

(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 Furthermore, decreased LF/HF was related to overall mortality in frail older adults.⁹

In addition to measurement of SSR, norepinephrine spillover and ¹²³I-MIBG scintigraphy uptake, HRV has recently been used as a marker 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 death¹¹ and all-cause mortality.⁹ Whereas HRV is known to decrease with the aging process,^{12,13} little is known about the relationship between sympathetic nervous activity and mortality in LTC elderly.

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

Aging attenuates sympathetic nervous modulation,^{12,13} and previous studies suggested that low sympathetic nervous activity might be associated with physical and cognitive dysfunction. However, only some of the subjects were frail or LTC elderly,^{9,14} and there is little evidence describing the relationship between physical function, mortality and sympathetic nervous activity in LTC elderly. In particular, few studies have focused on the specific characteristics of sympathetic nervous activity in LTC elderly. Therefore, we investigated the relationship between sympathetic nervous activity, measured by HRV, and physical function and mortality in older adults in LTC.

Methods

Study design and participants

The present observational study analyzed 105 consecutive older adults in LTC aged 75 years or older who were admitted to a rehabilitation unit or a health service facility for older adults that provided rehabilitation. All hospitals and health service facilities were located in Nagano prefecture, Japan. Inclusion criteria were older adults in LTC aged 75 years or older receiving rehabilitation. Exclusion criteria were treatment of acute phase diseases within the past 2 weeks, arrhythmia, administration of anti-arrhythmia drugs or β -blockers,

malignancy and neurodegenerative diseases other than dementia. As a control for the present 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 used for these control subjects. Medical records were reviewed to obtain information about the 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. The present study protocol was approved by the institutional review board of the facility. Written informed consent was obtained from all participants or their families.

Heart rate variability

Ambulatory Holter recording was carried out for 24 h using QR2100 (Fukuda ME Kogyo, Tokyo, Japan) and processed with HS1000VL (Fukuda ME Kogyo). For time domain analysis, the standard deviations of all NN intervals in all 5-min segments of the entire recording (SDANN) were calculated, and frequent domain analysis was carried out with fast Fourier transform. From the power spectral density, low frequency (LF; 0.04–0.15 Hz), high frequency (HF; 0.15–0.40 Hz) and low frequency/high frequency (LF/HF) were determined.

Anthropometric, physical function and hematological measures

Height, weight and body mass index (BMI) were measured before Holter monitoring. The Functional Independence Measure (FIM)¹⁵ and Barthel Index¹⁶ were determined in order to assess physical function. Venous blood samples were obtained from participants in the morning after an overnight fast. Blood cell counts and serum levels of chemical parameters were determined by a commercial laboratory (Health Science Research Institute, Yokohama, Japan).

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS software version 11.0.1J (SPSS Japan, Tokyo, Japan). Mann–Whitney *U*-test for continuous variables and χ^2 -test for categorical variables were used to compare controls and LTC elderly. Pearson's correlation coefficient was calculated, and standardized multiple regression analysis of HRV indices was carried out with age, sex, FIM, Barthel Index and blood nutritional data as covariates. Multiple regression analysis was used to calculate Cox hazard ratio, with adjustment for age, sex, clinical risk factors and FIM. Kaplan–Meier survival rate was computed for HRV indices.

Table 1 Characteristics of long-term care elderly and healthy elderly controls

	LTC elderly	Controls	<i>P</i>
No. participants	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, <i>n</i> (%)			
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 (b.p.m.)	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. [†]After adjusted for age, sex, cardiovascular risk factors and Function Independent Measure (FIM), low frequency/high frequency (LF/HF) were significantly lower in long-term care elderly than healthy controls (*P* = 0.049). HF, high frequency; LF, low frequency; SDANN, standard deviations of the all NN intervals in all 5-min segments of the entire recording.

Results

We registered 105 elderly in LTC, and assessed HRV from 24-h Holter monitoring. The underlying diseases of older adults 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 older adults in LTC.³

The background data of the present 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 as follow: 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 showed that the overall participants required 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 min, and averaged every 3 h to examine the circadian rhythm in both LTC elderly and healthy controls. A significant decrease of LF/HF was observed in the night-time in healthy controls, whereas there was a loss of circadian rhythm in LTC elderly (Fig. 1).

Multiple regression analysis showed that the associations between heart rate, SDANN and physical function (Barthel Index and FIM) were independent of age, sex, and CVD. Furthermore, 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).

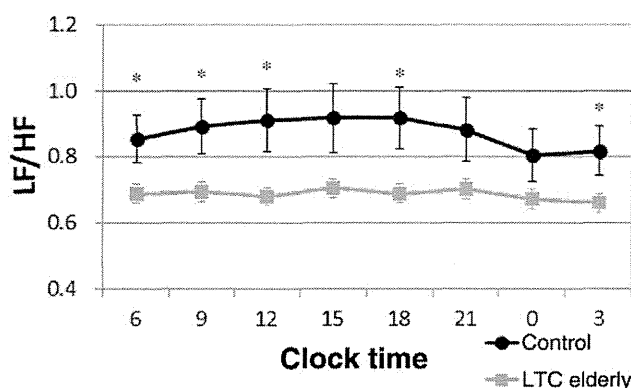


Figure 1 The activity of low frequency/high frequency (LF/HF) in long-term care (LTC) elderly and controls. The RR interval data were measured every 5 min, and averaged every 3 h. * $P < 0.05$, mean \pm SEM,

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 death was pneumonia ($n = 12$). There was no sign of stroke among the study participants, and one participant with acute myocardial infarction was observed during the follow-up period. Mortality according to HRV indices divided by the average is shown in Table 3. After adjustment for covariates, of all HRV indices, only LF/HF was associated with mortality. Kaplan–Meier survival curves also showed an association between decreased LF/HF and high mortality (Fig. 2). In addition to adjusted covariates, BMI, Barthel Index, and blood nutritional data were not different between the high LF/HF group and low LF/HF group (data not shown).

Discussion

In the present study, we investigated the relationship between physical function, mortality and sympathetic nervous activity measured by HRV in Japanese LTC elderly, and it was shown that LF/HF was significantly decreased in LTC elderly after adjustment for age, sex, CVD risk factors and FIM compared with elderly controls. In addition, the circadian rhythm of LF/HF was lost in LTC elderly, and low LF/HF was associated with overall mortality.

In a previous study, low LF/HF was associated with both frailty and mortality in community-dwelling people of whom one-third were frail elderly,⁹ and these associations were consistent with the present data. Additionally, low LF/HF was also shown in LTC elderly, and was independent of physical function.

Elevated heart rate or low SDANN leads to cardiovascular disease and low physical function,^{17,18} and the same relationship was also observed in LTC elderly. Furthermore, low albumin and low hemoglobin were

observed in the high heart rate group, and limited physical function was observed in LTC elderly. These results are supported by a previous report.¹⁹ So it might be possible to improve the physical function of LTC elderly by maintaining their nutritional state. The high LF/HF group has been reported to show high physical function and muscle mass,^{4,20} whereas the present data did not show this association. One of the reasons for this discrepancy is thought to be the effect of aging. Aging generally attenuates LF/HF, and the patients in the present study were older than those in other studies.^{9,14} Another reason might be autonomic nervous system disturbance. In particular, the circadian rhythm of LF/HF was impaired in LTC elderly.

Circadian imbalance of LF/HF has been shown in some disorders, such as Parkinson's disease, type 2 diabetes mellitus (T2DM) and ischemic stroke;^{21–23} and furthermore, physical activity also influences HRV indices.^{24,25} In the present study, LTC elderly with Parkinson's disease were excluded, and CVD risk factors including T2DM were matched between LTC elderly and healthy controls, as stroke and physical activity might affect LF/HF. However, the influence of both conditions on LF/HF is controversial. High physical activity and good posture led to high LF/HF activity,²⁶ whereas it was also suggested that LF/HF was not affected by physical activity.¹³ The effect of LF/HF on stroke is also controversial.^{23,27,28} In ischemic stroke patients, LF/HF was higher than healthy controls in some studies,^{27,28} whereas another study suggested that LF/HF was lower in patients.²³ So the mechanism of LF/HF circadian rhythm disturbance is not clear, though its recovery might be important to increase physical function in LTC elderly. Other reasons why LF/HF and physical function did not show a correlation in LTC elderly might be the effects of stroke, insufficient exposure to daylight and posture at daytime. All participants were aged over 75 years in the present study, and there is a possibility that asymptomatic lacunar infarction might be observed. It has also been suggested that lacunar infarction disturbs the autonomic nervous system, leading to a decrease in LF/HF and the related value of the autonomic nervous system, resulting in a disappearance of the correlation between physical activity and LF/HF. In addition, exposure to daylight was known to be one of the most powerful rhythmic regulators in the environment.²⁹ All participants in the present study spent their time indoors for rehabilitation and care. Furthermore, it is known that the supine position increases HF and decreases LF/HF,³⁰ and LTC elderly participants who were at rehabilitation units or health service facilities might spend more time in bed compared with outpatient controls, leading to low LF/HF and disappearance of the correlation between LF/HF and physical activity in the present study.

