

また、ビタミンD補給に関する無作為化比較試験に参加した被験者31,022名(平均年齢76歳、女性91%)のプール解析では、ビタミンD投与群に無作為に割り付けられた被験者は、対照群の被験者と比較して、大腿骨近位部骨折のリスクが有意ではないものの10%低く(ハザード比0.90, 95%信頼区間(CI)0.80~1.01)、非椎体骨折のリスクは7%低くなっていた(ハザード比0.93, 95%信頼区間(CI)0.87~0.99)。実際の摂取量の四分位群では、骨折リスクの低下はビタミンD摂取量が最大の群(中央値800国際単位IU/日、範囲792~2,000)にのみ認められ、大腿骨近位部骨折リスクは30%低く(ハザード比0.70, 95%信頼区間(CI)0.58~0.86)、あらゆる非椎体骨折リスクは14%低くなっていた(ハザード比0.86, 95%信頼区間(CI)0.76~0.96)。65歳以上では、高用量のビタミンD補給(800IU/日)は大腿骨近位部骨折とあらゆる非椎体骨折の予防にいくらか有益であったと報告されている⁹⁾。

また、転倒歴がありかつ血中ビタミンD(25(OH)D)濃度の低下がみられる高齢者に対し、ビタミンD投与群とプラセボを比較した臨床試験では、ビタミンD投与群において有意な歩行速度、運動機能の改善が認められている¹⁰⁾。

ビタミンDによる骨破壊抑制作用のメカニズム

ビタミンDが骨破壊を抑制して骨を強くすることは以前から知られており、活性型ビタミンD製剤は骨粗鬆症の治療薬として汎用されている。しかしながら、ビタミンDがどのようにして骨破壊を抑制しているのかについては、これまでの骨研究の手法では十分に解明されていなかった。

近年、菊田らは独自に立ち上げてきた骨組織のライブイメージング系を活用して、血液を流れているマクロファージから分化する破骨細胞が、血中から骨に引き寄せられる過程が、スフィンゴシン1リン酸(S1P)という物質によって制御されていることを明らかにした¹¹⁾。S1Pは血中に多く存在するが、破骨細胞はS1Pに対す

る2つの異なる種類の受容体をもっている。それは、S1Pに近づくようにすなわち血管の方に進むための「1型受容体(S1PR1)」と、逆にS1Pから遠ざかるように、骨の方に進む「2型受容体(S1PR2)」である。ビタミンDは、破骨細胞を骨に引き寄せる受容体であるS1PR2を減らすことにより、破骨細胞を骨から遠ざけることで骨破壊を抑制していると報告している。

高齢者へのビタミンD投与量

高齢者に対するビタミンDの適正な投与量について、最近の大規模研究やメタ解析によると、骨折予防のためにビタミンDは、1日当たり20 μ g(800IU)は必要であろうという報告が多い¹²⁾。ビタミンDの骨折予防効果のエビデンスとしては、Bischoff-Ferrariらのメタ解析によると、天然型ビタミンDの投与量が400IU/日であると予防効果は認められないが、700~800IU/日であればビタミンD投与群優位と報告されている¹³⁾。

わが国では、新潟県で健常成人女性の血中25(OH)D濃度を測定したところ、血中濃度(平均 \pm 標準偏差)は55.6 \pm 14.6nmol/Lであり、血中濃度が50nmol/Lを下回る女性では血中副甲状腺ホルモン濃度が有意に高く、大腿骨近位部低密度低値の割合も有意に高かったと報告された¹⁴⁾。これらの結果より、成人において血中PTH濃度の上昇を抑制し、骨密度の低下を予防するのに最低限必要な血中25(OH)D濃度は50nmol/L前後であると示唆されている。

また、骨密度、下肢機能、転倒・骨折リスクから25(OH)D濃度の閾値を評価した報告では、有効な血中25(OH)D濃度は75nmol/L以上で、至適範囲は90~100nmol/Lとしている¹⁵⁾。冬期には血中ビタミンD濃度の著しい低下がみられることから、意識的にビタミンDの摂取と日光浴を心掛けることも、高齢者の健康を保つ上で重要な対策になる。フレイルやサルコペニアにつながる転倒や骨折を防ぐためにも、ビタミンD投与量やビタミンD至適濃度についてはさらなる検討が必要である。

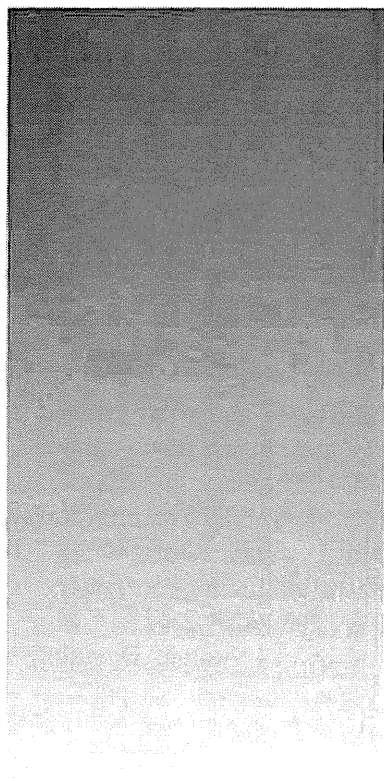
低栄養はフレイルの概念に極めて重要であり、また低栄養自体がサルコペニアの大きな原因の1つでもある。高齢者のサルコペニアの原因にはビタミンD不足のほかに、加齢に伴う性ホルモンや成長ホルモンの低下、各種の炎症性サイトカインの増加など、様々なものが考えられるが、それぞれの原因に関する研究はまだ十分ではない。今後のさらなる大きな規模の臨床的研究が望まれる。

文 献

- 1) Fried LP et al : Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity : implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004 ; **59** : 255-263.
- 2) Cruz-Jentoft AJ et al : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010 ; **39** : 412-423.
- 3) Xue QL et al : Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II . *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008 ; **63** : 984-990.
- 4) Bauer JM et al : Sarcopenia and frailty : a clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol* 2008 ; **43** : 674-678.
- 5) Sato Y et al : Changes in the supporting muscle of the fractured hip in elderly women. *Bone* 2002 ; **30** : 325-330.
- 6) Bischoff-Ferrari HA et al : Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004 ; **19** : 265-269.
- 7) Norman AW et al : Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010 ; **235** : 1034-1045.
- 8) Stockton KA et al : Effect of vitamin D supplementation on muscle strength : a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2011 ; **22** : 859-871.
- 9) Bischoff-Ferrari HA et al : A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012 ; **367** : 40-49.
- 10) Dhesi JK et al : Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing* 2004 ; **33** : 589-595.
- 11) Kikuta J et al : Sphingosine-1-phosphate-mediated osteoclast precursor monocyte migration is a critical point of control in antihypertensive actions of active vitamin D. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013 ; **110** : 7009-7013.
- 12) Tang BM et al : Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older : a meta-analysis. *Lancet* 2007 ; **370** : 657-666.
- 13) Bischoff-Ferrari HA et al : Fracture prevention with vitamin D supplementation : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005 ; **293** : 2257-2264.
- 14) Nakamura K et al : Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women : Yokogishi Study. *Bone* 2008 ; **42** : 271-277.
- 15) Boonen S et al : Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D : a review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 2006 ; **78** : 257-270.

臨床各科
差分解説

- 新知見のエッセンスをピックアップ!
- 知識の更新・アップデートのために!



差分【さぶん・patch】

一旦完成したプログラムの一部を修正すること。また、修正を行うために変更点(差分情報)のみを抜き出して列挙したファイル。「パッチファイル」「差分ファイル」などとも呼ばれる。バグ(不具合)の修正や、小規模なバージョンアップなどを行う際に、ソフトウェア全体を入れ替えるのは効率的でないため、修正点だけを抜き出してパッチ作成し、これを既存のソフトに組み込むことで修正を行う。

(IT用語事典 e-Wordsより引用)

■ 内科：循環器

JSH 2014の変更点：糖尿病患者の降圧目標値と推奨薬剤

JSH 2014では、糖尿病を合併した高血圧については基本的に降圧目標値に変化はない。2010年に発表されたACCORD-BP研究¹⁾の結果を受けて、米国糖尿病学会(ADA)では140/80mmHg、ESH-ESC 2013では140/85mmHg、JNC-8では140/90mmHgと、他国のガイドラインではいずれも糖尿病患者の降圧目標が緩和された。脳卒中が多いというわが国の現状を反映して、JSH 2014ではそれらに追従せず、降圧目標を130/80mmHg未満のままとした。

家庭血圧目標値については、JSH 2009では明らかなエビデンスがなかったが、筆者らの報告²⁾および、HOMED-BPサブ解析の結果³⁾をふまえて125/75mmHg未満が継承された。ただしINVEST試験のサブ解析等を考慮し、動脈硬化性冠動脈疾患、末梢動脈疾患合併例、高齢者では降圧に伴う臓器灌流低下に対する配慮が必要としている。

推奨する降圧薬は、第一選択薬をARB、ACE阻害薬とし、効果不十分の場合はそれらを増量するか、Ca拮抗薬または利尿薬を併用するというJSH 2009での基本方針を踏襲している。また新たに、2種類以上のRA系阻害薬の併用は直接的レニン阻害薬を含めて推奨されないことが追記された。どうしても併用する場合は注意深い観察が必要である。

【文献】

- 1) ACCORD Study Group: N Engl J Med. 2010;362(17):1575-85.
- 2) Eguchi K, et al: J Clin Hypertens (Greenwich). 2012;14(7):422-8.
- 3) Noguchi Y, et al: J Hypertens. 2013;31(8):1593-602.

【解説】

¹⁾江口和男, ²⁾荻尾七臣 自治医科大学循環器内科
¹⁾准教授 ²⁾教授

■内科：糖尿病・代謝内分泌

持続血糖モニタリングの今後の課題

2009年にわが国でも持続血糖モニタリング装置が承認され、その後いくつかの制限はあるものの保険適用となった。2012年には外来での測定に適するiPro™2も発売され、多くの医療施設で持続血糖モニタリングが行われるようになった。

持続血糖モニタリングにより、境界型や2型糖尿病患者の血糖変動が、従来考えられていたよりも大きいこと、また多くの1型糖尿病患者では、夜間の無自覚性低血糖、いわゆる暁現象と呼ばれる早朝の血糖上昇、低血糖後のSomogyi効果と呼ばれる血糖上昇が混在してみられることが示された。HbA1cは過去1～2カ月の平均血糖を反映する指標とされてきたが、持続血糖モニタリングにより、やはり平均血糖と強く相関することが証明された¹⁾。種々の薬物療法や運動療法の効果も多数報告されているが、食事療法の効果の検証は意外と少ない。昨今、炭水化物の摂取割合について議論されているが、食事時間や回数についてもさらに検討が必要である²⁾。

血糖コントロールが不十分な患者を対象に、持続血糖モニタリングを用いてより適切な薬物療法を検討することは当然であるが、モニタリングの結果を患者のモチベーション向上に結びつける試みが、今後ますます重要になると思われる。食事や間食、運動と持続血糖モニタリングの結果を照合し、生活習慣の改善や治療へのモチベーション向上を図ることが、持続血糖モニタリングを活かすための重要な課題と思われる。

【文献】

- 1) Nathan DM, et al: Diabetes Care. 2008; 31(8): 1473-8.
- 2) Sato M, et al: Obes Res Clin Pract. 2011; 5(3): e220-8.

