

高齢者の転倒予防

神崎 恒一

Key words: 要介護, 転倒スコア, 太極拳, 個別アセスメント

(日老医誌 2010; 47: 137-139)

高齢者の転倒と寝たきり

高齢者は屋内外、様々な場所で転倒する危険があり、地域での転倒率は20~40%と言われている。また、転倒に伴って大腿骨頸部をはじめとして骨折が生じ、これがもとで寝たきりに陥るケースが多い(図1)。統計的にも、転倒による骨折発生頻度や転倒・骨折によって要介護に至る頻度は、高齢になるほど増加することが判明している¹⁾。一方、転倒によって骨折やその他の重度な外傷は免れても、再度転倒するのではないかとの不安から、意欲低下や閉じこもり状態になり、やがてADLが低下し、要介護、寝たきり状態に陥る慢性的な経過をたどるケースも多い(図1)。

転倒しやすい高齢者のスクリーニング

転倒には様々な要因がかかわるが、大きく外的要因と内的要因に分けることができる。外的要因とは屋内の段差や障害物、手すりの有無、履き物など環境要因に起因する場合を指す。一方、内的要因とは1) 視力、聴力障害、姿勢変化、筋力低下など加齢に伴う虚弱性変化と、2) 循環器要因(起立性低血圧など)、神経系要因(パーキンソン病、認知症など)、筋・骨格系要因(骨粗鬆症、変形性関節症など)などの身体要因、3) 薬物によるものなどを指す。転倒にかかわる要因は多岐に渡るため、一つ一つのコンポーネントを分けて評価することは難しい。外来では、問診、診察に加えて、握力や下肢の筋力検査、片足立ち持続時間、継ぎ足歩行、Up and Goテスト、重心動揺検査などを行い、筋力、バランス能、その他を総合的に評価する。しかしながら、これらの検査は機器や時間を要する難点がある。

したがって、一般高齢者の中で転倒のハイリスク者を

さがすためには、より簡易な方法を用いることが望ましい。そのために考案されたのが「転倒スコア」である。転倒スコアは自己記入式調査票であり、身体機能に関連する8項目、認知、感覚器、骨運動器に関する7項目、薬の服用1項目、環境要因に関する5項目の計21項目と、過去1年間での転倒歴を問う全22項目から成っている(図2)。大河内らは転倒スコアを用いて、地域高齢者の転倒を前向きに調査し、過去の転倒と4つの質問項目を用いることによって、感度68%、特異度70%で将来の転倒を予測できることを報告している²⁾。我々は、杏林大学病院もの忘れセンターの通院患者において、転倒スコアは、片足立ち持続時間、Up and Goテスト、手伸ばし試験、握力、継ぎ足歩行の各検査と有意な相関を示し、しかも将来の転倒を予測する上で、これらの検査を代用できる可能性があることを報告した³⁾。転倒ハイリスク者を見出すマスキングツールとして転倒スコアは有用であると期待できる。

転倒予防のストラテジー

高齢者の要介護、寝たきりを防ぐために転倒予防が重要であることは論を待たないが、予防法が十分あるわけではない。先に記したように、転倒には様々な要因がかかわり、しかもこれらは複合して転倒発生にかかわるため、単一の要因に対する介入だけでは一般に不十分である。病院に通っていない「元気な高齢者」に対する将来の虚弱予防と、施設入所中の「虚弱高齢者」とでは、当然転倒予防対策は異なるべきである。虚弱予防として有効な運動に関して、前者に対しては筋力強化訓練など比較的強度の高い運動が有効であり、後者に対しては“転倒しないよう注意しながら”バランス運動などを行うことが効果的である。太極拳はストレッチ、バランス、筋力強化の意味では最も転倒予防にむいており、半数近くまで転倒を減らすことが報告されている(表1)。その

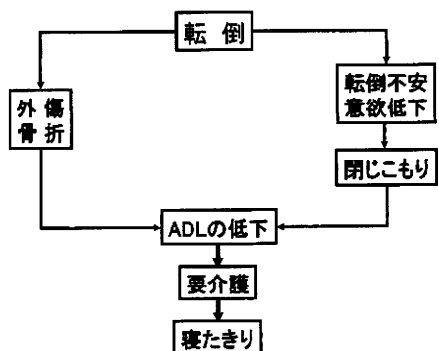


図1 転倒のもたらす影響
鈴木隆雄 老年医学 Update (文献2) より改変

過去一年に転んだことがありますか？ 「はい」の場合、転倒回数(回/年)	(はい いいえ)	
1. つまずくことがありますか	(はい いいえ)	身体機能
2. 手すりを使わないと階段昇降ができませんか	(はい いいえ)	
3. 歩く速度が遅くなってきましたか	(はい いいえ)	
4. 横断歩道を青のうちに渡りきれますか	(はい いいえ)	
5. 1kmくらい続けて歩けますか	(はい いいえ)	
6. 片足で5秒くらい立つことができますか	(はい いいえ)	
7. 杖をつかっていますか	(はい いいえ)	
8. タオルはかたく絞れますか	(はい いいえ)	認知 感覚器 骨運動器
9. めまい・ふらつきがありますか	(はい いいえ)	
10. 背中が丸くなってきましたか	(はい いいえ)	
11. 腰が痛みますか	(はい いいえ)	
12. 目が見えにくいですか	(はい いいえ)	
13. 耳が聞こえにくいですか	(はい いいえ)	環境要因
14. ものを忘れがちになりますか	(はい いいえ)	
15. 転ばないかと不安になりますか	(はい いいえ)	
16. 毎日、お薬を5種類以上飲んでますか	(はい いいえ)	
17. 家の中が暗く感じますか	(はい いいえ)	
18. 家の中によけて通るものがありますか	(はい いいえ)	
19. 家の中に段差がありますか	(はい いいえ)	
20. 階段を使わなくてはなりませんか	(はい いいえ)	
21. 生活上、急な坂道を歩きますか	(はい いいえ)	

