

1
2
3
4
5 suggested that LF/HF was lower in patients (23). So the mechanism of LF/HF circadian
6 rhythm disturbance is not clear, though its recovery may be important to increase
7 physical function in LTC elderly. Other reasons why LF/HF and physical function did
8 not reveal correlation in LTC elderly might to be effects of stroke, insufficient exposure
9 to daylight and posture at daytime. All subjects were over 75 years old in this study, and
10 there is a possibility that asymptomatic lacunar infarction might be observed. It is also
11 suggested that lacunar infarction disturb autonomic nervous system such as decrease in
12 LF/HF and related value of autonomic nervous system, leading to disappearance of the
13 correlation between physical activity and LF/HF. In addition, exposure to daylight was
14 known to be one of the most powerful rhythmic regulator in environment (49). All
15 subjects in this study spent their time indoor for rehabilitation and care. Moreover, it is
16 known that supine position increases HF and decreases LF/HF (50), and LTC elderly
17 subjects who were at rehabilitation unit or health service facilities might spend more
18 time in bed compared with outpatient controls, leading to low LF/HF and disappearance
19 of the correlation between LF/HF and physical activity in this study.

20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Recent studies revealed that decreased HRV indices including LF, HF and LF/HF were associated with CVD risk factors, and decreased LF was an independent predictor of death in elderly people (29, 30). However, our findings demonstrated that, of all HRV indices, only LF/HF was associated with mortality. This result is supported by a previous study in which, of HRV indices, LF/HF was associated with both frailty and mortality (9). The major difference between our and other studies is whether the subjects included frail, LTC elderly or not. All subjects were LTC elderly in our study and WHAS-I, which was reported by Varadhan et al and included one-third frail elderly, whereas in other studies the subjects were community-dwelling elderly with intact activities of daily living (ADL) and they did not consider physical function (14, 30, 31). These results suggest that the significance of LF/HF might differ between LTC elderly and elderly with intact ADL and physical function.

There is a discrepancy in the results derived from studies of LTC elderly and studies of elderly with intact physical function regarding the sympathetic nervous activity. Exercise activates the sympathetic nervous system, leading to an increase in blood pressure, muscle blood flow, and muscle strength by inducing muscle protein synthesis (32-35), suggesting that low sympathetic nervous activity is related to not only physical dysfunction but also inability to maintain muscle strength, leading to a

1
2
3
4
5 worse outcome in LTC elderly. Appropriate activation of the sympathetic nervous
6 system may prevent muscle wasting and improve overall mortality in LTC elderly.
7

8
9 Activation of the sympathetic nervous system has been applied to aging or
10 sarcopenic model rats. The β 2-adrenergic agonists, clenbuterol and formoterol,
11 improved muscle mass and muscle strength and prevented muscle aging in aging, disuse
12 and sarcopenia (36-42) model rats. In contrast, inhibition of sympathetic nervous
13 activity with β -blockers was associated with a worse outcome in elderly people (43).
14 These findings also suggest the importance of preventing a sympathetic nervous activity
15 decline in LTC elderly.
16

17
18
19
20 There are several study limitations. First, this was an observational study, and
21 cannot provide direct evidence of causality. So it will be necessary to carry out
22 randomized controlled trials to reveal whether high sympathetic nervous activity leads
23 to a good outcome or not. Second, excessive sympathetic nervous activity is associated
24 with cardiovascular risk factors such as hypertension, left ventricular myocardial
25 hypertrophy and old cerebrovascular disease (44, 45). In addition, the number of control
26 subject was relatively small in this study. Based on these results, it might be hard to
27 mention about general application of the findings to oldest old subjects. However, some
28 studies, particularly in the elderly, showed that decreased sympathetic nervous activity
29 was associated with a worse outcome (9). In addition to low physical activity, poor
30 handgrip strength and frailty are known to be important risk factors predicting death in
31 elderly people (2, 46-48), and few reports have focused on LTC elderly. So this study
32 has the possibility of providing evidence to improve physical function and mortality in
33 LTC elderly by means of maintaining or increasing LF/HF.
34
35

36
37
38
39 In summary, our study demonstrated that LF/HF is a factor that distinguishes
40 LTC elderly from elderly controls independent of physical function. In addition, the
41 circadian rhythm of LF/HF was lost in LTC elderly. Moreover, low LF/HF was
42 associated with high mortality. For LTC elderly aged 75 years or over, LF/HF may be a
43 predictive biomarker of physical function and mortality.
44
45

46
47
48
49 **Disclosure Statement:** There is no financial support or relationship that might pose
50 conflicts of interest.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

