

図1 病的老化と老年症候群 (井藤英喜原図)

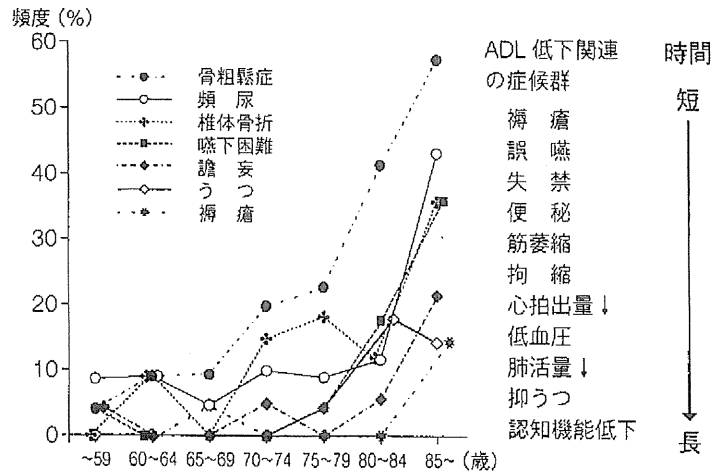


図2 後期高齢者で急増する徴候

間頻尿, 生活に支障のないもの忘れ, 坂道での息切れなど) と, 疾患や外傷によって症状が生じる病的老化に伴う症状があり, 高齢者ではその両者が重複している。病的老化によるもの, 合併症の症状として考えられるものに加え, 他臓器疾患への影響や, 社会的条件に影響されて出現してくる二次的な症状も含

まれる。

糖尿病を例に挙げると, 臓器障害をエンドポイントにした「糖尿病科」では, 合併症が起きれば専門診療科に任せることも多いはずである。しかし, 「老年内科」ではすべての症状に対応する(図1)。臓器別専門診療科と老年内科の違い, 老年内科の専門性は明らか

表1 死の数カ月～数日前の症状

- ・衰弱
- ・寝たきり
- ・全介助
- ・顔色不良(やつれ、青黒い)
- ・傾眠
- ・注意力障害(呼びかけに答える時間が短くなる)
- ・口を開けての呼びかけにも協力困難
- ・時間、場所の見当識障害
- ・食事、飲水減少(食べること、飲むことが嫌になる)
- ・経口薬物嚥下困難

表2 PVHスコアと老年症候群(n=190)

	あり	なし	有意差 P
嚥下障害	12.2±4.4	4.5±4.8	0.001
体重減少	6.9±4.1	4.4±5.0	0.012
振戦	9.1±6.5	4.4±4.7	0.003
筋固縮	9.2±4.8	4.5±4.9	0.023
幻覚	8.5±5.9	4.4±4.7	0.004
妄想	7.6±5.2	4.4±4.8	0.01
めまい	6.1±6.5	4.4±4.4	0.062
頻尿	8.0±5.8	3.8±4.2	<0.0001
尿失禁	7.5±5.1	4.3±4.8	0.002
歩行障害	6.7±5.1	4.2±4.7	0.003
つまずき	6.4±4.5	3.9±4.9	0.001
転倒	6.6±4.9	4.3±4.8	0.012

PVH: perivascular hyperintensity

(文献¹⁾より)

である。

もう1つの理解の仕方は、救急病態、慢性病態、廃用性病態、終末期病態という臨床の現場における時間軸による分類である。特に、施設や在宅の長期療養においては、廃用症候群の理解と対策が必要である(図2)。褥瘡や誤嚥、失禁は寝たきりになってすぐに、体圧や体位によって起きてくる。これに対し、筋萎縮、関節拘縮は月単位、認知機能低下は年にわたると器質的变化に繋がる。

終末期に共通に出現する症状は、一部が急性病態や廃用症候群と重なっているため(表1)、次第に症状が悪化していく中で(臨床経過の時間軸)出現してきた、といった情報が肝要であり、経験のある看護師の情報はきわめて役に立つ。

傾眠や見当識障害をはじめ、上記の病態は救急で頻繁に見られる。特に慢性病態でも電解質異常、肺炎などの感染症など、日常診療でありふれた原因であることも多い。治療により可逆的な病態であるかは常に念頭に置いて診療に当たらなくてはならない。

老年症候群の一元的な原因を追求する

精力低下、認知判断力の低下、うつ、筋力低下など加齢に伴う原因不明の症状の一部は、老化に伴うホルモン減少との関連が示唆されている。特に男性更年期障害や遅発性の男性ホルモン欠乏(LOH症候群)は注目されており、安全な介入についても臨床試験が始まっている。

一方、若年期に虚弱関連の症状を発症する病態にビンスワンガー型白質脳症があり、50歳代でも尿失禁、認知症、妄想、歩行障害、転倒、誤嚥が出現する。白質の非顕在性のラクナ梗塞や、循環障害は、30歳位から増加するが、個人差も大きい。この白質病変の定量的変化は老年症候群と広く関連する(表2)¹⁾。

この成績は、脳梗塞予防治療が、誤嚥性肺炎に対する予防効果を示した結果²⁾と一致するだけでなく、単一の治療が複数の老年症候群に対する予防的介入になる可能性を示唆するものである。

寝たきりの原因と対策

これまで述べたように、廃用症候群による老年症候群は、生活機能の低下も相俟って介護負担を増すことは明らかである。寝たきりの原因を明らかにすることは、古くて新しいテーマである。

寝たきりの原因は若年者では脳血管障害、85歳以上では認知症と骨・関節・筋肉疾患が主体となる。今後20年間では、65～75歳の人口は減少し、特に85歳以上の虚弱高齢者が増加する。ADLが低下する原因は地域では情報関連機能（認知機能、視力、聴力）の低下（2倍）、転倒（2倍）、うつ（2倍）、脳血管障害（5倍）であり、女性も2倍のリスクである。施設でも転倒と認知機能低下は寝たきりの危険因子であるが、性別では男性が高いリスクである。

地域における寝たきりの予防効果については、日本酒2合までの適度の飲酒、長寿教室参加でリスクが半減するとの結果が示されている。松林³⁾が香北町で示した成績では、「役割の付与」「住民が健康増進活動に参加」といった、個人が主体的に関わる重要性が指摘されている。活力度指標を用いて運動集団を縦断的に調査して7年目になるが、継続して週

に1回仲間と運動をしている集団では、7年間で日常生活活動度や運動機能にほとんど低下が見られない。この集団において、老年症候群（夜間頻尿、不眠、腰痛、視力低下）の経年的変化を観察すると、運動継続年数は、これらに予防的に働いていた。

運動は性ホルモンの分泌を増加させ（秋下ら）、認知症の予防にも有効であるとの成績が海外から示されている。栄養と運動というありふれた健康増進の方法にこそ、寝たきり予防の鍵があると考えられる。

おわりに

老年症候群は、老年医学、老年内科学の診断学のコアプログラムであり、そのスキルの巧拙が、標榜に向けた大きな要素と考えられる。具体的に1つずつの症候の複雑さと、奥行きの深さについて、次号以降の各論に注目していただきたい。

*文献

- 1) Sonohara K, et al : Geriatr Gerontol Int 8 : 93, 2008.
- 2) Yamaya M, et al : J Am Geriatr Soc 49 : 687, 2001.
- 3) 松林公蔵：高齢者の生活機能の総合的評価，鳥羽研二編，新興医学出版社，東京，2010，p7.

