

Table 1
Characteristics of subjects in quartiles based on the level of IGF-1

Variables	All	Level of IGF-1 (ng/mL)				p Value for trend
		C1 ≤ 84	C2 85–100	C3 101–120	C4 ≥ 121	
Age, y	71.4 ± 5.2	73.5 ± 5.9	71.3 ± 5.0	70.7 ± 4.4	70.1 ± 4.6	<0.001
Sex, % (F)	53.5	64.4	57.1	48.8	43.2	<0.001
BMI, kg/m ²	23.3 ± 3.1	22.7 ± 3.3	23.3 ± 3.1	23.4 ± 2.9	24.0 ± 2.9	<0.001
Medication use, n	1.9 ± 2.0	2.0 ± 2.1	1.9 ± 1.9	1.7 ± 1.9	1.9 ± 2.0	0.406
Education, y	11.6 ± 2.5	11.1 ± 2.5	11.7 ± 2.5	11.8 ± 2.4	12.0 ± 2.5	<0.001
Sleep quality, % (good)	53.3	48.4	55.5	53.8	55.9	0.006
GDS, score	2.7 ± 2.5	3.0 ± 2.7	2.6 ± 2.4	2.6 ± 2.5	2.6 ± 2.4	0.044
Physical activity, min/d	285.7 ± 159.9	288.3 ± 158.2	282.7 ± 161.9	288.1 ± 157.8	283.2 ± 161.9	0.554

Data are shown as mean ± standard deviation or percentage. Variables were compared among IGF-1 levels (C1–C4). p Values are from a Cochran–Armitage or Jonckheere–Terpstra trend test.

Key: BMI, body mass index; F, female; GDS, Geriatric Depression Scale; IGF-1, insulin-like growth factor-1.

2.6. Statistical analyses

To examine the association of IGF-1 with subject characteristics, gait speed, and cognitive function, the subjects were divided into quartiles based on the levels of IGF-1 (C1–C4). Comparisons among these groups were conducted by Cochran–Armitage trend test for the categorical data (Mikami et al., 2008) and Jonckheere–Terpstra trend test for the continuous variables (Bansal et al., 2007). To examine the association of the level of IGF-1 with gait and cognition statuses, subjects were first categorized into 4 groups based on their functional status: no cognitive impairment including MCI and no slow gait (control group), slow gait without cognitive impairment (SG group), MCI without slow gait (MCI group), and MCI and slow gait (MCI + SG group). Associations were tested using multinomial logistic regression analysis in a crude model (Model 1) and an adjusted model (Model 2), and odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated. The Cochran–Armitage trend test was performed using JMP9.0J (SAS Institute, Tokyo, Japan), and other tests were performed using SPSS, version 20 (IBM Corp, Chicago, IL, USA). Statistical significance was set at $p < 0.05$ in all the analyses.

3. Results

Subjects were classified into quartiles based on the IGF-1 levels (C1, ≤84 ng/mL [$n = 892$]; C2, 85–100 ng/mL [$n = 800$]; C3, 101–120 ng/mL [$n = 834$]; and C4, ≥121 ng/mL [$n = 829$]). A comparison of characteristics between these groups is shown in Table 1. There were trends for an older age, higher proportion of women, lower BMI, and lower educational history with a decreased level of IGF-1 ($p < 0.001$). Sleep quality increased ($p = 0.006$) and the Geriatric Depression Scale score decreased ($p = 0.044$) with increasing IGF-1, whereas physical activity was not significantly related to the IGF-1 level ($p = 0.554$). Medication use was not

associated with the IGF-1 level. The proportion of subtypes in MCI cases (aMCI vs. naMCI) also had no significant association with the IGF-1 level ($p = 0.845$).

Comparisons of gait speed and cognitive functions in the 4 groups based on the IGF-1 levels are shown in Table 2. Subjects with higher IGF-1 had a trend of walking faster ($p < 0.001$). All cognitive functions were reduced with decreased IGF-1 ($p < 0.001$). The distributions of SG, MCI, and MCI + SG subjects in groups C1–C4 differed significantly with that of controls (all $p < 0.001$, Fig. 1): control (C1, 60.4%; C2, 68.0%; C3, 69.2%; and C4, 71.9%), SG (C1, 11.6%; C2, 7.0%; C3, 7.1%; and C4, 7.1%), MCI (C1, 20.6%; C2, 19.6%; C3, 19.8%; and C4, 18.1%), and MCI with SG (C1, 7.4%; C2, 5.4%; C3, 4.0%; and C4, 2.9%).

Multinomial logistic regression analysis was conducted with adjustment for subject characteristics as potential confounders. These results are summarized in Table 3. A crude model (model 1) showed that the IGF-1 level in quartiles C1–C3 relative to the C4 quartile was associated with SG (C1: OR = 1.94, 95% CI = 1.38–2.72, $p < 0.001$), MCI (C1: OR = 1.35, 95% CI = 1.06–1.73, $p = 0.015$), and MCI + SG (C1: OR = 3.05, 95% CI = 1.89–4.94, $p < 0.001$; C2: OR = 1.97, 95% CI = 1.18–3.28, $p = 0.010$) compared with controls. A refined multivariate model (model 2) with adjustment for age, sex, BMI, medication, educational years, sleep quality, physical activity, and depressive symptoms indicated that the IGF-1 level in quartiles C1–C3 relative to the C4 quartile remained associated with MCI (C1: OR = 1.34, 95% CI = 1.04–1.75, $p = 0.027$) and MCI + SG (C1: OR = 1.81, 95% CI = 1.07–3.05, $p = 0.027$; C2: OR = 1.79, 95% CI = 1.05–3.07, $p = 0.034$) compared with controls.

4. Discussion

This population-based survey showed that serum IGF-1 levels are related to gait speed and cognitive function in multiple domains. Compared with controls, higher percentages of subjects

Table 2
Gait speed and cognitive function among quartiles based on level of IGF-1

Variables	Level of IGF-1 (ng/mL)				p Value for trend
	C1 ≤ 84	C2 85–100	C3 101–120	C4 ≥ 121	
Gait speed, m/s	1.18 ± 0.22	1.23 ± 0.21	1.24 ± 0.21	1.25 ± 0.20	<0.001
Cognitive function					
TMT-A, s	21.40 ± 6.46	20.13 ± 5.68	19.81 ± 4.84	19.41 ± 5.23	<0.001
TMT-B, s	42.92 ± 15.99	39.81 ± 16.17	38.64 ± 14.08	37.55 ± 13.23	<0.001
SDST, score	37.24 ± 7.92	40.08 ± 7.79	40.49 ± 7.54	41.21 ± 6.99	<0.001
Figure selection, score	5.22 ± 1.44	5.37 ± 1.41	5.46 ± 1.39	5.54 ± 1.42	<0.001
Word recall, score	3.82 ± 1.86	4.09 ± 1.88	4.27 ± 1.74	4.20 ± 1.79	<0.001
Story memory, score	6.66 ± 1.78	7.04 ± 1.78	7.20 ± 1.73	7.36 ± 1.63	<0.001

Variables were compared among IGF-1 levels (C1–C4). p values are from a Jonckheere–Terpstra trend test.

IGF-1, insulin-like growth factor-1; SDST, Symbol-Digit Substitution Task; TMT-A, Trail-Making Test Part A; TMT-B, Trail-Making Test Part B.

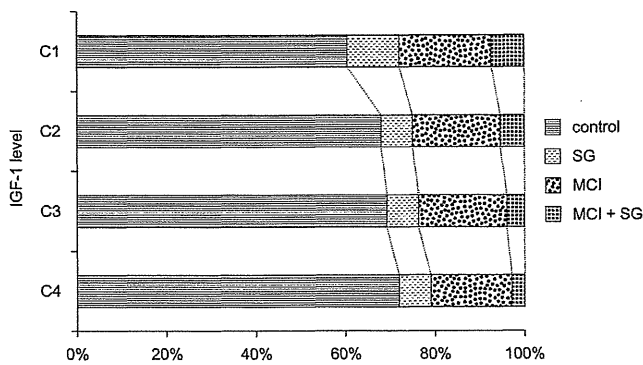


Fig. 1. Quartiles of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels (C1, ≤ 84 ng/mL; C2, 85–100 ng/mL; C3, 101–120 ng/mL; and C4, ≥ 121 ng/mL) and percentages of control, slow gait without cognitive impairment (SG), MCI without slow gait (MCI), and MCI and slow gait (MCI + SG) subjects in each quartile.

with SG, MCI, and MCI + SG had lower levels of IGF-1. The association between serum IGF-1 levels and slow gait was not significant after adjusting for covariates, but those for MCI and MCI + SG remained after adjustment.

All domains of cognitive function, including attention, executive function, processing speed, visuospatial skill, and memory, were related to IGF-1 levels. Most studies of the relationship of cognitive function with IGF-1 have focused on global cognition using, for example, the MMSE. Lower levels of IGF-1 are predictive of global cognition (Kalmijn et al., 2000), and changes of IGF-1 over time are related to changes of global cognition (Sanders et al., 2014). Regarding specific cognitive domains, there are conflicting results on the association with IGF-1. Lower IGF-1 has been associated with orientation, memory, praxis, and frontal functions (Angelini et al., 2009), whereas Dik et al. (2003) found that a reduced level of IGF-1 is predictive for a decline in the processing speed alone. These results were discussed in the context of the sensitivity of neuropsychological measures against biological factors (Dik et al., 2003). Our results showed a trend in the association between cognitive function and IGF-1 that was not related to a specific cognitive domain. Additionally, subtypes of MCI (aMCI vs. naMCI) were not associated with the IGF-1 level. In a human study, a higher serum IGF-1 level was related to a larger total cerebral brain volume (Westwood et al., 2014). An autopsy study suggested a role of IGF-1 in compensatory plasticity and survival of susceptible neurons in the frontal cortex and hippocampus of AD brains (Jafferali et al., 2000). IGF-1 receptors are widely expressed not only in the brain, specifically in the hippocampus and parahippocampal areas, olfactory bulb, and cerebellar cortex, but also in the amygdala, prefrontal cortex, and hypothalamus and dorsal thalamic nuclei (Adem et al., 1989; Bondy and Cheng, 2004). Studies regarding multiple-domain neuropsychological assessments also tend to have been

conducted in relatively small cohorts and have produced some conflicting results (Aleman and Torres-Aleman, 2009; Angelini et al., 2009; Arwert et al., 2005). Our findings from a population-based survey with a large sample size may help to clarify these previous results.