REFERENCES

1. Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare. Changes in the number of people certified for long-term care/support need [cited 23 August 2011.] Available from: <http://www.mhlw.go.jp/english/wp/wp-hw3/dl/10-06.pdf>.
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol* 2001; 56: M146-156.
3. Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare. Welfare policy for the elderly with a focus on long-term care insurance system. [cited 23 August 2011.] Available from: <http://www.mhlw.go.jp/english/wp/policy/dl/04.pdf>.
4. Camillo CA, Pitta F, Possani HV et al. Heart rate variability and disease characteristics in patients with COPD. *Lung* 2008; 186: 393-401.
5. Muslumanoglu L, Aki S, Turkdogan D, Us O, Akyuz G. Involvement of sympathetic reflex activity in patients with acute and chronic stroke: A comparison with functional motor capacity. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 470-473.
6. Oka H, Morita M, Onouchi K, Yoshioka M, Mochio S, Inoue K. Cardiovascular autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2007; 254: 72-77.
7. Oka H, Yoshioka M, Morita M et al. Reduced cardiac 123I-MIBG uptake reflects cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body disease. *Neurology* 2007; 69: 1460-1465.
8. Heart rate variability. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
9. Varadhan R, Chaves PHM, Lipsitz LA et al. Frailty and impaired cardiac autonomic control: New insights from principal components aggregation of traditional heart rate variability indices. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 682-687.
10. Alter P, Grimm W, Vollrath A, Czerny F, Maisch B. Heart rate variability in patients with cardiac hypertrophy - relation to left ventricular mass and etiology. *Am Heart J* 2006; 151: 829-836.
11. Smilde TDJ, van Veldhuisen DJ, van den Berg MP. Prognostic value of heart rate variability and ventricular arrhythmias during 13-year follow-up in patients with mild to moderate heart failure. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 233-239.

- 1
2
3
4
5
6 12. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain
7 heart rate variability and heart rate: Relations to age and gender over nine decades. *J*
8 *Am Coll Cardiol* 1998; 31: 593-601.
- 9
10
11 13. Greiser KH, Kluttig A, Schumann B et al. Cardiovascular diseases, risk factors and
12 short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study
13 2002-2006. *Eur J Epidemiol* 2009; 24: 123-142.
- 14
15 14. Tsuji H, Venditti Jr FJ, Manders ES et al. Reduced heart rate variability and
16 mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;
17 90: 878-883.
- 18
19 15. Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. The functional independence
20 measure: a tool for rehabilitation. *Adv Clin Rehabil* 1987; 1: 6-18.
- 21
22 16. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*
23 1965; 14: 61-65.
- 24
25 17. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular
26 disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth joint task force of
27 the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease
28 prevention in clinical practice (Constituted by representatives of nine societies and
29 by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-2414.
- 30
31 18. Roach D, Wilson W, Ritchie D, Sheldon R. Dissection of long-range heart rate
32 variability: controlled induction of prognostic measures by activity in the laboratory.
33 *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2271-2277.
- 34
35 19. Spurr GB, Barac-Nieto M, Maksud MG. Functional assessment of nutritional status:
36 heart rate response to submaximal work. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 767-778.
- 37
38 20. David MDR, Martha ERR, Ernesto GR, David MDR, Martha EMDR.
39 Sympathovagal imbalance assessed by heart rate variability correlates with percent
40 body fat and skeletal muscle, independent of body mass index. *Cleve Clin J Med*
41 2011; 78: S91a
- 42
43 21. Niwa F, Kuriyama N, Nakagawa M, Imanishi J. Circadian rhythm of rest activity
44 and autonomic nervous system activity at different stages in Parkinson's disease.
45 *Auton Neurosci* 2011; 165(2): 195-200.
- 46
47 22. Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C et al. Relationship of autonomic
48 imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant
49 hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 22: 10-24.
- 50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3
4
5
6 23. Juha T, Korpelainen KA, Sotaniemi HV et al. Circadian rhythm of heart rate
7 variability is reversibly abolished in ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 2150-2154.
- 8
9 24. Ino-Oka E, Sekino H, Ohtaki Y, Inooka H. Effects of daily physical activity level on
10 the degree of sympathetic tone. *Intern Med* 2009; 48: 19-24.
- 11
12 25. Fortrat JO, de Germain V, Custaud MA. Holter heart rate variability: are we
13 measuring physical activity? *Am J Cardiol* 2010; 106: 448-449.
- 14
15 26. Miyamoto S, Fujita M, Sekiguchi H et al. Effects of posture on cardiac autonomic
16 nervous activity in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;
17 37: 1788-1793.
- 18
19 27. Dütsch M, Burger M, Dörfler C, Schwab S, Hilz MJ. Cardiovascular autonomic
20 function in poststroke patients. *Neurology* 2007; 69: 2249-2255.
- 21
22 28. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Cardiac autonomic derangement
23 and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke* 2004; 35:
24 2094-2098.
- 25
26 29. Stein PK, Brazilay JL, Chaves PH, Domitrovich PP, Gottdiener JS. Heart rate
27 variability and its changes over 5 years in older adults. *Age Aging* 2009; 38:
28 212-218.
- 29
30 30. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R et al. Short-term heart rate variability strongly
31 predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;
32 107: 565-570.
- 33
34 31. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its
35 association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*
36 1987; 59: 256-262.
- 37
38 32. Nakamura T, Mizushima T, Yamamoto M, Kawazu T, Umezu Y, Tajima F. Muscle
39 sympathetic nerve activity during isometric exercise in patients with cerebrovascular
40 accidents. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 436-441.
- 41
42 33. Astrand PO, Cuddy TE, Saltin B, Stenberg J. Cardiac output during submaximal and
43 maximal work. *J Appl Physiol* 1964; 19: 268-274.
- 44
45 34. Koopman R, Ryall JG, Church JE, Lynch S. The role of β -adrenoceptor signaling in
46 skeletal muscle: therapeutic implications for muscle wasting disorders. *Curr Opin*
47 *Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 601-606.
- 48
49 35. Lynch GS, Ryall JG. Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle:
50 implications for muscle wasting and disease. *Physiol Rev* 2008; 88: 729-767.
- 51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
36. Carter WJ, Dang AQ, Faas FH, Lynch ME. Effects of clenbuterol on skeletal muscle mass, body composition, and recovery from surgical stress in senescent rats. *Metabolism* 1991; 40: 855-860.
37. Carter WJ, Lynch ME. Effect of clenbuterol on recovery of muscle mass and carcass protein content following dietary protein depletion in young and old rats. *J Gerontol* 1994; 49: B162-168.
38. Chen KD, Alway SE. Clenbuterol reduces soleus muscle fatigue during disuse in aged rats. *Muscle Nerve* 2001; 24: 211-222.
39. Ryall JG, Plant DR, Gregorevic P, Sillence MN, Lynch GS. Beta 2-agonist administration reverses muscle wasting and improves muscle function in aged rats. *J Physiol* 2004; 555: 175-188.
40. Ricart-Firinga C, Stevens L, Canu MH, Nemirovskaya TL, Mounier Y. Effects of beta(2)-agonist clenbuterol on biochemical and contractile properties of unloaded soleus fibers of rat. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 278: C582-588.
41. Stevens L, Firinga C, Gohlsch B, Bastide B, Mounier Y, Pette D. Effects of unweighting and clenbuterol on myosin light and heavy chains in fast and slow muscles of rat. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: C1558-1563.
42. Ryall JG, Scherzer JD, Lynch GS et al. Attenuation of age-related muscle wasting and weakness in rats after formoterol treatment: Therapeutic implications for sarcopenia. *J Gerontol* 2007; 62A: 813-823.
43. Peters R, Beckett N, Burch L et al. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Age Ageing* 2010; 39: 609-616.
44. Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. *Circulation* 2002; 106:2673-2679.
45. Burns J, Sivananthan MU, Ball SG, Mackintosh AF, Mary DA, Greenwood JP. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 2007; 115: 1999-2005.
46. Stessman J, Rozenberg RH, Cohen A, Mor EE, Jacob JM. Physical activity, function, and longevity among the very old. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1476-1483.