【解説】

長坂昌一郎 自治医科大学内分泌代謝科准教授

■内科：老年科

終末期医療と胃瘻

2012年1月に「高齢者の終末期の医療およびケア」に関する日本老年医学会の「立場表明」¹⁾が10年ぶりに改訂された。胃瘻などの経管栄養や人工呼吸器の装着に対する見解が初めて盛り込まれている。高齢者に最善の医療を行うために、「患者本人の尊厳を損なったり苦痛を増大させたりする可能性があるときには、治療の差し控えや治療からの撤退も選択肢」とし、「患者の意思をより明確にするために、事前指示書などの導入も検討すべき」とされている。

胃瘻が疾患からの回復の可能性を高める場合や、他の栄養手段によって感じている苦痛を減らせる場合もあるが、経口摂取を回避し胃瘻栄養にするのみでは嚥下性肺炎の再発は防げず、また胃瘻作成が本人や家族の予期しなかった終末期の延命治療につながる場合も考えられる。重度認知症、終末期を迎え、嚥下機能が廃絶した高齢者への栄養補給をどうすべきかについては、さらなる社会的議論が必要である。

今後も、人工的水分・栄養補給の導入についての意思決定のガイドライン²⁾も参考にした主治医の適切な説明が、患者・家族にとっての最善の選択につながると考えられる。

【文献】

- 1) 日本老年医学会：日老医誌。2012；49(4)：381-4.
- 2) 大内刷義，他：日老医誌。2012；49(5)：632-45.

【解説】

入谷 敦，*森本茂人 金沢医科大学高齢医学科
*主任教授

富山県氷見市のへき地居住者に対する認知症スクリーニング調査

松田 幸久^{1,2)}, 竹本 早知子³⁾, 橋本 玲子²⁾, 玉井 顕⁴⁾, 神田 享勉⁵⁾,
石崎 昌夫⁶⁾, 三輪 高喜⁷⁾, 森本 茂人⁸⁾, 北村 修⁹⁾, 川崎 康弘²⁾

要約:本研究はへき地居住者に対する認知症の啓発活動及びスクリーニング調査の実践例を報告したものである。認知症患者数が増加する現在において、認知症サポーターキャラバンは各地域で認知症の早期発見・早期対応の実践を目的としたスクリーニングを行なっている。本研究では認知症サポーターキャラバンのスクリーニング検査である行動観察様式AOS (Action Observation Sheet), Brain Function Battery / 脳機能評価バッテリー (BFB) と、日本語版Profile Of Mood States (POMS), 嗅覚検査を検査バッテリーとし、富山県氷見市のへき地居住者に対してスクリーニングを行なった。20名の調査員が2日間、対象地区を戸別訪問し、同意がえられた者に対してスクリーニング検査を実施した。今回対象としたへき地住民の約半数が調査に参加した。AOSの結果では、評定が正常であった者は3名 (11.5%) であった。BFBの結果では、全体の平均値が37.7点であり、カットオフ値を下回っている者は14人 (53.8%) であった。POMSの結果では、男性の活気の因子において低下がみられたが、それ以外は健常であった。嗅覚検査の結果は33.7%の正答率であった。AOSとBFBの結果は、調査に参加した対象者の約5割から9割が認知症を発症している可能性を示していた。本研究のような人口統計データや調査員の実働時間などを勘案した実践例を報告することは、今後の社会環境を含めた包括的な認知症治療に資すると考えられた。

キーワード: 認知症, へき地, 認知症サポーターキャラバン, スクリーニング検査

緒 言

現在、我が国では高齢者の増加に伴い認知症患者数が増加傾向にある。平成20年の患者調査によると血管性、詳細不明の認知症及びアルツハイマー病をあわせた患者数は38.3万人 (外来、入院を含む) に達しており、今後さらなる増加をたどると考えられる。このような事態において、厚生労働省は「認知症を知り地域をつくる10ヵ年」の構想を打ち出し、2014年度は認知症を理解し、支援する人 (サポーター) が地域に数多く存在し、全

ての町が認知症になっても安心して暮らせる地域になっている事を到達目標として掲げている (1,2)。

「認知症を知り地域をつくる10ヵ年」構想の活動の1つに認知症サポーターキャラバンがある。認知症サポーターキャラバンとは認知症の人と家族への応援者である認知症サポーターを全国で多数養成し、認知症になっても安心して暮らせるまちを目指す活動である (3)。本活動は世界保健機関 (WHO) や国際アルツハイマー病協会 (ADI) によっても高く評価されており (4,5)、また、我が国での活動を手本としたDementia Friendsというサポーター制度がイギリスで実施されている (<http://www.dementiafriends.org.uk>)。

認知症サポーターキャラバンでは、各地域で認知症の早期発見・早期対応の実践を目的とした、認知症の発症の有無及び重症度、日常生活動作の査定、スクリーニングを行っている。これは認知症サポーターキャラバンの上級編であるスキルアップ研修を受けることで実施可能となる。スキルアップ研修を受けた者 (キャラバン・メイト) は、認知症のスクリーニング検査である行動観察様式AOS (Action Observation Sheet: AOS) と Brain Function Battery / 脳機能評価バッテリー (BFB) を行うことができる (6)。これらのスクリーニング検査を実施する事

¹⁾ 金沢医科大学総合医学研究所プロジェクト研究センター

²⁾ 金沢医科大学医学部精神神経科学

³⁾ 金沢医科大学病院医療技術部

⁴⁾ 敦賀温泉病院

⁵⁾ 金沢医科大学医学部地域医療学

⁶⁾ 金沢医科大学医学部衛生学

⁷⁾ 金沢医科大学医学部耳鼻咽喉科学

⁸⁾ 金沢医科大学医学部高齢医学

⁹⁾ 金沢医科大学医学部法医学

石川県河北郡内灘町大学1-1

平成26年11月19日受理

で、認知症あるいは認知症が疑われる高齢者などに、より積極的に関わることが可能となる。

このように認知症に関わるツールや体制が整備されているが、我々は、へき地での積極的な啓発・スクリーニングが必要となると考えている。へき地では医療機関へのアクセスが困難である場合が多い。バス、電車などの便が少なく、自家用車で通院することは認知症が疑われる高齢者にとっては困難である。また、へき地では高齢者1世帯のみである場合が多く、家族が通院を補助することも困難である。よって、へき地での早期発見・早期対応を実現することは、認知症患者が増大すると予測される我が国において重要な問題である。そのためには、へき地での認知症のスクリーニング検査の実施が有効な手段であると考えられる。

以上を受けて、本研究では認知症サポーターキャラバンのスクリーニング検査を用いた調査の実践例を報告する。認知症サポーターキャラバンという広く認知されたツールを用いたへき地でのスクリーニング調査の実践を報告する事は、今後類似した調査を広める上で必要な情報となり得る。

今回、調査対象地に富山県氷見市のへき地を選定した。富山県氷見市では平野部が狭く、大部分を丘陵・山間部で占められ、ほとんどの医療機関は中心の平野部に集中している。周辺地域はバスなどの公共の交通の便が悪く、また高齢者世帯が多いため、一般的な医療を受けるにあたり非常に不便な状態である。このような状況において、1984年、富山県は現在の金沢医科大学氷見市民病院の前身である氷見市民病院を僻地中核病院として指定し、同年4月よりへき地巡回診療が実施されている。(氷見市民病院との私信より引用)。現在、同病院ではへき地17区を対象とし12箇所へき地巡回診療が実施されている。スクリーニング調査を行う上で調査に参加可能な対象がどれだけ見込めるかという点は非常に重要である。出来るだけ多くの調査参加者数を実現するためには、調査対象地区と調査母体がある程度の密接な関係が築けている必要がある。そこで、本研究では同病院とへき地居住者との密接な関係に着目し、同病院と共同でスクリーニング調査を実施する事とした。

調査対象地区は、へき地巡回診療を行っている地区の中から

選定された。関係性の他に調査を効率よく実施する要因として、調査対象地区の居住者数が調査員の数や調査日数に応じた規模であること、調査対象地区内で調査員の移動が容易な範囲であること、等が考えられる。これらを考慮し、11地区、12箇所の中から、A地区、B地区、C地区の3地区を調査対象地区として選定した。

本研究では認知症サポーターキャラバンのスクリーニング検査であるAOS、BFBともに(6,7)、日本語版Profile Of Mood States (POMS) (8)、嗅覚検査を加えてテストバッテリーとした。POMSはネガティブな気分状態を6種類に分けて測定できるため、へき地に居住する高齢者の気分状態を多面的に把握することができる。また、アルツハイマー病の初期症状として嗅覚障害を呈することが報告されており(9,10)、嗅覚機能の簡易な検査法が検討されている(11-15)。嗅覚障害の程度から認知症の有無を検討できるため、本テストバッテリーに嗅覚検査を加えた。

実験方法

1. 対象

調査は富山県氷見市のへき地(A地区、B地区、C地区)を対象として行われた。人口統計データはTable 1の通りであった。調査対象地域全戸に、調査が実施される事を記したチラシを3週間前に配布した。調査対象者は65歳以上の高齢者であった。調査は1) 調査対象者の自宅、2) 調査対象地区の公共施設(公民館)、のいずれかで実施された。調査実施場所が1)であった場合、調査員が自宅に赴き調査を実施した。また、調査実施場所が2)であった場合、常駐している調査員によって調査を実施した。調査は2日間にわたって実施された。調査対象地域における居住者の年齢を問わない全戸数はそれぞれ、A地区14戸、B地区55戸、C地区19戸で、総数は88戸であった。調査に参加した者は3000円の謝礼が支払われた。

2. 調査内容

調査は半構成的面接により行った。調査に先立ち、本調査は強制的なものではないこと、調査対象者の意志によって調査を中断できること、今回のデータが公表される際には複数人数で1つの代表値を算出し個人のデータそのものは公表されないこ

Table 1. 調査対象地区の人口統計

	男 性			女 性			合 計		
	<65歳	4人	15人	<65歳	5人	19人	<65歳	9人	
A地区	≥65歳	11人		≥65歳	14人		≥65歳	25人	34人
B地区	<65歳	39人	67人	<65歳	17人	51人	<65歳	56人	118人
	≥65歳	28人		≥65歳	34人		≥65歳	62人	
C地区近辺※	<65歳	40人	74人	<65歳	38人	80人	<65歳	78人	154人
	≥65歳	34人		≥65歳	42人		≥65歳	76人	

※本データは行政区分でのデータ。本研究の調査対象だったC地区は、行政区分での1地区を2分割した内の1地区であった。

と、調査対象者の希望があれば関連する医療機関への情報提供がなされること、などが伝えられた。調査用紙の1枚目に同意書が添付されており、調査に参加する意志がある者は署名を行った。調査内容は次の5種類であった。

1) 基本情報票

家族の氏名、続柄、年齢についての質問項目および最近の体調についての質問項目からなっていた。所要時間は5分程度であった。

2) POMS

緊張-不安、抑うつ-落ち込み、怒り-敵意、活気、疲労、混乱の6つの下位因子を測定する計30項目の質問紙で(8)、本調査では全ての質問項目を用いた。各項目について過去1週間のあいだの気分を表すのに、いちばんあてはまるものにチェックを付けてもらった。回答は「0:まったくなかった」から「4:非常に多くあった」までの5件法であった。質問項目は「1、気がはりつめる」、「11、自分はほめられるに値しないと感ずる」、「21、気持ちが沈んで暗い」などであった。所要時間は5分程度であった。

