

時血糖障害(IFG)群や耐糖能異常(IGT)群では、有意な差を認めないことが示された。さらに重要な結果として、空腹時血糖値よりも糖負荷2時間後血糖値の上昇が、ADの発症リスクの上昇と強く相関することも明らかにされた。また、久山町研究は、死亡後に剖検し神経病理学的に解析を行った点でも意義深い。Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease(CERAD)による病理学的分類で軽度以上を老人斑ありと判定した場合、糖負荷2時間後血糖値と老人斑出現との間に有意な関連性を認めることが報告された⁷⁾。この結果は、ヒトにおいて、耐糖能の障害が老人斑形成と深くかかわることを示唆する重要な知見である。一方で、空腹時インスリン値や、インスリン抵抗性の指標として知られるHOMA-IR値と老人斑出現との間にも有意な関連性が認められたことから、“真に”耐糖能の異常が老人斑形成に関与しているかはさらなる調査が必要である。

ADモデルマウスを用いた実験研究

家族性変異型アミロイド前駆体蛋白(APP)を過剰発現するAPPトランスジェニック(Tg)マウスは、老人斑様の $A\beta$ 凝集物を再現することが可能であり、部分的な病態モデルではあるものの、ADのモデルマウスとして広く用いられている。これまでに、APP Tgマウスに高脂肪食を摂餌させる方法⁸⁻¹²⁾、または、ショ糖水を摂水させる方法¹³⁾で、耐糖能の障害を誘導する実験が行われてきた。興味深いことに、ほぼ一貫して、耐糖能の異常は $A\beta$ の過剰な蓄積を誘導し、モリス水迷路試験などの行動実験において、空間学習記憶力の障害を増悪させることが示された。

著者らが作製した高脂肪食を摂餌するAPP Tgマウス(以下、高脂肪食APPマウス)では、耐糖能の異常だけでなく、顕著なインスリン値やコレステロール値の上昇を認めたが、なかでも空腹時血糖値およびブドウ糖負荷後2時間値はもっとも強く空間学習記憶障害の程度と相関していた¹⁴⁾。一方、高脂肪食APPマウスに対して豊かな環境を用いて自発的運動介入を行ったところ、代謝異常については空腹時血糖値の低下と糖取込み異常“のみ”改善を認め、 $A\beta$ の過剰蓄積と空間学習記

憶の障害については有意な改善を認めた¹²⁾(図1)。これらの知見は、APP Tgマウスにおいて、耐糖能が $A\beta$ の蓄積や学習記憶力の障害と深くかかわることを示唆する。

加えて、ストレプトゾトシンを用いてインスリンを欠乏させたAPP Tgマウスにおいても、過剰な $A\beta$ の蓄積や学習記憶力の障害を認めること^{15,16)}、また、糖質制限を行ったAPP Tgマウスにおいて、 $A\beta$ の蓄積や学習記憶力の障害が軽減することも報告されている¹⁷⁾。これらも耐糖能と老人斑形成との関連性を支持する重要な知見といえる。しかし、ヒトでの分類におけるIFGやIGTといった糖尿病前段階を正確に定義づけてきていない点が、動物実験の課題といえる。

$A\beta$ の過剰蓄積に関するメカニズム

野生型マウスとの比較において、高脂肪食は、野生型においても空間学習記憶に若干の障害をきたすものの、APP Tgマウスにおいてより顕著な空間学習障害を誘導する¹²⁾(図2)。この結果は、高脂肪食によって引き起こされる $A\beta$ の過剰な蓄積や、それに至る過程で存在するAPP代謝産物が、空間学習力の障害に強く寄与している可能性を裏づけている。

ではいったい、どのようなメカニズムで、高脂肪食は $A\beta$ の過剰蓄積を引き起こすのであろうか。結論から述べると、メカニズムは多岐にわたるようである。Hoらの報告では、高脂肪食によってAPPから $A\beta$ の切り出しを担う切断酵素 γ セクレターゼの活性が亢進すること、また $A\beta$ の分解酵素のひとつであるインスリン分解酵素(IDE)の活性が抑制されることが示唆されている⁹⁾。一方、Refoloらの報告では、高脂肪食によって α セクレターゼの活性が低下し、かつ、 β セクレターゼの活性が亢進することが示唆されている⁸⁾。この点は著者らの報告とも部分的に一致しており、著者らの保有するAPP Tgマウスにおいても、高脂肪食によって β セクレターゼの活性が亢進する可能性が示唆された¹²⁾。

以上のように、高脂肪食は $A\beta$ の産生および分解の両過程に影響する可能性がこれまで明らかにされている。ただし、メカニズムが多岐にわたる

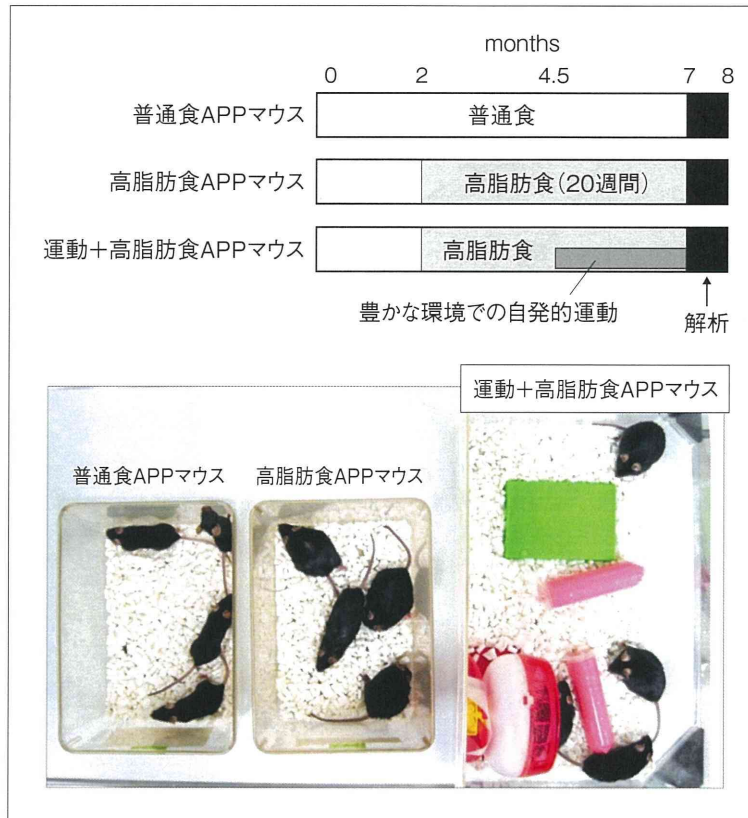


図 1 高脂肪食APPマウスに対する自発的運動介入¹²⁾

2~7カ月齢に20週間高脂肪食を摂餌するAPP Tgマウスに対して、最後の10週間で豊かな環境を用いた自発的運動による予防的介入を行った。

理由として、実験間での摂餌条件の違いや、ADモデルマウスの系統の違いが関与している可能性は否めない。

一方で、興味深いことに、ショ糖水を摂水させたCaoらの報告では、ApoEの発現量が上昇し、Aβの脳実質における凝集が促進されている可能性が示唆されている¹³⁾。また、遺伝子工学的に耐糖能異常を誘導したAPP Tgマウスを用いた武田らの報告では、脳実質にAβが蓄積する前の段階から、脳血管壁に過剰にAβが沈着していることが示されている¹⁸⁾。

βセクレターゼ活性の亢進機序

高脂肪食によってβセクレターゼの活性が亢進することは、著者らを含め複数のグループから報告されている。その機序として、野生型マウスやラットを用いた解析においてはああるが、高脂肪食によってβセクレターゼであるβ-site APP-

cleaving enzyme 1(BACE1)の発現量が増加することが報告されている¹⁹⁻²¹⁾。一方で、著者らの用いたAPP Tgマウスでは、BACE1の発現量に変化はなかった¹²⁾。著者らは、高脂肪食によってβセクレターゼの活性が亢進するメカニズムについて興味深い知見を得ているので、ここで紹介したい(論文投稿中)。

細胞内局在や結合蛋白がβセクレターゼ活性を制御することがこれまで知られていたため、著者らは、普通食を摂餌したAPP Tgマウス(以下、普通食APPマウス)および高脂肪食APPマウスの脳ライセートを、BACE1抗体で免疫沈降し、電気泳動後に、質量分析法を用いて、BACE1と複合体を形成する蛋白の網羅的解析を行った。結果、BACE1とclathrin heavy chain(CHC)の複合体量が、普通食APPマウスに比べ高脂肪食APPマウスで増加していることが明らかになった。CHCはクラスリン小胞の構成分子のひとつで、細