図2 転倒スコア
文献3より

ほか、屋内環境の改善、向精神病薬等の中止、総合機能評価を用いた個別指導なども転倒予防に効果を発揮している(表1)。

医師は、転倒を誘発する可能性のある不必要と思われる薬剤を中止することが重要である。一般に、高齢者は罹患疾患数の増加とともに老年症候群の数が増加し、老年症候群の増加は処方薬剤数の増加につながる。「非特異的と思われる訴え」に対して、薬が手っ取り早く使用されがちだからである。特に、睡眠薬や安定剤、抗うつ薬、抗精神病薬などの薬剤はふらつき、転倒を誘発する薬剤である。また、錐体外路症状を起こすことが知られているメトクロプラミド(プリンペラン)、ドンペリドン(ナウゼリン)、シサプリド(リサモールなど)、スルピリド(ドグマチールなど)などの胃薬は、長期間投与されやすいので、注意が必要である。その他、利尿薬等の各種降圧薬にも転倒誘発の危険がある。いずれの薬剤も、ふらつきのある高齢者を見たら、因果関係を疑って、一つ

表1 転倒骨折予防事業の科学的成績 (EBM)

予防事業の種類	研究数	対象数	危険度
家屋環境改善	1	530	0.64
筋力訓練・バランス訓練	3	566	0.80
太極拳	1	200	0.51
向精神病薬中止	1	93	0.34
総合機能評価・個別指導	3	1,973	0.73
ヒッププロテクター	6	3,412	0.35

ずつ減量、中止していくよう検討する。

施設高齢者では朝夕や、夕食前後の時間帯に転倒が発生することが多い。これは排泄や更衣、整容、食事などに際して移動が多いこと、薄暗い時間であること、注意力が散漫になりやすいこと、などが個人的要因であり、また、介護、看護職員数が少なくなることも大きな原因である。このようなアセスメントに対して、シフト制を導入し、転倒が起こりやすい時間帯に人員を増やすこと、また個別ケアプランを導入することで転倒を減らすことができることが発表されている。

ただ、いかなる手段を講じても、転倒を繰り返す高齢者は存在する。このような場合、家族に転倒が起こる危険性を十分説明し、骨折→寝たきりの可能性があることを普段からしっかり説明しておく必要がある。そのうえで、転倒しても骨折しないようヒッププロテクター等の装具を着用してもらおう。しかしながら、ヒッププロテクターは着心地の悪さのため着用率が上がらないの難点がある。

最後に

転倒は様々な要因が複雑に関連しておこるため、特定の要因を明らかにし、介入することは難しい。個別に、関連要因を抽出し、その中から介入可能な要因、特に環境改善や薬物の整理に十分注意をはらうことができれば、転倒防止への効果は大きい。その際、身近にいる配偶者、家族に注意点を具体的に指示すること、それでも転倒は起こり得ることを説明しておく必要がある。転倒予防に効果がある体操もやり方を間違えれば、転倒を誘発したり、体を痛めてADLを損なう危険もあるので、常に個人に合わせて最善の方法を選択するよう配慮すべきである。

文 献

- 厚生労働省：国民生活基礎調査，2001。
- 鈴木隆雄：転倒の疫学。老年医学 Update 2004-05 (日本老年医学会雑誌編集委員会編)，p95-105。
- 鳥羽研二，大河内二郎，高橋 泰，松林公蔵，西永正典，山田思鶴ほか：転倒リスク予測のための「転倒スコア」

- の開発と妥当性の検証. 日老医誌 2005; 42: 346-352.
- 4) Okochi J, Toba K, Takahashi T, Matsubayashi K, Nishinaga M, Takahashi R, et al: Simple screening test for risk of falls in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2006; 6: 223-227.
- 5) Kikuchi R, Kozaki K, Iwata A, Hasegawa H, Toba K: Evaluation of risk of falls in patients at memory impairment outpatient clinic. *Geriatr Gerontol Int* in press.
- 6) 辻 一郎: 介護予防に対する老年学の役割. 日老医誌 2004; 41: 281-283.

Fall prevention in the elderly

Koichi Kozaki

Abstract

Causes of falling are multi-factorial. Although it is not easy to identify specific causes of falling, it is necessary to detect the significant causes of falling in each individual. In particular, use of medications and indoor hazards are important factors. We need to give instructions to families who live together with older persons how to avoid dangers of falling. Exercise has been proven to provide beneficial effects to prevent falling, however it is necessary to consider exactly what and how much exercise one should prescribe to elderly individual who are at high risk of falling. In other words, it is important to give best approach to prevent falling after considering the status of the elderly.

Key words: *Dependent elderly, Fall-predicting score, Tai-Chi exercise, Individual assessment*
(*Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2010; 47: 137-139)

Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine

認知症の周辺症状と介護負担感に対する抑肝散長期投与の効果

町田 綾子 山田 如子 木村紗矢香 神崎 恒一 鳥羽 研二

要 約 目的：認知症患者に抑肝散を6カ月以上長期投与し、認知症の周辺症状、家族の介護負担感の変化を検討する。**方法：**投与前後にDBD、ZBIを用いて評価し変化を検討した。**結果：**DBDは投与前後において有意な差を認めなかった。ZBIは有意に低下した。**結論：**抑肝散の長期投与において家族の介護負担感が軽減することが示唆された。

Key words：抑肝散、介護負担感

(日老医誌 2010; 47: 262-263)

緒 言

認知症の中核症状である記憶障害、見当識障害などに対し、周辺症状と位置づけられている妄想、幻覚、興奮、異常行動などの様々な精神症状や問題行動は国際老年精神医学会において認知症の行動・心理学的症候 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; 以下BPSDと略す) として概念や用語が統一され、近年わが国でもその対応・治療についての報告がなされている。また多くの研究によりBPSDは認知症の介護において介護負担感を増加させる最も大きな因子であることが示されており、BPSDに対する治療、対症療法は重要な意味をもつ¹⁾。

抑肝散 (以下YGSと略す) は小児の夜泣きや精神症状に用いられており、その後認知症のBPSDに用いられるようになりその効果について多数の症例報告がされている²⁾。また、Iwasakiらは4週間の抑肝散服用により基本的日常生活能力 (以下基本的ADLと略す) が向上し、周辺症状が低下したと報告している³⁾。今回我々は抑肝散の長期投与症例のADL、周辺症状、家族の介護負担感の変化を検討した。

対象と方法

杏林大学もの忘れセンター通院症例のなかから記憶力

障害およびBPSDの訴えがみられ、YGSを投与された56例 (男性21名、女性35名、平均年齢79.6±6.2歳) を対象とした。アルツハイマー型認知症21名、脳血管性認知症4名、アルツハイマー型認知症と脳血管性認知症の混合型認知症3名、前頭側頭葉変性症17名、レビー小体型認知症6名、軽度認知機能障害5名。