III. 臨床編

認知症の薬物治療 各論

服薬コンプライアンスとアドヒアランス

Drug compliance and adherence

鳥羽研二

Key words : コンプライアンス, アドヒアランス, 手段的日常生活活動(IADL), 服薬支援, 服薬介護負担

はじめに

本年度は認知症診療にとって、新薬が3種類認可され、薬の使い分けが課題になっている。疾患の特性から「きちんと飲んでもらえているか？ 飲み忘れの人はどうするか？ 中断する理由と対策は？」など、薬の種類による薬効以前の問題が重要であることは、臨床の現場で実感されてきた。

しかしながら、慢性疾患でありながら、これまで長期の服薬継続に関する我が国のデータは、大きく取り上げられていない。今回この問題を海外の成績と著者らの成績の一部を紹介し、今後の研究の一助としたい。

1. 服薬遵守の意味

コンプライアンスとは服薬遵守であり、処方された薬を指示どおりに服用しているかどうかで判定される。医療関係者からの視点で、〇〇のためコンプライアンスが悪く、処方された薬の半数が余っているなどという表現で使われる。

アドヒアランスも服薬遵守と訳される。しかし処方された薬をきちんと服用する患者の視点が重視される。両者は通常ほぼ同一と見なされているが、薬剤によっては乖離がありうる。

アドヒアランス良好でコンプライアンスが悪

い例として、睡眠薬、鎮痛剤など過剰に依存してしまう例がある。厳密には決められた量に反するのでアドヒアランスも良好とはいえないが、薬剤の服薬態度と結果という、患者と医療関係者双方の視点の相違という観点からは、乖離と考えたい。

進行した認知症では、アドヒアランスの低下は明らかであり、コンプライアンスのみが問題になる。この場合、患者以外の服薬補助者が鍵を握る。

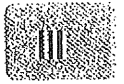
コンプライアンスに及ぼす社会的要因として、勤務、介護補助者、介護保険サービスなども影響する。

2. 認知症患者の服薬能力：生活機能評価の視点から

FAST分類によるアルツハイマー型認知症の重症度分類には、服薬遵守の項目はない。柄澤式「老人知能の臨床的判定基準」には、中等度異常の具体的表示に「金銭管理や適正な服薬に他人の援助が必要」と記されているが¹⁾、軽度でもどの程度の割合で服薬遵守機能が失われるかについての記載はない。

服薬遵守機能は、手段的ADL(IADL)の項目に含まれる。手段的ADLは独居維持機能でもある。

Kenji Toba: The Center for Comprehensive Care and Research on Memory Disorders, National Center for Geriatrics and Gerontology 国立長寿医療研究センター



臨床編

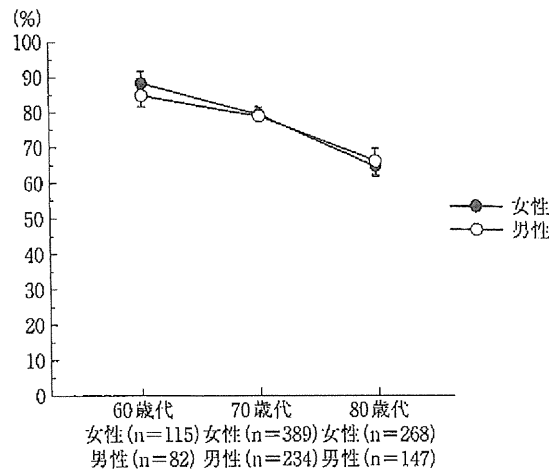


図1 服薬管理の自立率

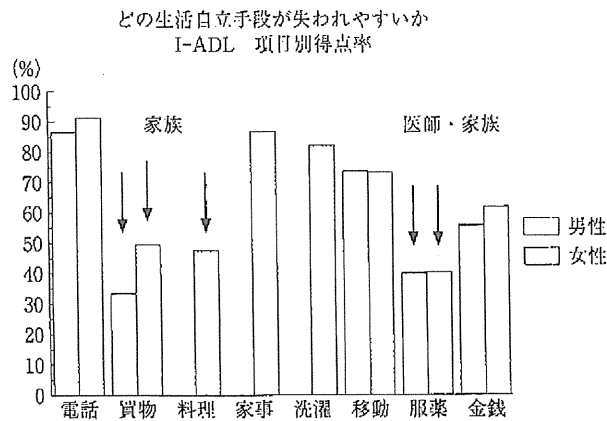


図2 認知症患者の服薬自己管理能力を含む手段的ADLの自立率

手段的ADLの8つの項目について、外来非認知症高齢者の自立、依存を調査した²⁾。70歳代では90%が自立していたのに対し、80歳代では80%に低下した。電話、金銭管理、家事、洗濯などは、80歳代まで加齢による機能低下はなく、1970年代に比べ、テクノロジーの進歩によって自立機能の変化が起こっていると考えられる。一方、買い物、料理、服薬管理は60歳代に比べ、70歳代から低下が始まり、80歳代では70%しか自立していない(図1)。

初期認知症患者(平均MMSE 19.6)においては、60%の患者が服薬介助となっている³⁾(図2)。塩見らは、服薬理解能力管理スケールを開発したが、その中で、服薬要介助となるのは

HDSR 20点であることを示し⁴⁾、著者らの成績と一致している。これらの成績は、薬物アドヒアランスは80歳以降低下し、認知症患者は初期から半数以上が低下していると考えられる。一方、薬物コンプライアンスの加齢に伴う成績は、非認知症外来では加齢によって低下せず⁵⁾、服薬管理の工夫や服薬支援の家族の存在が示唆される。

3. 認知症患者における服薬コンプライアンス・アドヒアランス最近の成績

a. 使用記録からの分析

オランダの薬物療法記録保存システムで、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬について6カ

月の短期服薬継続率と、3年間の長期服薬継続率の結果が報告されている。3,369人の患者において、6カ月で30.8%の患者が中止、3年目では59%が中止に至っている⁶⁾。薬剤別では、リバスチグミンがガランタミンに比べ、早期に治療中止に陥る率が高かったとしている。

アメリカの保険請求の記録からの分析では⁷⁾、80±8.25歳のアルツハイマー患者3,091人のうち、6カ月の間、指示した薬の8割以上を服薬できた患者の割合は、58%にすぎなかった。服薬アドヒアランスを低下させる要因として、意外にも85歳以上が1.4倍アドヒアランスが高かった。しかし、介護職の服薬補助や遵守補助手段(電話、お薬カレンダーなど)は要因分析の項目になく、これらの要因の影響が考えられる。

b. 医療機関における研究

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、長期服薬率が低いことが臨床問題となっており、これまでの調査で海外でも^{8,9)}、我が国でも¹⁰⁾、1年間で約1/3以上が服薬中止となっている。これらに関しては、十分な要因分析はできていないが、身体合併症では、副作用である消化器症状が上位にランクされている。

全米16のアルツハイマー病専門医療センターに通院中の611人を2年間追跡して、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のアドヒアランスを前向きに調査した研究が発表された。年間の脱落率は12.7%と低率であり、このうち中止が9.2%、薬物変更が3.6%であった。変更の原因では、薬効不十分(交絡因子を含めた危険率(adjusted hazard ratio: HR(a))=6.9(95% CI 3.08-15.49))、認知機能低下(HR(a)=4.1)、身体合併症入院(HR(a)=2.33)、不安(HR(a)=2.08)であった。中止の原因では、周辺症状入院(HR(a)=9.14)、身体合併症入院(HR(a)=4.23)と、入院によるものが上位で、相互作用を避けるべく行われたと考えられる抗コリン剤の投与(HR(a)=4.26)が続き、体重減少(HR(a)=3.77)となっている¹¹⁾。専門センターでは極めてコンプライアンスが高い結果が得られた。

我が国では、著者らは、杏林大学もの忘れセンターに通院中の認知症患者608人を調査し、

1年以上の服薬状況を観察できた408人を分析したところ、88.7%の継続率を得ている。中止理由では半数以上が消化器症状、1/4が精神症状であった¹²⁾。内外の認知症専門医療センターの成績は奇しくも一致し、十分な説明やきめ細かい症状のフォローによって、従来¹³⁾の2倍以上の薬物コンプライアンスを実現している。また身体合併症としての消化器症状や、周辺症状への工夫の余地が残されている。

c. 薬剤間の比較

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が複数利用できるようになり、これらのコンプライアンスの比較研究も複数みられる。

5,622人の使用記録からみた1年継続率では、ガランタミン54%、ドネベジル46%、リバスチグミン40%と、あまり意味のある差は認められていない¹⁴⁾。

複数の医療機関で行われた後ろ向き研究では、299人の患者における投与可能継続週数の比較でドネベジル70.3週、ガランタミン56.7週、リバスチグミン56.1週、メマンチン52.1週で、これらにはログランクテストで有意(p=0.017)であった¹⁴⁾。

これらのデータから、コンプライアンスの差異には、副作用出現率の重要性を指摘することもできるが、いずれにせよ、作用副作用をフォローして、効果のある例に継続処方できる医療機関の機能も問われている。

d. 一包化、お薬カレンダーは無効

教科書的には、一包化、お薬カレンダー、確認電話などが良いとされている。

著者らは、認知症患者の服薬コンプライアンスに、一包化、お薬カレンダーの利用の有無の影響を調べた。家族の支援は75.6%にみられた。お薬カレンダーや薬箱の使用が自己工夫では多く、家族も37%がお薬カレンダーか類する工夫をし、16%は飲み終えるまで確認していた。一包化、お薬カレンダーは残念ながらコンプライアンスには利用、未利用で全く差がなく、無効であった。

