

認知症の重症化に伴う医学的諸問題 各論

老年症候群と高齢者総合機能評価

Geriatric syndrome and comprehensive geriatric assessment

神崎恒一

Key words : 要介護, ADL, FAST, 廃用症候群

はじめに

アルツハイマー型をはじめとする認知症において、初期は記憶障害や見当識障害、実行機能障害が症状の主体であるが、中期以降はこれに加えて歩行障害・転倒、排泄障害などの身体合併症をきたす。そして後期には摂食・嚥下障害、低栄養、言語障害、肺炎、褥瘡を起こす。このような症候は介護の必要性を増加させる(表1)。

1. 老年症候群とは

要介護状態に至る原因は様々だが、80歳までは脳卒中が最も多い。しかしながら、その割合は高齢になるに従って低下し、かわって転倒・骨折、衰弱、認知症の占める割合が増加する(図1)。「衰弱」の示す医学的病態は判然としないが、恐らく、原因が特定できないまま、徐々に容態が悪化していくことを指しているのでは

表1 認知症患者の一般的な経過

	初期	中期	後期
症状	記憶障害(軽度)	記憶障害(中等度) 周辺症状(妄想、不眠、焦燥、せん妄、介護への抵抗など) ADLの低下 意欲の低下・閉じこもり 歩行障害・転倒・骨折 排尿・排便障害	記憶障害(重度) 言語障害 摂食・嚥下障害・低栄養・肺炎 寝たきり 褥瘡
診療・ケア上の問題点	早期発見 認知トレーニング、老人クラブなどの活動への参加	介護(身辺のケア)の比重の増大 介護保険の導入 訪問介護(ヘルパー)の導入 周辺症状への対応 閉じこもりの防止 老年症候群の発見・管理	リハビリ 老年症候群の管理 医療の比重の増大 (訪問看護・訪問医療・入院) 終末期への準備
主たるケアの場所	在宅	在宅 施設(デイサービス、デイケア、ショートステイ)	在宅 施設(入所) 療養病床

Koichi Kozaki: Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine 杏林大学医学部 高齢医学

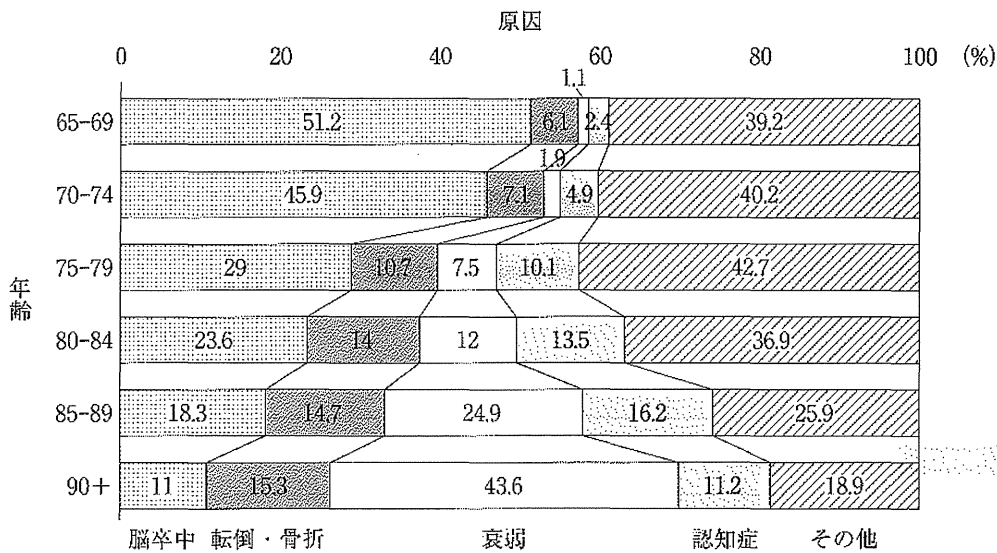


図1 要介護に至る原因疾患
(厚生労働省‘国民生活基礎調査’(2001年)より引用)

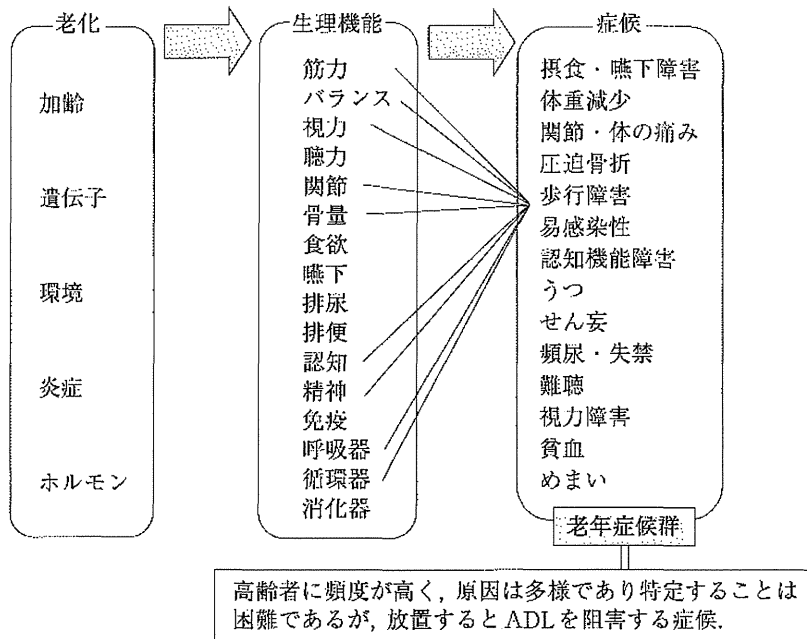


図2 加齢に伴う生理機能の低下と老年症候群の発生

ないかと推察される。ここでは、高齢者のADLを阻害する複数の症候が関与し、これらが時間の経過とともに高齢者を‘非自立’状態に追い込むものと考えられる。このような、‘高齢者に頻度高くみられ、原因は多様であるが、放置すると高齢者のADLを阻害する一連の症候’を指して‘老年症候群’と呼ぶ(図2)。例えば、歩行

