

節後機能はよく保たれている。その評価方法として、神経終末数とドーパ脱炭酸酵素活性の両方を反映する¹⁸F-6-fluorodopa (¹⁸F-dopa) と、より純粹に神経終末数を反映するドーパミントランスポーター (DAT) に対するリガンドがある。シナプス間隙からのドーパミン再取り込みに働く DAT 用のトレーサーのなかで、特に¹²³I-β-CIT や¹²³I-FP-CIT が実用化され、線条体における非対称性の取り込み低下は、きわめて早期から認められる¹²⁾。¹⁸F-dopa PET も病態の進行を反映する surrogate marker として、臨床試験でも活用されている¹³⁾。

□ Braak らの病理進展仮説と

末梢性交感神経障害

Braak らは剖検脳にて抗 α-synuclein 抗体を用いた免疫染色を行い、Lewy neurites および Lewy bodies の分布と進展を検討し、PD 発症に関連する Lewy pathology の進展様式 (図 2) ならびに病期分類 (表 2) を提唱した¹⁴⁾。PD の病変は脳幹の迷走神経背側核と嗅神経から上行性に進展し (Stage 1)、その後、縫線核、網様核、青斑核に進展がみられる (Stage 2)、中脳黒質に病変が進展し運動症状が出現するのは Stage 3 である。この仮説にはさまざまな問題点もあるが、運動症状出現前に見られる非運動症状が Stage 1, 2 の病巣部位と関連して説明可能であり非常に興味深い。この仮説とともに運動症状以前の非運動症状はますます脚光を浴びることとなった。この

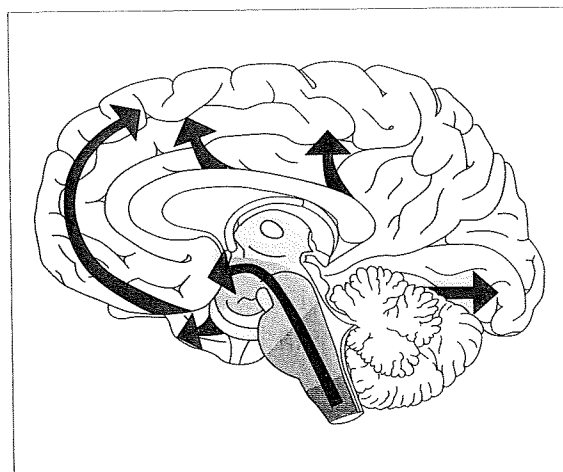


図 2 Lewy pathology の進展様式
(Braak ら、文献¹⁴⁾より引用)

仮説では、PD の初発部位は嗅脳や消化管と想定される。剖検例では消化管壁の Auerbach, Meissner 神経叢に Lewy pathology の所見がみられるが、Braak らは腸管の神経叢はもっとも初期の段階に変性をきたしているという仮説も提唱している¹⁵⁾。さらに現在 PD における自律神経系の末梢性病変も、非常に注目されている。心筋 MIBG シンチグラフィや¹⁸F-dopamine PET により、病初期からの心筋における心臓交感神経障害が明らかとなり、病理学的にも脱神経が確認されている。Orimo らは、この心臓交感神経障害が末梢優位に始まること、すなわち神経終末や軸索の遠位での α-synuclein の集積が、神経細胞体や交感神経節に先行していることを示した¹⁶⁾。また以前

表 2 Braak の病期 stage 分類

	パーキンソン病 運動症状
Stage 1 延髄 (迷走神経背側核) 前嗅脳部 (嗅球、嗅索)	(-)
Stage 2 橋 (縫線核、網様核、青斑核)	(-)
Stage 3 中脳 前脳基底部 (扁桃核、脚間核、Meynert 基底核)	(+)
Stage 4 扁桃核関連皮質 (anteromedial temporal mesocortex) Ammon 角 C2 部	(+)
Stage 5 側頭葉病変の拡大 (島、帯状回)	(+)
Stage 6 皮質連合野への広範な進展	(+)

(Braak ら、文献¹⁴⁾より引用)

表3 パーキンソン病に見られる非運動症状

精神症状	うつ, apathy (無感情), anxiety (不安), anhedonia (興味・快感消失) 注意欠陥, 幻覚, 錯覚, 妄想, 認知症, 強迫行動 (通常薬剤性), 反復的な行動 錯乱, せん妄 (薬剤性のこともある), パニック発作
睡眠障害	むずむず脚症候群, 周期性四肢運動 REM sleep behavior disorder (レム睡眠行動障害), REM loss of atonia non-REM 睡眠期運動障害, 日中過眠, 鮮明な夢, 不眠, 睡眠時呼吸障害
自律神経症状	・膀胱障害 尿意切迫, 夜間多尿, 頻尿 ・発汗障害 ・起立性低血圧 起立性低血圧と関連した転倒, coat-hanger pain ・性機能障害 hypersexuality (薬剤性である可能性が高い), 勃起性インポテンス ・ドライアイ (口腔内乾燥)
胃腸症状 (自律神経症状とオーバーラップする)	流涎, 嚥下障害, 窒息, 逆流, 嘔吐, 悪心, 便秘, 不満足な排便, 便失禁
感覚症状	痛み, 感覚異常, 嗅覚障害
その他の症状	疲労, 複視, 霧視, 脂漏症, 体重減少, 体重増加 (おそらく薬剤性)

(文献¹⁹⁾より引用)

からPD患者の皮膚生検にて、血管周囲や立毛筋に分布する交感神経線維が脱落することが示されていた¹⁷⁾が、最近では病理解剖例での腹壁の皮膚にて、血管周囲や立毛筋のLewy pathology (抗リン酸化 α -synuclein抗体を用いた免疫染色)を検討した報告がある。検査としての感度は、PD (認知症を伴うPDDも含む)患者において70%とされる¹⁸⁾。特異度が100%であることを考え合わせると、PDの末梢神経での病態の解明とともに、臨床診断としての有用性にも期待したい。“PDがどこから発症するのか”という問いは、Braakらの仮説とともに現在、大きく注目を集めている。

□ 非運動症状

表3にPDにみられる非運動症状をまとめた¹⁹⁾。PDでは、気分障害、精神症状 (幻覚, 特に幻視など), 認知障害, 自律神経症状 (起立性低血圧, 排尿障害, 性機能障害, 便秘, 消化管運動障害, 発汗障害など), 睡眠障害 (不眠, 睡眠時随伴症, 日中の傾眠), 嗅覚障害など多彩な非運動症状を

表4 パーキンソン病の運動症状以前 (premotor) にみられる非運動症状

高いエビデンスをもつ症状	・便秘 (constipation) ・嗅覚障害 (olfactory deficit) ・REM睡眠行動異常 (RBD) ・気分障害 (depression)
関連が示唆される症状 (エビデンスレベルの低いもの)	・むずむず足症候群 (restless-legs syndrome : RLS) ・無感情 (apathy) ・疲労 (fatigue) ・不安 (anxiety)

(文献¹⁹⁾より引用)

きたすことが明らかとなり、むしろ運動症状よりも患者のADLを大きく障害することもある。

● 運動症状発症以前 (premotor) にみられる非運動症状

非運動症状の一部は、運動症状の発症以前に出現するエビデンスがある。これらは発症前診断の可能性からも、特に注目に値する (表4)¹⁹⁾。

1. 便秘

James Parkinson は、すでに“始終便秘がちであった便通も、もはや強力な下剤を必要とする例が大部分となる。時には手指で器械的に排便させねばならぬこともある。”と記載している²⁰⁾。PD における便秘はきわめて高頻度で、その頻度は60~80%とされる²¹⁾。PD の排便障害には末梢性と中枢性の両者が関係する。消化管障害は、Braak 仮説の Stage 1 の病理に対応すると考えられるが、末梢性の消化管神経叢の病変が、これに先行しているかどうかは、きわめて注目される点であろう。Braak ら病理進展仮説をさらに押し進め、“dual-hit hypothesis”まで提唱している²²⁾。すなわち、何らかの neurotropic pathogen が、外界に近い嗅脳と消化管の二つの部位にまず病変を引き起こし、それが軸索輸送を介して逆行性に中枢まで進展するという大胆な仮説である。臨床的にも便秘が PD の運動症状に先行している例は多くみられ、Abbott らの便秘患者の検討では、排便回数が1日2回以上の例では将来 PD を発症する確率が3.8人/10万人/年に比較し、1日1回以下の群では18.9人/10万人/年と有意に高いことが示されている²³⁾。

2. 嗅覚障害

PD における嗅覚の低下は、すでに1970年代から報告されている²⁴⁾。嗅覚閾値と識別閾値の上昇がともにみられ、ドパミン不応性の症状とされる。これまでの報告から、PD 患者では病初期から嗅覚障害がみられ、病期の進行による影響はむしろ少なく、患者の70~80%にて認められることが明らかとなってきた²⁵⁾。臨床的に注意すべき点は、嗅覚障害を呈した PD 患者の約70%ではその症状が自覚されていないことである²⁶⁾。PD の嗅球での Lewy 小体の出現も以前から報告されている²⁷⁾。すでに、嗅覚の評価が PD 早期診断の際に、その診断精度を高める補助的検査として²⁸⁾、鑑別診断にも有用である²⁹⁾ことが指摘されている。また嗅覚低下は、2年後の PD 発症のリスクを少なくとも10%高めるとの報告もある³⁰⁾。

3. RBD

夢と一致して激しい行動異常を示す病態で、睡眠ポリグラフ (polysomnography : PSG) では

REM sleep without atonia がみられる。parkinsonism のみられない特発性 RBD の患者でも、心筋 MIBG シンチグラフィにて集積低下が指摘され³¹⁾、また特発性 RBD の患者の経過3.7年の間で38%の患者で PD が発症したとの報告もある³²⁾。RBD が PD の前駆症状である可能性も示唆され、注目される。

4. 気分障害

気分障害 (apathy (無感情)・anhedonia (興味・快感消失)・anxiety (不安) および depression (うつ)) は非運動症状のなかで、もっとも頻度が高い精神症状として注目され、depression の頻度は約40%とされる³³⁾。PD の depression では、自発性や意欲の低下、不安、疲労、倦怠感などが症状の中心となり、大うつ病でみられる妄想、自責念慮や罪業感、自殺企図は稀とされる。depression も運動症状が出現する数年前に先行して発症することが知られる³⁴⁾。PD の depression ではセロトニンの関与が重要とされるが、depression が先行していることは、ドパミン系よりも早期にセロトニン系の障害が始まっている病態も示唆し、非常に興味深い。また PD 患者の約40%が、臨床的に有意な不安を抱えているとされ、前駆症状のひとつとしても注目されている^{35,36)}。

□ 鑑別疾患

典型例の診断は難しくないとされるが、早期の診断は専門医でも困難な例は少なくない。PD と臨床診断された患者100名のうち、病理診断でも PD と確認されたのは、76名にとどまるとの報告がある³⁷⁾。進行が早い、早期からの易転倒性、錐体路症状や小脳失調、失行などの皮質症状の出現など、経過中の臨床症状の変化によっては PD の診断自体の見直しが必要となり、その際には画像検査などの再施行も重要である。

□ 遺伝子検査

PD は10万人あたり120~130人にみられ、多くは特発性であるが約10%に家族性が見られる。現時点では、PD の発症メカニズムには遺伝的背景と環境因子の両者が複雑に関与していると考え