Table 2 Multiple regression analysis of heart rate variability indices with physical function and blood nutritional data after adjusted for 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 care elderly. FIM, function independent measure; HF, high frequency; HR, heart rate; LF, low frequency; SDANN, standard deviations of the all NN intervals in all 5-min segments of the entire recording.

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 participants. Mean values of heart rate variability measure are in Table 1. [†]Hazard ratio of death rates of participants whose heart rate variability were less than average. FIM, function independent measure; HF, high frequency; HR, heart rate; LF, low frequency; SDANN, standard deviations of the all NN intervals in all 5-min segments of the entire recording.

Recent studies showed 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.^{31,32} However, the present findings showed 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 the present study and other studies is whether or not the participants included frail LTC elderly. All participants were LTC elderly in the present study and WHAS-I, which was reported by

Varadhan *et al.* and consisted of one-third frail elderly, whereas in other studies the participants were community-dwelling older adults with intact ADL, and they did not consider physical function.^{14,32,33} 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 sympathetic nervous activity. Exercise activates the sympathetic nervous system, leading to an increase in blood pressure, muscle blood

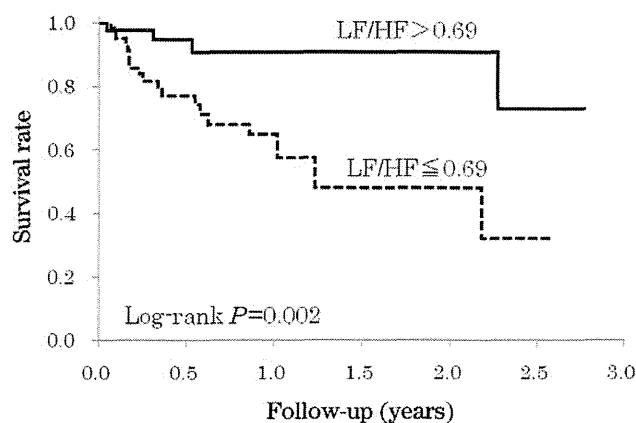


Figure 2 Kaplan–Meyer survival curves for death according to low frequency/high frequency (LF/HF). Mortality was significantly higher for patients with low LF/HF than for patients with high LF/HF. The mean follow-up period was 8.9 months.

flow and muscle strength by inducing muscle protein synthesis,^{34–37} suggesting that low sympathetic nervous activity is related to not only physical dysfunction, but also the inability to maintain muscle strength, leading to a worse outcome in LTC elderly. Appropriate activation of the sympathetic nervous system might prevent muscle wasting and improve overall mortality in LTC elderly.

Activation of the sympathetic nervous system has been applied to aging or sarcopenic model rats. The β 2-adrenergic agonists, clenbuterol and formoterol, improved muscle mass and muscle strength, and prevented muscle aging in aging, disuse and sarcopenia^{38–44} model rats. In contrast, inhibition of sympathetic nervous activity with β -blockers was associated with a worse outcome in older adults.⁴⁵ These findings also suggest the importance of preventing a sympathetic nervous activity decline in LTC elderly.

There were several study limitations. First, this was an observational study, and could not provide direct evidence of causality. So it will be necessary to carry out randomized controlled trials to show whether high sympathetic nervous activity leads to a good outcome or not. Second, excessive sympathetic nervous activity is associated with cardiovascular risk factors, such as hypertension, left ventricular myocardial hypertrophy and old cerebrovascular disease.^{46,47} In addition, the number of control subjects was relatively small in the present study. Based on these results, it might be hard to apply the findings in the present study to the oldest old population in general. However, some studies, particularly in the elderly, showed that decreased sympathetic nervous activity was associated with a worse outcome.⁹ In addition to low physical activity, poor handgrip strength and frailty are known to be important risk factors predicting death older adults,^{2,48–50} and few reports have focused on LTC elderly. Therefore, the

present study has the possibility of providing evidence to improve physical function and mortality in LTC elderly by means of maintaining or increasing LF/HF.

In summary, the present study showed that LF/HF is a factor that distinguishes LTC elderly from elderly controls independent of physical function. In addition, the circadian rhythm of LF/HF was lost in LTC elderly. Furthermore, low LF/HF was associated with high mortality. For LTC elderly aged 75 years or over, LF/HF might be a predictive biomarker of physical function and mortality.

Disclosure statement

There is no financial support or relationship that might pose conflicts of interest.

References

- 1 Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare. Changes in the number of people certified for long-term care/support need. 2008. [Cited 23 Aug 2011.] Available from URL: <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–M156.
- 3 Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare. Welfare policy for the elderly with a focus on long-term care insurance system. 2007. [Cited 23 Aug 2011.] Available from URL: <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 Muslumanoğlu 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.

- 12 Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 593–601.
- 13 Greiser KH, Kluttig A, Schumann B *et al*. Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study 2002–2006. *Eur J Epidemiol* 2009; **24**: 123–142.
- 14 Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES *et al*. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; **90**: 878–883.
- 15 Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. The functional independence measure: a tool for rehabilitation. *Adv Clin Rehabil* 1987; **1**: 6–18.
- 16 Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J* 1965; **14**: 61–65.
- 17 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K *et al*. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: fourth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; **28**: 2375–2414.
- 18 Roach D, Wilson W, Ritchie D, Sheldon R. Dissection of long-range heart rate variability: controlled induction of prognostic measures by activity in the laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 2271–2277.
- 19 Spurr GB, Barac-Nieto M, Maksud MG. Functional assessment of nutritional status: heart rate response to submaximal work. *Am J Clin Nutr* 1979; **32**: 767–778.
- 20 David MDR, Martha ERR, Ernesto GR, David MDR, Martha EMDR. Sympathovagal imbalance assessed by heart rate variability correlates with percent body fat and skeletal muscle, independent of body mass index. *Cleve Clin J Med* 2011; **78**: S91a.
- 21 Niwa F, Kuriyama N, Nakagawa M, Imanishi J. Circadian rhythm of rest activity and autonomic nervous system activity at different stages in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2011; **165**: 195–200.
- 22 Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C *et al*. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol* 2011; **22**: 10–24.
- 23 Juha T, Korpelainen KA, Sotaniemi HV *et al*. Circadian rhythm of heart rate variability is reversibly abolished in ischemic stroke. *Stroke* 1997; **28**: 2150–2154.
- 24 Ino-Oka E, Sekino H, Ohtaki Y, Inooka H. Effects of daily physical activity level on the degree of sympathetic tone. *Intern Med* 2009; **48**: 19–24.
- 25 Fortrat JO, de Germain V, Custaud MA. Holter heart rate variability: are we measuring physical activity? *Am J Cardiol* 2010; **106**: 448–449.
- 26 Miyamoto S, Fujita M, Sekiguchi H *et al*. Effects of posture on cardiac autonomic nervous activity in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1788–1793.
- 27 Dütsch M, Burger M, Dörfler C, Schwab S, Hilz MJ. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients. *Neurology* 2007; **69**: 2249–2255.
- 28 Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke* 2004; **35**: 2094–2098.
- 29 Appenzeller O, Oribe E. *The Autonomic Nervous System. An Introduction to Basic and Clinical Concepts*, 5th edn. Oxford: Elsevier Science Publishers, 1997.
- 30 Huikuri HV, Niemelä MJ, Ojala S, Rantala A, Ikäheimo MJ, Airaksinen KE. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation* 1994; **90**: 121–126.
- 31 Stein PK, Brazilay JI, Chaves PH, Domitrovich PP, Gottdiener JS. Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age Ageing* 2009; **38**: 212–218.
- 32 La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R *et al*. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; **107**: 565–570.
- 33 Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; **59**: 256–262.
- 34 Nakamura T, Mizushima T, Yamamoto M, Kawazu T, Umezu Y, Tajima F. Muscle sympathetic nerve activity during isometric exercise in patients with cerebrovascular accidents. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; **86**: 436–441.
- 35 Astrand PO, Cuddy TE, Saltin B, Stenberg J. Cardiac output during submaximal and maximal work. *J Appl Physiol* 1964; **19**: 268–274.
- 36 Koopman R, Ryall JG, Church JE, Lynch S. The role of β -adrenoceptor signaling in skeletal muscle: therapeutic implications for muscle wasting disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; **12**: 601–606.
- 37 Lynch GS, Ryall JG. Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease. *Physiol Rev* 2008; **88**: 729–767.
- 38 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.
- 39 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–B168.
- 40 Chen KD, Alway SE. Clenbuterol reduces soleus muscle fatigue during disuse in aged rats. *Muscle Nerve* 2001; **24**: 211–222.
- 41 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.
- 42 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–C588.
- 43 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–C1563.
- 44 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.
- 45 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.
- 46 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.