- 1
2
3
4
5
6 47. Rantanen T, Voipato S, Ferrucci L, Heikkinen E, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip
7 strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring
8 the mechanism. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 636-641.
9
10 48. Ling CHY, Taekema D, de Craen AJM, Gussekloo J, Westendorp RGJ, Maier AB.
11 Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus
12 study. *CMAJ* 2010; 182: 429-435.
13
14 49. Appenzeller O, Oribe E. *The Autonomic Nervous System. An Introduction to Basic*
15 *and Clinical Concepts*, 5th edn. UK: Elsevier Science Publishers, 1997.
16
17 50. Huikuri HV, Niemelä MJ, Ojala S, Rantala A, Ikaheimo MJ, Airaksinen KE.
18 Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy
19 subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright
20 posture. *Circulation* 1994; 90: 121-126.
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure legends

Figure 1

* $p < 0.05$, mean \pm SEM, The activity of LF/HF in long-term cared elderly and controls. The RR interval data were measured every 5 minutes, and the graph shows averaged every 3 hours.

Figure 2

Kaplan-Meire survival curves for death according to LF/HF. Mortality was significantly higher for patients with low LF/HF group than for patients with high LF/HF group. Mean follow up period was 8.9 months.

Table 1. Characteristics of long-term cared elderly and healthy elderly controls

| | LTC elderly | controls | p |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| No. of subjects | 105 | 17 | |
| Age, years | 86.5±6.0 (75-100) | 86.3±9.1 (75-103) | 0.311 |
| Sex, male (%) | 29 (27.6) | 6 (35.3) | 0.999 |
| Body mass index | 19.5±3.3 | 22.0±3.5 | 0.009 |
| Cardiovascular risk factors, n (%) | | | |
| Hypertension | 57 (54.3) | 11 (64.7) | 0.590 |
| Diabetes mellitus | 13 (12.4) | 2 (11.8) | 0.999 |
| Hyperlipidemia | 14 (13.3) | 3 (17.6) | 0.921 |
| Chronic heart failure | 12 (11.4) | 1 (5.9) | 0.792 |
| Ischemic heart disease | 15 (14.3) | 1 (5.9) | 0.572 |
| Physical function | | | |
| FIM | 46±26 | 116±24 | <0.001 |
| Barthel index | 30±31 | 92±16 | <0.001 |
| Blood nutritional data | | | |
| Albumin, g/dl | 3.5±0.5 | 3.9±0.3 | <0.001 |
| Hemoglobin, g/dl | 12.0±1.8 | 12.4±2.2 | 0.188 |
| Total cholesterol, mg/dl | 177±40 | 175±34 | 0.892 |
| Heart rate variability indices | | | |
| SDANN | 85.0±34.3 | 112.1±27.2 | 0.001 |
| Heart rate, beat/min | 73.1±12.1 | 71.5±7.4 | 0.878 |
| LF, ms ² | 36.1±25.3 | 42.4±37.5 | 0.274 |
| HF, ms ² | 65.9±56.3 | 60.7±52.3 | 0.813 |
| LF/HF | 0.69±0.27* | 0.87±0.31 | 0.023 |

Values are mean ± standard deviation. FIM, function independent measure; SDANN, standard deviations of the all NN intervals in all 5-minute segments of the entire recording; LF, low frequency; HF, high frequency.