Our results showed that serum IGF-1 levels are associated with MCI after adjusting for covariates. This is the first evidence of an association between IGF-1 and MCI. In human studies, a lower IGF-1 level has been associated with AD (Duron et al., 2012), and longitudinal population studies have also shown that lower IGF-1 is a risk factor for dementia and AD (Watanabe et al., 2005; Westwood et al., 2014). IGF-1 also promotes neuronal survival in the hippocampus and entorhinal cortex, decreases regulation of tau phosphorylation (Hong and Lee, 1997), and reduces protection against the neurotoxic effects of A β (Dore et al., 1997). IGF-1 also increases clearance of A β in the brain and upregulates brain levels of A β carriers and transport of A β carrier protein complexes (Carro et al., 2002, 2006). On the contrary, some studies have indicated that an increased serum IGF-1 level is associated with AD (Johansson et al., 2013; van Exel et al., 2014; Vardy et al., 2007). This discrepancy may be partly dependent on study design, samples, and disease course. Most of these studies were conducted in small samples, although a few population-based surveys have used large samples (Watanabe et al., 2005; Westwood et al., 2014). Additionally, the discrepancy may be attributable to disease course. Vardy et al. (2007) indicated that the linkage between serum IGF-1 level and AD may depend on disease course based on the idea that IGF-1 decreases with the progressive stages of the disease. Studies of IGF-1 levels among MCI subjects have been based on clinical cohorts, rather than population cohorts, and have used relatively small samples (Duron et al., 2012; Johansson et al., 2013). MCI has heterogeneity in pathology and clinical signatures and thus is vulnerable to effects of sampling bias. To avoid the influence of heterogeneity in MCI, a standardized protocol to define MCI and population studies with a large cohort are required.

The association of MCI + SG with IGF-1 had a higher OR than that for MCI alone, and both of these associations remained after adjusting for covariates. However, the association between lower levels of serum IGF-1 and slower gait speed only was not significant after adjusting for covariates. These results partially support our hypothesis. There are limited evidences for an association between IGF-1 and gait speed. Lower IGF-1 in older women is associated with poor knee extensor muscle strength and slow gait speed (Cappola et al., 2001), and higher IGF-1 is associated with robust gait among older adults with obesity (Onder et al., 2006). On the contrary, a prospective study of the relationships of changes in several biomarkers with physical and cognitive function showed that changes in IGF-1 were associated with cognition, but not with gait speed (Sanders et al., 2014). However, in our study, the combination of MCI and slower gait was more sensitive to the IGF level than either condition alone. Robust gait represents the capacity for

Table 3
Multinomial logistic regression analysis of the relationship between status (SG, MCI, or MCI + SG) and IGF-1 levels compared with the control group

IGF-1 level	Model 1			Model 2		
	SG	MCI	MCI + SG	SG	MCI	MCI + SG
C1 (lowest)	1.94 (1.38–2.72) ^b	1.35 (1.06–1.73) ^a	3.05 (1.89–4.94) ^b	1.27 (0.87–1.85)	1.34 (1.04–1.75) ^a	1.81 (1.07–3.05) ^a
C2	1.04 (0.71–1.53)	1.15 (0.89–1.48)	1.97 (1.18–3.28) ^a	0.90 (0.60–1.35)	1.16 (0.89–1.50)	1.79 (1.05–3.07) ^a
C3	1.03 (0.71–1.51)	1.14 (0.89–1.46)	1.42 (0.83–2.43)	1.01 (0.68–1.51)	1.13 (0.87–1.46)	1.43 (0.81–2.51)
C4 (highest)	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference

Data are shown as odds ratio (95% confidence interval). Model 1: crude model; model 2: adjusted for age, sex, body mass index, medication, years of education, sleep quality, physical activity, and depressive symptoms.

IGF-1, insulin-like growth factor-1; MCI, mild cognitive impairment without slow gait; MCI + SG, MCI and slow gait; SG, slow gait without cognitive impairment.

^a $p < 0.05$.

^b $p < 0.01$.

physical activity, and decreasing mobility induces a vicious cycle of reduced physical activity among older adults. Our results further support the idea of an effect of IGF-1 on mediating exercise and cognition. Both brain and muscle are regarded as major target organs for blood-borne IGF-I (Trejo et al., 2001), and IGF-1 is increased in the periphery by exercise and crosses the blood-brain barrier to enter the brain (Lopez-Lopez et al., 2004; Trejo et al., 2001). This peripheral increase in IGF-1 appears to be essential for exercise-induced neurogenesis in the brain. In fact, blocking entrance of circulating IGF-I into the brain prevents exercise-induced proliferation of neural precursors (Trejo et al., 2001), and serum IGF-I-deficient mice do not show cognitive enhancement after exercise unless they are treated with IGF-I (Trejo et al., 2008). Thus, serum IGF-1 may have mediation effects on the association between exercise and cognition. The mechanisms underlying this linkage are unclear, but our findings suggest a possible pathway. Further studies are required to examine this possible linkage between physical and cognitive functions.

The present study had not only several strong points but also some limitations. The cohort was large, and MCI was defined using a validated neuropsychological assessment tool, but the cross-sectional design does not allow examination of causal relationships. Next, IGF-1 is not commonly measured in a large cohort, but the role of IGF-1 in older adults is still uncertain, and improved examination of cognition among older adults requires brain neuroimaging to identify age-related changes based on brain atrophy or white-matter hyperintensities. Within these limitations, we found that the serum IGF-1 level was associated with cognitive functions in multiple domains, gait speed, and MCI. The associations of serum IGF-1 with MCI alone and MCI + SG were retained in multivariate models but that between serum IGF-1 and slow gait alone was not significant. A further study is required to examine the mechanisms underlying the linkages among serum IGF-1, gait, and cognition. In addition, other biomarkers, for example, brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor, may mediate the association between cognition and physical exercise (Voss et al., 2013). To compare these markers, an understanding of the mediation effects of biomarkers is required. Furthermore, it is unclear if the IGF-1 level is related to reversion from MCI to dementia, although combined gait and cognitive impairment is thought to be a high risk factor for dementia (Verghese et al., 2014; Waite et al., 2005). A longitudinal study is required to examine the relationship between IGF-1 level and future risk of dementia, in comparison with established disease markers such as A β and tau.

Disclosure statement

None of the authors have any financial, personal, or potential conflicts of interest.

Acknowledgements

This work was supported by Health and Labor Sciences Research Grants (Comprehensive Research on Aging and Health); a Grant-in-Aid for Scientific Research (B) (grant number 23300205); and Research Funding for Longevity Sciences (22-16) from the National Center for Geriatrics and Gerontology.

References

Adem, A., Jossan, S.S., d'Argy, R., Gillberg, P.G., Nordberg, A., Winblad, B., Sara, V., 1989. Insulin-like growth factor I (IGF-1) receptors in the human brain: quantitative autoradiographic localization. *Brain Res.* 503, 299–303.

Albert, M.S., DeKosky, S.T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H.H., Fox, N.C., Gamst, A., Holtzman, D.M., Jagust, W.J., Petersen, R.C., Snyder, P.J., Carrillo, M.C., Thies, B., Phelps, C.H., 2011. The diagnosis of mild cognitive impairment due to

Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7, 270–279.

Aleman, A., Torres-Aleman, I., 2009. Circulating insulin-like growth factor I and cognitive function: neuromodulation throughout the lifespan. *Prog. Neurobiol.* 89, 256–265.

Angelini, A., Bendini, C., Neviani, F., Bergamini, L., Manni, B., Trenti, T., Rovati, R., Neri, M., 2009. Insulin-like growth factor-I (IGF-1): relation with cognitive functioning and neuroimaging marker of brain damage in a sample of hypertensive elderly subjects. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 49 (Suppl 1), 5–12.

Arwert, L.I., Deijen, J.B., Drent, M.L., 2005. The relation between insulin-like growth factor I levels and cognition in healthy elderly: a meta-analysis. *Growth Hormone IGF Res.* 15, 416–422.

Baker, L.D., Barsness, S.M., Borson, S., Merriam, G.R., Friedman, S.D., Craft, S., Vitiello, M.V., 2012. Effects of growth hormone-releasing hormone on cognitive function in adults with mild cognitive impairment and healthy older adults: results of a controlled trial. *Arch. Neurol.* 69, 1420–1429.

Bansal, S., Buring, J.E., Rifai, N., Mora, S., Sacks, F.M., Ridker, P.M., 2007. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 298, 309–316.

Barbieri, M., Ferrucci, L., Ragno, E., Corsi, A., Bandinelli, S., Bonafe, M., Olivieri, F., Giovagnetti, S., Franceschi, C., Guralnik, J.M., Paolisso, G., 2003. Chronic inflammation and the effect of IGF-I on muscle strength and power in older persons. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 284, E481–E487.

Bondy, C.A., Cheng, C.M., 2004. Signaling by insulin-like growth factor 1 in brain. *Eur. J. Pharmacol.* 490, 25–31.

Buchman, A.S., Yu, L., Wilson, R.S., Schneider, J.A., Bennett, D.A., 2013. Association of brain pathology with the progression of frailty in older adults. *Neurology* 80, 2055–2061.

Buracchio, T., Dodge, H.H., Howieson, D., Wasserman, D., Kaye, J., 2010. The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 67, 980–986.

Cappola, A.R., Bandeen-Roche, K., Wand, G.S., Volpato, S., Fried, L.P., 2001. Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 4139–4146.

Carro, E., Trejo, J.L., Gerber, A., Loetscher, H., Torrado, J., Metzger, F., Torres-Aleman, I., 2006. Therapeutic actions of insulin-like growth factor I on APP/PS2 mice with severe brain amyloidosis. *Neurobiol. Aging* 27, 1250–1257.

Carro, E., Trejo, J.L., Gomez-Isla, T., LeRoith, D., Torres-Aleman, I., 2002. Serum insulin-like growth factor I regulates brain amyloid-beta levels. *Nat. Med.* 8, 1390–1397.

Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M.O., Rockwood, K., 2013. Frailty in elderly people. *Lancet* 381, 752–762.

Cotman, C.V., Berchtold, N.C., Christie, L.A., 2007. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.* 30, 464–472.

de la Monte, S.M., Wands, J.R., 2005. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 7, 45–61.

Deak, F., Sonntag, W.E., 2012. Aging, synaptic dysfunction, and insulin-like growth factor (IGF)-1. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 67, 611–625.