また、当センター通院連続症例のうち6カ月の評価期間で基本的ADL、周辺症状、認知機能、家族の介護負担感を評価できた129名 (男性53名、女性80名、平均年齢78.2±7.1歳) を対照群とした。アルツハイマー型認知症66名、脳血管性認知症17名、アルツハイマー型認知症と脳血管性認知症の混合型認知症12名、前頭側頭葉変性症10名、レビー小体型認知症6名、軽度認知機能障害18名。対照群はYGS投与群に比し年齢、認知機能 (Mini-Mental State examination: MMSE) の得点に有意差を認めなかった。

認知症および軽度認知機能障害の鑑別診断は医師の診察、頭部SPECT、MRI、各種心理検査の結果に基づきカンファレンスによってなされた。

抑肝散投与開始前、6カ月後に基本的ADLはBarthel Index、周辺症状Dementia Behavior Disturbance Scale (以下DBDと略す)、家族の介護負担感をZarit Burden Interview日本語版 (以下ZBIと略す) をもちいて評価し、後方視的に検討した。結果は平均±標準偏差で示し、各群の比較は対応のあるt検定を用いた。統計学的有意水準はすべて5%未満とした。本研究はもの忘れセンターにおける治療効果等のデータを匿名化し研究利用することを説明し文書において同意を得、杏林大学倫理委員会で承認されたものである。

The effect of YGS (Yi-Gan-San) on BPSD and care burden of dementia

Ayako Machida, Yukiko Yamada, Sayaka Kimura, Koichi Kozaki, Kenji Toba : 杏林大学医学部付属病院もの忘れセンター

受付日: 2010. 1. 6, 採用日: 2010. 3. 24

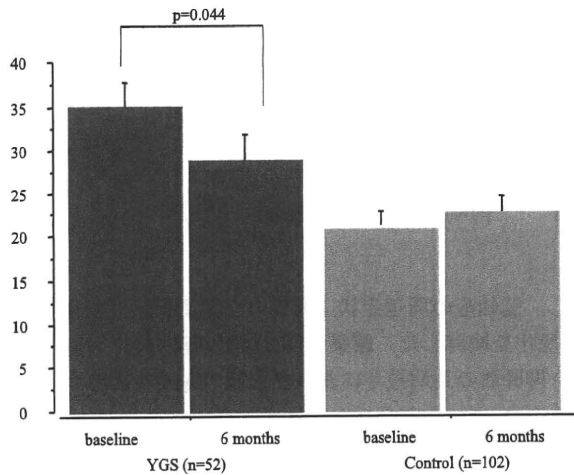


図1 投与開始後6カ月における介護負担感 (ZBI 得点) の変化を示す。

結 果

抑肝散投与前後において投与群の Barthe Index は 88.9 ± 18.7 から 92.5 ± 9.5 と向上したものの有意差は認めなかった。対象群は 94.1 ± 10.5 から 90.3 ± 16.2 と有意に低下した ($p=0.0345$)。DBD は投与前後において 29.9 ± 16.8 から 29.2 ± 14.9 と有意な変化を認めなかった。対照群は 18.8 ± 13.7 から 22.5 ± 14.6 と有意に悪化した ($p=0.0004$)。投与群において ZBI 得点は 35.1 ± 20.0 から 28.9 ± 11.0 と有意に悪化した ($p=0.044$) (図1)。

また Barthe Index と ZBI の得点には YGS 投与群 $r = -0.358$ ($p=0.0163$)、対照群 $r = -0.47$ ($p < 0.0001$) と両群とも有意な相関を認めた。

考 察

抑肝散の BPSD に対する効果は4週間の投与においてその減少が報告されているが長期投与の効果および抑肝散投与による介護負担感の変化についての報告は認められない。

今回の検討では ADL および BPSD の改善、維持の傾向が認められ、長期投与においても Iwasaki らの報告と同様の傾向が示された³⁾。また、家族の介護負担感には有意に低下しており6カ月以上基本的日常生活機能、周辺症状のレベルを維持することが介護負担感の軽減に関連したと考えられる。

DBD の下位項目を検討すると抑肝散投与前後において有意に変化する項目は認められないものの陽性症状が軽減する傾向がみられた。しかしこれらの精神症状に対する作用に対する薬理的機序については現在明らかにされておらずその解明が待たれる。

また、本研究は後方視的観察研究であり、疾患および初期の BPSD のレベルを統制した対照群をおいていないため薬剤投与の効果判定に限界がある。今後ランダム化した対照群をおいた検討が必要である。

文 献

- 1) 武地 一, 山田裕子, 杉原百合子, 北 徹: もの忘れ外来通院中のアルツハイマー型痴呆症患者における行動・心理学的症候と認知機能, 介護負担感の関連について. 日老医誌 2006; 43: 207-216.
- 2) 岩崎 綱: 高齢者における漢方薬の使い方. 医学のあゆみ 2007; 5: 405-411.
- 3) Iwasaki K, Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, Tomita N, et al: A Randonized, Observer-Blind, Controlled Trial of the Tradituional Chinese Medicine Yi-Gan San for Improvement of Behavioral and Psychological Symptoms and Activities of Daily Livinf Dementia Patients. J Clin Psychiatry 2005; 66: 248-252.

寝たきり

神崎 恒一

Key words: 要介護状態, 虚弱, 老年症候群, 基本チェックリスト, 特定高齢者

(日老医誌 2010; 47: 393-395)

「寝たきり」とは

「寝たきり」という言葉は学術用語ではなく、したがって明確な定義はないが、厚生労働省は「おおむね6カ月以上病床で過ごす者」を指す。寝たきり度の判定基準として介護保険申請の際の意見書に記載する「障害老人の日常生活自立度 (JABC)」の中で、ランク B (車椅子利用レベル) も寝たきりとして取り扱われていることから、必ずしも言葉通りの“ベッドの上から動かない人”のことを指しているわけではないのが、国の考え方である。

なぜ寝たきりを予防するのか

寝たきりは要介護状態の延長にあることを考えれば、要介護状態を防ぐことが高齢者の医療や介護の目標である。介護保険受給者の増加とともに保険費用は増大し、国の財政を逼迫させる大きな要因となっているのは周知の事実である。これに伴って平成18年度から介護保険制度は改変され、それまでの要介護1区分の一部は要支援2に切り下げられた。また、これとともに介護給付から(新)予防給付へと国の方策は転換された。これは寝たきり(もしくは要介護状態)に対するサービスの提供から要介護状態の予防に国の視点が移されたことを意味している。