えられている。家族性PDは現在 *PARK 1* から14までが知られる。孤発例でも若年発症（40歳以前）で levodopa 反応性が良好な患者では、遺伝子検査も検討する必要がある。もっとも多くみられるのは、劣性遺伝形式での *PARK 2* (*parkin*) における遺伝子変異である。しかし45歳以前に発症した家族歴のない患者でも、*parkin* 変異の頻度は5%以下にとどまるとの報告もある³⁸⁾。*PARK 8* (*LRRK2*: leucine-rich repeat kinase) は、優性遺伝の患者の5~6%にて変異がみられ注目されたが、その後、*LRRK2* のもっとも頻度の高い単一遺伝子変異は、孤発例の1.6%にみられることが報告された³⁹⁾。PD発症の遺伝的ナリストとして、*LRRK2* 変異のスクリーニングは今後、重視される可能性がある。しかし現時点では、これらの遺伝子変異の検索は、家族性あるいは若年性PDの診断にとどまり、孤発例への適応はいまだ一般的にはなっていない。

おわりに

PDは神経変性疾患のなかでもっとも治療薬が充実している。診断・治療にあたり、患者へは常に明るく前向きに接していただきたい。特にPD診断による stigma (烙印) の問題は銘記されるべきである。診断までの医師の手際の良さや説明の仕方によって、その後の患者の生活の質 (Quality of life: QOL) が左右されるという報告がある⁴⁰⁾。また、PD診断に十分な感度と特異度をもつ新たな biomarker の開発が急務であろう。現時点では、①画像検査、②嗅覚検査などの神経機能検査、③皮膚生検などの病理学的検査、④遺伝子診断、⑤血液や脳脊髄液などの生化学的検査の五つのアプローチがあり、各分野での近年の研究の進歩は著しく、筆者はその実現も遠くないと考える。早期診断とともに、対症療法を越えた disease modifying therapy の実現に向けてさらなる発展を望みたい。

文 献

- 1) Jankovic J: Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79 (4): 368-376, 2008
- 2) 日本神経学会「パーキンソン病治療ガイドライン」作成小委員会: パーキンソン病治療ガイドライン—マスターエディション (日本神経学会監修), 医学書院, 東京, 2003
- 3) Hughes AJ, et al: A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 50 (2): 140-148, 1993
- 4) Calne DB, BJ Snow and C Lee: Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 32 (Suppl): S125-127, 1992
- 5) 厚生省: 神経変性疾患調査研究班 1995年度研究報告書. p. 22-27, 1995
- 6) Jankovic J and AS Kapadia: Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 58 (10): 1611-1615, 2001
- 7) Post B, et al: Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord* 22 (13): 1839-1851; quiz 1988, 2007
- 8) 折笠秀樹, 他: Parkinson 病の重症度を測る日本語版 UPDRS の信頼性評価. *神経治療* 17: 577-591, 2000
- 9) Jankovic J, KS Schwartz and W Ondo: Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67 (5): 646-650, 1999
- 10) Yoshita M: Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *J Neurol Sci* 155 (1): 60-67, 1998
- 11) Orimo S, et al: ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67 (2): 189-194, 1999
- 12) Marek KL, et al: ¹²³I beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemiparkinson's disease. *Neurology* 46 (1): 231-237, 1996
- 13) Whone AL, et al: Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 54 (1): 93-101, 2003
- 14) Braak H, et al: Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318 (1): 121-134, 2004
- 15) Braak H, et al: Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 396 (1): 67-72, 2006
- 16) Orimo S, et al: Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 131 (Pt 3): 642-650, 2008
- 17) Dabby R, et al: Skin biopsy for assessment of autonomic denervation in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 113 (9): 1169-1176, 2006
- 18) Ikemura M, et al: Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropathol Exp Neurol* 67 (10): 945-953, 2008

- 19) Chaudhuri KR, DG Healy and AH Schapira : Non-motor symptoms of Parkinson's disease : diagnosis and management. *Lancet Neurol* 5 (3) : 235-245, 2006
- 20) Parkinson J : An essay on the shaking palsy. London : Sherwood, Neely and Jones, 1817 (豊倉康夫, 編, ジェイムス・パーキンソンの人と業績. 診断と治療社, 東京, 2004)
- 21) 榭原隆次, 他 : 神経疾患における排尿排便障害 パーキンソン病を中心として. *自律神経* 42 : 9-16, 2005
- 22) Hawkes CH, Del Tredici K and Braak H : Parkinson's disease : a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33 (6) : 599-614, 2007
- 23) Abbott RD, et al : Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 57 (3) : 456-462, 2001
- 24) Ansari KA and A Johnson : Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 28 (9) : 493-497, 1975
- 25) Hawkes CH, BC Shephard and SE Daniel : Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder? *Qjm* 92 (8) : 473-480, 1999
- 26) Doty RL, DA Deems and S Stellar : Olfactory dysfunction in parkinsonism : a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 38 (8) : 1237-1244, 1988
- 27) Daniel SE and CH Hawkes : Preliminary diagnosis of Parkinson's disease by olfactory bulb pathology. *Lancet* 340 (8812) : 186, 1992
- 28) Montgomery EB Jr, et al : Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease : I. Development of a diagnostic test battery. *Mov Disord* 15 (3) : 467-473, 2000
- 29) Muller A, et al : Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD) : results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm* 109 (5-6) : 805-811, 2002
- 30) Ponsen MM, et al : Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 56 (2) : 173-181, 2004
- 31) Miyamoto T, et al : Reduced cardiac 123I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 67 (12) : 2236-2238, 2006
- 32) Gagnon JF, et al : Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 5 (5) : 424-432, 2006
- 33) Cummings JL and DL Masterman : Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 14 (9) : 711-718, 1999
- 34) 山本光利 : パーキンソン病におけるうつ. パーキンソン病 : 認知と精神医学的側面 (山本光利, 編). 中外医学社, 東京, p.38-53, 2003
- 35) Shiba M, et al : Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease : a case-control study. *Mov Disord* 15 (4) : 669-677, 2000
- 36) Weisskopf MG, et al : Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 18 (6) : 646-651, 2003
- 37) Hughes AJ, et al : Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55 (3) : 181-184, 1992
- 38) Lucking CB, et al : Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 342 (21) : 1560-1567, 2000
- 39) Gilks WP, et al : A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 365 (9457) : 415-416, 2005
- 40) Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease : results from an international survey. *Mov Disord* 17 (1) : 60-67, 2002

〈原 著〉

急性期患者の看護必要量にもとづく 看護人員配置の算定指標の開発

金子さゆり 濃沼信夫 伊藤道哉
尾形倫明 三澤仁平

*Development of an indicator to estimate nursing staffing needs based
on patients' care needs in acute care settings*

*Sayuri Kaneko, Nobuo Koinuma, Michiya Ito,
Tomoaki Ogata, Jimpei Misawa*

要 旨

本研究は、看護の必要量を測る尺度である看護必要度にもとづいて看護度分類に重みづけを行い、より簡便な方法によって看護人員配置を行うことが可能となりうる算定指標「看護量調整係数」を開発した。臨床研修病院6施設25病棟（内科、外科、混合、ICU）の入院患者延べ3,827名を対象に、看護度と看護必要度に関する横断調査を実施した（2006年10月）。対象者の平均年齢は66.8±16.9歳、平均在院日数は17.3±7.8日であった。看護度と看護必要度の関係から「看護量調整係数」を求めた結果、A-I=1.5、B-I=1.4、C-I=1.3、A-II=1.3、B-II=1.2、C-II=1.1、A-III=1.1、A-IV=1.1、B-III=1.0、C-III=1.0、B-IV=1.0、C-IV=1.0となった。看護の必要量が最も高い場合（A-I）は、最も低い場合（B-III、C-III、B-IV、C-IV）に比べて看護必要量が1.5倍になることが示された。

Key words : 看護必要量, 看護度, 人員配置

序 文

わが国では、看護の必要量を測る尺度として看護必要度、TNS（Toranomon Nursing System）、看護度（通称、厚生省12分類）などが示されているが、妥当性・入手可能性・感度のすべての条件を満たす尺度は未だない。これまで多くの施設では看護度を使用してきたが¹⁾、この看護度は定性的な分類にすぎず、定量的に看護人員配置数を提示することは難しいとされてきた²⁾。一方、2007年の診療報酬改定で一般病院の7対1入院基本料の算定要件に「重症度・看護必要度」による患者評価が求められるようになり、病棟単位で看護必要度の高い患者の割合を算出することが可能となったが、適正な看護人員配置数を提示するまでには至っていない。

わが国の看護師人員配置の現状は、主に医療法および診療報酬の算定基準において規定されている。直近のものでは、入院基本料の要件として看護師数を評価する仕

組み、すなわち看護師数は入院患者数との比（患者数対看護師数）で決められている。しかしながら、これらの算定は施設全体の要件であり、各病棟では看護師数の傾斜配置がなされている可能性が高く、その配分は経験的判断によるところが大きいと考えられる。

本研究は、各病棟に入院している患者の看護必要量に見合う看護人員配置が客観的に行えるよう、看護の必要量を測る尺度である看護必要度にもとづいて看護度分類に重みづけを行い、より簡便な方法によって看護人員配置が可能となりうる算定指標「看護量調整係数」を開発した。

1. 方 法

300床以上の臨床研修病院6施設25病棟（内科、外科、混合、ICU）を対象に、2006年10月時点の入院患者、延べ3,827名を対象に、看護度と看護必要度に関する横断調査を実施した。看護度と看護必要度の判定は、病棟の管理者（看護師長もしくは主任クラスに該当する者）あ

東北大学大学院 医学系研究科 医療管理学分野
著者連絡先：〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1

日本医療マネジメント学会雑誌 Vol.10, No.4, 2010

るいは調査日のリーダーナースによるピアレビューで評価した。

看護度は、「観察の程度」をA・B・Cの3段階に、「生活の自由度」をI・II・III・IVの4段階に分類し、これらを組み合わせた12分類で構成される(表1)。

看護必要度は、処置に関連する12項目とADLに関連する12項目から構成される(表2)。1996年に開発された看護必要度は改定されており、現在は「重症度・看護必要度」として活用されている。「重症度・看護必要度」は、「看護必要度 ver.3」にICUで使用されてきた「重要度に係る評価票」の項目を加えたものであり、必ずしもデータに裏付けられた指標とは言い切れない。そこで、本研究は「重症度・看護必要度」のもとになった「看護必要度 ver.3」を用いた。「看護必要度 ver.3」は急性期の入院患者の緻密なデータに基づき科学的に項目選定された尺度³⁾であり、また本研究の調査時期において「重症度・看護必要度」の一般病棟への適用に関する検証は十分でなく、当時「看護必要度 ver.3」が最新の尺度であったことがその理由である。看護必要度は処置とADLに関する項目の2軸評価であり、本研究は「看護必要度 ver.3」に準じ、処置に関する12項目の合計得点(12~28点)を「処置得点」、ADLに関する12項目の合計得点(12~37点)を「ADL得点」として算出した。そして「処置得点」および「ADL得点」のもとになる各12項目について内的整合性をクロンバッハの α 係数で確認した。

さらに、本研究では看護必要度を一元尺度として評価するために、尺度開発⁴⁾を参照し以下の方法で和得点を

求めた。具体的には、各項目の異なる点数配分を標準化するために各項目の点数をすべて0~1点に変換した上で処置得点(0~12点)とADL得点(0~12点)を算出し、そしてこれら2つの得点の偏差値をそれぞれに求め、その和を「合計得点」とした。

分析は、看護度別に看護必要度の「処置得点」、「ADL得点」、「合計得点」を算出し、「合計得点」をもとに看護度12分類の順位と係数を求めた。看護度12分類の順位を求める際には、看護度と看護必要度の関係についてスピアマンの順位相関係数を用いて評価した。また、係数を求める際には看護度別に「合計得点」分布の正規性を確認し、「合計得点」で最小値を示した群の平均値を基準とした。

