

図10 サルコペニアに対する介入の効果

でもエビデンスとして、表5のような方法によって、ある程度転倒の発生を減らすことができる⁶⁾。このうち、筋力訓練・バランス運動や太極拳はサルコペニアに対する介入手段と考えるとよいだろう。わが国では数少ない無作為割付け比較介入試験の一つとして、鈴木らが独歩可能な地域在住高齢女性(73~90歳)に対して、6カ月間の転倒予防教室と在宅での継続的な運動によって、その後約1.5年間にわたって、転倒の発生を抑えることができたことを報告している(図9)⁷⁾。

筆者らも、長野県の地域在住高齢者に対して3カ月間、専属トレーナーが月2回各30分間運動を指導し、かつ在宅でも続けるよう指示した結果、握力、Up & goテスト、歩幅、柔軟性

に改善が認められること、すなわち、サルコペニアの予防、改善につながる可能性を示す結果を得た(図10)。

おわりに

本稿では、サルコペニアを老年症候群、中でも直接帰結する転倒との関係で考察した。サルコペニアの研究は老年医学研究の柱になるものであり、発生メカニズムの解明のほか、治療・介入によって、歩行機能、転倒をはじめとする老年症候群の発生に対してどれだけ改善・予防効果をもたらすのか、ひいては介護予防、寝たきり予防にどこまで貢献するのか、今後の研究の発展が期待される。

文 献

- 1) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39: 412-423, 2010
- 2) 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

- 集員会・編. メジカルビュー, 東京, 2005, 95-105
- 3) Kikuchi R, Kozaki K, Iwata A, et al : Evaluation of risk of falls in patients at a memory impairment outpatient clinic. *Geriatr Gerontol Int* 9 : 298-303, 2009
 - 4) 鳥羽研二, 大河内二郎, 高橋 泰, 他 : 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* 42 : 346-352, 2005
 - 5) Okochi J, Toba K, Takahashi T, et al : Simple screening test for risk of falls in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 6 : 223-227, 2006
 - 6) 辻 一郎 : 介護予防に対す老年学の役割. *日老医誌* 41 : 281-283, 2004
 - 7) Suzuki T, Kim H, Yoshida H, et al : Randomized controlled trial of exercise intervention for the prevention of falls in community-dwelling elderly Japanese women. *J Bone Miner Metab* 22 : 602-611, 2004

[神崎恒一]

日本臨牀 69 卷 増刊号 10 (2011 年 12 月 20 日発行) 別刷

認知症学 下

—その解明と治療の最新知見—

III. 臨床編

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

神崎恒一

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

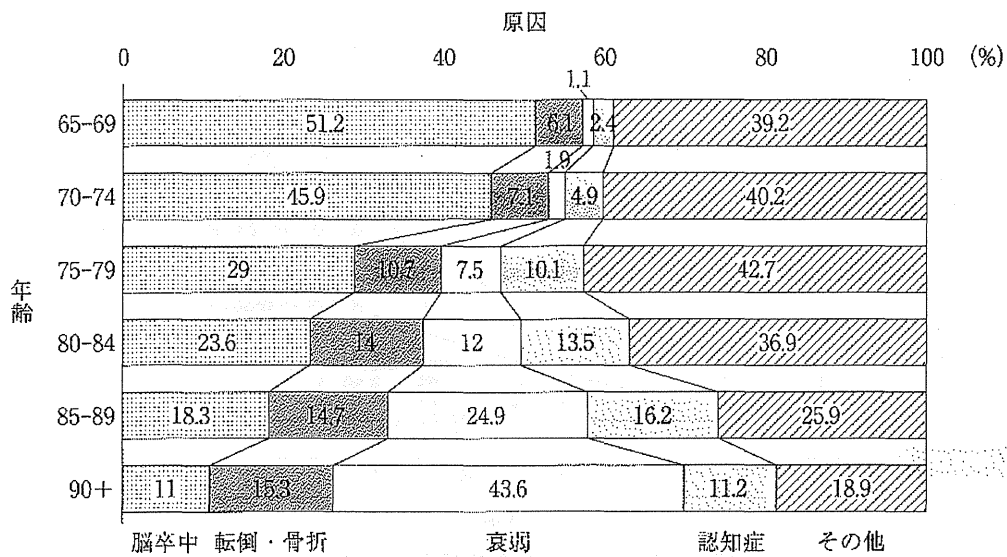


図1 要介護に至る原因疾患
(厚生労働省‘国民生活基礎調査’(2001年)より引用)

