定後15年以上たっても信頼性の高いADリスク遺伝子が同定されていない。そこでわれわれは遺伝子機能解析と組み合わせたアプローチ^{9,10,18)}とモデル動物を用いたアプローチをしている。本稿では後者について述べる。ヒト遺伝子研究の大きな障害の一つは、診断の不確実さと多様な環境因子である。モデル動物を用いれば理想的な条件での脳病理測定と環境の統制が可能となる。

ADモデル動物として広く用いられている*APP*Tgマウス(TG2576)を3つの異なるマウス系統(C57BL6/J, SJL/JとDBA2/J)に1~2世代ずつ交配させた。B6由来の背景遺伝子が多いと生存率が大きく低下し、背景遺伝子により*APP*Tgマウスの生存率が大きく異なることが観察された(図4)。

次に生存率が低下しない背景遺伝子を持つ群に関しアミロイド病理性を評価した。SJL系統由来の背景遺伝子が多いマウスに比べ、DBA系統由来の背景遺伝子が多いマウスはA β 蓄積量が有意に少なかった(図5)。例えばDBA由来遺伝子75%, B6由来遺伝子16%, SJL由来遺伝子9%のマウスはSJL84%, B616%のマウスに比べ、Triton分画のA β 40量は-82% (p<0.01 Turkey-

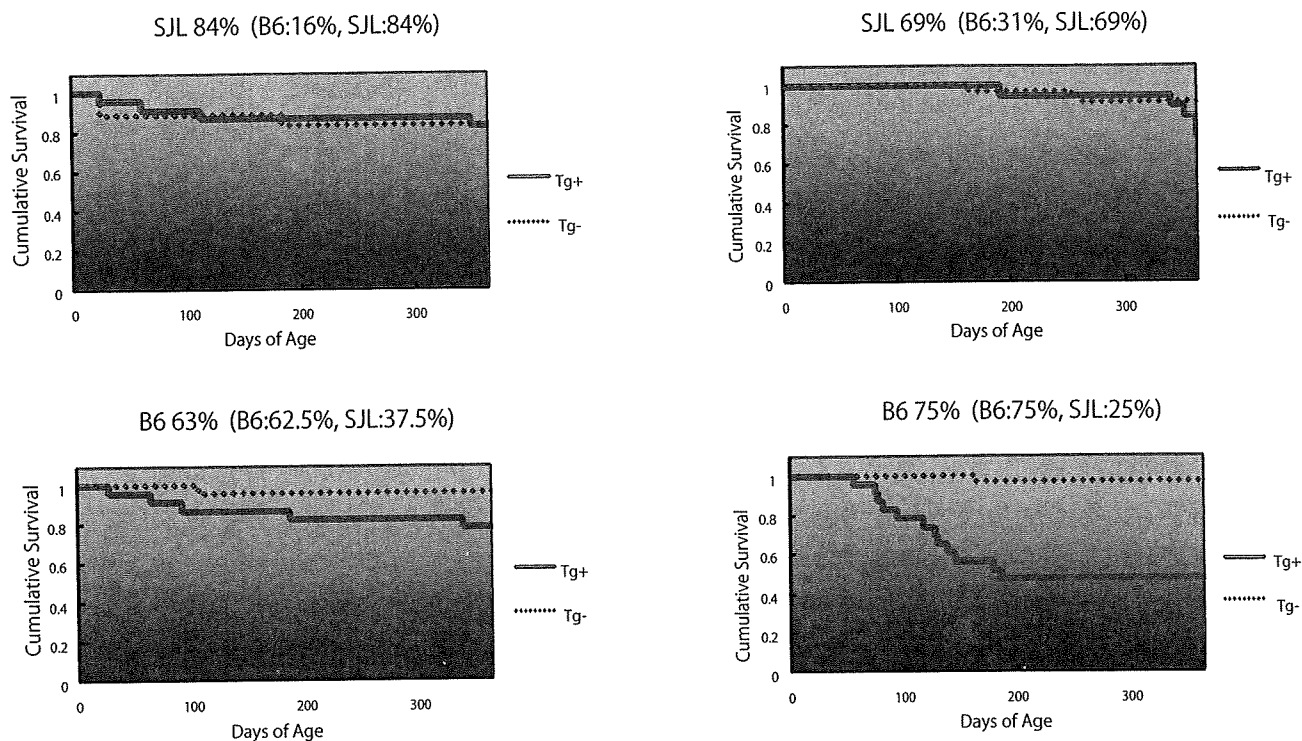


図4 Genetic background はアルツハイマー病モデル動物 (APP Tg) の生存率に影響を与える

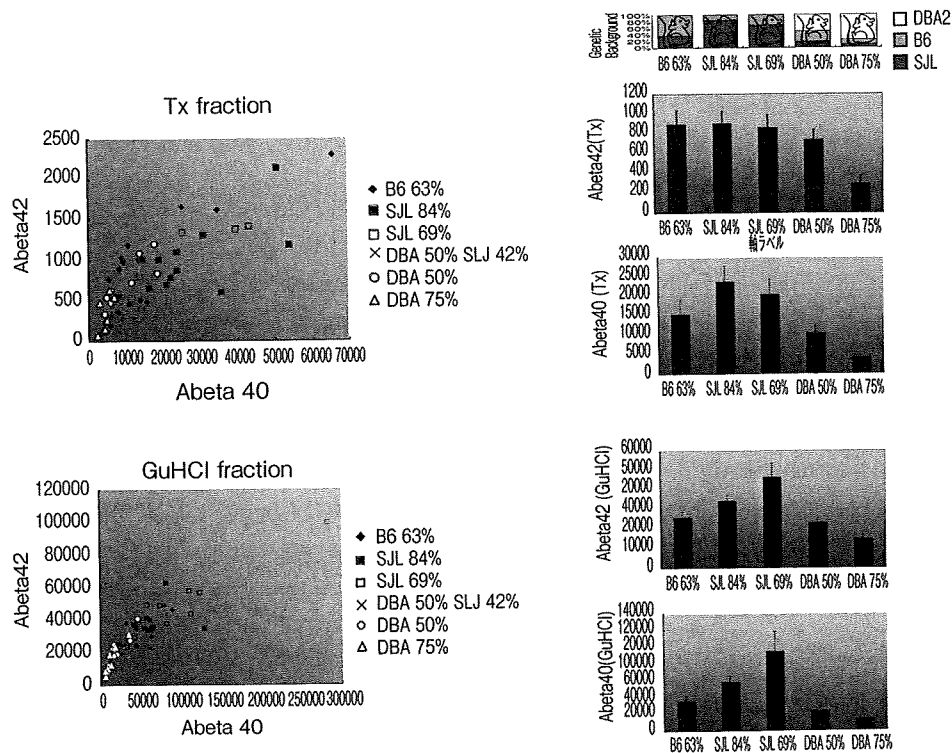


図5 ADモデル動物のアミロイド病理は背景遺伝子がSJL由来のものが多くと重症であり、DBA由来のものが多くと軽症である

Kramer), A β 42量は-68% (p<0.01)であった。より不溶性であるGuHCl分画でも同様の結果がみられた。

このようにADモデルマウスのA β 蓄積は背景遺伝子の影響を強く受けていた。アイロイド病理を増減させる背景遺伝子(群)やパスウェイが明らかになればADの治療ターゲットとなりうる。現在マイクロアレイを用いAD病理修飾遺伝子(群)の同定を試みている。