本研究は、個人情報保護法ならびに疫学研究に関する倫理指針等を遵守するとともに、東北大学医学系研究科倫理委員会の承認を得て実施した。

表1 看護度

		観察の程度		
		A 常に観察が必要	B 1~2時間 ごとの観察 が必要	C 観察を継続 する必要は ない
生活の 自由 度	I 常に寝たまま	A-I	B-I	C-I
	II 自力でベッド 上で身体を起 こせる	A-II	B-II	C-II
	III 室内歩行が できる	A-III	B-III	C-III
	IV 日常生活に ほぼ自由が ない	A-IV	B-IV	C-IV

表2 看護必要度

処置に関する項目		ADLに関する項目	
手術	1 なし	2 手術前日	3 手術当日
退院予定	1 なし	2 あり	
床上安静の指示	1 なし	2 あり	
創傷処置	1 なし	2 あり	
指導(10分以上)	1 なし	2 あり	
蘇生術の施行	1 なし	2 あり	
血圧測定	1 0回	2 1~5回	3 6~10回
	4 11~20回	5 21回~	
時間尿測定	1 なし	2 あり	
呼吸ケア	1 なし	2 あり	
点滴ライン3本以上	1 なし	2 あり	
意志決定支援(10分以上)	1 なし	2 あり	
身体的な症状の訴え	1 なし	2 あり	
手を胸元まで持ち上げられる	1 できる	2 できない	
寝返り	1 できる	2 何かにつかまればできる	3 できない
起き上がり	1 できる	2 支えがあればできる	3 できない
座位保持	1 できる	2 一部介助が必要	3 できない
移乗	1 できる	2 見守り・一部介助が必要	3 できない
移乗方法	1 自立歩行	2 杖歩行	3 つたい歩き
	4 歩行者	5 車いす(自力走行)	6 車いす(介助走行)
	7 ストレッチャー	8 移動なし	
口腔清潔	1 できる	2 できない	
食事摂取	1 介助なし	2 一部介助	3 全介助
ズボン・パンツの着脱	1 介助なし	2 一部介助	3 全介助
他者への意思の伝達	1 できる	2 できる・できない時がある	3 できない
診療・療養上の指示が通じる	1 はい	2 いいえ	
危険行動	1 ない	2 ある	

(文献3より作成)

表3 看護度別の看護必要度の各得点

	n	(%)	看護必要度			mean±SD		
			処置得点 ^{a)}		ADL得点 ^{b)}		合計得点 ^{c)}	
A-I	149	(3.9)	18.4	± 2.4	30.1	± 6.7	136.0	± 13.5
A-II	40	(1.1)	16.4	± 2.3	24.1	± 6.3	118.9	± 15.6
A-III	36	(0.9)	15.4	± 1.6	15.9	± 3.8	100.4	± 10.0
A-IV	15	(0.4)	15.2	± 1.3	12.0	± 0.0	95.8	± 5.1
B-I	461	(12.1)	15.7	± 2.0	30.4	± 4.6	122.5	± 12.1
B-II	447	(11.7)	15.0	± 1.7	20.5	± 4.8	105.8	± 12.3
B-III	626	(16.4)	14.2	± 1.4	13.8	± 2.8	92.4	± 8.9
B-IV	312	(8.2)	14.2	± 1.3	12.3	± 1.0	90.4	± 7.8
C-I	164	(4.3)	13.8	± 1.3	30.1	± 3.7	111.5	± 8.9
C-II	324	(8.5)	13.8	± 1.0	20.1	± 5.3	98.0	± 9.3
C-III	419	(11.0)	13.9	± 1.0	13.9	± 2.6	90.9	± 6.8
C-IV	819	(21.5)	14.0	± 1.3	12.1	± 0.5	88.9	± 6.9

a) 処置に関する12項目の合計点数(12~28点)、 α 係数=0.76

b) ADLに関する12項目の合計点数(12~37点)、 α 係数=0.95

c) 各項目変換後の処置得点(0~12点)とADL得点(0~12点)それぞれの偏差値の和

2. 結果

調査対象となった25病棟は、平均在院日数17.3±7.8日、病床稼働率76.5±12.7%、内科系病棟が44.0%、外科系病棟が44.0%、混合病棟が8.0%、ICUが4.0%であった。

対象患者は、欠損データを除き、延べ3,812名であった。対象患者の平均年齢は66.8±16.9歳、主たる疾患名は上位から慢性腎不全、脳梗塞、肺炎、糖尿病、胃がん、膀胱がん、前立腺がん、大腸がん、急性心筋梗塞、肺がんなどの順であった。

看護必要度は、処置得点が14.5±1.8点、ADL得点が18.2±7.7点であり、合計得点は99.9±16.2点であった。看護度の12分類にみた看護必要度の各得点を表3に示す。

看護必要度と看護度の関係について検討した結果、看護必要度の「処置得点」と看護度の「観察の程度」で相関があり($r=0.43$, $p<0.05$)、看護必要度の「ADL得点」と看護度の「生活の自由度」で高い相関がみられた($r=0.85$, $p<0.05$)。

また、看護度の12分類を看護必要度の「合計得点」の高い順に並べると、A-I、B-I、A-II、C-I、B-II、A-III、C-II、A-IV、B-III、C-III、B-IV、C-IVの順となり、この順位で看護必要度と看護度の相関を求めた結果、高い相関が示された($r=0.81$, $p<0.05$)。

次に、「合計得点」で最小値を示したC-IVの値を基準とし、看護度12分類それぞれの係数「看護量調整係数」を算出した結果、A-I=1.5、B-I=1.4、A-II=1.3、C-I=1.3、B-II=1.2、A-III=1.1、C-II=1.1、A-IV=1.1、B-III=1.0、C-III=1.0、B-IV=1.0、C-IV=1.0と推計された(表4)。看護の必要量が最も高い場合(A-I)は、最も低い場合(B-III、C-III、B-IV、C-IV)に比べて1.5倍になることが示された。

表4 看護量調整係数

		観察の程度		
		A	B	C
生活の自由度	I	1.5	1.4	1.3
	II	1.3	1.2	1.1
	III	1.1	1.0	1.0
	IV	1.1	1.0	1.0

調整患者数 = 1.5 (A-I) + 1.4 (B-I) + 1.3 {(C-I) + (A-II)} + 1.2 (B-II) + 1.1 {(C-II) + (A-III) + (A-IV)} + 1.0 {(B-III) + (C-III) + (B-IV) + (C-IV)}

3. 考察

本研究は、患者ケアの必要量に見合う看護人員配置を検討するために必要な算定指標を開発することを目的に、看護度と看護必要度との関係から看護度別の「看護量調整係数」を提示した。

これまで看護度のみでの算定では看護要員の配置を実施するのは難しいといわれてきた²⁾。その理由の1つに、看護度は「観察の程度」と「生活の自立度」による組み合わせのため、A-IからC-IVまでの12分類間の重み付け、点数化が十分に検討されていないことが考えられる。看護度に関連した研究の多くは、12分類間の順位付け、もしくは類型化を示したものである。中には看護度の点数化に言及した研究も散見されるが、その根拠となるデータは看護業務時間に基づいており、最大6点(A-I)最小1点(C-IV)⁵⁾、あるいは最大9.7点(A-I)最小2.1点(C-IV)⁶⁾というこれらの結果は、本来、患者にとって必要とされる看護ニーズそのものを的確に捉えられていない。また、これらは単一病院、もしくは単一病棟に

よるデータのため、示された結果の一般化においても限界があった。

一方、看護必要度は入院患者へ提供されるべき看護の必要量を測定するツールの1つであり、尺度としての妥当性が確認されたものである³⁾。しかし、測定者の条件、測定時間・回数からすると簡便なものとはいいがたく¹⁾、算定項目や点数配分、データ判定の信頼性についての課題も少なからず残されている。また、看護必要度は改定されて現在は「重症度・看護必要度」として活用されているが、病棟間の適正人員配置を提示するまでには至っていない状況である。こうした点を踏まえて、本研究は看護必要度についていくつか検証を行った。看護必要度の算定項目は、「重症度・看護必要度」ではなく、データに基づき科学的に項目選定された「看護必要度 ver.3」を用いている。したがって算定項目の妥当性はすでに検証されているが、さらに本研究では算定項目の内的整合性について検証した。その結果、クロンバッハの α 係数は比較的高い値が示されたことから、今回用いた算定項目は尺度としての信頼性が確保されたものであると判断される。また、点数配分の妥当性については各項目の点数を標準化し分布の単位を揃えて「合計得点」を求めたことから、各項目の点数配分差は調整され影響はないものと考えられる。また、看護度と看護必要度のデータ判定について、本研究では個々の看護師による判定基準の違いを考慮し、ピアレビューによる評価とした。この方法により個々の看護師で判定基準が異なる可能性があったとしてもピアレビューによる合意のもとに判定されたデータであり、本研究で得られたデータの信頼性は確保されていると考える。

以上のことから、本研究で用いた看護必要度は尺度としての信頼性および妥当性が確認され、また看護度と看護必要度の判定、データの信頼性についても一定基準をクリアしたものであると判断される。そして、本研究はこの看護必要度というツールを用いて、患者特性に応じた看護ニーズの点数化を行い、看護度12分類の重み付け

を可能にした。すなわち、患者に提供された看護業務量ではなく、患者の看護ニーズを捉えることが可能な看護必要度を用いて算出された「看護量調整係数」から、入院患者の看護ニーズに見合う看護人員配置を提示できる可能性が示された。この「看護量調整係数」を用いることで、これまで看護度で評価してきた病棟も、看護の必要量を推計することが可能となり、看護の必要量に見合う客観的な人員配置が可能となりうると考える。その具体例について、仮想病棟（A病棟とB病棟）をもとに説明する（図1）。

この2つの病棟は、入院基本料10対1看護配置の施設基準をとっており、入院患者30人に対し看護師15人が配置されている。しかし、入院患者30人の内訳を看護度でみると、A病棟とB病棟では大きく異なる。そこで「看護量調整係数」を用いてそれぞれの調整患者数（表4）を計算した結果、A病棟では30.4人、B病棟では37.0人となる。

$$\begin{aligned} \text{A病棟の調整患者数} &= 1.1(3+1) + 1.0(4+4+8+10) \\ &= 30.4人 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{B病棟の調整患者数} &= 1.5(6) + 1.4(4) + 1.3(2+4) \\ &\quad + 1.2(2) + 1.1(2) + 1.0(10) \\ &= 37.0人 \end{aligned}$$

施設基準（10対1看護配置）を前提に、この調整患者数に見合う看護師必要数を計算すると、A病棟では看護師15.2人、B病棟では看護師18.5人となる。B病棟では現状の看護師配置数よりも3人の増員が必要となる。このように、これまでは患者の重症度などが考慮されず患者数対看護師数という比率で看護師が配置されていたが、この「看護量調整係数」を用いることにより、病棟患者の看護必要量に見合う看護人員配置が可能となりうることが示唆された。

今回、提示した「看護量調整係数」を実際の現場で活用するには、いくつかの点に留意する必要がある。

1つは、「看護量調整係数」は急性期病棟を対象としたデータをもとに算出されたものであり、小児、母性、精神病棟の対象者は含まれていないという点である。本研究の対象者属性は、ICU、ハイケア、急性期病棟における患者の状態に関する既存の報告⁷⁾⁸⁾と大差はみられなかった。ゆえに、「看護量調整係数」は小児、母性、精神病棟の患者を除いた急性期を担う病棟においては適応可能であると考えられる。今後、「看護量調整係数」が小児、母性、精神病棟において適応できるか否かについては検証する必要があるが、この「看護量調整係数」を用いることで、急性期病棟および施設間の比較はもちろんのこと、患者の看護必要量の年次変化など過去のデータとの比較が可能になると考える。