Dik, M.G., Pluijm, S.M., Jonker, C., Deeg, D.J., Lomecky, M.Z., Lips, P., 2003. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and cognitive decline in older persons. *Neurobiol. Aging* 24, 573–581.

Dore, S., Kar, S., Quirion, R., 1997. Insulin-like growth factor I protects and rescues hippocampal neurons against beta-amyloid- and human amylin-induced toxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94, 4772–4777.

Duron, E., Funalot, B., Brunel, N., Coste, J., Quinquis, L., Viollet, C., Belmin, J., Jouanny, P., Pasquier, F., Treluyer, J.M., Epelbaum, J., le Bouc, Y., Hanon, O., 2012. Insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 in Alzheimer's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 4673–4681.

Florini, J.R., Ewton, D.Z., Magri, K.A., 1991. Hormones, growth factors, and myogenic differentiation. *Annu. Rev. Physiol.* 53, 201–216.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.

Hong, M., Lee, V.M., 1997. Insulin and insulin-like growth factor-1 regulate tau phosphorylation in cultured human neurons. *J. Biol. Chem.* 272, 19547–19553.

Jafferali, S., Dumont, Y., Sotty, F., Robitaille, Y., Quirion, R., Kar, S., 2000. Insulin-like growth factor-I and its receptor in the frontal cortex, hippocampus, and cerebellum of normal human and Alzheimer disease brains. *Synapse* 38, 450–459.

Johansson, P., Aberg, D., Johansson, J.O., Mattsson, N., Hansson, O., Ahren, B., Isgaard, J., Aberg, N.D., Blennow, K., Zetterberg, H., Wallin, A., Svensson, J., 2013. Serum but not cerebrospinal fluid levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) are increased in Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology* 38, 1729–1737.

Kalmijn, S., Janssen, J.A., Pols, H.A., Lamberts, S.W., Breteler, M.M., 2000. A prospective study on circulating insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins, and cognitive function in the elderly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4551–4555.

Kaplan, R.C., McGinn, A.P., Pollak, M.N., Kuller, L., Strickler, H.D., Rohan, T.E., Xue, X., Kritchevsky, S.B., Newman, A.B., Psaty, B.M., 2008. Total insulin-like growth

- factor 1 and insulin-like growth factor binding protein levels, functional status, and mortality in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 56, 652–660.
- Liu-Ambrose, T., Nagamatsu, L.S., Voss, M.W., Khan, K.M., Handy, T.C., 2012. Resistance training and functional plasticity of the aging brain: a 12-month randomized controlled trial. *Neurobiol. Aging* 33, 1690–1698.
- Lopez-Lopez, C., LeRoith, D., Torres-Aleman, I., 2004. Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 9833–9838.
- Makizako, H., Shimada, H., Park, H., Doi, T., Yoshida, D., Uemura, K., Tsutsumimoto, K., Suzuki, T., 2013. Evaluation of multidimensional neurocognitive function using a tablet personal computer: test-retest reliability and validity in community-dwelling older adults. *Geriatr. Gerontol. Int.* 13, 860–866.
- Mielke, M.M., Roberts, R.O., Savica, R., Cha, R., Drubach, D.L., Christianson, T., Pankrat, V.S., Geda, Y.E., Machulda, M.M., Ivnik, R.J., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Rocca, W.A., Petersen, R.C., 2013. Assessing the temporal relationship between cognition and gait: slow gait predicts cognitive decline in the Mayo Clinic Study of Aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 68, 929–937.
- Mikami, S., Hamano, T., Fujii, N., Nagasawa, Y., Isaka, Y., Moriyama, T., Matsuhisa, M., Ito, T., Imai, E., Hori, M., 2008. Serum osteoprotegerin as a screening tool for coronary artery calcification score in diabetic pre-dialysis patients. *Hypertens. Res.* 31, 1163–1170.
- Murase, N., Katsumura, T., Ueda, C., Inoue, S., Shimomitsu, T., 2003. International standardization of physical activity level: reliability and validity study of the Japanese version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (Kosei no Shihyo). *J. Health Welfare Stat.* 49, 9.
- Nishijima, T., Piriz, J., Dufloy, S., Fernandez, A.M., Gaitan, G., Gomez-Pinedo, U., Verdugo, J.M., Leroy, F., Soya, H., Nunez, A., Torres-Aleman, I., 2010. Neuronal activity drives localized blood-brain-barrier transport of serum insulin-like growth factor-I into the CNS. *Neuron* 67, 834–846.
- Onder, G., Liperoti, R., Russo, A., Soldato, M., Capoluongo, E., Volpato, S., Cesari, M., Ameglio, F., Bernabei, R., Landi, F., 2006. Body mass index, free insulin-like growth factor I, and physical function among older adults: results from the iSIRENTE study. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 291, E829–E834.
- Peters, D.M., Fritz, S.L., Krotish, D.E., 2013. Assessing the reliability and validity of a shorter walk test compared with the 10-Meter Walk Test for measurements of gait speed in healthy, older adults. *J. Geriatr. Phys. Ther.* 36, 24–30.
- Petersen, R.C., 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern. Med.* 256, 183–194.
- Petersen, R.C., 2011. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 364, 2227–2234.
- Sanders, J.L., Ding, V., Arnold, A.M., Kaplan, R.C., Cappola, A.R., Kizer, J.R., Boudreau, R.M., Cushman, M., Newman, A.B., 2014. Do changes in circulating biomarkers track with each other and with functional changes in older adults? *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 69, 174–181.
- Shimada, H., Makizako, H., Doi, T., Yoshida, D., Tsutsumimoto, K., Anan, Y., Uemura, K., Ito, T., Lee, S., Park, H., Suzuki, T., 2013a. Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 14, 518–524.
- Shimada, H., Suzuki, T., Suzukawa, M., Makizako, H., Doi, T., Yoshida, D., Tsutsumimoto, K., Anan, Y., Uemura, K., Ito, T., Lee, S., Park, H., 2013b. Performance-based assessments and demand for personal care in older Japanese people: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3:e002424.
- Shum, D.H.K., McFarland, K.A., Bain, J.D., 1990. Construct validity of eight tests of attention: comparison of normal and closed head injured samples. *Clin. Neuropsychol.* 4, 151–162.
- Solfrizzi, V., Scafato, E., Frisardi, V., Seripa, D., Logroscino, G., Maggi, S., Imbimbo, B.P., Galluzzo, L., Baldereschi, M., Gandin, C., Di Carlo, A., Inzitari, D., Crepaldi, G., Pilotto, A., Panza, F., 2013. Frailty syndrome and the risk of vascular dementia: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Alzheimers Dement.* 9, 113–122.
- Sonntag, W.E., Ramsey, M., Carter, C.S., 2005. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and their influence on cognitive aging. *Ageing Res. Rev.* 4, 195–212.
- Trejo, J.L., Carro, E., Torres-Aleman, I., 2001. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J. Neurosci.* 21, 1628–1634.
- Trejo, J.L., Llorens-Martin, M.V., Torres-Aleman, I., 2008. The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-I-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis. *Mol. Cell. Neurosci.* 37, 402–411.
- van Dam, P.S., Aleman, A., de Vries, W.R., Deijen, J.B., van der Veen, E.A., de Haan, E.H., Koppeschaar, H.P., 2000. Growth hormone, insulin-like growth factor I and cognitive function in adults. *Growth Horm. IGF Res.* 10 (Suppl B), S69–S73.
- van Exel, E., Eikelenboom, P., Comijs, H., Deeg, D.J., Stek, M.L., Westendorp, R.G., 2014. Insulin-like growth factor-1 and risk of late-onset Alzheimer's disease: findings from a family study. *Neurobiol. Aging* 35, e7–10.
- Vardy, E.R., Rice, P.J., Bowie, P.C., Holmes, J.D., Grant, P.J., Hooper, N.M., 2007. Increased circulating insulin-like growth factor-1 in late-onset Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease. J. Alzheimers Dis.* 12, 285–290.
- Verghese, J., Annweiler, C., Ayers, E., Barzilai, N., Beauchet, O., Bennett, D.A., Bridenbaugh, S.A., Buchman, A.S., Callisaya, M.L., Camicioli, R., Capistrant, B., Chatterji, S., De Cock, A.M., Ferrucci, L., Giladi, N., Guralnik, J.M., Hausdorff, J.M., Holtzer, R., Kim, K.W., Kowal, P., Kressig, R.W., Lim, J.Y., Lord, S., Meguro, K., Montero-Odasso, M., Muir-Hunter, S.W., Noone, M.L., Rochester, L., Srikanth, V., Wang, C., 2014. Motoric cognitive risk syndrome: Multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology* 83, 718–726.
- Voss, M.W., Vivar, C., Kramer, A.F., van Praag, H., 2013. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn. Sci.* 17, 525–544.
- Waite, L.M., Grayson, D.A., Piguet, O., Creasey, H., Bennett, H.P., Broe, G.A., 2005. Gait slowing as a predictor of incident dementia: 6-year longitudinal data from the Sydney Older Persons Study. *J. Neurol. Sci.* 229–230, 89–93.
- Watanabe, T., Miyazaki, A., Katagiri, T., Yamamoto, H., Idei, T., Iguchi, T., 2005. Relationship between serum insulin-like growth factor-1 levels and Alzheimer's disease and vascular dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53, 1748–1753.
- Westwood, A.J., Beiser, A., Decarli, C., Harris, T.B., Chen, T.C., He, X.M., Roubenoff, R., Pikula, A., Au, R., Braverman, L.E., Wolf, P.A., Vasan, R.S., Seshadri, S., 2014. Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy. *Neurology* 82, 1613–1619.
- Yesavage, J.A., 1988. Geriatric depression scale. *Psychopharmacol. Bull.* 24, 709–711.

