

認知症高齢者の精神神経内分泌免疫学と QOL

末丸修三 医療法人絨友会 福山友愛病院

昨秋、「第13回国際老年精神医学会 (IPA 2007 Osaka Silver Congress)」が、56か国約2,900名という過去最多の参加者により盛会裡に終わった。筆者は、1993年Berlin, 1995年Sydney, 2003年Chicago, 2007年Osakaでの“IPA Congress”に、また1996年Osakaと1998年Amsterdamでの「アルツハイマー病と関連疾患に関する国際会議 (ICADRD)」に参加した。このたびのIPA 2007 Osaka Silver Congressでは、1993年Berlinに比して、時の流れによる医学、看護・介護学と社会システムの進歩もあるが、IPAは著しく成長し発展したものだと思いを感銘を受けた。

「中枢神経系-内分泌系-免疫系連関」、すなわち脳・神経系、神経ペプチド・ホルモン、サイトカイン免疫系間の双方向性情報伝達が1987年前後から報告され始めた。1990年Buffalo/Niagara Fallsでの「第21回国際精神神経内分泌学会」において、「精神神経内分泌免疫学 psychoneuroendocrinology」という統合された学問分野の名が初めて登場したように思う。その際、「関節リウマチの発症には脳の視床下部障害が関与する」という想定外の仮説の発表が、アメリカのマスメディアにより大々的に報道されたのである。精神医学で「精神免疫学」や「精神内分泌学」という領域は以前より存在するようであるが、「精神神経内分泌免疫学」と呼称する統合分野は比較的最近のことである。1993年にギリシャRhodes島で2つの国際学会が合同で開催した「第1回国際ホルモン、脳と神経精神薬理学会議」は、まさに「精神神経内分泌免疫学」の黎明のようであった。

筆者は、1981~1983年にSalk研究所のW.W. Vale教授らが視床下部より単離同定した41個のアミノ酸からなる神経ペプチドであるcorticotropin-releasing hormone (CRH)の生理・病態学的役割、とくにストレス、日内リズムや摂食行動における脳内CRH分泌機構の研究を、岡山大学内科学第三講座とUniversity of California, San Francisco (UCSF)で進めていた。CRHニューロンは、視床下部室傍核のみならず、大脳辺縁系、大脳皮質等脳内に広く存在、受容体も脳内に広く分布

しており、CRHはACTH放出刺激という向下垂体作用のみならず、自律神経系や情動行動系等への作用をも有する。1986～1988年のアメリカ留学から帰国後、現在の精神科病院で神経変性疾患や認知症高齢者を診る機会に恵まれ、研究報告の乏しい「認知症高齢者の精神神経内分泌免疫学的研究」とあわせて、「認知症ケアと生活の質（Quality of Life；QOL）に関する研究」に従事してきた。

1991年以降、アルツハイマー病（AD）患者における髄液中CRHレベルの低下、髄液中CRH濃度低下と体知覚性大脳誘発電位（SEP）N3頂点潜時延長が相関すること、NK細胞活性低下と血中IL-6上昇、夜間の下垂体ACTHと副腎皮質cortisolの過剰分泌と日内リズムの消失、すなわちglucocorticoid（GC）feedback機構の障害等を、さまざまな学会や海外誌で報告した。1993年のBerlin IPAで、オランダのD.F. Swaab教授（後の1998年AmsterdamでのICADR D会長）と出会い、ADにおける神経内分泌学、とくに視床下部室傍核や視交叉上核の神経ペプチド、CRH、vasopressin、oxytocin等と日内リズム等の異常に関する少人数のセッションに参加し討議する機会があった。その際、認知症学にも神経内分泌研究に従事する研究者が少なくも存在することをたいへん心強く思った。UCSF留学中、「GC feedback機構においてGC受容体の豊富な“海馬”がきわめて重要である」という仮説のもとに研究していた。ADにおける視床下部-下垂体-副腎系の異常は、“海馬”のニューロンの脱落、顕著な萎縮に伴うGC feedback機構の障害によるものと考えられ、1996年San Franciscoでの「第10回国際内分泌学会」で発表した。以前から知り合いだったイタリアPavia大学のE. Ferrari教授も筆者の隣で同様の内容を発表し楽しく議論したことを覚えている。一方、アメリカのE.B. De Souzaらは、ADにおける大脳皮質のCRH含量の減少とその受容体数の増加、大脳CRHとコリン作動性ニューロン活性や老人斑との関連性を報告した。筆者も髄液中CRHの低下を見だし、CRHのアナログ・フラグメントがAD治療に有効な薬物となりうることを1991年に発表した。さらに、認知症を伴う歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）やオリブ橋小脳萎縮症（OPCA）等の脊髓小脳変性症（SCD）においても髄液中CRHが低下すること、SCDでのCRHの関与を指摘しそのアナログ・フラグメントが奏効する可能性を臨床医として世界で初めて報告した²⁾。今もなお、創薬に期待している。中枢と末梢のcross-talk、脳内サイトカインnetworkの存在、脳内の数々の神経ペプチドの産生細胞体・神経線維、受容体の広範な分布と解剖生理学的構築、