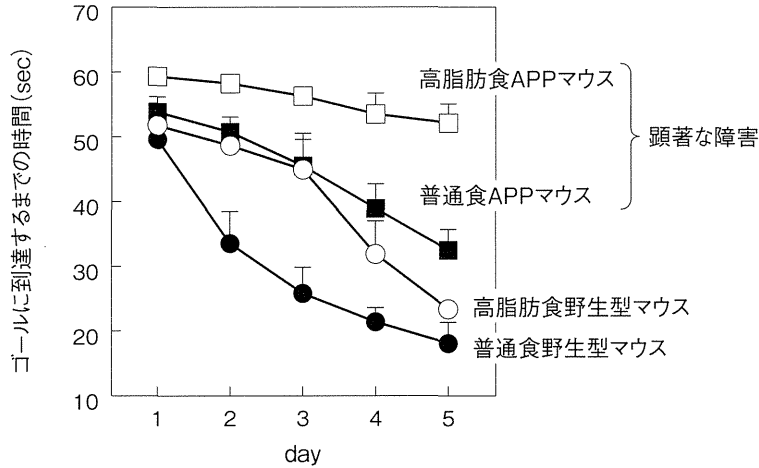


図 2 APP Tgマウスにおいて高脂肪食は顕著な学習記憶障害を引き起こす¹²⁾
 モリス水迷路試験の結果、高脂肪食は野生型マウスにおいて空間学習記憶に若干の障害をきたすものの、APP Tgマウスにおいてより顕著な空間学習記憶障害を誘導する。

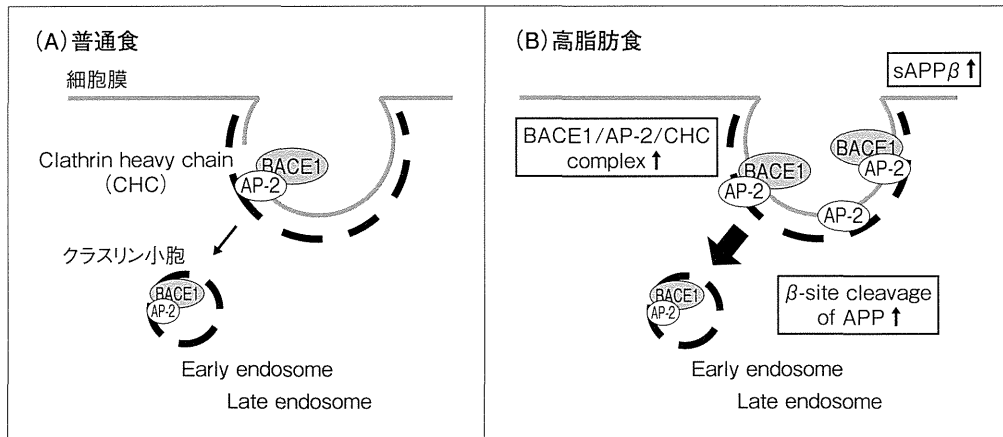


図 3 高脂肪食はBACE1/AP-2/CHCの複合体形成を促進する
 高脂肪食はAP-2の発現量を増加させ、BACE1/AP-2/CHC複合体形成を促進する。すると、BACE1のエンドサイトーシスが亢進され、βセクレターゼによるAPPの切断が亢進する。

胞表面から細胞内への分子の取込み(エンドサイトーシス)に参与する。これまでの報告で、BACE1とCHCの複合体形成は、adaptor protein-2(AP-2)やgolgi-associated, gamma adaptin ear containing, ARF binding protein 1(GGA1)によって仲介されることが知られており^{22,23)}、著者らのモデルマウスでは、AP-2がBACE1とCHCの複合体形成を仲介していることが示唆された。また、高脂肪食によるAP-2発現量の増加が、高脂肪食APPマウスでのBACE1とCHCの複合体形成亢進の引き金であると考えられた。

つぎに、BACE1/AP-2/CHCの複合体形成の意

義を検討するために、スウェーデン型変異APPを発現する培養細胞を用いて実験を行った。BACE1/AP-2/CHC複合体形成を抑制するために、BACE1とAP-2の結合を阻害するBACE1人工変異体を過剰発現させたところ、全長型APPの発現量に変化なく、βセクレターゼによって切断を受けたAPPのN末端側断片soluble APPβ(sAPPβ)量が減少した。一方、AP-2を過剰発現し、BACE1/AP-2/CHCの複合体形成を促進させたところ、sAPPβ量が増加した。興味深いことに、BACE1とAP-2の結合を阻害するBACE1変異体は、細胞表面におもに局在すること、一方で、

AP-2の過剰発現は、細胞表面に局在するBACE1量を減少させることから、BACE1/AP-2/CHCの複合体形成はBACE1のエンドサイトーシスを亢進させる可能性が示唆された。

以上の結果より、高脂肪食はAP-2の発現を亢進させ、BACE1/AP-2/CHCの複合体形成を促進する。これによりBACE1のエンドサイトーシスが誘導され、 β セクレターゼによるAPPの切断が亢進する可能性が示唆された(図3)。このように、細胞内環境を変化させることにより、 β セクレターゼによるAPPの切断を制御することができれば、創薬にもつながる可能性がある。

おわりに

糖尿病は老人斑形成を促進する可能性がこれまでの研究より示唆されが、ADの一次予防を想定するにあたっては、どのような予防的介入が老人斑形成を抑制するかを検討する必要がある。著者らはこれまで、高脂肪食APPマウスに対して、食事改善や運動といった非薬物療法による予防的介入を行い、食事改善に比べ運動のほうが、 $A\beta$ の過剰蓄積を防ぎ、学習記憶障害を改善することを報告してきた¹⁴⁾。しかし、運動によるその予防効果は一時的で、継続しなければ高脂肪食摂取によってただちに打ち消されてしまうことも報告してきた²⁴⁾。一方、薬物療法を用いたFitzらの報告では、liver X receptor アゴニストは、ミクログリアによる $A\beta$ の貪食や、アストロサイトを介した末梢血への $A\beta$ クリアランスを亢進し、高脂肪食による $A\beta$ の過剰蓄積を抑制することが示唆されている¹¹⁾。老人斑形成を抑制する介入方法について、今後さらなる検討が必要である。

一方で、複数の研究グループによって、タウの過剰なリン酸化が糖尿病モデルマウスにおいて観察されることが報告されている²⁵⁻²⁷⁾。また、2013年の日本認知症学会学術集会において、APP Tgマウス単独では観察されなかったタウの過剰リン酸化が、糖尿病モデルマウスとの交配で誘起されることも報告されている²⁸⁾。これらの報告は、

ADの②老人斑形成以降の神経変性に至る過程にも、糖尿病が影響しうる可能性を示唆するものであり、ADの病態ステージにおいて、①老人斑形成と、②その後の神経変性に至るそれぞれの過程を区別し、糖尿病の影響を今後も検討していく必要がある。

文献

- 1) Sperling, R. A. et al. : *Alzheimers Dement.*, **7** : 280-292, 2011.
- 2) Bateman, R. J. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **367** : 795-804, 2012.
- 3) Leibson, C. L. et al. : *Am. J. Epidemiol.*, **145** : 301-308, 1997.
- 4) Ott, A. et al. : *Neurology*, **53** : 1937-1942, 1999.
- 5) Peila, R. et al. : *Diabetes*, **51** : 1256-1262, 2002.
- 6) Arvanitakis, Z. et al. : *Arch. Neurol.*, **61** : 661-666, 2004.
- 7) Ohara, T. et al. : *Neurology*, **77** : 1126-1134, 2011.
- 8) Refolo, L. M. et al. : *Neurobiol. Dis.*, **7** : 321-331, 2000.
- 9) Ho, L. et al. : *FASEB J.*, **18** : 902-904, 2004.
- 10) Julien, C. et al. : *Neurobiol. Aging*, **31** : 1516-1531, 2010.
- 11) Fitz, N. F. et al. : *J. Neurosci.*, **30** : 6862-6872, 2010.
- 12) Maesako, M. et al. : *Neurobiol. Aging*, **33** : e1011-1023, 2012.
- 13) Cao, D. et al. : *J. Biol. Chem.*, **282** : 36275-36282, 2007.
- 14) Maesako, M. et al. : *J. Biol. Chem.*, **287** : 23024-23033, 2012.
- 15) Wang, X. et al. : *Mol. Neurodegener.*, **5** : 46, 2010.
- 16) Devi, L. et al. : *PLoS One*, **7** : e32792, 2012.
- 17) Kashiwaya, Y. et al. : *Neurobiol. Aging*, **34** : 1530-1539, 2013.
- 18) Takeda, S. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107** : 7036-7041, 2010.
- 19) Thirumangalakudi, L. et al. : *J. Neurochem.*, **106** : 475-485, 2008.
- 20) Zhang, T. et al. : *Neuroscience*, **161** : 1045-1056, 2009.
- 21) Wang, R. et al. : *Cell Metab.*, **17** : 685-694, 2013.
- 22) He, X. et al. : *FEBS Lett.*, **524** : 183-187, 2002.
- 23) Prabhu, Y. et al. : *Mol. Biol. Cell*, **23** : 2339-2351, 2012.
- 24) Maesako, M. et al. : *PLoS One*, **8** : e72796, 2013.
- 25) Jolival, C. G. et al. : *J. Neurosci. Res.*, **86** : 3265-3274, 2008.
- 26) Ke, Y. D. et al. : *PLoS One*, **4** : e7917, 2009.
- 27) Kim, B. et al. : *Endocrinology*, **150** : 5294-5301, 2009.
- 28) 里 直行・他 : 日本認知症学会誌, **27**(4) : 105, 2013.