障害・転倒には、認知症患者に多い注意力障害や歩行不安定性のほか、骨粗鬆症、変形性関節症、筋力低下、めまい、視力低下、起立性血圧動揺、うつ、夜間頻尿など、様々な要因が関与する。転倒の結果、骨折や、転倒不安に伴う閉じこもりから、廃用症候群や寝たきりの状態が生じる。したがって、原因は何であれ、転倒を

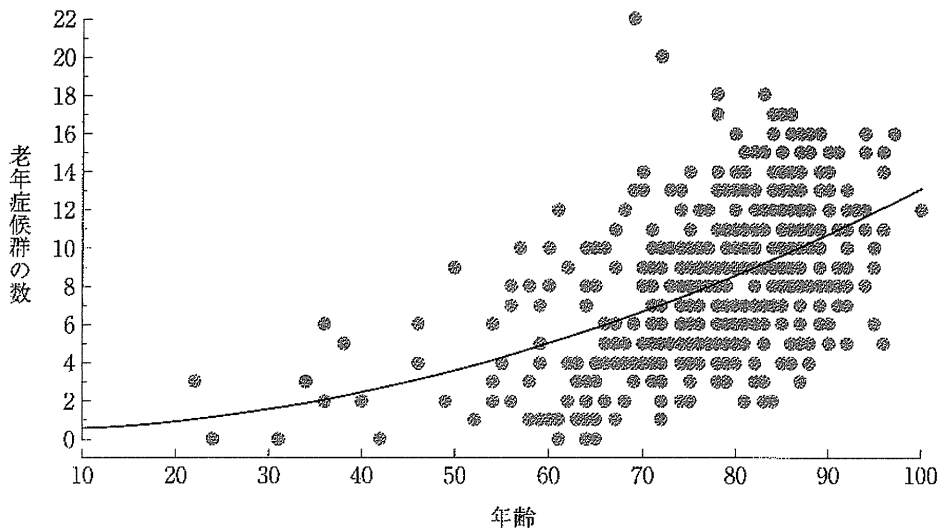


図3 加齢に伴う老年症候群の増加

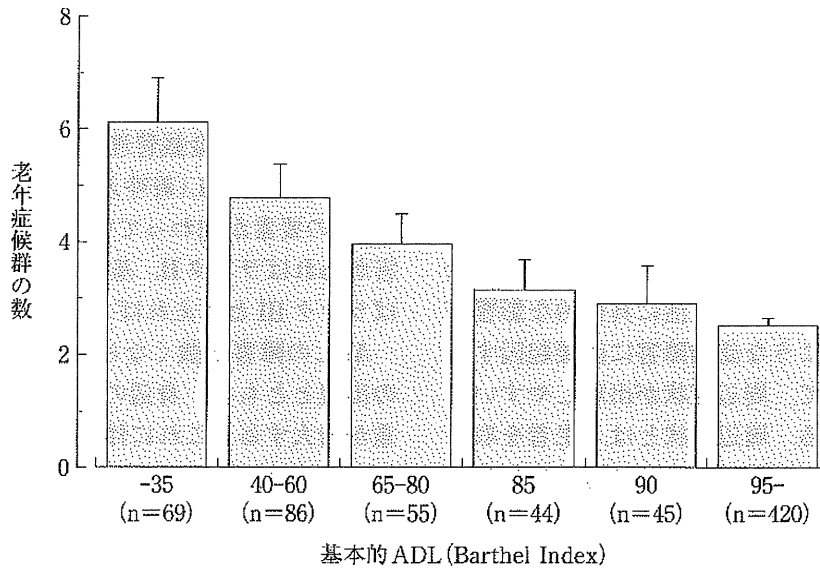


図4 基本的日常生活活動度と老年症候群

予防すること、転倒しても骨折を防ぐことが対策として重要である。

1人の高齢者が有する老年症候群は加齢に伴って増加し(図3)、老年症候群の保有数の増加は、後述する基本的ADLの低下と関連する(図4)。すなわち、加齢に伴う老年症候群保有数の増加はADLの低下と関連し、介護の必要性の増大につながる。

2. 認知症患者によくみられる老年症候群

杏林大学医学部付属病院もの忘れセンターに

通院している患者190人を対象に、表2に示す老年症候群18項目の頻度を調べたところ、つまりき、便秘、歩行障害、頻尿の頻度が20%を超えて高かった。したがって、歩行、排泄は外来通院可能な認知症患者で障害がみられやすい症候といえることができる。

3. 認知症中期にみられる老年症候群

前記のように、認知症の初期は記憶障害が主体であり、認知機能の低下を防ぐために認知トレーニングや、老人クラブなどの活動への参加

表2 杏林大学病院もの忘れセンター通院中の患者における老年症候群の頻度

老年症候群	頻度 (%)
つまずき	32.1
便秘	26.3
歩行障害	23.2
頻尿	22.1
不眠	18.9
めまい	18.9
転倒	17.9
しびれ	16.6
食欲低下	14.7
嚥下障害	14.7
体重減少	14.2
尿失禁	13.8
妄想	9.5
無気力	7.6
幻覚	6.8
振戦	5.3
筋固縮	3.2
言語障害	2.7

が望ましい(表1)。一方、中期以降は記憶障害が強くなるとともに、判断力の低下や見当識障害、失認、失行など日常生活に具体的な影響が出てくる。このような認知障害に直接起因する中核症状に加えて、周辺症状が出現しやすいのもこの時期である。周辺症状とは、患者を取り巻く環境や身体上の問題を自分で適切に処理することができないために起こる反応性の行動異常で、不安、焦燥、興奮、妄想、不眠、不穏、幻覚、徘徊などがある。これらの症状はしばしば同居する介護者を悩ませる。したがって、中期以降は家族だけでなく地域(地域包括支援センターなど)と連携して、ケアマネジャーと相談しながら患者をサポートしていく必要がある。特に徘徊がみられる患者に対しては、地域ぐるみの理解、対応が必要である。周辺症状が著しい場合には、漢方薬や抗精神病薬などの薬物療法を行うこともある。

認知症中期には様々なADLの障害も現れる。ADLの病期の評価には手段的ADLや基本的ADL(表3)、Functional Assessment Staging (FAST)(表4)が使用しやすく、適している。そ

表3 ADLの評価方法
(文献¹²⁾より引用)