3) BFB

認知症あるいは認知症が疑われる高齢者などに対し、質問方式によって認知症発症の有無やその程度を評価する認知機能検査である(6,7)。質問方式の認知機能検査と上肢行為(回内・回外)、下肢行為(片足踏み)、QOL(主観的生活満足度)によって構成されている。認知機能検査は、1) 見当識、2) 即時記憶、3) 注意と計算、4) 再生、5) 言語、6) 語流暢性、7) 手指模倣、8) 手指記憶、9) 視知覚の9項目によって構成されている。本検査の総得点は50点であり、カットオフ値は40/41点である。BFBは、認知症のスクリーニング検査として一般的に用いられている長谷川式簡易知能評価スケール(16)やMini Mental State Examination(17)とそれぞれ0.96の相関を示し、信頼性が高いことが実証されている。所要時間は15分程度であった。

4) AOS

AOSは日常の生活動作(設問A)と日常生活行動(設問B)で構成された認知症のスクリーニング検査である(6)。

設問Aでは歩行、食事、排泄、更衣、入浴の5項目について「0%:全く自分で出来ない」から「20%:自立している」までの5件法で調査対象者が回答を行う。各回答を合計すると最大で100%になる。

設問Bは47項目あり、危険因子、境界兆候、中核症状、行動・心理症状の4分類に分けられる。設問Bの質問項目は「2、融通(ゆず)がきかず、頑固で相手の意見を聞こうとしない」、「4、今言ったことでも、すぐに忘れてしまう」、「34、夜中になると起きて騒ぐ」、「36、一つの用事をしている間に他の用事を忘れる」などであり、認知症の兆候の有無を調べる項目からなっている。設問の兆候が少しある場合は△を、兆候がある場合は○を、大変困っていることには◎をつけるが、いずれの印であっても採点には同等のものとして扱う。各回答を合計すると最大

で157点になり、0点~9点が正常、10点~19点が境界、20点~39点が軽度、40点~59点が中等度、60点~79点が重度、80点以上が最重度と判断される。また、0点~40点が要介護Ⅰ・Ⅱ相当、40点~60点が要介護Ⅲ相当、60点以上が要介護Ⅳ・Ⅴ相当となる。所要時間は20分程度であった。設問Bは項目を、危険因子(6項目)、境界兆候(14項目)、中核症状(8項目)、行動・心理症状(19項目)の4分類に分けることができる。

本検査は調査対象者本人と家族または同居人の2者に対して行われた。調査対象者は自分自身が普段から感じている事柄に当てはまるかどうかを判断し、その家族または同居人は対象者の普段の行動について当てはまるかどうかを判断した。家族または同居人がいない場合は本人に対してのみ実施された。家族または同居人が複数いる場合は複数人に対して実施された。所要時間は20分程度であった。

5) 嗅覚検査

嗅覚検査として嗅覚同定能力研究用カードキットOpen Essence(和光純薬工業株式会社製)を用いた。本検査は日本人になじみのある12種類の匂いをマイクロカプセル化し、カードに印刷した測定カードを用いて嗅覚機能を検査するものである(14)。測定カードには1種類の匂いが塗布されており6つの選択肢が記されている。1から4の選択肢には匂いのもとの名称であり(例えば「リンゴ」、「イチゴ」など)、5の選択肢は「分からない」、6の選択肢は「無臭」である。調査対象者は選択肢の中から測定カードに塗布された匂いにあてはまる選択肢を選択する。所要時間は5分程度であった。

3. 調査方法

1) 調査員の養成

本調査に含まれるAOSとBFBを実施するためには、NPO法人地域ケア政策ネットワーク全国キャラバン・メイト連絡協議会が運営する認知症サポーターキャラバン(<http://www.caravanmate.com/>)のキャラバン・メイトスキルアップ研修を受講する必要がある。本調査に先立ち、金沢医科大学所属の医学部と看護学部の大学生、臨床研修医、医師、大学職員からボランティアスタッフを募集し、応募のあった20名(著者等含む)を対象としてキャラバン・メイトスキルアップ研修を実施した。その後、POMS、嗅覚検査の実施方法と使用例について実習を行った。

AOS、POMSは質問紙法であり、嗅覚検査は紙ベースの試薬を提示する検査法であった。それらは基本的には調査員の習熟度によって結果が異なることはないが、BFBは手技を必要とする項目があるため調査員の習熟度によって結果が異なる可能性が考えられた。そこで、スキルアップ研修の終了後に本研究の目的と実際の検査の流れを伝え、練習を行った。特にBFBの手技を必要とする項目については綿密に練習を行うことで、調査員間で習熟度に違いがでないようにした。

2) 現地での調査方法

調査は調査対象者の自宅か地域の公民館で実施された。3名の

結 果

調査員が公民館に常駐した。そのうち1名は全体の調整係を兼ねていた。その他の調査員は2名から3名を1組とし、対象地区の戸別訪問を行った。B地区はその他の地区に比べ広範であったため、3つのエリアに分け、計5エリアに8組の調査員が配置された。

戸別訪問により居住者が調査条件を満たし同意が得られた場合は調査を開始した。調査開始前に調整係に電話連絡を行い、各組が既に戸別訪問を行った家と調査を実施する家を報告した。調査は最低1時間程度かかり、その間は戸別訪問が出来なくなる。よって各エリアで戸別訪問が終了した班をその他のエリアに再配置するなどして調査時間の短縮をはかった。

2～3名の調査員のうち1名は調査対象者本人に調査を実施し、別の1名は調査対象者の家族または同居人に調査を実施した。調査1日目は14時から17時まで、調査2日目は11時から16時まで戸別訪問・調査を行った。

3) 調査後のフィードバックとアンケートの実施

希望があった調査対象者にフィードバックを行った。調査内容全ての結果と、それを元にした総合的判断を記した用紙を郵送した。フィードバックには「ご意見・ご感想のアンケート」用紙と返信用封筒が同封してあり、3つの質問項目からなっていた。

質問1は「今回の調査を受ける前は、認知症について、病院・地域診療などで相談・受診する予定でしたか？次のAかBに○をつけてください。Aを選んだ場合、当てはまる期間に○をつけてください。」であった。選択肢は「A、病院・地域診療で相談・受診しようと思っていた。」と「B、病院・地域診療で相談・受診しようと思っていなかった。」であった。選択肢Aには、「1：いつか」、「2：半年以内」、「3：1ヶ月以内」、「4：2週間以内」の4つの期間を回答する選択肢が加えられていた。質問2は「今回の結果を受けて、(以降、質問1と同じ)」であった。選択肢A、Bともに質問1と同様であった。質問3は意見や感想について自由記述式で回答を行うものであった。

4. 倫理的配慮

本調査は金沢医科大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ており、参加者の人権とプライバシーの保護などの倫理面には十分配慮して行った(金沢医科大学疫学研究倫理審査委員会受付番号170)。

1. へき地における調査対象者

今回の調査対象地域であるA地区、B地区、C地区の戸数はそれぞれ14戸、55戸、19戸であり、全体で88戸数あった(Table 2)。対面して依頼ができた戸数は、A地区で8戸、B地区で38戸、C地区で10戸であった。そのうち調査に参加した戸数はA地区で2戸、B地区で14戸、C地区で7戸であった。同一戸内で複数人が調査対象者となった場合があり、調査が実施できた人数はA地区で2人、B地区で19人、C地区で10人であった。

2. 調査人数、時間と訪問数

調査時間の総計は2日間で8時間であった。その間に88戸の訪問調査が実施された。

3. 調査データ数

今回の調査で用いたAOSは調査対象者本人とその家族または同居人の最低2者の参加が必要であった。しかし訪問家庭に本人のみしかいない場合があり、その場合は本人のみの調査を行った。調査に参加した人数は31名であった。本人のみのデータセット数は26であり、そのうち、本人と家族または同居人のデータがそろったデータセット数(有効数)は16であった。フィードバックは31名に対して郵送され、12名の調査対象者からアンケートの返信があった。

4. 調査データの分析

以降の分析には本人のデータがそろったデータセット26名分を用いた。調査対象者の性別は男性14名、女性12名であった。平均年齢は76.3歳であった。

1) POMS

素点をT得点化した後に平均値を求めた。POMSにおけるT得点化は男女別であるため、次の分析は男女別に行った(Table 3)。緊張—不安の因子では、男性群の平均値が39.0点、女性群の平均値が39.1点であった。T得点とPOMS判定の目安に従うと(8)、両群とも「健常」であった。抑うつ—落ち込みの因子では、男性群の平均値が43.1点、女性群の平均値が42.8点であった。両群とも「健常」であった。怒り—敵意の因子では、男性群の平均値が42.2点、女性群の平均値が39.5点であった。両群とも「健常」であった。活気の因子では、男性群の平均値が39.6点、女性群の平均値が45.6点であった。男性群では「他の考えと合わ

Table 2. 調査対象地域の戸数と参加戸数・人数

	全戸数	対面して依頼ができた戸数(%)	参加した戸数(%)	参加人数
A地区	14	8 (57.1)	2 (14.3)	2
B地区	55	38 (69.1)	14 (25.5)	19
C地区	19	10 (52.6)	7 (36.8)	10
合計	88	56 (63.6)	23 (26.1)	31

せ、専門医の受診を考慮」であり、女性群では「健常」であった。疲労の因子では、男性群の平均値が43.6点、女性群の平均値が43.5点であった。両群ともに「健常」であった。混乱の因子では、男性群の平均値が49.4点、女性群の平均値が48.5点であった。両群ともに「健常」であった。

2) BFB

合計点の平均値は37.7点であった (Table 4)。平均値ではカットオフ値である41点を下回っていた。また、41点を下回っている調査対象者数は14人 (53.8%) であった。

3) AOS

設問Aの値は、調査対象者が各項目での行動を自立して行えていると感じている事を示していた。設問Aの歩行、食事、排泄、更衣、入浴の5項目について平均値を求めた。項目それぞれの平均値は歩行が16.4点、食事が18.1点、排泄が18.3点、更衣が18.1点、入浴が17.9点であった。いずれの項目も最大値が20点であることを考えると、調査対象者は自身ではうまく自立して行えていると感じていると考えられた。

Table 3. 調査対象者の男女別のPOMSの平均値(標準偏差)

	男性	評定	女性	評定
緊張-不安	39.0 (6.9)	健常	39.1 (8.0)	健常
抑うつ-落ち込み	43.1 (6.5)	健常	42.8 (3.8)	健常
怒り-敵意	42.2 (8.0)	健常	39.5 (3.3)	健常
活気	39.6 (6.9)	受診を考慮	45.6 (12.0)	健常
疲労	43.6 (7.7)	健常	43.5 (6.8)	健常
混乱	49.4 (9.0)	健常	48.5 (7.4)	健常