- 47 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.
- 48 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.
- 49 Rantanen T, Voipato S, Ferrucci L, Heikkinen E, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J Am Geriatr Soc* 2003; **51**: 636–641.
- 50 Ling CHY, Taekema D, de Craen AJM, Gussekloo J, Westendorp RGJ, Maier AB. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study. *CMAJ* 2010; **182**: 429–435.

サルコペニアのスクリーニング法

Screening for sarcopenia



石井伸弥(写真) 飯島勝矢

Shinya Ishii¹ and Katsuya Iijima^{1,2}

東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座¹, 高齢社会総合研究機構²

◎サルコペニアは高齢者において高い有病率が報告されている一方、要介護状態、QOL低下、死亡などの危険性との関連も指摘されている。したがって、サルコペニアに対する介入は介護予防の一環として重要な位置づけを占め得ると考えられる。要介護状態に陥る前の一次介護予防を可能にするため、早期発見のためのスクリーニング検査が必要である。今回著者らは、千葉県柏市における自立高齢地域住民1,971名を対象として、EWGSOP コンセンサスに基づいて診断したサルコペニアに対するスクリーニング法を開発した。このスクリーニング法は年齢、下腿周囲長、握力を用いるもので、男女ともに高い精度をもつことが示された。このスクリーニングモデルの有効性を確認するためにはさらなる研究が必要であるが、容易に得られる変数を用いて高い精度でサルコペニアをスクリーニングできることが示されたのは、今後のスクリーニング法開発において重要な知見である。



Key word : サルコペニアスクリーニング法, 介護予防, 柏研究, EWGSOPコンセンサス

● サルコペニアスクリーニング法の意義

サルコペニアの頻度は、サルコペニアの定義、用いた測定方法とそのcut-off値、対象集団などによって大きく異なる。中高年地域住民2,419名(男性1,200名,女性1,219名)を対象とした“国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)”では、二重エネルギーX線吸収法(DXA)を用いた筋肉量に基づいて、40歳以上男性の25.0%、女性の24.2%がサルコペニアであるとしている¹⁾。大都市近郊で行われた高齢地域住民1,158名(男性364名,女性794名)を対象とした横断研究では、The European Working Group on Sarcopenia in Older People(EWGSOP)の提唱した基準²⁾を用いて生体インピーダンス(BIA)法による筋肉量、握力による筋力、歩行速度による身体能力によってサルコペニアを判定し、65歳以上男性の11.3%、女性の10.7%がサルコペニアであるとしている³⁾。このように用いた手法、定義、および対象集団によってサルコペニアの有病率は異なっているが、日本および海外

のデータでは高齢者においておおよそ10~20%程度の有病率を報告しており、サルコペニアの有病率が高齢者において高いことをうかがわせる。

また、サルコペニアは進行することで虚弱や身体的自立の喪失、要介護状態につながり、ひいてはQOL低下、死亡などの危険性に関連していることが指摘されている²⁾。しかしその一方で、サルコペニアを治癒または進行を遅らせるための介入研究が精力的に行われており、運動と栄養療法を組み合わせた介入が有効であることが示されつつある⁴⁾。将来要介護状態に進む危険性の高いサルコペニア患者が高齢者に多いことから、サルコペニアに対する介入は介護予防の一環として重要な位置づけを占めうると考えられる。

サルコペニアに対する介入としては、高齢者が要介護状態に陥る前に一次介護予防として行われるのが望ましい。すべての高齢者を対象として介入を行う医学的資源がない以上、要介護状態に陥る危険性が高いサルコペニア患者をすこしでも早く同定して介入を行う必要がある。しかし、サル

コペニアそのものは無症状であるうえ、身体機能低下も軽度にとどまる段階においてはサルコペニア患者がサルコペニアのために自発的に医療機関を受診するとは考えにくい。これは骨密度が低下し、骨折の危険性が高まった骨粗鬆症患者にみられる状況と同様である。こうした状況においてはある一定の基準(例:65歳以上の女性)を満たした者を対象として、感度に優れ、かつ簡便なスクリーニング検査を行い、そこで陽性と判定された者を専門機関に紹介して精査・加療を行うというアプローチが有効であると考えられる。

● サルコペニアに対するアプローチ

サルコペニアとは加齢に伴う筋力と筋肉量の低下を指す疾患概念であるが、その定義についてはまだ確定したものはなく、まだ診断基準も流動的である。サルコペニアの概念が提唱された初期においては筋肉量が重要視される傾向が強かったが、近年、筋肉量だけでなく筋力や身体活動の要素もまた重要であることが指摘されてきた。こうした背景を受けて、2010年にはEWGSOPによるコンセンサスが発表され、サルコペニアの定義や診断基準に関して提唱がなされた。EWGSOPではサルコペニアは進行性および全身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群と定義され、診断基準も筋肉量、筋力、身体能力の三要素から構成された²⁾。つまり筋肉量の減少は必須条件とされ、それに筋力の減少または身体能力低下のどちらかが加われば、サルコペニアと診断されるようになった。ここで、EWGSOPコンセンサスでは臨床診療において筋肉量を評価するためにBIAまたはDXA法、筋力を評価するために握力、身体能力を評価するために簡易身体能力バッテリー通常歩行速度、Timed get-up-and-goテストのいずれかを施行することを推奨している。しかし、これらの測定には特殊な医療機器やある程度の広さの検査室が必要であったり、正確な測定のために訓練が必要であったりするため、スクリーニング検査として大規模に行うには困難が伴うと考えられる。

● サルコペニアスクリーニングの試み

サルコペニアに対するスクリーニング法としてこれまでに試みられた方法はすべて筋肉量を推定するものであり、筋肉量、筋力、身体能力に基づいて判定したサルコペニアのスクリーニング法は開発されていなかった⁵⁻⁷⁾。

ここで著者らが開発したサルコペニアスクリーニング法を紹介する⁸⁾。著者らは、平成24年(2012)から無作為抽出された65歳以上の介護を要しない自立高齢地域住民を対象とした“虚弱・サルコペニアモデルを踏まえた高齢者食生活支援の枠組みと包括的介護予防プログラムの考案および検証を目的とした調査研究”を千葉県柏市において行っており、初年度である平成24年度の参加者1,971名(男性977名、女性994名)を対象としてサルコペニアスクリーニング法の開発を試みた。このうち、75歳以上の後期高齢者が男性では355名(36.3%)、女性では348名(35.0%)であった。サルコペニアの診断にはEWGSOPの基準を用いた。まず、BIA(Inbody 430, Biospace)を用いて四肢筋量の測定を行った。この四肢筋量(kg)を身長²(m²)で除した値をskeletal muscle index (SMI) (kg/m²)とし、これを筋肉量の基準とした。BIAを用いて若年健康日本人集団の筋肉量を測定したTanimotoらの研究に基づき、YAM(young adult mean:18~40歳の若年成人平均値)から標準偏差の2倍を引いた男性7.0 kg/m²、女性5.8 kg/m²を基準値とし、これを下まわった場合に低筋肉量と判定した。筋力の評価には握力、身体能力の評価には通常歩行速度を用いたが、これらの評価項目には日本人におけるcut-off値が確立されていないため、下五分位をそれぞれ低筋力、低身体能力と判定した(cut-off値:握力では男性30 kg、女性20 kg;通常歩行速度では男女とも1.26 m/s)。低筋肉量に加え、低筋力または低身体能力のいずれかが認められた場合にサルコペニアと判定した。

この結果、サルコペニアは14.2%の高齢男性、22.1%の高齢女性にみられた。サルコペニアのスクリーニングに用いる指標としては、特別な医療機器やトレーニングを必要とせず簡便かつ安価に測定できるものを要件として年齢、BMI、握力、