手段的ADL	基本的ADL
電話の使用	ベッドからの移動
買物	歩行
食事の準備	整容
家事	更衣
洗濯	トイレ動作
乗り物を使った移動	排尿
服薬管理	排便
お金の管理	食事
	階段昇降
	入浴

のほか認知症高齢者では、介護保険申請のための主治医意見書に用いられる‘認知症高齢者のための日常生活自立度’は身近な評価尺度である。日常生活自立度判定基準の内容には、手段的ADL(買物、金銭管理、服薬管理、電話の応対)や基本的ADL(着替え、入浴、食事、排便、排尿)の要素が加わっている。手段的ADLに障害があればランクII、基本的ADLに障害があればランクIIIと考えればよい。

ADLの障害が強くなるほど、また、周辺症状の出現とともに、身のケアなど生活介護の比重が増大する。これに伴い、訪問介護の導入、デイサービス、デイケアの利用など、介護サポートが必要になる。

4. 認知症後期の老年症候群

認知症後期には失見当識、失認、失行が進行し、トイレ動作がうまくできず、オムツを使用することが多い。また、コミュニケーション障害、特に言語障害もみられるようになる。更に、食事に対する意欲がなくなり、低栄養状態に陥りやすい。低栄養は筋力の低下につながり、廃用を進め臥床時間が長くなる。低栄養状態で臥床時間が長くなると褥瘡ができる。このようにして認知症高齢者は多くの老年症候群(廃用症候群)を合併する。嚥下障害があり経口摂取が困難になると、経鼻胃管や胃瘻につながる。こうした患者は誤嚥を起こしやすく、しばしば肺

表4 FAST(Functional Assessment Staging)(文献⁹⁾より引用)

	日常生活動作能力を総合的に評価し、アルツハイマー型認知症(AD)の重症度を判定する。家族・本人に確認しながら情報を聴取する。
ステージ1	認知機能の障害なし。(臨床診断：正常) 主観的および客観的機能低下は認められない。
ステージ2	非常に軽度の認知機能の低下。(臨床診断：年齢相応) 物の置き忘れを訴える。喚語困難。 物忘れは年齢相応の変化。 多くの場合、正常な老化以外の状態は認められない。
ステージ3	軽度の認知機能の低下。(臨床診断：境界状態) 熟練を要する仕事の場面では機能低下が同僚によって認められる。 新しい場所に旅行することは困難。 重要な約束を忘れてしまうことがある。臨床的には軽微である。
<境界線>	
ステージ4	中等度の認知機能の低下。(臨床診断：軽度のAD) 夕食に客を招く段取りをつけたり、家計を管理したり、買い物をしたりする程度の仕事でも支障をきたす。 誰かがついていないと買い物の勘定ができない。 日常生活では介助を要しないが、社会生活では支障をきたす。
ステージ5	やや重度の認知機能の低下。(臨床診断：中等度のAD) 介助なしでは適切な洋服を選んで着ることができない。 入浴させるときに何とかなだめて説得することが必要。 家庭での日常生活ができない。 買い物を1人ですることができない。 毎日の入浴を忘れることがある。 無事故だった人が初めて事故を起こす。
<中期> ⇒見当識障害、徘徊、家事ができない、入浴ができなくなる。	
ステージ6	重度の認知機能の低下。(臨床診断：やや重度のAD) ・不適切な着衣 ・入浴に介助を要する、入浴を嫌がる ・トイレの水を流せなくなる ・尿失禁 ・便失禁
ステージ7	非常に重度の認知機能の低下。(臨床診断：重度のAD) ・最大限約6語に限定された言語能力低下 ・理解しうる語彙は、ただ1つの単語となる ・歩行能力の喪失 ・着座能力の喪失 ・笑う能力の喪失 ・昏迷、昏睡
<後期-末期> ⇒疎通性の低下、食事に集中できない、排尿の失敗、放尿、失便 寝たきりが続き、上下肢の関節拘縮、嚥下障害	

炎を起こす。このように終末期ともいえる認知症患者では介護の必要性もさることながら、医療の必要度が高くなる。

5. 高齢者総合機能評価

ここまで記したように、認知症は脳の疾患であるが、実際に問題になるのは生活機能である。その意味では、認知症のある高齢者を診る

表5 認知症高齢者を診るうえで知っておきたいこと(高齢者総合機能評価)

- ・手段的ADL, 基本的ADLに関する具体的な状況
- ・同居者は? 主たる介護者は? 介護の状況
- ・介護保険の利用状況
- ・日常生活の状況, 外出の頻度, その様子
- ・合併疾患は? 服用薬は?
- ・老年症候群
- ・認知機能
- ・周辺症状の有無
- ・うつ状態→GDS15
周囲の人(介護者, 家族)との人間関係は?
- ・意欲→vitality index(リハビリ, 活動への積極性)
- ・経済状況

うえで表5のような事項を評価することが望ましい。このうち, ADLや老年症候群, 周辺症状については, これまで記載したとおりである。これ以外で重要なのは, 同居者や主たる介護者が誰か, 具体的な介護の状況, 介護保険の有無, 介護サービスの利用状況であろう。高齢者, 特に認知症がある場合, サービスを導入しようと

しても, うつや意欲の低下があり, うまくいかない場合も多い。うつや意欲の低下を評価する方法が, 老年期うつ病尺度(GDS15)(表6)や生活意欲の指標(vitality index)(表7)である。

以上のように, 認知症高齢者を診るためには, 認知機能以外に生活機能まで多面的に評価し, 具体策を講じることが重要である。これを実践するうえで, 介護, 福祉, 看護など多職種と情報連携する必要がある。そしてこれを可能にするのが高齢者総合機能評価である。

おわりに

認知症患者を診るためには総合機能評価を行い, ADLをはじめとして生活の様子を把握すること, また, ADLの低下につながる老年症候群をチェックすることが大切である。老年症候群の中でも頻度が高く, 要介護につながりやすい, 歩行障害・転倒, 失禁, 摂食・嚥下障害・低栄養には特に注意が必要である。各老年症候群の内容と対策については, 他稿を参照されたい。

文献

- 1) Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: Self-Maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9: 179-186, 1969.
- 2) Mahoney FL, Barthel DW: Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 14: 61-65, 1965.
- 3) 本間 昭, 臼井樹子: Functional Assessment Staging(FAST). *日本臨牀* 61(増刊号9): 125-128, 2003.
- 4) 松林公蔵, 小澤利男: 老年者の情緒に関する評価. *Geriatric Medicine* 32: 541-546, 1994.
- 5) Toba K, et al: Vitality Index as a useful tool to assess elderly with dementia. *Geriatr Gerontol Int* 2: 23-29, 2002.