Table 4. 調査対象者のBFB, AOS, 嗅覚検査の結果

	平均値(標準偏差)
BFB	37.7(9.4)
AOS	
設問A	
歩行	16.4(6.1)
食事	18.1(5.7)
排泄	18.3(5.5)
更衣	18.1(5.7)
入浴	17.9(6.0)
設問B	
危険因子	24.4%(19.6)
境界兆候	33.8%(21.7)
中核症状	19.5%(21.0)
行動・心理症状	10.7%(11.5)
合計	16.9%(12.4)
嗅覚検査	4.0(2.5)

設問Bの値は、高ければ認知症の諸特徴が重度である事を示していた。設問Bは項目を、危険因子 (6項目)、境界兆候 (14項目)、中核症状 (8項目)、行動・心理症状 (19項目) の4分類に分けたものと、合計点について分析を行った。4分類は項目数が異なることから最大値に違いがあった。この違いをならすため、それぞれの分類での値を最大値で割り、割合を算出した。項目それぞれの平均割合は、危険因子が24.4%、境界兆候が33.8%、中核症状が19.5%、行動・心理症状が10.7%であった。合計点の平均割合は16.9%、合計点は26.6点であった。合計点から認知症の程度を群分けしたところ、正常群が3名 (11.5%)、境界群が11名 (42.3%)、軽度群が6名 (23.1%)、中等度群が4名 (15.4%)、重度群が2名 (7.7%) であった。

4) 嗅覚検査

正答数の平均値は4.0点であり、正答率は33.7%であった。

5) 調査後のフィードバック

フィードバックを行った調査対象者からのアンケートの返信は12で、38.7%の回収率であった。質問1で選択肢Bを選んでいた調査対象者が9名おり、それらの内、質問2で選択肢Aを選んだ調査対象者は1名にとどまった。その1名は期間についての選択肢では「1:いつか」を選択していた。残りの3名の内1名は、質問1で選択肢Aの「3:1ヶ月以内」を選択しており、質問2では選択肢Aの「4:2週間以内」を選択していた。総じて今回の調査を受ける事によって医療機関で認知症について受診しようとした人数は2名であり、全体の16.7%にとどまった。なお、アンケートの返信があった12名のBFBの平均値は44.8点であり、今回の調査対象者の平均値 (37.7点) より高かった。

考 察

本研究では、認知症サポーターキャラバンのキャラバン・メイトスキルアップ研修を受講した調査員によるへき地居者に対する認知症のスクリーニング調査を行った。20名の調査員で2日間、対象地域の88戸を戸別訪問し、同意が得られた調査対象者に対してテストバッテリーが施行された。のべ20人が88戸を調査したことから、1人あたり4.4戸を訪問したことになる。

1. へき地における調査対象者数について

調査実施に際し調査対象者が公民館にきて実施するケースと調査対象者宅にて実施するケースがあった。一般にへき地に居住する人の傾向として自宅に他者を招くことを忌避する傾向がある。それを考慮し地域の公民館での実施も行った。結果として、地域全戸中26.1%の家庭が、また、調査依頼が出来た中では41.1%の家庭が調査に応じた。留守宅などがあったことを考慮しその数を除外すると、依頼が出来た家庭の約半数が調査に応じられたという結果が重要であると考えられる。

このような参加率を導いた要因として次の3点を考えている。第1に、3週間前からチラシを配るなどの広報活動を行っていた点である。これにより調査実施日が周知でき調査当日に在宅していたと考えられる。第2に、今回の調査員は20代の青年 (男女

含む)を中心としており高齢者にとって受け入れやすかった点である。予備的に聞き取り調査を行ったところ、へき地の居住者は高齢者であり、若年・青年との関わりが少ないため交流を好む傾向にあることが分かっていた。今回の調査中でも家庭内行事(バーベキューなど)に誘われるなど、地域住民が調査に対して好意的に受け止めている様子が見えられた。第3に、今回共同で調査を行った金沢医科大学氷見市民病院(著者等の所属の関連病院)が調査地区に巡回診療を行っている点である。診療行為を通して日常的に居住者と関係していたため、今回の調査に対しても好意的に参加したと考えている。今回の結果からは比較できないが、巡回診療を行っていない地域では参加率が下がる可能性が考えられる。今回行ったような調査は人的・経済的費用がかかる調査となったため、参加率が下がる要因は可能な限り排除するのが好ましい。よって調査対象地域と調査実施者の関係が希薄な場合は、調査実施前に認知症の啓発活動・講演などを行い、地域との関係を深めておく等の工夫が必要だろう。

ところで本調査のようなスクリーニング調査では対象地域の全戸が参加することが最大の達成目標である。今回の調査結果を踏まえ、全戸が参加するためには次の2点の改善が必要だと考える。

第1に調査実施日の延長が必要である。今回は土曜、日曜の2日間であった。対面して依頼ができなかった家庭に、再度、訪問依頼を行うことで参加率を上げることができる。実施期間を1ヶ月間程度に設定し依頼を行う機会を増やすことが必要であろう。

第2に調査員の継続性の問題が考えられる。今回の調査における調査員の構成はボランティアや病院職員からなっていた。先に挙げた継続的な調査の実施のためには日常的にスクリーニング検査を実施できる状態であることが理想である。よって、対象地域やその近傍に居住する者を対象とした調査員の育成が

必要だと考えられる。日常的に対象地域の居住者と接触する機会があるならば、対象者の予定に応じた調査実施が可能となり参加率を上げることができる。

上記のように調査員が継続的にスクリーニング検査を実施するためには、ボランティアでの参加には限界がある。調査員への十分な謝礼や専門職での雇用が可能ならば、そうすることが望ましい。そのためには費用がかかり、その費用をどこが負担するのかという問題が生じる。この問題については、地域に近接した病院や地域包括センターといった行政機関が業務の一環として調査員を雇用するか、スクリーニング検査を業務に含めるなどの対応が考えられる。このような経済的問題は重要な課題であり早急な解決が望まれる。

2. 調査の所要時間について

本研究は調査のデータ収集のみに限定せず、認知症の啓発活動も目的の一つであった。よって調査員には調査内容以外の会話についても自由に行うよう促した。そのため、対象および方法の項目で記述した所要時間を大きく上回るケースがあった。データ収集のみを目的として所要時間に留意した活動を行うならば、本研究で示した1人あたり4.4戸という訪問ペースが上がる可能性がある。

3. 調査対象者のデータ分析について

本研究では認知症サポーターキャラバンの実践例としての報告に主眼をおいたためデータ分析は主に平均値を記述することどまった。POMSによる気分調査からは、男性の活気の因子において低下がみられたが、それ以外ではネガティブな気分であるような示唆はえられなかった。BFBの結果は、全体の平均値が37.7点で、カットオフ値の41点を下回っている調査対象者数は14人(53.8%)だった。AOSの結果は、合計点の平均値が26.6点であり、認知症の程度は軽度という評定であった。各評定別にみると評定が正常であった割合が11.5%にとどまった。この結果は約9割の対象者が認知症を発症している可能性があるこ

Table 5. 地域高齢者における認知症の割合

	総人口	65歳以上の人口 (総人口に占める割合)	データ数	認知症の割合
福岡県久山町				
1985年	7567	938(12.4%)	887	6.7%
1992年	7598	1231(16.2%)	1189	5.6%
1998年	7558	1442(19.1%)	1437	7.1%
2005年	7858	1711(21.8%)	1566	12.5%
島根県海士町				
2010年	2434	924(37.9%)	900	16.4%
宮城県田尻町				
1998年	13715	3207(23.4%)	1654	8.5%

※データはそれぞれの文献より引用した(18~21)。データはそれぞれサンプル手法が異なる点に留意。

とを示している。嗅覚検査の結果は33.7%の正答率であり、こちらも決して高いとはいえない値であった。認知症のスクリーニング検査であるAOSとBFBの結果から、今回の調査に参加した対象者の約5割から9割が認知症を発症している可能性が明らかとなった。

我が国では、本研究のような地域高齢者における認知症患者数を調査したものが福岡県久山町、鳥根県海士町、宮城県田尻町などで行われている(18-21)。それぞれ研究手法が異なるため本研究との直接的な比較はできないが、認知症の罹病率は5.6%から16.4%というものであった(Table 5)。また、2011年から2012年にかけて行われた都市部での認知症患者数についての調査では有病率推定値が12.4%から19.6%という結果となっている(22)。この事業は日本全国の10地域を対象として行われたものであるが(久山町研究も含まれている)、先の結果より、全国の有病率推定値を15%としている。本研究の調査結果はこの有病率推定値と比してもきわめて高いものであった。

このような違いを生んだ原因として、対象地域における高齢者の割合が大きく異なっている点に注目している。本研究では対象地区に占める65歳以上の割合が53.3%と約半数であった。福岡県久山町、鳥根県海士町、宮城県田尻町での同割合は12.4%から37.9%と、本研究での割合に比して低い。ある地域における高齢者の割合と居住者の認知症の罹病率の間に正の相関関係があると仮定するならば先行研究と本研究の違いを説明することができる。ここで仮定した相関関係の検証などを含め、今後、さらなる研究の発展を期待したい。

フィードバックに同封したアンケート調査について返信があったものについて分析を行った。今回のスクリーニング調査の参加とその結果を受けて医療機関へ受診しようとの意見変容がみられた個人は2名(16.7%)にとどまった。認知症サポーターキャラバンには啓発活動という側面があったものの、それが成功したとはいえない。しかしながら、アンケートの返信があった12名のBFBの平均値は44.8点であり、今回の調査対象者の平均値(37.7点)より高かったことから、そもそも認知症を主訴として医療機関を受診する必要がなかった可能性がある。それが原因で意見変容がみられなかったのかもしれない。より正確な統計をとるためには、今回のような郵送ではなく再度訪問し対面にて回答してもらうなどの改善が必要だと考えられる。

利益相反の開示

著者および共著者の本論文に関する利益相反の開示はない。

本研究は私立大学戦略的研究基盤形成支援事業の研究プロジェクトである高齢化の進む過疎地域におけるライフ・イノベーション創出の一部として行われた。

本研究を遂行するにあたり、森本亜弓様(金沢医科大学氷見市市民病院)、高澤正三様(氷見市地域包括支援センター)、並びにボランティアの調査員の皆様の協力を得た。感謝します。