日本医事新報

JAPAN MEDICAL JOURNAL

2014/5/10

5月2週号

p15 学術特集

現在の肥満症治療のあり方

- 肥満症の疫学と病態(龍野一郎)
- 肥満症の集学的治療(龍野一郎)
- 肥満症患者における院外対策の重要性(浅原哲子)
- 肥満症患者への適切な心理的アプローチ(小山憲一郎)

p1 巻頭

- プラタナス：国民皆保険制度を世界無形文化遺産に(福生吉裕)

p6 NEWS

- 井村裕夫氏、中村祐輔氏講演 ●日医・都道府県医師会新たな財政支援制度担当理事連絡協議会 他
- OPINION：長尾和宏の町医者で行こう!!

p43 学術連載

- 薬物相互作用とマネジメント⑤(澤田康文ほか)
- 今日読んで、明日からできる診断推論④胸痛(小田浩之)
- 一週一話：脳脊髄液減少症診断基準の変遷
- 差分解説：JSH 2014の変更点 他8件

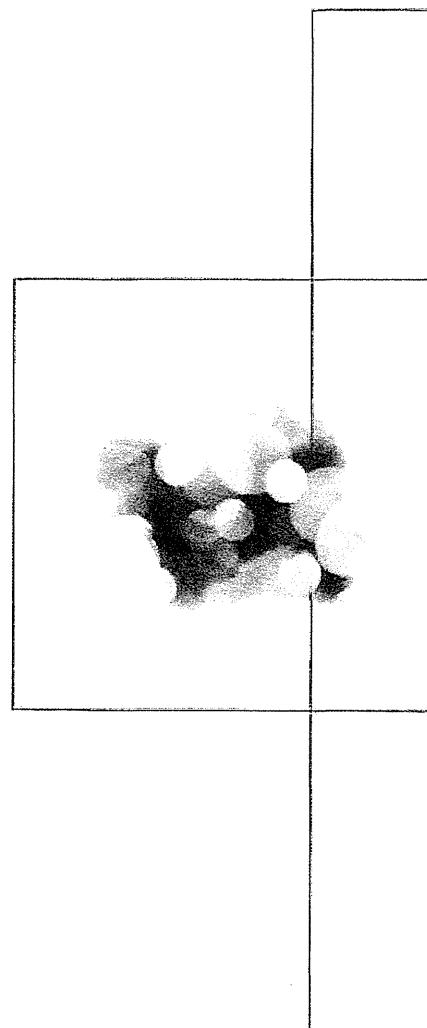
p62 質疑応答

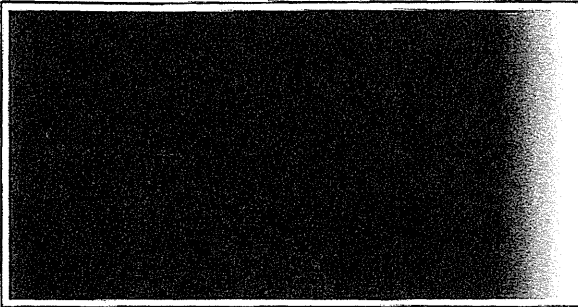
- Pro⇔Pro：せん妄・認知症のため抗結核薬投与困難な肺結核患者への対応 他2件
- 臨床一般：心電図上での心房粗動と発作性心房性頻拍症の判別 他3件

p70 エッセイ・読み物・各種情報

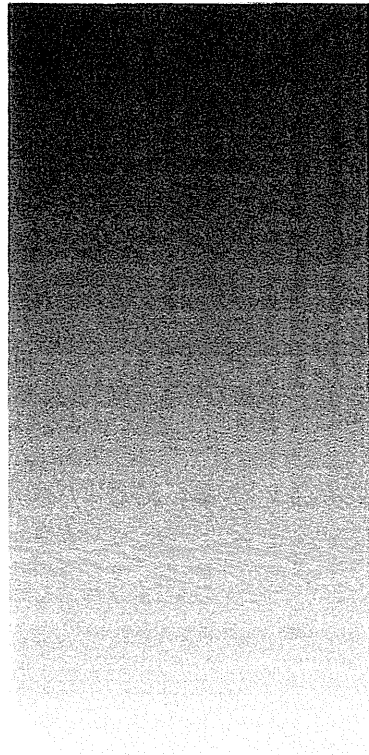
- 小説「群星光芒」 ●ええ加減でいきまっせ!
- 聞かせてください!現場のホンネ ●私の一冊(白石吉彦)
- 人(志水太郎) ●Information
- クロスワードパズル ●漫画「がんばれ!猫山先生」

p81 医師求人/医院開業物件/人材紹介/求縁情報





- 新知見のエッセンスをピックアップ!
- 知識の更新・アップデートのために!



差分【さぶん・patch】

一旦完成したプログラムの一部を修正すること。また、修正を行うために変更点(差分情報)のみを抜き出して列挙したファイル。「パッチファイル」「差分ファイル」などとも呼ばれる。バグ(不具合)の修正や、小規模なバージョンアップなどを行う際に、ソフトウェア全体を入れ替えるのは効率的でないため、修正点だけを抜き出してパッチ作成し、これを既存のソフトに組み込むことで修正を行う。

(IT用語事典 e-Wordsより引用)

■内科: 高血圧

JSH 2014の変更点: 75歳以上の高齢者の降圧目標 150/90mmHg

高齢者高血圧の降圧目標はJSH 2009¹⁾では140/90mmHg未満であり、75歳以上の後期高齢者では150/90mmHg未満を中間目標とされた。

70~84歳の高齢収縮期高血圧患者3079例を対象としたわが国のVALISH試験²⁾では、収縮期血圧140mmHg未満の厳格管理群と140~150mmHgの緩徐管理群の間で心血管イベントに有意差を認めなかった。VALISH試験²⁾も、特に後期高齢者では150/90mmHg未満の降圧はすべきとのこれまでの見解を支持している。

英国NICE/BHS³⁾のガイドラインでもHYVET⁴⁾の結果から80歳以上の高齢者高血圧の治療の必要性を示し、150/90mmHgを降圧目標としている。米国JNC-8⁵⁾では60歳以上で150/90mmHg未満としている。高齢者高血圧の降圧目標は欧米でも再評価され、特にわが国のエビデンスを基盤としたJSH 2009¹⁾の考え方が取り入れられたと言える。以上の背景から、JSH 2014では後期高齢者の降圧目標が150/90mmHg未満に設定された。

【文献】

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編: 高血圧治療ガイドライン2009. 日本高血圧学会, 2009.
- 2) Ogihara T, et al: Hypertension. 2010;56(2): 196-202.
- 3) NICE clinical guideline: Hypertension; clinical management of primary hypertension in adults. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. 2011.
- 4) Beckett NS, et al: N Engl J Med. 2008;358(18): 1887-98.
- 5) James PA, et al: JAMA. 2014;311(5): 507-20.

【解説】

永井道明, * 苅尾七臣 自治医科大学循環器内科学
* 教授

■ 麻酔科

進化するビデオ喉頭鏡

気管挿管は気道を確保するために必須の手技である。全身麻酔時の気道確保や人工呼吸器を装着する患者の気道確保、心肺蘇生時の気道確保など、医療現場では気管挿管を実施する機会が多い。

気管挿管の手技は喉頭鏡を用いて実施される。喉頭鏡にはマッキントッシュタイプのもが多く使われているが、声門の確認が容易でない症例に遭遇することも稀ではない。そのような挿管困難症例への対処として、これまでは盲目的に挿管したり、ファイバースコープを用いて挿管したりすることが多かった。

最近ビデオ喉頭鏡が登場し、声門の視認性が向上し気管挿管の安全性が格段に向上している¹⁾。代表的なビデオ喉頭鏡に、エアウェイスコープ(AWS)[®]やマックグラス(McGRATH[™] MAC)がある。ビデオ喉頭鏡は、喉頭鏡の先端に小型カメラと光源を装着し、口腔内の様子や挿入具合を小さなスクリーンに映し出して画面で観察しながら挿入できるようになっており、カメラを通して間接的に声門を確認できる。気管チューブが声門を通過する様子も視認できるため、食道への挿管も防止できる。

ビデオ喉頭鏡は、挿管困難が予想される患者、肥満患者、口の小さな患者、頸部伸展に制限がある患者、頸髄損傷が疑われる患者などに有用である²⁾。しかし、ビデオ喉頭鏡が決して万全というわけではなく、ビデオ喉頭鏡が気管挿管の安全性を保証しているわけではない。

【文献】

- 1) Mort TC: Crit Care. 2013;17(6):1019.
- 2) Shirgoska B, et al: Acta Clin Croat. 2012;51(3):457-61.

【解説】

外 須美夫 九州大学麻酔・蘇生学教授

■ 加齢医学

認知症診療高齢者の急増

2013年6月に厚生労働省長寿科学研究(朝田班)において、認知症高齢者の心理検査を含む厳密な調査が日本各地のモデル地区で行われ、高齢者の15%、推計462万人が認知症に罹患していることが報告された¹⁾。軽度認知機能障害(MCI)も14%、推計400万人以上に上ることが明らかとなり、また年齢による有病率は85歳以上で1/3以上、95歳以上では8割以上に上り、長生きをすれば誰もが認知症になるリスクが存在することが明らかとなった。今後、診断困難な例には地域で行える簡易スクリーニング方法(DASC-20)が採用され、ケアプランテキストの整備とともにモデル事業が開始される予定である。

認知症予防の観点からは、幼少時から生涯にわたる知的活動が高い場合、晩年の認知機能低下が遅いという、後方視的縦断病理学的研究が発表されている²⁾。これは年齢、性、老人斑、神経原線維変化、ラクナ梗塞、レビー小体で補正した結果であり、同一程度の病理的背景では「知的予備能」を高めることで認知症発症を遅らせることが可能であるという報告である。

認知症の中核症状とBPSDのそれぞれに有効な短期集中リハビリテーション³⁾を介入させることで、早期の在宅への退院を促す方向性が、2014年度の診療報酬改定にも盛り込まれた。

【文献】

- 1) 朝田 隆: 臨神経. 2012;52(11):962-4.
- 2) Wilson RS, et al: Neurology. 2013;81(4):314-21.
- 3) Toba K, et al: Geriatr Gerontol Int. 2014;14(1):206-11.