表 1 サルコペニアスクリーニングに用いるスコアチャート

男性														
変数	値													
年齢	<66	66	68	70	72	74	76	78	80	82	84	86≤		
スコア	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10	+11		
握力	<20	20	23	26	29	32	35	38	41	44	47	50≤		
スコア	+99	+90	+81	+72	+63	+54	+45	+36	+27	+18	+9	0		
下腿周囲長	<26	26	28	30	32	34	36	38	40	42≤				
スコア	+81	+72	+63	+54	+45	+36	+27	+18	+9	0				
スコアから予測されるサルコペニアの確率														
合計スコア	70	80	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145
確率(%)	1	2	5	8	13	19	28	39	51	64	74	83	89	93
女性														
変数	値													
年齢	<66	66	68	70	72	74	76	78	80	82	84	86≤		
スコア	0	+2	+4	+6	+8	+10	+12	+14	+16	+18	+20	+22		
握力	<14	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34≤		
スコア	+110	+100	+90	+80	+70	+60	+50	+40	+30	+20	+10	0		
下腿周囲長	<26	26	28	30	32	34	36	38	40	42≤				
スコア	+63	+56	+49	+42	+35	+28	+21	+14	+7	0				
スコアから予測されるサルコペニアの確率														
合計スコア	80	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150
確率(%)	1	3	5	8	12	19	28	39	51	63	74	82	88	93

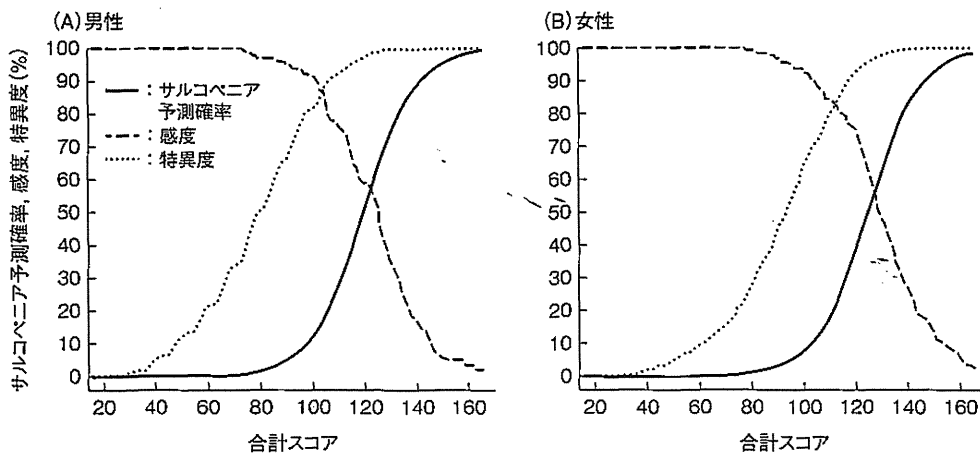


図 1 合計スコアに基づいたサルコペニア予測確率, 感度, 特異度

大腿周囲長, 下腿周囲長, 上腕周囲長の 6 変数をあらかじめ選択し, これらを用いてサルコペニアスクリーニングが行えるかどうか検討した. これらの 6 変数を予測変数, サルコペニアを従属変数とした多変量ロジスティック回帰に対して変数選択法を用いたところ, 男性, 女性ともに年齢, 握力, 下腿周囲長の 3 変数が選択された. この 3 変

数を用いた予測式では, 予測力の指標である Area Under the Curve(AUC)が男性 0.939(95% 信頼区間 0.918-0.958), 女性 0.909(95% 信頼区間 0.887-0.931)と優れた予測力があることが示された. このスクリーニングモデルを臨床現場で容易に用いるため, 多変量ロジスティック回帰に収縮法を用いて外的妥当性を高めたモデルの回帰係数

表 2 スコアチャート活用例

患者 1 80 歳男性, 握力 35 kg, 下腿周囲長 34 cm		
変数	各変数の値	スコア
年齢	80	+8
握力	35	+45
下腿周囲長	34	+36
合計スコア		+89
チャートを用いたサルコペニア予測確率(%)		≈5

を用いてスコアチャートを作成した(表 1)。スコアチャートから計算される合計スコアに基づいたサルコペニア予測確率および感度, 特異度を図 1 に示す。感度, 特異度の合計を最大化する合計スコアは男性で 105, 女性で 120 であり, そのスコアを cut-off 値として用いた場合の感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率はそれぞれ男性では 84.9%, 88.2%, 54.4%, 97.2% であり, 女性では 75.5%, 92.0%, 72.8%, 93.0% であった。

このスコアチャートの活用例を表 2 に示している。表 2 において患者 1 は 80 歳男性で握力 35 kg, 下腿周囲長 34 cm である。年齢, 握力, 下腿周囲長それぞれの値に該当するスコアを表 1 から読み取ると, それぞれ 8, 45, 36 であり, 合計スコアは 89 である。ここで表 1 にあるスコアから予測されるサルコペニアの確率の欄を参照すると, 合計スコア 90 の場合にサルコペニアの予測確率は 5% であることが読み取れる。したがって, この患者 1 においてはサルコペニアの予測確率はほぼ 5% である。

● 今後の展望

著者らは, 地域在住自立高齢者において年齢, 握力, 下腿周囲長を用いたモデルによってサルコペニアが高い精度で予測できることを示し, 臨床的に用いやすくするためそのモデルに基づいたスコアチャートを作成した。しかし, この結果を実際に適用するためにはさらなる検討が必要である。まず, 本研究で用いた EWGSOP が提唱したサルコペニアの基準はいまだ診断基準として確定していない。また, 握力, 通常歩行速度では日本人において cut-off 値が示されておらず, 本研究

では対象集団の下五分位を用いている。最後に著者らの研究は千葉県柏市在住の要支援も含んだ自立高齢者を対象に行われており, 他地域在住の高齢者や肥満, 著明な浮腫をもつ患者においてこのスクリーニングモデルが有効であるかは今後の調査が必要である。

サルコペニアスクリーニング法を実際に臨床現場で運用するためには今後の調査研究によって以上の問題が解決されることが必要である。しかし, 容易に得られる変数によってサルコペニアを高い精度で予測できることが, 著者らの研究によって示された。今後サルコペニアの診断基準が変更, あるいは診断に用いる検査の cut-off 値が変更になるとしても同様の手法を用いてサルコペニアスクリーニング法を開発することが可能であると考えられる。

文献

- 1) 下方浩史・他:サルコペニアの疫学. *Modern Physician*, 31(11):1283-1287, 2011.
- 2) Cruz-Jentoft, A. J. et al.: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 39(4):412-423, 2010.
- 3) Tanimoto, Y. et al.: Association between sarcopenia and higher-level functional capacity in daily living in community-dwelling elderly subjects in Japan. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 55(2):e9-e13, 2012.
- 4) Waters, D. L. et al.: Advantages of dietary, exercise-related, and therapeutic interventions to prevent and treat sarcopenia in adult patients: an update. *Clin. Interv. Aging*, 5:259-270, 2010.
- 5) Chen, B. B. et al.: Thigh muscle volume predicted by anthropometric measurements and correlated with physical function in the older adults. *J. Nutr. Health Aging*, 15:433-438, 2011.
- 6) Iannuzzi-Sucich, M. et al.: Prevalence of sarcopenia

- nia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **57** : M772-M777, 2002.
- 7) Kenny, A. M. et al. : Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in nonobese women who are long-term users of estrogen replacement therapy. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **58** : M436-M440, 2003.
- 8) Ishii, S. et al. : Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatrics and Gerontology International*.(in press)

* * *

3. 高齢者における身体活動量 (Physical Activity) の意義

飯島 勝矢

Key words : 身体活動, メタボリック症候群, 動脈硬化予防, 脳心血管イベント抑制, ワーキング

(日老医誌 2013; 50: 56-59)

はじめに

身体活動度 (physical activity: PA) は生活活動強度とも言い換えられ, 心血管イベント発症予防および糖尿病や高血圧, 脂質異常症などの動脈硬化危険因子の発症予防・進行抑制において相関が言われている。実際, 幾つかの疫学研究において, 高い身体活動度の集団において心血管イベント発症率および死亡率が低いことが報告されている¹⁾²⁾。しかし, これらのエビデンスは基本的には一般の健康な人々における報告が大半を占め, 一般の人々より身体活動度が低下している高齢者において, 特に日常生活での身体活動度が及ぼす影響については十分検討されていない。今回, 高齢者2型糖尿病患者への介入試験 Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT 試験) での登録時データを基に, メタボリック・シンドローム (metabolic syndrome: 以下 MetS) の有無に関して食事摂取カロリーと PA レベルの両面から検討を行った。

高齢者メタボリック症候群と身体活動量

MetS は食の欧米化から過剰な摂取カロリーが大きな問題として取り上げられている。また, 高齢化がますます加速し, 高齢者における心血管疾患の発症予防を考える上で, 高齢者における MetS の詳細な検討が必要とされる。すなわち, 中壮年層を対象として食事管理 (カロリー制限) と運動療法を積極的に指導することは疑いの余地がない方向性であるが, 高齢者自体にはたして当てはまるかどうかはまだ議論の分かれるところである。その意味では, 今のところ, 高齢者における非薬物治療の