ADLの評価

「寝たきり」の評価はADLの評価にほかならない。ADLの評価には世界的にLawton&Brodyの手段的ADLやBarthelの基本的ADLが用いられる。手段的ADLは電話の使用、買い物、食事の準備、家事、洗濯、乗り物を使った移動、服薬管理、財産管理の8項目を評

価するもので、おおまかには一人暮らしができるか否かを評価するものである。一方、基本的ADLは屋内での移動、排泄、着衣、整容、食事の摂取、入浴など屋内での生活自立を評価するものである。介護保険申請の意見書で記入する「認知症高齢者の日常生活自立度判定評価 (I~M)」の中では買い物、金銭管理、服薬管理、電話の使用など手段的ADLに障害があるとランクII、着替え、食事、排便、排尿など基本的ADLに障害があるとランクIIIと評価することが一つの目安である。しかしながら、「認知症高齢者の日常生活自立度判定評価 (I~M)」は評価者によってランクが変わりやすい問題点がある。

虚弱について

要介護状態に至る原因として前期高齢者までは脳血管障害が大きな要因であるが、後期高齢者では脳血管障害よりもむしろ転倒・骨折、認知症、衰弱の占める割合が大きいことが統計上示されている。“衰弱”は非常に漠然とした言葉であるが、医学的には“虚弱 (frailty)”と近い用語と考えられる。“虚弱”は高齢者が抱える普遍的な問題であり、世界的に注目されている。にもかかわらず、

1. 認知機能障害, 認知症
2. 夜間せん妄
3. うつ, 不安, 不眠
4. 摂食障害, 嚥下障害, 誤嚥
5. 体の痛み (関節痛など)
6. 関節可動域の低下, 拘縮
7. 歩行障害, 易転倒性
8. 視力低下
9. 聴力低下
10. 排尿困難, 頻尿, 尿失禁
11. 便秘, 便失禁
12. 皮膚症状 (湿疹, かゆみ, 感染症)
13. 褥瘡

図1 介護につながる老年症候群

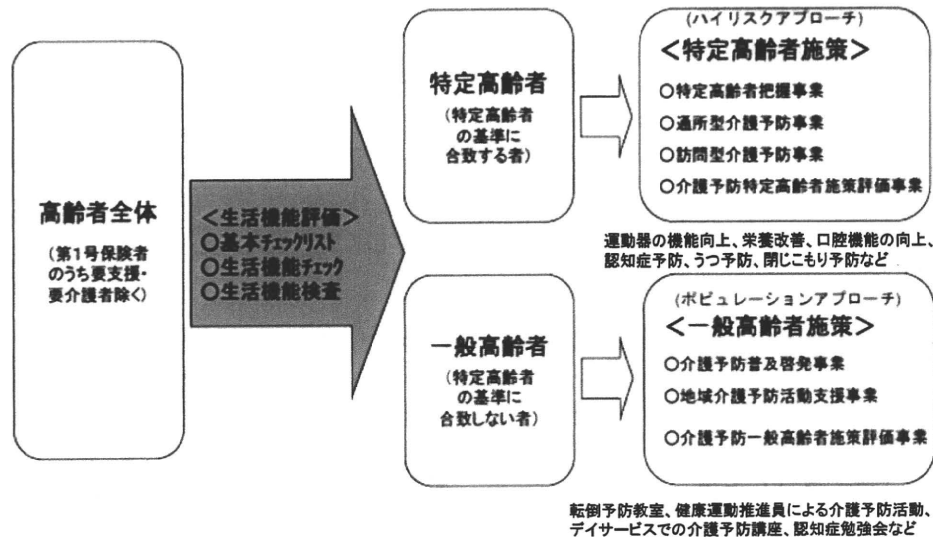


図2 介護予防事業の流れ

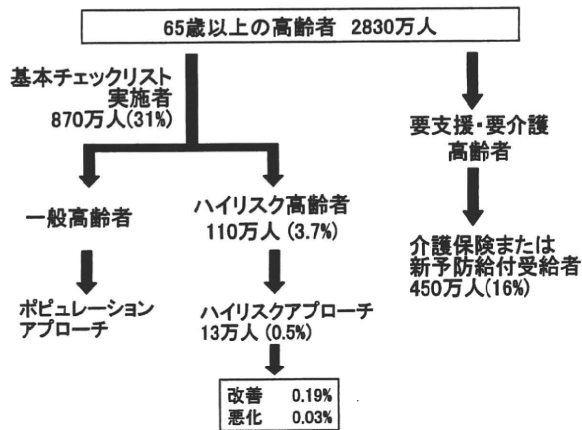


図3 介護保険、介護予防事業の現状 (平成20年度)

その概念、定義は確立されていない。高齢者は各種臓器・器官の予備能が低下しているため、ホメオスタシス機構が破綻しやすく、些細な心身のストレスが誘因となって、心不全や肺炎、尿路感染、失禁、歩行障害・転倒、うつ、せん妄などを発症する。このような多系統の機能低下に基づくホメオスタシス機構が破綻しやすい状態が“虚弱”のひとつの考え方であろう。老年症候群も虚弱に基づく症状と考えるとイメージしやすい。老年症候群もまた定義の難しい用語であるが、図1のように要介護高齢者に多く認められる症候であり、そこから「原因は様々であるが、放置すると高齢者のADLを阻害する症候、もしくは治療と同時に介護・ケアが重要な、高齢者に多く見られる一連の症候」と言うことができる。老年症候群の各徴候は原因が多岐に渡ることが多いため介

入することが難しく、放置されがちであり、これが集積することで要介護状態をきたすのではないかと考えられる。実際、在宅高齢者に比べて老健や重介護病床にある高齢者は多数の老年症候群を有する。