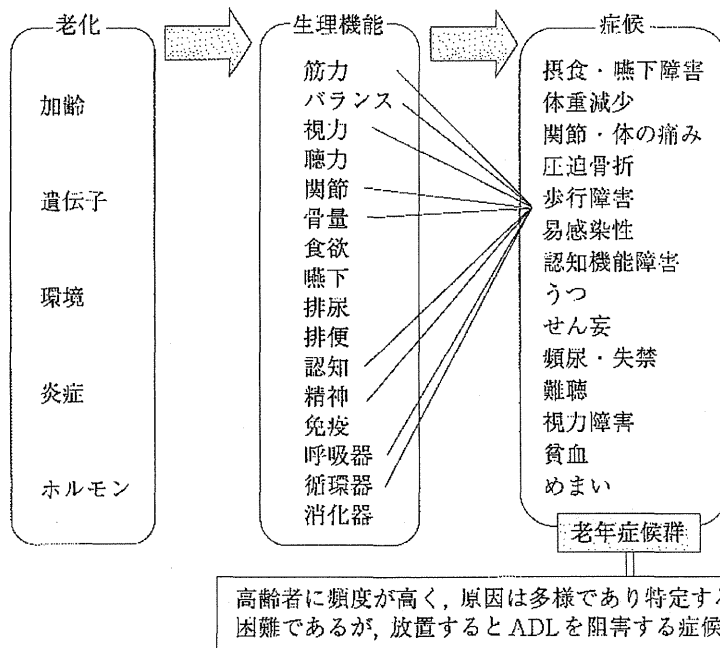


図2 加齢に伴う生理機能の低下と老年症候群の発生

ないかと推察される。ここには、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

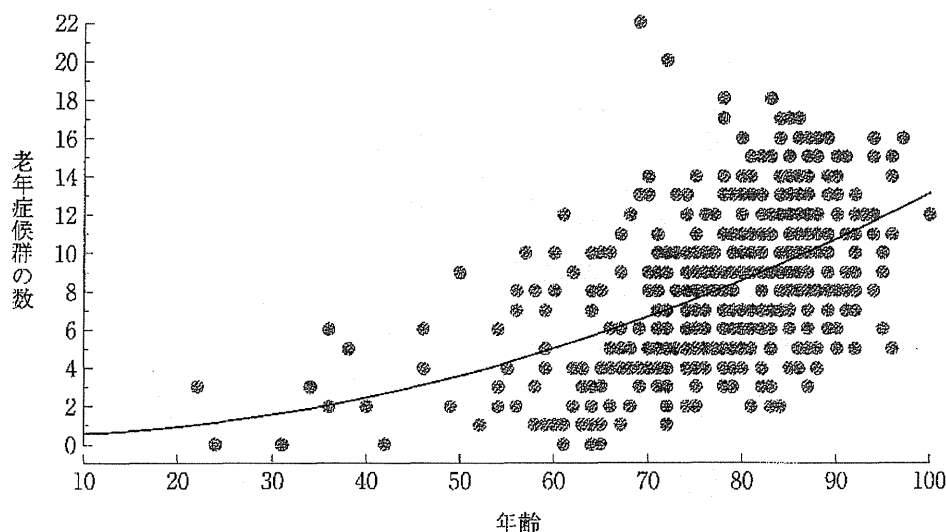
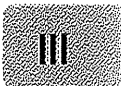