【解説】

入谷 敦, *森本茂人 金沢医科大学高齢医学科 *教授

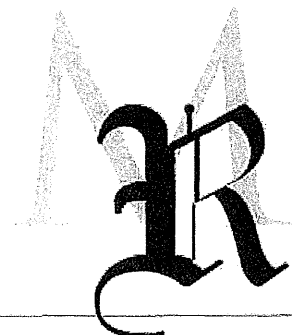
ISSN 1346-0773
文献略称 MB Med Reha

MEIOMI DECONDITIONATION

No.174 別刷

高齢者のdeconditioningに対する
早期リハビリテーション介入
—急性期・回復期から生活期までの
予防・対策と効果—
2014年9月15日発行

株式会社 全日本病院出版会



老化と deconditioning, 認知症に対する対策

入谷 敦*¹ 森本茂人*²

Abstract 加齢による運動不足が引き金となって、身体活動の減少さらに社会的・心理的加齢をきたし、これらが雪だるま式に増大し身体の崩壊が導かれる悪循環の形成、すなわち高齢者医療の巨人(geriatric giants)をきたす。長期臥床や不動に陥ることで認められる全身の脱調節状態や体力低下状態は deconditioning と呼ばれる。生理的な加齢に加えて低活動状態は、この deconditioning を加速させる要因となる。高齢者に対して、個別のリスクに応じた運動により柔軟性、筋力、有酸素運動能力が改善し、deconditioning を予防することが確認されている。また、高齢者に対する運動介入の効果として、健康増進や介護予防効果が報告されている。認知機能についても運動による改善効果の報告も散見されており、身体活動が認知症発症を予防する可能性も示唆されている。

Key words : 運動習慣(exercise habits), 認知機能(cognitive function), mild cognitive impairment : MCI, 運動-加齢連鎖(exercise-aging cycle), 老化(aging)

はじめに

65歳以上の高齢者が総人口に占める割合が25.1%となり、我が国において高齢化は今後とも進行し、2025年の総人口では4人に1人が75歳以上の後期高齢者である超高齢社会になることが予測されている¹⁾。高齢者には、種々の臓器疾患の多発とともに身体・精神的機能の低下が認められ、疾患の医学的管理とともに、身体・精神的機能の評価・適切な支援が、高齢者の日常生活の自立にとり必須な車の両輪となっている。高齢者疾患に対する医学的管理は横断的な各臓器疾患医療の知識や技能で対応可能であるが、後者の身体・精神的機能の評価およびこれに応じた適切な支援には、多職種参加のチーム医療・介護が必要となる。高齢者のもつ疾患、これから生じる臓器機能障害、さらには全人としての能力低下、社会的不利、これらの悪循環により雪だるま式にふくらむ

それぞれの急速な増悪を、より早い段階で食い止め、高齢者の健康長寿に資するには、疾患、能力低下、社会的不利に至るすべての問題点に優先順位をつけ、また対応の経時的順序をつけ、多職種の専門能力を結集する老年医学的な専門能力が必要となる。

老化と deconditioning

老化は加齢に伴う変化であり、他の年齢期とは異なり高齢期における老化の進行は個体差が著しい。老化の進行度の不均一性を考慮することは、リハビリテーション(以下、リハ)の介入においても重要である。高齢者に対しては、定型的なアプローチを行うのではなく、老化現象の様々な個体差に対応できる柔軟なアプローチが必要である。老化の過程において、長期臥床や不動による全身の脱調節状態、体力の低下、本来の機能が発揮できていない状態を deconditioning と呼んでいる。廃用症候群と同様の概念ではなく、まずは老化などによる不動、不活動が原因となり全身の組織、器官に deconditioning が生じ、その結果、二次的

*¹ Osamu IRITANI, 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1 金沢医科大学高齢医学講座, 助教

*² Shigeto MORIMOTO, 同, 主任教授

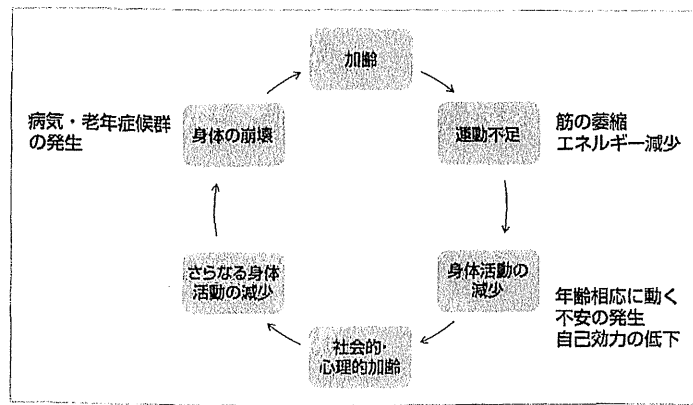


図 1. 運動-加齢連鎖 (文献2より, 一部改変)

な退行現象として廃用症候群をきたす。ゆえに deconditioning は、廃用症候群よりも経時的に先行する概念であり、徴候の悪循環から悪化もするが可逆性もあるとされている。Berger らは、加齢に伴い、運動不足が原因となり連鎖的に生じる身体、心理、社会的問題を「運動-加齢連鎖」(図1)として模式化している²⁾。これによると、加齢による運動不足が引き金となって、身体活動の減少、さらに社会的・心理的老化をきたし、雪だるま式に増大する悪循環が示されており、この悪循環を断ち、deconditioning 状態を予防し、さらには老年症候群や疾患の発症を予防するためには、運動および身体活動の増加が鍵となる。加齢による運動機能の低下に対する介入効果は様々な科学的アプローチから示されており、高齢者における deconditioning 対策として、運動は有効である

フレイルとサルコペニア

高齢医学では、特に筋肉量低下に関連した deconditioning としてフレイルとサルコペニアの話題が取り上げられている。フレイルは、以前「虚弱」と訳されていたが、可逆性があることから、日本老年医学会で動揺性のニュアンスを含んだフレイルという呼び方に決定された。高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が充進し、転倒、ADL 低下、要介護状態、死亡などの不幸な転機に陥りやすい状態をフレイルと呼

び、その概念は、身体的 (physical frailty) と精神的 (cognitive frailty, mental frailty) および社会的 (social frailty) に分けられる。しかし、定義や診断基準については世界のコンセンサスが得られていないのが現状である。一方、サルコペニアは加齢に伴い筋肉が減少する病態であるが、欧米の研究グループより筋肉量の低下のみならず、握力・歩行速度の低下などの機能的な側面を含めた概念としてとらえるべきとされ、2010年に The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) によるコンセンサスが発表された。一方、Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) より、アジア人においても独自の診断基準が提唱されている (図2)³⁾。

フレイルとサルコペニアとの間には類似点が多く、サルコペニアは身体的フレイルの側面が大きい。また、サルコペニアとそれに伴う筋力低下、活動度の低下、低栄養はフレイルの指標、要素が互いに悪循環、負の連鎖を形成することを示している⁴⁾。高齢者にみられるサルコペニアは、高齢者の運動機能、身体機能を低下させるばかりでなく、生命予後、ADL を規定し高齢者本人を含めた介護者の QOL までも低下させてしまうことが多い。予防策として、サルコペニアにはアミノ酸、ビタミン D を中心とする栄養療法とレジスタンス運動が有効であると報告されている。フレイルに対する介入法は確立されていないが、サルコペ

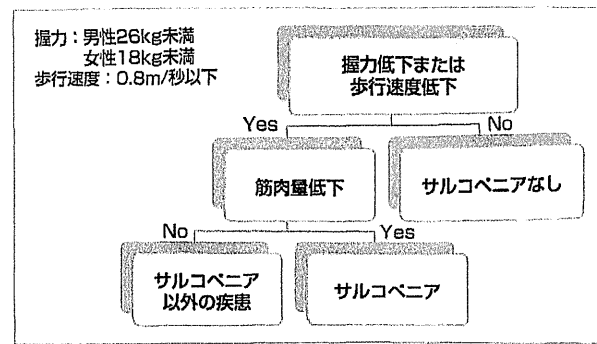


図 2. AWGS によるサルコペニア診断基準 (文献3より, 筆者改変)

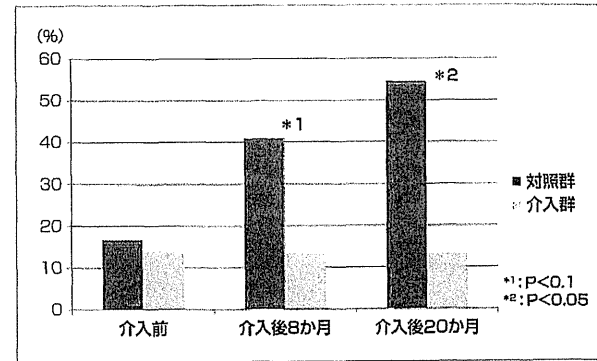


図 3. 高齢女性における転倒率の変化 (文献5より, 一部改変)

ペニアの改善を介してフレイルを改善するアプローチが考えられる。

運動による deconditioning 対策

高齢者において活動性の低下が原因となる神経・感覚器、心血管系、呼吸器、筋骨格系などの器官にみられる退行変化は、運動などの活動性の向上により回復する多臓器にわたる系統的な生理的变化である。その deconditioning の程度は活動性の低下の程度と以前の体力レベルに依存する。高齢者における活動性の低下と健康との関係を示した研究では、運動により柔軟性、筋力、有酸素運動能力を若年層と同様に改善することが確認され、不活発な生活習慣と老化過程を区別することが可能であった。我が国における高齢者に対する

運動介入の効果を明らかにするための randomized controlled trial (RCT) により、健康増進や介護予防効果が報告されている。73~90 歳の高齢女性に筋力トレーニングやバランス、歩行トレーニングにて介入を行った結果、下肢筋力やバランスが有意に改善し、その後の追跡調査においても転倒発生が対照群よりも抑制されていた (図3)⁵⁾。また、施設入居高齢者 (66~98 歳) を対象とした RCT においても両側分離型トレッドミルを使用したトレーニングにおいても、バランス機能の改善を認めている⁶⁾。その他にも低体力高齢者に対する運動介入効果⁷⁾が示されている。

このように、高齢者においても運動により身体機能の向上がもたらされることは明らかであり、運動介入、運動療法を用いた健康増進、疾病管理

表 1. MMSE

設 問	質 問 内 容	回 答	得 点
1(5点)	今年は何年ですか	年	0 1
	今何月ですか		0 1
	今日は何曜日ですか	曜日	0 1
	今日は何月何日ですか	月 日	0 1 0 1
2(5点)	この病院の名前は何ですか	病院	0 1
	ここは何県ですか	県	0 1
	ここは何市ですか	市	0 1
	ここは何階ですか	階	0 1
3(3点)	物品名3個(様、猫、電車)		0 1
	【1秒間に1個ずつ言う、その後、被験者に繰り返させる。正答1個につき1点を与える。3個全て言うまで繰り返す(6回まで)】		2 3
4(5点)	100から順に7を引く(5回まで)		0 1
			2 3
			4 5
5(3点)	設問3で提示した物品名を再度復唱させる		0 1
			2 3
6(2点)	(時計を見せながら)これは何ですか (鉛筆を見せながら)これは何ですか		0 1
			0 1
7(1点)	次の文章を繰り返す 「みんなで、力を合わせて綱を引きます」		0 1
8(3点)	(3段階の命令) 「右手にこの紙を持ってください」 「それを半分に折りましたんで下さい」 「それを私に渡してください」		0 1
			0 1
			0 1
9(1点)	(次の文章を読んで、その指示に従って下さい) 「右手をあげなさい」		0 1
10(1点)	(何か文章を書いて下さい)		0 1
11(1点)	(次の図形を書いて下さい)		0 1
		得点合計	