唯一コンプライアンスを上げる方法は、‘飲み終えるまで確認すること’であった¹⁵⁾。家族

においては、服薬介護負担が今後の重要な視点になる。

介護保険や健康保険においても大きな問題をはらんでおり、支援体制の構築などが求められる。

e. 服薬完全介助の症例に関するコンプライアンス

今回中等症以上の認知症に認可された薬剤もある。これらは、アドヒアランスは期待できない。介護保険施設6施設(療養型2施設, 老人保健施設2施設, 特別養護老人ホーム2施設)における患者合計413人の服薬困難例に関する高橋らの調査がある¹⁶⁾。これによれば、平均2.9薬剤が投与されていたが、服薬方法の工夫で服薬可能な割合は11.4%、剤形の工夫で服薬可能

なものは6.8%、介助困難は14.5%にのぼった。新しい剤形の工夫が求められる分野であり、非薬物療法との効能比較において、薬剤の中止してよい時期を明らかにすることも課題である。

おわりに

薬のコンプライアンスを上げるため、家族は涙ぐましい努力をしている。粉末は味噌汁やスープに溶く、勤務に合わせて夜1回の投与にする、デイサービスの日に確実に服薬完了をお願いするなどである。

坐薬、貼付剤などの工夫とともに、医療機関、研究者も体系だったコンプライアンス改善の研究を進める必要がある。



臨床編

■ 文 献

- 1) 柄澤昭秀：行動評価による老人知能の臨床的判定基準。老年期痴呆 3: 81-85, 1989.
- 2) 鳥羽研二ほか：孤独死をどう防ぐか？ 高齢者の低下しやすい機能—独居高齢者の特徴—高齢者総合的機能評価を用いた解析。第28回日本医学会総会シンポジウム, 高齢者の孤独死の予防になにが必要か, 2011.
- 3) 鳥羽研二：認知症高齢者の早期発見 臨床的観点から。日老医誌 44: 305-307, 2007.
- 4) 塩見利明ほか：服薬管理スケール(RCS)の作成。日老医誌 34: 209-214, 1997.
- 5) 秋下雅弘ほか：高齢者の服薬状況及び副作用に関する検討。日老医誌 32: 178-182, 1994.
- 6) Kroger E, et: Discontinuation of cholinesterase inhibitor treatment and determinants thereof in the Netherlands: A retrospective cohort study. Drugs Aging 27: 663-675, 2010.
- 7) Borah B, et al: Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving oral therapy. Curr Med Res Opin 26: 1957-1965, 2010.
- 8) Abughosh SM, Kogut SJ: Comparison of persistence rates of acetylcholine-esterase inhibitors in a state Medicaid program. Patient Prefer Adherence 2: 79-85, 2008.
- 9) Carøe TK, Moe C: Adverse events causing discontinuation of donepezil for Alzheimer's dementia. Ugeskr Laeger 171(50): 3690-3693, 2009.
- 10) 本間 昭：アルツハイマー型認知症患者のADLに対するドネペジル塩酸塩の効果および中止例の予後(アリセプト®特別調査)。Geriatr Med 47(8): 1047-1059, 2009.
- 11) Gardette V, et al: Predictive factors of discontinuation and switch of cholinesterase inhibitors in community-dwelling patients with Alzheimer's disease: a 2-year prospective, multicentre, cohort study. CNS Drugs 24: 431-442, 2010.
- 12) 内田博子ほか：認知症患者における塩酸ドネペジル長期服薬率に対する制酸剤併用効果の検討。日本老年医学会総会 2010.
- 13) Herrmann N, et al: Persistence with cholinesterase inhibitor therapy for dementia: an observational administrative health database study. Drugs Aging 26: 403-407, 2009.
- 14) Sicras-Mainar A, et al: Retrospective comparative analysis of antedementia medication persistence patterns in Spanish Alzheimer's disease patients treated with donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine. Rev Neurol 43: 449-453, 2006.
- 15) 江口 泰ほか：認知症患者に対する、家族の服薬支援の定量化と服薬コンプライアンスに対する影響の解析。日本老年医学会総会 2007.
- 16) 高橋 泰ほか：高齢者施設における服薬状況調査。病院薬学 21: 531-540, 1996.

はじめに

Introduction



鳥羽 研二

Kenji TOBA

国立長寿医療研究センター

老年医学研究・高齢者医療の最近の変化はめざましく、また速い。

これは、今後激増する75歳以上の高齢者に対して根本的な危機感を基盤にしていることはいうまでもない。40年前150人であった100歳高齢者が、300倍にも増加した原因は何か、長寿の秘訣も明らかにされつつある。老化は遺伝子レベル、細胞レベル、臓器レベル、個体レベルで知識体系がなされてきたが、個体の監視機関はミトコンドリアであったり、腸内細菌叢であったり、大脳であったりという新しい知見が発見されてきている。

現在、300万人以上の認知症は、予備軍を含めると1,000万人の時代を今後20年以内には確実に迎えることになる。さらに20年後には中国の認知症が1億人の時代を迎え、認知症は疾患から社会問題へ、社会問題から地球規模の課題へと変化するであろう。疾患に対する取組みは医薬品から医療工学、生活補助機器へと需要が拡大し、ついには都市や社会制度の変革を通じて、価値観などの意識改革を社会に求めてゆくであろう。

本特集では、これらの認識の入り口に歴史的な変化を踏まえた、あるべき将来像を国立長寿医療研究センター大島伸一総長に書いていただき、最先端の老化研究を皮切りに、老年症候群と類似概念の整理とメカニズム、揺れる認知症の仮説と直近の治療方策、虚弱と転倒、歯科と栄養、ロボット工学、災害医療、在宅医療、終末期の課題、高齢化社会の街づくりまで、盛りだくさんではあるが、喫緊の課題を網羅した。最後に、高齢者医療と研究の有機的な融合の名作として、現代養生訓を佐々木英忠先生に特別寄稿していただいた。

本特集が、このようなダイナミックな変革期にふさわしい1冊になれば、望外な幸せである。

軽度認知症患者の口腔状況と口腔管理方法の構築への試み

角 保徳¹⁾²⁾ 小澤 総喜²⁾ 道脇 幸博³⁾ 鷺見 幸彦⁴⁾ 鳥羽 研二⁵⁾

要約 目的：誤嚥性肺炎の予防や QOL の維持の観点から、認知症患者の口腔管理を行うことは極めて重要な課題である。しかし、軽度認知症患者の口腔内状態や口腔ケアの状況などについては十分に明確にされていない。軽度認知症患者の口腔内の状態、口腔ケア実施状況の調査および口腔ケア指導による効果について検討し、口腔管理方法を構築することを目的に検討を行った。**方法：**対象者は、当院神経内科に通院している軽度のアルツハイマー型認知症患者 10 名 (66~85 歳) である。方法は、口腔清掃、義歯についてアンケート調査および口腔内診査を行った後に、本人と介助者に口腔衛生指導を行い、通院日に合わせ①初診時、②約 3 カ月後、③約 6 カ月後の合計 3 回、口腔清掃状態の変化、清掃方法の理解度の変化を調査した。**結果：**軽度認知症患者に口腔衛生指導を行ったものの、歯垢指数、歯肉炎指数ともに経時的に有意な改善は認めなかった。アンケート調査結果では患者の認識には大きな経時的な変化はなかった。**結論：**軽度認知症患者においても本人による口腔管理は困難なため、認知症発症前の中年期からの口腔管理の習慣化に加えて、認知症発症初期からの家族による口腔管理の導入と早期からの歯科医療担当者による介入により口腔環境を維持・改善していくことが必要と考える。

Key words：口腔ケア、軽度認知症、口腔管理

(日老医誌 2012; 49: 90-98)

緒 言

わが国は超高齢社会を迎え、要介護高齢者数は増加の一途をたどっている。高齢者は身体的、環境的にも精神疾患に罹患しやすく、なかでも認知症は社会的にも大きな関心が寄せられている。在宅高齢者 (65 歳以上) の認知症の有病率は厚生労働省の推計によると 2005 年の時点でおおよそ 7.6% とされ、全国でおおよそ 189 万人になると考えられている¹⁾。高齢社会が進行するにつれて有病者率はさらに増加し 2020 年には 292 万人に達すると推測され、加えて、高齢になるにつれて認知症有病率は上昇し 85 歳以上では 27.3% になると報告されている²⁾。