方向性は統一見解がなく, 個々の医療従事者に任されており, 十分な解析がされていないのが現状である。

J-EDIT 試験に登録された高齢者2型糖尿病患者 938 名 (平均年齢 71.9 ± 4.7 歳; 男 447 名, 女 491 名) を対象として, 登録時に施行されたアンケートを用いて, 「Baecke questionnaire による Baecke (ベッケ) 指数³⁾」に基づいて身体活動量をスコア化し算出した。このスコアは3つのコンポーネント (Work activity, Sports activity, Leisure-time activity) から成り立っており, それぞれに対してスコアを算出し, さらにその3つのスコアを合算し Total physical activity score (TAS: 最高スコア 15 点) を算出した。また, そのスコアに対し4分位 (Q1~Q4) に分けた。(詳細なスコア算出内容は割愛する。) それを連続変数とし年齢と性別のみを調整した上で, 登録時の各因子 (身体測定, 血圧, 糖・脂質代謝, 認知機能評価, うつスケール, エネルギー摂取量, 心血管疾患既往など) との関連をロジスティック回帰で評価したところ, 以下の結果を得た。

1) TAS が上がる毎に, 空腹時血糖および Insulin 値が有意な負の関連を, そして HDL-C 値も正の関連を認めた。

2) 身体測定ではウエスト周囲径およびウエスト・ヒップ比, そして BMI において有意な負の関連を示し, 特に前期高齢者において顕著に認められた。

3) 認知機能スコアよりもうつ傾向を背景とした活動低下が示唆された (GDS スコアと負の関連)。また, 老研式 ADL と正の関連も認められた。

4) MetS (メタボ) 群と non-MetS (非メタボ) 群の比較において, 栄養面での摂取カロリー量を算出したところ, TAS が上がる毎に総タンパク質および総脂質摂取量は正の関連を示したが, 逆に炭水化物や総カロリー摂取量に関しては Q1 から Q4 までの4分位間で関連を認めなかった。

Learn from the importance of physical activity level in the elderly. How should we encourage and keep it?

Katsuya Iijima : 東京大学高齢社会総合研究機構

(A)

	男性		n.s.	女性		n.s.
	MetS (-)	MetS (+)		MetS (-)	MetS (+)	
年齢	70.9±4.2	71.9±4.8	n.s.	71.7±4.5	73.0±4.6	n.s.
総摂取カロリー (kcal/日)	1814±410	1856±479	n.s.	1639±367	1664±328	n.s.
総タンパク質 (g/日)	70±19	69±20	n.s.	65±20	63±16	n.s.
総脂肪 (g/日)	53±18	54±22	n.s.	48±17	49±15	n.s.
総炭水化物 (g/日)	253±56	257±65	n.s.	235±49	237±38	n.s.

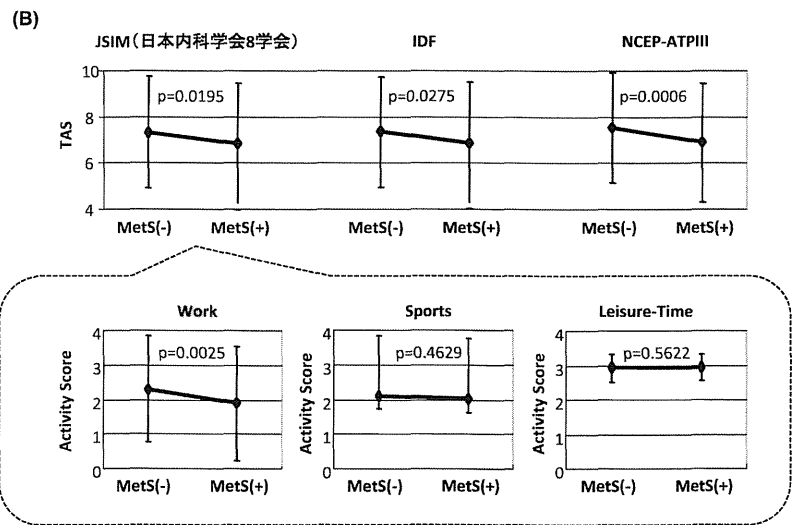


図1 MetSの有無における摂取カロリー量および身体活動度 (TAS) と各コンポーネント別の比較 (A) JEDIT 試験において、MetSの診断基準を満たす群と満たさない群で比較してみると、男女とも両群間には摂取カロリー量の有意差はなかった。(B) 3つのMetSの診断基準で検討しても、MetS群は有意にTotal physical activity score (TAS)が低下しており、その中でもwork activityが有意に低下していた。(文献4から引用)

5) 対象症例を3つのMetS診断基準(日本内科学会8学会, IDF, NCEP-ATP III)を用いてMetS群および非MetS群の2群に分類し、それぞれの群においてTASを算出した。図1Aに日本内科学会での診断基準による結果を示すが、男女とも両群間に総摂取カロリー量に有意な差を認めなかった。しかし、3つの診断基準ともMetS群は非MetS群に比べてTASが有意に低値であった。また、各コンポーネント別で検討してみると、特にwork activityの影響が大きかった(図1B)。

身体活動量と脳心血管イベント発症

次に、J-EDIT試験において平均65.2カ月(36.6~71.7カ月)の追跡期間で様々なイベントをフォローアップした。同様に身体活動量を4分位(Q1~Q4)に分け、イ

イベント発症および予測を検討した。図2AのKaplan-Meire曲線に示すように、身体活動量に応じて脳心血管イベント発症頻度が低下していた。最も低活動のQ1群に比べて最も高活動のQ4群のハザード比は0.54(95%CI:(0.35~0.84), p=0.0063)であった(図2B上)。また、身体活動量は前述したように3つのコンポーネント(Work activity, Sports activity, Leisure-time activity)から成り立っているため、それぞれに対して同様の検討を行ったところ、work(日常の仕事)をまったくやっていないQ1群に比べ、Q2群であってもハザード比は0.57(95%CI:(0.4~0.83), p=0.0029)であり、日常生活における台所仕事も含めた通常の仕事を少なくとも最低限は行っていることの重要性が再確認された(図2B下)。

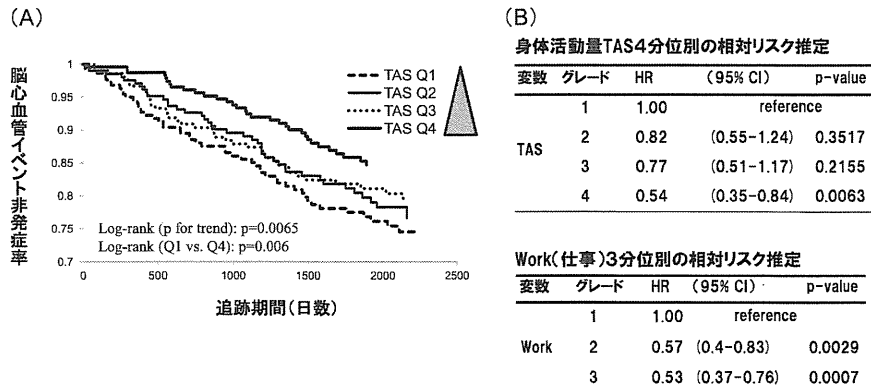


図2 身体活動量 (TAS グレード) と脳心血管 (CVD) イベントとの関連
身体活動量 (TAS グレード) を4分位 (Q1 ~ Q4) に分け、平均追跡期間 65.2 ヶ月 (36.6 ~ 71.7 ヶ月) にわたる脳心血管イベント発症の Kaplan-Meiere 曲線。身体活動量とイベント発症には負の相関が認められた。(B) 比例ハザードモデルによる相対リスク推定。上段は総身体活動量 TAS の4分位 (Q1 ~ Q4) 別、下段は work (日常の仕事) の3分位 (Q1 ~ Q3) 別の解析を示す。(文献5より引用)