*After adjusted with age, sex, cardiovascular risk factors and FIM, LF/HF were significantly lower in long-term cared elderly than healthy controls (p=0.049).

Table 2. Multiple regression analysis of heart rate variability indices with physical function and blood nutritional data after adjusted age, sex and cardiovascular risk factors.

| | HR | SDANN | LF | HF | LF/HF |
|-------------------|--------|-------|-------|-------|-------|
| FIM | -0.25* | 0.28* | 0.19 | 0.15 | -0.08 |
| Barthel index | -0.27* | 0.29* | 0.08 | 0.04 | 0.00 |
| Body mass index | -0.05 | 0.05 | 0.00 | -0.08 | 0.19 |
| Albumin | -0.21* | 0.25* | 0.05 | -0.02 | 0.11 |
| Hemoglobin | -0.20* | 0.27* | 0.12 | 0.12 | 0.05 |
| Total cholesterol | -0.01 | -0.05 | -0.13 | -0.17 | 0.03 |

* $p < 0.05$, Analyzed in 105 long-term cared elderly. FIM, function independent measure; HR, heart rate; SDANN, standard deviations of the all NN intervals in all 5-minute segments of the entire recording; LF, low frequency; HF, high frequency.

Table 3. Proportional hazards regression analysis of the impact of heart rate variability measure on overall mortality.

| | Hazard Ratio* | 95% Confidence Interval | <i>P</i> |
|---|---------------|-------------------------|----------|
| Unadjusted | | | |
| SDANN, ms | 1.84 | 0.77–4.38 | 0.171 |
| LF, ms ² | 1.61 | 0.59–4.38 | 0.353 |
| HF, ms ² | 2.14 | 0.72–6.34 | 0.169 |
| LF/HF | 4.73 | 1.59–14.06 | 0.005 |
| Age, sex and cardiovascular risk factors adjusted for association with mortality | | | |
| SDANN, ms | 1.53 | 0.60–3.86 | 0.372 |
| LF, ms ² | 1.65 | 0.57–4.78 | 0.357 |
| HF, ms ² | 2.60 | 0.82–8.22 | 0.105 |
| LF/HF | 3.37 | 1.02–11.07 | 0.046 |
| Age, sex, FIM and cardiovascular risk factors adjusted for association with mortality | | | |
| SDANN, ms | 1.19 | 0.44–3.17 | 0.736 |
| LF, ms ² | 1.49 | 0.50–4.41 | 0.475 |
| HF, ms ² | 2.85 | 0.83–9.83 | 0.097 |
| LF/HF | 3.61 | 1.08–12.10 | 0.038 |

Based on 23 deaths among 105 subjects. Mean values of heart rate variability measure are in Table 1. *Hazard ratio of death rates of subjects whose heart rate variability are less than average.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure 1. Circadian rhythm of LF/HF.

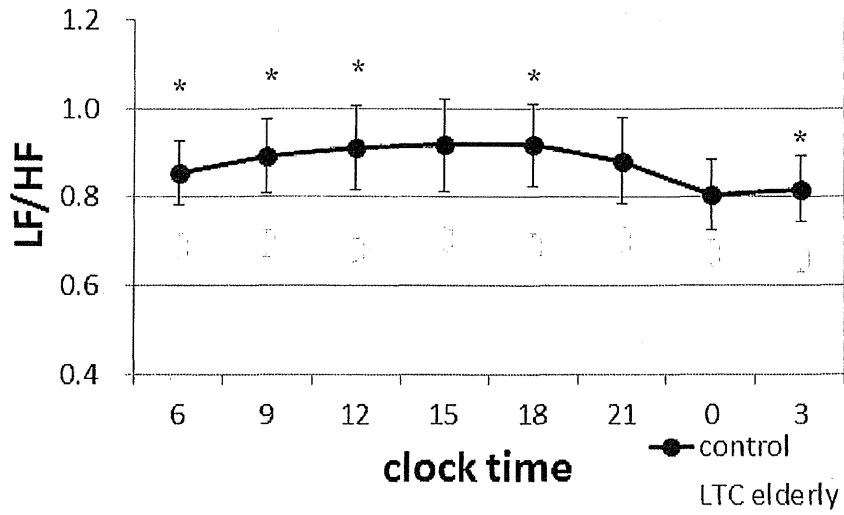
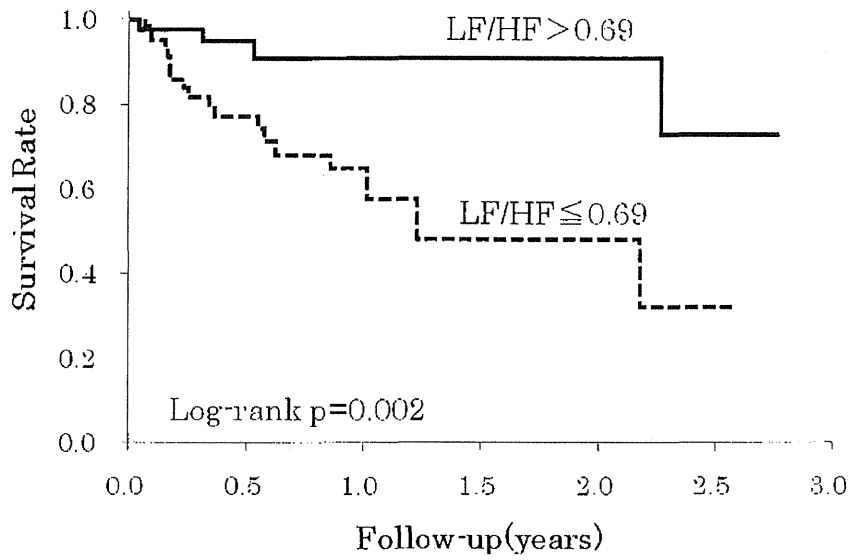