継続的な口腔ケアは、誤嚥性肺炎の予防^{3)~6)}だけでなく、要介護高齢者の栄養維持⁷⁾に有用であることが報告

され、多くの病院や施設などで口腔ケアの普及への取り組みがなされている。特別養護老人ホーム入所者あるいは地域高齢者の基礎疾患についての調査では、認知症は脳血管障害に次いで 2 番目に多い疾患であったことから⁸⁾⁹⁾、認知症患者への口腔ケアの取り組みは重要である。さらに、認知機能の低下した高齢者は、口腔内の問題を自ら訴えることは少なく、日常的に介護を行っている家族や介護者でさえもその変化に気がつくことは困難である。それゆえ、歯科医療職の介入を本人や家族、介護者からの要請に基づいて行う場合、適切な時期に効果的な介入が行えない可能性がある。

認知症患者の口腔管理や口腔ケアに関連する報告として、新井ら¹⁰⁾は認知症患者では、歯磨き自立度、義歯管理能力が認知症の重症化により有意に低下すると報告し、植松ら¹¹⁾は要支援・要介護 1 の在宅介護サービス利用者を対象に、口腔ケアの自立度の変化を調査した結果、認知症高齢者の口腔ケアの自立度が低下したことから、専門家による早期介入の必要性について報告している。また、山田¹²⁾は認知症の生活への多大な影響を考慮すると、認知症の初期から口腔ケアの自立度は低下するため、早期介入により認知症高齢者の口腔セルフケアを引き出しながら、不十分な点を補完する口腔ケアを実施し、歯の保存・義歯調整・管理による咀嚼機能の保持に向けた

1) Y. Sumi: 独立行政法人国立長寿医療研究センター歯科口腔先進医療開発センター歯科口腔先端診療開発部

2) Y. Sumi, N. Ozawa: 同 先端診療部歯科口腔外科

3) Y. Michiwaki: 武蔵野赤十字病院特殊歯科・口腔外科

4) Y. Washimi: 独立行政法人国立長寿医療研究センター脳機能診療部

5) K. Toba: 独立行政法人国立長寿医療研究センター病院

受付日: 2011. 4. 26, 採用日: 2011. 9. 22

表 1 対象患者の内訳

NO	年齢	性別	病名	MMSE	教育年数
1	85	女性	アルツハイマー型認知症	18	9
2	75	女性	アルツハイマー型認知症	19	9
3	75	男性	アルツハイマー型認知症	20	16
4	74	女性	アルツハイマー型認知症	24	11
5	84	女性	アルツハイマー型認知症	23	12
6	81	女性	アルツハイマー型認知症	21	11
7	66	女性	アルツハイマー型認知症	21	9
8	77	女性	アルツハイマー型認知症	21	8
9	84	男性	アルツハイマー型認知症	19	16
10	76	女性	アルツハイマー型認知症	22	8

取り組みが重要であると述べている。このように認知症の初期の段階からの口腔ケア介入の重要性が述べられているが、これまで軽度認知症患者の口腔内状態や口腔管理習慣の状況、口腔ケア介入の効果や問題点などについては十分に明確にされていない。

重症化した認知症患者では患者本人による口腔管理が実施不可能であるのみならず、協力が得られないために適切な口腔ケアを行うことができないことが多い。そのため、重症化した認知症患者の多くは、う蝕や歯周病が進行しているにもかかわらず、適切に治療できないために口腔内環境は悪い。一方、軽度認知症患者に適切な口腔管理方法を習慣化させることにより、認知症が進行してもその習慣を継続することが期待できる可能性がある。認知症の症状が進行していない早期の段階から継続的に口腔管理の指導を行うことで、認知症が進行しても良好な口腔内環境を維持できるのではないかという仮説の下、本研究を行った。

本研究の目的は、軽度認知症患者における口腔内の状態、口腔ケア実施状況の調査および口腔管理の指導による経時的効果について検討し、口腔管理方法を模索することである。

研究方法

1. 対象者

認知症患者を対象に診療を行っている国立長寿医療研究センター病院もの忘れ外来を受診し軽度認知症と診断された患者のうち、神経内科の医師により本研究の対象となりうると判断された患者に研究の主旨を説明し、本人および家族から研究に同意の得られた10名（平均年齢は77.7±5.9歳、男性2名、女性8名）である。対象者は全例NINCDS-ADDAの診断基準¹³⁾を満たした軽度のProbableアルツハイマー型認知症で、認知機能検査(Mini-Mental State Examination, 以下MMSE¹⁴⁾)で

は平均20.8±1.9であった(表1)。対象者のADLは良好で日常生活上、介助を必要とすることはなかったが、受診時は家族が必ず付き添っていた。

2. 研究方法

口腔清掃、義歯についてアンケート調査を行い、その後口腔内診査を行った。これらの調査の後に、本人および付き添いの家族に口腔内の現状の説明を行い、標準化された口腔ケア手法である口腔ケアシステム¹⁵⁾による口腔清掃および義歯の取り扱いの指導を行った。これらの指導は、その場で本人に清掃を行ってもらいながら家族にも指導し、清掃回数は毎食後あるいは可能ならば毎食後と寝る前に清掃するようにと、もの忘れ外来診察日に合わせて、①初診時、②約3カ月後、③約6カ月後の合計3回、1回約30分指導し、実際の口腔清掃方法の巧緻性を観察した。加えて、口腔管理を目的に定期的な歯科受診を勧めた。

3. 調査項目

口腔衛生状態は、歯垢指数(the Turesky modification of Quigley and Hein Methodの評価基準¹⁶⁾)、歯肉炎指数(Löe-Silness gingival indexの評価基準¹⁷⁾)および義歯の清掃度を視診にて評価した。歯牙の状態、嚥下機能(改訂水飲みテスト Modified Water Swallowing Test, 以下MWST¹⁸⁾)、うがい機能¹⁹⁾および義歯の適合性を評価した。経時的な変化を評価するために、①初診時、②約3カ月後(2回目)、③約6カ月後(3回目)の合計3回、歯科医師により上記評価項目を調査した。また、指導後の自宅での口腔管理の現状や問題点などについては、再診時に家族から聞き取り調査した。

アンケート調査は、口腔の清掃と義歯について二つに分けて行った(表2, 3)。アンケートは付き添いの家族の確認のもと、患者本人あるいは付き添いの家族が記入した。また、アンケートも経時的な変化を調査した。

表4 歯牙の状態とMWST, うがい機能テスト

対象者	現在歯数 (本)	未処置歯数 (本)	処置歯数 (本)	喪失歯数 (本)	MWST (点)	うがい機能テスト (点)
1	1	0	1	27	5	1
2	14	0	7	14	5	1
3	0	0	0	28	5	1
4	13	1	12	15	5	1
5	9	0	0	19	5	1
6	13	8	5	15	5	1
7	28	0	4	0	5	1
8	20	3	4	8	5	1
9	11	7	4	17	5	2
10	18	2	6	10	5	1
平均	12.7	2.1	4.3	15.3	5.0	1.1

表5 口腔清掃についてのアンケート結果

		初診時	2回目	3回目
1 口腔清掃の回数	1日1回程度	3	4	2
	1日2回	5	3	6
	殆ど磨かない	0	1	0
2 口腔清掃を自分で行うか	自分でする	8	8	8
3 口腔清掃後の確認・仕上げ清掃	してもらわない	8	7	7
	してもらう	0	1	1
4 清掃の自発性	自ら進んで行う	8	7	7
	自発性はない	0	1	1
5 舌の清掃	清掃しない	6	3	3
	清掃する	2	5	4
	頻回行う(1回以上/日)	0	0	1
6 口腔清掃は重要だと思うか	とても思う	1	0	1
	思う	7	7	6
	あまり思わない	0	1	2
7 口腔清掃はどれくらいできているか	良くできる	1	1	0
	できる	3	4	6
	あまりできない	4	3	2
8 口腔清掃の指導を受けたことがあるか	ある	1		
	ない	7		
(2回目以降) 前回の指導を覚えているか	覚えている		3	4
	覚えていない		5	4
9 歯科への受診状況 (2回目以降)	症状があるときだけ受診する	8		
	治療のため受診した		1	1
	定期的を受診するようにした 受診していない		4 3	4 3

できる」あるいは「できる」と回答したのは4名で、「あまりできない」と回答したのは4名であった。しかし、3回目には6名が「できる」と回答し、2名は「あまりできない」と回答した。質問8の口腔清掃の指導を受けたことがあるかの質問には、7名が「ない」と回答した。

2回目以降は前回の指導内容を覚えているかという質問であったが、3回目に「覚えている」と回答したのは4名であった。質問9の歯科への受診状況では、初診時は全員「症状があるときだけ受診する」と回答した。2回目以降の回答では、「定期的に受診するようにした」と回