* * *

■活動報告

認知症の早期発見・支援プロジェクト
～認知症患者を地域で見守るネットワークづくり～

野田 泰葉^{*1}, 占部 美恵^{*1,2}, 木下 彩栄^{*1}

The network-building with community for early detection and support of dementia

Yasuha NODA, Mie URABE, Ayae KINOSHITA

はじめに

本邦の65才以上の高齢者の総人口に占める割合は25.0%まで上昇し、人口の4人に1人が高齢者という本格的な超高齢社会に突入している¹⁾。老化とともにその罹患率が上昇する認知症に着目すると、2012年に発表されたデータでは認知症患者数は約462万人にも上る²⁾。85歳以上となると40%以上の人が、100歳を超えると90%の人が認知症と診断されるとされており、他の疾患と比較しても加齢との相関率は異常な高さと言える。

一方、認知症の病態そのものの解明や、根本から治療できる薬は未だ開発されていない。現状においては、認知症対策として、早期発見による症状緩和、更には予防が重要である。

認知症患者を取り巻く環境に目を向けると多くの問題が山積みになっている。認知症専門医の不足、認知症を専門外とするかかりつけ医師の認知症に対する理解不足等により、適切な診断や治療が遅れるといった問題が実際に起こっている³⁾。また認知症症状は、介護者や周囲の人々に対して重大な負担感を与える疾患として知られている。認知症は、中核症状である記憶障害や見当識・判断力障害に加え、更に幻覚や人格障害などの様々な周辺症状を呈する。特に徘徊は介護者や周囲の負担、不安感を最も増強させる周辺症状の一つであり、社会や介護施設において受け入れが難しく感じられる大きな理由の一つである。地域に住む全ての認知症患者とそうでない人達が一緒に生活を営むた

めには、地域全体でその生活を把握、支援するシステム作りが必須である。

このような背景から、我々は京都市下京区修徳学区をモデル地域とし、認知症早期発見・予防支援を目的とした連携プロジェクトを立案した。我々は認知症患者が豊かに老後生活を送ることができ、また今後認知症に罹患しても安心して地域で暮らせるような認知症支援ネットワークの構築を目指している。今回は、2012年～2013年における連携活動について報告する。

プロジェクトの内容

1. プロジェクトの概要

京都市下京区修徳地区の認知症の早期発見・支援プロジェクトは2012年、共著者の木下が同地区において一般区民を対象とした認知症に関する講演会を行ったことから始まった。修徳地区は独自のHPを持ち、京都市の中でも自治活動の盛んな地域として知られている⁴⁾。2013年より本格活動を開始し、京都大学大学院医学研究科在宅医療看護学分野と、修徳自治連合会、総合福祉施設修徳が協力して企画、実施している。修徳学区の高齢化に関する情報としては、総人口3360人（平成25年現在）、65歳以上の高齢者数は557人であり（高齢化率18%）、うち独居が約130人となっている⁵⁾。前述の、高齢者のうち約15%が認知症患者であるという報告を考慮すると、およそ85人の認知症患者が地域内に存在する。

2. プロジェクトのアウトライン

われわれの研究室では、修徳自治連合会、総合福祉施設修徳と共同で、表1の様な年間計画を定めた。

3. 物忘れ相談会の開催

地域での認知症患者を見守るプロジェクトを企画するにあたり、最初に修徳自治連合会において住民の持つニーズ聴取や打ち合わせの機会を持った。自治連合会の方からの要望として挙げられたのは、①認知症になってしまった時、あるいは疑い始めた時に相談できるルートの提示や窓口作り、②認知症の進行抑制を目的とした、地域で取り組める介入、③まだ認知症を

*1 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻在宅医療看護学分野

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町53

Department of Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University

*2 京都府立医科大学大学院保健看護研究科

〒602-0857 京都市上京区清和院口寺町東入中御霊町410

Graduate School of Nursing for Health Care Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

受稿日 2013年12月3日

受理日 2014年2月14日

患っていない人、また自分は大丈夫だと思っている人を対象とした取り組み、の大きく分けて三つの要望であった。また「認知症患者は、例えば他の病気の患者と同じように支えられるべきで、隠す必要はない」という共通認識を作り上げられるようなプロジェクトが望まれた。そこで我々は、地域住民が認知症治療を専門とする神経内科医、看護師に無料で相談をすることができる認知症地域相談会の開催を企画した。実施内容については以下に詳細を述べる。

1) 修徳学区の福祉だよりによる広報活動。

認知症についての一般的な話題について、修徳学区発行の新聞(福祉だより)に寄稿し、相談依頼のあるという方に関しては、同封の申込票にて申し込みをしていただいた。

2) 物忘れ相談会のチラシ配布

3) 相談会当日の取り組み

今回の第一回相談会には、医学研究科在宅医療看護学分野より3名、自治連合会と総合福祉施設「修徳」より7名、コスバ(OGスポーツ社)より1名がスタッフとして参加した。この相談会では、症状や介護上の個別相談等に加えて、認知機能検査も実施し、その日の検査結果を持ってすぐ医師・看護師に相談することができるようにした。現在では、家庭でもできる簡単なスクリーニング方法が流通している。ゲーム感覚で気軽に認知機能検査を受けられるようiPadやパソコン3台を準備した。簡単なタッチパネルで操作できるものとして、表2のアプリケーションやソフトウェアをダウンロードした。

表1. 修徳地区における認知症・早期発見プロジェクト

2012年7月	地域住民を対象にした講演会
2012年12月	修徳地区よりプロジェクトについて打診
2013年3月	同プロジェクトについて初会合以後、京都大学、修徳地区において会合を重ねる
2013年9月	修徳地区の広報新聞に認知症についての記事を寄稿、物忘れ相談会のリーフレット作成
2013年10月	第1回物忘れ相談会実施
2013年11月	介護の日 講演会にて講演
2014年3月	第2回物忘れ相談会実施予定

表2. 使用したiPodアプリ

長谷川式簡易認知機能スケール(ファルメディオ株式会社)	最も広く使われる指標であり、iPadに対応した無料アプリ。
Clock Face Test (Kelvin Lease)	時計描画テストのタブレット版。主に前頭葉機能を反映する。
Trail Making Test A (Parker-O'Brien and Associates)	ワーキングメモリーや注意力を評価するための神経心理学的検査で、iPadアプリに対応。

使用したPCソフト

Me-CDT(ヤンセンファーマ株式会社)	時計描画テストに、近時、見当識の要素を加えた評価法。音声ガイド付きであり、3分以内で評価できる。
----------------------	--

相談会会場では、コスバによる認知症予防を目的とした高齢者向けエクササイズブース、認知症患者のケアをテーマとしたDVD試聴スペース「バアちゃんの世界(小野薬品工業)」、参加者同士が交流できるような休憩スペースも設け、まだ認知症に罹患していない人にとっても認知症について考えたり、理解を深めたりする機会となるよう、参加しやすい雰囲気作りを心がけた。

4) 当日の成果とアンケート調査

第一回相談会には25名が参加され、その内10名は事前申し込みを行っており無料相談を受けた。高齢者向け体操に参加された方が最も多く見られた。iPadやPCに興味を示して認知機能のスクリーニング検査に来た10名の高齢者の内、受診のボーダーラインを下回っている方1名にはその場で医療者への無料相談を勧めた。参加者のうち相談会後のアンケートに答えたのは10名であったが、「高齢者体操が楽しかった」「症状が進むと自分で判断できなくなる。訓練で進行を抑えられる方法を教えてほしい」といった、認知症予防に対して前向きな意見が聞かれた。

5) 大学病院受診へのルートの紹介

物忘れ相談会だけで終わらないために、地域から京都大学医学部附属病院・京都府立医科大学附属病院への受診ルートの紹介を行った。受診の仕方がわからない方も多いため、かかりつけ医からの紹介の手順、初診の手続きなどの説明を行い、地域からスムーズに専門外来を受診できるようなルートを紹介した。

4. 継続した支援活動

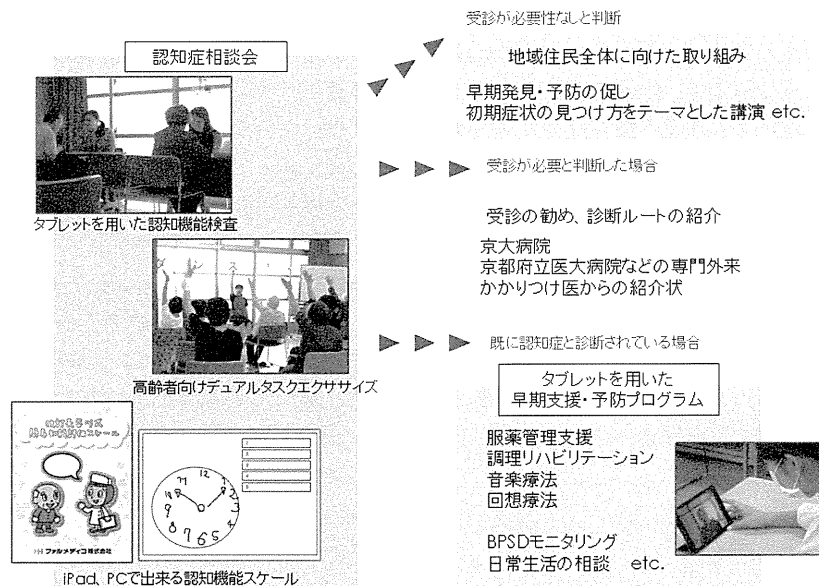
11月11日介護の日には、認知症患者やその家族、まだ認知症になっていない地域住民の方に向けて、初期症状を見逃さない事の重要性について、木下医師による講演を行った(表1)。どのような初期症状が現れた時に相談すべきか、受診のタイミングや早期からの介入によって病気の進行スピードにどれほど違いが出るかという事を最新の知見と共に紹介し、早期受診や予防の観点の重要性を訴えかけた。

