

- 75 Seo SW, Lee JM, Im K *et al.* Cortical thinning related to periventricular and deep white matter hyperintensities. *Neurobiol Aging* 2012; **33**: 1156–1167.
- 76 Maillard P, Carmichael O, Fletcher E, Reed B, Mungas D, DeCarli C. Coevolution of white matter hyperintensities and cognition in the elderly. *Neurology* 2012; **79**: 442–448.
- 77 Inzitari D, Simoni M, Pracucci G *et al.* Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study. *Arch Intern Med* 2007; **167**: 81–88.
- 78 Baezner H, Blahak C, Poggesi A *et al.* Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008; **70**: 935–942.
- 79 Teodorczuk A, Firbank MJ, Pantoni L *et al.* Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study. *Psychol Med* 2010; **40**: 603–610.
- 80 Teodorczuk A, O'Brien JT, Firbank MJ *et al.* White matter changes and late-life depressive symptoms: longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2007; **191**: 212–217.
- 81 Gold DA. An examination of instrumental activities of daily living assessment in older adults and mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; **34**: 11–34.
- 82 Chen YK, Xiao WM, Li WY *et al.* Neuroimaging indicators of the performance of instrumental activities of daily living in Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease. *Geriatr Gerontol Int* 2015; **15**: 588–593.
- 83 Kandiah N, Chander R, Zhang A, Yee CC. Cerebral white matter disease is independently associated with BPSD in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2014; **337**: 162–166.
- 84 Berlow YA, Wells WM, Ellison JM, Sung YH, Renshaw PF, Harper DG. Neuropsychiatric correlates of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; **25**: 780–788.
- 85 Palmqvist S, Sarwari A, Wattmo C *et al.* Association between subcortical lesions and behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; **32**: 417–423.
- 86 Hsieh CJ, Chang CC, Lin CC. Neuropsychiatric profiles of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; **24**: 570–577.
- 87 Caputo M, Monastero R, Mariani E *et al.* Neuropsychiatric symptoms in 921 elderly subjects with dementia: a comparison between vascular and neurodegenerative types. *Acta Psychiatr Scand* 2008; **117**: 455–464.
- 88 Fuh JL, Wang SJ, Cummings JL. Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005; **76**: 1337–1341.
- 89 Staekenborg SS, Su T, van Straaten EC *et al.* Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia; differences between small- and large-vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2010; **81**: 547–551.
- 90 Treiber KA, Lyketsos CG, Corcoran C *et al.* Vascular factors and risk for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Int Psychogeriatr* 2008; **20**: 538–553.
- 91 van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F *et al.* Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke* 2005; **36**: 2116–2120.
- 92 Verdelho A, Madureira S, Ferro JM *et al.* Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among nondisabled elderly. The LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007; **78**: 1325–1330.
- 93 Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R *et al.* MRI-defined subcortical ischemic vascular disease: baseline clinical and neuropsychological findings. The LADIS study. *Cerebrovasc Dis* 2009; **27**: 336–344.
- 94 Verdelho A, Madureira S, Moleiro C *et al.* White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology* 2010; **75**: 160–167.
- 95 Jokinen H, Gouw AA, Madureira S *et al.* Incident lacunes influence cognitive decline: the LADIS study. *Neurology* 2011; **76**: 1872–1878.
- 96 Defrancesco M, Marksteiner J, Deisenhammer E, Kemmler G, Djurdjevic T, Schocke M. Impact of white matter lesions and cognitive deficits on conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013; **34**: 665–672.
- 97 Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T *et al.* Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004; **61**: 1531–1534.
- 98 Bombois S, Debette S, Bruandet A *et al.* Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients. *Stroke* 2008; **39**: 2046–2051.
- 99 Staekenborg SS, Koedam EL, Henneman WJ *et al.* Progression of mild cognitive impairment to dementia: contribution of cerebrovascular disease compared with medial temporal lobe atrophy. *Stroke* 2009; **40**: 1269–1274.
- 100 Brickman AM, Provenzano FA, Muraskin J *et al.* Regional white matter hyperintensity volume, not hippocampal atrophy, predicts incident Alzheimer disease in the community. *Arch Neurol* 2012; **69**: 1621–1627.
- 101 van Straaten EC, Harvey D, Scheltens P *et al.* Periventricular white matter hyperintensities increase the likelihood of progression from amnesic mild cognitive impairment to dementia. *J Neurol* 2008; **255**: 1302–1308.
- 102 Kantarci K, Weigand SD, Przybelski SA *et al.* Risk of dementia in MCI: combined effect of cerebrovascular disease, volumetric MRI, and 1H MRS. *Neurology* 2009; **72**: 1519–1525.
- 103 Di Nisio M, Prisciandaro M, Rutjes AWS, Russi I, Maiorini L, Porreca E. Dementia in patients with atrial fibrillation and the value of the Hachinski ischemic score. *Geriatr Gerontol Int* 2015; **15**: 770–777.
- 104 Bozluolcay M, Andican G, Firtina S, Erkol G, Konukoglu D. Inflammatory hypothesis as a link between Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int* 2015 (Sep 3); doi: 10.1111/ggi.12602; [Epub ahead of print].
- 105 Saji N, Kimura K, Aoki J, Uemura J, Sakamoto Y. Intracranial Hemorrhage Caused by Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOACs)- Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan. *Circ J* 2015; **79**: 1018–1023.
- 106 Osone A, Arai R, Hakamada R, Shimoda K. Impact of cognitive reserve on the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2015; **15**: 428–434.
- 107 Wang B, He P, Dong B. Association between family functioning and cognitive impairment among Chinese nonagenarians/centenarians. *Geriatr Gerontol Int* 2015; **15**: 1135–1142.
- 108 Mao HF, Chang LH, Yao G, Chen WY, Huang WW. Indicators of perceived useful dementia care assistive technology: Caregivers' perspectives. *Geriatr Gerontol Int* 2014; **15**: 1049–1057.

座談会

超高齢社会において医療、医療従事者の果たすべき役割

司会 井藤英喜*1・鳥羽研二*2・秋下雅弘*3・弓倉 整*4 (発言順)

井藤(司会) 高齢化が進む現在のわが国においては、医療はもちろんのこと、高齢者を支えるための医療、介護、年金システムの持続性をどのように保っていくのかが大きな課題になっています。その中で、医療、あるいは医療に携わる者がどのような役割を果たせばいいのか、あるいは果たすべきなのかという問題について先生方のお話を伺いたと思います。

■ 高齢化の現状と将来予測

井藤 まず、現在のわが国における高齢化の現状、あるいは将来予測について鳥羽先生からお話を伺いたと思います。

鳥羽 新聞各紙やマスコミで少子高齢化、超高齢社会、日本の高齢化率が26%を超えたなどたくさんの情報が流れていますが、それに関して、社会が深刻さを実感していないように見受けられます。その理由の1つとして、高齢者の身体機能がここ10~20年の間に約10歳若返っているために実感できないということが挙げられるかもしれません。実際に歩行速度などのデータから見ても分かる通り、以前に比べて約10歳若返っているのは、主に戦後の栄養改善、さまざまな医療



の貢献によってもたらされたものと考えられています。しかし、さらに現時点から15年後にそのときの75歳が10歳若返ることができるかと考えると、これは若干疑問があるところでは。

実際問題として、2025年には75歳以上の高齢者が現在よりさらに増加し、その中でも特に85歳以上の増加が顕著です。現在では外来患者の平均年齢が65歳、入院患者の平均年齢が75歳と言われていますが、2025年を過ぎると、外来患者の平均年齢が70歳、入院患者の平均年齢が80歳になるとが来ます。