2つ目は、看護人員配置を検討する上で看護師の経験年数など個々の看護レベルを考慮する必要があるが、本

A病棟：患者30人、看護師15人(10対1看護配置基準)				
	A	B	C	調整患者数=1.1(3+1)+1.0(4+4+8+10) =30.4人 必要看護師数=15.2人
I				
II			3	
III		8	4	
IV	1	4	10	
B病棟：患者30人、看護師15人(10対1看護配置基準)				
	A	B	C	調整患者数=1.5(6)+1.4(4)+1.3(2+4) +1.2(2)+1.1(2)+1.0(10) =37.0人 必要看護師数=18.5人 (+3.5人増)
I	6	4	2	
II	4	2		
III	2			
IV			10	

図1 看護量調整係数を用いた看護人員配置の算定

研究では看護師個々の資質については検討していないという点である。本研究で提示した「看護量調整係数」による看護人員配置の算定は、ケアを提供する看護職員のレベルは一定であるということが前提にある。

結 語

本研究は、患者ケアの必要量に見合う看護人員配置を検討するために必要な算定指標を開発することを目的に、看護度と看護必要度の関係から「看護量調整係数」を提示した。「看護量調整係数」は、A-I=1.5、B-I=1.4、A-II=1.3、C-I=1.3、B-II=1.2、A-III=1.1、C-II=1.1、A-IV=1.1、B-III=1.0、C-III=1.0、B-IV=1.0、C-IV=1.0となる。この係数を用いることにより、急性期病棟の患者の看護必要量にあう看護人員配置の可能性が示唆された。

謝 辞

本調査にご協力頂きました施設の看護部長をはじめ看護師長、看護師の皆様にご心よりお礼申し上げます。本研究は平成18～20年度文部科学省科学研究費補助金 基盤研究B「人的資源に着目した患者安全の医療経済に関する研究(18390157) 代表研究者：濃沼信夫」の研究成果の一部をまとめたものである。また、本論文の一部は第9回日本医療マネジメント学会学術総会において発表した。

文 献

- 1) 平井さよ子、上泉和子、金井バック雅子 他：全国病院の看護必要度導入の準備状況に関する実態調査、看護 52(3)：39～44、2000
- 2) 松永保子、吉留厚子、波川京子 他：医療機関における看護要員の配置算定方法の選択および運営での困難、社会医学研究 23：39～45、2005
- 3) 看護必要度アセスメント項目評価基準検討委員会：看護必要度－看護サービスの新たな評価基準－(岩澤和子、筒井孝子監修)、日本看護協会出版会、2003
- 4) 村上宣寛：心理尺度のつくり方、北大路書房、2006
- 5) 松藤三千代、田村皎子、満留恵美子 他：看護の点数化に関する研究－直接ケア時間のクラスター分析による妥当性の検討－、看護管理第22回：71～74、1991
- 6) 西川美智子、藤田せつ子、林菜穂子 他：看護度と看護業務量の相関についての検討、看護管理第22回：68～71、1991
- 7) 筒井孝子、東野定律：重症度基準および看護必要度によるICU、ハイケア、一般病棟入室患者群の特徴－患者の看護の必要性の程度を評価する尺度の開発－、日本医療・病院管理学会誌 45(1)：37～48、2008
- 8) 筒井孝子：「看護必要度」の研究と応用 新しい看護管理システムのために、医療文化社、2003

ABSTRACT

Development of an indicator to estimate nursing staffing needs based on patients' care needs in acute care settings

Sayuri Kaneko, Nobuo Koinuma, Michiya Ito,

Tomoaki Ogata, Jimpei Misawa

Department of Health Administration and Policy, Tohoku University Graduate School of Medicine

The purpose of the present study is to develop indicators to estimate nursing staffing needs based on patients' care needs.

Data on the degrees of nursing needs and patients' classification was collected by a cross-sectional survey in October 2006, including 3,827 in-patients of 25 nursing units in 6 teaching hospitals. The patients' age was 66.8 ± 16.9 years and the length of hospital stay was 17.3 ± 7.8 days. In regard to the degree of nursing necessities, patients were classified under a nursing quantitative adjustment indicator, A-I=1.5, B-I=1.4, C-I=1.3, A-II=1.3, B-II=1.2, C-II=1.1, A-III=1.1, A-IV=1.1, B-III=1.0, C-III=1.0, B-IV=1.0, and C-IV=1.0. The number of patients with high care needs (A-I) were 1.5 times higher than those with low care needs (B-III, C-III, B-IV, C-IV).

Keywords : degrees of nursing need, patients' classification, nurse staffing

実例に沿った在宅医療と 展開のための基礎知識

仙台往診クリニック 院長 かわしま こういちろう
 東北大学医学部 臨床教授 川島 孝一郎

医者の不勉強

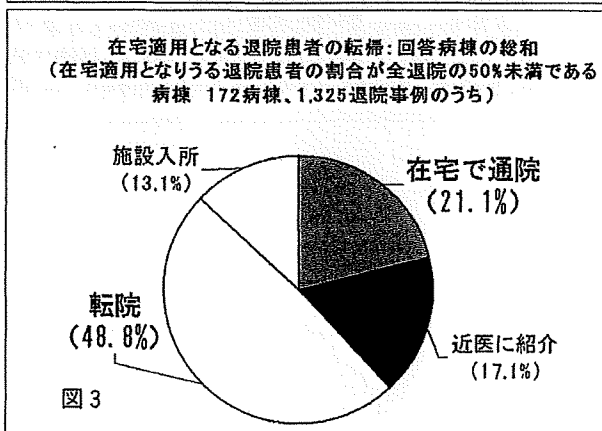
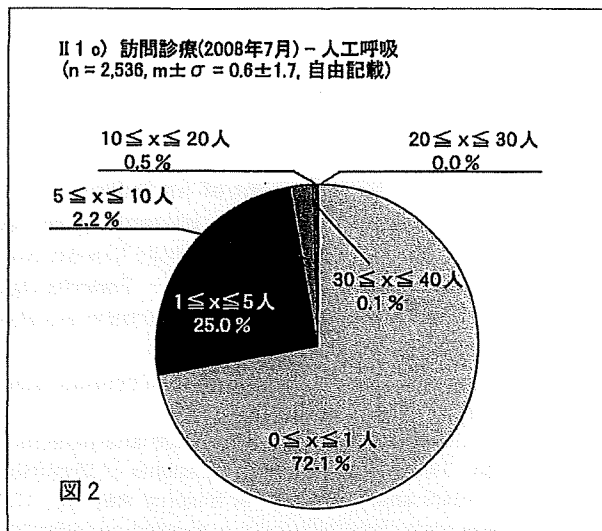
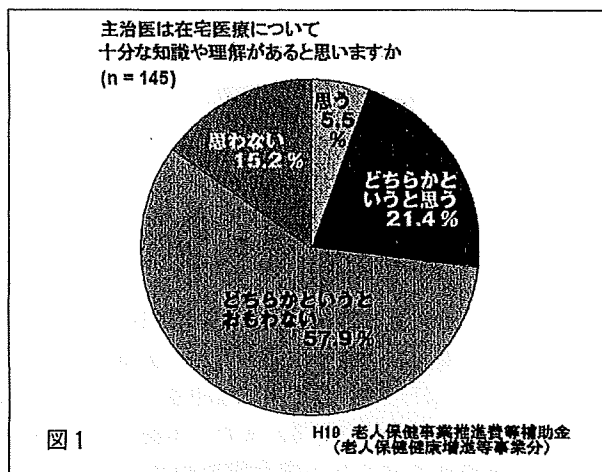
病院の医者は在宅医療について知っているのだろうか。

図1は全国811ヶ所の臨床研修指定病院に対して行ったアンケートの結果である。在宅医療をよく知っている医者は全体の25%に過ぎない。75%の医者は在宅での医療提供体制や介護のことなどほとんど知らないままに「ただ帰す」のだ。

図2は全国の在宅療養支援診療所の中で人工呼吸器を扱っている診療所の数である。アンケート結果だけでおよそ700ヶ所あった。他の調査を加えると約1000ヶ所近くの診療所は人工呼吸器管理ができるだろう。この事実を病院医は知っているのだろうか。知っていれば人工呼吸器をつけても在宅で十分に医療提供体制を構築できるはずである。知らない結果、病院の医者は「在宅医療の適応となる疾病・傷病による通院困難者」をどこに帰しているのだろうか。図3を見て欲しい。実に全体の半数をただ転院させているのである。

この頃モンスターパシエントなどと医者側から生活者に対しての手厳しい言葉が飛び出すのだが、それでも生活者の立場は低い。低姿勢にならざるを得ない生活者があえて医者をなじらなければならないのは『それ相当の理由がある』からだ。つまり、医者に落ち度があるのである。私から見ればほとんど医者側に問題があるとしか思えない。

医者は生活者の言葉に耳を傾け、自分の理由や理想を押し付けるのではなく、まず真に良好な医者-生活者関係を構築しなければならない。そのとき初めて生活者とともに歩む一人の人間として、やっとならぬ輪の中の仲間に入れてもらえるのだ。



支える医療とICF

2000年まではWHOはICD（国際疾病分類）による医療提供体制を推奨していた。ICDは身体機能の衰えをマイナス面から評価し低下した機能の改善を目論んだものである。図4のように健康体を100%とし身体機能を比較評価することによって、疾病・傷病による機能低下を標準化してゆくものである。

この評価は「治る人」には当てはまるだろう。しかしこれからの日本は「治らない人の集団社会」になる。以前のICDによる評価が機能不全を起こすのだ。この兆候はすでに発生している。治す医療の教育しか受けていない医者集団が25万人いる。治す医療に該当しない老人は診療拒否。がん末期の患者はがん難民。

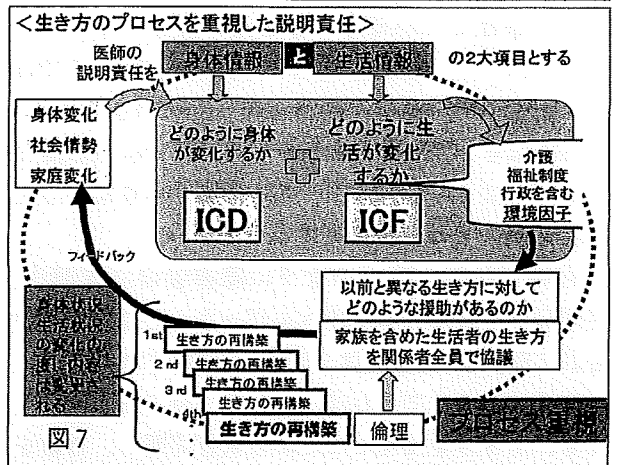
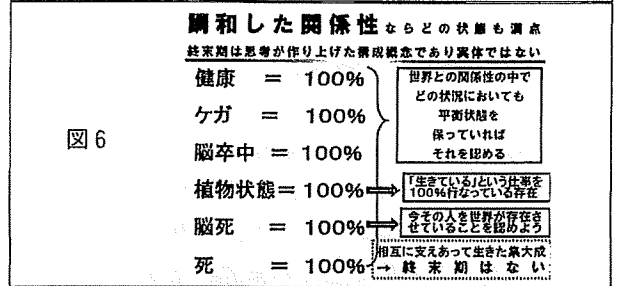
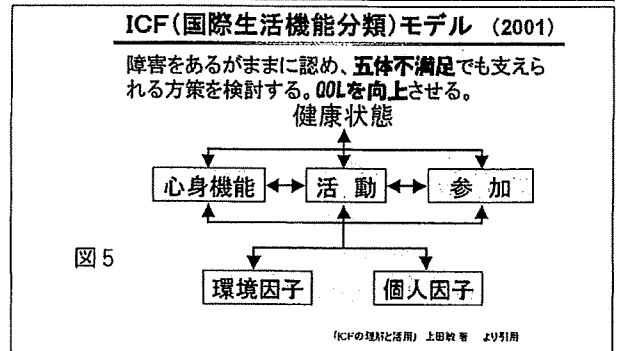
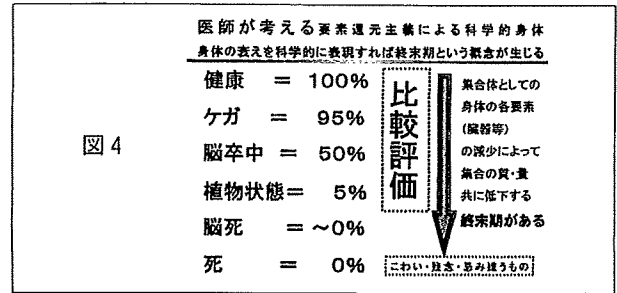
終末期は医療の対象ではないとして医療の中止を法制化しようとする。これらのすべては「治す医療」しか知らない医者が対象ではないと考えた患者を切り捨て始めた兆候なのだ。人間を比較評価しマイナス面が治せない場合の新たな対策を知らない医者の反応がこの事態を招いている。