その後も、修徳地区自治会及び施設修徳を軸に、相談会に参加された方を中心に継続して支援する体制を整えつつある(図1)。2014年3月には第2回目の相談会を実施し、安心して暮らせる町づくりのための長期的な支援体制の構築について大学・自治体・施設で連携をとっていく予定である。認知症は自分とは無関係だと思っている人や家族が地域内には多くいると考えられ、このような対象者にどのように働きかけるかを中心に、現在も自治体や施設と検討している。

今後の展望と考察

前述のように、認知症に対する根本的治療法が確立されていない現在では、進行抑制、発症予防を目的と

図1. 相談会の実際と、修徳版認知症ネットワークの構成



した戦略が有効とされる。近年、認知記憶障害が現れてくる20～30年も前から、アルツハイマー病患者の脳内では変化が起こり始めていると報告されており、40歳代からの発症前診断が有効ではないかと言われるなど、基礎研究の分野でも早期受診、認知症検診の必要性が重要視されている^{6,7)}。介護長期化による負担増大など、認知症は医学的のみならず大きな社会問題にまで発展しており、個人の家庭だけで解決できるものではなく、地域や社会による支援システム作りを充実させていかなければならない。しかし現状では、認知症を疑い始めた時に、まずどこに聞いたらいいのか分からないという声が大多数であり、窓口、専門医への相談ルートが整っていない事から、地域内の認知症患者や予備軍の把握が遅れるという事態が起こっている。昨今では一人暮らしの認知症患者も増えており、このような患者を支えていくためには、専門知識を有する医療者と地域をつなぐ窓口が開かれていなければならない。

今後は定期的な相談会以外にも、早期支援・進行予防プログラムとして、我々が持つICTを用いた双方向性支援システムを導入し^{8,9)}、定期的介入を行っていく予定である。このようなケアシステムを実際に地域活動プログラムに取り入れて広く発信、活用していく事は、地域においても大学病院のリソースが受けられるメリットであり、更なる認知症ネットワークの充実につながると考えている。

我々は、地域に開かれた大学として、気軽に相談が可能であり、正しい判断を仰ぐきっかけとして、物忘

れ相談会や進行予防プログラムを活用する事を目指している。今後は修徳地区の方々と連携しながら、地域に潜在しているニーズを救い上げる事のできるプログラムを構築していく。

参考文献

- 1) 総務省統計局 統計から見た我が国の高齢者(65歳以上)
<http://www.stat.go.jp/data/topics/topi720.htm>
(2013/11/30)
- 2) 厚生労働研究班代表 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(H25.5報告)
- 3) 医療介護 CB news 認知症支える医師足りないー厚労省検討チーム
<http://www.cabrain.net/news/article/newsId/29736.html?freeWorldSave=1> (2013/5/1)
- 4) 修徳自治連合会ホームページ
http://kyoto-machisen.jp/chiiki_hp/syutoku_HP/syutoku_rengokai.htm (2012/12/1)
- 5) 平成25年度 国勢調査結果
- 6) アルツハイマー病の薬物治療、キーワードは認知症発症前の診断と“先制医療”
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/gakkai/jsdr2013/201311/533509.html> (2014/11/8)
- 7) Watanabe Y: Molecular imaging for drug development. *Brain and nerve*, 2007; 59: 209-14
- 8) 保利美也子, 久保田正和, 木下彩栄: スカイプとWebカメラを使用した在宅認知症患者とその介護者への支援. *癌と化学療法*, 2008; 35: 43-45
- 9) Kubota M, Hosoda K, Eguchi K, Furuya A, Nishijima Y, Nakao K, Kinoshita A: Videophone-based multimodal home telecare support system for patients with diabetes. *Diabetology International*, 2013; 4: 52-59

■活動報告

京大病院地域ネットワーク医療部における 退院支援実習の取組み

久保田正和¹⁾, 宇都宮宏子^{2), 3)}, 谷森 繁美³⁾, 太田 裕子³⁾, 木下 彩栄¹⁾

Approach to discharge support practical in department of community network and
collaborative medicine, kyoto university hospital

Masakazu KUBOTA¹⁾, Hiroko UTSUNOMIYA^{2), 3)}, Shigemi TANIMORI³⁾,
Yuko OTA³⁾, And Ayae KINOSHITA¹⁾

はじめに

I 背景

厚生労働省の統計によると、65歳以上の高齢者数は2025年には3657万人となり、2042年には3878万人でピークを迎えることが予測されている¹⁾。それに伴うその後の死亡者数のピークは年間170万人と推計されているが、これは現在の死亡者数、約110万人と比べると、1.5倍程度であり、現在の死亡場所の約80%が病院であることを考えると²⁾(図1)、将来的に現在の病床数ではこの変化に対応できないことは明白である。一方、終末期の療養場所に関する調査では、60%以上の国民が、最後まで自宅で療養する、あるいは、医療機関などを利用して自宅で療養することを希望し

ている³⁾。これらのことから、厚生労働省は、今後市町村が中心となって、地域の医療機関や訪問看護、介護サービスなど、医療施設や事業所が連携し、多職種共同により在宅医療・介護を一体的に提供できる体制を構築することを推進している。地域における医療・介護の関係機関が連携し、包括的かつ継続的な在宅医療・介護を提供できれば、疾病を抱えても、自宅等の住み慣れた生活の場で療養し、自分らしい生活を送ることができるかと想定されている。

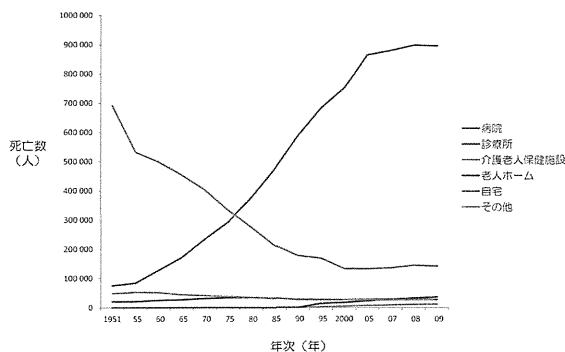
II 退院支援・退院調整

在宅医療の体制の中に、「退院支援」、「退院調整」がある。これらは、入院医療機関と在宅医療に係る機関の円滑な連携により、継続的な医療・介護の体制を構築するための方法である。退院支援とは患者が自分の病気や障害を理解し、退院後も継続が必要な医療や看護を受けながらどこで療養するか、どのような生活を送るかを自己決定するための支援であり、退院調整とは患者の自己決定を実現するために、患者・家族の意向を踏まえて環境・ヒト・モノを社会保障制度や社会資源につなぐなどのマネジメントの過程をいう⁴⁾。その機能としては、退院後、病院ではない場においても継続して医療や看護を円滑に受けることができるようアレンジすることが必要とされており、それを効果的に行うためには、患者が入院した時点で退院時、退院後の姿をイメージし、早期から介入することが重要である⁵⁾。

III 在宅看護論

在宅看護論は1996年の看護基礎教育カリキュラム改正によって新たに導入され、翌1997年の施行により実施されるようになった科目である。さらに2009年度のカリキュラム改正では在宅看護論が統合分野に位置づけられた。統合分野としての在宅看護論は、対象者が年齢・疾患・症状別という分類ではなく生活の場で療養している全ての人であることや、社会保障制度の運用の中でその地域の資源を有効活用しながらそ

図1. 死亡場所別に見た死亡者数



(厚生労働省:人口動態統計年報死亡第5表より図を作成²⁾)

- 1) 京都大学医学研究科人間健康科学系専攻在宅医療看護学分野
Department of Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University
- 2) 宇都宮宏子オフィス
Utsunomiya Hiroko Office
- 3) 京都大学医学部附属病院地域ネットワーク医療部
Department of Community Network and Collaborative Medicine, Kyoto University Hospital