図3 加齢に伴う老年症候群の増加

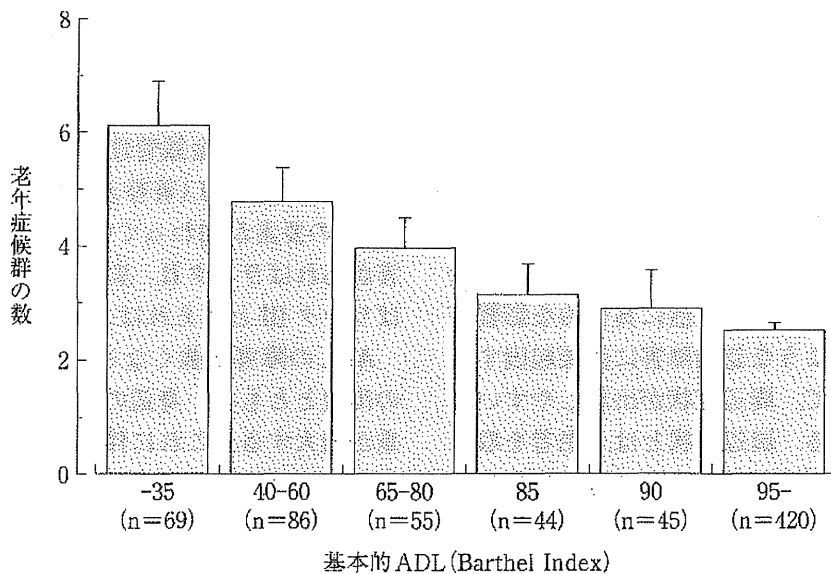


図4 基本的日常生活活動度と老年症候群

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

杏林大学医学部附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、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、ケアマネー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^{1,2)}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³⁾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, 白井樹子: 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か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	毎日が退屈だと思ふことが多いですか	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	自分が無力だなあと思ふことが多いですか	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ふますか	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ふますか	いいえ	はい	
12	生きていても仕方がないと思ふ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ふますか	いいえ	はい	
14	希望がないと思ふことがありますか	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い	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.



Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of elderly in long-term care

Journal:	<i>Geriatrics & Gerontology International</i>
Manuscript ID:	GGI-0365-2012.R1
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	03-Mar-2013
Complete List of Authors:	Shibasaki, Koji Ogawa, Sumito; The University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Department of Geriatric Medicine Yamada, Shizuru Iijima, Katsuya Eto, Masato Kozaki, Koichi Toba, Kenji Akishita, Masahiro Ouchi, Yasuyoshi
Keywords:	Geriatric Medicine < Clinical Medicine
Optional Keywords:	long-term care, mortality, sympathetic nervous system

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

Title: Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of elderly in long-term care

Abbreviated title: Autonomic nervous in long-term care elderly

Authors: Koji Shibasaki MD, PhD¹, Sumito Ogawa MD, PhD¹, Shizuru Yamada MD, PhD², Katsuya Iijima MD, PhD¹, Masato Eto MD, PhD¹, Koichi Kozaki MD, PhD², Kenji Toba MD, PhD³, Masahiro Akishita MD, PhD¹, Yasuyoshi Ouchi MD, PhD¹

Institutions:

1 Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo.

2 Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine.

3 National Center for Geriatrics and Gerontology.

Corresponding author:

Sumito Ogawa MD, PhD

Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo.

7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, JAPAN

Phone; +81-3-5800-8652

Fax; +81-3-5800-6530

E-mail; suogawa-tky@umin.ac.jp.

Abstract

Aim: To investigate the relationship between physical function, mortality and autonomic nervous activity measured by heart rate variability of elderly in long-term care.

Methods: Cross-sectional and longitudinal studies at hospital and health service facilities for elderly in Nagano prefecture, Japan from July 2007 to March 2011. One hundred and five long-term care elderly and 17 control elderly with independent physical function. Functional independence measure and Barthel index were determined as indices of physical function. Twenty-four-hour Holter monitoring was conducted. From RR intervals in the electrocardiogram, heart rate and standard deviations of all NN intervals in all 5-minute segments of the entire recording, power spectral density, low frequency, high frequency and LF/HF were calculated.

Results: FIM score and Barthel index were 46 ± 26 and 30 ± 31 , respectively, in long-term care elderly. FIM and Barthel index were significantly correlated with HR and SDANN after adjustment for age, sex, cardiovascular risk factors and FIM. Furthermore, LF/HF was significantly decreased in long-term care elderly compared with control elderly after adjustment for covariates. In addition, decrease in LF/HF was an independent risk factor for mortality.

Conclusion: Low LF/HF activity was observed in long-term care elderly and was related to an increase of overall mortality.

Keywords: heart rate variability, long-term care, mortality, motor activity, sympathetic nervous system

INTRODUCTION

The number of elderly people who need long-term care (LTC) has been increasing in Japan, and it was reported that there were 4.67 million elderly in LTC in 2008 (1). One of the characteristics of elderly in long-term care is physical and cognitive dysfunction. Physical dysfunction, including slow gait, low handgrip strength, low physical activity, weight loss and exhaustion, are reported to be associated with increased overall mortality (2). In Japan, LTC elderly is defined as those who require assistance with walking, moving, and washing their face, body and mouth, representing functional disability and high mortality (3). Thus, it is important to maintain or increase physical function in LTC elderly.