その対策とはICF（国際生活機能分類）である²⁾（図5）。ICFは機能の低下を身体的評価のみならず、患者の置かれた環境・個人の資質・活動能力・社会参加等によって位置づけ、これらの改善によって総合的に「治らなくとも生きてゆける生活」を作り出すものである。治す医療から支える医療への転換を目論んでいるのだ。

その思想は図6に示すように、たとえどんなに身体機能が低下しても、周囲の状況とのバランスが保たれるような環境整備を行うことによって、総合的には変わらない100%の生き方を作り出すのである。五体不満足であっても誰しもが生きてゆくことが可能な社会の形成を目指している³⁾。

生き方の説明

医療に関して生活者はアマチュアである。医者はプロだ。アマチュアが安心して生きて行ける道筋を示すのがプロとしての医者の責任である。その第一は『説明責任』である。「生き方の説明」をしないまま単に病気の説明で十分と思っているのが医者ではないか。不十分な説明で「あなたが決定しなさい」とあたかも生活者に自己決定させたように仕向ける



のは不届き千万である。そんなことで決定されたりピン
 グウールなどまったく不完全な紙切れに過ぎない。

これからはICDに基づく病気の説明は勿論のこと、それ以上に病気によって変わってしまった身体と付き合いながら生きてゆく生活者の生き方とともに構築するために、ICFに沿った生活情報の提供を行ってゆくことが医者の重要な任務⁴⁾なのだ(図7)。

貴方の主治医は、(1) 生き方の説明を、(2) ともに考えて、(3) 介護・福祉の仲間といっしょに行動していますか？ していない医者は不勉強です。文句を言いましょう。

実際の生活：その1

図8のように現在仙台往診クリニックでは、筋萎縮性側索硬化症の女性の方が[独居+全身麻痺+人工呼吸器+胃瘻栄養]で生活しておられる。全国には20数名の方が同じように暮らしている。自立支援法によるホームヘルパーの派遣が大部分であるが、介護保険・全身性障害者等指名制介護助成・宮城県単独事業等を複数利用し24時間365日の独居生活を行っている。

仙台の訪問介護事業所の約20%は吸引が行える。図9はクリニックが連携している事業所数である。調剤薬局は24時間薬剤を届けてくれる。訪問歯科が充実しており仙台歯科医師会立の訪問専門の在宅療養支援歯科診療所がある。

実際の生活：その2

図10はミトコンドリア脳筋症という難病の13才男児のお話⁹⁾。急変して集中治療室に入院したが「脳死状態」となったのだった。お母さんが「生きられないのはよく分かっています。だからせめてこの世に存在している今、毎日添い寝をしてあげたい。」という。彼は脳死という特殊な状態なのではない。(1)単に重度の障害を持った男の子なのだ。であるなら、(2)障害をありのままに受け入れ認めてあげればよい。そして、(3)障害がありながら生活を維持できる方法を考えるのである。

利用したのは図11のように障害者自立支援法。月曜日から金曜日まではヘルパーさんと訪問看護で合計7.5時間、土曜日は9.5時間が確保された。

生活に帰るのであれば、たとえ一時であったとしても、生き方を支えるのだから気管切開し、胃瘻を増設して栄養を入れてゆく。ただし処理能力の衰えにしたがって注入量は減量する。ケア会議を開催し吸引指導を行い帰宅した。入浴サービスを利用し同級生も訪問してくれた。臨床的脳死状態判定後2ヶ月の在宅生活の後に息を引き取ったのである。

尊厳・QOL・終末期・延命治療・緩和・死ぬ権利

《尊厳》 尊厳は増えたり減ったりしない。不変・普遍である。だから「尊厳がない」という言い方は

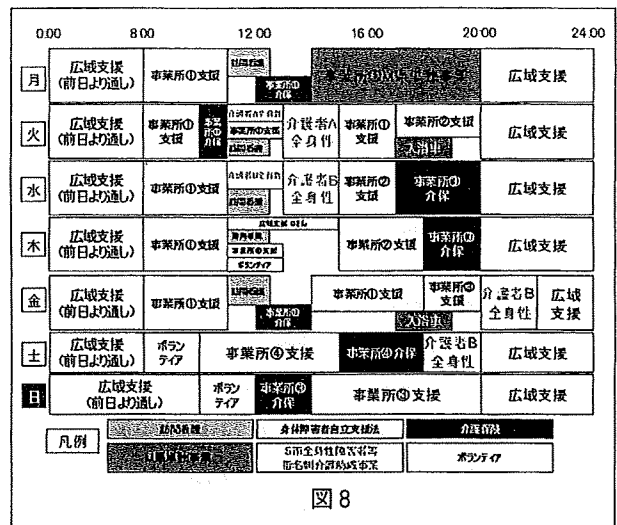


図8

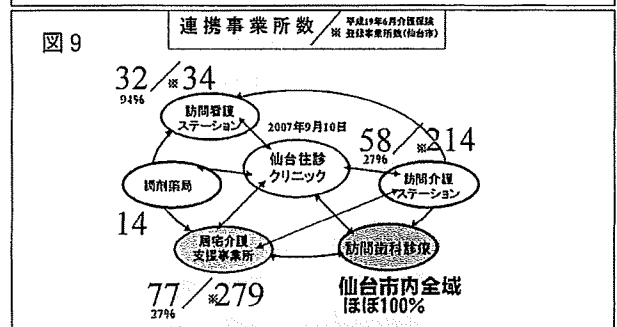


図9

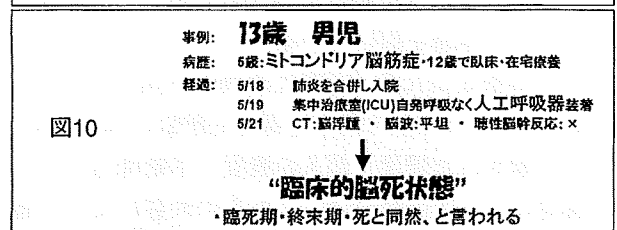


図10

在宅療養中に利用した介護・医療制度

- ・ 社会福祉事務所・障害者自立支援法 **190時間**
 - 身体障害者手帳(1級)
 - 養育手帳
 - 訪問看護ステーション(朝1.5h・夕1h)
 - 訪問介護サービス(月～金5h・土7h)
 - 訪問入浴サービス
- ・ 小児慢性特定疾患(神経・筋疾患)
- ・ 在宅療養支援診療所(呼吸器対応)

QOLを高め最期まで尊厳そのものだった。

図11

間違い。尊厳 (Sanctity) はそれ自体が尊厳そのもの。だから身体がどんなに変わっても「人は皆等しく尊厳そのもの」だ。では何が減ったように感じるのか。《QOL》 それは生活の質=QOLである。生き方に必要な生活そのものが低下したために尊厳がないように間違っして解釈するのである。上記その2の男児は最後の日まで尊厳そのものだった。どんなに身体が変化しても 図12のように、健康○、半身麻

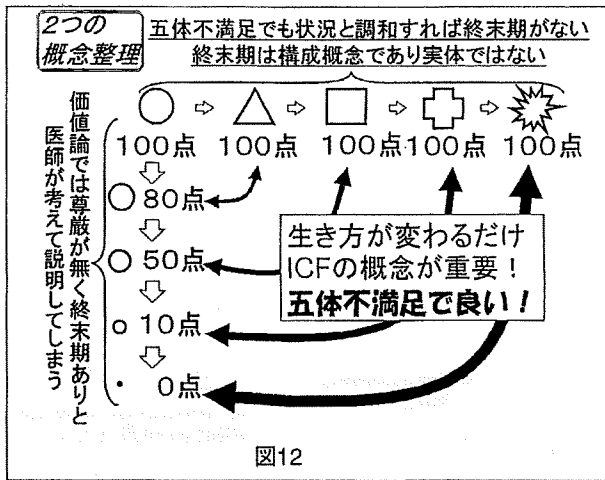


図12

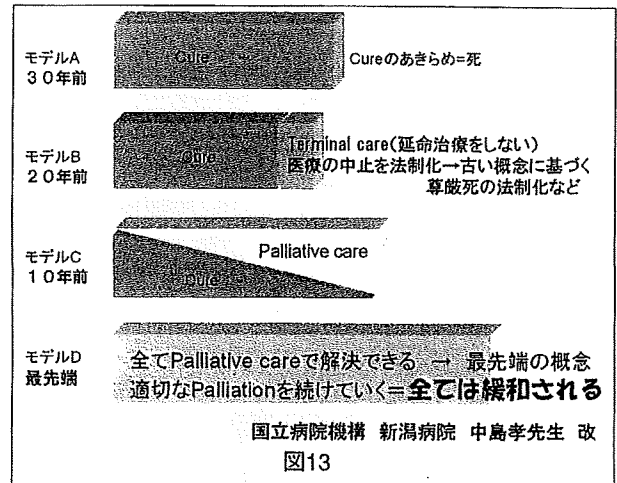
痺△、胃瘻栄養□、人工呼吸器装着◇、脳死☆となっても、生き方の形が異なるだけで皆 100点の生き方をすることが可能である。QOLを命の価値や人間らしさと表現するのは間違いなので注意して欲しい⁹⁾。

〈終末期〉 終末期という限定された時期はない。医者はしばしば終末期を決めろという。しかし上記の男児には終末期なんてなかった。図12のように五体不満足でも充実した生活を送るならば死の直前までも終末期はない。

〈延命治療〉 延命治療という確固たる実体はない。だから「人工呼吸器は延命治療」とは断定できない。実例を示そう。

健康な人間の呼吸は自分の胸郭を膨らませているだけである。なぜ空気が入ってくるのか？ それは大気圧によって強制的に入るのだ。大気圧は地球の引力が作り出している。物体である地球との共同作業が呼吸の本質なのだ。ならば同じように物体である人工呼吸器との共同作業も形を変えた普通の呼吸である。ものの見方によって延命治療のように見えることも、その治療を最期まで延命治療と考えなくともよいのである。

〈緩和医療〉 緩和医療が発達した。緩和医療を「死なせる医療」と勘違いしている人が大勢いる。勘違いしないで欲しい。緩和医療は、(1) 生きられる期間を短くしない。そのまま継続できるのだ。(2) その期間の中でつらいこと、苦しいこと、痛いことなどをつらくないようにできるのが緩和医療である。ちなみに現在はがんの痛みも 100%取ることが可能となった。現在の最先端の考えは「全ての治療は緩和の概念が含まれる」のだ¹⁰⁾。なぜなら私たちは「病気でつらいから治して！」と医者に行くだろう。治すということは緩和されることだから。