受稿日 2013年11月29日

受理日 2014年1月7日

の人に合ったケアシステムを構築しチームケアを行っていくという特徴がある^{6,7)}。大学教育においては、地域で生活しながら療養する患者とその家族を理解し、在宅という環境で看護を提供する方法を学び、また、終末期を支援する看護技術も含め、在宅での基本的な看護技術を理解し、地域一体となった医療、看護を学ぶ。我々は講義、演習、実習において、病院から在宅への円滑な移行と医療の継続性について理解することを重視しているが、その一つの特徴として、京大病院地域ネットワーク医療部にて、退院支援・退院調整を学ぶ実習を行っている。在宅看護論の実習の中で、退院調整看護師に同行して行う実習は、必修化されておらず、全国的に実施している大学、学校は多くない。実際、退院支援は病棟での実習に含まれていることが多く、京大病院地域ネットワーク医療部で退院調整看護師に同行する実習を行っているのは京都大学のみである。ここでは、我々がその実習を行う意義と、成果について述べたい。

在宅看護論実習

京都大学における在宅看護論実習は、訪問看護実習、施設実習、地域ネットワーク医療部実習の3部門から成り立っている。そのうち、訪問看護実習、施設実習は必修であり、全ての4回生が行う。地域ネットワーク医療部実習は18名の希望者を募り、2名1組で約半日の実習を行う。

I 訪問看護

4日間にわたり、訪問看護師に同行、訪問し、学習目的に沿って在宅支援についての学びを深める。また、介護保険制度の利用・運用の仕方の実際を学ぶ。

II 介護老人保健施設・グループホーム（デイケア・小規模多機能含む）

4日間にわたり、入所している高齢者の日常生活援助（入浴介助、食事介助など）を見学・一部実践し、自立に向けた生活援助のあり方を考える。デイケア（デイサービス）に参加し、デイケアの機能とそこで働く看護師の役割を考える。

III 京大病院地域ネットワーク医療部

退院調整看護師1名に同行して、地域ネットワーク医療部でのカンファレンス、病棟でのカンファレンスに参加し、地域ネットワーク医療部の機能と退院調整看護師の役割を理解する。

地域ネットワーク医療部における実習

京大病院地域ネットワーク医療部は平成12年10月に開設された。患者・家族の希望を汲み取り、退院後も高い生活の質を保ちながら療養が可能となるように、退院支援計画の立案・調整を行っている。地域の医療機関とも密に連携を取っている。役割としては、

1) 退院調整（自宅退院・転院）、2) 在宅療養支援（外来患者相談）、3) 病診連携、4) 医療・介護・福祉機関との連携、5) 教育・専門家の育成、がある⁸⁾。

I 参加学生

地域ネットワーク医療部での実習を希望する京都大学医学部人間健康科学科看護学専攻4回生18名、2名1組で退院調整看護師に同行して、実習を行う。

II 実習目標

(ア) 退院調整看護師の役割を学ぶ。

退院調整看護師は病院内で、どのような活動をしているのか、退院に向けた支援を組み立てる中で、患者・家族とはどのようにかわり、また、病棟看護師、医師、MSW、リハビリスタッフなど多職種の中で果たす役割は何かを学ぶ。

(イ) 急性期医療から地域の医療機関、支援機関へのつながりを学ぶ。

京大病院から在宅への移行の中で、どのように他の機関や専門職と連携を取っているのかを学ぶ。

(ウ) 退院後、生活者として暮らしに戻る患者に対し、個別性を尊重した生活支援を行う視点を持ち、退院支援・退院調整の実際を学ぶ。

退院したら、医療者としての関わりが終了するというわけではない。むしろ、患者・家族にとっては退院後どのような生活になるのか不安を抱えている場合が多い。退院調整看護師は、地域で生活する患者・家族が、今まで通り、あるいはさらに生活の質をあげる生活を送ることができるよう、サポートをしている。患者・家族と退院調整看護師のかかわり方、サポート体制の構築、調整の実際を学んで、その過程を理解する。

(エ) 患者の背景から退院後の生活を予測し、必要な社会資源、医療資源の活用方法を学ぶ。

医療情報を電子カルテから収集し、退院後に継続していく医療、看護をイメージできる。また、病棟看護師や退院調整看護師が、患者や家族の情報から在宅ケアに移行する患者・家族のアセスメントをどのように行っているかを学び、退院支援に必要な資源の活用方法が理解できる。

(オ) チームアプローチにおける看護職の役割と他職種との連携を理解する。

どの職種のメンバーと協調して、在宅に向けたチームの方向性を組み立てているのか、また、多職種の中で、退院調整看護師はどのような役割を期待され、実践しているかを学ぶ。

表1. 実習内容

事前学習	①自身の実習目標を明確にし、記載する。
	②退院支援・退院調整が必要とされる背景を学習する。 ・退院支援が必要な患者のスクリーニングについて、どのような患者・家族が対象となるのか。また、その判断はいつ行うのが最適なのか。 ・患者、家族のどの情報に着目し、何をアセスメントすべきか。
	③退院支援、退院調整にかかわる専門職について学習する。 他の専門職は、退院支援、退院調整に向けてどのような役割を果たすか。退院調整看護師とMSWなど他の専門職の専門性の違いを明確にする。
	④在宅医療を支える施設やサービスについて学習する。 訪問看護、施設、デイケア等のサービスについて学習する。
	⑤介護保険制度等の利用・運用の仕方を学習する。 介護保険、支援費制度、難病施策など、利用可能な公的制度を学習する。
実習当日	①MSWによるプレゼンテーションカンファレンスに参加する。 ・なぜ、プレゼンテーションされる情報が必要なのかを考える。 ・退院調整看護師は、どの医療情報を得て、アセスメントしているかを考える。 ・患者・家族の希望はどのように扱われているのか、専門職として、患者・家族にはどのようなアドバイスをしているのかを学ぶ。
	②病棟でのカンファレンスに参加する。 ・病棟看護師と退院調整看護師の関係を理解する。 ・病棟スタッフとのカンファレンスに参加することで、退院支援に対する病棟看護師の役割を理解する。 ・病棟看護師が医療上の検討課題、介護上の検討課題をどこから抽出し、アセスメントしているかを学ぶ。 ・他職種を含めたカンファレンスにおいて、情報の共有と、方向性の合意の重要性を理解する。
	③カンファレンス以外の時間 ・退院調整看護師はどのような情報を持ってカンファレンスに臨んでいるかを把握する。 ・退院調整看護師は、カンファレンスの内容をどうアセスメントしているか、また、それをどう生かしているのかを学ぶ。 ・病院外部との電話連絡や、他の専門職との連携を見る。

地域ネットワーク医療部実習，学生の考察

- ・多職種によるカンファレンスを見学することにより、多くの専門的視点からの意見を得て、より多くの情報を得ることができることを理解した。その点において、多職種の専門家が参加するカンファレンスは非常に意義があることが分かった。
- ・病棟カンファレンスにおいて、医師がこれほど深く関わっているとは思わなかった。
- ・多くの専門家が関わることで、患者自身も多くの人に支えられていることを自覚できるのではないだろうか。
- ・退院支援は入院した時から始まっている。
- ・患者さんの生活の中心である退院後の生活を見据えた支援が行われている。
- ・病棟看護師の情報収集の重要性が分かった。
- ・病棟看護師と退院調整看護師の関係は一方的に話を進めるのではなく、双方向性の関係で連携していることを理解した。
- ・可能な限り多くの選択肢を患者に提示することが望

ましい。そのためにはより多くの患者、家族情報を把握しておく必要がある。

- ・今までの病院実習では、受持ちの患者が退院して終了、と考えていたが、施設、訪問看護、地域ネットの実習を通してそれは大きな誤りだと気付いた。病院での実習はあくまでも非日常を見ていて、在宅に帰る視点を忘れていた。

まとめ

2010年度まで、在宅医療看護学分野の実習は、成人看護学や小児看護学、精神看護学、母性看護学等、京大病院での実習と同時期に、訪問看護実習、施設実習が行われ、各論実習の一つとして扱われていたため、学生にとっては病院と在宅を継続的な視点で捉えることが困難であった。現在の実習体系では、在宅看護論と地域看護学以外の実習を全て終えた後に、在宅看護論実習が行われるため、退院後の患者がどのような状態で地域に戻り、どこで医療・看護・介護を継続的に受けられるのか、段階的に考察することが出来る。また、スムーズに在宅へ移行するためには、病棟

の看護において、早期から退院後の患者の姿をイメージする視点を持つ必要性を理解できる体制にある。さらに、一部の学生に地域ネットワーク医療部での実習を組み入れ、総合カンファレンスで全学生がその機能、役割を共有することにより、病院と地域のつながりをより明確に確認できる。

京大病院地域ネットワーク医療部では、退院支援・退院調整を時間的な流れから3段階に分けて、システムを構築している⁹⁾(図2)。第1・2段階は、主に病棟医療チームが関わる。卒業後、本学の大多数の学生が病棟の看護師として勤務する現状があるなか、病棟看護師こそが在宅に帰る視点を持ち、退院支援・退院調整に重要な役割を担うことを地域ネットワーク医療部の実習で学べることは、大きな一つの成果である。

本学では実習前に履修する在宅ケア論、在宅看護論演習で、退院支援・退院調整について重点的に講義や演習を行っているが、実際に退院調整看護師に同行することにより、事前に学生が持つ知識やイメージについて再考することができていると考えられる。特に退院支援に関する「病棟カンファレンス」への参加は、多職種専門家が一人の患者の退院支援について様々な専門的意見を述べ、集約されていく過程を見ることができ、多くの学生により、医師が「病棟カンファレンス」に深く関わることの意外性や、多職種連携の重要性について語られていることから、最も学習効果の高い実習内容のひとつといえる。