9 おわりに

家族性AD研究を中心とした遺伝子研究はADにおけるA β の重要性を明らかにした。アミロイド仮説に基づく研究に資金や人材を集中させ、新規治療法や診断法が完成しつつある。その反面、ADは多因子疾患であるのにアミロイド仮説以外の切り口の研究はおざなり気味となってしまう。リスク遺伝子を中心とする新たな研究成果がADという多因子疾患の制圧に貢献することを期待している。

文献

- 1) Aidaraliev NJ, Kamino K, Kimura R et al : Dynamin 2 gene is a novel susceptibility gene for late-onset Alzheimer disease in non-APOE-epsilon4 carriers. *J Hum Genet* 53 : 296-302, 2008
- 2) Arai H, Higuchi S, Muramatsu T et al : Apolipoprotein E gene in diffuse Lewy body disease with or without co-existing Alzheimer's disease. *Lancet* 344 : 1307, 1994
- 3) Bertram L, Lange C, Mullin K et al : Genome-wide Association Analysis Reveals Putative Alzheimer's Disease Susceptibility Loci in Addition to APOE. *Am J Hum Genet* 83 : 623-632, 2008
- 4) Bertram L, MuQueen MB, Mullin K et al : Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 39 : 17-23, 2007
- 5) Bertram L, Tanzi RE : Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci* 9 : 768-778, 2008
- 6) Carrasquillo MM, Zou F, Pankratz VS et al : Genetic variation in PCDH11X is associated with susceptibility to late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 41 : 192-198, 2009
- 7) Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A et al : Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23 : 60-66, 2007
- 8) Di Fede G, Catania M, Morbin M et al : A recessive mutation in the APP gene with dominant-negative effect on amyloidogenesis. *Science* 323 : 1473-1477, 2009
- 9) Farrer LA, Cupples LA, Haines JL et al : Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* ; 278 : 1376-1377, 1997
- 10) Houlden H, Crook R, Backhovens H et al : ApoE genotype is a risk factor in nonpresenilin early-onset Alzheimer's disease families. *Am J Med Genet* 81 : 117-121, 1998
- 11) Kamagata E, Kubo T, Kimura R et al : Decrease of dynamin 2 levels in late-onset Alzheimer's disease alters Abeta metabolism. *Biochem Biophys Res Commun.* (in press)
- 12) Kamino K, Orr HT, Payami H et al : linkage and mutational analysis of familial Alzheimer disease kindreds for the APP gene region. *Am J Hum Genet* 51 : 998-1014, 1992
- 13) Kamino K, Sato S, Sakaki Y et al : Three different mutations of presenilin 1 gene in early-onset Alzheimer's disease families. *Neurosci Lett* 208 : 195-198, 1996
- 14) Kimura R, Kamino K, Yamamoto M et al : The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between beta-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum Mol Genet* 16 : 15-23, 2007
- 15) Lee JH, Cheng R, Graff-Radford N et al : Analyses of the National Institute on Aging Late-Onset Alzheimer's Disease Family Study: Implication of Additional Loci. *Arch Neurol* 65 : 1518-1526, 2008
- 16) Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB et al : The "Arctic" APP mutation (E693G) cause Alzheimer's disease by enhanced Abeta protofibril formation. *Nat Neurosci* 4 : 887-893, 2001
- 17) Nishiwaki Y, Kamino K, Yoshiiwa A et al : Mutational screening of APP gene in patients with early-onset Alzheimer disease utilizing mis-

- matched PCR-RFLP. Clin Genet 49 : 119-123, 1996
- 18) Pastor P, Roe CM, Villegas A et al : Apolipoprotein Epsilon4 modifies Alzheimer's disease onset in an E280A PS1 kindred. Ann Neurol 54 : 163-169, 2003
- 19) Rovelet-Lecrux A, Raux G, Le Meur N et al : APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. Nat Genet 38 : 24-26, 2006
- 20) Tomiyama T, Nagata T, Shimada H et al : A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. Ann Neurol 63 : 377-387, 2008
- 21) Verpillat P, Camuzat A, Hannequin D et al : Apolipoprotein E gene in frontotemporal dementia: an association study and meta-analysis. Eur J Hum Genet 10 : 399-405, 2002
- 22) Wakutani Y, Watanabe K, Adachi Y et al : Novel amyloid precursor protein gene missense mutation (D678N) in probable familial Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75 : 1039-1042, 2004

*

*

*

原 著

特集●総合病院精神医学と認知症

Original article

認知症疾患治療病棟における 転倒・転落の原因と対策

田伏 薫 繁信 和恵

【要約】 浅香山病院精神科認知症疾患治療病棟での、転倒・転落に関するインシデント・アクシデント報告書を分析し、転倒・転落の原因や傾向を分析した。転倒・転落は、夜間就寝後、朝覚醒後の時間帯に多かった。複数回転倒・転落している群にはレビー小体型認知症が多かった。また複数回転倒・転落群では、ADLの自立度が低く認知症の重症度も重い傾向がみられた。複数回転倒・転落群では幻覚や興奮が多くみられた。認知症患者の転倒・転落を予防する対策としては、それぞれの病棟において転倒の危険性を高める原因を詳細に把握し、対象となるそれぞれの原因に対して、病棟環境の整備、看護・介護職員のケア、薬物療法などを組み合わせ、個別に対策を検討する必要があると考えられる。

序 言

高齢者は加齢とともに身体機能が低下し、転倒や転落の危険性が増加する。認知症患者では失行や失認、認知機能の低下から、認知症を有さない高齢者に比べ転倒の危険性が非常に高くなっている。加えて転倒・転落の危険性に自ら注意することが困難となり、重大な事故につながる可能性もある。高齢者が寝たきりになる原因の2位は、転倒による骨折である¹⁾。また、認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD) のうち、暴力行為のある認知症患者では転倒の危険性が高く、暴力行為を軽減さ

せるケア介入により転倒の回数が減少したという報告もある²⁾。

認知症疾患治療病棟は、精神科病床として設置されている。認知症に伴うBPSD (幻覚・妄想・夜間せん妄・徘徊など) の症状が著しい患者に対して、急性期に集中的な入院治療を提供する病床として規定されている。入院治療の目標としては、問題となっている精神症状に対して、他職種で治療にあたり、3カ月での退院を目指し、自宅への復帰を理想とするが、不可能であれば施設入所を勧めるとしている。ここでは、当院の認知症治療病棟での転倒・転落に関連するインシデント・アクシデント報告書から、どこでどのような状況で転倒・転落が起きたかの実態を分析し、認知症疾患治療病棟での転倒・転落を減少させる予防対策を検討した。