表6 義歯についてのアンケート結果

		初診時	2回目	3回目
1 義歯の適応状態	あっている	4 (5)	5	5
	あっていない	1 (0)	0	0
2 義歯の清掃回数	1日に1回程度	4	2	1
	1日2回	1	3	3
	1日3回以上	0		1
3 義歯の清掃の重要性	重要	5	5	5
	重要でない	0	0	0
4 義歯の清掃はどの程度できるか	よくできる	0	2	0
	できる	5 (0)	3	4
	あまりできない	0 (5)	0	1
5 義歯の清掃を誰が行っているか	自分	5	5	5
	自分以外	0	0	0
6 義歯をいつ外すか	就寝時	3	4	4
	はずさない	2	1	1
7 義歯の着脱は自分で行うか	ほぼ自分でする	5	5	5
8 義歯の取り扱いの説明を受けたことがあるか	ある	1		
	ない	4		
(2回目以降) 説明を覚えているか	よく覚えている		3	1
	覚えている		1	2
	覚えていない		1	2

() 内は歯科医師からみた状況

答したのは4名であった。しかし、定期的な清掃を希望して歯科診療所に受診しても、歯科治療を行う疾患がないと認知症のために意思疎通が不十分であるために歯科診療所から定期的な受診は必要ないと言われ、定期的な受診ができないケースもあった。

家族に口腔管理が改善できない理由を聞いたところ、患者は客観的に一見健康高齢者であり、認知症であるという自己認識も乏しいために、患者の主観では自身で十分清掃しているという認識であり、患者自身の尊厳の維持のため家族が口腔清掃を指示しにくく、患者の口腔内を家族が見ることに患者自身に抵抗があるとの意見が多かった。

4. アンケート結果 (義歯について) (表6)

質問1では義歯の適合状態を患者の主観で回答を得た。初診時には4名は「あっている」と回答し、1名は「あっていない」と回答したが、歯科医師による評価では、適合は全員良好であった。質問2の義歯の清掃回数は、経時的に増加傾向を示した。質問3の義歯の清掃の重要性については、全員が重要だと認識していた。質問4の義歯の清掃はどの程度できているかの質問では、患者の主観では全員が「できる」と回答したが、歯科医師による客観的評価ではできていなかった。質問5の義歯の清掃を誰が行っているかの質問では、全員が自分で

行っていた。質問6の義歯をいつ外すかの質問では、外さないものも認められた。質問7の義歯の着脱は自分で行うかという質問では、全員が「ほぼ自分でする」と回答した。質問8の義歯の取り扱いの説明を受けたことがあるかとの質問では、「ある」と回答したのは、1名だけだった。2回目以降の義歯の取り扱いの指導内容を覚えているかの質問では、3回目に「良く覚えている」あるいは「覚えている」と回答したのは3名で、「覚えていない」と回答したのは2名であった。

考 察

我が国の人口に占める高齢者の割合は増加し、2015年には4人に1人が65歳以上の高齢者になると予測され、世界に類を見ない超高齢社会を迎えようとしている。高齢社会を迎え保健・医療・福祉をめぐる環境は、急速に変革しようとしている。高齢者の口腔管理に対する取り組みはQOLの維持とも関わりが深く、高齢者歯科医療に対する取り組みが今後より一層必要となり、歯科界の抱える課題の一つとなっている。高齢者医療の中でも認知症の占める重要性は高まりつつあり、認知症患者の口腔管理は重要な課題である。

軽度認知症高齢者の場合、自分で口腔管理が困難となっているにもかかわらず、ADLがそれなりに保たれ

ていることが多いので見逃されることも多い。う蝕、歯周炎等が進行し、本人からの歯痛などの訴えにより、初めて口腔管理の自立が困難になっていることが認識される症例も少なくない。このような症例では、口腔管理の支援や介助が、本人の拒否などによりスムーズに行えず難渋することが多い。認知症が重症化すると、多数歯う蝕や義歯の不適合、含嗽困難などを生じるのみならず、歯科治療に協力を得ることができず、口腔環境は悪化の一途をたどる。口腔環境の悪化防止には口腔ケアが重要だが、認知症患者の理解を得ることは難しく、歯科治療のみならず、口腔ケアでさえ拒否されて苦慮することが多い。このような背景の下、本研究では軽度認知症患者における口腔内の状態、口腔ケア実施状況の調査および口腔ケア指導による経時的効果について検討した。

1. 口腔衛生状態の経時変化について

口腔衛生指導を行ったにもかかわらず、歯垢指数と歯肉炎指数は経時的に有意な改善を認めず、逆に悪化した患者も見られた。清掃方法の評価では、改善された1名を除きその他の患者では清掃方法を覚えておらず、巧緻度の向上もみられなかった。指導した直後でも患者の理解力が低下しているために適切な清掃はできないことから、軽度とはいえ認知症患者自身による口腔管理には限界があり、清掃後の確認と仕上げ清掃が必要であることが推測された。認知症を発症していない高齢者でも現状では十分な口腔衛生状態を保っていないことを考慮すると、認知症発症前の中年期からの口腔管理の習慣化に加えて、認知症発症初期からの家族や介護者による介入が必要であると考えられた。

2. 歯牙の状態とMWST、うがい機能テストについて

歯牙の状態は、平成17年度歯科疾患実態調査²⁰⁾と比較して、本報告の対象者は現在歯数、未処置歯数がやや多い傾向にあり、処置歯数、欠損歯数がやや少ない傾向にあった。欠損歯があり義歯が必要と考えられた患者9名のうち、使用していない患者が1名いたが、全例義歯を所持しており、適切に歯科治療を受けていることが分かる。機能検査では、MWSTは全例5点、うがい機能テストも1名が2点だったが、その他の患者は1点であり、嚥下障害や口腔機能障害は認めなかった。本調査における軽度認知症患者では、嚥下や含嗽は可能で口腔機能も比較的良好と考えられた。

3. アンケート結果（口腔の清掃）について

口腔衛生指導を行ったにもかかわらず、口腔清掃回数や清掃方法の経時的変化はほとんど認められなかった。初診時の指導の際に、毎食後と寝る前に口腔清掃するよう指導したが、指導のとおり実施する患者はおらず、

口腔管理の重要性は十分伝わらなかった。対象患者数が少ないため一概には言えないが、このようにアンケート全体の傾向として、経時的な変化は少なく、患者本人を指導、教育して口腔ケアを行っても、口腔環境を維持、改善するのは困難と考えられた。

歯科への受診状況では、初診時は全員「症状があるときだけ受診する」と回答したが、2回目以降の回答では、「定期的を受診するようにした」と4名が回答し、この点では指導の効果が現れたと考える。しかし、定期的な清掃を希望して歯科診療所を受診しても歯科治療を行う疾患がないと、認知症のために意思疎通が不十分となるために歯科診療所から定期的な受診の必要はないと言われ、定期的な受診ができないケースもあった。このように、患者本人だけでなく、歯科医師側にも問題があることが示唆された。

4. アンケート結果（義歯について）について

口腔の清掃のアンケートと同様に経時的には大きな変化はなかった。義歯の清掃および着脱は全員患者自身が行い、主観的には清掃が出来ると認識しているが、歯科医師の客観的評価では十分な清掃は出来ていないことが判明した。デンチャーブラークと咽頭細菌叢には関連があることが報告されており²¹⁾、誤嚥性肺炎予防の観点からも義歯の清掃は重要である。そのため、適切な義歯の清掃は重要であることを説明したところ、指導内容について覚えていたのは半数程度であった。

高齢者における咀嚼能力は身体のみならず精神活動、さらに生活機能にまで広く関わるということが報告され²²⁾²³⁾、顎位の安定は嚥下機能に影響を与えることも報告されており²⁴⁾、適切な義歯の使用による咀嚼能力の維持、顎位の安定は重要と考える。従って、可能な限り義歯の使用を続けるべきであることを本人、家族に説明したが、患者本人が義歯を装着しない場合は、家族が患者に義歯を装着することに抵抗があるという意見が聞かれた。誤嚥性肺炎予防の観点やQOL向上の観点から、義歯の清掃を含めた適正な使用は重要であるため、義歯の使用と義歯清掃の重要性について本人だけでなく家族にもしっかりと理解されるように啓発する必要があると考えられた。

5. 認知症への理解の必要性

認知症高齢者の看護・介護には二つの原則がある。一つは尊厳の保障であり、一人の人間として尊厳を持った生活を保障することである。もう一つは自己実現であり、認知症高齢者一人一人のもてる可能性をできる限り開発し、その人らしく実現することである。そして、過度の援助は認知症高齢者の機能を低下させる要因になると述