Figure 2. Kaplan-Meire survival curves of LF/HF.



長寿社会における 虚弱 (Frailty) の概念と予防

鳥羽 研二*

要介護の進展を阻止するため、筆者は長年の研究成果を「介護予防ガイドライン」において詳述しており、本稿では、基本的知識として、虚弱の表現型 (Phenotype) は、遺伝的な相違 (Genotype) に環境要因や生活様式が加わって決定されること、加齢性筋肉減少症から、運動機能の低下、代謝の低下、栄養不足を介した悪循環が提唱されているが、脳の役割は独立したものとして連関が明らかではないことについてまとめた。

老化現象と類似した、虚弱のマーカーは臨床的には、老年症候群と重複し、転倒危険因子 (転倒スコア) とも多く重複する。転倒スコアは加齢とともに増加し、女性がより高く、転倒率も高い。骨粗鬆症による姿勢の変化に着目すると、姿勢の変化により起こる足関節背屈角度は転倒率に反比例する。脳に関しては、大脳白質病変の程度は、多くの老年症候群に関連し、これは虚弱のマーカーと多く重複する。姿勢を介した運動機能系の虚弱の進行 (ロコモティブシンドローム) と、脳の老化を介した虚弱の進行の主たる二列は、相互の関連が研究課題であり、重要な老年医学のテーマとして有望である。

Locomotive syndrome and Frailty.

Frail Elderly.

National Center for Geriatrics and Gerontology, Japan.

Kenji Toba

Frailty is a concept born in the mid 1980s, toward which a disease-oriented approach has turned to functional assessment. The domain of frailty contains the weakness of muscle strength, mental problems and social solitude. Fall is a good clinical indicator for the weakness of muscle strength as well as neuro-mental problems.

Two topics in this review are ; ① Sex difference of hip fracture in relation with the sex difference of fall risks. Especially I will focus on the postural changes with osteoporosis as risks for falls. ② Multiple geriatric conditions and brain white matter lesion. These conditions include falls, tripping, urinary frequency, urinary incontinence, body weight loss and swallowing disturbance, which are frequently observed in frail elderly persons.

*国立長寿医療研究センター・病院長 (とば・けんじ)

はじめに

超高齢化社会が到来し、今後 15 年以上、増加する人口は 75 歳以上のみで、680 万人の前虚弱 (Prefrail) が新たに出現する。最大の人口増加率は、85 歳以上の虚弱 (Frail) な人口が 280 万人増加する (図 1)。この病態を正しく捉え、予防、進

展阻止を図ることは極めて重要な緊急テーマであるが、わが国においては、行政主導 (介護予防) が科学的根拠のないまま開始されたため、特定保健指導において指導達成が対象の 1% に満たない自治体が続出するなど、失敗に終わっている。

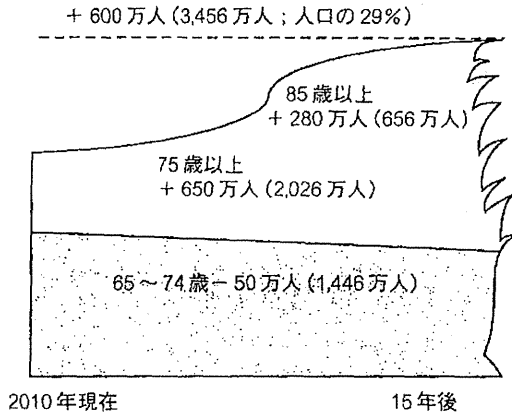


図 1 増加する虚弱高齢者

最大の人口増加率は、85 歳以上の虚弱 (Frail) な人口が 280 万人増加する。

(筆者作成)