表6 Geriatric Depression Scale(GDS)簡易版の日本語訳(文献⁴⁾より引用)

	項目	1	0	1が0を記入
1	毎日の生活に満足していますか	いいえ	はい	
2	毎日の活動力や周囲に対する興味が低下したと思いますか	はい	いいえ	
3	生活が空虚だと思いますか	はい	いいえ	
4	毎日が退屈だと思うことが多いですか	はい	いいえ	
5	大抵は機嫌良く過ごすことが多いですか	いいえ	はい	
6	将来の漠然とした不安に駆られることが多いですか	はい	いいえ	
7	多くの場合は自分が幸福だと思いますか	いいえ	はい	
8	自分が無力だなと思うことが多いですか	はい	いいえ	
9	外出したり何か新しいことをするよりも家にいたいと思いますか	はい	いいえ	
10	なによりもまず、物忘れが気になりますか	はい	いいえ	
11	いま生きていることが素晴らしいと思いますか	いいえ	はい	
12	生きていても仕方がないと思う気持ちになることがありますか	はい	いいえ	
13	自分が活気にあふれていると思いますか	いいえ	はい	
14	希望がないと思うことがありますか	はい	いいえ	
15	周りの人があなたより幸せそうに見えますか	はい	いいえ	

1, 5, 7, 11, 13には‘はい’に0点, ‘いいえ’に1点を, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15にはその逆を配点し合計する。5点以上がうつ傾向, 10点以上がうつ状態とされている。

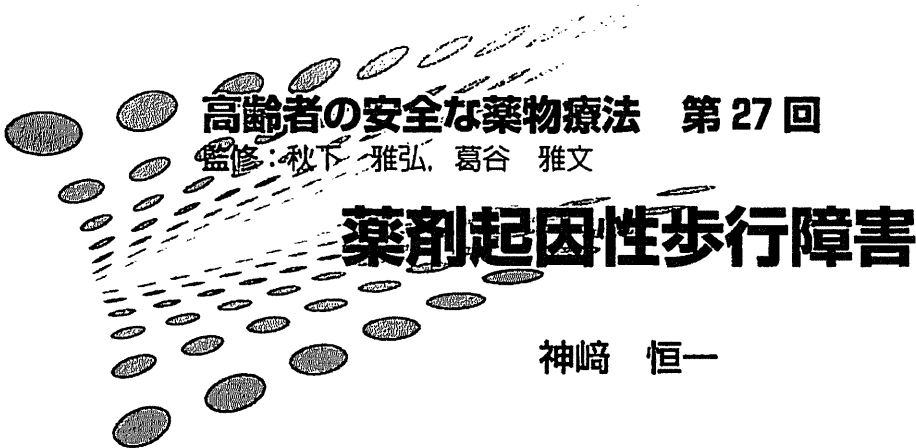
表7 生活意欲の指標(vitality index)(文献⁵⁾より引用)

1) 起床(wake up)	
いつも定時に起床している	2
起こさないと起床しないことがある	1
自分から起床することがない	0
2) 意志疎通(communication)	
自分から挨拶する, 話しかける	2
挨拶, 呼びかけに対し返答や笑顔がみられる	1
反応がない	0
3) 食事(feeding)	
自分で進んで食べようとする	2
促されると食べようとする	1
食事に関心がない, 全く食べようとしな	0
4) 排泄(on and off toilet)	
いつも自ら便意尿意を伝える, あるいは自分で排便, 排尿を行う	2
時々尿意, 便意を伝える	1
排泄に全く関心がない	0
5) リハビリ, 活動(rehabilitation, activity)	
自らリハビリに向かう, 活動を求める	2
促されて向かう	1
拒否, 無関心	0

除外規定: 意識障害, 高度の臓器障害, 急性疾患(肺炎など発熱)

判定上の注意

- 1) 薬剤の影響(睡眠薬など)を除外。起座できない場合、開眼し覚醒していれば2点
- 2) 失語の合併がある場合、言語以外の表現でよい
- 3) 器質的消化器疾患を除外。麻痺で食事の介護が必要な場合、介助により摂取意欲があれば2点(口まで運んでやった場合も積極的に食べようとするれば2点)
- 4) 失禁の有無は問わない。尿意不明の場合、失禁後にいつも不快を伝えれば2点。
- 5) リハビリでなくとも散歩やレクリエーション、テレビでもよい。寝たきりの場合、受動的理学運動に対する反応で判定する。



高齢者の安全な薬物療法 第27回

監修：山下 雅弘, 葛谷 雅文

薬剤起因性歩行障害

神崎 恒一

高齢者の安全な薬物療法 第27回

監修：秋下 雅弘, 葛谷 雅文

薬剤起因性歩行障害

神崎 恒一

杏林大学医学部高齢医学教授

高齢者は複数の慢性疾患を抱え、訴えも多いため服用薬剤数が多くなりやすい。不用意な鎮静催眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬の使用は転倒を誘発すること、また、消化管運動調整薬の長期連用はパーキンソニズムを誘発することに留

意すべきである。もし、めまい、ふらつき、歩行障害、易転倒性のある患者をみた場合、「お薬手帳」で投薬内容を確認し、薬剤による副作用を念頭に置くべきである。

症例呈示

73歳/女性

主訴：ふらつき、歩行障害、転倒。

生活歴：夫と2人暮らしで家事は本人が行う。

現病歴：高血圧、脂質異常症のためA医院でベザフィブラート(ベザトール®SR)、オルメサルタン(オルメテック®)、ドンペリドン(ナウゼリン®)、酸化マグネシウム、また、69歳時に診断されたうつ病のためB医院(精神科クリニック)にてアモキサピン(アモキサン®：三環系抗うつ薬)、フルボキサミン(デプロメール®：抗うつ薬(SSRI))、トラゾドン(レスリン®：抗うつ薬)、ピペリデン(アキネトン®：抗コリン薬)、エチゾラム(デパス®：抗不安薬)、プロチゾラム(レンドルミン®：睡眠薬)の処方を受けていた。特に、抗うつ薬の服用開始後、動作緩慢、脱力、右手の震えが生じ、72歳のときからふらつき、前傾歩行、突進歩行、転倒するようになった。これに対してB医院でアモキサピンの増量を行ったところ、ふらつきが増悪したため、娘に付き添われて当院外来を受診した。