べられている²⁵⁾。従って、口腔ケアも本人が行うことが勧められるが、本人の主観では可能と考えている口腔管理も、本報告で示したように客観的には不十分である。そのため、患者本人と付き添いの家族に口腔ケアの指導を行ったが、患者の理解度が低下しているために口腔清掃の巧緻性は変化せず、指導直後でも適切に口腔管理を行うことができていなかった。そこで、介護者による清掃の確認、仕上げ清掃を指示したが、ほとんどの患者で実施することができなかった。軽度認知症患者の口腔管理においては、患者自身の適切な口腔ケアは困難であることから家族の役割の重要性を啓発する必要があると考える。さらに、口腔の専門家である歯科医師も認知症患者における口腔ケア、口腔管理の重要性を認識し、口腔ケアの方法についても習得していく必要があると考える。

認知症を含む、高齢者に対する医療は、医療行為から看護・介護、在宅支援までを含めた多職種チームアプローチによって行われる。歯科医師が口腔管理を通して他職種と適切に連携できるか、高齢者に対する歯科医療・口腔ケアの提供体制と支援体制の早急な整備が必要となっている²⁶⁾。その中で、認知症患者の口腔への効率的な医療サービスの提供には、専門医療を提供する医師との連携だけでなく、患者家族とかかりつけ歯科医師の認知症に対する正しい理解が必要である。患者本人だけでなく、家族、歯科医師側にも問題があることを理解した上で、認知症発症前の中年期からの口腔管理の習慣化に加えて、認知症発症初期からの家族による口腔管理の導入と歯科医療担当者の介入により口腔環境を維持・改善していくことが必要と考える。今後増加する認知症患者における口腔環境の維持・改善の必要性についての理解と啓発が、今後の歯科医療における課題の1つではないかと考えられた。

謝辞

本研究は、国立長寿医療研究センター長寿医療研究開発費(20指-1)の助成により遂行されたものであることを付記して、ここに謝意を表する。

文 献

- 1) 中橋 毅, 森本茂人: 老年病の疫学. 新老年学 (大内尉義, 秋山弘子編), 第三版, 東京大学出版, 東京, 2010, p347-382.
- 2) 平井俊策: 痴呆のすべて, 永井書店, 大阪, 2000, p51-52.
- 3) Yoneyama T, Yoshida M, Ohru T, Mukaiyama H, Okamoto K, Ihara S, et al.: Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 430-433.
- 4) Sasaki H, Sekizawa K, Yanai M, Arai H, Yamaya M, Ohru T: New strategies for aspiration pneumonia. *Intern Med* 1997; 36: 851-855.
- 5) Adachi M, Ishihara K, Abe S, Okuda K: Professional oral health care by dental hygienists reduced respiratory infections in elderly persons requiring nursing care. *Int J Dent Hyg* 2007; 5: 69-74.
- 6) Adachi M, Ishihara K, Abe S, Okuda K, Ishikawa T: Effect of professional oral health care on the elderly living in nursing homes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 191-195.
- 7) Sumi Y, Ozawa N, Miura H, Michiwaki Y, Umemura O: Oral care help to maintain nutritional status in frail older people. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51: 125-128.
- 8) 曾山善之, 平田米里, 浦崎裕之, 中川秀昭: 特別養護老人ホームにおける高齢者の全身状況, 口腔内状況と口腔清掃自立度について. *老年歯学* 2003; 17: 281-288.
- 9) 兵頭誠治, 三島克章, 吉本智人, 菅原英次, 菅原利夫: 地域高齢者における口腔保健状況と歯科治療の必要性に関する研究. *老年歯学* 2005; 20: 50-56.
- 10) 新井康司, 角 保徳, 植松 宏, 三浦宏子, 谷向 知: 痴呆性高齢者の歯科保健行動と摂食行動 岡立療養所中部病院歯科における実態調査. *老年歯学* 2002; 17: 9-14.
- 11) 植松 宏, 渡辺由利子, 島内 節: 痴呆性老人の特性に配慮した歯科医療のあり方に関する研究. 平成13-15年度総合研究報告書, 2004, p17-31.
- 12) 山田律子: 認知症高齢者における口腔ケア, 高齢者の口腔機能とケア, 財団法人長寿科学振興財団, 愛知, 2010, p125-132.
- 13) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease—report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease—. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- 14) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
- 15) Sumi Y, Nakamura Y, Michiwaki Y: Development of a systematic oral care program for frail elderly persons. *Spec Care Dentist* 2002; 22: 151-155.
- 16) Turesky S, Gilmore ND, Glickman I: Reduced plaque formation by the chloromethyl analogue of vitamin C. *J Periodontol* 1970; 41: 41-43.
- 17) Loe H, Silness J: Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 533-551.
- 18) Tohara H, Saitoh E, Mays KA, Kuhlemeier K, Palmer JB: Three tests for predicting aspiration without videofluorography. *Dysphagia* 2003; 18: 126-134.
- 19) Sumi Y, Miura H, Nagaya M, Nagaosa S, Umemura O: Relationship between oral function and general condition among Japanese nursing home residents. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48: 100-105.
- 20) 歯科疾患実態調査報告書解析検討委員会編: 解説平成17年歯科疾患実態調査, 口腔保険協会, 東京, 2007.
- 21) Sumi Y, Kagami H, Ohtsuka Y, Kakinoki Y, Haruguchi Y,

- Miyamoto H: High correlation between the bacterial species in denture plaque and pharyngeal microflora. *Gerodontology* 2003; 20: 84-87.
- 22) Shimazaki Y, Soh I, Saito T, Yamashita Y, Koga T, Miyazaki H, et al: Influence of dentition status on physical disability, mental impairment, and mortality in institutionalized elderly people. *J Dent Res* 2001; 80: 340-345.
- 23) 安藤彰悟, 川口豊造, 森田一三, 奥村明彦, 中垣晴男: 高齢者の保有歯数と咀嚼能率. *口腔衛生学会雑誌* 2000; 50: 12-22.
- 24) 田村文啓, 水上美樹, 小沢 章, 秋山賢一, 菊池原英世, 曾山嗣仁ほか: 某老人保健施設入所者の実態調査—顎位の安定性, RSST, フードテストと日常の食形態との関連について. *口摂食嚥下リハ会誌* 2000; 4: 69-77.
- 25) 田高悦子: 認知症高齢者の看護. *新老年学* (大内尉義, 秋山弘子編), 第三版, 東京大学出版, 東京, 2010, p1517-1519.
- 26) 角 保徳, 西田 功: 高齢者歯科医療の確立を一医療連携の必要性一. *口歯会誌* 2009; 62: 17-20.

Oral conditions and oral management approaches in mild dementia patients

Yasunori Sumi¹⁾²⁾, Nobuyoshi Ozawa²⁾, Yukihiro Michiwaki³⁾, Yukihiro Washimi⁴⁾ and Kenji Toba⁵⁾

Abstract

Aim: The oral management of dementia patients is critical to prevent aspiration pneumonia and maintain patients' quality of life. However, the oral health status of these patients has not been adequately elucidated thus far, and it is not well understood how oral care is managed for mild dementia patients. To provide effective oral management for mild dementia patients, we investigated their oral health status and how their oral care was managed.

Methods: We enrolled 10 outpatients aged 66 to 85 years old who regularly visited our neurology clinic. All of the patients had mild dementia. We conducted 2 questionnaire studies regarding oral hygiene and dentures and performed an oral examination to evaluate the changes in oral hygiene status over time. The questionnaire was designed to explore the understanding of oral hygiene methods. Oral care instructions were given to the patients and their caregivers. Three surveys of 2 questionnaires each were performed. The survey was conducted at the initial visit, and 3 months and 6 months later.

Results: Although oral care instructions were given to the patients and their caregivers, neither their plaque index nor gingival index showed major improvement over time. Based on the results of these questionnaires, patient awareness of oral hygiene did not change over time.

Conclusion: It is difficult for patients with mild dementia to perform oral care by themselves. It is important to make oral hygiene habits second nature in middle-aged patients, to introduce oral management to be performed by the caregivers and to promote early dental intervention to improve and maintain oral hygiene status in mild dementia patients.