また、入院患者が増えることを予想すると筋力や活動が低下している状態であるフレイル(虚弱)を来しやすい高齢者が増えてきま

Role of medical professionals in ultra aging society

*1Hideki Ito : Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, *2Kenji Toba : National Center for Geriatrics and Gerontology, *3Masahiro Akishita : Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, *4Sei Yumikura : Yumikura Clinic

*1 東京都健康長寿医療センター理事長, *2 国立長寿医療研究センター理事長, *3 東京大学大学院医学系研究科教授(加齢医学), *4 弓倉医院院長



井藤英喜

す。内閣府のデータによると高齢者のいる世帯は全体の4割、そのうち単独・夫婦のみ世帯が過半数を占めていますが、ここでは独居できるか否かが重要なキーポイントです。医療の側から言いますと、特に服薬や栄養管理、そして買い物、料理といった能力が85歳以上では2割以上の方で低下するというデータがありますので、医療の不安要素を予測させる超高齢社会が到来するのだと考えています。

井藤 2015年に開催されました第29回日本老年学会総会のシンポジウムで多くの先生方から日本人高齢者の身体的能力、あるいは精神的・知的な能力が10歳ぐらい若返っていることが報告されましたが、今後10～20年の間に同じような高齢者の若返りは望めないかもしれませんので、さまざまな対策を立てておく必要がありますね。

■ 超高齢化に伴う 疾病構造の変化、将来予測

井藤 わが国の高齢化が進み、後期高齢者が増えることによって疾病構造も大きく変わってくると思いますが、現状と今後はどういう変化が起こりうると考えられるのか、秋下先生のご意見をお伺いしたいと思います。

秋下 私も日本老年学会総会のシンポジウムで疾患罹患率の点から若返りについて調査発表をしました。

3年ごとに行われる厚生労働省の患者調査で65～79歳に年齢を絞って脳血管障害、虚血性心疾患、肺炎の罹患率を見たところ、それぞれ減少しているのが若返っていると考えたわけです。しかしながら、それに勝る勢いで高齢者が増加しており、全国調査では今挙げた病気のほかに、生活習慣病に基づく動脈硬化性疾患や、がん、骨折、認知症などが、全国的に著しい勢いで増えています。

分かりやすい調査結果で述べますと、まず死因に変化がありました。多くの病気は高齢者ほどかかりやすいわけですが、がん、心疾患、それから脳血管疾患による死亡数が年々増加しています。しかし、高齢化の特徴を表す疾患として、肺炎が死因3位になりました。高齢者のさまざまな病気の終末像として起きる誤嚥性肺炎やフレイル等の結果、防御力が落ちて、最終的に低栄養に至って、肺炎で最期を迎えることが大きくかかわっているでしょう。

次に5大疾病の1つである精神疾患が問題とされています。精神疾患で問題があると言われていたのはうつ病ですが、これには、社会構造の変化や、現代社会特有の問題が影響しているのかもしれない。若い人だけではなく、高齢者のうつ病も増えていて特に女性に多いのが特徴です。これは高齢者の単身世帯や老夫婦世帯などの社会的問題とかかわっているのだと思います。

最後は高齢になればなるほど罹患率が上がる認知症の問題です。超高齢社会に伴う3大問題の1つとして挙げられている認知症ですが、増加の一途を辿っており、大きな社会負担になって、特に若い世代の介護負担にもつ

ながっています。

井藤 弓倉先生は、高齢者が増え、認知症あるいはうつ病が増えているという実感はありますか。

弓倉 高齢化に従い、患者さんが徐々に認知症を発症してきている実感はあります。

私は東京の板橋区医師会で、平成16年から認知症対策に取り組んできました。始めたきっかけは、かかりつけでいらした患者さんに時計描写テストをしたところ、描けない人が多くいたことです。私は今まで認知症を見逃していたのではないかと大変ショックを受けたと同時に大きな危機感を持ち、それから懸命に勉強をして認知症対策を立ち上げました。

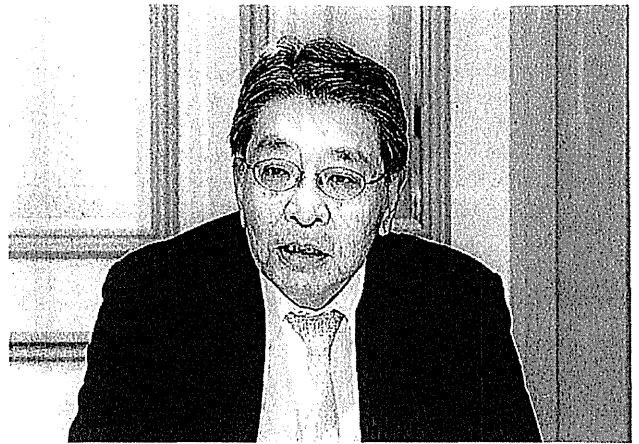
ですから、現在も高齢者の診療をするに当たって、認知症はもちろん、うつ病になっていないかも細かく診るようにしています。

井藤 そうですね。私の専門である糖尿病、脂質異常症、高血圧などの生活習慣病の患者さんも薬物療法の進歩により寿命が長くなっています。長い間診ていますのでついつい大丈夫だろうと思っても、実は認知症やうつ病になっていることが少なくありませんので、注意すべきと常々思っています。

■ 高齢者診療で求められる医師、医療従事者の視点・知識・技術

井藤 高齢者を診療する際に、認知症やうつ病を見落とさないようにするにはどのような点に注意したらいいのか、鳥羽先生、お話しいただけますか。

鳥羽 高齢者のうつ病や肺気腫、骨粗鬆症の方は「訴え」が多く、心気症になりがちです。しかし、一般に高齢者の症状と言われるものでは年齢のせいということもあって、「訴え」が少ないものが多いでしょう。見落とし



鳥羽研二

を防ぐためにはこちらから、そしていろいろな角度から話を聞くことが大切です。それによって初めて分かることがあります。

私は内科医ですけれども、膝の触診は必ず行います。熱を持っていると関節炎ですし、膝の関節を動かしてゴキゴキ音がすればレントゲンを撮りますし、皮膚も口の中から診るようにします。

ただ、1回の診療では全部は診られないので、外来で診られるときは何回かに分けて診ています。しかし入院の場合は、頭からつま先まで診療するようにと指示します。

井藤 ですけれども、実際は外来の患者さんも多いし、ひとりひとりに割ける時間も非常に少ないですね。

鳥羽 そうなるとやはり見落とすことも少なからずあります。たとえば、急に認知機能が落ちたことに加えて、少し耳が遠くなったというので診療したところ6年間も耳掃除をしていなかったそうです。早速、掃除したらもの忘れも改善した人がいます。ですから、医師だけではなく、予診などはチーム医療でカバーできるのではないかと思います。

井藤 秋下先生はいかがでしょう。

秋下 初診の患者さんにはとにかく時間を



秋下雅弘

かけて診療します。鳥羽先生もおっしゃったように1回では診きれないこともあります。たとえば初診の方は1時間、2回目は30分ぐらい診て、そこから徐々に短くはなっていきますが、少しでもお話を上手に聞き出さないと老年症候群と言われる分かりにくい症状がありますので、このへんをうまく引き出して優先順位を付けた医療提供を考えています。