文 献

1. 厚生労働省:「認知症を知り地域をつくる10ヵ年」の構想. <http://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/dementia/c01.html>. [引用 2014-03-01].
2. 厚生労働省:「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」～報告書～, 2008. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/07/dl/h0710-1a.pdf>. [引用 2014-03-01].
3. NPO法人地域ケア政策ネットワーク:「認知症を知り地域をつくる」キャンペーン認知症サポーターキャラバン. <http://www.caravanmate.com/index.html>. [引用 2014-03-01].
4. World health organization, Alzheimer's disease international: Dementia: a public health priority, Geneva, World health organization, 2012.
5. Batsch NL, Mittelman MS, Alzheimer's disease international: World Alzheimer report 2012: overcoming the stigma of dementia, London, Alzheimer's disease international, 2012.
6. NPO法人地域ケア政策ネットワーク全国キャラバン・メイト連絡協議会: キャラバン・メイト養成テキスト スキルアップ講座, 東京, NPO法人地域ケア政策ネットワーク, 2012.
7. 玉井顕, 小野野之, 玉井諒ほか: 脳機能評価バッテリーBrain function battery (BFB)の作成—信頼性・妥当性の検討—. 北陸神経医誌 2003; 17: 37-48.
8. 横山和仁: POMS短縮版—手引きと事例解説—, 東京, 金子書房, 2005.
9. Warner MD, Peabody CA, Flattery JJ et al: Olfactory deficits and Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 1986; 21: 116-8.
10. Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S: The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. Behav Brain Res 2012; 231: 60-74.
11. Hashimoto Y, Fukazawa K, Fujii M et al: Usefulness of the odor stick identification test for Japanese patients with olfactory dysfunction. Chem Senses 2004; 29: 565-71.
12. 三輪高喜, 古川暢, 塚谷才明ほか: 嗅覚障害患者を対象としたスティック型嗅覚検査法の臨床的有用性に関する研究. 目耳鼻 2004; 107: 956-65.
13. 篠美紀, 古田厚子, 内田淳ほか: スティック型嗅覚検査法による嗅覚障害評価の検討. 目鼻科会誌 2006; 45: 148-53.
14. 西田幸平, 小林正佳, 萩原仁美ほか: カード型嗅覚同定検査「Open Essence」の有用性. 目耳鼻 2010; 113: 751-7.
15. Stamps JJ, Bartoshuk LM, Heilman KM: A brief olfactory test for Alzheimer's disease. J Neurol Sci 2013; 333: 19-24.
16. 加藤伸司, 下垣光, 小野寺敦志ほか: 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成. 老年精医誌 1991; 2: 1339-47.
17. 森悦郎, 三谷洋子, 山島重: 神経疾患患者における日本語版Mini-Mental Stateテストの有用性. 神心理 1985; 1: 82-9.
18. Dodge HH, Buracchio TJ, Fisher GG et al: Trends in the prevalence of dementia in Japan. Int J Alzheimers Dis 2012; 956354.
19. Wada-Isoe K, Uemura Y, Suto Y et al: Prevalence of dementia in the rural island town of Ama-cho, Japan. Neuroepidemiology 2009; 32: 101-6.
20. Meguro K, Ishii H, Yamaguchi S et al: Prevalence of dementia and dementing diseases in Japan: the Tajiri project. Arch Neurol 2002; 59: 1109-14.
21. 朝田隆: 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業 平成23年度～平成24年度 総合研究報告書2013.

Implementation Report of Screening Investigation of Dementia for Inhabitants of Rural Areas in Himi, Toyama

Yukihisa Matsuda^{1,2)}, Sachiko Takemoto³⁾, Reiko Hashimoto²⁾, Akira Tamai⁴⁾, Tsugiyasu Kanda⁵⁾, Masao Ishizaki⁶⁾, Takaki Miwa⁷⁾, Shigeto Morimoto⁸⁾, Osamu Kitamura⁹⁾, Yasuhiro Kawasaki²⁾

¹⁾ *Project Research Center, Medical Research Institute, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan*

²⁾ *Department of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University*

³⁾ *Medical Technology Division, Kanazawa Medical University Hospital*

⁴⁾ *Tsuruga Onsen Hospital*

⁵⁾ *Department of Community Medicine, Kanazawa Medical University*

⁶⁾ *Department of Social and Environmental Medicine, Kanazawa Medical University*

⁷⁾ *Department of Otorhinolaryngology, Kanazawa Medical University*

⁸⁾ *Department of Geriatric Medicine, Kanazawa Medical University*

⁹⁾ *Department of Legal Medicine, Kanazawa Medical University*

This study reports the results of field work on screening for dementia of inhabitants of remote rural areas. The number of dementia patients is increasing at present, and a dementia supporter caravan has been carrying out screening tests, which were aimed at early detection and care of people with dementia in each area. In this study, we conducted screening tests, which consisted of an Action Observation Sheet (AOS), a Brain Function Battery (BFB), a Japanese version of a Profile of Mood States (POMS), and an olfactory test, for inhabitants of remote rural areas in Himi, Toyama. Twenty investigators made house-to-house visits for two days and conducted screening tests for persons who agreed to participate in this study. Close to half of the inhabitants participated. As for the result of the AOS, the number of

participants whose grade as normal was 3 (11.5%). The mean score of the BFB for all participants was 37.7 points, and the number of participants who scored lower than the cut-off point was 14 (53.8%). Regarding the results of the POMS, the vigor score was lower in males, but the other scores were within the respective normal ranges. As for the result of olfactory test, accuracy was 33.7%. The results of the AOS and BFB indicated the possibility that 50% to 90% of participants have developed dementia. The current study took population statistical data and the actual working hours of the investigators into consideration. We believe that practical case reports such as this contribute to the development of comprehensive dementia treatments, and that these treatments should include social environments.

Key Words: dementia, rural area, dementia supporter caravan, screening test



老化と deconditioning, 認知症に対する対策

入谷 敦*¹ 森本茂人*²

Abstract 加齢による運動不足が引き金となって、身体活動の減少さらに社会的・心理的加齢をきたし、これらが雪だるま式に増大し身体の崩壊が導かれる悪循環の形成、すなわち高齢者医療の巨人(geriatric giants)をきたす。長期臥床や不動に陥ることで認められる全身の脱調節状態や体力低下状態は deconditioning と呼ばれる。生理的な加齢に加えて低活動状態は、この deconditioning を加速させる要因となる。高齢者に対して、個別のリスクに応じた運動により柔軟性、筋力、有酸素運動能力が改善し、deconditioning を予防することが確認されている。また、高齢者に対する運動介入の効果として、健康増進や介護予防効果が報告されている。認知機能に関しても運動による改善効果の報告も散見されており、身体活動が認知症発症を予防する可能性も示唆されている。

Key words : 運動習慣(exercise habits), 認知機能(cognitive function), mild cognitive impairment : MCI, 運動-加齢連鎖(exercise-aging cycle), 老化(aging)

はじめに

65歳以上の高齢者が総人口に占める割合が25.1%となり、我が国において高齢化は今後も進行し、2025年の総人口では4人に1人が75歳以上の後期高齢者である超高齢社会になることが予測されている¹⁾。高齢者には、種々の臓器疾患の多発とともに身体・精神的機能の低下が認められ、疾患の医学的管理とともに、身体・精神的機能の評価・適切な支援が、高齢者の日常生活の自立にとり必須な車の両輪となっている。高齢者疾患に対する医学的管理は横断的な各臓器疾患医療の知識や技能で対応可能であるが、後者の身体・精神的機能の評価およびこれに応じた適切な支援には、多職種参加のチーム医療・介護が必要となる。高齢者のもつ疾患、これから生じる臓器機能障害、さらには全人としての能力低下、社会的不利、これらの悪循環により雪だるま式にふくらむ

それぞれの急速な増悪を、より早い段階で食い止め、高齢者の健康長寿に資するには、疾患、能力低下、社会的不利に至るすべての問題点に優先順位をつけ、また対応の経時的順序をつけ、多職種の専門能力を結集する老年医学的な専門能力が必要となる。

老化と deconditioning

老化は加齢に伴う変化であり、他の年齢期とは異なり高齢期における老化の進行は個体差が著しい。老化の進行度の不均一性を考慮することは、リハビリテーション(以下、リハ)の介入においても重要である。高齢者に対しては、定型的なアプローチを行うのではなく、老化現象の様々な個体差に対応できる柔軟なアプローチが必要である。老化の過程において、長期臥床や不動による全身の脱調節状態、体力の低下、本来の機能が発揮できていない状態を deconditioning と呼んでいる。応用症候群と同様の概念ではなく、まずは老化などによる不動、不活動が原因となり全身の組織、器官に deconditioning が生じ、その結果、二次的

*¹ Osamu IRITANI, 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1 金沢医科大学高齢医学講座, 助教

*² Shigeto MORIMOTO, 同, 主任教授

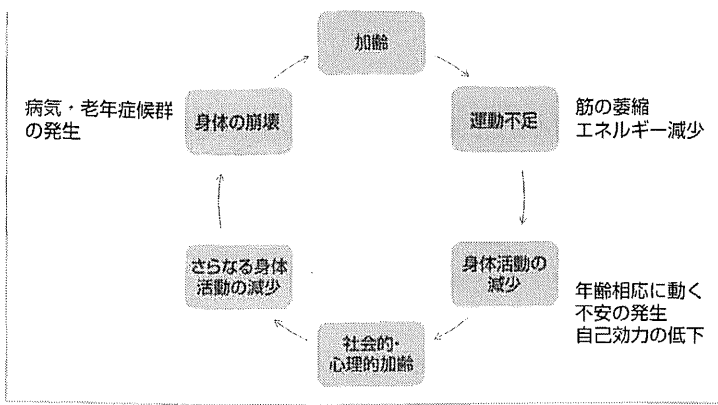


図 1. 運動-加齢連鎖 (文献 2 より, 一部改変)

な退行現象として廃用症候群をきたす。ゆえに deconditioning は、廃用症候群よりも経時的に先行する概念であり、徴候の悪循環から悪化するが可逆性もあるとされている。Berger らは、加齢に伴い、運動不足が原因となり連鎖的に生じる身体、心理、社会的問題を「運動-加齢連鎖」(図 1)として模式化している²⁾。これによると、加齢による運動不足が引き金となって、身体活動の減少、さらに社会的・心理的老化をきたし、雪だるま式に増大する悪循環が示されており、この悪循環を断ち、deconditioning 状態を予防し、さらには老年症候群や疾患の発症を予防するためには、運動および身体活動の増加が鍵となる。加齢による運動機能の低下に対する介入効果は様々な科学的アプローチから示されており、高齢者における deconditioning 対策として、運動は有効である

フレイルとサルコペニア

高齢医学では、特に筋肉量低下に関連した deconditioning としてフレイルとサルコペニアの話題が取り上げられている。フレイルは、以前「虚弱」と訳されていたが、可逆性があることから、日本老年医学会で動揺性のニュアンスを含んだフレイルという呼び方に決定された。高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が充進し、転倒、ADL 低下、要介護状態、死亡などの不幸な転機に陥りやすい状態をフレイルと呼

び、その概念は、身体的 (physical frailty) と精神的 (cognitive frailty, mental frailty) および社会的 (social frailty) に分けられる。しかし、定義や診断基準については世界のコンセンサスが得られていないのが現状である。一方、サルコペニアは加齢に伴い筋肉が減少する病態であるが、欧米の研究グループより筋肉量の低下のみならず、握力・歩行速度の低下などの機能的な側面を含めた概念としてとらえるべきとされ、2010 年に The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) によるコンセンサスが発表された。一方、Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) より、アジア人においても独自の診断基準が提唱されている (図 2)³⁾。

フレイルとサルコペニアとの間には類似点が多く、サルコペニアは身体的フレイルの側面が大きい。また、サルコペニアとそれに伴う筋力低下、活動度の低下、低栄養はフレイルの指標、要素が互いに悪循環、負の連鎖を形成することを示している⁴⁾。高齢者にみられるサルコペニアは、高齢者の運動機能、身体機能を低下させるばかりでなく、生命予後、ADL を規定し高齢者本人を含めた介護者の QOL までも低下させてしまうことが多い。予防策として、サルコペニアにはアミノ酸、ビタミン D を中心とする栄養療法とレジスタンス運動が有効であると報告されている。フレイルに対する介入法は確立されていないが、サルコペ