虚弱の評価と対応

それでは虚弱を評価するにはどうしたらよいのだろうか。これも確立された方法は世界的に存在しないが、いわゆる総合的機能評価 (CGA) や介護予防のための基本チェックリストはこれにあたるものであろう。CGAはADL、認知機能、うつ、意欲、生活状況など高齢者を疾患以外に多面的に評価する方法である。基本チェックリストは周知の通り、25項目からなる自己記入式質問項目である。これは手段的ADL、運動器・転倒、栄養・口腔機能、閉じこもり、認知症、うつの6つの領域からなり、一定以上あてはまると「特定高齢者」として選定される。特定高齢者になると地域の包括支援センターに行くよう勧められる。その際、上記6つのどの領域に問題があるかによって、各予防プログラムが提供される (図2)。これはハイリスクアプローチと呼ばれ、虚弱予防、介護予防のための国の方策である。一方、現在「特定高齢者」の基準は満たさないが、将来「特定高齢者」もしくは要介護状態になる恐れのある高齢者に対しては「一般高齢者」として転倒予防教室、介護予防講座、認知症勉強会など各地域での介護予防支援活動に参加するよう勧められる。これはポピュレーションアプローチと呼ばれる。「特定高齢者」は要介護状態に陥る可能性が高い高齢者で、そのような特定の集団を対象に介

介護予防プログラムを提供することで、要介護状態に至るのを防ぐのが事業の目的である。一方、「一般高齢者」は広く地域在住高齢者を対象として行うアプローチで、集団全体の健康への意識を高めることで将来要介護状態になるのを防ぐのがねらいである。しかしながら、これらの事業には拘束力がないため、図3のように、65歳以上の高齢者の31%しか基本チェックリストを受けず、さらに「特定高齢者」に選定される者は全体の3.7%、介護予防プログラムの提供を受けたものは0.5%と介護保険または新予防給付受給者の割合に比べてきわめて低いことが問題となっている。

まとめ

寝たきりを評価するためには、「障害老人の日常生活自立度 (JABC)」、 「認知症性老人の日常生活自立度 (I~M)」、 手段的 ADL、 基本的 ADL などを用いて ADL を評価する。寝たきり/要介護に至る原因として、後期高齢者では転倒・骨折、認知症、衰弱(虚弱)の占める割合が大きい。虚弱の定義はまだないが「多系統の機能低下に基づくホメオスターシス機構が破綻しやすい状態」

というのがひとつの捉え方である。これは高齢者の多病や老年症候群を説明する考え方である。虚弱を評価するための方法として総合機能評価 (CGA) や介護予防のための基本チェックリストがある。基本チェックリストを用いて虚弱な「特定高齢者」が選ばれ、これらの人を対象に介護予防プログラムが提供され、要介護状態を予防するよう、国、地方自治体が事業を展開している。しかしながら、十分機能していない現実があり、これをどのように改善していくかが今後の重要な視点である。

文 献

- 1) 東京都衛生局：高齢者が寝たきり状態になる要因調査報告書—平成8年度、東京都衛生局健康推進部高齢保健課。
- 2) Okochi J, Toba K, Takahashi T, Matsubayashi K, Nishinaga M, Takahashi R, et al: Simple screening test for risk of falls in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2006; 6: 223-227.
- 3) Kikuchi R, Kozaki K, Iwata A, Hasegawa H, Toba K: Evaluation of risk of falls in patients at memory impairment outpatient clinic. *Geriatr Gerontol Int* 2009; 9: 298-303.

ORIGINAL ARTICLE

Relationship between interleukin-6 and cerebral deep white matter and periventricular hyperintensity in elderly women

Kumiko Nagai,¹ Koichi Kozaki,¹ Kazuki Sonohara,¹ Masahiro Akishita² and Kenji Toba¹

¹Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine, and ²Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Aim: We evaluated the relationships between serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and interleukin (IL)-6 with the severity of leukoaraiosis.

Methods: One hundred and thirty-seven elderly women who attended the Center for Comprehensive Care on Memory Disorders at Kyorin University Hospital were enrolled in this study. Leukoaraiosis was assessed by periventricular hyperintensity (PVH) score and deep white matter hyperintensity (DWMH) score.

Results: Serum log IL-6 level correlated with PVH and DWMH scores, but hsCRP did not. By multinomial logistic analysis, IL-6 was significantly related to DWMH score, independent of age and systolic blood pressure.

Conclusion: IL-6 is presumably an important marker of leukoaraiosis, as is the case with silent cerebral infarction. *Geriatr Gerontol Int* 2011; 11: ●●-●●.

Keywords: interleukin-6, leukoaraiosis, white matter hyperintensity.

Introduction

Leukoaraiosis, an isointense lesion on T₁-weighted images and hyperintense lesion on T₂-weighted images of magnetic resonance imaging (MRI), is considered to be a type of ischemic change in the brain on the basis of decreased blood flow in the area of leukoaraiosis.¹ In addition, leukoaraiosis is likely to have a relationship with vascular risk factors such as hypertension and diabetes.² On the other hand, the severity of leukoaraiosis also has a relationship with symptoms of the geriatric syndromes such as dementia, gait disturbance and functional disability.³⁻⁵ Hence, leukoaraiosis is regarded as a significant brain lesion linking vascular

risk factors and the occurrence of geriatric syndromes. Previous research on leukoaraiosis showed that women tended to have more white matter lesions than men,⁶ and progression of deep white matter hyperintensity (DWMH) lesion was greater in women than men.⁷ Furthermore, Gouw *et al.* showed that leukoaraiosis tended to develop greater in women than men and lacunes were vice versa.⁸ Recently, many studies have focused on the relationships between brain ischemia and inflammation. Above all, Hoshi *et al.* demonstrated that serum high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and interleukin (IL)-6 levels correlated with silent brain infarction.⁹ They suggested an involvement of inflammation in cerebral infarction. However, few studies have examined the relationships between inflammatory markers and other cerebral ischemic changes such as leukoaraiosis. Therefore, we investigated whether serum levels of hsCRP and IL-6 have a relationship with leukoaraiosis in elderly women.

Accepted for publication 14 December 2010.

Correspondence: Dr Koichi Kozaki MD PhD, Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan. Email: kozaki-tky@umin.ac.jp

Methods

Patients

One hundred and thirty-seven women who attended the Center for Comprehensive Care on Memory Disorders at Kyorin University Hospital were included in this study. This study was approved by the Ethics Committee of Kyorin University School of Medicine. Accordingly, written informed consent was obtained from all patients.

MRI

Magnetic resonance imaging (MRI) was performed on 1.5-T scanners (Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan). T₁-weighted images (repetition time [TR] = 496 msec, echo time [TE] = 12 msec), T₂-weighted images (TR = 4280 msec, TE = 105 msec) and fluid attenuated inversion recovery-weighted images (TR = 8000 msec, TE = 105 msec, 5 mm slice thickness) were obtained in the axial planes.