それから、わが国では鳥羽先生が先駆者として研究された、高齢者総合的機能評価(CGA)を用いて、認知機能ですとか、うつの評価スコアや、ADLあるいは家庭環境について聞き取りたり系統的に調べておくことで、その後の医療がスムーズに進むということがあります。

これについては必ずしも医師が調べる必要はありません。まさに多職種連携、多職種協働で診察していくことができます。

井藤 私も診療所の先生方には、CGAの簡易版であるCGA7が短時間で大枠をつかめますので、その使用をお勧めしています。CGA7について開発者の鳥羽先生、いかがでしょうか。

鳥羽 CGAは慣れた技術者でも30分以上、慣れない人は1時間ぐらいかかってしまいますが、何とか数分以内にできないものか

試行錯誤して開発したのがCGA7です。設問には意欲、認知機能、病院に来るまでの交通手段を確認する手段的日常調査、入浴やトイレは問題なく1人でできるか、情緒不安定ではないかなどの7項目でチェックします。それらに大きな問題があると判断したらCGAで改めて調べていくのが良いでしょう。

実はCGA7を応用して、日常診療の中で調べることもできます。5分もかからず、一般外来診療の会話の中でもできます。そこでは生活機能や、記憶力が保たれているか診てください。たとえば「昨日の夕飯は何を食べましたか」とか「お孫さんは何人いらっしゃいますか」とか、それだけでもいいと思います。簡単ではあるけれど、生活機能のセンスを持った診療をすることがCGA7の精神で、必ずしも「これ」といったものにこだわらなくてもできると思います。

井藤 私は「薬が余ったから今回はいらない」と言い出す患者さんには気を付けています。それをきっかけに認知症を疑うこともあります。

弓倉 先生は、高齢者の診療ではどのようなことに気を付けておられますか。

弓倉 ご高齢の患者さんについては、外来がいくら混んでいても初めは問診から医学的所見まで最低30分ぐらいかけて診察をします。その代わりに再診は3分ぐらいのときもあります。私のクリニックにいらっしゃる患者さんたちは、私がそういう患者さんにはじっくり時間をかけて診察することを知っていらっしゃるので、文句を言わずに待ってくださいます。

高齢者の方は複数の病気を持っていることが多いので、その方にとって何がいちばん問題であるのか、まず見つけることが先決です。これを含めると30分の診察では時間が足り

ませんので、何回か回数をかけて調べています。

あと診察の対応の仕方を若い方と高齢者の方では変えなくてはなりません。若い方は比較的ビジネスライクな対応で済むのですが、高齢者の方の場合はこちらから寄り添っていく診療対応のほうがいいのかなと思っています。

■ 超高齢社会の医療における人材育成プラン

井藤 高齢者を診るには、成人を診察するときとは異なった視点が必要となります。高齢者に関する医学・医療の知識を集積し、その知識を使いこなしていくことが必要になってきます。その意味で、超高齢社会を迎えて、高齢者の医学・医療に通じた医師あるいはコメディカルをどのように養成していくのかが大きな課題になってきます。この問題に幅広く取り組んでいるのはナショナルセンターです。超高齢社会の日本で高齢者を診るということに関して、ナショナルセンターでは、医師はどのような能力を持たないといけないと考えているのか、また能力を持つための準備をどのように進めていくべきと考えているのか、鳥羽先生に話をお伺いしたいと思います。

鳥羽 今の日本の医学教育では大変難しい課題であると思っています。本来、卒前・卒後研修で教育をしっかり受けていれば話は簡単なのですが、残念ながら現在はそういう仕組みになっていません。現状ではすでに医師である一般医家、あるいは勤務医の先生方を対象に講習会を開いています。日本老年医学会では、高齢者医療の基本的なところについて研修会を行っています。また、学会総会の折に全日本病院協会や全国老人保健施設協会等と共催して医師研修を行っています。



弓倉 整

認知症に関しては、かかりつけ医への研修・助言をはじめ、地域の認知症にかかる地域医療体制の中核的な役割を担う医師として、認知症サポート医の養成を進めています。また、かかりつけ医認知症対応力向上研修事業といって、認知症サポート医が都道府県・指定郡市区医師会と連携して、地域のかかりつけ医に対し、認知症に関する知識・技術や、本人や家族支援のための地域資源との連携等について研修を行っています。

認知症サポート医になるためには当センター主催の認知症サポート医研修を受講していただきます。研修対象者は、都道府県医師会や指定の郡市区医師会と当センターで相談して、地域において認知症の診療に携っている医師などいくつかの条件を満たし適当と認められた医師です。

このような、認知症に対する研修はむしろ成功しているのですが、認知症の次にはフレイルをはじめとする重要な課題に対する生涯教育システムの整備など、やることが山ほどあります。日本医師会と協力して、認知症サポート医の次にはフレイルサポート医となるものも考えていく時代になってきたと思います。

また、高齢者医療に関する十分な教育体系ができていないのは医師だけではありません。たとえば老人看護専門看護師は現在でも全国で100名に満たないのです。そのために当センターでは高齢者医療・在宅医療総合看護研修を開講しました。最初の年は3名だったのですが、平成27年は延べ300名を超える受講生を数えるまでになっています。

井藤 人材育成においては医学生や初期臨床研修の段階から早期に高齢者を診る能力を身に付けていく必要があります。高齢者を診療するための医学教育について、大学ではどのような視点から進めておられるのか、秋下先生いかがでしょうか。

秋下 現在、医学部教育が国際認証評価を受けるためのモデル事業が始まっており、東大も実地調査を受けましたが、外国の先生方から「地域医療や高齢者医療に関する教育が足りない」とコメントされました。

在宅医療の実習は東大でも取り入れていますが、必修ではなく選択科目で半数しか受けていないことや、高齢者と言えば介護施設等があるのに、なぜそういう施設での実習を取り入れないのかという意見をいただきました。東大にもそれを求めるのかと私も初めは困惑しました。しかし、このような貴重なご意見はわれわれ老年病を専門とする医師としては大変うれしい意見でありますし、今後はより一層気合を入れてやっていかないといけないという意識が高まりました。これは卒前教育に関することだったのですが、卒後教育はもちろんのこと、初期臨床研修医を多く受け入れているわれわれとしてはしっかりやっていかななくてはなりません。

今後、専門医制度が変わってくるわけですが、現在公表されている分だけを見てみると大学病院などの基幹病院に一定期間在籍しな

ければならないという制約があります。その場合、大学病院内でもしっかりとした高齢者医療に関する教育ができる体制を作っておかなければいけないと思います。しかしながら、本来は大学病院内だけで診るのではなくて、フィールドとして介護施設や在宅医療、あるいは開業医いわゆるクリニックの現場医療を研修に取り入れて、各現場の先生方に教えてもらうか、もしくはわれわれがそこに出向いて教えるなど、いろいろなスタンスで研修していく必要があるだろうと思っています。

その一方で、高齢者医療を学問とする老年医学講座が全国的に減少傾向にあるということが問題です。これについては文部科学省等も真剣に考えていただく必要があるのではないかと考えています。今から講座を作っても2025年問題には間に合わないというお話もありますが、それでも必要であることは確かです。地域の拠点になるような大学、少なくとも1つの地方に1つぐらいはあるべきだと思うのですが、現状存在しない地方はまだあります。

井藤 今後、どの科の専門医になろうと大半は高齢者を診ることが必須の時代になります。アメリカでは、各専門医の育成カリキュラムの中で老年医学を学ぶことを義務付けることにより、すべての専門医がある程度高齢者を診るための知識を身に付けられるようにしています。今後日本でもそういうシステムを取り入れることが必要であると考えているのですが、日本専門医機構にはそういう考えはないのでしょうか。