将来における発展性

急性期病院の在院日数短縮に加え、在宅医療・介護サービスへの連携など、医療機関に求められる「退院への準備」は今後ますます大きくなっていく。その中で、医療機関の看護師が中心となって、退院後の患者の姿をイメージし、看護を実践する視点が重要である。

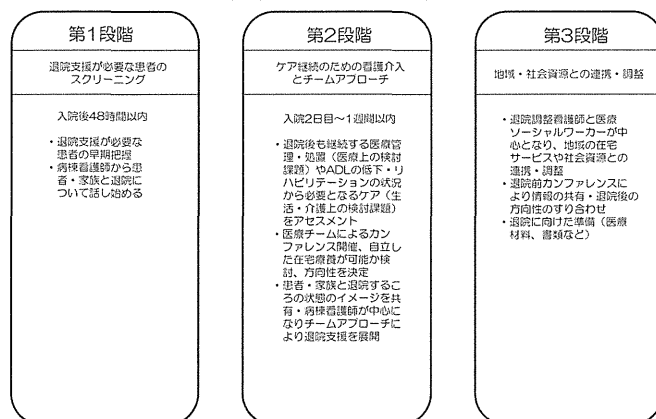
京大病院地域ネットワーク医療部では年に1度、レベルアップ研修として約10名の病棟看護師に退院支援の研修を行っている。基本的には4年目以上の看

護師が対象になり、病棟看護師の立場で退院支援について学ぶ。退院支援研修は、個人的なブラッシュアップに加え、研修成果を病棟に還元し、共有することで各部署のブラッシュアップにもつながっている。このように病棟経験—退院支援研修—病棟への還元、の形は、その後の病棟における退院支援への取組みに良い影響を与える。それとは別の形にはなるが、本学のように学生のうちから、退院調整看護師に同行して、退院支援を学ぶことはその後の看護師としてのアイデンティティに大いに好影響を与えるものである。退院調整看護師の見解では、看護師は早期から在宅に帰る視点を持ち、可能であれば入職前に十分な時間を割いて学ぶべき視点であるとされる。本学の地域ネットワーク医療部における実習は将来の在宅医療・介護サービスの状況に即して実践されており、今後も引き続き「在宅へ帰る」視点を重視した教育を継続していく。

参考文献

- 1) 厚生労働省：在宅医療・介護の推進について
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/zaitaku/dl/zaitakuiryuu_all.pdf
- 2) 厚生労働省：人口動態統計年報
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii10/dl/s03.pdf>
- 3) 内閣府：平成19年度高齢者の健康に関する意識調査
- 4) 宇都宮宏子、三輪恭子：これからの退院支援・退院調整～ジェネラリストナースがつなぐ外来・病棟・地域。日本看護協会出版社、2011
- 5) 河原加代子：系統看護学講座 統合分野 在宅看護論。医学書院、2009
- 6) 厚生労働省医政局看護課：看護基礎教育の充実に関する検討会報告書。2007
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0420-13.pdf>
- 7) 木下由美子：新版在宅看護論。医歯薬出版、2009：266-271
- 8) 平成22年度京都大学医学部附属病院マニュアルレポート：地域ネットワーク医療部活動状況
- 9) 宇都宮宏子：病棟から始める退院支援・退院調整の実践事例。日本看護協会出版会、2011

図2. 退院支援・退院調整の3段階プロセス



(宇都宮宏子：病棟から始める退院支援・退院調整の実践事例より抜粋⁹⁾)

軽度アルツハイマー型認知症患者の記憶障害に対する リバスチグミンの効果

— Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) を用いた検討 —

野 田 泰 葉¹
米 山 智 子²
木 下 彩 栄¹

1：京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 2：金沢医科大学医学部 公衆衛生学教室

「新薬と臨牀」第64巻第2号別冊
(平成27年2月10日発行)

医薬情報研究所

軽度アルツハイマー型認知症患者の記憶障害に対する リバスチグミンの効果

— Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) を用いた検討 —

野 田 泰 葉¹

米 山 智 子²

木 下 彩 栄¹

要 旨

軽度アルツハイマー型認知症 (AD) 患者における記憶障害に対するリバスチグミンの効果について、国際的な記憶障害の評価尺度である Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) の論理的記憶 I, II によって検討した。また、Mini-Mental State Examination (MMSE) および改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) による認知機能の変化についてもあわせて評価した。

解析対象は10例で、平均投与期間は16週間、平均投与量は14.9mg (9~18mg)/日であった。WMS-Rの論理的記憶 I において投与前 5.10 ± 2.33 点に対して、投与後 7.80 ± 5.35 点となり、有意な改善が認められた。MMSEにおいては、投与前に比べて投与後において有意な改善は認められなかったが、HDS-Rにおいては投与前20.4点から投与後21.9点まで統計学的有意差はないものの軽度ながら改善傾向が認められ、これは記憶課題が中心であるHDS-Rのテスト内容の性質を反映しているものと考えられた。以上、今回の研究により、MMSEでは変化が捉えられない場合においても、WMS-Rによる詳細な解析によってリバスチグミンによる記憶障害の改善効果が示されたと考える。日常診療において、MMSEにおけるスコアの変化が短期的に認められなくても、アセチルコリン賦活による治療効果が得られている可能性があり、リバスチグミンの処方継続する価値があると考えられる。

1: 京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻

2: 金沢医科大学医学部 公衆衛生学教室

はじめに

アルツハイマー型認知症 (AD) の物忘れ (記憶障害) は患者家族が最初に気がつく症状である。ADの記憶障害は、数分から数カ月前までに行ったことを忘れてしまう近時記憶障害が主体であるとともに、その間に体験した出来事自体を忘れてしまうエピソード記憶の障害が特徴的である。患者および介護家族は、こうした物忘れ症状を主訴として来院することがほとんどであり、記憶障害に対する治療への期待は大きい¹⁾。このようなADの記憶障害は、初期には患者の社会生活において問題になるのみならず、進行すると介護者にかかる負担が増す。実際に、行動・心理症状 (BPSD) の病識欠如と同様に記憶障害による病識欠如が介護者の介護負担を予測させる独立した因子であることも報告²⁾されている。したがって、ADの治療において記憶障害の進行を抑制することは、患者および介護家族の主訴に対して大変重要となるばかりでなく、介護負担軽減のためにも大きな意義がある。

リバスチグミンは2011年7月に本邦で発売されたAD治療薬で、AD治療薬としては唯一の経皮吸収型製剤 (パッチ剤) である。リバスチグミンはアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬であるが、AChEだけでなくブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) の活性をも阻害することによって脳内のアセチルコリンの分解を効率的に抑制し³⁾、認知症症状の進行を抑制する。2011年に上市されて以来、リバスチグミンが近時記憶障害に有効であったという報告^{4)~7)}が本邦からも相次いでいる。しかしながら、初発症状が記憶障害であり、軽症の時期にはほぼ記憶障害が症候の中心であるにもかかわらず、一般的にスクリーニングや効果判定において用いられているMini-Mental State Examination (MMSE) では、即時記憶に対する評価が30点中3点分、遅延想起3点分というように記憶課題の配点が少

ないために、こうした薬剤の効果が正確に評価しづらいという懸念が残る。そのため、京都大学医学部附属病院 (以下、当院) では国際的にスタンダードとされており、ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) 研究でも採用されているWechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) の論理的記憶検査によって記憶障害に対するリバスチグミンの効果について検討したので報告する。

I 対象および方法

2012年12月から2014年5月までの期間、当院神経内科を受診した軽度ADの在宅患者を対象に、リバスチグミン (商品名: リバスタッチ[®]パッチ) を用法・用量に従って投与した。すなわち、1日1回4.5mgのパッチ剤から貼付を開始し、原則として4週間ごとに9mg、13.5mg、18mgのパッチ剤に増量し、18mgで維持した。症例によっては皮膚症状や体重などを鑑みて1日1回9mg、13.5mgのまま維持している。また、ADの診断についてはDSM-IVのAD診断基準でprobable ADと診断でき、臨床症状、頭部MRI、SPECT、血液検査等からレビー小体型認知症や血管性認知症、甲状腺機能低下に伴う認知症などAD以外の認知症を除外した。症例の内訳については表1に示す。

投与前と投与後で維持用量に到達し患者の状態が安定している時期にWMS-Rの論理的記憶I、IIの各スコアならびにMMSE、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の総スコアを投与前後で比較した。統計解析はWilcoxonの符号順位検定を用いて、両側検定で危険率を5%とした。数値はすべて平均値±標準偏差で示した。

なお、本研究は京都大学医の倫理委員会に承認された研究の一貫として行われており、患者または介護者には、個人名を特定せず検査結果等を公表することについて同意を得ている。