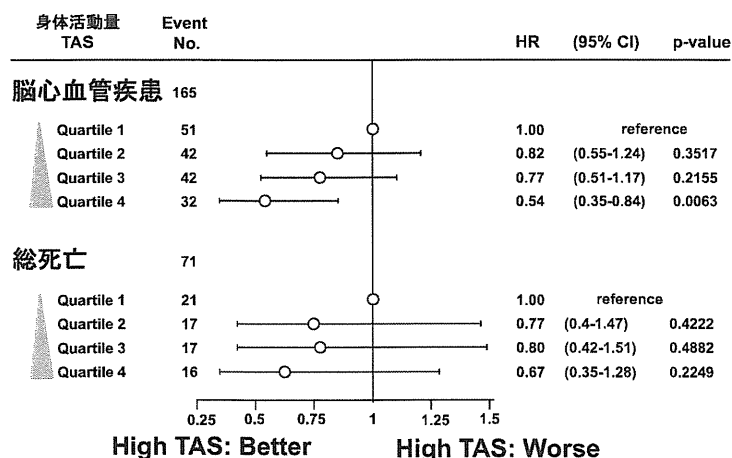


図3 身体活動量から見たイベント予測
総身体活動量のスコア Total Physical Activity Score (TAS) を4分位 (Q1 ~ Q4) とし、平均追跡期間 65.2 ヶ月 (36.6 ~ 71.7 ヶ月) における脳心血管疾患発症と総死亡に対するイベント予測能を比較した。(文献5より引用)

また、特にこの傾向は冠動脈疾患イベントに比べて脳血管イベントに著明に認められた。脳心血管イベント発症に対して身体活動量 TAS は統計学的有意差をもって負の相関が認められた (図3 上段)。一方、総死亡に関しても TAS が上昇すれば死亡も少ないという傾向は認められたが、統計学的には優位ではなかった (図3 下段)。

さらに、結果として示さないが、約6年間の追跡調査において、身体活動量4分位 (Q1~Q4) 別に古典的動脈硬化性危険因子の推移を比較してみたところ、血糖管理・脂質管理・血圧管理などにおいて改善傾向に大きな群間の差を認めなかった。

考 察

今回の結果をまとめてみると、高齢者2型糖尿病患者において、特に MetS の状態はカロリー摂取量の問題よりも、むしろ身体活動レベルの低下が大きく関与している可能性が示唆された⁴⁾。また、脳心血管イベント発症に対して有意な負の相関があることが確認され、その中でも work activity (日常の仕事) を行っているかどうか大きな差を生んでいることが明らかになった⁵⁾。

幾つかの疫学研究の中で、非高齢女性 88,393 人を対象とし約 20 年間にもわたる追跡調査でも高身体活動群において心血管イベント発症率が低いことが報告されて

いる⁶⁾。また、高齢者を主に対象とした Honolulu Heart Program では歩行距離を activity としてこの相関を報告している⁷⁾。今回の我々の行った J-EDIT 試験においても身体活動度 (ここでは TAS) が高いほど脳心血管疾患の発症は有意に抑制されており、先行論文と同様の傾向が認められた。以上より、様々な疫学研究から、高齢者であっても身体活動度をより高く保つことが疾患発症 (特に動脈硬化性疾患) に対して予防的治療戦略の大きな因子であることは間違いない。

また、MetS 発症と一日歩行数の関連を調べてみると、平成 15 年国民健康・栄養調査によると、1 万歩/日を基準とした場合、MetS または予備軍のオッズ比は男性 4,000~5,999 歩/日で 1.8、3,999 歩/日以下では 1.57 であり、女性ではそれぞれ 1.45、1.50 と、男女とも歩数が少なくなればなるほど有意に高くなることが報告されている。高齢者における MetS の視点から考えてみると、3 つの診断基準からの検討においても、MetS の存在は過剰なカロリー摂取が一番の原因ではなく、むしろ (運動も含めて) 幅広い日常生活習慣の中での身体活動度の低下の方が大きな影響を与えている可能性が推測できる。さらに、カテゴリ別での検討では、とくに work activity の関与が大きいという非常に興味深い結果であった。定期的な仕事を辞めてしまっている高齢者を対象に、具体的にどのレベルを示唆しているかという点、高齢女性でいえば少なくとも家事作業を最低限毎日の日課として継続しているかどうか大きな目安となる。Ford によると、中等度以上の身体活動を行っていても、読書やテレビを見るなど座位時間 (sedentary activity) が多くなると MetS の予防効果が減少することが報告されている⁸⁾⁹⁾。その反面、中等度以上の身体活動が少なくとも、sedentary activity 時間が少なければ予防効果は大きいことも示しており、我々と同様の考え方をしている。

さらに、低 TAS 群ほどうつスケール GDS (Geriatric Depression score) が高い傾向が認められ、認知機能レベルには差がないことから、継続性をもった高身体活動レベルの維持にはうつ傾向も含めた気分の問題にも大きく配慮する必要がある。高齢者の精神状態も良好に維持出来ている上での生活活動度の維持・改善が、生涯にわたっての QOL の向上につながっていくと考えられる。

さいごに

今回 J-EDIT 研究の結果から、脳心血管イベント発症抑制における身体活動量の重要性が再確認され、また高齢者糖尿病患者における MetS が過剰なカロリー摂取量

の問題よりも、むしろ身体活動度の低下が大きく関与していることも明らかになった。健康長寿を目指すためには生活習慣の改善が重要であり、データ管理および食事療法も含めた栄養管理だけでなく、「日常生活における身体活動を最低限維持する習慣」というものを高齢者にどう植え付けさせるのかも医療関係者にとっては非常に大きな課題となる。今後の高齢者における動脈硬化予防において、通常診療の中でラポデータ管理だけに偏ることなく、より生活活動度を上昇および維持させるように高齢者に向けて啓発することの重要性を改めて認識する必要がある。

参考文献

- 1) Evenson KR, Rosamond WD, Cai J, Toole JF, Hutchinson RG, Shahar E, et al: Physical Activity and Ischemic Stroke Risk. —The Atherosclerosis Risk in Communities Study—. *Stroke* 1999; 30: 1333-1339.
- 2) Abbott RA, Harkness MA, Davies PS: Correlation of habitual physical activity levels with flow-mediated dilation of the brachial artery in 5-10 year old children. *Atherosclerosis* 2002; 160: 233-239.
- 3) Pols MA, Peeters PH, Bueno-De-Mesquita HB, Ocké MC, Wentink CA, Kemper HC, et al: Validity and repeatability of a modified Baecke questionnaire on physical activity. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 381-388.
- 4) Iijima K, Iimuro S, Ohashi Y, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, et al, J-EDIT Investigator Group: Lower Physical Activity, but not Excessive Calorie Intake, is Associated with Metabolic Syndrome in Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus: Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12 Suppl 1: 68-76.
- 5) Iijima K, Iimuro S, Shinozaki T, Ohashi Y, Sakurai T, Umegaki H, et al, J-EDIT Investigator Group: Lower Physical Activity is a Strong Predictor of Cardiovascular Events in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus beyond Traditional Risk Factors: Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial (J-EDIT). *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12 Suppl 1: 77-87.
- 6) Li TY, Rana JS, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rexrode KM, et al: Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2006; 113: 499-506.
- 7) Hakim AA, Petrovitch H, Burchfiel CM, Ross GW, Rodriguez BL, White LR, et al: Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N Engl J Med* 1998; 338: 94-99.
- 8) Ford ES, Kohl HW 3rd, Mokdad AH, Ajani UA, et al: Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obes Res* 2005; 13: 608-614.
- 9) Bertrais S, Beyeme-Ondoua JP, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Oppert JM: Sedentary behaviors, physical activity, and metabolic syndrome in middle-aged French subjects. *Obes Res* 2005; 13: 936-944.

第18回日本未病システム学会学術総会

●シンポジウム1「未病診断ガイドライン作成に向けて」

循環器生理機能検査と未病診断ガイドライン ～高い達成率を目指して～

飯島 勝矢¹⁾

要約

循環器疾患の中でも虚血性心疾患や脳血管障害は致死性疾患であるだけでなく、罹患後の生活レベルを著しく低下させる。よって、長寿を達成するためには、従来の標準治療に加え、未病のうちから発症予防のための「早期からの危険因子管理と自己管理啓発への教育」が重要である。特にライフスタイルの欧米化に伴い若年層の脳心血管イベントが増加しており、予防医学への重要性が今まで以上に増している。古典的動脈硬化関連危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症など）に対しては有病後の薬剤治療だけではなく、様々なライフスタイル改善が大きな比重を占めていることは言うまでもないが、その有用性をどこまで一般の方々へ周知できているのか、そして実際に行われている通常診療の中でどこまで厳格に達成されているのかは大きな課題を残したままである。