秋下 専門研修プログラム整備基準（内科領域）のカリキュラムには総論として高齢者というプログラムがありますので、高齢者医療の基本的なところは今後全員が学ぶ考えであるのだと思います。しかし、どこの大学で

も、高齢者について教える側が本当に専門家かどうかといった問題があります。臓器別の先生がにわか仕込みで教えているのと、老年医学を本格的に学んだ先生が教えるのとは少し違うかもしれないと思っています。

日本老年医学会としては、今後標準的な教育プログラムを作って各大学に提供していきたいと考えています。

鳥羽 秋下先生はいまだに若手の指導者と言われていますが、若手と言われてもう十何年ですね。教える人が絶滅危惧種みたいになって徐々に少なくなってくると、教科書があればいいではないかと言う人もいますが、新しい教科書を一体だれが書くのだということです。最低限のリーダーを確保するようなシステムにならないとおかしいですよ。

秋下 それと高齢者の病を診ることと、病を持った高齢者を診ることは全然意味が違うということを認識すべきだと思います。

井藤 そうですね。高齢者の医療では、病気を診るのではなくて、病気を持った高齢者をどう診ていくかということが重要です。

弓倉先生、実際に高齢者を診るための一般医家向けの研修会などもあると思いますが、どういう形態が求められているのでしょうか。

弓倉 一般的に日本の開業医は臓器専門別の専門医の先生方が開業されて、そしていろいろな手段で地域医療を学びつつ、高齢者医療も学ぶことが多いと思います。都市部にはある臓器専門でその疾患部位しか診ないというクリニックすらあるぐらいです。ただし、それではもう成り立つ時代ではないと思います。

しかし、実際に開業してしまいますと、自分の専門は学会で研修するとしても、それ以外の領域は経験と、医師会が開催する講習会、研修会、それからナショナルセンター等で

やっていただく研修会ぐらいでしょうか。

最近ではインターネットからさまざまな情報が入りますが、インターネットからの情報はあくまでも一方通行なので私たちにとってどれだけ有効なのかと疑問に思っております。やはりディスカッションしながら学べる場は大切です。

地域の特異性はそれぞれ違います。かかりつけ医が高齢者をいかに診ていくかという対策も、その地域の医療資源や介護資源によって全く異なってきますから、地域それぞれの郡市区医師会が催す研修会などが大切になってくると思います。

私が時計描画テストを知ったのも、認知症がまだ痴呆と言われているときですけれども医師会主催の講習会だったのです。それを試して驚愕したものですから、いかにきちんとそういう場を利用していくかということと、専門医の先生方から適切な情報を提供していただくかということが鍵になってくるのではないかと思います。

井藤 2014年来、地域包括ケアシステムの構築ということで、各医師会、各自治体を巻き込んで話し合いが進んでいると思います。このような中で、医師会はいかに高齢者を診るかということに関していろいろ考えていらっしゃる人が多いと思うのですが、今後の取り組みについて教えていただけますか。

弓倉 それぞれの地域に合った地域包括ケアのあり方がありますので、郡市区医師会と地区行政が、柔軟な考えで一緒に取り組んでいくことが大切だと思います。

たとえば板橋区医師会では、平成22年度から在宅療養ネットワーク懇話会というものを開催しています。平成24年度には在宅医療連携拠点事業として療養相談室を追加設置しましたが、この療養相談室の設置により、

医療と介護の両方に通じる窓口となり、連携のサービスをさらに強固なものにしました。

ただしそれは板橋区医師会の1つの試みであって、同じような試みはいろいろな地域で行われているはずです。それをいかに活用していくかということだと思います。

日本医師会が作成した「地域の医療・介護を支えるひととしくみ—診療所・中小病院で働く医療者の『多職種連携力』を高める教育プログラム開発」という事業報告書を読みましたら、地区医師会それから訪問看護ステーションにおいて「どういう人たちが主体的に多職種連携に関わるか」というアンケートをしていて、郡市区医師会はかかりつけ医、訪問看護ステーションは訪問看護師だと答えている調査結果が出ています。

これについての評価として、郡市区医師会や訪問看護ステーションはそれぞれ自分たちに対してそれなりに自信を持っているということなのかもしれません。けれども、逆手に取れば、お互いに自分が主な役割を担っていると考えることになります。チームという目で見ると、多職種連携のチームでだれが中心になって、どのようにまとめていくかという体制が実は整っていないことの裏返しになるのではないかと思います。

そこは難しいところではありますが、これからどうやって温度差がある地域をまとめていくのが重要であると思います。

井藤 地域包括ケアシステムでは各医療機関の機能分化と連携ということが重視されていますが、たとえばケアマネジャーの意見をお聞きしますと、医師と話す機会がなかなかないとの意見がよく出てきます。まだチーム医療が円滑に行われていない所も多いのではないかと考えられますので、今後もいろいろやるべきことは多いように思います。

■医療、医療従事者の果たすべき役割

井藤 さて、日本の医療保険制度、あるいは介護保険制度は財政的に見るとかなり厳しい状況です。今後も高齢者の身体状況、あるいは疾患の構造に大きな変化があるとは思えません。高齢者の絶対数が増えることは確かです。さらに後期高齢者の絶対数が増えるとなると制度の維持自体がきわめて困難になることは明らかです。

したがって、可能な限り高齢者の健康を維持する、あるいはより良い状態を長く保つということが、今後の健康増進において大事な課題になりますが、これについて、ナショナルセンターはどういう取り組みを考えておられるのか、鳥羽先生にお伺いしたいと思います。

鳥羽 フレイルと認知症の予防への取り組みに力を入れています。現在は、フレイル・認知症とその前段階の時期に対応した登録・追跡を行う研究が認められ、2015年度から取り組んでいるところです。主に危険因子の詳細な調査と登録、そしてそれによってリスクの層別化を図りたいと思っています。そのリスクの中にはアポリポタンパク E (ApoE) をはじめとする遺伝子を含むリスクの層別化を含んでいます。まずは、フレイル、サルコペニアの遺伝子の登録を行って、P4 (predictive, preventive, personalized, participatory) medicine として10年先ぐらいには確証を得たいと思っています。

一方、フレイルの予防、発見、診療についてですが、フレイルはさまざまなストレスがある場合に悪くなります。悪化する原因の1つとして入院がありますが、さらに言えば大きな手術です。入院や術後には回復期リハビリテーションという医療システムがあります

ので、ぜひ利用していただきたいですね。ただ現在、入院前のフレイル予防に関しては全く手つかずの状態です。あえて言うならば、入院、手術までに時間の余裕があればアミノ酸を摂取したり、入院中であれば軽い運動を行ってストレスを緩和する医療を今後拡大していきたいと考えています。

また、フレイルの発見についてですが、やはり見た目で弱ってきて、診察室へ来るのに時間がかかるようになったなどの判断でもよいと思います。夜中にトイレで起きるようになったり、歩く速度が遅かったり、膝が悪かったりすることもフレイルの判断材料の1つとなります。

老年医学で言うところの「1つの病態」を持つと、ほかのフレイルの要素も実は持っているのだとかかりつけ医の先生に知っていただきたいですね。フレイルの診断基準を絶対として診なくてはいけないというのではなく、まずフレイルの表現系を知ることによって早く気付いてあげられるのではないかと思います。また、そのような研究をナショナルセンターとしては大学と一緒にできればと考えています。