Periventricular hyperintensity and DWMH Score

Leukoaraiosis was classified as periventricular hyperintensity (PVH) adjacent to the lateral ventricle, and DWMH located in the deep white matter apart from the lateral ventricles. PVH was evaluated in six regions in three slices. Each region was rated as five grades (0–4) according to the systematic quantification method developed by Junque *et al.*³ The sum of all grades in the six regions was defined as the PVH score (range 0–40).⁴ DWMH was evaluated in the frontal, temporal, parietal and occipital lobes and in the basal ganglia in both hemispheres. Each lesion was rated as three grades according to the diameter, as described by de Groot *et al.*⁵ The sum of all grades in five regions in both hemispheres was defined as the DWMH score.⁴

Laboratory tests

Blood samples were obtained in the morning after an overnight fast. Serum levels of hsCRP and IL-6 were measured using nephelometry and enzyme-linked immunosorbent assay, respectively. The intra-assay coefficients of variation for the measurements of hsCRP and IL-6 were 1.3% and 2.9%, respectively.

Statistical analysis

Because the distribution of hsCRP and IL-6 levels appeared to be left-skewed, they were normalized by logarithmic transformation. We used Spearman's ρ to investigate correlations between parameters and PVH score or DWMH score. Also, to test independently the effect of the inflammatory markers associated with the

severity of leukoaraiosis, multinomial logistic regression analysis was performed with the grade of PVH (tertiles of PVH score) or DWMH (tertiles of DWMH score) as the dependent variable; and hsCRP or IL-6, together with age and systolic blood pressure (SBP) as independent variables. $P < 0.05$ was considered statistically significant. All data were analyzed using SPSS ver. 17.0.

Results

The characteristics of the study subjects are shown in Table 1. They were non-obese normolipidemic elderly persons, however, SBP was elevated. The distribution of PVH score and DWMH score of these subjects were 1–24 and 0–209, respectively. In Spearman's correlation coefficient, IL-6 correlated with PVH score ($\rho = 0.340$, $P \leq 0.05$) and DWMH score ($\rho = 0.299$, $P \leq 0.05$) (Fig. 1), whereas hsCRP showed no relation to PVH score or DWMH score (Table 2). PVH score and DWMH score also correlated with age and SBP. When log IL-6 and log hsCRP were grouped by tertile (see legend to Fig. 2), it was found that the average PVH score and DWMH score were higher in the highest tertile of IL-6 level than in the lowest tertile according to the Kruskal–Wallis test (Fig. 2a,b). On the other hand, this increment was not found in hsCRP (Fig. 2c,d).

Because leukoaraiosis can be observed on MRI even in normal elderly persons,¹⁰ and hypertension is known to be a risk factor for leukoaraiosis,¹¹ we performed multinomial logistic regression analysis using PVH or DWMH severity (tertiles of PVH and DWMH score) as the dependent variable, and age, SBP and inflammatory

Table 1 Clinical characteristics of study subjects (women, $n = 137$)

Age (years)	76 ± 7
BMI (kg/m ²)	20.8 ± 3.3
SBP (mmHg)	142 ± 26
DBP (mmHg)	80 ± 14
PVH score (points)	8.2 ± 4.0
DWMH score (points)	61.4 ± 51.0
Total cholesterol (mmol/L)	5.38 ± 0.91
HDL cholesterol (mmol/L)	1.50 ± 0.36
LDL cholesterol (mmol/L)	3.23 ± 0.65
Triglyceride (mmol/L)	1.08 ± 0.46
Log IL-6 (ng/L)	0.35 ± 0.46
Log hsCRP (μg/L)	2.58 ± 0.58

All parameters are expressed as mean ± standard deviation. IL-6 and CRP are shown as log transformed. BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; DWMH, deep white matter hyperintensity; HDL, high-density lipoprotein; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; LDL, low-density lipoprotein; PVH, periventricular hyperintensity; SBP, systolic blood pressure.

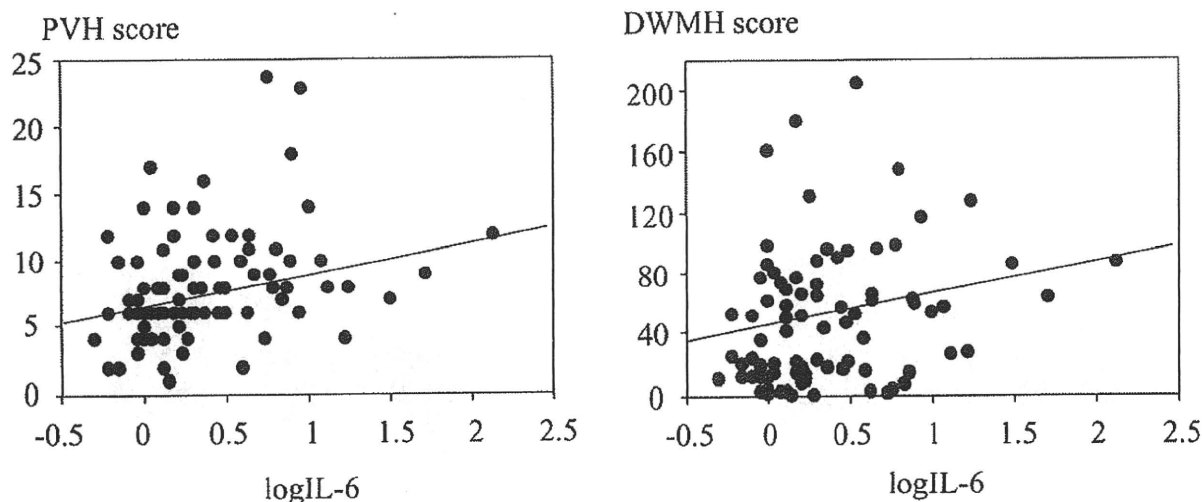


Figure 1 Relations between periventricular hyperintensity (PVH) score and log interleukin (IL)-6 (left panel; $\rho = 0.340$, $P \leq 0.05$, $n = 137$), and deep white matter hyperintensity (DWMH) score and log IL-6 (right panel; $\rho = 0.299$, $P \leq 0.05$, $n = 137$).