Key words: *Oral care, Mild dementia, Oral management*

(*Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2012; 49: 90-98)

- 1) Department for Advanced Dental Research, Center of Advanced Medicine for Dental and Oral Diseases, National Center for Geriatrics and Gerontology
- 2) Division of Oral and Dental Surgery, Department of Advanced Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology
- 3) Department of Oral Surgery, Musashino Red Cross Hospital
- 4) Department of Cognitive Disorders, National Center for Geriatrics and Gerontology
- 5) National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology

4

多発性嚢胞腎 —cAMPとバンプレシンV₂受容体拮抗薬

帝京大学医学部泌尿器科学 教授
堀江 重郎

KEY WORDS ADPKD, polycystin, 繊毛

多発性嚢胞腎の分子疫学

多発性嚢胞腎は両側の腎の皮質、髄質に多数の嚢胞を形成し、また実質の萎縮と線維化を伴う疾患で、常染色体優性遺伝をする嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD) と、常染色体劣性遺伝をする嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney disease : ARPKD) に分類される (図1, 2)。ADPKDは約1,000 ~ 2,000人に1人に発症する遺伝性腎疾患のなかで最も頻度が高い疾患であり、患者の約半数は60歳代までに終末期腎不

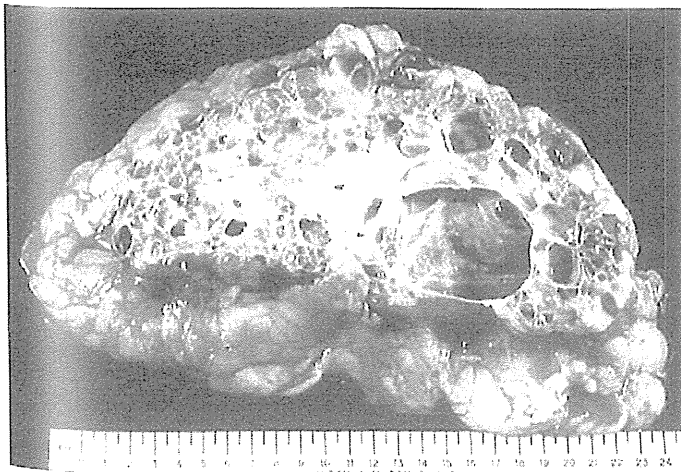


図1 ADPKDの腎
(巻頭カラーグラビア参照)

ADPKDでは腎実質に嚢胞が多発し、進行例では実質がほとんど嚢胞で置換され、腎は腫大する。

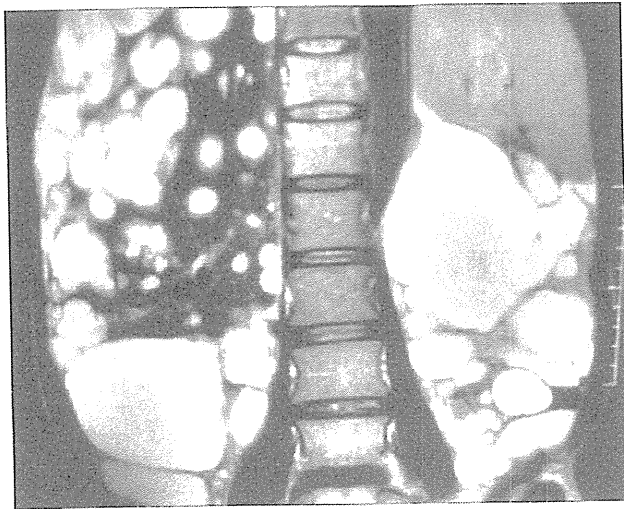


図2 ADPKDのCT
(巻頭カラーグラビア参照)
両側腎に嚢胞が多発している(冠状断)

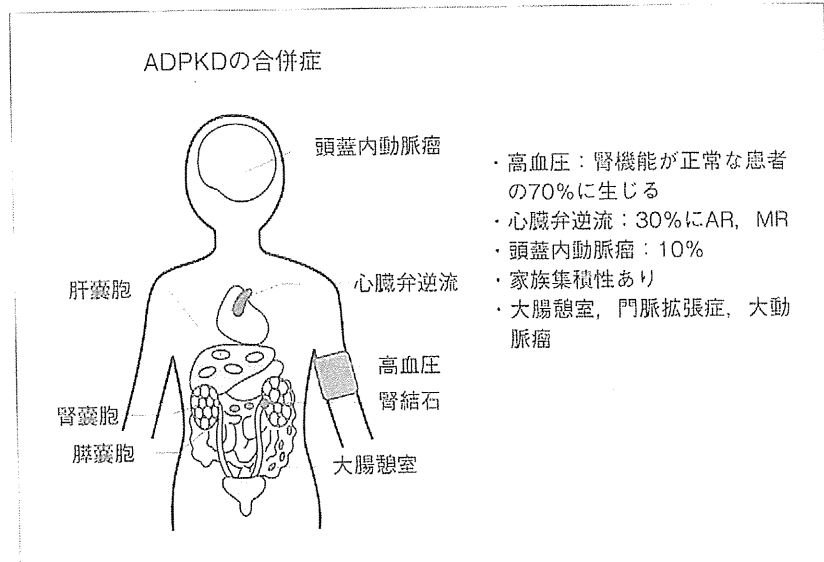


図3 ADPKDの合併症

腎臓, 肝臓の嚢胞に加えて, 高血圧, 動脈瘤など全身に合併症を生じる。
AR: 大動脈弁閉鎖不全症, MR: 僧帽弁閉鎖不全症

(著者作図)

全へと進展する。また、腎以外にも肝、脾嚢胞をはじめ、高血圧、脳動脈瘤、心弁膜異常、大腸憩室など多臓器に病変が出現する(図3)。さらに嚢胞による腹部の膨満を生じ、著しく患者の生活の質(QOL)を損う難病である。

ADPKDの我が国の推定患者数は、約30,000人であり、透析患者全体の3~5%を占めている¹⁾。ADPKDについては疾患遺伝子PKD1、PKD2がクローニングされている。ADPKD患者の85%は16染色体上のPKD1遺伝子に異常があり、残りの15%は4染色体上のPKD2遺伝

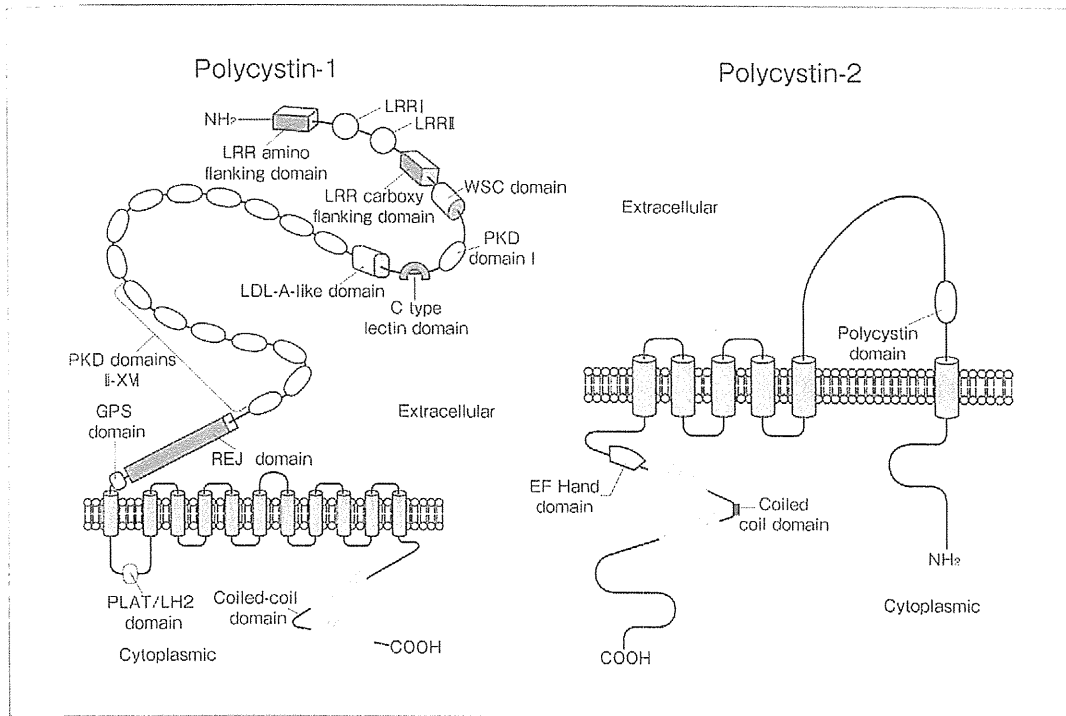


図4 Polycystinの分子構造

Polycystin-1は細胞外ドメインが大きい11回膜貫通型の分子。Polycystin-2は6回膜貫通型で polycystin-1と協調してCa輸送に関与する。
(著者作成)