身体所見：異常所見として寡動、仮面用顔貌、口唇の不随意運動、右上肢の振戦を認めた。

検査所見：肝、腎、甲状腺機能を含めて血液検査所見上特記すべき異常なし。頭部CT異常なし。

臨床経過：抗うつ薬、抗不安薬によるふらつき、歩行障害とドンペリドンによる薬剤性パーキンソニズムと考え、順次薬剤を減量・中止した(図1)。これにより、ふらつき、歩行障害は顕著に改善し、また、パーキンソン徴候(寡動、仮面用顔貌、不随意運動)もほぼ消失、意欲の向上がみられ、初診から7カ月後に終診とし、かかりつけ医(A医院)のみに通院することになった。

解説

本症例では、SSRI以外の抗うつ薬であるア

モキサピン、トラゾドン、ならびに抗不安薬エチゾラムを減量・中止し、また薬剤性パーキンソニズムの原因になっていると考えられるドン

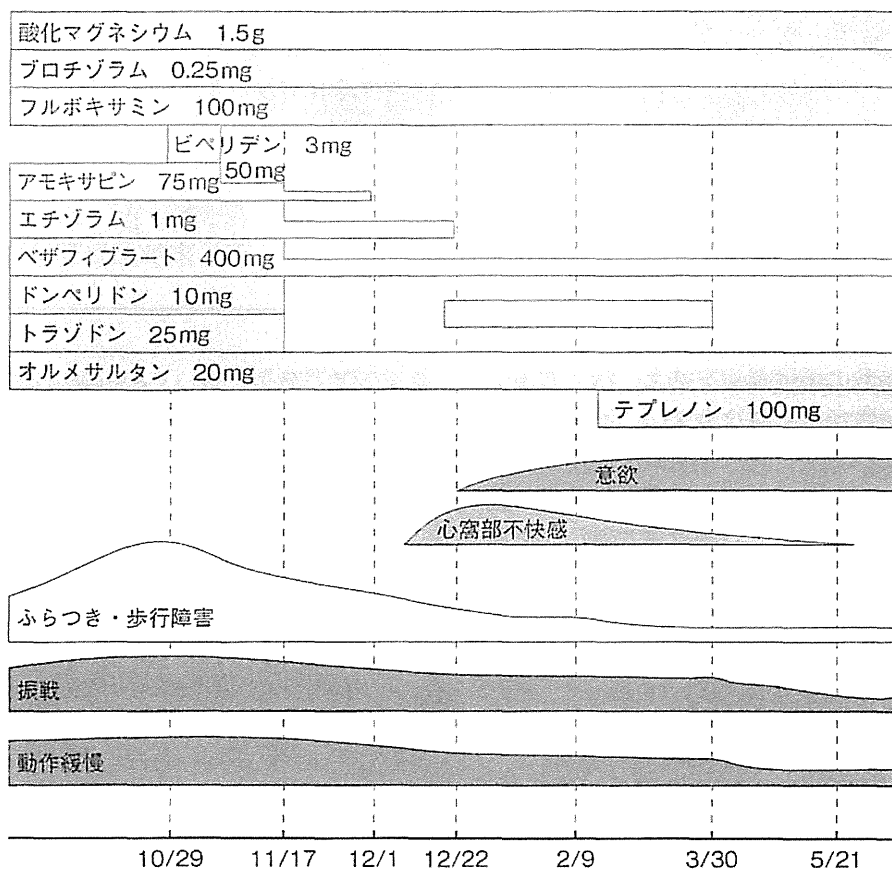


図1 症例の経過

ペリドンを中止したことが効を奏したと考えられる。なお、薬剤の減量・中止は症状の推移をみながら慎重に行うべきであり、患者ならびに家族に対してくれぐれも自己判断で中止しないよう説明する必要がある。

□ 薬剤によるふらつき, 転倒 □

転倒を起こしやすい主な薬剤を表1に示す。これらの薬剤が転倒を起こすのは、鎮静作用、眠気、注意力低下、筋弛緩作用、起立性低血圧、錐体外路症状などが関係している。眠気、ふらつき、注意力の低下など意識や平衡覚を低下させる薬剤として、ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系の鎮静睡眠薬が代表的である。加えて、これらの薬剤は筋弛緩作用をもつものが多く、下肢の脱力とともに転倒を誘発す

る危険がある。また、鎮静睡眠薬、抗うつ薬、抗パーキンソン薬、 β 遮断薬、 H_2 ブロッカーはせん妄を起こすことによって転倒を誘発する危険がある。起立性低血圧は自律神経による血圧調節がうまくいかないために起こり、高齢者に多く認められる。降圧薬は一般に低血圧を起こす危険があるが、特に α 遮断薬と利尿薬(脱水を起こしやすいため)の使用の際には注意が必要である。

高齢者は不眠を訴えることが多く、睡眠薬を使用する機会が多いが、夜間トイレに行く際に覚醒不良のため転倒する危険がある。これを防ぐために、服用前にトイレを済ませておくこと、トイレへの動線を明るくすること、つっかけ式のスリッパを使わないことなど具体的な生活指導を行う必要がある。使用薬剤としては半減期が短く、筋弛緩作用の弱いゾピクロン(アモバ