井藤 高齢者医療は、エビデンス作りが難しいという問題があります。これはひとりひとりの高齢者が抱えている背景がかなり多岐にわたっているからですが、フレイル、認知症予防などの研究に関して、大学の立場からどういうことが研究課題になるのか、また、問題点について秋下先生いかがでしょうか。

秋下 井藤先生がおっしゃられたとおり、高齢者医療には十分なエビデンスがありません。今まさにその反省期に入っていて、アメリカに大きな差をつけられています。これには各大学やナショナルセンター、東京都健康長寿医療センターが連携し、そこを中心に研

究していかなくてはなりません。

もう1つは、そういうエビデンスを作るためのバックボーンになる理論的な背景が必要だと思っています。鳥羽先生が先ほどおっしゃったように、フレイルな方は目に見えない他の老化も進んでいる可能性があるということです。外見では分からないものですが、臓器・細胞の老化が、病気としてどうつながるのかの基礎研究は一般の病院では難しく、大学が担うべきものであると思っています。

私どもは日ごろ患者を診ながら感じている疑問を、たとえば動物実験なり、細胞のモデルを使って解明していき、何かそこから得られたヒントを、今度はその臨床研究に戻していくということをぜひやっていきたいです。そして、このような研究を若い人がやることで、将来の人材育成にもつながっていくのではないのでしょうか。

井藤 そういう視点での研究というのは、大きなイノベーションにつながりますので、ぜひ、進めていただければと思います。

さて、高齢者を診るということに関しましては、医師会の先生方が果たす役割は大きいと思います。弓倉先生、医師会は高齢者の医療について、どのような取り組みをされているのでしょうか。

弓倉 日本医師会の生涯教育制度を活用して、地区医師会ごとに勉強会など催しています。地区医師会としては、医師のニーズをうまくつかみ取り、会員の意識を高めることが大切であると思っています。

板橋区医師会では認知症対策の一環としてももの忘れ相談医を養成しています。当医師会はおおよそ350名がA会員で、そのうち約90名がもの忘れ相談医に認定されていますが、85%が内科医です。本来だったら高齢者を診

る機会が多い整形外科や眼科の先生方にも研修を受けていただきたいのですが、現状はなかなか難しいようです。

医学教育が大事だと思うのは、今の医学部の学生に、認知症の話をしますと何の抵抗もなく受け入れます。それは医学部で病気として習っているからなのです。私たち世代の医師に時々「私は認知症を診察できない」と言ってしまう人がなぜいるかという、それは習っていないからです。そういう方々に対して、いかに医師会がサポートしながら、今後協力していただけるように持っていくのか、今の医学生が卒業して中堅クラスになる2025年ぐらいまでの間に、どのように変化していくのか大事なポイントではないかと思っています。

井藤 認知症・フレイルの問題、それから高齢者を取り巻くいろいろな病気あるいは病態に関して、報道がなされ、日本老年医学会からもいろいろな声明が出されています。高齢者を診ることは特殊なことではなくて、今では診ざるをえない状況になっているので、すべての医療関係者が高齢者の医療を学ぼうとする雰囲気ができつつあります。

そういう意味では、たくさんの問題を抱えつつもわが国が超高齢社会に立ち向かうためのシステムを、今後は開発していけるのではないかと感じています。

■今後の展望

井藤 最後に、高齢社会において医師として大事なこと、今後の展望について一言ずつお話しただければと思います。鳥羽先生からお願いします。

鳥羽 認知症に関して新オレンジプランでは、認知症の当事者本位の支援モデルというような当事者参加型の新しい項目が入りまし

た。今後は認知症だけではなく、ほかの疾患でも当事者参加が求められるのではないのでしょうか。

団塊の世代は、これまでの高齢者と違ってインターネット等を使える人たちが多く、インターネットで情報を集めてきますので、われわれ医療関係者はそれらのフィルター役になると同時に、インターネットで勉強した知識を決して軽んじることなく、こういうところは正しくて、こういうところは不十分だということを教えつつ、積極的な予防あるいは医療参加をしていければ良いと思います。このように一緒にやることによってプラスになる反面、マイナスになることも多々あると思いますけれども、マイナスになる面を上手に排除できるような形の当事者参加医療といったものがちょっと新しい形かなと、これからも勉強していきたいと思っています。

井藤 秋下先生お願いいたします。

秋下 高齢者につきものである薬の問題についてお話ししておきたいと思います。薬に対してもフレイルであるのが高齢者の特徴ですが、多病ゆえに多剤併用は避けて通れません。

従来の医療は高齢者であっても、あくまで病気に対する治療ということで否応なしに薬を出すという流れで来ました。ところが、それに対して残薬問題等もあって反省期に入ってきたのかなと思っています。日本老年医学会ではポリファーマシーについて以前から問題視しておりました。その対策として『高齢者の安全な薬物療法ガイドライン』の改訂も進めています。ガイドラインは「こういう薬は気を付けましょう」といった内容で作っていますので、診療の際にご利用いただきたいと思っています。

井藤 今回は10年ぶりの改訂ということ

ですね、ぜひご一読いただきたいと思います。

弓倉先生お願いいたします。

弓倉 かかりつけ医というのはいわゆる実地医家として現場を担当しているわけで、学会等で新しい知識を身につけるためには診療時間を割いて学びにいかなくてはならないので、現実には困難であると思います。そこで、ナショナルセンターや学会、医師会から適切な情報を提供していただきながらそれを学んで身につけていく必要があります。

かかりつけ医は現場の医療と、介護、そし

て最後は在宅医療から看取りまで求められているので、それに対してシームレスな現場対応が適切にできるようになっていくことが大切であると思っています。

井藤 高齢者の医療は、医師会の先生方が大きな役割を果たされる分野でもあります。この座談会が読者の先生方の今後の診療に役立つことを願って終わりたいと思います。先生方、ありがとうございました。

(平成27年9月30日収録)

《教育講演》

フレイルの概念と予防

鳥羽 研二

The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine

VOL. 52 NO. 1 2015年1月

《教育講演》

フレイルの概念と予防*1

鳥羽 研二*2

はじめに

フレイルは老年医学の最も大事な概念の1つで、高齢者の中核症状である。フレイルは以前は「虚弱」と訳されてきたが、可逆性が高いことから、動揺性のニュアンスをもつフレイルという呼び方に日本老年医学会で決定された。

フレイルは身体的なもの (Physical Frailty) と精神的なもの (Cognitive Frailty, Mental Frailty) および社会的なもの (Social Frailty) に分かれる。これらの評価は高齢者総合的機能評価 (CGA) の項目そのものである。

フレイルから要介護に至らぬように、介護予防事業が行われているが、内外のフレイルのエビデンスに基づき、科学的アプローチを行うことが必要である。回復期リハビリテーション (以下、リハ) や通院、通所リハは、フレイルが対象となることが多い。この場合CGA以外に、フレイルの臨床的表現形である老年症候群の理解が必要で、患者、家族にとってはリハによって副次的にこれらの改善がみられることが重要である。

フレイルの診断基準

以下の5項目で3項目以上がフレイル、1~2項目該当でフレイル予備軍 (Prefrailty) と診断される。

- 1) 歩行速度低下 (<1 m/秒)
- 2) 握力低下 (<30 kg: 男性, <20 kg: 女性)
- 3) 易疲労感 (自己申告)
- 4) 活力低下
- 5) 体重減少 (年間>5 kg)