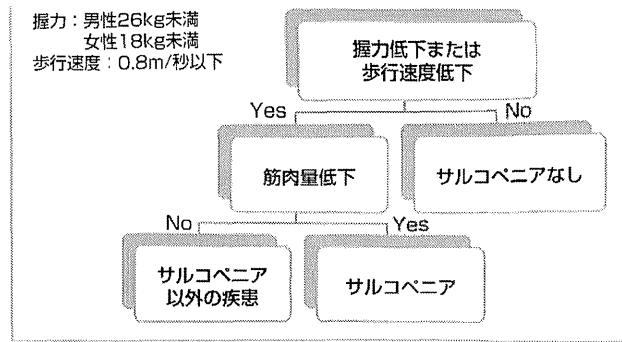


図 2. AWGS によるサルコペニア診断基準 (文献 3 より, 筆者改変)

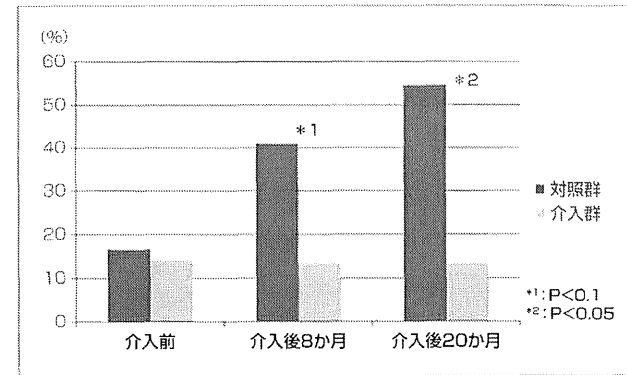


図 3. 高齢女性における転倒率の変化 (文献 5 より, 一部改変)

ニアの改善を介してフレイルを改善するアプローチが考えられる。

運動による deconditioning 対策

高齢者において活動性の低下が原因となる神経・感覚器、心血管系、呼吸器、筋骨格系などの器官にみられる退行変化は、運動などの活動性の向上により回復する多臓器にわたる系統的な生理的变化である。その deconditioning の程度は活動性の低下の程度と以前の体力レベルに依存する。高齢者における活動性の低下と健康との関係を示した研究では、運動により柔軟性、筋力、有酸素運動能力を若年層と同様に改善することが確認され、不活発な生活習慣と老化過程を区別することが可能であった。我が国における高齢者に対する

運動介入の効果を明らかにするための randomized controlled trial (RCT) により、健康増進や介護予防効果が報告されている。73~90 歳の高齢女性に筋力トレーニングやバランス、歩行トレーニングにて介入を行った結果、下肢筋力やバランスが有意に改善し、その後の追跡調査においても転倒発生が対照群よりも抑制されていた (図 3)⁵⁾。また、施設入居高齢者 (66~98 歳) を対象とした RCT においても両側分離型トレッドミルを使用したトレーニングにおいても、バランス機能の改善を認めている⁶⁾。その他にも低体力高齢者に対する運動介入効果⁷⁾が示されている。

このように、高齢者においても運動により身体機能の向上がもたらされることは明らかであり、運動介入、運動療法を用いた健康増進、疾病管理

設 問	質 問 内 容	回 答	得 点
1(5点)	今年は何年ですか	年	0 1
	今の季節は何ですか		0 1
	今日は何曜日ですか	曜日	0 1
	今日は何月何日ですか	月 日	0 1 0 1
2(5点)	この病院の名前は何かですか	病院	0 1
	ここは何県ですか	県	0 1
	ここは何市ですか	市	0 1
	ここは何階ですか	階	0 1
3(3点)	物品名3個(桜、猫、電車)		0 1
	(1秒間に1個ずつ言う。その後、被験者に繰り返させる。正答1個につき1点を与える。3個全て言うまで繰り返す(6回まで))		2 3
4(5点)	100から順に7を引く(5回まで)		0 1
			2 3
			4 5
5(3点)	設問3で提示した物品名を再度復唱させる		0 1
			2 3
6(2点)	(時計を見せながら)これは何ですか		0 1
	(鉛筆を見せながら)これは何ですか		0 1
7(1点)	次の文章を繰り返す		0 1
	「みんなで、力を合わせて綱を引きます」		
8(3点)	(3段階の命令)		
	「右手にこの紙を持ってください」		0 1
	「それを半分に折りたたんで下さい」		0 1
9(1点)	(次の文章を読んで、その指示に従って下さい)		
	「右手をあげなさい」		0 1
10(1点)	(何か文章を書いて下さい)		0 1
11(1点)	(次の図形を書いて下さい)		0 1
		得点合計	



←(重なり合う五角形です)

(Folstein MF, et al. J Psychiat Res, 12 : 189, 1975)

を含めた deconditioning 対策の更なる推進が期待される。

認知症例数の増大

加齢とともに認知症発症の危険性が增大することから、予防対策を早急に講じる必要がある。実際に日本は認知症に関連する医療費は米国に次いで世界第2位となっている⁹⁾。認知症へ移行する危険性が高い軽度認知障害(mild cognitive im-

pairment ; MCI)を有する高齢者には、認知症発症予防対策が重要である。現在我が国におけるMCIを含む認知機能低下例は800万人に達すると報告されている⁹⁾。認知機能評価スケールとしては一般的に長谷川式簡易知能評価スケールや Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)、Mini-Mental State Examination (MMSE) (表1)が用いられる。MMSEは国際的に最も広く行われている質問式の検査である。このMMSEによ

る認知症鑑別のカットオフポイントは、一般に30点満点中で23/24点とされているが、高学歴で長期の職歴があるような人であれば、28点前後でも認知症を疑う必要がある。また観察式の認知機能評価スケールとしては、Clinical Dementia Rating (CDR) や Functional Assessment Staging (FAST) (表2)が用いられる。FASTはアルツハイマー型認知症(AD)によるADL障害を評価するためにReisbergらによって開発された評価方法であり、病期を7段階に分類する。すなわち①正常、②年齢相応、③境界状態、④軽度AD、⑤中等度AD、⑥やや高度AD、⑦高度ADである。認知症患者のリハは、明確なアウトカム設定と、適切な評価尺度の選択が必要となる。患者は評価の目的を理解し協力できないので、評価には細心の注意が必要である。

運動習慣と認知機能

運動習慣による認知機能低下への予防・改善効果が報告されている。Lindsayら¹⁰⁾は、有酸素運動の頻度が高齢者の認知機能低下の抑制因子であることを報告しており、またRovioら¹¹⁾は、中年期の運動が高齢期の認知症やADのリスクを低下させることを報告している。また、Ericksonら¹²⁾は高齢者の運動機能(心肺機能)と海馬容積量とは相関すると報告している。認知症と運動活動との関連を調査した縦断研究によると、有酸素運動の実践が認知機能保護因子として知られている。認知機能に問題のない高齢者4,615人の5年間の追跡調査からは、ウォーキングよりも高強度の運動を週3回以上行っていた高齢者は運動習慣のない高齢者よりも認知症の発症リスクが低いと報告されている¹³⁾。また、10歳代で身体活動量が低くてもその後活動量が高まっている人では、活動量が低いままの人と比較して認知機能障害のリスクが低いことが報告されている¹⁴⁾。

逆に、筋力低下や歩行能力の低下は認知症発症のリスクとなる。歩行機能に着目した研究では、認知機能の低下¹⁵⁾や認知機能障害¹⁶⁾より先行して

歩行速度の低下を認めることが報告され、運動機能の低下により認知機能の低下が加速し、認知症になりやすくなることが示唆される。またBurnsらの報告¹⁷⁾によると、運動機能のなかでも運動耐容能がMRI画像解析上、海馬容積と正相関を示していた。

これらの報告からも明らかのように、習慣的な運動や身体活動が認知症の発症予防に効果的であり、早期からの運動習慣の獲得が重要である。認知症へ移行する危険性が高いMCI高齢者に対しては、特に重点的かつきめ細やかな対応が必要である。

しかし、高齢者では多病故に運動に危険性が伴う疾患を有していることが多いため、その実施に際しては、個別性に十分配慮した適切な量と強度で有効性の高い運動を行うことが認知症発症予防につながると考えられる。

運動の認知機能改善機序

動物実験での報告からは、運動が認知機能に好影響を及ぼす機序として、神経栄養因子の発現、神経伝達物質の増加、血管新生、酸化ストレスの減少、抗酸化能力の向上などが示唆されている。これは、加齢に伴う神経変性に対して、運動を行うことで海馬や大脳皮質における萎縮の抑制効果をもつ可能性を示唆している。また、運動活動は神経幹細胞から神経細胞への分化を促進するWnt3産生を増加させ神経新生機能を増進させる¹⁸⁾とともに、海馬でのアセチルコリンレベルを上昇させて¹⁹⁾、神経の新生を促進することが示唆されている²⁰⁾。また、脳由来神経栄養因子(brain derived neurotrophic factor ; BDNF)は脳の可塑性²¹⁾²²⁾に影響する神経栄養因子であり、海馬領域において神経細胞増殖作用を示すが、持続的な運動によって筋蛋白のFNDC5の海馬での合成が上昇し、これがBDNFの発現を促していることが明らかとなった²³⁾。