Table 2 Spearman's correlation coefficient between leukoaraiosis and parameters

	PVH score		DWMH score	
	ρ	P	ρ	P
Age	0.411	<0.001	0.271	0.002
BMI	-0.156	0.085	-0.124	0.179
SBP	0.215	0.014	0.232	0.009
Total cholesterol	-0.128	0.192	-0.149	0.134
HDL cholesterol	-0.053	0.595	-0.205	0.041
LDL cholesterol	-0.093	0.349	-0.025	0.802
Triglyceride	-0.014	0.885	0.080	0.421
Smoke	0.337	0.005	0.443	0.000
Log IL-6	0.340	0.002	0.299	0.006
Log hsCRP	-0.018	0.867	0.019	0.855

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; DWMH, deep white matter hyperintensity; HDL, high-density lipoprotein; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; LDL, low-density lipoprotein; PVH, periventricular hyperintensity; SBP, systolic blood pressure.

markers as independent variables. As shown in Table 3, it was confirmed that the level of IL-6 was significantly associated with the progression of PVH grade (from lowest to middle and middle to highest) and DWMH score (from middle to highest). However, this trend was not found in hsCRP.

Discussion

In this study, we showed relationships between IL-6 and PVH score and IL-6 and DWMH score. It is

assumed that IL-6 has an association with cerebral ischemic changes such as leukoaraiosis as well as silent brain infarction.⁹ Additionally, PVH and DWMH were correlated with IL-6, but not with hsCRP. With respect to this point, Schmidt *et al.* suggested that CRP is a marker of active carotid atherosclerosis, but not of a small vessel disease-related brain lesion.¹² On the other hand, it is envisaged that elevated hsCRP levels generally reflect large vessel atherosclerosis. Because leukoaraiosis is regarded as one of the brain changes caused by small vessel disease, our results support the idea of Schmidt *et al.*

Interleukin-6 is one of the principal acute-phase reactants, playing a significant role in the activation of the coagulation-fibrinolysis system. On the other hand, leukoaraiosis has been associated with a hypercoagulable condition. Endothelium-derived adhesion molecules have been reported to be elevated in patients with great leukoaraiosis or lacunar infarcts. Leukocyte-mediated injury of the small vessels and ensuing upregulation of endothelial adhesion molecules are implicated in the pathogenesis of leukoaraiosis.¹³

The Rotterdam Scan Study showed that higher hsCRP levels were associated with presence and progression of leukoaraiosis after adjustment for cardiovascular risk factors and carotid atherosclerosis.¹⁴ The subjects in the Rotterdam Scan Study were a population-based cohort ($n = 1033$), while the subjects in the present study were outpatients in the memory clinic ($n = 137$). In this respect, the difference in characteristics and numbers of the subjects may have given rise to the different results in terms of hsCRP in the present study and the Rotterdam Scan Study.