#身体的フレイルを念頭においた Linda Fried の基準

認知機能を加味していない。

ロコモとフレイル

本邦では「ロコモティブシンドローム (通称ロコモ)」が次第に名称が浸透しつつあり、厚生労働省はこの概念の普及を目指している。国際的には身体的フレイルとほぼ同義語である (図1)。

フレイルの頻度 (身体的フレイル)

西欧ではスイス、アメリカの6%と低いが、イギリスやフランスは10~15%、スペインは28%に達する。本邦は7~9%、アジアはほぼ同様となっている。

認知機能に関するフレイル (Cognitive Frailty) や社会的フレイルは20~30%あると推計されている。

特定高齢者の検診における基本チェックリストは、フレイルの頻度を調査するのに適切であると報告されている (佐竹, 荒井: 第8回国際フレイルサルコペニア研究会, 2013)。

介護予防との関連

日本老年医学会にフレイル委員会が発足し、2014年2月に日本サルコペニア・フレイル研究会 (世話人代表: 荒井秀典京大教授) が発足した。介護予防という日本語として不適切な表現からようやく国際標準の「フレイル」の概念に移行できていくことが期待される。

介護保険におけるコンセプトは「地域における自立支援」と「地域で要介護者を支える」の2点に集約されてきた。

介護保険の開始前に、介護予防に関して異なった2つの見通しがあった。岡本は、「要支援に対する予防

2014年12月16日受稿

*1 本稿は第51回日本リハビリテーション医学会学術集会教育講演 (2014年6月7日, 名古屋) をまとめたものである。

*2 独立行政法人国立長寿医療研究センター/〒474-8511 愛知県大府市森岡町7丁目430番地

同生活、リハがあり、前者は手段的ADLを手助けを受けながら共同で行うことによって機能を維持し、後者は基本的ADLの改善、維持を主な目的としているが、認知症やうつなどにも効果が期待され、「認知機能・情緒」といった精神機能に対する介護の形態を含んでいる。

前フレイル者の早期発見というテーマが世界的に重要になってきており、フランスではツールーズに前フレイルセンターがオープンしている。

フレイルの悪化サイクルと介入の多様性

フレイルのモデルを1つの器官系に機能障害がある場合に限定するのは、全体を見損なう恐れがある。神経、内分泌、栄養、動脈硬化、炎症など多角的視点のなかで総合的に捉える必要がある。これはフレイルの悪化サイクルを理解する助けになる(図2)。

フレイルに対する詳細な検査方法

実際の測定方法としては、運動系機能として、握力、up&goテスト、トレッドミル、6分間歩行などを行い、認知機能として認知機能検査(MMSE)、バランス機能として片足立ち試験、栄養状態として肥満指数(BMI)、周囲径などが挙げられている。これらは、「高齢者総合的機能評価ガイドライン」に推奨した方法と図らずも一致している。同様の考え方に、フレイルは自立と終末期の中間点と見なす考え方で、ハイリスクの因子として、75歳以上の高齢、ADLおよび

表2 高知県香北町における総合機能評価と介入事業(文献2より引用)

1) 健康関連アンケート調査(65歳以上全高齢者): ADL, 視力, 聴力, 老研式活動能力, うつ, 福祉サービス利用, QOL
2) 包括的機能健診(75歳以上全高齢者): 認知機能(MMSE), 歩行能力, 身体柔軟性, 指先巧緻性
3) 運動教室
4) 家庭血圧測定
5) 定期健診, 訪問看護
6) 保健・福祉・医療調整会議(現行のケアカンファランス)
7) 健康関連講演会(年2回)

IADL障害・依存状態、転倒・骨折、多剤投与、慢性病、認知機能低下、抑うつ、栄養障害を指摘している。

フレイル予防

介護保険制度創設前の成功事例(香北町研究)によれば、健康予防活動(表2)による介入によって、基本的日常生活活動の増大と老人医療費の抑制という、理想的な結果が得られている²⁾。

新しいフレイル予防のリハ

鳥羽、井形らは、均整柔軟体操の効果を大規模縦断的に検定し、自立高齢者を増やし、要支援への移行を予防阻止する観点(介護予防)から、開発したフレイル者の活力を測定する機能評価表を用いて、体操教室

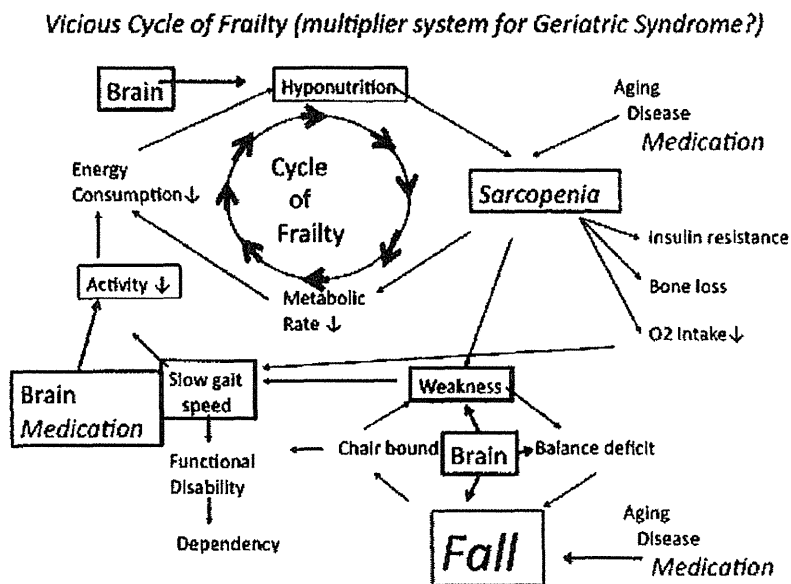


図2 フレイルの悪化サイクル(文献5より引用)

の全国的組織（三井島体操 2600 名：18～84 歳）に対する大規模縦断研究 1 年面の成績で、運動による活力度（IADL、交流、運動機能、健康意識、うつ）の向上を示した⁶⁾。この中で、後期高齢者では週 2～3 時間程度の運動が最適であることも示している。

Cognitive Frailty に対する認知症短期集中リハ

2006 年の介護報酬改定で老健施設に認知症短期集中リハ実施加算（理学療法士、作業療法士、または言語聴覚士が 1 回 20 分以上の個人療法、1 回 60 点、週 3 回までで、入所から 3 カ月以内まで請求できる）が軽症の認知症（MMSE、改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）が概ね 15 点以上）に認められ、リハ期間が規定されたために、効果の検証研究が容易になった。

2007 年度で解析対象者を 266 人（対象者が 203 人、対照群が 63 人）を検証した。この結果、「ADL、活動、意欲」についてははっきり効果が出たばかりでなく、中核症状である認知機能に対しても有意な改善が認められ、薬物療法に匹敵する効果が得られた。

さらに、周辺症状に対しては、非定形精神病薬や漢方薬などの効果は知られているが、ほぼそれに匹敵する非常に強い改善効果が認められた。しかも頻度の高い周辺症状のその 8 割くらいに有効であるというインパクトのある成績である⁷⁾。この成績は、認知症短期集中リハは身体的、精神的フレイルにきわめて有効な悪化予防の手段であることを示すものである。

2014 年 4 月から、医療保険で認知症短期集中リハ

が認められることになった。当面進行した認知症に限定されるが、回復期リハや、フレイル悪化予防のリハとして拡大していくことが、高齢者の心身の健康維持に好影響をもたらし、結果的に医療費や介護費用の有効利用につながると確信している。