さらに、運動刺激により骨格筋から種々の生理活性物質が分泌されることが明らかになり、これ

患者氏名		FAST 評価時点		FAST 評価日		FAST 評価日		FAST 評価時点		FAST 評価日	
				201__年__月__日							
FAST ステージ	臨床診断	FAST における特徴		はい	いいえ	臨床的特徴					
1. 認知機能の障害なし	正常	主観的および客観的機能低下は認められない				5~10年前と比較して職業あるいは社会生活上、主観的および客観的にも変化はまったく認められず支障をきたすこともない。					
2. 非常に軽度の認知機能低下	年齢相応	物の置き忘れを訴える、喚語困難				名前や物の場所、約束を忘れていたりすることがあるが年齢相応の変化であり、親しい友人や同僚にも通常は気がつかれない、複雑な仕事を遂行したり、こみいった社会生活に適応していくうえで支障はない。多くの場合、正常な老化以外の状態は認められない。					
3. 軽度の認知機能低下	境界状態	熟練を要する仕事の場面では機能低下が同僚によって認められる。新しい場所に旅行することは困難				重要な約束を忘れてしまうことがある。はじめての土地への旅行のような複雑な作業を遂行する場合には機能低下が明らかになる。買い物や家計の管理あるいはよく知っている場所への旅行など日常行っている作業をするうえでは支障はない。熟練を要する職業や社会的活動から退職してしまうこともあるが、その後の日常生活のなかでは障害は明らかとはならず、臨床的にも軽微である。					
4. 中等度の認知機能低下	軽度のアルツハイマー型認知症	夕食に客を招く段取りをつけたり、家計を管理したり、買い物をしたりする程度の仕事でも支障をきたす。				買い物で必要なものを必要な量だけ買うことができない。誰かがついていないと買い物の勘定を正しく払うことができない。自分で洋服を選んで着たり、入浴したり、行き慣れている所へ行ったりすることには支障はないために日常生活では介助を要しないが、社会生活では支障をきたすことがある。単身でアパート生活している老人の場合、家賃の額で大家とトラブルを起こすようなことがある。					
5. やや高度の認知機能低下	中等度のアルツハイマー型認知症	介助なしでは適切な洋服を選んで着ることができない。入浴させるときにもなんとかおぼろげに説明することが必要などもある。				家庭での日常生活でも自立できない。買い物をするのは一人でできない。季節に合った洋服を選んで着たりすることができないために介助が必要となる。明らかに釣り合いがとれていない組合せで服を着たりし、適切に洋服を選べない。毎日の入浴を忘れることもある。なだめすかに入浴させなければならぬにしても、自分で体をきちんと洗うことはできるし、お湯の調節もできる。自動車を適切かつ安全に運転できなくなり、不適切にスピードを上げたり下げたり、また信号を無視したりする。無事故だった人がはじめて事故を起こすこともある。きちんと服が揃えてあれば適切に着ることはできる。大声をあげたりするような感情障害や多動、睡眠障害によって家庭で不応答を起こし医師による治療のかかわりがしばしば必要になる。					
6. 高度の認知機能低下	やや高度のアルツハイマー型認知症	(a) 不適切な着衣				寝巻の上に普段着を重ねて着てしまう。靴紐が結べなかったり、ボタンを掛けられなかったり、ネクタイをきちんと結べなかったり、左右間違えずに靴をはけなかったりする。着衣も介助が必要になる。					
		(b) 入浴に介護を要する。入浴を嫌がる。				お湯の温度や量を調節できなくなり、体もうまく洗えなくなる。浴槽に入ったり出たりすることもできにくくなり、風呂から出たあとでもきちんと体を拭くことができない。このような障害に先行して風呂に入りたがらない、嫌がるという行動がみられることもある。					
		(c) トイレの水を流せなくなる。				用を済ませたあと水を流すのを忘れて、きちんと拭くの忘れる、あるいは済ませたあと服をきちんと直せなかったりする。					
		(d) 尿失禁				時に(c)の段階と同時に起こるが、これらの段階の間には数か月間隔があることが多い。この時期に起こる尿失禁は尿路感染やほかの生殖器泌尿器系の障害がなく起こる。この時期の尿失禁は適切な排泄行動を行ううえで認知機能の低下によって起こる。					
		(e) 便失禁				この時期の障害は(c)や(d)の段階でみられることもあるが、通常は一時的にしる別々にみられることが多い。焦燥や明らかな精神病様症状のために医療施設を受診することも多い。攻撃的行為や失禁のために施設入所が考慮されることが多い。					
7. 非常に高度の認知機能低下	高度のアルツハイマー型認知症	(a) 最大限約6語に限定された言語機能の低下				語彙と言語能力の貧困化はアルツハイマー型認知症の特徴であるが、発語量の減少と話し言葉のどぎれがしばしば認められる。さらに進行すると完全な文章を話す能力はしだいに失われる。失禁がみられるようになると、話し言葉はいくつかの単語あるいは短い文節に限られ、語彙は2、3の単語のみに限られてしまう。					
		(b) 理解しうる語彙はただ1つの単語となる。				最後に残される単語には個人差があり、ある患者では「はい」という言葉が肯定と否定の両方の意志を示すときもあり、逆に「いいえ」という返事が両方の意味をもつこともある。病期が進行するに従ってこのようなただ1つの言葉も失われてしまう。一見、言葉が完全に失われてしまったと思われてから数か月後に突然最後に残されていた単語を一時的に発語することがあるが、理解しうる話し言葉が失われたあとは叫び声や意味不明のぶつぶついう声のみとなる。					
		(c) 歩行能力の喪失				歩行障害が出現する。ゆっくりとした小刻みの歩行となり階段の上り下りに介助を要するようになる。歩行できなくなる時期は個人差はあるが、しだいに歩行がゆっくりとなり、歩幅が小さくなっていく場合もあり、歩くときに前方あるいは後方や側方に傾いたりする。寝たきり状態となって数か月すると拘縮が出現する。					
		(d) 着座能力の喪失				寝たきり状態であってもはじめのうち介助なしで椅子に座っていることは可能である。しかし、しだいに介助なしで椅子に座っていることもできなくなる。この時期ではまた突ったり、踏んだり、握ることはできる。					
		(e) 笑う能力の喪失				この時期では刺激に対して眼球をゆっくり動かすことは可能である。多くの患者では把握反射は嚥下運動とともに保たれる。					
		(f) 昏睡および昏睡				アルツハイマー型認知症の末期ともいえるこの時期は本疾患に付随する代謝機能の低下と関連する。					

ら骨格筋由来の生理活性物質は myokine(マイオカイン)と呼ばれている²⁰⁾。なかでも IL-6 は血液脳関門を通過し、脳に直接作用していることが知られている²¹⁾。また、耐糖能異常は AD 発症の危険因子として知られるが、筋肉量低下は筋肉でのブドウ糖消費を減少させ、高インスリン血症を呈

する耐糖能異常を招来するが、この高インスリン血症と AD との因果関係も指摘されている²⁶⁾。加齢による筋萎縮は脂肪量の絶対的・相対的増加を伴う場合が多く、高齢期での高度な肥満は身体機能の低下を伴うためにサルコペニア肥満として臨床的に注目されている²⁷⁾。

今後の展望

加齢(老化)による運動機能の低下は、筋骨格系、神経感覚器系、心肺機能、認知機能など様々な身体機能の低下によりもたらされる。加齢(老化)によりもたらされる運動機能の低下は自然現象であ

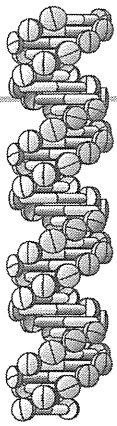
り、回避することは難しいが、これに加えて高齢期の活動性の低下また不活動は、運動機能の低下や deconditioning を加速させる要因となりうる。このため運動をツールとした高齢者の健康増進や介護予防の取り組みが多方面で展開されることが望まれる。

文 献

- 1) 内閣府：平成 26 年版高齢社会白書。http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2014/zenbun/26pdf_index.html
- 2) Berger BG, et al : Exercise, aging, and psychological wellbeing. In : Ostrow AC (ed), *Aging and Motor Behavior*, Benchmark press, Indianapolis, pp. 117-157, 1987.
- 3) Chen LK, et al : Sarcopenia in Asia : consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*, 15(2) : 95-101, 2014. (Summary) EWGSOP の定義に類似するが、アジア人対象のサルコペニアの定義。特徴は握力と通常歩行速度の両方を必須項目としている点。
- 4) Xue QL, et al : Initial manifestations of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 63(9) : 984-990, 2008.
- 5) Suzuki T, et al : Randomized controlled trial of exercise intervention for the prevention of falls in community-dwelling elderly Japanese women. *J Bone Miner Metab*, 22(6) : 602-611, 2004.
- 6) Shimada H, et al : New intervention program for preventing falls among frail elderly people : the effects of perturbed walking exercise using a bilateral separated treadmill. *Am J Phys Med Rehabil*, 33(7) : 493-499, 2004.
- 7) 衣笠 隆ほか：低体力高齢者の体力、生活機能、健康度に及ぼす運動介入の影響：無作為化比較試験による場合。日本運動生理学雑誌。12(2) : 63-73, 2005.
- 8) Wimo A, et al : The worldwide societal costs of dementia : Estimates for 2009. *Alzheimers Dement*, 6(2) : 98-103, 2010. (Summary) 世界の認知症に関する医療費について解説。2005 年からの 4 年間で 34% の医療費増大が明らかになった。
- 9) 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業：「都市部における認知症有病率と認知症の生活障害への対応」：平成 24 年度総括。分担研究報告書。pp. 1-46, 2013.
- 10) Lindsay J, et al : Risk factors for Alzheimer's disease : a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, 156(5) : 445-453, 2002.
- 11) Rovio S, et al : Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 4(11) : 705-711, 2005.
- 12) Erickson KI, et al : Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19(10) : 1030-1039, 2009.
- 13) Laurin D, et al : Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*, 58(3) : 498-504, 2001.
- 14) Middleton LE, et al : Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age. *J Am Geriatrics Soc*, 58(7) : 1322-1326, 2010.
- 15) Mielke MM, et al : Assessing the temporal relationship between cognition and gait : slow gait predicts cognitive decline in the Mayo Clinic Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 68(8) : 929-937, 2013.
- 16) Buracchio T, et al : The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 67(8) : 980-986, 2010.
- 17) Burns JM, et al : Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology*, 71(3) : 210-216, 2008.
- 18) Okamoto M, et al : Reduction in paracrine Wnt3 factors during aging causes impaired adult neurogenesis. *FASEB J*, 25(10) : 3570-3582, 2011.
- 19) Mitsushima D, et al : Gonadal steroids maintain 24h acetylcholine release in the hippocampus : organizational and activation effects in behaving rats. *J Neurosci*, 29(12) : 3803-3815, 2009.
- 20) Ito Y, et al : Cholinergic activation of hippocampal neural stem cells in aged dentate gyrus. *Hippocampus*, 21(4) : 446-459, 2011.
- 21) Rasmussen P, et al : Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol*, 94(10) : 1062-1069, 2009.
- 22) Pencea V, et al : Infusion of brain-derived neurotrophic factors into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci*, 21(17) : 6706-6717, 2001.
- 23) Xu B : BDNF (I) rising from exercise. *Cell Metab*, 18(5) : 612-614, 2013.
- 24) Pedersen BK, et al : Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol*(1985), 103 : 1093-1098, 2007. (Summary) 骨格筋より放出されるサイトカインをマイオカインと呼ぶ。その産生制御には運動機能や体内の栄養環境と密接な関連があると予想されている。
- 25) Pedersen BK, et al : Muscle-derived interleukin-6—A possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver, and brain. *Brain, Behavior and Immunity*, 19 : 371-376, 2005.
- 26) Craft S : Insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease : age- and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiol Aging*, 26 Suppl(1) : 65-69, 2005.
- 27) Baumgartner RN, et al : Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res*, 12 : 1995-2004, 2004.

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

Genome-wide response to antihypertensive medication using home blood pressure measurements: a pilot study nested within the HOMED-BP study



Background: Patients with mild-to-moderate essential hypertension in the HOMED-BP trial were randomly allocated to first-line treatment with a calcium channel blocker (CCB), angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin II receptor blocker (ARB). **Methods:** We recruited 265 (93 for CCB, 71 for ACEI and 101 for ARB) patients who completed the genomic study. Home blood pressure was measured for 5 days off-treatment before randomization and for 5 days after 2–4 weeks of randomized drug treatment. Genotyping was performed by 500K DNA microarray chips. The blood pressure responses to the three drugs were analyzed separately as a quantitative trait. For replication of SNPs with $p < 10^{-4}$, we used the multicenter GEANE study, in which patients were randomized to valsartan or amlodipine. **Results:** SNPs in *PICALM*, *TANC2*, *NUMA1* and *APCDD1* were found to be associated with CCB responses and those in *ABCC9* and *YIPF1* were found to be associated with ARB response with replication. **Conclusion:** Our approach, the first based on high-fidelity phenotyping by home blood pressure measurement, might be a step in moving towards the personalized treatment of hypertension.