キーワード：認知症疾患治療病棟、転倒・転落、認知症

財団法人浅香山病院精神科 (〒590-0018 堺市堺区今池町3丁目3番16号)

方法および対象

1. 対象と病棟環境、看護体制

当院精神科認知症疾患治療病棟（60床）において、2008年1月から2008年12月に入院歴のある118名（女性53名、男性65名、平均年齢76.8歳、平均在院日数218.4日）を対象とした。疾患別の内訳はAlzheimer病：85名、血管性認知症：11名、混合型認知症：3名、レビー小体型認知症：5名、前頭側頭型認知症7名、正常圧水頭症：2名、その他：5名である。対象者のうち、一時的にでも、隔離をしたことがあった者は4名、身体拘束をしたことがあった者は5名であった。

病棟は保護室2床、個室6床、4床室52床（病棟に含まない観察室病床4床）である。2カ所にデイルームがあり、回廊式になっている。看護体制は、看護要員の配置基準は看護師4：1、看護補助5：1である。3交代兼務で、日勤帯：看護師7名、看護補助4名の計11名、準夜勤帯3名（うち2名は必ず看護師）、深夜勤帯2名（うち必ず1名は看護師）である。

2. 対象者の評価

入院対象患者の認知機能の評価にはMini-Mental State Examination (MMSE) を用いた。認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD) の評価には日本語版Neuropsychiatric Inventory in nursing home version (NPI-NH) を用いた³⁾。ADL能力の評価には厚生労働省が介護保険で定める「障害老人の日常生活自立度判定基準」を用いた。重症度の分類はClinical dementia rating (CDR) を用いた。全例入院前あるいは入院時に、頭部MRIまたはCT、血液検査、脳波、神経心理学的検査を施行し認知症の診断を行った。Alzheimer病 (Alzheimer's Disease; AD) の診断には、NINCDS-ADRDAの診断基準⁴⁾を、血管性認知症 (Vascular Dementia; VaD) の診断にはNINDS-AIRENの診断基準⁵⁾を、レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy Bodies; DLB) の診断にはDLB international workshopの診断基準⁶⁾を、前頭側頭葉変性症 (Fronto-Temporal Lobar Degen-

eration; FTL D) の診断には国際ワーキンググループの臨床診断基準⁷⁾をそれぞれ用いた。

3. 転倒・転落の調査方法

当院では医療安全管理室が作成したインシデント・アクシデント報告書 (Fig. 1) を使用している。本研究では病棟での転倒・転落の定義を「同一平面状でバランスを失い倒れたもの、あるいは落ちたもの」とした。認知症疾患治療病棟職員が記入したインシデント・アクシデント報告書から転倒・転落事例を抽出した。また、1回のみ転倒・転落がある対象者を「1回転倒・転落群」、2回以上転倒・転落があった対象者を「複数回転倒・転落群」として分析を行った。

4. 分析内容

全転倒・転落件数の外傷の程度、発生場所、発生時間、1回転倒・転落群と複数回転倒・転落群別における、疾患別割合、自立度、NPI-NHの平均得点、非定型抗精神病薬および睡眠導入剤の使用の有無を分析した。NPI-NHの平均得点の比較にはMann-WhitneyのU検定を用いた。有意水準5%未満を有意とした。

5. 倫理的配慮

本研究におけるすべての調査は既存の事故報告書、診療録を用いたため、対象者に有害事象は生じなかった。対象者の匿名性の保持と個人情報の流出防止に留意、配慮した。

結 果

期間中に報告のされたアクシデント・インシデントは72件であり、そのうち転倒・転落に関するものは47件であった。47件のうち転倒・転落が1回のみは18件、同一者が2回以上転倒・転落しているものが29件であった（2回：9名、3回：1名、4回：2名）。Table 1に外傷の程度を示す。骨折の2件は上腕骨骨折、大腿骨頸部骨折であった。Table 2に転倒・転落場所を示す。デイルームとベッドサイドでの転倒・転落が20件、17件と大多数を占めていた。Table 3に転倒・転落の時間帯別の発

NO _____

アクシデント・インシデント報告書 (看護部用)

報告日 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

発生日時	平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日 午前・午後 ____ 時 ____ 分	発生場所
当事者 *所属部署のみ記入	職種： 看・准・助 性別 (男・女) 年齢 (____ 才)	
所属部署： A館3階	経年数 (____ 年) 現職場配属年数 (____ 年 ____ 月)	
対象者区分： 入院・外来	対象者： 性別 (男・女) 年齢 (____ 才)	
対象者氏名	病名：	
出来事の内容と状況説明： いつ、どこで、どのような患者さんが、どのような状況でどのようになったか？		

【原因】*01~99の中から該当するものを選んで○をつけて下さい

当事者	01	01 確認不十分	02	01 情報不足	03	01 管理不十分	04	01 勤務が多忙
		02 観察不十分	シ	02 情報伝達不良	機	02 保守管理不十分	勤	02 勤務管理の不備
		03 判断ミス	ス	03 報告の誤り	器	03 感染	務	03 連携不適切 (医師)
		04 知識不足、誤り	テ	04 指示の誤り	設	04 汚染	状	04 連携不適切 (技術職)
		05 技術 (手技) 未熟	ム	05 適応の誤り	備	03 -99 その他	況	05 連携不適切 (事務職)
説明	06	-02 説明の不適切 (看護職)	07	-02 対応の不適切 (看護職)		99-01 その他	06	06 教育訓練不十分
							07	07 マニュアルの不備
							04	04 -99 その他

【心理状況】*01~99の中から該当するものを選んで○をつけて下さい

状況把握	01	01 よく見えなかった	02	01 忘れていた	03	01 忙しかった	04	01 面倒になりついやった
		02 よく聞こえなかった	思	02 知らなかった	作	02 無意識に手が動いた	感	02 他の事に気を取られていた
		03 気が付かなかった	考	03 記憶違いをした	業	03 やりにくかった	情	03 他の考え事をしていて
		04 見 (聞き) 間違いした		04 深く考えなかった	行	04 スピードについていけなかった	・	04 あわてていた
		05 見落としたり		05 「大丈夫だ」と思った	動	05 体のバランスを崩していた	情	05 イライラしていた
身	05	01 寝不足だった	対策				06	06 疲れていた
体	02	02 体調が不良だった						
状	03	03 眠くなる薬を飲んでいて						
況	04	04 当直 (夜勤) だった						
	05	05 当直明け (夜勤明け) だった						
		99-01 その他						

【時間帯①コード】	【当事者②コード】	【来院区分③コード】	【種類④コード】
【内容 ⑤コード】	【原因⑥コード】	【心身状況⑦コード】	
報告ランク	A1 A2 A3 A4 A5 I1 I2	RM委員会への報告 (報告する・報告しない)	
所属責任者	印	G RM確認	印 RM確認 印

Fig. 1. アクシデント・インシデント報告書 (看護部用)