文 献

- 1) 岡本祐三：介護保険における評価法。高齢者の生活機能評価ガイド。医歯薬出版、東京、1999；pp 341-344
- 2) 松林公蔵：地域社会における寝たきり予防のための方策。高齢者の生活機能評価ガイド。医歯薬出版、東京、1999；pp 312-326
- 3) 鳥羽研二：老年科医の観点から見た介護サービス。Gerontology New Horizon 1998；10：39-44
- 4) 江藤文夫：ADL 20。日本老年医学会雑誌 1992；29：841-848
- 5) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA；Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group：Frailty in older adults：evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001；56：M146-M156
- 6) 鳥羽研二：厚生科学研究費補助金痴呆・骨折臨床研究事業「寝たきりの主要因に対する縦断介入研究を基礎にした介護予防ガイドライン策定に関する研究」平成 16 年度報告書
- 7) Toba K, Nakamura Y, Endo H, Okochi J, Tanaka Y, Inaniwa C, Takahashi A, Tsunoda N, Higashi K, Hirai M, Hirakawa H, Yamada S, Maki Y, Yamaguchi T, Yamaguchi H：Intensive rehabilitation for dementia improved cognitive function and reduced behavioral disturbance in geriatric health service facilities in Japan. Geriatr Gerontol Int 2014；14：206-211

Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition

By Naoki KANEKO,^{*1} Akinori NAKAMURA,^{*2} Yukihiro WASHIMI,^{*3} Takashi KATO,^{*2,*3} Takashi SAKURAI,^{*3} Yutaka ARAHATA,^{*3} Masahiko BUNDO,^{*3} Akinori TAKEDA,^{*3} Shumpei NIIDA,^{*4} Kengo ITO,^{*2,*3} Kenji TOBA,^{*3} Koichi TANAKA^{*1} and Katsuhiko YANAGISAWA^{*2,†}

(Contributed by Koichi TANAKA, M.J.A.)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the most common and devastating dementia. Simple and practical biomarkers for AD are urgently required for accurate diagnosis and to facilitate the development of disease-modifying interventions. The subjects for the study were selected on the basis of PiB amyloid imaging by PET. Forty PiB-positive (PiB+) individuals, including cognitively healthy controls (HC), and mild cognitive impairment and AD individuals, and 22 PiB-negative (PiB-) HC participated. Employing our novel highly sensitive immunoprecipitation-mass spectrometry, we measured plasma amyloid β -proteins ($A\beta$ s; $A\beta$ 1-40 and $A\beta$ 1-42) and $A\beta$ -approximate peptides ($A\beta$ APs), which were cleaved from amyloid precursor protein (APP). Among the $A\beta$ APs, APP669-711 appeared to be a good reference for deciphering pathological change of $A\beta$ 1-42. We evaluated the performance of the ratio of APP669-711 to $A\beta$ 1-42 (APP669-711/ $A\beta$ 1-42) as a biomarker. APP669-711/ $A\beta$ 1-42 significantly increased in the PiB+ groups. The sensitivity and specificity to discriminate PiB+ individuals from PiB- individuals were 0.925 and 0.955, respectively. Our plasma biomarker precisely surrogates cerebral amyloid deposition.

Keywords: Alzheimer's disease, amyloid β -protein, biomarker, mass spectrometry, immunoprecipitation, PiB amyloid imaging

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is the most common and devastating form of dementia that ultimately causes death. The searching for biomarkers to identify people at risk of AD development has been intensified because disease-modifying interventions are likely effective in the presymptomatic stage.^{1,2)} The decreased levels of amyloid β -protein ($A\beta$)1-42 in cerebrospinal fluid (CSF) and the increased retention of positron emission tomography (PET) tracers are

reliable signatures of cerebral amyloid deposition, which occurs early in the pathophysiological development of AD³⁾⁻⁸⁾ or may accelerate the antecedent tauopathy⁹⁾ before the clinical onset of dementia by 10 years or more in case of AD development. However, given that CSF examination is invasive and PET imaging is costly and hardly available, these biomarkers are not appropriate for screening people at risk of AD development. Thus, plasma $A\beta$ s have been extensively studied for their usefulness as alternative biomarkers.^{1,2)} Although measuring plasma $A\beta$ s may be valuable in longitudinal and pharmacodynamic studies,¹⁰⁾⁻¹³⁾ so far it has not satisfactorily been informative on the state of cerebral amyloid deposition in cross-sectional studies.^{10,14),15)}

In the investigation of plasma $A\beta$ s in healthy individuals by our novel highly sensitive immunoprecipitation-mass spectrometry (IP-MS),¹⁶⁾ we have recently detected various $A\beta$ -approximate peptides ($A\beta$ APs), which were cleaved from the amyloid precursor protein (APP) close to the amino- and/or carboxyl-terminus of $A\beta$ s.¹⁷⁾ In this study, we aim to examine whether plasma $A\beta$ s and/or $A\beta$ APs can be used as biomarkers surrogating cerebral amyloid

^{*1} Koichi Tanaka Laboratory of Advanced Science and Technology, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan.

^{*2} Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan.

^{*3} Hospital, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan.

^{*4} BioBank, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan.

[†] Correspondence should be addressed: K. Yanagisawa, Department of Alzheimer's Disease Research, Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology, 35 Gengo, Morioka, Obu, Aichi 474-8522, Japan (e-mail: katuhiko@ncgg.go.jp).

deposition. Classifying study participants solely on the basis of clinical diagnosis can bias the performance of biomarkers¹⁸⁾ because a large proportion of cognitively normal aged individuals exhibit AD pathologic features, including cerebral amyloid deposition.^{19)–21)} Thus, we carried out amyloid imaging by PET using Pittsburgh Compound B (PiB) on all the participants, and then carefully analyzed the performances of levels of A β s and/or A β APs as biomarkers. Here, we report that the ratio of A β AP (APP669-711) to A β 1-42 is a reliable plasma biomarker precisely surrogating cerebral amyloid deposition.

Materials and methods

Subject selection and clinical classification.

The subjects of the present study, between the ages of 65 and 85 years, were recruited from the community-dwelling aged individuals and outpatients of the National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG) Hospital. On the basis of results of PiB amyloid imaging by PET and a set of neuropsychological examinations, 40 PiB-positive (PiB+) and 22 PiB-negative (PiB-) individuals were selected. The PiB+ group consisted of 11 cognitively healthy controls (HC+), 12 individuals with mild cognitive impairment (MCI), and 17 patients with AD. The PiB- group included only cognitively healthy controls (HC-). Comprehensive neuropsychological batteries, including Mini-Mental State Examination (MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Component Japanese version (ADAS-Jcog), Logical Memory II from the Wechsler Memory Scale-Revised (LM2), and Geriatric Depression Scale (GDS) were administered to all the subjects. The clinical diagnoses of AD and MCI were made in accordance with the criteria developed by NIA-AA.^{22),23)} PiB positivity on amyloid imaging by PET was visually determined as described below (*PiB PET visual rating*). All the sets of examinations were carried out within about one year. Individuals with any significant medical, neurologic or psychiatric diseases other than AD and MCI were excluded from the selection based on medical history, neurologic examination, appropriate laboratory tests, neuropsychological examinations, and MRI. This study was approved by the Ethics Committee of NCGG and Shimadzu Corporation. All the subjects, proxies of AD and MCI individuals as well, provided written informed consent prior to examination to participate in the clinical studies of cognitive impairment and AD at NCGG.