←(重なり合う五角形です)

(Folstein MF, et al : J Psychiat Res, 12 : 189, 1975)

を含めた deconditioning 対策の更なる推進が期待される。

認知症例数の増大

加齢とともに認知症発症の危険性が增大することから、予防対策を早急に講じる必要がある。実際に日本は認知症に関連する医療費は米国に次いで世界第2位となっている⁹⁾。認知症へ移行する危険性が高い軽度認知障害(mild cognitive im-

pairment : MCI)を有する高齢者には、認知症発症予防対策が重要である。現在我が国におけるMCIを含む認知機能低下例は800万人に達すると報告されている⁹⁾。認知機能評価スケールとしては一般的に長谷川式簡易知能評価スケールや Alzheimer's Disease Assessment Scale(ADAS), Mini-Mental State Examination(MMSE)(表1)が用いられる。MMSEは国際的に最も広く行われている質問式の検査である。このMMSEによ

る認知症鑑別のカットオフポイントは、一般に30点満点中で23/24点とされているが、高学歴で長期の職歴があるような人であれば、28点前後でも認知症を疑う必要がある。また観察式の認知機能評価スケールとしては、Clinical Dementia Rating(CDR)や Functional Assessment Staging(FAST)(表2)が用いられる。FASTはアルツハイマー型認知症(AD)によるADL障害を評価するために Reisberg らによって開発された評価方法であり、病期を7段階に分類する。すなわち①正常、②年齢相応、③境界状態、④軽度AD、⑤中等度AD、⑥やや高度AD、⑦高度ADである。認知症患者のリハは、明確なアウトカム設定と、適切な評価尺度の選択が必要となる。患者は評価の目的を理解し協力できないので、評価には細心の注意が必要である。

運動習慣と認知機能

運動習慣による認知機能低下への予防・改善効果が報告されている。Lindsay ら¹⁰⁾は、有酸素運動の頻度が高齢者の認知機能低下の抑制因子であることを報告しており、また Rovio ら¹¹⁾は、中年期の運動が高齢期の認知症やADのリスクを低下させることを報告している。また、Erickson ら¹²⁾は高齢者の運動機能(心肺機能)と海馬容積量とは相関すると報告している。認知症と運動活動との関連を調査した縦断研究によると、有酸素運動の実施が認知機能保護因子として知られている。認知機能に問題のない高齢者4,615人の5年間の追跡調査からは、ウォーキングよりも高強度の運動を週3回以上行っていた高齢者は運動習慣のない高齢者よりも認知症の発症リスクが低いと報告されている¹³⁾。また、10歳代で身体活動量が低くてもその後活動量が高まっている人では、活動量が低いままの人と比較して認知機能障害のリスクが低いことが報告されている¹⁴⁾。

逆に、筋力低下や歩行能力の低下は認知症発症のリスクとなる。歩行機能に着目した研究では、認知機能の低下¹⁵⁾や認知機能障害¹⁶⁾より先行して

歩行速度の低下を認めることが報告され、運動機能の低下により認知機能の低下が加速し、認知症になりやすくなることが示唆される。また Burns らの報告¹⁷⁾によると、運動機能のなかでも運動耐容能がMRI画像解析上、海馬容積と正相関を示していた。

これらの報告からも明らかのように、習慣的な運動や身体活動が認知症の発症予防に効果的であり、早期からの運動習慣の獲得が重要である。認知症へ移行する危険性が高いMCI高齢者に対しては、特に重点的かつきめ細やかな対応が必要である。

しかし、高齢者では多病故に運動に危険性が伴う疾患を有していることが多いため、その実施に際しては、個別性に十分配慮した適切な量と強度で有効性の高い運動を行うことが認知症発症予防につながると考えられる。

運動の認知機能改善機序

動物実験での報告からは、運動が認知機能に好影響を及ぼす機序として、神経栄養因子の発現、神経伝達物質の増加、血管新生、酸化ストレスの減少、抗酸化能力の向上などが示唆されている。これは、加齢に伴う神経変性に対して、運動を行うことで海馬や大脳皮質における萎縮の抑制効果をもつ可能性を示唆している。また、運動活動は神経幹細胞から神経細胞への分化を促進するWnt3産生を増加させ神経新生機能を増進させる¹⁸⁾とともに、海馬でのアセチルコリンレベルを上昇させて¹⁹⁾、神経の新生を促進することが示唆されている²⁰⁾。また、脳由来神経栄養因子(brain derived neurotrophic factor ; BDNF)は脳の可塑性²¹⁾²²⁾に影響する神経栄養因子であり、海馬領域において神経細胞増殖作用を示すが、持続的な運動によって筋蛋白のFNDC5の海馬での合成が上昇し、これがBDNFの発現を促していることが明らかとなった²³⁾。

さらに、運動刺激により骨格筋から種々の生理活性物質が分泌されることが明らかになり、これ

表 2. FAST

患者氏名	FAST 評価時点		はい	いいえ
FAST 評価日	201 年 月 日			
FAST ステージ	臨床診断	FAST における特徴		
1. 認知機能の障害なし	正常	主観的および客観的機能低下は認められない		
2. 非常に軽度の認知機能低下	年齢相応	物の置き忘れを訴える、喚語困難		
3. 軽度の認知機能低下	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		
4. 中等度の認知機能低下	軽度のアルツハイマー型認知症	夕食に客を招く段取りをつけたり、家計を管理したり、買い物をしてしらす程度の仕事でも支障をきたす。		
5. やや高度の認知機能低下	中等度のアルツハイマー型認知症	介助なしでは適切な洋服を選んで着ることができない。入浴させるときにもなんとかなだめすかして説得することが必要なこともある。		
6. 高度の認知機能低下	やや高度のアルツハイマー型認知症	(a) 不適切な着衣		
		(b) 入浴に介護を要する。入浴を嫌がる。		
		(c) トイレの水を流せなくなる。		
		(d) 尿失禁		
		(e) 便失禁		
7. 非常に高度の認知機能低下	高度のアルツハイマー型認知症	(a) 最大限約 6 語に限定された言語機能の低下		
		(b) 理解しうる語彙はただ 1 つの単語となる。		
		(c) 歩行能力の喪失		
		(d) 着座能力の喪失		
		(e) 笑う能力の喪失		
		(f) 昏迷および昏睡		

表 2. つづき

今回の FAST ステージ	臨床的特徴
□投与開始前 □投与開始 6 か月後 □投与開始 12 か月後	5~10 年前と比較して職業あるいは社会生活上、主観的および客観的にも変化はまったく認められず支障をきたすこともない。
□投与開始 3 か月後 □投与開始 9 か月後 □中止時	名前や物の場所、約束を忘れたりすることがあるが年齢相応の変化であり、親しい友人や同僚にも通常は気がつかれない。複雑な仕事を遂行したり、こみいった社会生活に適応していくうえで支障はない。多くの場合、正常な老化以外の状態は認められない。
	重要な約束を忘れてしまうことがある。はじめての土地への旅行のような複雑な作業を遂行する場合には機能低下が明らかになる。買い物や家計の管理あるいはよく知っている場所への旅行など日常行っている作業をするうえで支障はない。熟練を要する職業や社会的活動から退職してしまうこともあるが、その後の日常生活のなかでは障害は明らかとはならず、臨床的にも軽微である。
	買い物に必要なものを必要な量だけ買うことができない。誰かがついていないと買い物の勘定を正しく払うことができない。自分で洋服を選んで着たり、入浴したり、行き慣れている所へ行ったりすることには支障はないために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ことがある。単身でアパート生活している老人の場合、家賃の額で大家とトラブルを起こすようなことがある。
	家庭での日常生活でも自立できない。買い物を一人ですることができない。季節に合った洋服を選んだりすることができないために介助が必要となる。明らかに釣り合いがとれていない組合せで服を着たりし、適切に洋服を選べない。毎日の入浴を忘れることもある。なだめすかして入浴させなければならぬにしても、自分で体をきちんと洗うことはできる。お湯の調節もできる。自動車を適切かつ安全に運転できなくなり、不適切にスピードを上げたり下げたり、また信号を無視したりする。無事故だった人がはじめて事故を起こすこともある。きちんと服が揃えてあれば適切に着ることはできる。大声をあげたりするような感情障害や多動、睡眠障害によって家庭で不適応を起こし医師による治療的かかわりがしばしば必要になる。
	寝巻の上に普段着を重ねて着てしまう。靴紐が結べなかったり、ボタンを掛けられなかったり、ネクタイをきちんと結べなかったり、左右間違えずに靴をはけなかったりする。着衣も介助が必要になる。
	お湯の温度や量を調節できなくなり、体もうまく洗えなくなる。浴槽に入ったり出たりすることもできにくくなり、風呂から出たあときちんと体を拭くことができない。このような障害に先行して風呂に入りたがらない、嫌がるという行動がみられることもある。
	用を済ませたあと水を流すのを忘れたり、きちんと拭くの忘れる。あるいは済ませたあと服をきちんと直せなかったりする。
	時に(c)の段階と同時に起こるが、これらの段階の間には数か月間の間隔があることが多い。この時期に起こる尿失禁は尿路感染やほかの生殖器泌尿器系の障害がなく起こる。この時期の尿失禁は適切な排泄行動を行ううえで認知機能の低下によって起こる。
	この時期の障害は(c)や(d)の段階でみられることもあるが、通常は一時的にしる別々にみられることが多い。焦燥や明らかな精神病様症状のために医療施設を受診することも多い。攻撃的行為や失禁のために施設入所が考慮されることが多い。
	語彙と言語能力の貧困化はアルツハイマー型認知症の特徴であるが、発語量の減少と話し言葉のとぎれがしばしば認められる。さらに進行すると完全な文章を話す能力はしだいに失われる。失禁がみられるようになると、話し言葉はいくつかの単語あるいは短い文節に限られ、語彙は 2、3 の単語のみに限られてしまう。
	最後に残される単語には個人差があり、ある患者では「はい」という言葉が肯定と否定の両方の意志を示すときもあり、逆に「いいえ」という返事が両方の意味をもつこともある。病期が進行するに従ってこのようにただ 1 つの言葉も失われてしまう。言葉が完全に失われてしまったと思われてから数か月後に突然最後に残されていた単語を一時的に発語することがあるが、理解しうる話し言葉が失われたあとは叫び声や意味不明のぶつぶつという声のみとなる。
	歩行障害が出現する。ゆっくりとした小刻みの歩行となり階段の上り下りに介助を要するようになる。歩行できなくなる時期は個人差はあるが、しだいに歩行がゆっくりとなり、歩幅が小さくなっていく場合もあり、歩くときに前方あるいは後方や側方に傾いたりする。寝たきりとなって数か月すると拘縮が出現する。
	寝たきり状態であってもはじめてのうち介助なしで椅子に座っていることは可能である。しかし、しだいに介助なしで椅子に座っていることもできなくなる。この時期ではまだ笑ったり、噛んだり、握ることはできる。
	この時期では刺激に対して眼球をゆっくり動かすことは可能である。多くの患者では把握反射は嚥下運動とともに保たれる。
	アルツハイマー型認知症の末期ともいえるこの時期は本疾患に付随する代謝機能の低下と関連する。