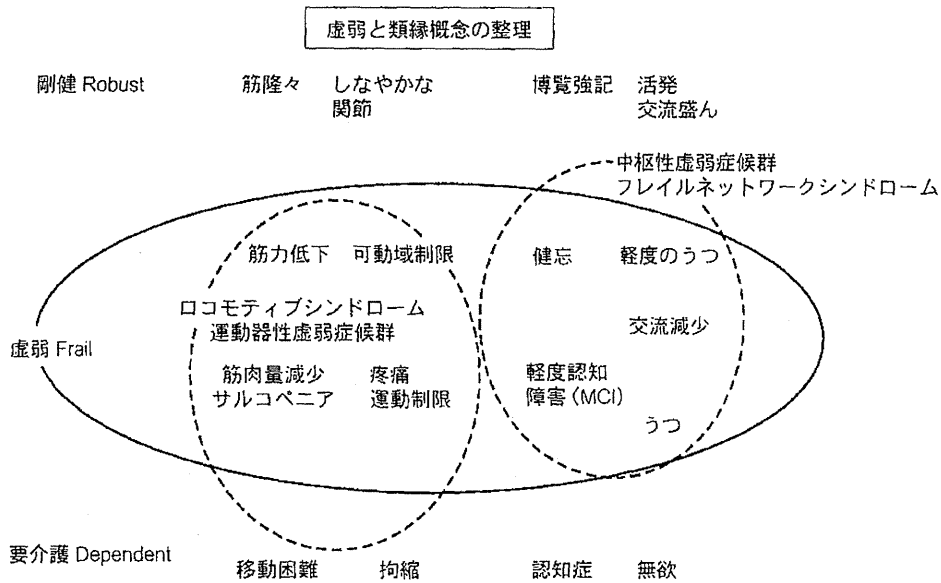


図 2 虚弱と類縁概念の整理

ロコモティブシンドロームは、中核的な虚弱現象に骨・関節系を加えて移動障害、運動器不安定に着目した概念で、運動器性虚弱症候群といってもよい。虚弱のもう一方の重要な因子は、認知機能の低下とうつ・閉じ込めりの精神、神経的要素、いわば中枢性虚弱症候群とも呼ぶべき一群である。(文献 21 より)

虚弱と類似概念

虚弱 (Frailty) という概念は、1980年以降に出現した比較的新しい概念である。それ以前の捉え方は、「慢性疾患に対するケア」という概念が嚆矢である。その後、長期入院や入所者、疾患-障害-能力低下-不利というリハビリテーションの基本的概念の中で、能力低下した対象という捉え方が広まり、介護保険の創設当時まで通常の捉え方であった。並行して虚弱者は、福祉的サービスの受給者であるという考え方も出てきた。さらに、前虚弱者の早期発見というテーマが世界的に重要になってきた¹⁾。サルコペニアは早くから中核的な虚弱現象と捉えられていたが、ロコモティブシンドロームは、これに骨・関節系を加えて移動障害、運動器不安定に着目した概念で、運動器性虚弱症候群といてもよい。

虚弱のもう一方の重要な因子は、認知機能の低下とうつ・閉じこもりの精神、神経的要素である。いわば、中枢性虚弱症候群とも呼ぶべき一群である (図2)。

虚弱の悪化因子 (リスクファクター) の解析

1. 遺伝子要因

一部の研究では、アポリポタンパク質 E4 遺伝子型が虚弱の危険因子と考えられることが確認され、E4 対立遺伝子を持つ高齢女性に、より大きな機能低下が確認された²⁾が、否定的成績もある³⁾。

2. ホルモン、液性因子

高齢患者の虚弱や障害、有害な結果の血清マーカーとして、テストステロン値の低下⁴⁾、DHEA (dehydroepiandrosterone) 値の低下⁵⁾、朝のコルチゾール・DHEA 硫酸塩比の上昇⁶⁾、高感度 CRP (C-reactive protein)、IL (interleukin)-6 上

昇⁷⁾、総コレステロールの減少⁸⁾、血清アルブミン値の低下⁹⁾ など多くの因子が指摘されている。われわれも、テストステロン値や DHEA 値の低下が ADL (activities of daily living) の低下と相関し、また認知機能や意欲とも正の相関を持ち¹⁰⁾、テストステロン補充によって認知機能が改善する成績も得ている¹¹⁾。

これらの指標は、虚弱の指標として単独で提唱されている。しかし、神経、内分泌、栄養、動脈硬化、炎症など多角的視点の中で総合的に捉える必要があるだろう。

3. 疾患要因

寝たきりの原因疾患の年代別解析における、65～74歳の前期高齢者では脳血管障害が最も重要な危険因子である。75～84歳の後期高齢者では、脳血管障害に認知症や転倒・骨折が加わり3大危険因子となる。85歳以上の超高齢者では、衰弱といった「疾患によらない要因」の重要性が急速に増す。

虚弱者の生活自立の時代的变化

基本的日常生活活動 (basic ADL) は、年齢とともに低下するが年々改善し、縦軸に ADL をとり横軸に年齢をとって、折れ線グラフでつないだカーブは、年々矩形化し、生命予後と同様、健康長寿は改善している¹²⁾。どのような活動度がより早期に低下するかについては、移動系では階段昇降、セルフケア系では入浴や排尿で、食事は最後まで保たれる機能である¹³⁾。

前期高齢者では、階段昇降などの筋力アップが課題であり、後期高齢者では、入浴、排泄自立、超高齢者では、嚥下障害などに対する摂食嚥下が、自立要因の年齢別の低下に着目した視点といえる。