表1 転倒を起こしやすい薬物

系統	代表的薬剤(商品名)
鎮静催眠薬	
ベンゾジアゼピン系	トリアゾラム(ハルシオン [®]), プロチゾラム(レンドルミン [®]), エスタゾラム(ユーロジン [®]), ニトラゼパム(ベンザリン [®]), ジアゼパム(セルシン [®]), ロラゼパム(ワイパックス [®]), エチゾラム(デパス [®])
非ベンゾジアゼピン系	ペントバルビタール(ラボナ [®]), バルビタール(バルビタール), 合剤(ベゲタミン [®])
抗うつ薬	
三環系	アミトリプチン(トリプタノール), イミプラミン(トフラニール [®]), クロミプラミン(アナフラニール [®])
そのほか	マプロチリン(ルジオミール [®])
抗精神病薬	
フェノチアジン系	クロルプロマジン(コントミン [®] , ウィンタミン [®])
ブチロフェノン系	ハロペリドール(セレネース [®] , リントン [®])
ベンズアミド系	スルピリド(ドグマチール [®] , アビリット [®])
利尿薬, そのほかの降圧薬	フロセミド(ラシックス [®]), ドキサゾシン(カルデナリン [®])
抗ヒスタミン薬	ジフェンヒドラミン(レスタミン), d-クロルフェニラミン(ポララミン [®])
抗てんかん薬	クロバザム(マイスタン [®]), フェノバルビタール(フェノバル [®])

表2 パーキンソン徴候を起こす可能性のある薬物

系統	代表的薬剤(商品名)
定型抗精神病薬	
フェノチアジン系	レボメプロマジン(ヒルナミン [®] , レボトミン [®]), クロルプロマジン(コントミン [®] , ウィンタミン [®])など
ブチロフェノン系	ハロペリドール(セレネース [®] , リントン [®]), チミペロン(トロペロン [®]), プロムペリドール(インプロメン [®])など
ベンズアミド系	スルピリド(ドグマチール [®] , アビリット [®]), チアプリド(グラマリール [®]), スルトプリド(バルネチール [®])
消化管運動調整薬	
ドパミン受容体拮抗薬	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 [®]), スルピリド(ドグマチール [®] , アビリット [®])

ン[®]、ゾルピデム(マイスリー[®])、リルマザホン(リスミー[®])、クアゼパム(ドラル[®])、プロチゾラム(レンドルミン[®])などが使いやすいようである。

薬剤性パーキンソニズム

一部の薬剤でパーキンソン徴候(動作緩慢、仮面様顔貌、振戦、ふらつき、小刻み歩行、すくみ足)が出現することがあり、特にふらつき

や小刻み歩行、すくみ足を起こすために転倒しやすくなる。誘発頻度の高い薬剤を表2に示す。多くの定型抗精神病薬は抗ドパミン作用があるため、パーキンソン徴候を起こす可能性がある。このような場合、非定型抗精神病薬であるリスベリドン、クエチアピン、オランザピンなどのセロトニン・ドパミンアンタゴニストへの変更を検討すべきである。そのほか、定型抗精神病薬は遅発性ジスキネジア(口唇や舌の不随意運動や四肢の粗大な振戦)、アカシジア(静座不

薬剤起因性歩行障害のポイント

- 転倒を起こしやすい薬剤に関する知識をもっておく必要がある。
- 「お薬手帳」をみて、多院からの投薬内容を含めて薬剤の服用状況を確認する。
- パーキンソニズムを起こしやすい薬剤を知っておく必要がある。
- めまい、ふらつき、歩行障害、易転倒性がみられたら、薬剤による副作用の可能性を念頭に置く。

能)などの錐体外路徴候を起こすこともある。薬剤によるパーキンソン徴候は一般に薬剤を中止することで消失するが、気づかずに、もしくはやむを得ないとの判断で長期連用すると、薬剤を中止しても症状が完全には消失しないこともあるので注意が必要である。

神病薬の使用は転倒を誘発しやすいこと、消化管運動調整薬は長期連用によりパーキンソン徴候を誘発しやすいことに留意すべきである。「お薬手帳」をみて他院からの投薬内容も確認し、投薬の重複がないよう注意すべきである。もし、めまい、ふらつき、歩行障害、易転倒性が生じた場合、まず薬剤による副作用を念頭に置く必要がある。

□————— おわりに —————□

高齢者は複数の慢性疾患を抱え、愁訴も多いため服用薬剤数が多くなりやすい。しかも、肝腎機能が低下しているため薬物有害事象が生じやすい¹⁾。特に、鎮静催眠薬、抗うつ薬、抗精

文 献

- 1) 日本老年医学会編：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005。メジカルビュー社、東京、2005。

ORIGINAL ARTICLE: EPIDEMIOLOGY,
CLINICAL PRACTICE AND HEALTH

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 Toba¹¹Department 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: 328–332.

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-ky@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.

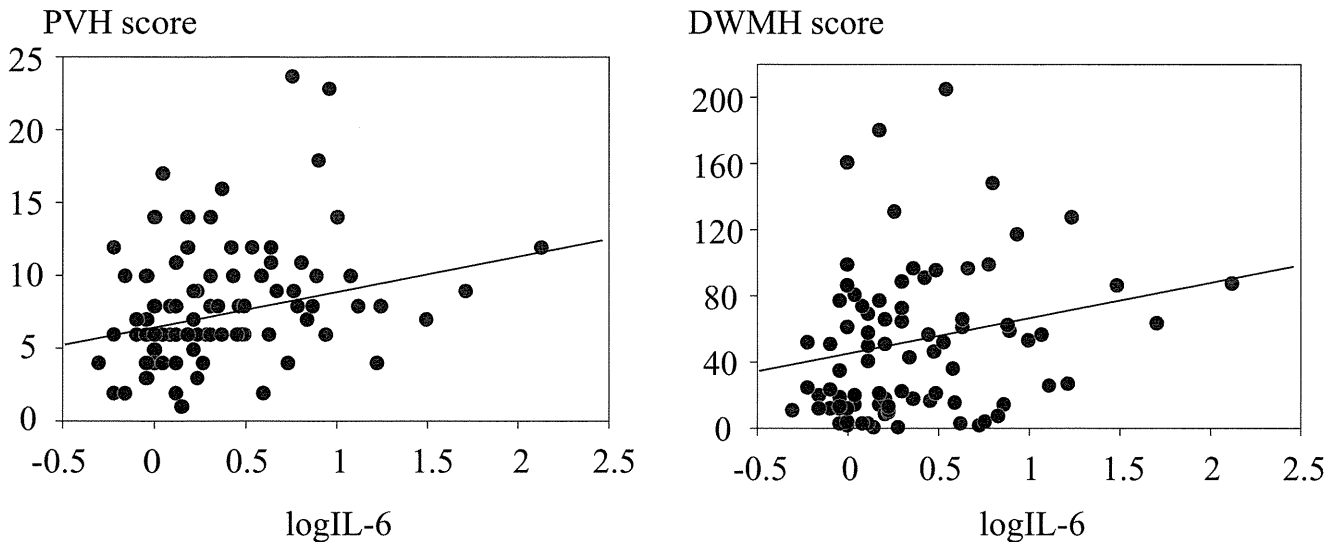


Figure 1 Relations between periventricular hyperintensity (PVH) score and log interleukin (IL)-6 (left panel; $\rho = 0.340$, $P \leq 0.05$, $n = 137$), and deep white matter hyperintensity (DWMH) score and log IL-6 (right panel; $\rho = 0.299$, $P \leq 0.05$, $n = 137$).