Table 1. 外傷の程度

外傷	発生件数
骨折	2
裂傷	20
打撲・擦過傷	18
外傷なし	7

Table 2. 転倒・転落場所

場所	発生件数
デイルーム	20
ベッドサイド	17
トイレ	3
洗面所	4
廊下	2
風呂場	1

Table 3. 転倒・転落時間

時間	発生件数
2～5時	2
5～8時	8
8～11時	7
11～14時	4
14～17時	4
17～20時	7
20～23時	11
23～2時	4

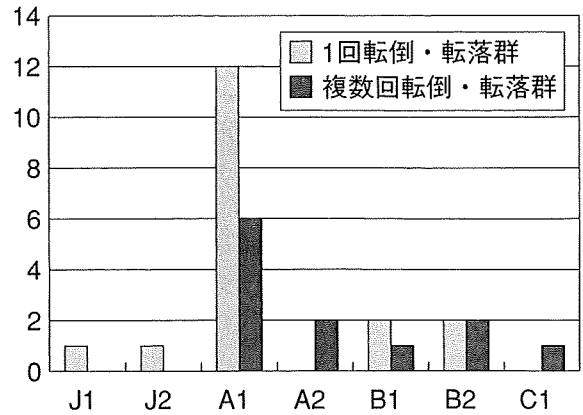


Fig. 3. 1回転倒・転落群と複数回転倒・転落群の自立度

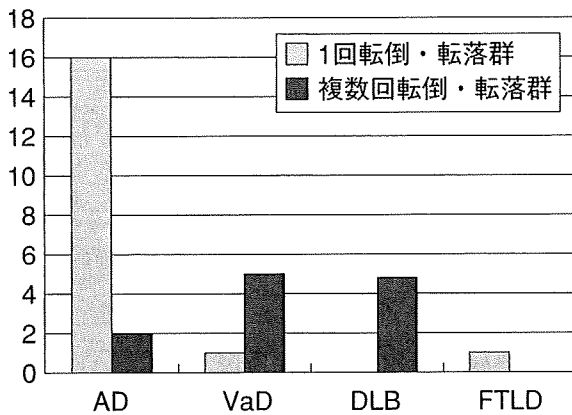


Fig. 2. 1回転倒・転落群と複数回転倒・転落群の疾患別数

AD: Alzheimer's disease, VaD: vascular dementia, FTLD: frontotemporal lobar degeneration, DLB: dementia with Lewy bodies

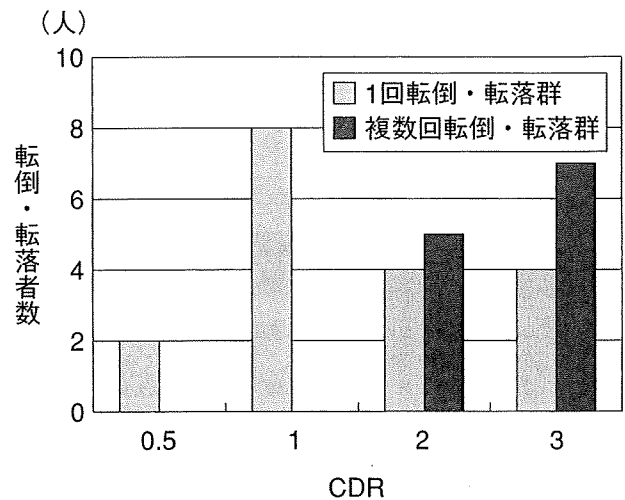


Fig. 4. 重症度別転倒・転落者数

生件数を示す。20時～23時の就寝前後の時間帯が11件と最も多かった。

次に1回転倒・転落群と複数回転倒・転落群を比較した結果を示す。Fig. 2に疾患別数を示す。疾患別では、DLB患者は5名すべて複数回転倒・転落群に含まれていた。DLB患者で起立性低血圧がみられた者は2名であった。パーキンソン症状を伴った者は3名(ヤール3度が1名、2度が1名、1度が1名)であった。脳血管性認知症も複数回転倒・転落群の割合が多かった。Fig. 3に1回転倒・転落群と複数回転倒・転落群のそれぞれの自立度を示す。複数回転倒・転落群は全例がA1よりも低い自立度であった。Fig. 4に重症度別の転倒・転落者数を示す。1回転倒・転落群ではCDR 1の患

者が多かったが、複数回転倒・転落群ではすべての患者がCDR 2以上であった。Fig. 5に1回転倒・転落群と複数回転倒・転落群のNPI-NHの各項目の平均得点を示す。幻覚・興奮・不安・無為無関心・睡眠で複数転倒・転落群の得点が高かった(p < 0.05)。睡眠導入剤の使用の有無は1回転倒・転落群3例、複数回転倒・転落群2例であり両群に差はなかった。非定型抗精神病薬は1回転倒・転落群では全18例、複数回転倒・転落群では12例中11例処方されており、両群に差は認めなかった。非定型抗精神病薬の処方時間別では、夕食後が1回転倒・転落群10例、複数回転倒・転落群5例、眠前が1回転倒・転落群8例、複数回転倒・転落群6例であった。

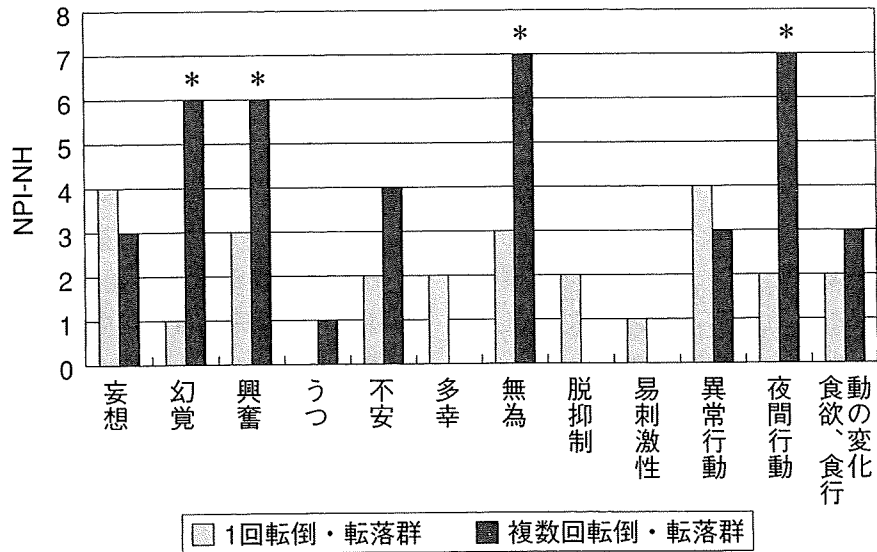


Fig. 5. 1回転倒・転落群と複数回転倒・転落群のNPI-NHの平均得点
Mann-Whitney U 検定：* p < 0.05

考察と対策

当院の認知症治療病棟はその特性から、歩行は自立または少なくとも歩行器など、あるいは手引きによる歩行が可能な患者が大多数である。加えてBPSDのなかでも幻覚妄想、興奮、異常行動といった介護のうえで負担となる精神症状に対して、治療を要するために入院になっている。それらのBPSDは介護施設での環境調節やケア方法の改善による対応だけでは改善が困難であり、薬物治療が必要であるため入院となっている。一般的には、向精神薬は転倒の危険性を高めるといわれているが、今回の検討では上記のような研究対象病棟の特性から、全対象者のうち1例を除いて非定型抗精神病薬が投与されており、使用の有無が転倒・転落回数に及ぼす影響の検討はできなかった。睡眠導入剤についても同様であった。