DHEA : dehydroepiandrosterone (デヒドロエピアンドロステロン)、CRP : C-reactive protein (C反応性蛋白)
IL : interleukin (インターロイキン)、ADL : activities of daily living (日常生活動作)

虚弱予防, 介入

虚弱予防とは、寝たきりになりやすい群を早期にスクリーニングすることが可能ならば、「ハイリスクグループ=高危険集団」として特定し、早期に介入しようとする考え方である。

この考え方の原点は、生活習慣病におけるハイリスク集団の特定にある。前期高齢者の寝たきり原因の第一位である脳血管障害においては、高血圧、糖尿病などの疾患や、加齢、男性など避けえぬ要因と、日本酒に換算して2合以上の飲酒、喫煙などといったライフスタイルの要因が縦断研究によって明らかにされている。一方認知症では、代表的なアルツハイマー認知症において、ApoE ε4 の遺伝的危険と高血圧が危険因子であることが明らかにされ、栄養学的にも、野菜不足、肉食過多などのライフスタイルの影響も注目を浴びている。しかしながら、健診レベルで調査指導

を行う体制はまだ確立していない。

虚弱に対する最近の包括的アプローチ研究では、複数の生体システムに同時発生して虚弱を引き起こす障害に注目している。

多数の生理的組織が症候的、臨床的機能不全の限界に近づき、複数の系統において予備能力の限界を越えた結果生じる症状または症候群¹⁴⁾ という考え方で、極めて老年症候群に近い考え方である。実際の測定方法としては、運動系機能として、握力、up and 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 MMSE (Mini-Mental State Examination)、バランス機能として片脚立ち試験、栄養状態として BMI (body mass index)、下腿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」¹⁴⁾ 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、虚弱は自立と終末期の中間点と見なす考

表 1 虚弱指標

数々の虚弱検出方法が提唱されている。なかでも、Rolfson の開発した、10 項目を組み入れた「虚弱スケール (Frailty Scale)」では、テストにかかる時間は5分で、内容の有効性は必ず抜けていると言われている。

| 調査項目 | | 著者 | 年 | 文献 |
|-------|---|-------------|------|------|
| 従属変数 | 独立変数 | | | |
| 虚弱 | 認知能力 (時間見当識)、移動能力、感情、栄養 (体重減少) 4 種類以上の薬、入院歴、年齢 (85 歳以上) (1 項目で危険) | Owens | 1994 | (16) |
| 虚弱 | 16 項目 (身体機能 4 項目、栄養 2 項目、認知機能 4 項目、知覚機能 6 項目) (2 分野で問題があれば虚弱) | Strawbridge | 1998 | (17) |
| 入所危険 | Frailty Scale 4 高齢者の移動能力、セルフケア、排泄、認知能力 | Rockwood | 1999 | (18) |
| 介護危険度 | Frailty Scale 10 認知能力 (Clock Drawing)、病院の利用 (昨年入院回数)、主観的健康感、手段的日常生活活動、社会的支援の利用可能度、薬の服用 (5 種類)、栄養 (体重の減少)、抑うつ、失禁、up and go テスト | Rolfson | 2000 | (19) |
| 易転倒者 | Fall Risk Index 過去の転倒歴、歩行、筋力 8 項目、老年症候群 8 項目、環境因子 5 項目 | 鳥羽 | 2003 | (20) |

(文献 21 より改変)

MMSE : Mini-Mental State Examination (簡易認知機能検査), BMI : body mass index (ボディマス指数)

え方で、危険因子として、75歳以上の高齢、ADLおよびIADL (instrumental activity of daily living) 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¹⁹⁾。これも、老年症候群に対する総合的機能評価が虚弱の検出と介入に有効な指摘である。

虚弱の早期発見方法

数々の虚弱検出方法が提唱されている (表1)。

なかでも、Rolfsonの開発した、10項目を組み入れた「虚弱スケール (Frailty Scale)」では、このスケールの目的は、機能低下の危険があり、高

齢者向けサービスへの関与から恩恵を受ける可能性がある高齢者を見つけることであるが、テストにかかる時間は5分で、内容の有効性は必ずばれていると言われている。

虚弱の表現型として、転倒が重要であることは国際的に一致している。われわれは簡易な21項目の「転倒スコア」を作成した (表2)²⁰⁾。

転倒スコアが増えるごとに転倒頻度は増加し、過去の転倒歴以外の21項目で10項目以上に該当すると、翌年の転倒予測に関し、感度、特異度とも70%以上の精度がある。地域住民で、Mat-subayashiらは転倒スコアを調べ、年代別に低下