ら骨格筋由来の生理活性物質は myokine(マイオカイン)と呼ばれている²⁴⁾。なかでも IL-6 は血液脳関門を通過し、脳に直接作用していることが知られている²⁵⁾。また、耐糖能異常は AD 発症の危険因子として知られるが、筋肉量低下は筋肉でのブドウ糖消費を減少させ、高インスリン血症を呈

する耐糖能異常を招来するが、この高インスリン血症と AD との因果関係も指摘されている²⁶⁾。加齢による筋萎縮は脂肪量の絶対的・相対的増加を伴う場合が多く、高齢期での高度な肥満は身体機能の低下を伴うためにサルコペニア肥満として臨床的に注目されている²⁷⁾。

今後の展望

加齢(老化)による運動機能の低下は、筋骨格系、神経感覚器系、心肺機能、認知機能など様々な身体機能の低下によりもたらされる。加齢(老化)によりもたらされる運動機能の低下は自然現象であ

り、回避することは難しいが、これに加えて高齢期の活動性の低下また不活発は、運動機能の低下や deconditioning を加速させる要因となりうる。このため運動をツールとした高齢者の健康増進や介護予防の取り組みが多方面で展開されることが望まれる。

文 献

- 1) 内閣府：平成 26 年版高齢社会白書。http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2014/zenbun/26pdf_index.html
- 2) Berger BG, et al : Exercise, aging, and psychological wellbeing. In : Ostrow AC (ed), *Aging and Motor Behavior*, Benchmark press, Indianapolis, pp. 117-157, 1987.
- 3) Chen LK, et al : Sarcopenia in Asia : consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*, 15(2) : 95-101, 2014. (Summary) EWGSOP の定義に類似するが、アジア人対象のサルコペニアの定義。特徴は握力と通常歩行速度の両方を必須項目としている点。
- 4) Xue QL, et al : Initial manifestations of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 63(9) : 984-990, 2008.
- 5) Suzuki T, et al : Randomized controlled trial of exercise intervention for the prevention of falls in community-dwelling elderly Japanese women. *J Bone Miner Metab*, 22(6) : 602-611, 2004.
- 6) Shimada H, et al : New intervention program for preventing falls among frail elderly people : the effects of perturbed walking exercise using a bilateral separated treadmill. *Am J Phys Med Rehabil*, 83(7) : 493-499, 2004.
- 7) 衣笠 隆ほか : 低体力高齢者の体力, 生活機能, 健康度に及ぼす運動介入の影響 : 無作為比較試験による場合. *日本運動生理学雑誌*, 12(2) : 63-73, 2005.
- 8) Wimo A, et al : The worldwide societal costs of dementia : Estimates for 2009. *Alzheimers Dement*, 6(2) : 98-103, 2010. (Summary) 世界の認知症に関連する医療費について解説。2005 年からの 4 年間で 34% の医療費増大が明らかになった。
- 9) 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業 : 「都市部における認知症有病率と認知症の生活障害への対応」 : 平成 24 年度総括。分担研究報告書, pp. 1-46, 2013.
- 10) Lindsay J, et al : Risk factors for Alzheimer's disease : a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, 156(5) : 445-453, 2002.
- 11) Rovio S, et al : Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 4(11) : 705-711, 2005.
- 12) Erickson KI, et al : Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19(10) : 1030-1039, 2009.
- 13) Laurin D, et al : Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*, 58(3) : 498-504, 2001.
- 14) Middleton LE, et al : Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age. *J Am Geriatrics Soc*, 58(7) : 1322-1326, 2010.
- 15) Mielke MM, et al : Assessing the temporal relationship between cognition and gait : slow gate predicts cognitive decline in the Mayo Clinic Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 68(8) : 929-937, 2013.
- 16) Buracchio T, et al : The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 67(8) : 980-986, 2010.
- 17) Burns JM, et al : Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology*, 71(3) : 210-216, 2008.
- 18) Okamoto M, et al : Reduction in paracrine Wnt3 factors during aging causes impaired adult neurogenesis. *FASEB J*, 25(10) : 3570-3582, 2011.
- 19) Mitsushima D, et al : Gonadal steroids maintain 24th acetylcholine release in the hippocampus : organizational and activational effects in behaving rats. *J Neurosci*, 29(12) : 3803-3815, 2009.
- 20) Itou Y, et al : Cholinergic activation of hippocampal neural stem cells in aged dentate gyrus. *Hippocampus*, 21(4) : 446-459, 2011.
- 21) Rasmussen P, et al : Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Exp Physiol*, 94(10) : 1062-1069, 2009.
- 22) Pencea V, et al : Infusion of brain-derived neurotrophic factors into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci*, 21(17) : 6706-6717, 2001.
- 23) Xu B : BDNF (I) rising from exercise. *Cell Metab*, 18(5) : 612-614, 2013.
- 24) Pedersen BK, et al : Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* (1985), 103 : 1093-1098, 2007. (Summary) 骨格筋より放出されるサイトカインをマイオカインと呼ぶ。その産生制御には運動機能や体内の栄養環境と密接な関連があると予想されている。
- 25) Pedersen BK, et al : Muscle-derived interleukin-6—A possible link between skeletal muscle, adipose tissue, liver, and brain. *Brain, Behavior and Immunity*, 19 : 371-376, 2005.
- 26) Craft S : Insulin resistance syndrome and alzheimer's disease : age-and obesity-related effects on memory, amyloid, and inflammation. *Neurobiol Aging*, 26 Suppl(1) : 65-69, 2005.
- 27) Baumgartner RN, et al : Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res*, 12 : 1995-2004, 2004.

血 圧

別 刷

発行：株式会社 先端医学社
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 KDX浜町ビル



高齢者の過降圧は要介護認定・死亡への危険因子

Association between blood pressure and disability-free survival among community-dwelling elderly patients receiving antihypertensive treatment.
Iritani O *et al* : *Hypertens Res* 37 : 772-778, 2014

入谷 敦¹ 小泉由美² 濱崎優子³ 奥野太寿生¹ 森田卓朗¹ 森本茂人¹

金沢医科大学 ¹高齢医学, 看護学部 ²老年看護学, ³公衆衛生看護学

はじめに

60歳以上の高齢高血圧例における、8件の大規模介入試験のメタ分析を含む、多くの大規模介入試験、60歳以上の高齢者に限定した近年の臨床試験、および80歳以上の高齢者におけるHYVET試験で、高齢者においても降圧治療により心血管・脳血管疾患の罹患率/死亡率が有意に減少することが明らかとなった。一方、心血管・脳血管障害を有する高齢者高血圧例において心血管・脳血管疾患の発症率/死亡率と達成収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、およびその双方との間に、Jカーブ現象を認めることが報告されている。また、高血圧は高齢者の虚弱にも関係していることが知られている。わが国では、支援(要支援1~2)、または介護(要介護1~5)が必要と認定された高齢者には介護サービスが提供される。しかし、地域在住の高齢者高血圧例における自立生活の継続と血圧との関連を検証した研究はおこなわれていない。そこでわれわれは、血圧と要支援・要介護認定、死亡リスクとの関連を検証することにより、降圧薬治療中の高齢者における適性血圧につき検討した。

対象と方法

石川県U町を対象地域とした。同地域は全人口に対する65歳以上の高齢者の割合は19.6%(2010年時点)であった。地方自治体は地域在住高齢者に対して、保健センターを拠点として毎年健康診断を実施している。2008年4月、地域在住の65歳以上の要介護・要支援認定を受けていない4,050名の高齢者のうち、1,091名が健康診断を受診した。それらのうち、62.6%(n=683)の高齢者は、血圧140/90 mmHg以上あるいは現在降圧薬治療中の高血圧例であった。それらのうち、84.8%(n=579)は降圧薬治療を受けており、本研究の対象とした。本研究のエンドポイントは、初回要支援・要介護認定お

よび死亡とした。また初回認定を受けることとなった原因疾患を主治医意見書の第一病名より調査し、脳イベント、転倒・骨折、認知症・うつ病、その他の疾患の4群に分類した。SBPおよびDBPは、それぞれ4群に分類した(SBP:<120, 120~139, 140~159, ≥160 mmHg; DBP:<70, 70~79, 80~89, ≥90 mmHg)。連続変数はマン・ホイットニーU検定にて、カテゴリー変数は χ^2 検定を用いて比較した。SBPおよびDBPの群間比較は、ボンフェローニの補正の後クラスカル・ワリスの検定にておこなった。年齢、性別、リスク因子、およびSBPとDBPの群により、95%信頼区間(CI)で死亡の未調整ハザード比(HR)を推定するために、Cox比例ハザード回帰検定を使用した。単変数モデルを使用して、 $p < 0.20$ を与える因子を交絡因子とした。データは、SPSS®(IBM)を使用して解析した。

結果

治療を受けた579例のうち、転出した9例を除外した570例(男性225例、女性345例)を解析した。平均年齢は74.2±6.1歳(65~94歳)であった。イベント発生率が底値を示したSBP 140~159 mmHgの群と比較して、SBPが120 mmHg未満の群(HR=2.81, 95% CI=1.15~6.82, $p=0.023$)、および、160 mmHg以上の群(HR=4.32, 95% CI=1.90~9.83, $p < 0.001$)の両者において、有意差をもってイベント発生率が高かった(図1)。また、SBPが120 mmHg未満の群(HR=3.37, 95% CI=1.18~9.60, $p=0.023$)、および、160 mmHg以上の群(HR=4.09, 95% CI=1.03~8.16, $p=0.043$)が有意差をもって要支援・要介護認定をきたしやすいことを示した。死亡に関しては、SBPが160 mmHg以上の群(HR=6.10, 95% CI=1.33~19.5, $p=0.017$)で有意に高かったが、120 mmHg未満の例では有意差を認めな