非定型抗精神病薬の多くは、眠前あるいは夕食後に使用されていた。転倒・転落の時間帯別で見ると20～23時が最も多く、続いて5～8時が多い。この時間帯の転倒・転落内容の詳細は「眠前薬を内服後ベッドに誘導したが、入眠が困難あるいは中途覚醒し、ベッドから起きだし、ふらついて転倒した」「朝覚起床時にしっかり覚醒できておらず

ふらつき転倒した」というものが目立った。

このことから考えられる1つめの対策は、睡眠の質を高め、入眠困難や中途覚醒を改善することである。認知症高齢者では、睡眠導入剤の使用は筋弛緩作用やせん妄を引き起こす可能性があるため、使用はできるだけ控えたほうがよい。特に入院直後は環境の変化から入眠困難で、夜間の徘徊が目立つことが多い。しかし当病棟では、入院直後は可能な限り不眠時や不穏興奮時の頓服薬は使用しない方針としている。当病棟ではレクリエーションや回想法などで日中の活動性を高め、午睡は食後に30分程度にすることで夜間の睡眠を改善するよう努めている。病棟内の活動だけでは睡眠覚醒リズムが改善し難い例には、午前中に直射日光に当たるよう30分を目安に屋上での散歩や日光浴を行っている⁸⁾。また脱水症により軽度のせん妄状態が生じ、睡眠覚醒リズムが障害され、転倒・転落の危険性が高まる場合もある。心肺機能に依りてではあるが、午前・午後に必ず水分補給を行い脱水症の予防に努めている。

上記のような関わりにより、眠前の睡眠導入剤や非定型抗精神病薬の減量・中止が可能になる場合が多い。また夜間の中途覚醒には夜間頻尿が関係している場合もある。トイレ覚醒後自室がわからず徘徊し転倒する例もある。しかし、夜間頻尿に

対して安易に抗コリン作用のある薬剤を使用することは、せん妄を誘発し、さらに転倒の危険を高める可能性があるため注意を要する。夜間頻尿の適切な治療には泌尿器科との連携も必要であると思われる。

次に疾患別の対策である。Fig. 2の結果で注目すべき点は、5例のDLB患者がすべて複数回転倒・転落群に含まれていることである。以前よりDLB患者ではパーキンソン症状の有無に関係なく、AD患者に比べ10倍以上転倒の危険性が高いことがいわれている⁹⁾。研究対象病棟でもDLB患者の転倒の危険性が、他の認知症患者に比べ高いことは、看護スタッフも周知しており、特に注意をして観察している。にも関わらず、今回DLB患者がすべて複数回転倒群に含まれたことは、単純にDLBであるから他の患者に比べ転倒・転落に注意して観察していればよいというものではないという結果であろう。

DLB患者の転倒の発生要因をみてみると、「方向転換時にふらつき転倒」、「小刻み歩行で前のめりになり転倒」、「通常より血圧が低めであったが歩行してふらつき転倒」などであった。これらはパーキンソン症状や自律神経障害に基づいていると考えられ、今回の検討に限れば先行研究とは異なり、DLBに特有の症状そのものが原因で転倒が起こったと推測できる。DLBは認知機能や運動機能の状態に日内・日間変動がみられる。転倒・転落を防ぐためには、DLB患者におけるそれらの変動を的確にとらえ、認知機能や運動機能の状態の悪いときには、特に観察を密にするといった看護・介護者間の情報の共有が必要であろう。身体機能訓練や入浴など転倒の危険性の高い活動は、認知機能や運動機能の状態のよいときに重点的に行い、認知機能や運動機能の状態の悪いときにはそれらを控えるといった工夫も可能であろう。

次に自立度・重症度別の対策である。自立度が低いほど、また認知症が重症であるほど転倒・転落の危険性は高い傾向にあった。これらのことは先行研究でも数多く報告されている¹⁰⁾。このようなリスクの高い患者に対しては、職員のかまめな巡回はもちろんである。加えて病棟環境の対策としては、当院の認知症治療病棟の床・廊下はフ

ローリングで固いため、自立度が低く転落の可能性が高い患者にはベッドの下へマットを設置する場合もある。また帽子型のヘッドギアを使用する場合もある。近年、自立度の低い入所者が多い介護福祉施設などでは、患者がベッドから降りようとして足をつくとき看護室やケアセンターにあるナースコールが鳴る仕組みになっている「体動センサーマット」を導入している場合もある。また、転倒による大腿骨頸部骨折の予防に対しては、ヒッププロテクターの有効性が報告されている¹¹⁾。

最後に精神症状別の対策についてである。本検討ではNPI-NHの項目別にみると、幻覚、興奮、不安、無為、睡眠の項目で、1回転倒・転落群よりも複数回転倒・転落群の平均得点が高い結果となった。これらは、各群に含まれる疾患の種類にもよるとは思われるが、すでに暴力行為の多い患者の転倒回数が多いことはこれまでに報告されている¹²⁾。

研究対象の認知症疾患治療病棟は、幻覚妄想、興奮や暴力行為など認知症患者の急性期の精神症状を治療する場である。特に暴力行為のある患者は、施設介護が困難なため入院になる場合も多い。暴力行為には今回複数回転倒・転落群で高得点であった興奮が併存することが多い。そのようなことから、転倒・転落の予防には入院後速やかに幻覚、興奮、不安、無為、睡眠などの精神症状を改善することが必要である。精神症状改善のための治療は、これまでいわれているように環境調整、看護・介護者の関わり方、薬物治療の組み合わせで行われる。

一方で、向精神薬の使用により転倒の危険性が増加することもいわれている。転倒・転落を予防するための精神症状の薬物療法としては、精神症状を正確に把握・評価し、必要最小限の薬剤使用量で精神症状を改善することが望まれる。当病棟では、入院時にどのような環境へ退院する方向になるか(例:在宅にて外来通院, グループホーム, 老人保健施設, 有料老人ホーム, 介護付高齢者住宅など)を、家族, ソーシャルワーカー, 受け持ち看護師を交えて検討している。退院予定となる環境で使用可能な治療薬で、より副作用の少ない薬剤を選択している。

環境調整や看護・介護の関わりでも興奮や幻覚

妄想などが軽減しない場合は、家族に適応外処方であることを説明し了解を得たうえで、リスペリドン0.5 mg程度を眠前あるいは夕食後に開始することが多い。リスペリドンで錐体外路症状が出現するときや、3 mg以上の使用を必要とするとき、DLB患者のように副作用の出現しやすい例には、クエチアピンを25～50 mgから、あるいはアリピプラゾールを3～6 mgから漸増する場合もある。比較的程度の軽い易怒性や興奮には抑肝散を使用する例も増加している。