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.

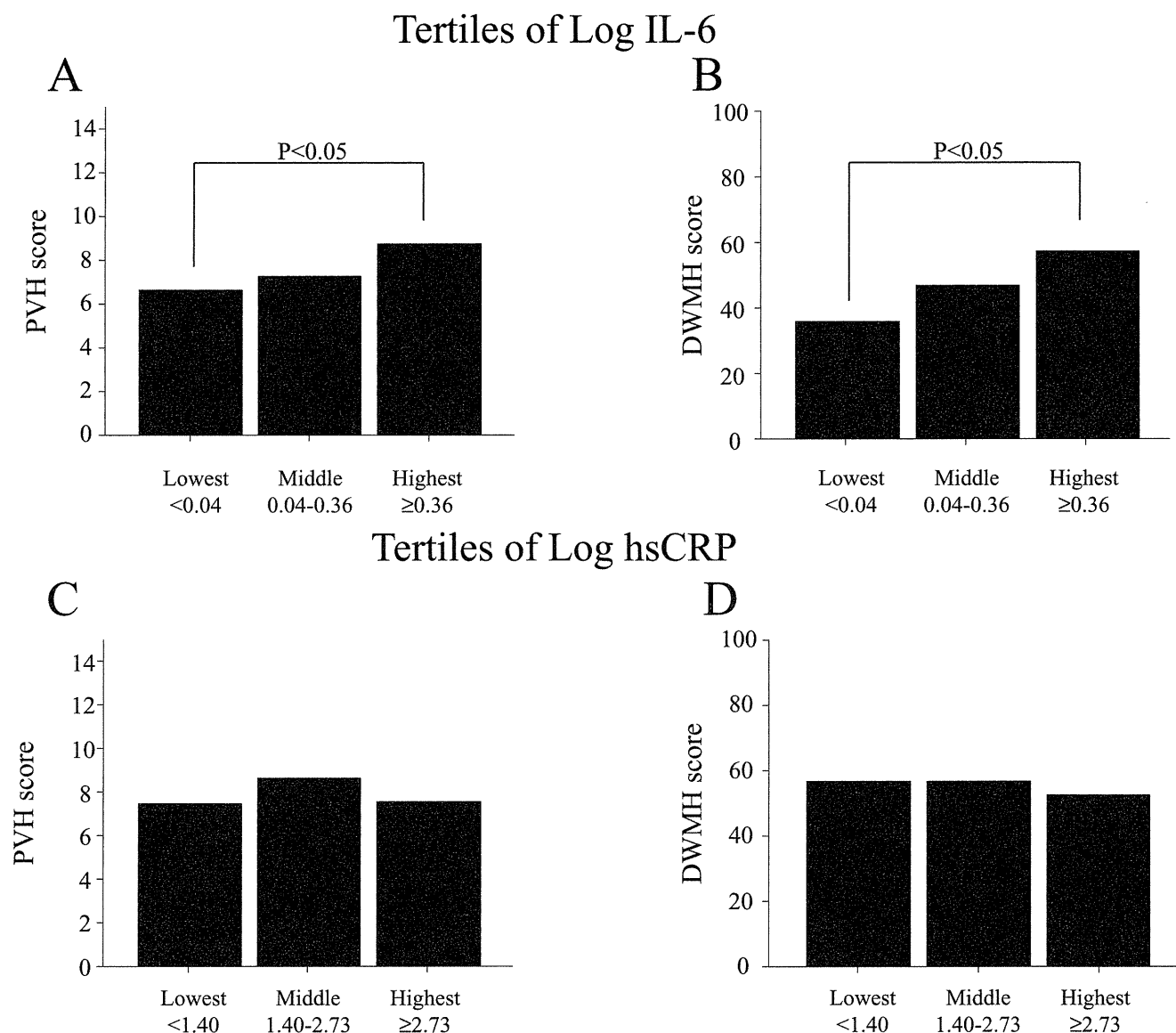


Figure 2 Average of periventricular hyperintensity (PVH) score and deep white matter hyperintensity (DWMH) score by tertile of interleukin (IL)-6 (a,b) and tertile of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) (c,d). Log IL-6 tertile; lowest, <0.04 pg/mL, $n = 55$, 73.4 ± 7.1 years old (y/o); middle, 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, µg/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 Alzheimers Dis Other Dement* 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.

特集 骨粗鬆症診療の最近の進歩

総説

3. 骨粗鬆症と高齢者の虚弱

神崎 恒一

KEY WORD

- 骨折
- ADL
- サルコペニア
- 転倒スコア
- 虚弱

SUMMARY

骨粗鬆症は虚弱の重要な一因であり、椎体骨折、関節の変形とあいまって姿勢変化を生み、歩行障害を来す。さらに転倒を起こしやすく、これによって高齢者の QOL, ADL は低下する。骨粗鬆症以外にもサルコペニアなど虚弱には多くの要因が関わるため、原因を求め、介入することは難しい。しかしながら、そういった中で骨粗鬆症は数少ない介入可能な因子であり、したがってエビデンスに基づく評価・介入を実践することが重要である。

骨粗鬆症に伴う ADL の低下

骨粗鬆症とは骨量の減少と骨質の低下(海綿骨、皮質骨の減少による骨微細構造の劣化)を特徴とし、その結果、骨の脆弱性が増し骨折しやすくなった全身性骨疾患である。ここに転倒などの外力が加わると、軽微な力であっても骨折が生ずる。骨粗鬆症に伴って起こりやすい骨折部位は大腿骨頸部、橈骨遠位端、上腕骨、脊椎(圧迫骨折)である。骨折すると痛みのため、生活の質(QOL)や日常生活活動度(ADL)が低下する(図1)。また、転倒は再発率が高いこともあり、再転倒することへの不安から、外出や生活そのものに対する意欲が損なわれ、これによっても QOL や ADL が低下する。この状態が長く続くと、やがて要介護状態に至る危険が高い。