The underlying causes of physical dysfunction in Japanese LTC elderly include cerebrovascular disease, dementia, fractures, falls, weakness due to aging, and arthritis (3). Recent studies have revealed that these diseases with physical dysfunction are associated with low sympathetic nervous system activity (4-7).

Skin sympathetic reactivity (SSR) reflects sympathetic nervous system activity. Muslumanoglu et al. demonstrated that low SSR was associated with greater severity of paralysis, and depression of sympathetic reflex activity was associated with moderate or severely limited motor function in the chronic phase of ischemic cerebrovascular disease in elderly patients (5). In addition, low plasma norepinephrine and low ^{123}I -MIBG uptake were observed in patients with Lewy body dementia compared with normal healthy subjects (6, 7). RR intervals in the electrocardiogram are utilized to evaluate heart rate variability (HRV), which reflects autonomic nervous system activity (8). In practice, low frequency/high frequency (LF/HF), a marker of sympathovagal balance or sympathetic modulation, showed a positive correlation with respiratory and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease (4). Moreover, decreased LF/HF was related to overall mortality in frail elderly (9).

In addition to measurement of SSR, norepinephrine spillover and ^{123}I -MIBG scintigraphy uptake, heart rate variability (HRV) have been recently used as markers of autonomic nervous function (8). HF was reported to reflect parasympathetic nervous system activity and LF/HF to represent sympathovagal balance or sympathetic modulation. In addition, decreased HRV was associated with cardiovascular disease (CVD) (10), cardiac death (11) and all-cause mortality (9). Whereas HRV is known to

1
2
3
4
5 decrease with the aging process (12, 13), little is known about the relationship between
6 sympathetic nervous activity and mortality in LTC elderly.
7

8
9 In the Framingham heart study, a cohort study in American
10 community-dwelling people, mortality and HRV were investigated in the elderly, and it
11 was not shown that low LF/HF correlated with mortality (14), whereas in a cohort study
12 of frail elderly, low LF/HF was significantly correlated with both frailty and mortality
13 in the Women's Health and Aging Study-I (WHAS-I) (9).
14
15

16
17 Aging attenuates sympathetic nervous modulation (12, 13), and previous
18 studies suggested that low sympathetic nervous activity might be associated with
19 physical and cognitive dysfunction. However, only some of the subjects were frail or
20 LTC elderly (9, 14), and there is little evidence describing the relationship between
21 physical function, mortality and sympathetic nervous activity in LTC elderly. In
22 particular, few studies have focused on the specific characteristics of sympathetic
23 nervous activity in LTC elderly. Therefore, we investigated the relationship between
24 sympathetic nervous activity, measured by HRV, and physical function and mortality in
25 elderly in LTC.
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

METHODS

Study design and participants

This observational study analyzed 105 consecutive elderly persons in LTC aged 75 years or older who were admitted to a rehabilitation unit or a health service facility for elderly that provided rehabilitation. All hospitals and health service facilities were located in Nagano prefecture, Japan. Inclusion criteria were elderly in LTC aged 75 years or older receiving rehabilitation. Exclusion criteria were treatment of acute phase diseases within the last two weeks, arrhythmia, administration of anti-arrhythmia drugs or β -blockers, malignancy, and neurodegenerative diseases other than dementia. As a control of this study, we recruited 17 elderly outpatients with intact activities of daily living (ADL) who were matched for age, sex, and CVD risk factors. The same inclusion and exclusion criteria were adopted in these control subjects. Medical records were reviewed to obtain information of medical history of CVD such as hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, chronic heart failure and ischemic heart disease, which was confirmed by the patients or their family. This study protocol was approved by the institutional review board of the facility. Written informed consent was obtained from all subjects or their families.

Heart rate variability

Ambulatory Holter recording was performed for 24 hours using QR2100 (Fukuda M • E Kogyo, Japan) and processed with HS1000VL (Fukuda M • E Kogyo, Japan). For time domain analysis, the standard deviations of all NN intervals in all 5-minute segments of the entire recording (SDANN) were calculated, and frequent domain analysis was performed with fast Fourier transform. From the power spectral density, low frequency (LF, 0.04~0.15Hz), high frequency (HF, 0.15~0.40Hz), and low frequency/high frequency (LF/HF) were determined.