結 語

浅香山病院認知症疾患治療病棟における転倒・転落のインシデント・アクシデント報告書を分析し、転倒・転落が起こりやすい状況を検討し、それらに対する予防対策を考察した。転倒・転落の予防には看護・介護者とその危険因子を理解し、個々の患者がどういった危険因子を有しているかを評価し、環境調整、看護・介護の対応、薬物治療を合わせて行う必要があると考えられた。

本研究は平成21年度厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業「認知症の行動心理症状に対する原因疾患別の治療マニュアルと連携クリニカルパス作成に関する研究(21230201)」によって行われた。

文 献

- 1) 小玉敏江, 亀井智子(編): 高齢者看護学. 中央法規出版, 東京, 202, 2003
- 2) 村山明彦, 小松泰喜, 鈴木みずえ: 認知症の行動・心理症状(BPSD)に着目した転棟予防. 認知症介護 9: 105-112, 2008
- 3) Shigenobu K, Hirono N, Tabushi K, et al: Validity and reliability of the Japanese Version of the Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home Version (NPI-NH). Brain Nerve 60: 1463-1469, 2008
- 4) Mckhann G, Drachman D, Folstein M, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Works Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 34: 939-944, 1984
- 5) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al: Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 43: 250-260, 1993
- 6) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 47: 1113-1124, 1996
- 7) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al: Frontotemporal lobar degeneration—A consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 51: 1546-1554, 1998
- 8) 須山良江, 鈴木みずえ: 他職種による連携と認知症高齢者のパーソン・センタード・ケアの実践による転倒予防. 臨床老年看護 15(6): 30-35, 2008
- 9) Imamura T, Hirono N, Hashimoto M, et al: Fall-related injuries in dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer's disease. Eur J Neurol 7: 77-79, 2000
- 10) 須貝佑一, 小林奈美: 施設における痴呆高齢者の転倒・転落事故の発生状況と対策. 看護学雑誌 68: 10-18, 2004
- 11) 原田 敦: 転倒予防やヒッププロテクターの進歩. 日老医誌 46: 131-133, 2009
- 12) 村山明彦, 上内哲夫, 小松泰喜, 他: 介護老人保健施設認知症棟における転倒予防マネジメント構築のための研究—入所者の認知症の行動・心理症状と転倒の関係—. 総合リハ 36: 1193-1197, 2008

受理日: 2009年6月8日

Abstract

Measures to Prevent Falling and Stumbling by Patients with Dementia

Kaoru Tabushi, Kazue Shigenobu

*Department of Psychiatry, Asakayama General Hospital,
3-3-16 Imai-cho, Sakai-ku, Sakai City, 590-0018 Osaka, Japan*

We have analyzed reports regarding incidents and accidents involving falling and stumbling of dementia patients as well as the causes and tendencies thereof at the ward for treating dementia in the psychiatric unit of Asakayama General Hospital. Falling and stumbling often occurred after going to bed at night and after waking up in the morning. The group who fell and stumbled multiple times mostly included cases of dementia with lewy body disease. Furthermore, in the group who fell and stumbled multiple times, the degree of ADL autonomy tended to be low and the degree of dementia tended to be more severe. In the group who fell and tumbled multiple times, hallucinations and excitation were frequently observed. As measures to prevent falling and stumbling by patients with dementia, it is believed that it is necessary to more accurately understand the causes of increased risks of falling and to individually discuss preventative measures with each patient and to combine the maintenance of the ward environment, the care provided by the nursing staff and caregivers, drug therapy, etc. for the purpose of alleviating this problem.

Key words : Dementia in the psychiatric unit, Falling and stumbling, Dementia

Pacing and Lapping Movements Among Institutionalized Patients With Dementia

Akiko Nakaoka, MS,¹ Shunji Suto, PhD,² Kiyoko Makimoto, PhD,³ Miyae Yamakawa, MS,³ Kazue Shigenobu, MD,⁴ and Kaoru Tabushi, MD⁴

Abstract

Wandering is a complex behavior, and defining wandering has been challenging. The current study used the integrated circuit (IC) tag monitoring system to describe the distance moved per day and the spatial movements of patients with dementia. The study was conducted in a 60-bed semiacute dementia care unit in a general hospital in Japan over a 3-month period in 2006. The distance moved per day, the numbers of pacing and lapping movements, and the proportions of the distance moved that was paced or lapped were tabulated in 23 patients diagnosed with dementia. The distance moved per day and the numbers of pacing and lapping movements varied greatly within and among study participants. The median distance moved per day was inversely correlated with participants' age and Mini-Mental State Examination (MMSE) scores (adjusted $r^2 = .34$, $P = .01$). Consecutive lapping and pacing movements were rare patients with in Alzheimer's disease (AD), while 2 patients with frontotemporal dementia paced or lapped repeatedly.

Keywords

wandering, spatial movements, pacing, dementia

Introduction

Wandering is reported to be one of the most challenging care burden issues¹⁻³ and is also a safety issue because it is associated with increased risk of falls.⁴ The definition of wandering is mostly subjective description of ambulation in people with dementia (PWD), often characterized by "aimless"⁵ or "purposeless"⁶ ambulation. To date, no consensus on the definition of wandering has been attained.

Algase et al⁷ summarized wandering in dimensions of frequency, pattern (lapping, random, or pacing), boundary transgressions, and deficits in navigation or wayfinding. Frequency or degree of locomotion in wandering were described as "excessive,"^{8,9} "endless,"¹⁰ "persistent,"¹¹ or continuous.¹² Spatial movements were described as "without a fixed course"^{10,13} or "persistent and circuitous."⁷ In terms of movement pattern, pacing itself is considered wandering in some studies,^{10,13,14} while it was excluded in another.¹⁵ Some definitions of wandering are mostly limited to boundary transgressions.^{16,17}

Wandering develops as cognitive function deteriorates. Therefore, an objective description and classification of wandering may shed light on the underlying mechanisms.¹⁸ The following methods for quantification of wandering have been reported: (1) scales administered by caregivers; (2) personal observations; and (3) mechanical devices. Two scales to measure wandering are available. One measures wandering as a

part of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD),^{14,18} and the other measures wandering itself.⁸ Although the problem of subjectivity exists, these scales represent outcome measurements with which to assess interventions.¹

Spatial disorientation is one of the characteristics of wandering in PWD. Patterns of spatial movements in elderly residents with dementia⁶ were explored in a pilot study, and 4 patterns of movement were identified, namely direct, lapping, pacing, and random travel events. Direct travel was defined as travel from one location to another without diversion; random travel was defined as roundabout or haphazard travel to many locations within an area without repetition; pacing was repetitive back-and-forth movement within a limited area; lapping was repetitive travel characterized by circling large areas. Random

¹ School of Nursing, Senri Kinran University, Suita, Japan

² School of Management and Business Administration, Kyoto Sosei University, Fukuchiyama, Japan

³ Department of Clinical Nursing, Division of Health Sciences, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Japan

⁴ Asakayama Hospital, Osaka, Japan

Corresponding Author:

Akiko Nakaoka, School of Nursing, Senri Kinran University, 5-25-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-0873, Japan.