表1 症例の内訳

症例	年齢 (歳)	性別	リバスタグミン投与量 (mg)	他剤からの切り替え
1	59	M	18	ガランタミンより
2	83	F	18	
3	70	F	13.5	ドネペジルより
4	81	M	18	
5	76	F	13.5	
6	80	M	13.5	
7	57	M	18	ドネペジルより
8	71	F	13.5	
9	80	F	9	ドネペジルより
10	85	F	13.5	

II 結 果

解析した10例の年齢は平均74.2歳 (57~85歳)、性別は男性4例、女性6例、特記すべき合併症として糖尿病3例、高血圧症2例、脂質異常症2例などがあり、投薬治療を受けていたが、いずれも観察期間中に病状の変動や薬剤の変更はなかった。10例のうち、4例がドネペジルまたはガランタミンから切り替えた症例で、切り替えの理由は効果の減弱、消化器症状や易興奮性などの副作用であった。

リバスタグミンによる副作用は4例で認められ、貼付部位の赤み、痒みなど4件であったが、いずれも軽度で、保湿剤およびステロイドの塗布により継続投与可能であった。

投与前および投与後 (10~32週後、平均16週後) のWMS-Rの論理的記憶I、IIの平均点を表2に示した。投与前および投与後の論理的記憶Iの平均点はそれぞれ 5.10 ± 2.33 点および 7.80 ± 5.35 点であり、投与前後で統計学的に有意な改善が認められた ($p=0.035$)。その内訳をみると、著効を示した症例が2例 (それぞれ9点、10点増加)、軽度改善を示した症例が4例 (3点増加2例、2点増加2例)、変化なしの症例が2例、軽度増悪を示した症例が

2例 (いずれも1点減少) であった (図1)。

論理的記憶IIにおいては投与前後の平均点が 2.20 ± 2.35 点、 2.90 ± 4.95 点であった (表2)。論理的記憶IIにおいても平均点で0.70点の上昇を認めたが、統計学的に有意差は得られなかった。また、投与前のMMSE、HDS-Rの平均点はそれぞれ22.1点、20.4点、投与後 (16.0 \pm 7.3週後) はそれぞれ22.4点、21.9点であり (表3、4)、これも、投与前後で有意な変化はみられなかったものの、記憶課題の占める割合の高いHDS-Rでは1.5点上昇しており、改善傾向があることが示唆された。しかしながら、検査時間の関係でWMS-Rと同時に計測できなかった症例もあったため、HDS-Rでは8例と症例数が少なく、統計学的に有意差を認めるほどではなかった。もう少し症例が集積すれば有意差がでる可能性はあったと考えられる。

III 考 察

AD患者の主症状は記憶障害であるため、記憶障害の進行を長期間にわたって抑制することは重要である。2011年に本邦で発売されたリバスタグミンは1年間の長期投与で記憶障害に有効であるという実臨床での報告^{8)~12)}が

表2 リバステグミン投与前後のWechsler Memory Scale-Revised (n=10)

	論理的記憶 I		論理的記憶 II	
	投与前	投与後	投与前	投与後
平均点	5.10	7.80	2.20	2.90
標準偏差	2.33	5.35	2.35	4.95
p*	0.035		0.863	

* : Wilcoxonの符号順位検定

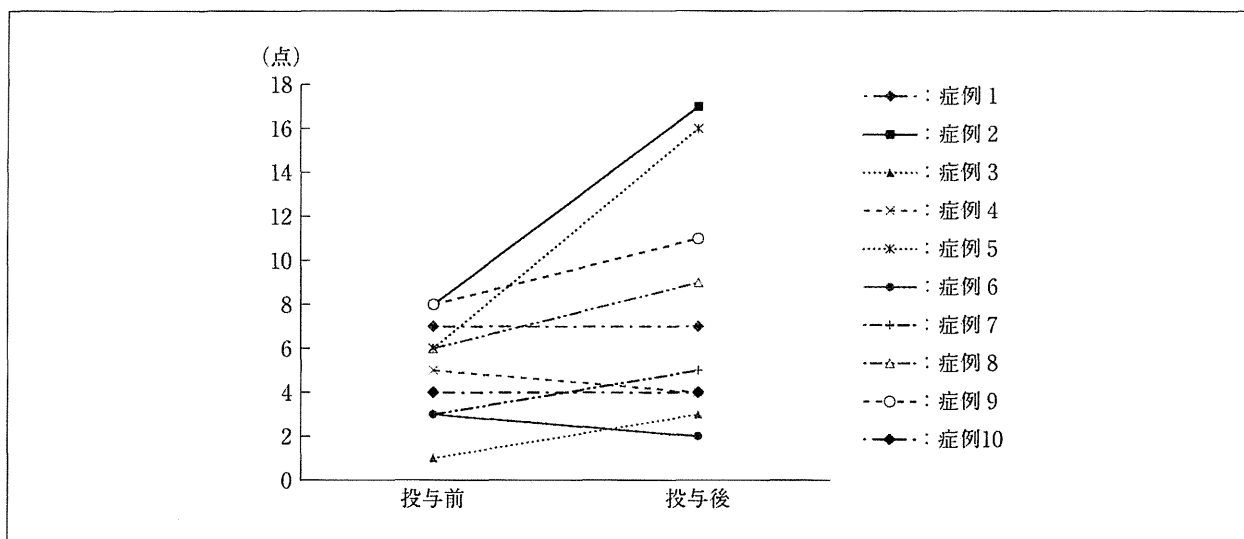


図1 Wechsler Memory Scale-Revisedの論理的記憶 I の点数：投与前後での比較

表3 リバステグミン投与前後のMini-Mental State Examinationの変化 (n=9)

	投与前	投与後	z値†	p値*
平均点	22.1	22.4	-1.51	0.121
95%信頼区間	(18.5, 23.9)	(20.1, 24.8)		

† : 負の順位に基づく

* : Wilcoxonの符号順位検定

表4 リバステグミン投与前後の改訂長谷川式簡易知能評価スケールの変化 (n=8)

	投与前	投与後	z値†	p値*
平均点	20.4	21.9	-1.11	0.268
95%信頼区間	(17.9, 22.8)	(18.9, 24.8)		

† : 負の順位に基づく

* : Wilcoxonの符号順位検定

相次いでいる。

我々はリバスチグミンの記憶障害に対する効果について、WMS-Rの論理的記憶IとIIによって検討したところ、前者において投与後に有意な改善を認めた。論理的記憶Iは数行の2種類の文章を口頭で提示し、直後に再生させる検査で、時間的記憶の分類上では即時記憶に位置づけられる。しかし、同じ即時記憶に分類されるMMSEやHDS-Rの3単語の即時再生に比べると、論理的記憶Iは数行分の文章の記憶を再生するために数分以上の記憶を保持しなければならないという高度な能力が試される検査であり、Johnsonら¹³⁾による報告ではAD患者ではごく軽度の段階からスコアの有意な低下が認められている。彼らは、ADが軽度な段階でも、健常な高齢者と比べて論理的記憶Iで測定される即時再生に低下を認めることを報告しており、記憶のみならず注意の障害が存在する可能性を指摘している。このように、文章の記憶を測定するWMS-Rは、日常生活で必要な能力である注意力および記憶力を軽度なうちから鋭敏に測定する検査と考えられ、リバスチグミンの投与によって改善が認められた臨床的意義はあると考える。

一方、論理的記憶Iの30分後に実施される論理的記憶IIは近時記憶に分類される。MMSEやHDS-Rの3単語遅延再生も近時記憶に分類されるが、3単語の即時再生検査後、数分以内に実施され、満点もMMSE3点、HDS-R6点と論理的記憶IIの満点50点よりも低く、30分後の測定である論理的記憶IIで得られる結果とは質的に異なると推定される。リバスチグミンは論理的記憶IIでは有意な改善効果がなかったため、論理的な近時記憶の障害に対して改善効果ははっきりしないと考えられるが、平均点自体は0.70点上昇しており、今後症例数を集めることで有意差が生じる可能性はある。実際に、リバスチグミンはMMSEやHDS-Rの3単語遅延再生において有効であったことが報告^{4)~7)}されており、リバ

スチグミンの近時記憶障害に対する効果の有無については今後の課題と考える。

本研究では、MMSEでは点数の変化は認められなかったが、MMSEとWMS-Rの論理的記憶について日本人高齢者で検討した研究¹⁴⁾において、WMS-Rの直後再生ではMMSEの結果と中等度～弱い相関、遅延再生では弱い相関しか認められておらず、両者は質的に異なった能力を検出している可能性が想定される。また、HDS-Rにおいては、統計学的な有意差を認めないながらも平均点が1.5点上昇していた。本研究は症例数が10例と規模の小さいものであり、症例の背景も、服薬歴のある症例やない症例が混在しているなど雑多である。したがって、有意差がなかったからといって効果がなかったということにはならない。そのような中でもWMS-Rで詳細に検討すると、記憶障害の改善傾向が検出されたことは、リバスチグミンの記憶に対する効果を示すものと考えた。よって、日常診療において、リバスチグミン投与中にMMSEにおけるスコアの変化が短期的に認められなくても、アセチルコリン賦活による治療効果が得られている可能性があると思定され、処方継続する価値があると考えられる。