子の異常であることが知られている。*PKD1* 遺伝子の遺伝子産物である polycystin-1は尿細管の成熟過程において発現し、腎尿細管細胞の極性の獲得に機能していると考えられる。Polycystin-1は細胞膜の側底側に β -cateninやE-cadherinなどの接着因子と結合して局在していることが報告されている²¹。*PKD1*のマウスの orthologである *Pkd1* 遺伝子のノックアウトマウスでは、嚢胞が形成される前の胎仔腎臓で既にE-cadherinの発現の減少とEGFレセプターの恒常的活性化がみられることから、polycystin-1がE-cadherinの発現を維持し、また増殖シグナルを抑制して、尿細管細胞の接着と分化に関与していることが明らかになった²。*PKD2*の遺伝子産物である polycystin-2は968個のアミノ酸からなる6回膜貫通型の膜タンパクで陽イオンチャネルの機能をもつ(図4)。

腎臓の一次繊毛は、非運動性で尿管側(apical)から突出する感覚性のオルガネラである。尿細管内の尿流により繊毛が曲がることにより、繊毛に存在するタンパクが応答して細胞内Caを調節する²²。Polycystin-1と polycystin-2は細胞の繊毛に共在し、尿細管での尿流を感知する mechanosensorとして機能して細胞内Caを調節している(図5)。*PKD1*、*PKD2*いずれかの異常によっても、繊毛における polycystin-1と polycystin-2の発現が減少し、細胞内Ca濃

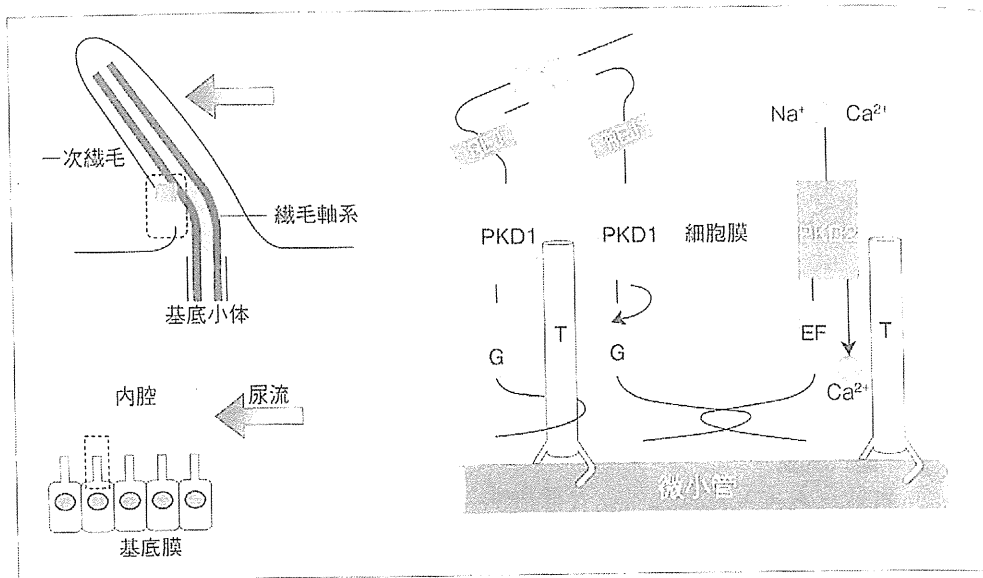


図5 Mechanosensorとしてのpolycystin

繊毛は尿流によって屈曲することで、polycystinなど繊毛に存在するタンパクを介してシグナル伝達を行う。
 REJ: egg jelly sperm receptor, G: G protein-binding, EF: EF-hand, T: tubulin (著者作成)

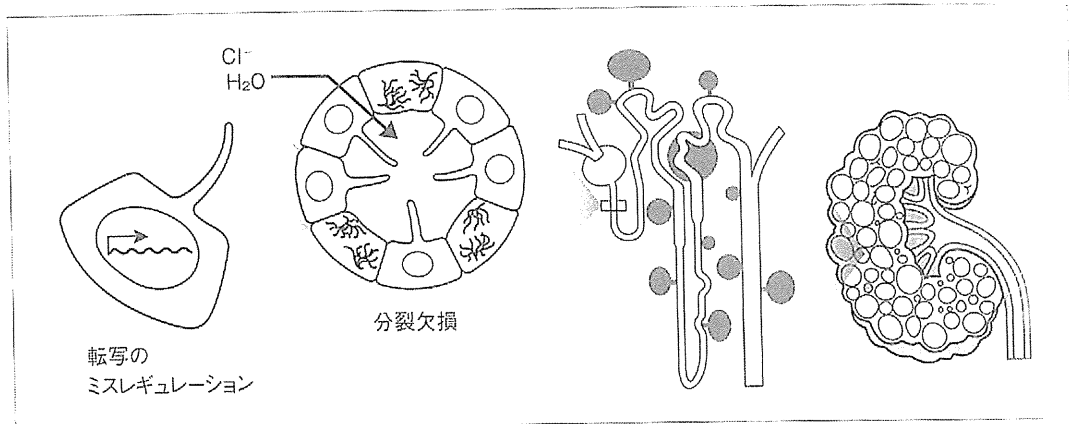


図6 嚢胞形成の機序

Polycystin タンパクの発現低下は繊毛の機能を損い、また増殖抑制シグナルが働かずに細胞が増殖し、水輸送の異常が起こる。(著者作成)

度が低下し、繊毛の機能低下が起こる⁵⁾(図6)。

繊毛の欠失または機能異常は尿細管細胞のサイズや細胞接着の異常を起し、嚢胞を形成すると考えられていることからADPKDは繊毛病の1つと考えることができる⁶⁾。

PKD 遺伝子の遺伝子産物と細胞内情報伝達

腎嚢胞は腎尿細管から発生し、上皮細胞の脱分極、脱分化と異常増殖を特徴とする。Polycystinタンパクは、mTORやcdk、Gタンパク、Wntに作用して、細胞増殖を抑え、また細胞の分化に関与している。嚢胞形成には種々のサイトカインや細胞増殖因子が関与しているが、HorieらはHGFが塩濃度の高い近位型嚢胞に高濃度に存在し、またcAMPが塩濃度の低い遠位型嚢胞に高濃度であることを初めて報告した⁷⁾。In vitroでの嚢胞形成においては薬剤により細胞内cAMPを上昇させると嚢胞が増大し、また嚢胞内容液の分泌が増加する⁸⁾。cAMPは、正常尿細管細胞の増殖を抑制することが知られていたが、Hanaokaら⁹⁾またYamaguchiら¹⁰⁾はADPKD患者から得られた嚢胞上皮細胞では、逆にcAMPが増殖シグナルを生じることを見出した。嚢胞上皮においては、MAPキナーゼのcascadeにおけるキナーゼの1つで正常尿細管では活性化していないB-RafキナーゼがcAMPによって活性化されることにより、MAPキナーゼが活性化されることが明らかになった¹¹⁾¹²⁾ (図7)。cAMPの活性化がpolycystin機能異常の場合に、最終的にERKの活性化につながり細胞増殖が起こると考えられる。したがって、cAMPは嚢胞の増大と上皮の増殖の両方に関与していると考えられる¹²⁾。またcAMPの上昇は、polycystinタンパクの発現減少があるときに、cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR)の活性化を生じ、Cl⁻分泌を生じて嚢胞内容液の増大を招く¹³⁾。

嚢胞腎とV₂ 受容体

V₂受容体は、尿細管細胞の基底側に存在し、主として集合管においてNaと水の再吸収に作用する。腎尿細管細胞であるLLC-pK1において繊毛においてもV₂受容体がadenylyl cyclaseと共存し、バソプレシンが陽イオンのコンダクタンスを高めることが報告されている¹⁴⁾。バソプレシンはV₂受容体、Gタンパクを介してアデニル酸シクラーゼを活性化し、腎集合管でcAMPを上昇させる。嚢胞腎モデル動物であるPCKラットおよびpcyマウスでは腎においてcAMP量が増加しており、またcAMPにより転写調節されるアクアポリン2およびV₂受容体の発現が増加している。V₂受容体拮抗薬のモザバブタン塩酸塩は低Na血症や心不全による浮腫改善薬として開発されていたが、嚢胞腎モデル動物に投与したところ、腎cAMP含有量が減少し嚢胞形成が劇的に減少した¹⁵⁾ (図8)。またPkd2の部分的なノックアウトマウスでもこの薬剤により嚢胞形成が抑制された¹⁶⁾ことから、PKD1、PKD2いずれの遺伝子異常にも、嚢胞形成抑制効果があることが示された。一方、肝嚢胞モデルにおいて嚢胞縮小効果はない。このことは肝にV₂受容体がないことから、モザバブタン塩酸塩の作用が腎臓特異的であること