Email: a-nakaoka@cs.kinran.ac.jp

travel events were considered “inefficient” and were more common among residents with severe cognitive impairment than among those with no or only mild cognitive impairment.^{6,11} This pattern of travel events was confirmed by direct observation of elderly residents in a nursing home setting.⁷

Feasibility studies were conducted to test the abilities of mechanical devices to measure the number of steps or activity levels in PWD.^{19,20} The major obstacle to using these devices appears to be a lack of cooperation from demented participants to wear the devices,²⁰ and none of these devices have been widely used in studies of wandering.

Technology to measure the temporal and spatial movements of institutionalized persons with dementia has recently become available and has since been used to monitor activities in institutionalized elderly residents with dementia.²¹⁻²³

The purpose of the study was to quantify ambulation in terms of the distance moved and frequency of various spatial movements among patients with dementia.

Methods

Setting and Participants

Monitoring was conducted at a 60-bed dementia care unit in a general hospital in Osaka, Japan, between November 2006 and March 2007. The layout of the unit is displayed in Figure 1. The unit was a closed system and consisted of 13 four-bed rooms and 8 private rooms. The unit admitted demented patients with various PBSD and or care burden problems, and the majority of patients were discharged to long-term care facilities once the patient stabilized. There were 2 common spaces, 1 for dining and 1 for occupational and recreational therapies (hereafter called the activity room).

Monitoring Study

Eligibility criteria included (1) participants who could ambulate independently; and (2) participants who could be monitored for a minimum of 21 days. Twenty-one days were considered necessary to examine temporal variations in spatial movements.

Spatial Movement Study

Eligibility criterion included participants in the monitoring study with a median distance walked per day exceeding 500 m. The distance of 500 m was considered necessary for measuring repeated pacing or lapping movements in the unit.

Integrated Circuit Tag Monitoring System

The IC Tag monitoring system with Powertags was used for monitoring (Matrix Co). Fifteen antennae were placed over the ceiling to receive signals from the IC tag (Figure 1). The IC tag was attached to a patient's shirt using adhesive tape. When the patient with the IC tag passed under an antenna, the tag emitted

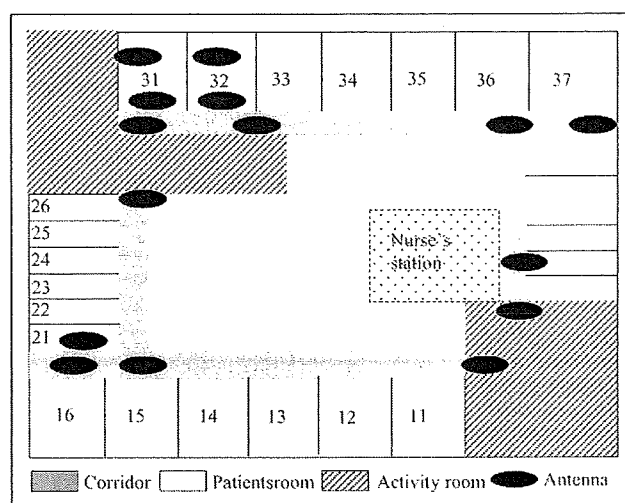


Figure 1. Layout of the unit.

a signal containing the time, place, and ID information, which was received by the antenna. The system could monitor the temporal and spatial movements of the patient over an extended period.^{21,22}

Diagnosis Criteria

The diagnosis was made by the fifth author. The following criteria were used for differential diagnosis: for Alzheimer's disease (AD), McKhann et al²⁴; for vascular dementia (VaD), Román et al²⁵; for frontotemporal dementia (FTD), Neary et al²⁶; for dementia with Lewy bodies (DLB), McKeith et al²⁷; and for dementia related to alcoholism (Alc), the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fourth revision [DSM-IV-R]).²⁸

Data Collection

Patients' demographic information was obtained from their hospital charts. The Mini-Mental State Examination (MMSE)²⁹ was used for cognitive assessment and was administered by an experienced clinical psychologist on admission. The Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home Japanese version (NPI-NH)³⁰ was used to assess aberrant motor behavior, a surrogate measure of wandering. All patients were assessed by a group of staff members at the unit after admission and every 3 months.

Information about medications that may have had an impact on BPSD, such as major tranquilizers, laxatives, and narcotic medication, was obtained from the medical charts.

Operational Definition of Pacing and Lapping

A pacing movement was operationally defined as a movement in which the participant moved back and forth between any 2 antennae consecutively, and a lapping movement was defined as a movement in which the participant consecutively moved

around the 4 corners of the unit, in either a clockwise or a counterclockwise direction. Frequency distributions of pacing and lapping movements were examined to determine the cutoff points for pacing and lapping movements.

Data Analysis

The monitoring software calculated the distance moved by the participant and the distance lapped or paced by the participant. Microsoft Office Access 2003 was used for database management and Statistical Package for Social Sciences software (SPSS) Ver 17 was used for statistical analyses. If the skewness fell outside of 2 standard errors, it violated the normality assumption. Then, nonparametric tests were performed. Coefficients of variation were calculated by dividing the standard deviation by the mean to compare the variation in distance moved per day among participants. Spearman correlation coefficients were obtained to examine the relationships between distance moved and relevant variables, such as cognitive function and age. *P* values less than 5% were considered statistically significant. Multiple linear regression analysis was conducted to predict the distance moved per day with *P* value less than .1 were entered into the model.

The median numbers of consecutive pacing movements were tabulated using cutoff points of ≥ 1 , ≥ 2 , and ≥ 3 pacing movements. Pacing movements ≥ 2 means that the participant completed at least 2 pacing movements. The proportion of the distance moved per day that was paced was also tabulated to examine pacing movement relative to the distance moved per day. The same analysis was done for lapping movements.

Ethical Considerations

This study was approved by the Ethics Committees of Osaka University and the study hospital. Written informed consent was obtained from the eligible participants' authorized proxies after explaining the study protocol.

Results

Patient Characteristics

Thirty-two participants met the eligibility criteria for the monitoring study, and 1 participant dropped out due to isolation. In the spatial movement study, 8 participants did not meet eligibility criteria. The results are therefore presented for the remaining 23 participants.

The study participants comprised 10 men and 13 women. The mean number of days of monitoring was 53.7 ± 27.7 days, and 8 participants were monitored from admission. The demographic characteristics of the participants are displayed in Table 1. The mean age of participants was 70.0 ± 10.6 years. The mean duration of dementia (after symptom onset) was 5.5 ± 3.7 years. The mean MMSE score was 9.5 ± 7.0 . Over two thirds of the participants had AD, and the majority of the participants were prescribed psychotropic medication (Table 1).

Table 1. Characteristics of the Participants

Variable	n = 23	
	Mean \pm SD	
Age (years)	70.0 ± 10.6	
Duration of dementia (years)	5.5 ± 3.7	
MMSE	9.5 ± 7.0	
	Percentage (%)	
Sex		
Men	43.5	
Women	56.5	
New admission	34.8	
Diagnosis		
AD	73.9	
VaD	8.7	
Alc	8.7	
FTD	8.7	
Medication		
Major tranquilizer	56.5	
Laxatives	34.8	
Narcotic medication	26.1	

Abbreviations: FTD, frontotemporal dementia; VaD, vascular dementia.