今回、未病診断ガイドライン作成にあたり、予防医学の概念から「病気になるにくい心身を作る」という考え方にに基づき、幅広い情報やエビデンスを盛り込む必要がある。特に、動脈硬化性疾患を未病から考えてみると、生理機能検査やラボデータなど複数の検査を駆使して、いかに「sub-clinical atherosclerosis（無症状の潜在性動脈硬化症）」を検出できるか、そして過去の数多くのエビデンスを踏まえた上で個々のリスクスコアを的確に評価できるかが鍵となる。また、そこには動脈硬化自体の中で「atherosis（粥腫形成）」と「sclerosis（硬化）」の二面性を十分熟知した上で、そのリスクの重みと自己管理の重要性という両方の視点から、受診者にしっかり理解させ教育することも忘れてはならない。今後、未病診断ガイドラインが特に動脈硬化性疾患の発症前におけるリスク管理を中心とした予防医学の中核となり、幅広い医療現場における実臨床医学への架け橋にしなければならない。

はじめに

基本的に我々は「健康」と「病気」の2つの世界で考えてきた。すなわち、健康が害されれば、必ずある病気が発症するのではないかという先入観がある。医学の早期教育の場においても、「この病気はなぜ発症するのか？、そのためにどう診断するのか？、その治療法は？」ということを経験される。

半健康・半病気状態、健康体から病に向かう過程にある状態（健康と病気の間の状態）の意味を指す『未病』は、元々は古代中国・東洋医学の概念であったが、少子高齢化・超高齢化という社会構造の変化とそれに伴う国民医療費の増加により、セルフメディケーション（self-

medication：健康の自己管理）の発想や生活の質（QOL）の維持向上・予防医学の観点から、西洋医学の場においても注目されるようになった。すなわち、病気になってからの「治療医学」ではなく、病気になる前の「予防医学」の重要性が改めて認識されるようになった。

日本未病システム学会の分類では、未病を①西洋医学的未病（自覚症状はないが、検査で異常が確認された状態：高血圧、動脈硬化、骨粗鬆症、メタボリック症候群など）、②東洋医学的未病（自覚症状はあるが、検査では異常が確認されない状態：冷え症、倦怠感、のぼせ、食欲不振、不眠など）の2つに大別している。

本論文において、未病診断ガイドラインの作成に向けて、動脈硬化を背景とした循環器系疾患の生理機能検

1) 東京大学高齢社会総合研究機構

査を中心に概説する。

1. 動脈硬化性疾患における未病

『ヒトは血管とともに老いる』と言われるように、動脈硬化という現象は様々な病態に深く、しかも早期から関わっており、致命的な疾患あるいはQOLを大きく損ねる疾患につながる。特に高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満も含めたメタボリック症候群、慢性腎臓病などの古典的動脈硬化性危険因子においては、症状はまだ自覚していないが、検査を行うと異常が見つかるケースが多々認められる。それは現代の医療検査、特に生理機能検査の発展に寄与するところが大きい。他には骨粗鬆症、動脈瘤（未破裂状態）、睡眠時無呼吸症候群なども含まれる。

特に、動脈硬化性疾患を未病から考えてみると、生理機能検査やラボデータなど複数の検査を駆使して、いかに『sub-clinical atherosclerosis（無症状の潜在性動脈硬化症）』を検出できるか、そして過去の数多くのエビデンスを踏まえた上で個々のリスクスコアを的確に評価できるかが鍵となる。そして、Nilssonらが唱える『Early Vascular Aging』も同じ意味を示しているのであろう。その中では喫煙、低身体活動、脂質異常、肥満、高血圧、糖尿病などのModifiable（管理可能な）危険因子と、暦年齢や性別、人種、心血管疾患などの既往歴や家族背景などのNonmodifiable（管理不可能な）危険因子を示している。

2. 動脈硬化の評価：「未病を生理機能検査で測る」

心電図（高電位なども）、頸動脈エコー、脈波伝播速度、など様々な生理機能検査が通常診療の中で使用できる。それらを如何に未病の段階で「包括的」に行い、血管という臓器がどの程度障害を受け、またどの程度加齢変化をとっているのかを節目で評価しておく必要がある。そして、その結果をどう判読するのが前述のsub-clinical atherosclerosis（潜在性動脈硬化症）を診断および管理することにつながる。

1) 頸動脈エコー

・動脈硬化性変化の早期診断の代表的なものとして

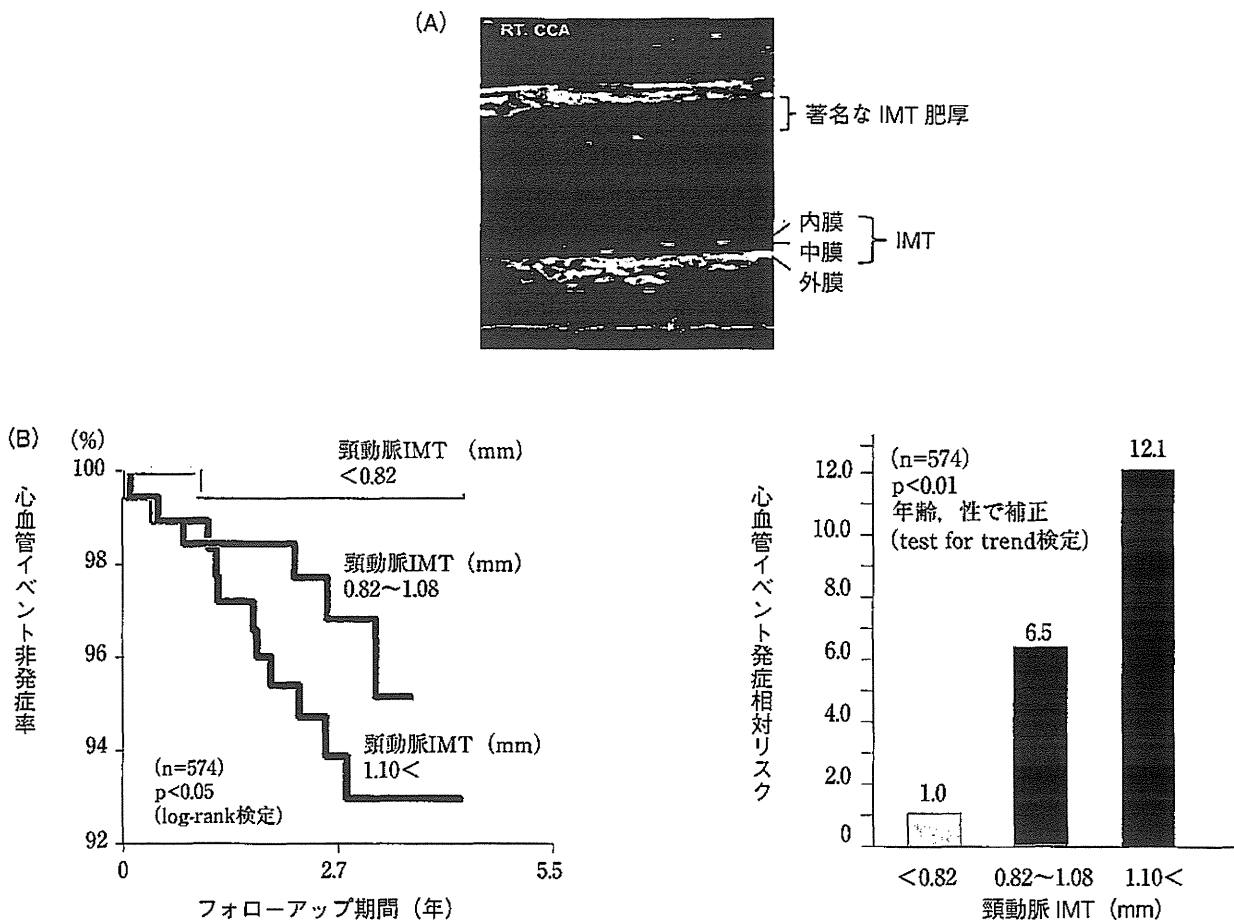
頸動脈エコー検査があり、その内膜中膜複合体厚（intima-media thickness：IMT）は全身の動脈硬化の程度を反映すると考えられ広く普及しており、他学会でも標準化の動きがある。

- ・IMTは加齢により肥厚するが、一般的な最大径IMTの基準値として、50～59歳： ≤ 1.0 mm、60～69歳： ≤ 1.1 mm、70～79歳： ≤ 1.2 mmとされている。
- ・総頸動脈の遠位壁（far wall）の最大IMT（IMT-Cmax）の上昇（1.2 mm以上）は、高率に虚血性心疾患や脳血管障害の合併・発症と関連する。またIMT-Cmaxの変化は治療効果判定に有用である。
- ・プラークを認めた際に狭窄度だけではなく、その「プラークの質」も重要である。特にエコー輝度、血管潰瘍形成、プラーク破綻に対するプラーク内石灰化の意義、などである。