国立病院機構 新潟病院 中島孝先生 改 図13

図13はそれを示している。尊厳死の法制化を要求している人がいるがこれは 20年も前の古い認識による考えである。昔は苦しいのは人間らしさがない→尊厳がない→延命治療の中止→尊厳死と考えたのだろう。

しかし今は、苦しいのは生活の質が（不十分な緩和のために）低下している→決して尊厳が低下したのではない。人は尊厳そのものだ→ならば十分な緩和医療で生活の質を向上させよう→尊厳死ではなく『尊厳ある生』を暮らすのだ。という道筋である(図14)。人工呼吸器を中止する必要はない。脳波でかなりな意思表示がもうすぐ可能になる。

図15に終末期医療の考え方の骨子を示す。〈死ぬ権利〉はない⁸⁾。『権利という文字』にだまされるな。図16に示すように、私たちは、しばしば生きる権利があるなら死ぬ権利もあるだろうと思ってしまう。つまり、同じ土俵の上の両極端だと思いをしているのだ。しかしよく考えてみよう。権利を主張できるのは私たちが生きられる世界との関係性を保つことを土台に、関係性に立脚して「生きる権利」が行使される。

ところが死ぬ権利は、権利を生み出す土台となる「私たちと生きられる世界との関係性」そのものを

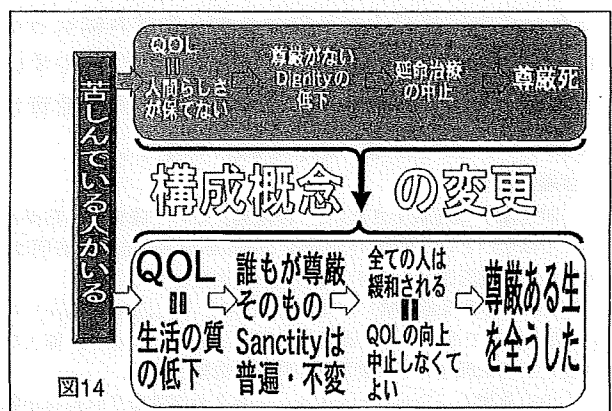
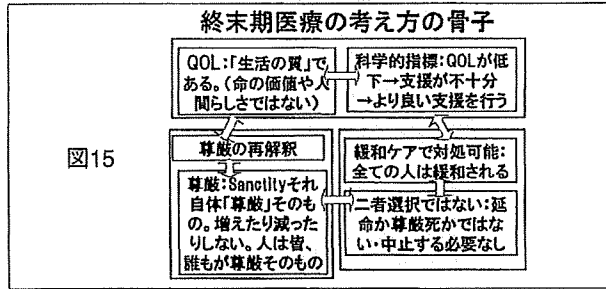


図14



破壊することだ。死んでしまえば関係自体が消滅する。死ぬ権利と言う文字は、あたかも権利があるかのように勘違いをさせてしまうが、操られてはならない。「死ぬ権利」の本当の意味は『権利の土台を破壊する』ということである。権利が生じる土台を破壊することは権利とはいえない。

在宅医療との共同作業

治す医療以上に支える医療の充実が安心を担保してくれる。現在の医者は、(1)説明が下手、(2)生活の実際を分かっていない、(3)生死に係わる用語の本質を知らない、(4)具体的な生き方を提示できないなど散々である。しかし我慢強くお付き合いしないわけにはいかないのだ。

仕方なく付き合うのではなく、ともに生きる大切さをひそかに作り上げる計画を練らなければならない。在宅医はその観点からは比較的とつきやすいだろう。支える医療を担う在宅医を皆さんで教育して欲しい。在宅医療の進展を図17に示す。

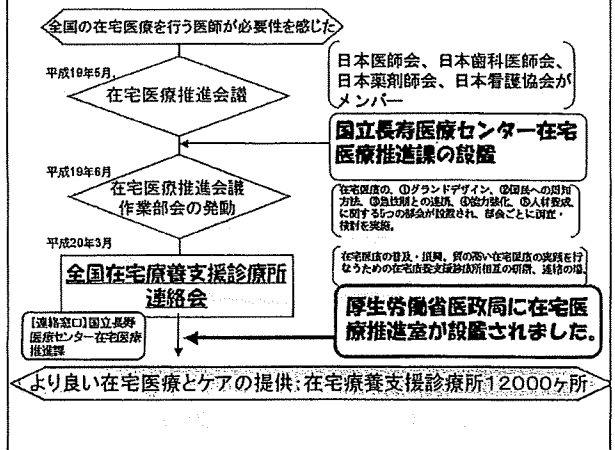
<共通の概念>

「終末期」は定義できない。「終末期」という特定の時期があるのではないというNIH (National Institute of Health) の表明は、今後の終末期医療のあり方に重要な議題を提供している。

WHO (世界保健機構) が定義するQOL (Quality of Life) は「生活の質」であり「命の価値・人間らしさ」ではない。個人の主観的な構成概念であり満足度の科学的指標となる。

生命の尊厳を「Sanctity of Life」と捉えれば生命それ自体が尊

図17 全国在宅療養支援診療所連絡会発足



厳である。評価できないのが尊厳である。生命の尊厳を「Dignity of Life」と捉えれば尊厳は高い・低い、ある・ないという比較論となり人を価値で判断する。したがって「尊厳」とはいかなるものかについての議論が今一度必要である。

一つの医療手技(人工呼吸療法等)が一方で延命治療と考えられながら他方では緩和に属するものとして、二重の意味を持つ。延命か尊厳死か、あるいは治療か緩和かという二項対立や二者選択ではない新たな道として、「広義の緩和ケア概念」が提供されている。

現時点の緩和医療は、適正に運用されれば全ての患者は緩和される。したがって、「つらいから中止する」必要はなく、十分な緩和を行い継続すること。

生命維持治療の差し控えと中止は異なる。

終末期医療の決定プロセスのあり方に関する検討会のガイドラインは、「決定に至るプロセス」が適正であるための見解。「意思決定させる」ことではない。

参考・引用文献

- 1) 川島孝一郎:重症高齢者等を支える在宅療養支援診療所の量的・質的整備計画事業,平成19年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金(老人保健健康増進等事業分),2008.3
- 2) 上田敏:ICFの理解と活用,きょうさせん,2007.11
- 3) 川島孝一郎:在宅医療のグランドデザイン,平成19年度長寿医療研究委託事業,分担研究,2008.2
- 4) 川島孝一郎:重症在宅医療を中心とした地域連携,地域医療連携実践ガイドブック,治療3月増刊号,南山堂,2008.3
- 5) 川島孝一郎:在宅緩和ケアのあり方とその普及に関する研究,厚生労働科学研究費補助金医療安全・医療技術評価総合研究事業分担報告書,pp21-22,2008.3
- 6) 中島孝:QOLと緩和ケアの奪還,現代思想,Vol.36-2 pp148-173,青土社,2008.2
- 7) 中島孝:難病におけるQOL研究の展開-QOL研究班の活動史とその意義,保健の科学,51(2),pp1-10,2009
- 8) 川島孝一郎:終末期の判断と終末期医療の方針決定,インターナショナルナースingleビュー,Vol.31 No.2, pp21-28,2008.4

Depletion of medullary serotonergic neurons in patients with multiple system atrophy who succumbed to sudden death

Mari Tada,^{1,2} Akiyoshi Kakita,^{1,3} Yasuko Toyoshima,¹ Osamu Onodera,⁴ Tetsutaro Ozawa,² Takashi Morita,⁵ Masatoyo Nishizawa² and Hitoshi Takahashi¹

1 Department of Pathology, Brain Research Institute, University of Niigata, Niigata, Japan

2 Department of Neurology, Brain Research Institute, University of Niigata, Niigata, Japan

3 Department of Pathology Neuroscience, Brain Research Institute, University of Niigata, Niigata, Japan

4 Department of Molecular Neuroscience, Brain Research Institute, University of Niigata, Niigata, Japan

5 Department of Pathology, Shinrakuen Hospital, Niigata, Japan

Correspondence to: Akiyoshi Kakita, MD, PhD,

Department of Pathology and the Resource Branch for Brain Disease Research CBBR,

Brain Research Institute, University of Niigata,

1-757 Asahimachi, Chuo-ku,

Niigata 951-8585, Japan

E-mail: kakita@bri.niigata-u.ac.jp

Multiple system atrophy (MSA) is a neurodegenerative disorder characterized by prominent autonomic failure with ataxia and/or parkinsonism. The leading cause of death in MSA is sudden death. We have shown that the early development of autonomic failure is an independent risk factor for sudden death. The depletion of sympathetic preganglionic neurons in the spinal intermediolateral cell column (IML) and its afferent medullary catecholaminergic and serotonergic neurons has been proposed to be partly responsible for autonomic failure in MSA. In this study, we investigated whether the depletion of neurons in any of these autonomic neuron groups contributes to sudden death in MSA. Out of 52 autopsy-proven patients with MSA, we selected 12 individuals who had died within 3.5 years after disease onset to define the accurate levels of slices and identify early neuropathological changes of autonomic nuclei in MSA. Four patients succumbed to sudden death and eight patients died through established causes. Serial 10 μ m sections were obtained from the 8th segment of the thoracic cord and the rostral medulla oblongata. Sections from the medulla oblongata were immunostained for tyrosine hydroxylase and tryptophan hydroxylase. The total cell number in the five sections was computed for comparison. Compared with the control, the MSA group showed a marked depletion of neurons in the IML (38.0 ± 7.1 versus 75.2 ± 7.6 cells, $P < 0.001$), tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons in the ventrolateral medulla (VLM) (17.4 ± 5.1 versus 72.8 ± 13.6 cells, $P < 0.01$) and tryptophan hydroxylase-immunoreactive neurons in the VLM (15.6 ± 9.2 versus 60.8 ± 17.0 cells, $P < 0.01$), nucleus raphe obscurus (19.3 ± 4.4 versus 75.3 ± 8.6 cells, $P < 0.001$), nucleus raphe pallidus (2.1 ± 2.7 versus 9.0 ± 3.4 cells, $P < 0.03$), and arcuate nucleus (0.4 ± 0.8 versus 2.3 ± 1.5 cells, $P < 0.05$). Moreover, in patients who succumbed to sudden death, when compared with patients who had established causes of death, we found a marked depletion of tryptophan hydroxylase-immunoreactive neurons in the VLM (7.3 ± 3.5 versus 21.8 ± 6.5 cells, $P < 0.02$) and nucleus raphe obscurus (15.0 ± 2.0 versus 22.5 ± 2.1 cells, $P < 0.01$). The results indicate that the spinal IML and medullary catecholaminergic and serotonergic systems are involved even in the early stages of MSA, and the dysfunction of the medullary serotonergic system regulating cardiovascular and respiratory systems could be responsible for sudden death in patients with MSA.

Received November 10, 2008. Revised March 26, 2009. Accepted March 27, 2009. Advance Access publication May 8, 2009

© The Author (2009). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. All rights reserved.

For Permissions, please email: journals.permissions@oxfordjournals.org

Keywords: multiple system atrophy; sudden death; medulla oblongata; serotonin; catecholamine

Abbreviations: IML = intermediolateral cell column; MSA = multiple system atrophy; TH = tyrosine hydroxylase; TrOH = tryptophan hydroxylase; VLM = ventrolateral medulla

Introduction

Multiple system atrophy (MSA) is a progressive and incurable neurodegenerative disorder characterized by prominent autonomic failure with ataxia and/or parkinsonism (Wenning *et al.*, 2004). The average disease duration is within 9 years (Watanabe *et al.*, 2002; Tada *et al.*, 2007; O'Sullivan *et al.*, 2008; Schrag *et al.*, 2008), which is shorter than that of idiopathic Parkinson's disease and hereditary ataxias (Klockgether *et al.*, 1998). The leading cause of death in patients with MSA is sudden death, which has been documented in over a quarter of patients with MSA, and frequently occurs during sleep (Papapetropoulos *et al.*, 2007; Tada *et al.*, 2007; Shimohata *et al.*, 2008). Sudden death can occur even in the early stages of MSA (Munschauer *et al.*, 1990). Although continuous positive airway pressure or tracheostomy has been proposed as a therapeutic approach to prevent the obstruction of the upper airway, it is still unclear whether these approaches are effective in preventing sudden death (Irrazo *et al.*, 2004; Shimohata *et al.*, 2006; Jin *et al.*, 2007; Tada *et al.*, 2007). The pathogenesis underlying the episode of MSA should be elucidated to help develop an appropriate therapeutic strategy for preventing sudden death.