Original submitted 29 April 2013; Revision submitted 14 August 2013

KEYWORDS: antihypertensive drugs blood pressure response genome wide association study home blood pressure personalized treatment

Only one-fourth of hypertensive patients take sufficient blood pressure control [1], this is because of inaccurate evaluation of blood pressure, inappropriate selection of antihypertensive drugs and poor patients' adherence to antihypertensive drug therapy [2]. Genetic factors also influence blood pressure elevation and response to antihypertensive medication [3]. To lead to personalized medicine based on genetic information, a genome-wide approach is desired in pharmacogenomics studies [4]. However, few studies have provided information on the response of crucial genes to various antihypertensive drugs by a comprehensive genome-wide association study (GWAS) approach [5–7].

Self-measurement of blood pressure at home using automated devices offers a greater number of readings that are free from observer bias. The home blood pressure measurement provides higher diagnostic accuracy compared with conventional office blood pressure measurement [8,9]. However, no previous pharmacogenomics study has assessed antihypertensive drug effect based on repeated home blood pressure measurements.

We carried out a GWAS in patients participating in the HOMED-BP study [10], a randomized controlled drug-intervention trial evaluating cardiovascular outcome based on home blood pressure measurement. In the present study, we aim

to elucidate the genetic background underlying responsiveness to three major antihypertensive drugs, calcium channel blockers (CCBs), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blocker (ARB).

Methods

Study protocol

The present HOMED-BP-GENE study is an ancillary project of the HOMED-BP study. Detailed protocol of the HOMED-BP Study has been described previously [10,11]. Briefly, patients with mild-to-moderate hypertension with a minimum age of 40 years were recruited from 457 general practices throughout Japan. Treatment naive patients as well as previously treated patients, whose antihypertensive drug treatment could be discontinued for at least 2 weeks, qualified for enrolment. Off treatment, they had to maintain a home blood pressure of 135–179 mmHg systolic or 85–119 mmHg diastolic. Eligible patients should have no contraindication for antihypertensive agents. Randomization was based on a computerized random number function with a minimization algorithm running on a central server at Tohoku University (Sendai, Miyagi, Japan), considering sex, age and the systolic and diastolic levels of the home blood pressure. In a 2 × 3 design, eligible patients

Yutaka Imai* *et al.*;
GEANE study group &
HOMED-BP study group

*Author for correspondence:
Department of Planning for Drug
Development & Clinical Evaluation,
Tohoku University Graduate School of
Pharmaceutical Sciences, 2-1
Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai,
980-8575, Japan
Tel: +81 22 747 7776
Fax: +81 22 747 7776
rinsyo@mail.pharm.tohoku.ac.jp
For a full list of authors & affiliations,
please see pages 1720–1721

were randomized to usual versus tight control of the home blood pressure and to the initiation of antihypertensive drug treatment with CCBs, ACEIs or ARBs. Usual control was a home blood pressure ranging from 125 to 134 mmHg systolic and from 80 to 84 mmHg diastolic. Tight control was home blood pressure values below 125 mmHg systolic and below 80 mmHg diastolic. The HOMED-BP protocol is registered with the UMIN Clinical Trial Registry, number C000000137 [101].

The HOMED-BP-GENE study aimed to elucidate the involvement of genetic influence focusing on SNPs. Physicians at 12 centers participated in the study, and 300 patients among 476 randomized patients from these centers were recruited for the genetic analysis. Of those, four patients were excluded because of protocol violation. Home blood pressure data during 10 to 28 days after the drug administration in 31 patients were not available or unreliable. Therefore, a total of 265 patients were analyzed in the present study (SUPPLEMENTARY FIGURE 1; www.futuremedicine.com/doi/suppl/10.2217/pgs.13.161). Owing to a bug in the electronic randomization, some patients were initially assigned to ARBs instead of ACEIs. In the pilot phase of the overall HOMED-BP study, this problem was identified and corrected, so that randomization became balanced. Because the patients included in the GWAS study were among those recruited early, there remains a shortfall in the number of patients randomized to ACEIs. All 265 patients analyzed patients took only a single antihypertensive agent during the period covered by the GWAS. Baseline characteristics of the 265 analyzed patients and 211 who did not take part in the GWAS project were similar ($p \geq 0.083$) except for age (61.5 vs 59.6 years; $p = 0.033$) and baseline systolic pressure (148.8 vs 152.2 mmHg; $p = 0.0039$). The study complies with the Declaration of Helsinki, and the study protocol was approved by the institutional review boards of Osaka University and Tohoku University, Japan. All study participants gave their written informed consent.

■ Evaluation of blood pressure changes

Patients received spoken and written instructions on blood pressure self-measurement and the utilized the validated [12] oscillometric OMRON HEM 747IC-N devices (Omron Healthcare Co., Ltd., Kyoto, Japan). They were asked to measure blood pressure and heart rate after 2 min of rest in a sitting position every morning throughout

the whole study. They had to obtain these measurements within 1 h of waking up, before breakfast and before taking their antihypertensive medication. The device stores up to 350 readings in its memory. The home blood pressure values stored in the memory were uploaded via a local computer to the server at Tohoku University at each visit. These values were automatically calculated by the server and immediately displayed on the screen of the local computer in the practices along with an advice for treatment adjustment based on a computerized algorithm running on the central server.

Data on home morning blood pressure for 5 days before randomization and for 5 days after 10 to 28 days of randomized drug treatment were averaged separately. We used this time window for the following reasons: the home blood pressure used for determining eligibility and treatment adjustments at each visit in the HOMED-BP study was the average of the morning readings available over 5 days immediately preceding the visit [10,11]; the clinical investigators followed the study participants at intervals of approximately 2–4 weeks in general practice and 4–8 weeks at hospital outpatient clinics; and the time intervals needed to attain the maximum antihypertensive effects of losartan 50 mg, candesartan 8 mg, telmisartan 40 mg and olmesartan 20 mg on the morning blood pressure were 22.8, 11.0, 8.9 and 9.2 days, respectively [13]. In the genetic analysis, blood pressure response was calculated using the difference between these two periods. Differences in systolic and diastolic home blood pressure were analyzed individually.

■ Replication study – GEANE study

The GEANE study is a multicenter clinical trial registered in Japan (UMIN Clinical Trial Registry number C000000119 [101]), which utilized an open random crossover protocol to examine the antihypertensive effects of amlodipine (CCB, 5 mg/day), valsartan (ARB, 80 mg/day), and a thiazide-like diuretic indapamide (2 mg/day). After the written informed consent was approved by the ethical review committee of the National Cerebro- and Cardiovascular Research Center (Suita, Japan) and other collaborated institutes, order of drug prescription for each patient was decided by the automatic randomization system in the GEANE study administrative office. For the replication study of CCB- or ARB-responsive SNPs in the HOMED-BP-GENE study, we used 79 untreated patients in the GEANE study with essential hypertension of systolic office blood pressure ranging from 140 to 179 mmHg

and/or diastolic office blood pressure from 90 to 109 mmHg. Each assigned drug was prescribed for 3 months, starting at one half of the final dose and increasing to the regular dose. Home blood pressure was measured twice per day at home, and average values of 3 consecutive days before the randomization and at the end of each drug administration period, respectively, were used for the analysis. Blood samples at baseline were collected for checking basal medical status and genetic analyses.

■ Genetic analysis

Genomic DNA was isolated from peripheral blood leukocytes and extracted from 200 ml of buffy coat using a QIAamp® DNA Blood Kit (Qiagen Inc., Hilden, Germany). All samples in the HOMED-BP-GENE study were genotyped by BIOMATRIX RESEARCH Co. Ltd. (Nagareyama, Chiba, Japan) with the Genome-Wide Human Mapping 500K SNPs Microarray (Affymetrix Genome Wide Human Array 5.0: Affymetrix, Inc. CA, USA) according to the manufacturer's instructions. Of the 443,816 SNPs on the array set, the number of SNPs suitable for the analysis was reduced to 298,046 (67.16%) for the following reasons (in order): were on the sex chromosome ($n = 10,288$), minor allele frequency $<5\%$ ($n = 121,183$), no call rate $>10\%$ across samples ($n = 8028$) and deviation from Hardy-Weinberg equilibrium p -value (<0.01 ; $n = 6271$).

Samples in the GEANE study were genotyped with the same Affymetrix Genome Wide Human Array 5.0 at the Research Institute of the National Cerebro- and Cardiovascular Research Center.

■ Statistical analyses

We used SAS software, version 9.3 (SAS Institute, NC, USA), for database management and basic statistical analysis. We also used JMP Genomics, version 6.0 (SAS Institute), for the phenotype-genotype analysis. For comparison of means and proportions, we applied the Z test for large samples and the χ^2 statistic, respectively. The genetic analysis was conducted for a trend-based and a genotype-based analyses at each SNP locus with covariate adjustment for age, sex, BMI, diabetes mellitus, the home blood pressure level before randomization, average duration after taking the treatment, and the defined daily doses (DDDs) of each drug [10,14,102]. DDD is the average maintenance dose per day for a drug administered in its main indication [102].

We considered a p -value of $<10^{-5}$ as a statistically acceptable level based on the previous GWAS by the Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC [15]), in which the same DNA microarray was used as in the present study [15]. We also reported association between blood pressure response and SNPs with p -values from 10^{-4} and 10^{-5} . In the GEANE replication study, we performed similar trend-based and genotype-based analyses for SNP locus with covariate adjustment for age, sex, BMI and home blood pressure level before randomization. We did not conduct the replication study for SNPs associated with an ACEI response because the GEANE study did not include patients with an ACEI prescription.

Results

Patient characteristics in all analyzed subjects are shown in TABLE 1. Although the number of patients in the ACEI group ($n = 71$), was smaller than those in CCB and ARB groups ($n = 93$ and 101 , respectively), baseline characteristics before treatment did not differ among the three drug groups ($p \geq 0.075$) with the exception of age ($p = 0.0074$).

Home blood pressure responses in the ACEI group were significant but small (systolic: -3.7 ± 9.9 mmHg, $p = 0.0022$; diastolic: -2.4 ± 6.0 mmHg, $p = 0.0014$) compared with those in the CCB group (systolic: -9.4 ± 10.4 mmHg, $p < 0.0001$; diastolic: -4.1 ± 6.2 mmHg, $p < 0.0001$) and in the ARB group (systolic: -7.8 ± 10.3 mmHg, $p < 0.0001$; diastolic: -3.6 ± 5.5 mmHg, $p < 0.0001$). FIGURE 1 & SUPPLEMENTARY FIGURE 2 show Manhattan plots from the GWAS indicating associations between 298,046 SNPs and home blood pressure response to CCB, ACEI and ARB using trend tests (FIGURE 1) and genotype tests (SUPPLEMENTARY FIGURE 2), respectively. Of those, 16 SNPs and 284 SNPs were associated with the antihypertensive effect for home blood pressure by CCB, ACEI or ARB with p -value less than 10^{-5} and 10^{-4} , respectively (SUPPLEMENTARY TABLES 1 & 2).

Clinical baseline characteristics of the 79 GEANE replication study participants are shown in SUPPLEMENTARY TABLE 3. No significant treatment effect as well as carry-over effect and period effect were detected in any of the three drug arms for home blood pressure ($p = 0.14, 0.98$ and 0.53 for systolic pressure; $p = 0.49, 0.92$ and 0.85 for diastolic pressure, respectively). Including those with marginal significance ($p < 0.10$), replicated SNPs associated with drug response are shown in TABLE 2. SIX associated gene polymorphisms were