Median and Mean Distances Moved Per Day and the Median Numbers of Pacing and Lapping Movements

The means and the standard deviations of the distance moved per day were displayed to show the fluctuations in the distance moved per day (Table 2). The mean distance moved per day varied from 718 to 11 827 m, with uniformly large standard deviations. Excessive movements (≥ 6 km a day) were observed in young patients with AD with MMSE scores of 12 or less.

The distribution of the distance moved per day in each individual was examined, and the distribution was skewed in 7 participants, skewed to either the right or the left. Thus, the median distance was used for statistical testing. Because the pattern of movement in patients with FTD was quite different from that in non-FTD patients, 2 patients with FTD were excluded from the subsequent analysis. In the univariate analysis, the median distance moved per day was significantly associated with participants' age ($r = -.392$, $P = .08$) and MMSE scores ($r = -.476$, $P = .03$). The median distance moved per day did not differ significantly between those with medication (major tranquilizers, laxatives, or narcotic medication) and those without ($P > .10$). Furthermore, the median distance moved per day did not differ significantly between those with and without aberrant motor behavior, subscale of NPI-NH ($P = .83$). For multivariate analysis, participants' age and MMSE were entered, and the standardized regression coefficient was $-.40$ for age and $-.37$ for MMSE with an adjusted r^2 of .339 ($P = .01$).

The coefficient of variation ranged from 32% to 80% and was inversely associated with the mean distance moved per day ($r = -.58$, $P = .03$). In other words, those who moved less had greater fluctuations in the distances moved per day than those who moved more.

The median number of pacing movements (≥ 1 movements) per day ranged from 2 to 52 and was highly correlated with the

Table 2. The Mean Distance Moved Per Day, Numbers of Pacing and Lapping Movements, Distances Paced and Lapped as a Proportion of Distance Moved, and Correlation Coefficients Between the Distance Moved Per Day and the Relative Proportions of Distance Paced and Lapped

Dementia Type	ID	Distance Moved Per Day		Median Number of Consecutive						Median Proportion of the Distance Moved Per Day That Was					
				Pacing Movements			Lapping Movements			Paced			Lapped		
		Median	Mean ± SD	1 ^a	2 ^a	3 ^a	1 ^a	2 ^a	3 ^a	1 ^a	2 ^a	3 ^a	1 ^a	2 ^a	3 ^a
AD	R32	12 242	11 827 ± 4351	52	14	3	20	2	–	0.34	0.10	0.02	0.21	0.03	–
	R17	11 624	10 555 ± 5093	42	2	–	25	4	–	0.23	0.01	–	0.29	0.05	–
	R2	8410	8733 ± 2889	47	15	3	11	2	–	0.41	0.12	0.03	0.16	0.02	–
	R11	6322	6388 ± 2139	30	7	–	16	6	–	0.33	0.08	–	0.37	0.11	–
	R6	2695	2810 ± 896	12	2	–	6	–	–	0.27	–	–	0.27	–	–
	R30	2006	1813 ± 835	8	–	–	5	–	–	0.26	–	–	0.40	–	–
	R35	1860	2248 ± 1173	11	3	–	8	2	–	0.30	0.08	–	0.50	0.13	–
	R21	1807	1935 ± 1246	6	–	–	5	2	–	0.20	–	–	0.46	0.14	–
	R4	1726	1808 ± 1016	8	–	–	2	–	–	0.30	–	–	0.14	–	–
	R16	1708	1755 ± 839	5	–	–	7	4	–	0.13	–	–	0.50	0.19	–
	R24	1683	1960 ± 798	5	–	–	5	–	–	0.15	–	–	0.32	–	–
	R15	1634	1867 ± 1007	8	–	–	–	–	–	0.31	–	–	–	–	–
	R28	1579	1683 ± 905	7	–	–	2	–	–	0.20	–	–	0.14	–	–
	R9	1113	1078 ± 380	4	–	–	1	–	–	0.25	–	–	0.12	–	–
	R8	837	970 ± 675	2	–	–	–	–	–	0.14	–	–	–	–	–
R12	717	718 ± 290	3	–	–	–	–	–	0.25	–	–	–	–	–	
R36	700	776 ± 463	2	–	–	1	–	–	0.12	–	–	0.25	–	–	
FTD	R29	4258	4225 ± 1500	2	–	–	27	23	21	0.03	–	–	0.86	0.75	0.68
	R10	1216	1666 ± 1332	15	13	12	–	–	–	0.91	0.84	0.80	–	–	–
Others	R14	1541	1523 ± 684	3	–	–	1	–	–	0.10	–	–	0.09	–	–
	R31	959	1060 ± 571	7	3	–	1	–	–	0.45	0.15	–	0.16	–	–
	R20	848	845 ± 470	2	–	–	1	–	–	0.15	–	–	0.08	–	–
	R5	677	837 ± 577	2	–	–	2	–	–	0.16	–	–	0.37	–	–

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; FTD, frontotemporal dementia.

^a The number of cutoff point for consecutive pacing or lapping movement.

median distance moved per day ($r = .94$, $P < .01$). However, consecutive pacing movements (≥ 3) were only observed in 3 participants (Table 2). The maximum number of consecutive pacing movements per day was 17, observed in R10, who habitually paced. R10 was in the advanced stage of FTD, with an MMSE score of 0. The second highest number of consecutive pacing movements was 8, followed by 7 and 6 consecutive movements.

In regard to lapping movements, the median number of lapping movements (≥ 1 movements) ranged from 0 to 27 and was highly correlated with the total distance moved per day ($r = .82$, $P < .01$). However, lapping movements were rarely consecutive and only R29 showed routinized lapping (Table 2). The maximum number of consecutive lapping movements was 29, which was observed in a FTD participant (R29) with an MMSE score of 13. The second highest number of consecutive lapping movements was 11, followed by 7 and 6 consecutive movements.

Proportion of the Distance Moved Per Day That Was Paced or Lapped

Proportion of the distance moved per day that was paced or lapped was examined the amount of repetitive movements

relative to the total distance moved per day. Regardless of the distance moved per day, the median proportion of the distance moved per day that was paced or lapped (≥ 3) was mostly 0 except in 2 FTD participants (R29 and R10) who paced or lapped 70% to 80% of the distance moved per day (Table 2).

Case Presentation

Fluctuations in the distance moved per day and the distances that were paced and lapped in R11 are shown in Figure 2. R11 was selected as she equally paced and lapped in terms of distance. R11 was a 50-year-old female patient with advanced-stage AD. Her clinical dementia rating (CDR) score was 3, and MMSE could not be administered. She was monitored after 120 days of hospitalization. More fluctuations were observed in the distance moved per day and the distance that was lapped in the first half of the monitoring period than in the latter half of the study.

Discussion

The current study quantitatively describes ambulation in patients with dementia in terms of distance moved per day and