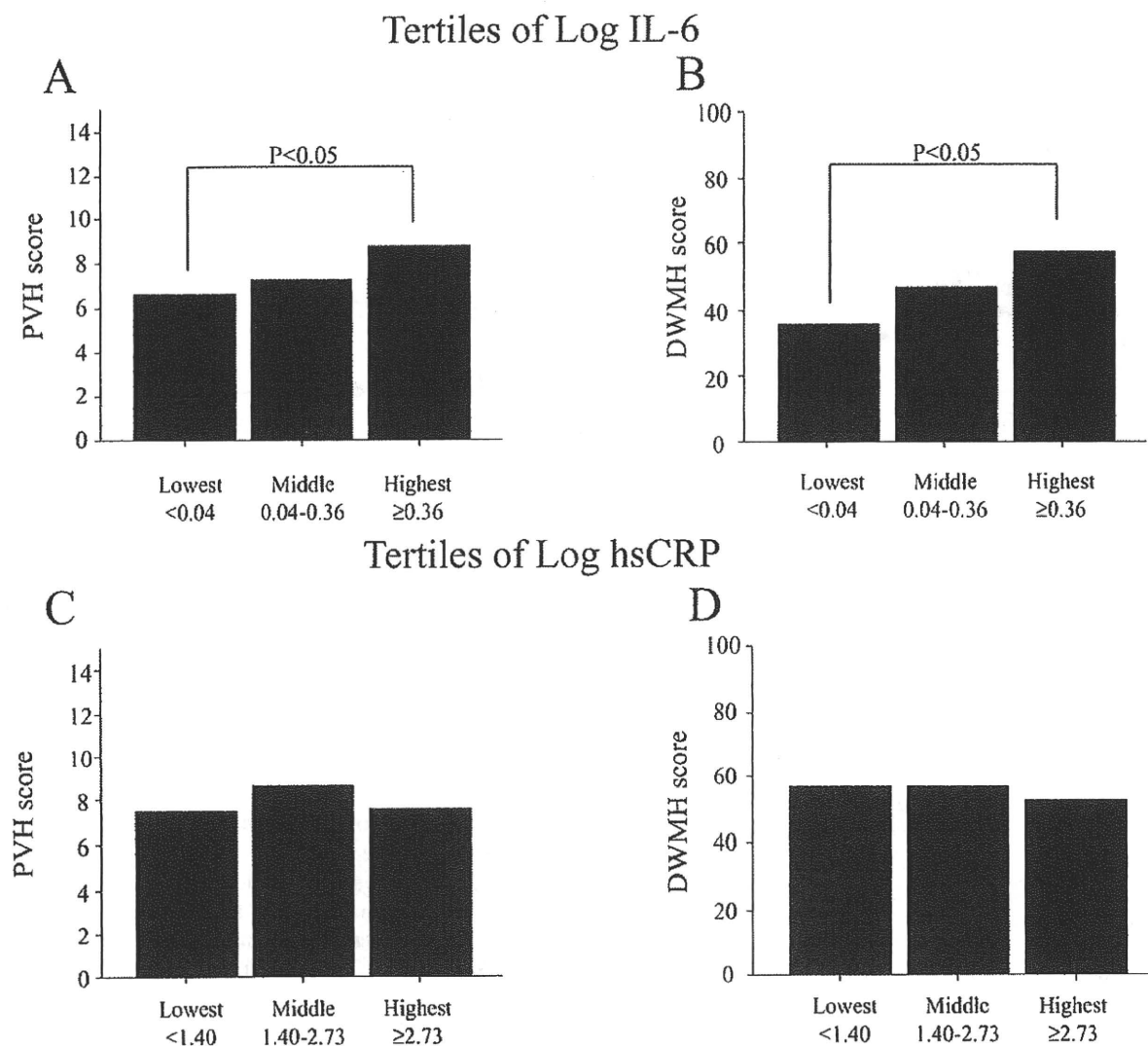


Figure 2 Average of periventricular hyperintensity (PVH) score and deep white matter hyperintensity (DWMH) score by tertile of interleukin (IL)-6 (a,b) and tertile of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) (c,d). Log IL-6 tertile; lowest, <0.04 pg/mL, $n = 55$, 73.4 ± 7.1 years old (y/o); middle, 0.04–0.36 pg/mL, $n = 38$, 76.9 ± 6.8 y/o; highest, ≥ 0.36 pg/mL, $n = 44$, 79.5 ± 5.3 y/o. Log hsCRP; lowest, <1.40 ng/mL, $n = 44$, 73.9 ± 7.0 y/o; middle, 1.40–2.73 ng/mL, $n = 46$, 77.6 ± 7.1 y/o; highest, ≥ 2.73 ng/mL, $n = 41$, 77.8 ± 6.3 y/o.

In the Framingham Heart Study, no association was found between hsCRP and leukoaraiosis on MRI.¹⁵ In the Cardiovascular Health Study, hsCRP level was modestly associated with semi-quantified leukoaraiosis volume, but the effect attenuated after excluding prevalent cerebrovascular and coronary disease cases.¹³ In addition, Wright *et al.* was not able to find an association between hsCRP and leukoaraiosis volume.¹⁶ Together, the relationships between leukoaraiosis and hsCRP varied depending upon different reports. This may come from the difference in study subjects and analytical methods. Further investigation is necessary to hold more definite opinion about which inflammatory

biomarker represents the presence and development of leukoaraiosis.

Several lines of evidence suggest a relationship between IL-6 and symptoms of the geriatric syndromes, unique features of common health problems associated with poor morbidity in elderly people, such as dementia,¹⁷ functional disability¹⁸ and frailty.¹⁹ On the other hand, the severity of leukoaraiosis also has a relationship with symptoms of geriatric syndromes such as dementia, falls, gait disturbance and functional disability.³⁻⁵ Therefore, IL-6 may be an important biomarker linking the severity of leukoaraiosis to the geriatric syndromes. Because the present study is

Table 3 Associations between inflammation markers and the severity of leukoaraiosis according to tertiles (PVH score or DWMH score) adjusting for age and systolic blood pressure (logistic regression analysis)

	Log hsCRP, $\mu\text{g/L}$ Odds ratio (95% CI)	Log IL-6, ng/L Odds ratio (95% CI)
PVH grade (tertiles)		
Lowest to middle	1.84 (0.78–4.31)	5.80 (1.43–23.60)
Middle to highest	0.39 (0.12–1.32)	4.39 (1.02–18.85)
DWMH grade (tertiles)		
Lowest to middle	0.81 (0.333–1.99)	3.18 (0.78–12.95)
Middle to highest	1.25 (0.48–3.29)	7.85 (1.69–36.38)

Grade of leukoaraiosis according to tertiles of PVH score or DWMH score. CI, confidence interval; DWMH, deep white matter hyperintensity; IL-6, interleukin-6; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; PVH, periventricular hyperintensity.

cross-sectional, a longitudinal study would corroborate the associations of IL-6 with leukoaraiosis, and IL-6 with the geriatric syndromes.

In conclusion, we demonstrated that IL-6 level is significantly associated with the severity of PVH and DWMH lesions. The results of the present study, together with the previous studies, suggest that IL-6 is an important marker of the progression of cerebral ischemic disease, linking to the presence of geriatric syndromes.

Acknowledgments

This study was supported by a Health and Labor Sciences Research Grant (H18-Choju-031) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, by the Mitsui Sumitomo Insurance Welfare Foundation (2006), and by the Japan Health Foundation (2007). We thank Yukiko Yamada and Ayako Machida for their technical assistance.

References

- Oishi M, Mochizuki Y. Regional cerebral blood flow and cerebrospinal fluid glutamate in leukoaraiosis. *J Neurol* 1998; 245: 777–780.
- Munoz DG. Leukoaraiosis and ischemia: beyond the myth. *Stroke* 2006; 37: 1348–1349.
- Junque C, Pujol J, Vendrell P *et al*. Leuko-araiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processing. *Arch Neurol* 1990; 47: 151–156.
- Sonohara K, Kozaki K, Akishita M *et al*. White matter lesions as a feature of cognitive impairment, low vitality, and other symptoms of the geriatric syndrome in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2008; 8: 93–100.
- de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M *et al*. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000; 47: 145–151.
- de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E *et al*. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 9–14.
- van den Heuvel DM, Admiraal-Behloul F, ten Dam VH *et al*. Different progression rates for deep white matter hyperintensities in elderly men and women. *Neurology* 2004; 63: 1699–1701.
- Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F *et al*. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke* 2008; 39: 1414–1420.
- Hoshi T, Kitagawa K, Yamagami H *et al*. Relations of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels with silent brain infarction. *Stroke* 2005; 36: 768–772.
- Fazekas F. Magnetic resonance signal abnormalities in asymptomatic individuals: their incidence and functional correlates. *Eur Neurol* 1989; 29: 164–168.
- Basile AM, Pantoni L, Pracucci G *et al*. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. The LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 315–322.
- Schmidt R, Schmidt H, Pichler M *et al*. C-reactive protein, carotid atherosclerosis, and cerebral small-vessel disease: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke* 2006; 37: 2910–2916.
- Fornage M, Chiang YA, O'Meara ES *et al*. Biomarkers of inflammation and MRI-defined small vessel disease of the brain: the cardiovascular health study. *Stroke* 2008; 39: 1952–1959.
- van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE *et al*. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Circulation* 2005; 112: 900–905.
- Jefferson AL, Massaro JM, Wolf PA *et al*. Inflammatory biomarkers are associated with total brain volume: the Framingham Heart Study. *Neurology* 2007; 68: 1032–1038.
- Wright CB, Moon Y, Paik MC *et al*. Inflammatory biomarkers of vascular risk as correlates of leukoaraiosis. *Stroke* 2009; 40: 3466–3471.
- Dziedzic T. Systemic inflammatory markers and risk of dementia. *Am J Alzheimer's Dis Other Demen* 2006; 21: 258–262.
- Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM *et al*. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatric Soc* 1999; 47: 639–646.
- Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatric Soc* 2002; 50: 1268–1271.