骨粗鬆症、椎体骨折に伴う姿勢の変化

骨粗鬆症による椎体の変形に圧迫骨折を伴うと後彎が進み、身長が短縮する(図2)。脊椎が後彎すると、立位で重心が後方に移動するため、

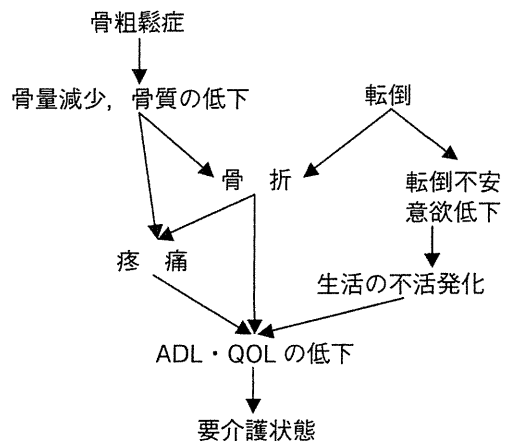
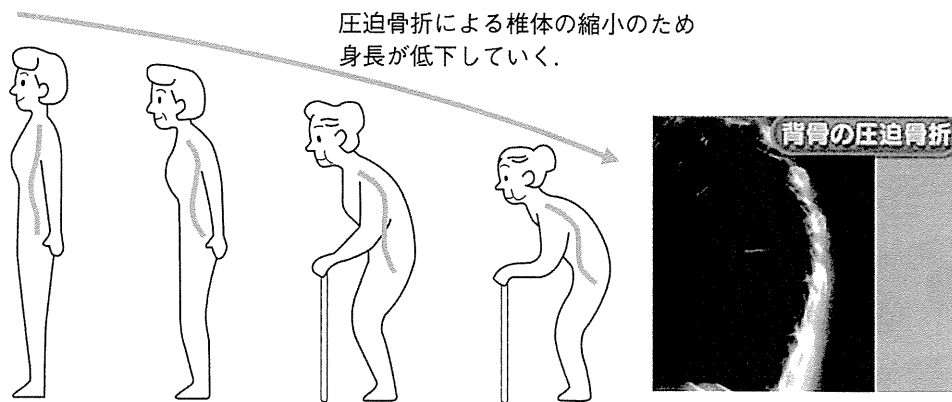


図1 骨粗鬆症と転倒による ADL, QOL の低下

これを補正しようとして膝が前方に偏位する。このような姿勢の変化は歩行に支障を来し、これがもとで運動量が低下し、骨の粗鬆症化が進行する。このような悪循環が進むことで、高齢者の機能障害が進むと考えられる(図3)。われわれは、杏林大学医学部付属病院に通院する高齢患者を対象に、脊椎の後彎角度と転倒の既往との関係について解析した結果、後彎角度が大きいほど、また独自の計測機器を用いて、つま先が上がらない人ほど転倒率が高いことを見出

◎ こうざき こういち(杏林大学医学部高齢医学)



森井浩世：やさしい骨粗鬆症の自己管理, p6, 医療ジャーナル社, 大阪, 2000 より一部改変引用

図2 椎体圧迫骨折による姿勢の変化

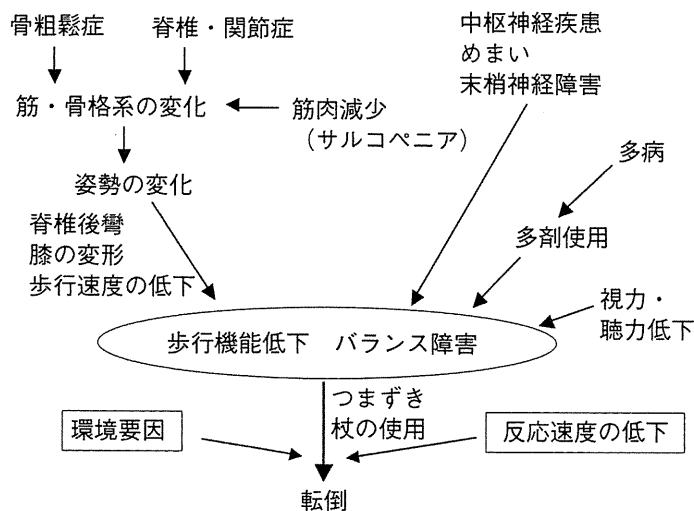


図4

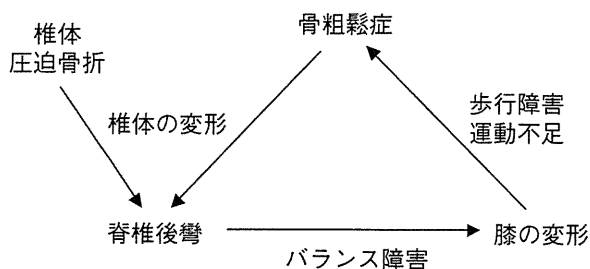


図3 骨粗鬆症に伴う姿勢変化の悪循環

している(未発表データ)。

多要因による歩行障害と転倒

高齢者のQOL, ADLを障害する歩行障害や

転倒には、骨粗鬆症以外に多くの要因が関わる。姿勢の変化をもたらす骨・関節系の変化以外に、①高齢期に多くみられる筋肉減少症(サルコペニア)、バランス保持能や深部感覚の低下、視力、聴力障害、運動速度や姿勢反射の低下などいわゆる加齢に伴う身体の虚弱化、②循環器系要因(起立性低血圧など)、神経系要因(パーキンソン病、認知症などの中枢神経疾患、末梢神経障害、眩暈症など)、脳血管障害後遺症などの身体疾患、③薬物(ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系の鎮静睡眠薬、抗うつ薬、抗パーキンソン病薬、降圧薬、定型・非定型抗精神病薬など)、④屋内の段差や障害物、手すりの有無、履物など環境要因など、要因は多岐に