Laryngeal stridor is an important and frequently observed clinical manifestation in MSA (Isozaki *et al.*, 1996). The obstruction of the upper airway due to impaired laryngeal function results in laryngeal stridor, and has been suggested to cause sudden death in patients with MSA. Sudden death, however, also occurs in patients who underwent tracheostomy to remove upper airway obstruction (Papapetropoulos *et al.*, 2007; Tada *et al.*, 2007; Shimohata *et al.*, 2008). Furthermore, we have shown that the presence of stridor is not a predictive factor for either sudden death or poor prognosis in patients with MSA (Tada *et al.*, 2007). These results indicate that the upper airway obstruction might not fully explain the mechanism of sudden death in patients with MSA.

Dysregulation of the autonomic function for the respiratory and cardiovascular systems is another hypothesis in the pathogenesis of sudden death. Patients with MSA exhibit impaired autonomic respiratory function, including central sleep apnea (Cormican *et al.*, 2004; Shimohata *et al.*, 2007), reduced chemosensitivity to hypoxia (Tsuda *et al.*, 2002) and dysrhythmic breathing (Shimohata *et al.*, 2007). In addition, autonomic cardiovascular dysregulation, including orthostatic hypotension, low RR variability and denervation supersensitivity of the vessels and heart, has been observed in patients with MSA (Sakakibara *et al.*, 2000; Deguchi *et al.*, 2004; Wenning *et al.*, 2004). Subclinical cardiovascular abnormalities have been observed even in the early stages of MSA (Sakakibara *et al.*, 2000). Pathologically, sympathetic ganglia and cardiac sympathetic nerves are well-preserved in MSA (Orimo *et al.*, 2008), and autonomic cardiovascular dysregulation may be caused by central rather than peripheral autonomic failure

(Deguchi *et al.*, 2004; Wenning *et al.*, 2004). Along with other researchers, we have demonstrated that the early development of autonomic failure is an independent risk factor for poor prognosis or sudden death in patients with MSA (Watanabe *et al.*, 2002; Tada *et al.*, 2007; O'Sullivan *et al.*, 2008). From these results, it is possible that the dysfunction of the central autonomic nervous system regulating the cardiovascular and respiratory systems might result in sudden death among patients with MSA.

Neuropathological investigations of MSA have shown widespread neuronal cell loss in the central autonomic nuclei, including neurons in the spinal intermediolateral cell column (IML) (Oppenheimer, 1980; Gray *et al.*, 1988; Sakajiri *et al.*, 1996; Benarroch, 1999), catecholaminergic neurons in the ventrolateral medulla (VLM) (Benarroch *et al.*, 1998, 2005) and serotonergic neurons in the nucleus raphe magnus, nucleus raphe obscurus, nucleus raphe pallidus and VLM (Benarroch *et al.*, 2004, 2005). These medullary autonomic neurons project to the neurons in the IML and mediate sympathetic autonomic function (Strack *et al.*, 1989). However, it is still unclear whether the depletion of these neurons is responsible for sudden death in patients with MSA. This study seeks to determine whether neuronal cell loss in any or both of these groups contribute to sudden death among patients with MSA. We evaluated the number of these autonomic neurons in patients suffering from MSA, and made a comparison between patients who succumbed to sudden death and those who died through established causes.

Materials and Methods

We reviewed the medical records of the 52 consecutive patients with pathologically confirmed MSA [31 male and 21 female: 33 patients with MSA with predominant cerebellar ataxia (MSA-C) and 19 patients with MSA with predominant parkinsonism (MSA-P) (Gilman *et al.*, 2008): age 66.6 ± 5.9 years] who were referred to the Brain Research Institute, University of Niigata, between 1970 and 2003. The relative predominance of the phenotype MSA-C over the MSA-P in this series was consistent with other large-scale clinical studies on the Japanese population (Watanabe *et al.*, 2002; Yabe *et al.*, 2006). Since the medulla oblongata of patients with long disease duration is severely atrophic, it was difficult to establish accurate medullary levels in the histological sections for quantification. Therefore, we retrieved 12 individuals (six male and six female: age 65.1 ± 5.9 years) in whom the disease duration was < 3.5 years, corresponding to half the median survival period for the patients with MSA in general (7.0 years, range 1–19 years) or less, i.e. those with short disease duration. The prognosis of our patients seems relatively poor in comparison with some clinical studies on MSA (Wenning *et al.*, 1994; Testa *et al.*, 1996; Watanabe *et al.*, 2002; O'Sullivan *et al.*, 2008; Schrag *et al.*, 2008). This may reflect a case

Table 1 Patient population

Case	Age/ sex	PMD (h)	Clinical phenotype	Initial manifestations	Autonomic manifestations	Disease duration (years)	Cause of death	Pathological diagnosis (phenotype)
Con 1 ^{a,b}	80/M	3.0	NA	NA	None	NA	Abdominal haemorrhage	Abdominal haemorrhage
Con 2 ^{a,b}	49/F	3.0	NA	NA	None	NA	Hepatic failure	Congenital myopathy
Con 3 ^{a,b}	76/M	3.0	NA	NA	None	NA	GI bleeding	Rhabdomyolysis
Con 4 ^a	57/F	2.0	NA	NA	None	NA	Pulmonary embolism	Dermatomyositis
Con 5 ^b	42/F	6.5	NA	NA	None	NA	Tetanus	Muscle necrosis
Con 6 ^b	70/F	4.0	NA	NA	None	NA	Cerebral embolism	Cerebral infarcts
SD 1 ^{a,b}	63/F	4.5	MSA-P	Parkinsonism	OH, ^c NB dyshidrosis	3.0	Sudden death	MSA (SND type)
SD 2 ^{a,b}	61/M	4.0	MSA-P	OH	OH, ^c NB, dyshidrosis	2.0	Sudden death	MSA (SND type)
SD 3 ^{a,b}	68/M	2.5	MSA-P	impotence	OH, ^c NB, impotence, dyshidrosis	3.0	Sudden death	MSA (SND type)
SD 4 ^b	68/F	3.0	MSA-P	OH	OH, NB	3.0	Sudden death	MSA (SND type)
Non-SD 1 ^a	69/M	3.0	MSA-C	Ataxia	None	2.0	GI bleeding	MSA (OPCA type)
Non-SD 2 ^{a,b}	70/F	5.0	MSA-C	Ataxia	OH, NB, dyshidrosis	2.5	Bronchopneumonia	MSA (SND = OPCA type)
Non-SD 3 ^{a,b}	71/M	16.0	MSA-P	Parkinsonism	NB	1.0	Bronchopneumonia	MSA (SND type)
Non-SD 4 ^{a,b}	65/F	40.0	MSA-P	Axial dystonia	None	3.0	Complete A-V blockade	MSA (SND type)
Non-SD 5 ^b	71/F	2.0	MSA-C	Ataxia	NB	3.0	Bronchopneumonia	MSA (OPCA type)
Non-SD 6 ^b	63/M	3.5	MSA-C	Ataxia	NB	3.5	Suffocation due to miswallowing	MSA (OPCA type)
Non-SD 7 ^b	50/M	na	MSA-C	NB	OH, NB, impotence, dyshidrosis	3.0	Malnutrition	MSA (OPCA type)
Non-SD 8	62/F	2.0	MSA-P	Parkinsonism	OH, NB, dyshidrosis	3.0	Bronchopneumonia	MSA (SND = OPCA type)

Con = control, SD = group of patients who succumbed to sudden death; non-SD = group of patients whose causes of death were established; PMD = post-mortem delay; na = not available; NA = non-applicable; OH = orthostatic hypotension, NB = neurogenic bladder; GI = gastrointestinal.

a Cases adopted for quantitative analyses of tyrosine or tryptophan hydroxylase-immunoreactive cells in the medulla oblongata.

b Cases adopted for quantitative analyses of neurons in the spinal IML.

c With recurrent syncope.

collection bias. The present study was conducted on autopsied patients only, who were examined over the past three decades.

A summary of the clinical characteristics of each subject is shown in Table 1. Among the 12 selected patients, we identified four (two male and two female; age 65.0 ± 3.6 years) who succumbed to sudden death. Sudden death was defined as death occurring suddenly and unexpectedly in patients who had been stable before the event (Groh *et al.*, 2008), and when the cause of death could not be clarified by clinical examinations and general autopsy. Although detailed gross- and histopathological-examinations were performed in all patients, we failed to find any evidence indicating possible causes of death, such as suffocation, dissecting aneurysm of the aorta, severe pneumonia, septicemia, acute myocardial infarction, pulmonary embolism and subarachnoid haemorrhage. We classified these patients as the SD (sudden death) group. The other eight patients (four male and four female; age 65.1 ± 7.1 years) were defined as the non-SD group. There was no significant inter-group difference in the age at onset, gender or disease duration. All the patients except one had been included in a previous clinical study (Tada *et al.*, 2007). We also identified nine patients (six male and three female; age 68.7 ± 5.1 years) who had died suddenly and unexpectedly, in whom the disease duration was over 3.5 years; however, we did not include them in the present study.

Quantitative analyses of the IML neurons were performed in 10 patients with MSA (five male and five female; age 65.0 ± 6.4 years) and five age-matched controls (two male and three female; age

63.4 ± 16.9 years). Similarly, quantitative analyses of the medullary autonomic nuclei were performed in seven patients with MSA (four male and three female; age 66.7 ± 3.8 years) and four age-matched controls (two male and two female; age 65.5 ± 14.9 years), as indicated in Table 1. All the subjects in the control group had no history of neurological symptoms and had well-established causes of death.

All brains and spinal cords were fixed in formalin. Tissue blocks from the frontal, temporal, parietal and occipital neocortices, basal ganglia, thalamus, amygdaloid nucleus, hippocampus, midbrain, pons, medulla oblongata and cerebellum were cut and subsequently embedded in paraffin. All the cases were assessed for neuronal and glial synuclein pathology using polyclonal rabbit antibody against γ -synuclein, and fulfilled the pathologic criteria for MSA (Trojanowski and Revesz, 2007). Sections of 4- μ m thickness stained with haematoxylin and eosin were used for the semi-quantitative analysis of neuronal cell loss in the striatonigral and olivopontocerebellar regions, using the method described previously (Ozawa *et al.*, 2004). The semi-quantitative analysis was carried out by one of the authors (M.T.), and reviewed by two other investigators (T.O. and A.K.) to ensure the consistency of evaluation.

For the quantitative analyses, 5-mm-thick transverse slices of the 8th segment of the thoracic cord and medulla oblongata at the level of the Olszewski and Baxter plate XIV (Olszewski and Baxter, 1982)

were prepared. The sections were embedded in paraffin, and serial 10 μm -thick sections were cut. Five sections, each separated by 100 μm , were subjected to Klüver–Barrera (K–B) staining. The other sets of five sections, each separated by 100 μm , were subjected to immunohistochemistry to identify catecholaminergic and serotonergic neurons in the medulla oblongata.