Anthropometric, physical function and hematologic measures

Height, weight and body mass index (BMI) were measured before Holter monitoring. Functional independence measure (FIM) (15) and Barthel index (16) were determined in order to assess physical function. Venous blood samples were obtained from subjects in the morning after an overnight fast. Blood cell counts and serum levels

1
2
3
4
5 of chemical parameters were determined by a commercial laboratory (Health Science
6 Research Institute, Yokohama, Japan).
7
8
9

10 **Statistical analysis**

11 Data were analyzed using SPSS software (Ver.11.0.1J, SPSS Japan Inc.,
12 Japan). Mann-Whitney U test for continuous variables and χ^2 test for categorical
13 variables were used to compare controls and LTC elderly. Pearson correlation
14 coefficient was calculated and standardized multiple regression analysis of HRV indices
15 was performed with age, sex, FIM, Barthel index, and blood nutritional data as
16 covariates. Multiple regression analysis was used to calculate Cox hazard ratio, with
17 adjustment for age, sex, clinical risk factors and FIM. Kaplan-Meier survival rate was
18 computed for HRV indices.
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

RESULTS

We registered 105 elderly in LTC, and assessed HRV from 24-hour Holter monitoring. The underlying diseases of elderly in LTC for rehabilitation were cerebrovascular disease (n=59, 56.2%), disuse syndrome (n=26, 24.8%), fracture (n=19, 18.1%), and dementia (n=1, 1.0%). The proportions of underlying diseases were similar to those reported in Japanese elderly in LTC (3).

The background data of this study are shown in Table 1. In LTC elderly, mean age was 86.5 ± 6.0 years, blood nutritional data including albumin, hemoglobin and total cholesterol were at the lower limit of the normal range, and physical function represented by FIM and Barthel index was significantly lower (46 ± 26 and 30 ± 31 , respectively) than that in elderly controls (116 ± 24 and 92 ± 16 , respectively). Scores for each FIM item were following, eating; 3.7 ± 2.2 , grooming; 2.6 ± 1.8 , bathing; 1.5 ± 1.1 , upper body dressing; 2.5 ± 1.7 , lower body dressing; 2.2 ± 1.6 , toileting; 2.7 ± 2.0 , bladder management; 2.6 ± 2.1 , bowel management; 2.4 ± 2.0 , bed to chair transfer; 3.0 ± 1.9 , toilet transfer; 2.4 ± 1.7 , shower transfer; 1.5 ± 1.4 , locomotion (ambulatory or wheelchair level); 2.0 ± 1.8 , stairs; 1.2 ± 0.8 , cognitive comprehension; 3.6 ± 2.2 , expression; 3.6 ± 2.2 , social interaction; 3.2 ± 2.2 , problem solving; 2.8 ± 1.9 and memory; 2.8 ± 1.9 . These score indicated that the overall subjects needed moderate care supporting physical and cognitive function. In addition, BMI, albumin, SDANN and LF/HF were significantly decreased in LTC elderly compared with elderly controls. After adjustment for covariance, of all HRV indices, only LF/HF was significantly lower in LTC elderly (Table 1). Data of HRV indices were obtained every 5 minutes, and averaged every three hours to examine the circadian rhythm in both LTC elderly and healthy controls. A significant decrease of LF/HF was observed in the nighttime in healthy controls, whereas there was a loss of circadian rhythm in LTC elderly (Figure 1).

Multiple regression analysis revealed that the associations between heart rate, SDANN and physical function (Barthel index and FIM) were independent of age, sex, and CVD. Moreover, albumin and hemoglobin were also correlated with heart rate and SDANN. In contrast, LF, HF and LF/HF were not significantly correlated with physical function and blood nutritional data (Table 2).

Next, we followed the survival of LTC elderly, and 23 people died among 105 LTC elderly during a mean follow-up period of 8.9 months. The major cause of

1
2
3
4
5 death was pneumonia (n=12). There was no sign of stroke among study subjects, and
6 one subject with acute myocardial infarction was observed during follow-up period.
7
8 Mortality according to HRV indices divided by the average is shown in Table 3. After
9 adjustment for covariates, of all HRV indices, only LF/HF was associated with
10 mortality. Kaplan-Meier survival curves also showed an association between decreased
11 LF/HF and high mortality (Figure 2). In addition to adjusted covariates, BMI, Barthel
12 index and blood nutritional data were not different between the high LF/HF group and
13 low LF/HF group (data not shown).
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