頸動脈IMT肥厚度と心血管イベント発症を調査したOSACA2研究では、外来患者900例のうち、心血管イベントを発症していない574名を対象に登録時の頸動脈IMTで均等3分位し頸動脈IMT肥厚度と心血管イベント発症の関係を検討した（図1A）。心血管イベント発症相対リスクはIMT 0.83 mm未満の集団と比較して、1.10 mm以上の場合は12.1倍であった（図1B）²⁾。また、脳卒中のハイリスク患者の選別・管理にも頸動脈IMTは有用である。Cardiovascular Heart Study（CHS）では頸動脈IMTを5分位に分け脳心血管イベントを見たところ、0.86 mm未満と比較し1.18 mm以上の場合は約4倍の発症率であった³⁾。頸動脈IMT肥厚度をリスクファクターの有無で比較したところ、どの年齢層（30歳台～80歳台）であっても、糖尿病の併存、そして冠動脈疾患の併存があると著明にIMTが高値であった⁴⁾。以上より、IMTの肥厚は全身の動脈硬化の進行を意味し、様々な主要な脳心血管イベントと相関する。

2) 動脈壁硬化：arterial stiffness

加齢とともに大動脈などの弾性動脈ではエラスチンの減少、コラーゲンの増加などにより動脈壁は硬くなり弾性を失い、動脈の衝撃吸収作用（コンプライアンス）が低下する。動脈コンプライアンスが低下するとWindkessel効果がなくなり、収縮期血圧上昇、拡張期血圧低下をきたし脈圧を増加させる。脈圧増大は末梢動



■ 図 1 頸動脈 IMT 肥厚度と心血管イベント発症の関係 (OSACA2 研究)

(A) IMT 測定部分と著明な IMT 肥厚。(著者から提供), (B) OSACA2 研究外来患者 900 例のうち, 心血管イベントを発症していない 574 名を対象に登録時の頸動脈 IMT で均等 3 分位し, 頸動脈 IMT 肥厚度と心血管イベント発症の関係を検討 (平均 2.57 年追跡). 頸動脈 IMT が肥厚しているほど, つまり動脈硬化の進んだ患者ほど心血管イベント発症リスクが高くなっている. また軽度の IMT 肥厚であってもリスク予測能は高い. (論文 2 より引用改変)

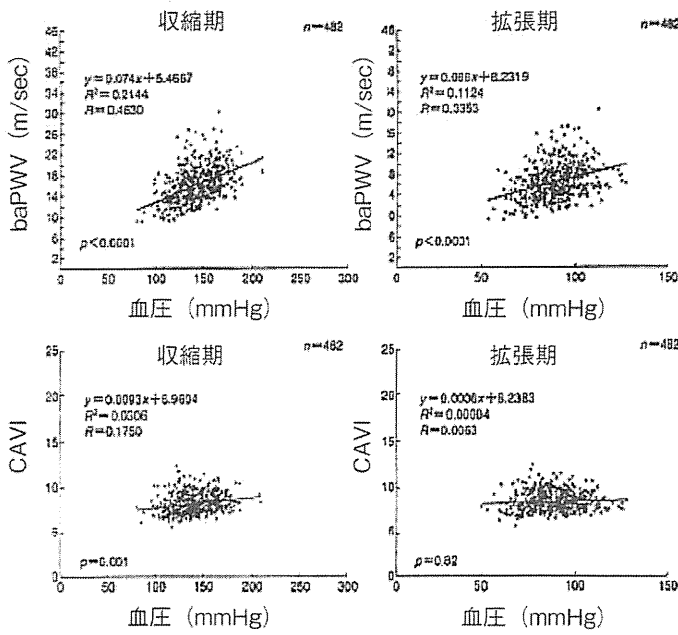
脈を障害し, さらなる動脈硬化を進行させる. 動脈コンプライアンス低下は脈波速度を促進させ, 反射波をより早期に出現させる. 中枢動脈において反射波が収縮期に出現するようになると, 左室後負荷増加, 拡張期圧低下による冠灌流減少をきたし, 心機能も低下させる. こういった血管の老化に様々な要因を加えて動脈硬化が進展し, 心血管疾患が発病する. したがって, 血管の老化あるいは血管障害を適切に評価することは重要である. その指標の一つとして脈波速度が近年再び注目されている.

◎様々な測定方法: baPWV と CAVI, そして stiffness parameter β

近年, 動脈硬化を評価するために baPWV (brachial-

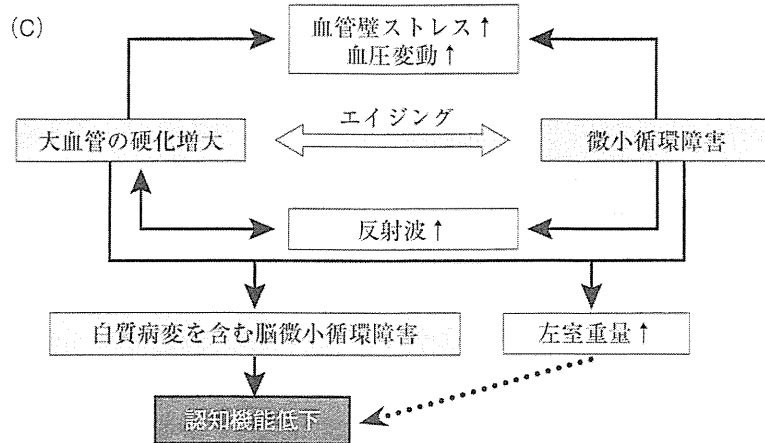
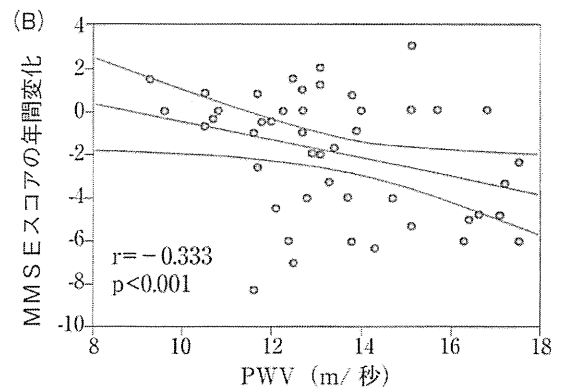
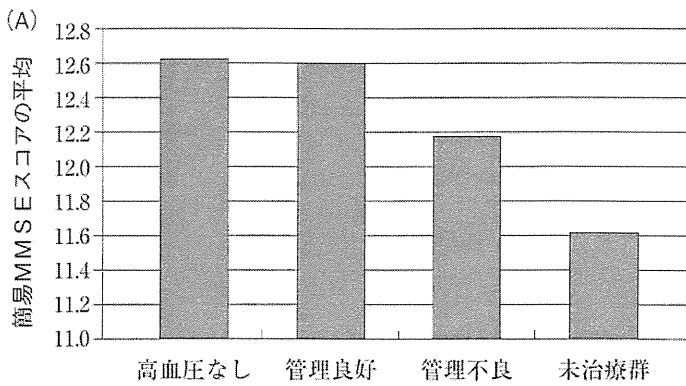
ankle pulse wave velocity: 上腕足首脈波伝播速度) と CAVI (Cardio ankle vascular index: 心臓足首血管指数) の両方が使い分けられている⁵⁾. お互い特徴を持っている測定方法であるが, 両者の血圧依存性の比較が報告されている (図 2)⁶⁾.

PWV 値を用いた動脈硬化の程度と認知機能に関して, いくつも報告がされている. 高血圧管理において良好群と不良群の比較では, 管理不良の方で認知機能 (簡易 MMSE スコアで評価) が明らかに低値であった (図 3A)⁷⁾. また, 動脈硬化と認知機能 (年間 MMSE 低下度) を比較したものでは, PWV 値が高値なほど MMSE の低下が大きい傾向にあった (図 3B)⁸⁾. また, 動脈硬化の影響は白質病変を含む微小脳循環 (microvascular



■図2 動脈硬化を評価するための2種類の手法 (baPWVとCAVI) と血圧依存性の比較

脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity : baPWV) と心臓足首血管指数 (CAVI : Cardio ankle vascular index) の両検査における血圧の影響の比較. 上段のbaPWVは血圧値(収縮期・拡張期とも)に正比例して上昇する. よって, 降圧治療の結果, 算出値も低下する. 一方, CAVIは血圧値には大きな影響を受けないことが分かる. (文献6より引用改変)



■図3 動脈硬化と認知機能の関係

(A) 高血圧管理具合 (良好群または不良群) と認知機能の関係. 高血圧が管理不良であると簡易 MMSE スコアは管理良好群よりも低い. また, 未治療群は著明に低値である. (論文7から引用改変)

(B) 血管壁硬化と認知機能の年間変化. 硬化が強いほど, MMSE スコアの年間低下度が大きい. (論文9から引用改変)