表2 転倒スコアと陽性頻度

転倒スコアが増えるごとに転倒頻度は増加し、過去の転倒歴以外の21項目で10項目以上に該当すると、翌年の転倒予測に関し、感度、特異度とも70%以上の精度がある。

| | | |
|---|-------|--------------------|
| #) 転倒：解答数 2,439 名で 708 例 転倒例の平均転倒数：4.7±1.0 回/年 (Mean±SE) | 29.0% | |
| 1) つまづくことがある | 56.5% | 歩行機能 筋力 バランス |
| 2) 手摺につかまらずに、階段の上り下りをできない | 50.6% | |
| 3) 歩く速度が遅くなってきた | 65.2% | |
| 4) 横断歩道を青のうちにわたりきれない | 17.0% | |
| 5) 1 km くらい続けて歩けない | 35.8% | |
| 6) 片足で5秒くらい立てない | 38.6% | |
| 7) 杖を使っている | 28.3% | |
| 8) タオルを固く絞れない | 16.8% | |
| 9) めまい、ふらつきがある | 32.4% | 転倒関連 老年症候群 |
| 10) 背中が丸くなってきた | 44.9% | |
| 11) 膝が痛む | 47.3% | |
| 12) 目が見えにくい | 53.1% | |
| 13) 耳が聞こえにくい | 42.5% | |
| 14) 物忘れが気になる | 63.7% | |
| 15) 転ばないかと不安になる | 45.8% | |
| 16) 毎日お薬を5種類以上飲んでいる | 31.2% | |
| 17) 家の中で歩くと暗く感じる | 11.4% | 環境要因 |
| 18) 廊下、居間、玄関に障害物がある | 20.8% | |
| 19) 家の中に段差がある | 69.1% | |
| 20) 階段を使わなくてはならない | 27.7% | |
| 21) 生活上、家の近くの急な坂道を歩く | 33.3% | |

(文献 21 より)

IADL : instrumental activity of daily living (手段的日常生活動作), QOL : quality of life (生活の質)

していくこと、ADL、うつや、QOL (quality of life) との相関が極めて良好で、虚弱の指標としての有用性を示している¹²⁾。

また、最近多くの虚弱因子や転倒率と関連する足関節 Dorsiflex meter を開発したわれわれは、虚弱者に多い、歩行機能異常、転倒、もの忘れ、頻尿などについて、大脳の白質病変との関連を示した。

おわりに

骨に対するビスホスホネート、筋肉に対するビタミンDと並んで、動脈硬化疾患に対する治療法の中で、虚弱予防にも効果がある薬物療法や生活指導が今後の老年医学の大きな課題である。

文 献

- 1) Nourhashemi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, et al : Instrumental activities of daily living as a potential marker of frailty : a study of 7364 community-dwelling elderly women (the EPIDOS study). *J Gerontol Series A Biol Sci Med Sci* 56 : M448-453, 2001.
- 2) Blazer DG, Fillenbaum G, Burchett B : The APOE-E4 allele and the risk of functional decline in a community sample of African Americans and white older adults. *J Gerontol Med Sci* 56A : M785-789, 2001.
- 3) Bader G, Zuliani G, Kostner GM, Fellin R : Apolipoprotein E polymorphism is not associated with longevity or disability in a sample of Italian octo- and nonagenarians. *Gerontology* 44 (5) : 293-299, 1998.
- 4) Morley JE, Kaiser FE, Sih R, et al : Testosterone and frailty. *Clin Geriatr Med* 13 : 685-695, 1997.
- 5) Morrison MF, Katz IR, Parmelee P, et al : Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and psychiatric and laboratory measures of frailty in a residential care population. *Am J Geriatr Psychiatry* 6 : 277-284, 1998.
- 6) Carvalhaes-Neto N, Huayllas MK, Ramos LR, et al : Cortisol, DHEAS and aging : resistance to cortisol suppression in frail institutionalized elderly. *J Endocrinol Invest* 26 (1) : 17-22, 2003.
- 7) Cohen HJ, Pieper CF, Harris T, et al : The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 52 (Special Issue) : M201-208, 1997.
- 8) Ranieri P, Rozzini R, Franzoni S, et al : Serum cholesterol levels as measure of frailty in elderly patients. *Exp Aging Res* 24 : 167-179, 1998.
- 9) Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD : Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA* 272 : 1036-1042, 1994.
- 10) Akishita M, Yamada S, Nishiya H, et al : Testosterone and comprehensive geriatric assessment in frail elderly men. *J Am Geriatr Soc* 51 : 1324-1326, 2003.
- 11) 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。
- 12) Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, et al : Secular improvement in self-care independence of old people living in community Kahoku, Japan. *Lancet* 347 : 60, 1996.
- 13) Campbell AJ, Buchner DM : Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age & Ageing* 26 : 315-318, 1997.
- 14) 鳥羽研二ほか : 「高齢者総合的機能評価ガイドライン」, 厚生科学研究所, 2003.
- 15) Hamerman D : Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med* 130 : 945-950, 1999.
- 16) Owens NJ, Fretwell MD, Willey C, Murphy SS : Distinguishing between the fit and frail elderly, and optimizing pharmacotherapy. *Drugs Aging* 4 (1) : 47-55, 1994.

- 17) Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, et al : Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol Series B Psychol Sci Soc Sci* **53** : S9-16, 1998.
- 18) Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, et al : A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *The Lancet* **353** : 205-206, 1999.
- 19) Rolfson DB, Majumdar SR, Tahir A, Tsuyki RT : Development and validation of a new instrument for frailty. *Clin Invest Med* **23** : 336 (abs), 2000.
- 20) 鳥羽研二, 大河内二郎, 高橋 泰ほか : 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. *老医誌* **42** : 346-352, 2005.
- 21) 鳥羽研二 : ロコモティブシンドロームの予防 1) 虚弱の概念と予防. *Progress in Medicine* **30**(12) : 3061-3065, 2010.