および脳内アミン等多くの生理活性物質との相互作用を考えると、「精神神経内分泌免疫学」の世界を知らずして『こころとその病』を正しく解き明かすことは、ほとんど不可能であろうと思わざるを得ない。

さて、当院では1994年ごろより、「認知症高齢者の治療・ケアの場はindoor（屋内病棟）のみならず、outdoorをも病棟として考えるべし！」と発想転換し、看護スタッフらが中心となって創案し実践してきたユニークな「青空緑芝 Outdoor アクティビティケア・プログラム（FY-OACP）」がある。Indoorでの過密・拘束ストレスからの解放、広く美しい自然環境下での陽光による光療法および日中の活動性増加による睡眠-覚醒リズムの是正、生理的日内リズムの獲得、感染防御能（免疫能）の増強、行動心理学的症候（BPSD）の著減、排泄能力はじめ日常生活動作能力（ADL）の改善、意欲の改善、QOLの向上等、多彩な効果があることを実証し、さまざまな機会に報告してきた^{1,3)}。近年、認知症高齢者のQOLが注目され、いくつかのQOL評価尺度開発の試みがなされている。介護保険導入後、介護サービスの質を包括的に評価する手段として、信頼性のある妥当なQOL尺度が開発された。その尺度を用いた検討により、FY-OACPは認知症高齢者のQOLの向上にきわめて有効な非薬物的介入であることが実証されたので、2003年Chicagoと2007年OsakaでのIPAにおいて、認知症高齢者のさまざまな視点からのQOL評価の重要性を報告した。

老年精神医学、認知症ケア学の分野で自ら歩んで来た道を振り返り、「精神神経内分泌免疫学」と「認知症ケアとQOL」について述べ、巻頭言とさせていただきます。

[文 献]

- 1) 原田和子, 下江由記, 末丸修三:「青空緑芝 Outdoor アクティビティケア・プログラム (FY-OACP)」の認知症高齢者における意欲および生活の質 (QOL) に及ぼす効果; 積極的自立排泄支援を併せた複合ケア介入の評価. 日本認知症ケア学会誌, 2 (1): 68-78 (2003).
- 2) Suemaru S, Suemaru K, Kawai K, Miyata S, et al.: Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing hormone in neurodegenerative diseases; Reduction in spinocerebellar degeneration. *Life Sci*, 57: 2231-2235 (1995).
- 3) Suemaru S, Maeba Y, Suemaru K, Nishioka T, et al.: Effects of a long-term trial of Fukuyama Yuai-Outdoor Activity Care Programme (FY-OACP) on behavioural disorders, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune activity in demented elderly patients. *In Alzheimer's Disease: Biology, Diagnosis and Therapeutics*, ed. by Iqbal K, et al., 805-813, John Wiley & Sons, Chichester, England (1997).