リバスチグミンはAChE活性だけでなく、BuChE活性をも阻害するという特徴を有する。記憶にかかわるPapezの回路のうち、海馬や視床前核にはAChEのみならずBuChE陽性ニューロンが多いことが報告¹⁵⁾¹⁶⁾されており、リバスチグミンはこれらの部位におけるAChEとBuChEの両酵素を阻害することでコリン作動性神経を賦活化させ、記憶障害に対する有効性に寄与している可能性がある。最近、リバスチグミンによる血漿中のBuChE阻害作用と記憶障害に対する有効性が有意に相関することが報告¹⁷⁾されており、効果のあった症例においてはBuChE阻害作用が有効に働いた可能性も想定される。本研究でも、症例2、症例5のように劇的な効果を示した症例もあ

り、いずれも女性であったこと、他剤からの切り替え症例ではなく、リバスチグミンを初めて使う症例であったことが共通していた。リバスチグミンは女性の軽度認知障害症例に特に有効であるという統計学的な解析報告¹⁸⁾もあり、こうした症例においてはBuChEに対する作用が強く働いている可能性も想定される。BuChEにはgenotypeにより異なる種類があり、リバスチグミンに対する反応性が異なることが知られているため¹⁹⁾、本研究のような著効例のgenotypeとリバスチグミンの効果の相関については、今後詳細に検討していく必要がある。リバスチグミンの記憶障害に対する有効性に関するメカニズムについて、今後のさらなる検討を待ちたい。

結 語

軽度アルツハイマー型認知症患者において、リバスチグミンは記憶障害の国際的な評価尺度であるWMS-Rの論理的記憶Iにおいて有意な改善が認められたことから、リバスチグミンは記憶障害に有効な薬剤であることが示唆された。

利 益 相 反

本論文内容に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はない。

<謝辞>

本研究において認知機能評価にご協力いただいた京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター 臨床心理士 田中志瑞子氏に深謝いたします。

引 用 文 献

- 1) van der Roest HG, Meiland FJM, Comijs HC, Derksen E, Jansen APD, van Hout HPJ, Jonker C, Dröes RM. What do community-dwelling people with dementia need? A survey of those who are known to care and welfare services. *Int Psychogeriatr.* 2009 ; 21 : 949-965.
- 2) AL-Aloucy MJ, Cotteret R, Thomas P, et al. Unawareness of memory impairment and behavioral abnormalities in patients with Alzheimer's disease : Relation to professional health care burden. *J Nutr Health Aging.* 2011 ; 15 : 356-360.
- 3) Cerbai F, Giovannini MG, Melani C, et al. N¹ phenethyl-norcymserine, a selective butyrylcholinesterase inhibitor, increases acetylcholine release in rat cerebral cortex : A comparison with donepezil and rivastigmine. *Eur J Pharmacol.* 2007 ; 572 : 142-150.
- 4) 谷内弘道. アルツハイマー型認知症の認知機能に対するリバスチグミンの効果. *Prog Med.* 2012 ; 32 : 2145-2149.
- 5) 安間芳秀, 安間祥子. アルツハイマー病治療のための新たな経皮吸収型リバスチグミンパッチ剤の著効例報告—単独療法と併用療法についての考察—. 老年精神医学雑誌 2012 ; 23 : 1109-1115.
- 6) 武地 一. 軽度および中等度のアルツハイマー型認知症に対するリバスチグミンの臨床効果. 新薬と臨牀 2014 ; 63 : 568-573.
- 7) 梅垣宏行. アルツハイマー型認知症患者の近時記憶障害に対するリバスチグミンの効果の検討. 新薬と臨牀 2014 ; 63 : 1168-1171.
- 8) 谷内弘道. アルツハイマー型認知症患者におけるリバスチグミンの長期単独使用経験—認知機能と介護者による評価—. 新薬と臨牀 2013 ; 62 : 1832-1838.
- 9) 工藤千秋, 本多 満, 中村 祐. 貼付型アルツハイマー型認知症治療薬リバスチグミンパッチの認知機能とADLに及ぼす長期的効果—12か月間の服薬によるMMSEおよびIADLスコアの検討—. 老年精神医学雑誌 2013 ; 24 : 701-704.
- 10) 上田 孝, 近藤隆司, 矢野英一ほか. リバスチグミンパッチの長期投与での有用性. 新薬と臨牀 2014 ; 63 : 113-125.
- 11) 継 泰城. リバスチグミンを1年間投与したアルツハイマー型認知症患者の認知機能に関する

- 検討. *Prog Med.* 2014 ; 34 : 913-917.
- 12) 川畑信也, 彦坂しのぶ, 大川敦史. 1年間の使用経験からみたリバスチグミンパッチの臨床的有用性. *新薬と臨牀* 2014 ; 63 : 1149-1160.
- 13) Johnson DK, Storandt M, Balota DA. Discourse analysis of logical memory recall in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology.* 2003 ; 17 : 82-93.
- 14) 河野直子. 日本語版WMS-Rロジカルメモリの後期高齢者における標準化を目指した予備的調査: 刺激文AとBの特性差に注目した検討. *大妻女子大学紀要* 2012 ; 21 : 223-231.
- 15) Darvesh S, Grantham DL, Hopkins DA. Distribution of butyrylcholinesterase in the human amygdala and hippocampal formation. *J Comp Neurol.* 1998 ; 393 : 374-390.
- 16) Darvesh S, Hopkins DA. Differential distribution of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase in the human thalamus. *J Comp Neurol.* 2003 ; 463 : 25-43.
- 17) 中村 祐, 今井幸充, 繁田雅弘ほか. 軽度および中等度アルツハイマー型認知症患者へのリバスチグミンパッチ投与による血漿中ブチリルコリンエステラーゼ活性の変化と認知機能に対する作用の関係—国内後期第Ⅱb/Ⅲ相試験における事後解析—. *老年精神医学雑誌* 2013 ; 25 : 566-574.
- 18) Ferris S, Lane R, Sfikas N, Winblad B, Farlow M, Feldman HH. Effects of gender on response to treatment with rivastigmine in mild cognitive impairment : A post hoc statistical modeling approach. *Gen Med.* 2009 ; 6 : 345-355.
- 19) Ferris S, Nordberg A, Soininen H, Darreh-Shori T, Lane R. Progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease : effects of sex, butyrylcholinesterase genotype, and rivastigmine treatment. *Pharmacogenet Genomics.* 2009 ; 19 : 635-646.

7. アストロサイト内のカルシウム調節破綻を介したアルツハイマー病の病態生理の解明

渡邊 究・木下彩栄

アルツハイマー病 (AD) の病態に大きく関わりとされるアミロイド β ($A\beta$) の生理的な機能についてはいまだ十分に解明されていない。そこで、ADにおける恒常性維持機構の破綻のメカニズムを読み解くために、 $A\beta$ を軸とする「ニューロン-アストロサイトの相互関係」という視点でとらえてみた。ニューロンから放出された $A\beta$ がアストロサイトを活性化し、アストロサイト内のカルシウム動態を破綻させることで、カルシニューリンが異常に活性化される。さらに活性化したアストロサイトはインスリン様成長因子結合タンパク質 3 (IGFBP-3) を放出する。IGFBP-3 はニューロン傷害性に働き、神経原線維変化生成につながるシグナル伝達に影響を与える。このように本稿では、ADの病態において、アストロサイトの恒常性変調が一連のニューロンの変性に大きく関わってきている可能性について指摘したい。

はじめに

アルツハイマー病 (AD) は、100年以上前に Alois Alzheimer 博士が健忘や妄想をきたした症例を報告したことを発端としている。博士が報告したように、その病理的特徴は「老人斑」「神経原線維変化」「神経細胞死とそれによる脳萎縮」である¹⁾。「老人斑」はアミロイド β ($A\beta$) というタンパク質が細胞外に蓄積して形成されたものであり²⁾、「神経原線維変化」はニューロン内のタウが過剰にリン酸化されて微小管結合に対して機能を果たさなくなり細胞内に蓄積してできたものである³⁾。その他、様々な病理的特徴がこれまでに明らかになってきており、グリア細胞の活性化もその中の1つである⁴⁾。例えば、老人斑の周囲に活性化したグリア細胞が集簇していることはよ

く知られている。こうしたグリア細胞の活性化は、 $A\beta$ により引き起こされていることがこれまでも示唆されてきているが、グリア細胞の AD 病理における寄与はいまだに未解明の点が多い。

グリア細胞は、大きく分けてアストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドロサイトの3種類が知られている。アストロサイトはニューロンの支持やシナプスの安定化に寄与していると同時に、血管周囲に存在することで物質のやり取りを行い、ニューロンの代謝や周囲の環境の恒常性を保つことが知られている⁵⁾。このように、アストロサイトはニューロンの機能に最も密接に関連しているグリア細胞である。そこで、われわれはアストロサイトに注目し、このアストロサイトが AD 病理にどのように関わっているかを検証することにした。

key words

アルツハイマー病, アミロイド β , グリア細胞, アストロサイト, カルシニューリン, IGF-1, IGF 抵抗性, IGFBP-3, antibody array