Paraffin-embedded sections of the medulla oblongata were immunostained using primary monoclonal antibodies against tyrosine hydroxylase (TH) (clone TH-16, Sigma, Saint Louis, MO, USA; 1:2000) and tryptophan, tyrosine, and phenylalanine hydroxylases (clone PH8, PharMingen, San Diego, CA, USA; 1:500). A monoclonal antibody against phosphorylated τ -synuclein (clone pSyn#64, Wako, Osaka, Japan; 1:10 000) was also used. As PH8 binds to tryptophan hydroxylase (TrOH), but not to TH in paraffin-embedded human tissue, it can be used to identify serotonergic neurons (Haan *et al.*, 1987). Tissue sections were pre-treated in a microwave oven for 18 min in a 10-mM citrate buffer (pH 6.0) for TH and with formic acid for phosphorylated τ -synuclein. Immunolabelling was detected using the avidin–biotin–peroxidase complex method (Vector, Burlingame, CA, USA), and visualized with diaminobenzidine/ H_2O_2 solution. Counterstaining was carried out with Mayer's haematoxylin.

An investigator, who was blinded to the clinical and neuropathological diagnosis, performed the cell counts.

The IML was defined as a triangular area of grey matter in accordance with the method described by Oppenheimer (1980). Neurons were identified by the presence of Nissl substance. The number of neurons with nuclei in the bilateral IML was counted, and the total number in the five sections was computed for comparison.

TH-immunoreactive (ir) cells in the VLM and TrOH-ir cells in the VLM, nucleus raphe obscurus, nucleus raphe pallidus and arcuate nucleus were also counted. These areas were identified on the basis of the atlas of Paxinos and Huang (1995). Only immunolabelled cells with nuclei were mapped and counted to avoid the duplication of single cells in the count. At the level of the medulla oblongata adopted in the study, TH-ir cells were subdivided into two groups according to their spatial relationship with the nucleus ambiguus. Although tyrosine hydroxylase does not allow the discrimination of epinephrine-synthesizing neurons from the norepinephrine neurons, most of the TH-ir neurons located ventrolaterally to the nucleus ambiguus were considered as epinephrine-synthesizing neurons, and were treated as the 'C1' group (Pearson *et al.*, 1990). Only the number of neurons observed in this region was counted. We counted TH- or TrOH-ir cells in medulla oblongata bilaterally, and the total number in the five sections was computed for comparison. To demonstrate the distribution patterns of the TH- or TrOH-ir cells, all the cells observed in both the right and left sides of medulla oblongata in the five sections were mapped for three cases in each group (SD and non-SD groups and control).

Data were analysed using SPSS version 11.5 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Cell numbers [mean \pm standard deviation (SD)] were compared between the control and patients with MSA, and between the MSA SD and non-SD groups. To compare the neurons in the IML and TH- or TrOH-ir cells in the VLM and nucleus raphe

obscurus, the Student's *t*-test was used; for TrOH-ir cells in the nucleus raphe pallidus and arcuate nucleus, the Mann–Whitney U-test was performed. The value of $P < 0.05$ was considered as significant.

Results

Neuropathological features

All the four SD-group patients exhibited the clinical phenotype of MSA-P with severe autonomic dysfunction. In the non-SD group, five patients exhibited MSA-C phenotype and three patients exhibited MSA-P phenotype (Gilman *et al.*, 2008). Two of them showed no autonomic symptoms during life (Table 1). Two patients in the SD group underwent tracheostomy.

All the four brains in the SD group exhibited striatonigral degeneration (SND) type, whereas in the non-SD group, four of the eight patients showed olivopontocerebellar atrophy (OPCA) type, two showed the SND type, and two were considered to have similarly severe pathology in both the systems (SND = OPCA type). In all the cases, regardless of the clinical and pathological phenotypes, many τ -synuclein-immunolabelled glial cytoplasmic inclusions were encountered in the medullary autonomic nuclei, and only a few were found in the IML (data not shown), consistent with the features of MSA.

In MSA, atrophy of various degrees in the IML was observed (Fig. 1A). There were significantly fewer neurons in the IML in the MSA group than in the control (38.0 ± 7.1 versus 75.2 ± 7.6 cells, $P < 0.001$) (Fig. 1B). This finding was common in all the patients with MSA, with a short disease duration. There was no significant difference in the number of IML neurons between the SD (33.8 ± 7.5 cells) and the non-SD group (40.8 ± 5.8 cells) (Fig. 1B).

Examples of the medullary sections adopted are shown in Fig. 2A.

TH-ir neurons were distributed in the intermediate reticular zone (IRT) (Fig. 2B and C), and the pattern was consistent with earlier descriptions (Paxinos *et al.*, 1990; Benarroch *et al.*, 1998). There were significantly fewer TH-ir neurons in the VLM in the MSA group than in the control (17.4 ± 5.1 versus 72.8 ± 13.6 cells, $P < 0.01$) (Fig. 2D). A marked loss of TH-ir neurons was also observed consistently in all patients with MSA, regardless of the age at death or post-mortem delay. There was no significant difference in the number of TH-ir neurons in the VLM between the SD and non-SD groups (14.7 ± 6.7 versus 19.5 ± 3.1 cells) (Fig. 2D).

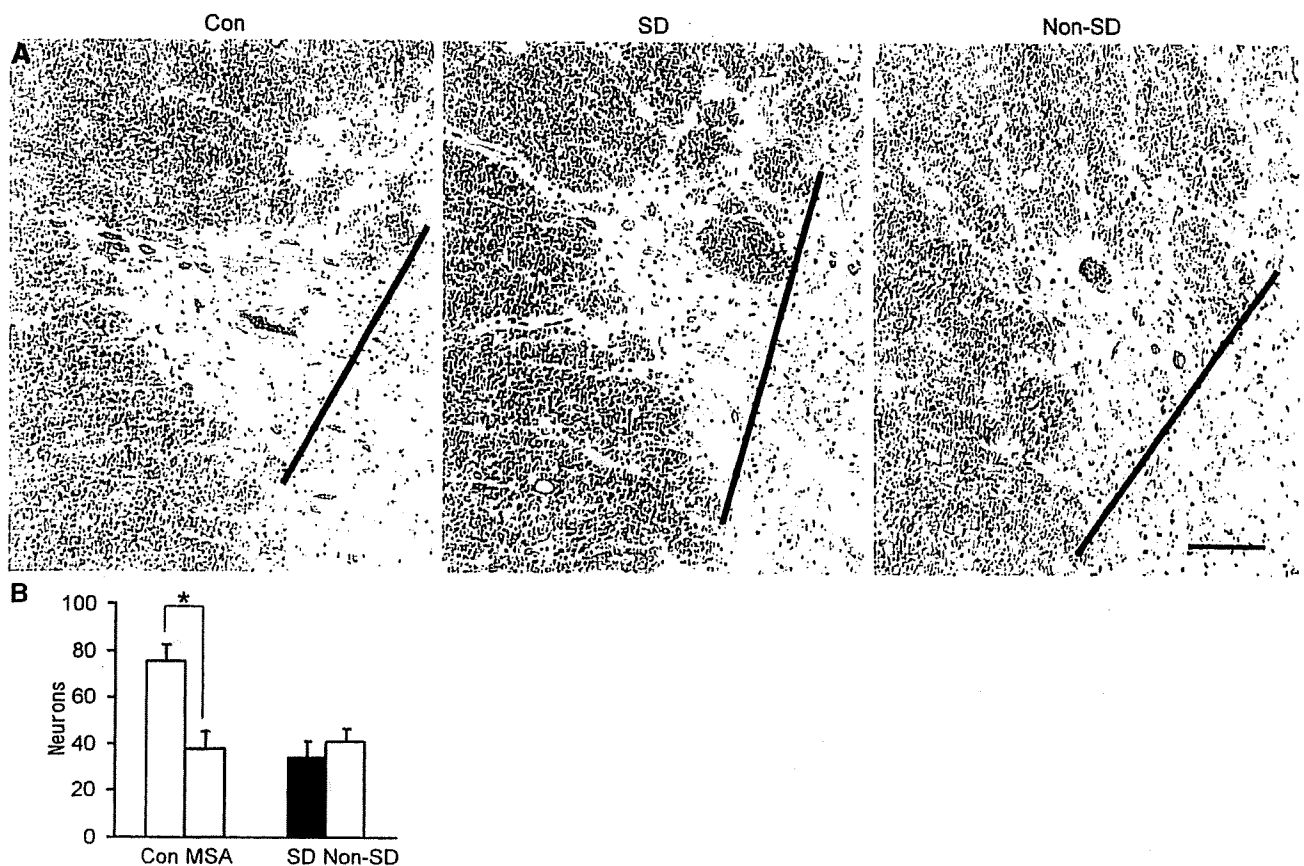


Figure 1 (A) Photomicrographs of representative sections of the IML at the 8th segment of the thoracic cord in the control (Con), SD group (SD: patients with MSA who succumbed to sudden death) and non-SD group (non-SD: patients with MSA whose causes of death were established). Each panel was taken from a histological section of patients listed as Con 6, SD 1 and non-SD 3 in Table 1. The lateral area of the grey matter separated by an oblique line is defined as the IML; Klüver–Barrera (K–B) stained; Bar = 100 μ m. (B) Mean (\pm SD) numbers of neurons in the IML on both sides. There is significant depletion in MSA compared with the control. * $P < 0.001$; $n =$ five for Con, ten for MSA, four for SD and six for non-SD.

Majority of the TrOH-ir neurons were identified at four locations, corresponding to the nucleus raphe obscurus, nucleus raphe pallidus, arcuate nucleus and VLM (Fig. 3A–C). There were significantly fewer TrOH-ir neurons in the VLM in the MSA group than in the control (15.6 ± 9.2 versus 60.8 ± 17.0 cells, $P < 0.01$), which was also observed in the nucleus raphe obscurus (19.3 ± 4.4 versus 75.3 ± 8.6 cells, $P < 0.001$) (Fig. 3D). Again, a marked loss of TrOH-ir neurons was also observed consistently in all patients with MSA, regardless of the age at death or post-mortem delay. Intriguingly, a comparison of the number of TrOH-ir neurons in the SD group with that in the non-SD group demonstrated a significant reduction in the former, both in the VLM (7.3 ± 3.5 versus 21.8 ± 6.5 cells, $P < 0.02$) and the nucleus raphe obscurus (15.0 ± 2.0 versus 22.5 ± 2.1 cells, $P < 0.01$) (Fig. 3D). Similarly, a marked reduction in the number of TrOH-ir neurons was observed in the MSA group compared with the control, both in the nucleus raphe pallidus (2.1 ± 2.7 versus 9.0 ± 3.4 cells, $P < 0.03$) and arcuate nucleus (0.4 ± 0.8 versus 2.3 ± 1.5 cells, $P < 0.05$) (Fig. 3D), although the TrOH-ir neurons in both the

nuclei were sparse. Because of the scarcity of TrOH-ir neurons in patients with MSA, it is difficult to draw a statistical significance between the SD and non-SD groups based on the numbers of the nucleus raphe pallidus and arcuate nucleus. However, there is a tendency that TrOH-ir neurons are more reduced in the SD group than in the non-SD group, both in the nucleus raphe pallidus (0.7 ± 0.6 versus 3.3 ± 3.3 cells) and arcuate nucleus (0 versus 0.8 ± 1.0 cells) (Fig. 3D).

Discussion

This study indicates a significant depletion of the serotonergic neurons in the VLM and nucleus raphe obscurus in patients with MSA who succumbed to sudden death, when compared with patients who died through well-established causes. On the contrary, neurons in the IML and the catecholaminergic neurons in the VLM are affected in close severity in both groups of patients with MSA. Although a depletion of medullary serotonergic neurons has already been reported in MSA (Benarroch *et al.*, 2004, 2005, 2007a), we have demonstrated that the depletion