Brain imaging. MR image acquisition. Brain MR images were obtained using a Trio 3T scanner (Siemens, Germany), an Avanto 1.5T scanner (Siemens), or an Ingenia 1.5T scanner (Philips, Netherland). The protocol consisted of 3D T1-weighted, T2-weighted, and FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) imaging.

PiB PET image acquisition. 3D static PET imaging for 50–70 min after intravenous injection of 555+/-185 MBq PiB was carried out using a PET-CT camera, Biograph True V (Siemens). X-ray CT for attenuation correction was performed before PET imaging.

PiB PET visual rating. The visual rating of PiB PET images reported by Rabinovici *et al.*²⁴⁾ was slightly modified for the present study. PiB PET images were visually read by two experienced nuclear medicine physicians (K.I. and T.K.) who were blind to the clinical data. The obtained static images were displayed with a rainbow scale and an inverse gray scale. PiB images were rated as "PiB-positive (PiB+)" when the tracer binding in the cortical gray matter was deemed equal to or greater than that in the white matter, and as "PiB-negative (PiB-)" when only nonspecific tracer binding in the white matter was observed. The judgments for the PiB positivity should agree 100% between the two experts. The results of the visual rating were used for the grouping of the subjects (PiB- and PiB+), and also used as the gold standard for the receiver operating characteristics (ROC) analyses (see Statistical analyses).

PiB PET data analysis. The reconstructed static PET images (168 × 168 × 111 matrices, 2.036 × 2.036 × 2.036 mm voxel size) were spatially normalized in NMI stereotactic space with parameters obtained from individual 3D-T1 MR images coregistered to PiB PET images by Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL). The normalized PiB PET images were masked with the grey-matter-segmented MR images to exclude the white matter and regions outside the brain. The region of interest (ROI) values were obtained from the PiB images of the grey matter using the Automated Anatomical Labeling Atlas.²⁵⁾ All the ROI values were transformed into standardized uptake value ratio (SUVR) by dividing them by the average ROI value in the cerebellar hemispheres. Mean cortical SUVR (PiB-mcSUVR)²⁶⁾ was obtained by averaging the SUVRs of the frontal, parietal, and temporal ROIs. PiB SUVR images were generated by dividing the masked PiB images by the

average value in each of the cerebellar hemispheres on a pixel-by-pixel basis. The PiB SUVR images were spatially smoothed using a Gaussian kernel filter of 8 mm at full width at half maximum. Using these smoothed SUVR images, voxelwise regression analyses for plasma biomarkers as covariates were performed using Statistical Parametric Mapping (SPM8, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College, London, UK).

Immunoprecipitation-mass spectrometry.

The levels of plasma A β s and A β APs were measured by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) followed by immunoprecipitation (IP).¹⁶⁾ We used F(ab') fragments of two monoclonal antibodies (6E10 and 4G8) that are specific to different A β epitopes, coupling to polyethylene glycol (PEG) on magnetic beads [hetero-F(ab')-(PEG)₂₄ beads] for IP.¹⁶⁾ The procedure was slightly modified from that described previously.¹⁷⁾ In brief, 250 μ L of plasma was mixed with an equivalent amount of binding buffer [100 mM Tris-HCl, 800 mM *N*-acetyl-D-glucosamine, 0.2% w/v n-dodecyl- β -D-maltoside (DDM), 0.2% w/v n-nonyl- β -D-thiomaltoside (NTM), 300 mM NaCl; pH adjusted to 7.4] with 10 pM stable-isotope-labeled (SIL) A β 1-38. After filtration by centrifugation, the plasma sample was pretreated with 500 μ L of Protein G Plus Agarose (50% slurry; Pierce, Rockford, IL) at 4°C for 1 h. Then, the hetero-F(ab')-(PEG)₂₄ beads were washed twice with 50 mM glycine-HCl buffer (pH 2.8) containing 1% OTG and then three times with washing buffer (50 mM Tris-HCl, 0.1% w/v DDM, 0.1% w/v NTM, and 150 mM NaCl; pH adjusted to 7.4). The beads were incubated with the plasma sample at 4°C for 1 h, and then washed five times with washing buffer, twice with 50 mM ammonium acetate (pH 7.4), and once with H₂O. The bound A β s and A β APs were eluted with 2.5 μ L of acetonitrile/H₂O (7 : 3 v/v) containing 5 mM HCl. Each eluate (0.5 μ L) was immediately applied onto four wells of a 900 μ m μ Focus MALDI plateTM (Hudson Surface Technology, Inc., Fort Lee, NJ) with an equal volume of the α -cyano-4-hydroxycinnamic acid (CHCA) solution containing methanedi-phosphonic acid (MDPNA). Mass spectra were acquired using a MALDI-linear TOF mass spectrometer (AXIMA Performance, Shimadzu/KRATOS, Manchester, UK) equipped with a 337 nm nitrogen laser in the positive ion mode. The limit of detection was established at an S/N of 3 : 1. The peptide mass tolerance for quantification was set within 2.5 Da of the theoretical mass. One immunoprecipitation

preparation produced four mass spectra and consequently yielded four peak intensities per analyte peptide. The levels of plasma A β and A β AP were obtained by averaging the four intensity ratios of each of the A β and A β AP peaks to an internal standard (SIL-A β 1-38) peak. Through our exploratory assessments, we found that one of the A β APs, APP669-711, could be a good reference for deciphering the individual change of A β 1-42 level. Thus, we analyzed performances of the ratio of plasma A β 1-42 to APP669-711 as a biomarker, comparing with those of A β 1-42, and the ratio of A β 1-42 to A β 1-40. We verified the preciseness of the assay using human EDTA plasma from healthy individuals, purchased from Tennessee Blood Services (Memphis, TN). The intra- and inter-day assay coefficients of variants obtained were 9.93% (n = 4) and 19.41% (n = 4) for A β 1-40, 1.67% and 9.77% for A β 1-42, 8.48% and 12.13% for APP669-711, respectively.

Statistical analyses. We pre-assigned the sample size to be approximately 60 subjects. We considered that the sample size would be adequate because of the following reasons. The CSF A β 1-42, which is one of the most promising biomarkers reflecting the cerebral A β deposition, significantly correlates with the quantitative measure of PiB-PET, and the reported correlation coefficients (r) were about -0.57 to -0.73 .^{27),28)} Because we aimed to establish a novel plasma biomarker with comparable clinical usefulness to the CSF biomarkers, we expected that the coefficient of determination (r^2) of our biomarker should be more than 0.25. With this value, we would have 95% power to detect a useful biomarker at a significance level of 5% with a total sample size of 47. Statistical analyses were performed using SPSS ver. 21 (IBM, New York, USA) and JMP software ver. 8 (SAS Institute, Cary, USA). For the subjects' demographics, categorical data such as gender and *APOE* ϵ 4 carrier distributions were analyzed using the Chi-square test, and the Bonferroni correction was applied for multiple comparisons. Normally distributed continuous data were analyzed using the Student *t*-test or one-way ANOVA with Tukey-Kramer post-hoc comparisons. Not normally distributed data were analyzed using the Kruskal Wallis test followed by the Steel-Dwass post-hoc test. For the analyses of the biomarker and PiB-mcSUVR data, when the values were not normally distributed, the reciprocal transformation was applied and normality was ensured. Analysis of covariance (ANCOVA) was used to assess the group differences, and the Bonferroni correction was