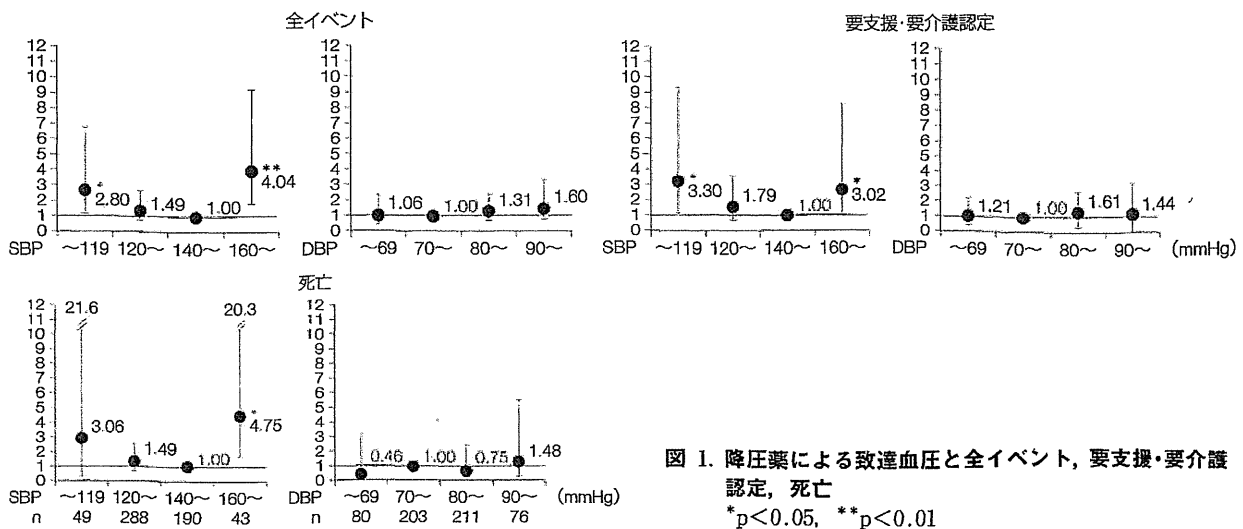


図 1. 降圧薬による致達血圧と全イベント, 要支援・要介護認定, 死亡

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

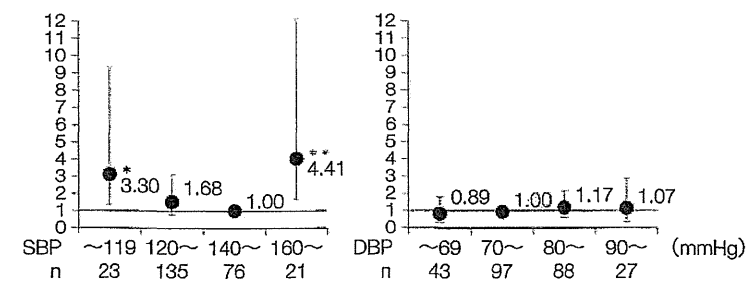


図 2. 75 歳以上のサブグループにおける降圧薬による致達血圧と要支援・要介護認定

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

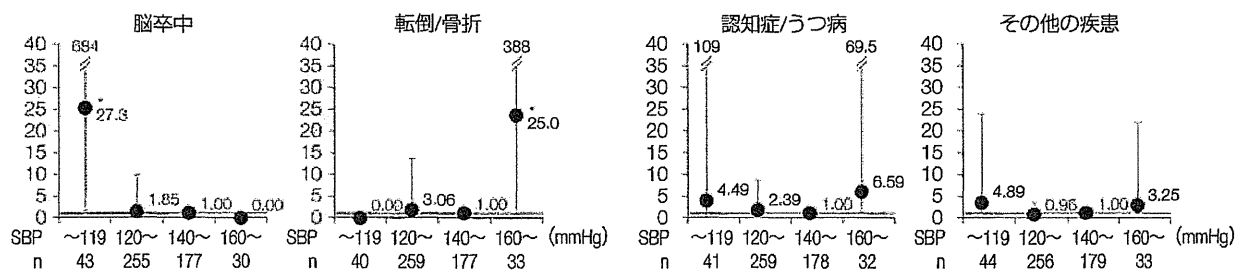


図 3. 各疾患における血圧の影響

* $p < 0.05$

かった。75 歳以上のサブグループでは、SBP が 120 mmHg 未満および 160 mmHg 以上の群は、底値である SBP 140~159 mmHg の群と比較して、要介護・要支援認定を受けやすいことが示された（図 2）が、75 歳未満例では有意差を認めなかった。認定を受けるきっかけとなる疾患としては、脳イベントの発生は SBP が 120 mmHg 未満 ($HR = 27.3$, $95\% \text{ CI} = 1.09 \sim 684$, $p = 0.044$) 群では HR が有意に増加し、転倒・骨折は SBP が 160 mmHg 以上 ($HR = 25.0$, $95\% \text{ CI} = 1.61 \sim 388$, $p = 0.021$) の群で HR が有意に増加した（図 3）。これらの結果は、過降圧が、地域在住の高齢例における自立生活の終焉に関与する可能性を示唆している。

考察

本研究において、第一に、単一地域の検討であること

から、今回の結果は慎重に解釈することが求められ、多地域試験による評価が必要である。第二に、レニン・アンジオテンシン (RA) 系は、老化、虚弱に重要な役割を果たすため、RA 系阻害薬を含む、内服中の降圧薬別の認定、死亡についての調査も今後必要である。本研究では正常血圧例、高血圧未治療例の人数が少ないため正確な解析ができなかったが、今後検証されるべきである。

おわりに

本研究は、降圧薬治療を受けている地域在住の高齢者高血圧例における要支援・要介護認定および死亡のリスクに対し到達血圧値に J カーブ現象を確認し、後期高齢者では過降圧による生活機能低下に注意喚起が必要であると考えられた。



Information Processing Speed and 8-Year Mortality Among Community-Dwelling Elderly Japanese

Hajime Iwasa^{1,2,3}, Ichiro Kai², Yuko Yoshida³, Takao Suzuki⁴, Hunkyung Kim³, and Hideyo Yoshida³

¹Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan

²Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

³Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan

⁴National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, Japan

Received November 29, 2012; accepted September 6, 2013; released online November 16, 2013

Copyright © 2013 Hajime Iwasa et al. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ABSTRACT

Background: Cognitive function is an important contributor to health among elderly adults. One reliable measure of cognitive functioning is information processing speed, which can predict incident dementia and is longitudinally related to the incidence of functional dependence. Few studies have examined the association between information processing speed and mortality. This 8-year prospective cohort study design with mortality surveillance examined the longitudinal relationship between information processing speed and all-cause mortality among community-dwelling elderly Japanese.

Methods: A total of 440 men and 371 women aged 70 years or older participated in this study. The Digit Symbol Substitution Test (DSST) was used to assess information processing speed. DSST score was used as an independent variable, and age, sex, education level, depressive symptoms, chronic disease, sensory deficit, instrumental activities of daily living, walking speed, and cognitive impairment were used as covariates.

Results: During the follow-up period, 182 participants (133 men and 49 women) died. A multivariate Cox proportional hazards model showed that lower DSST score was associated with increased risk of mortality (hazard ratio [HR] = 1.62, 95% CI = 0.97–2.72; HR = 1.73, 95% CI = 1.05–2.87; and HR = 2.55, 95% CI = 1.51–4.29, for the third, second, and first quartiles of DSST score, respectively).

Conclusions: Slower information processing speed was associated with shorter survival among elderly Japanese.

Key words: all-cause mortality; cognition; community elderly; information processing speed

INTRODUCTION

Cognitive function is an important contributor to health among elderly adults. Recent studies have identified a longitudinal association between cognitive function and mortality among older adults.^{1,2} One reliable measure of cognitive functioning is information processing speed, which refers to how quickly an individual can accurately process new input from the environment and retrieve stored information from memory.³ It can be assessed objectively by measuring reaction time⁴ or by using tests such as the Digit Symbol Substitution Test (DSST).⁵ Information processing speed is closely correlated with chronologic age.⁶ Slow processing speed predicts incident dementia⁷ and is longitudinally related to the incidence of functional dependence in activities of daily living (ADL) and instrumental ADL (IADL).⁸ In addition,

recent studies reported that information processing speed among elderly adults can be increased by interventions that improve cognitive functioning.^{9,10} Thus, because information processing speed has a central role in cognitive aging, is closely associated with incidence of functional dependence, and is responsive to intervention strategies, further study of its relationship to mortality could aid development of longevity-promoting strategies.

Although a few studies have assessed the relationship between information processing speed and all-cause mortality among elderly adults,^{2,11,12} the mechanisms underlying this relationship remain unclear. Various factors such as physical health status and cognitive impairment are thought to influence this relationship. Cognitive performance among elderly adults is reported to be adversely affected by physical health problems¹³ such as functional disability, hearing loss,

Address for correspondence. Hajime Iwasa, PhD, Department of Public Health, Fukushima Medical University School of Medicine, 1 Hikarigaoka, Fukushima 960-1295, Japan (e-mail: hajime@fmu.ac.jp).

and chronic disease, all of which are closely related to mortality.^{14–16} Thus, individuals with slower information processing speed may be more likely to have shorter life spans because of their poor physical health. In the present study, we adjusted our statistical model for physical health status—including chronic disease, sensory deficit, IADL, and walking speed—to determine if the relationship between information processing speed and all-cause mortality is independent of physical health status.

Regarding the effect of cognitive impairment on the relationship between information processing speed and all-cause mortality, elderly individuals with early dementia were reported to have slower information processing speed.⁷ Additionally, elderly adults with dementia have shorter life spans than cognitively intact individuals.¹⁷ Thus, individuals with slower processing speed may have shorter life spans, due to dementia. We also performed a statistical adjustment for cognitive impairment to determine if the relationship between information processing speed and all-cause mortality is independent of cognitive impairment.

In this study, we examined the longitudinal relationship between information processing speed (as measured by the DSST) and all-cause mortality among Japanese community-dwelling elderly adults. Additionally, we sought to determine if the longitudinal relationship was independent of physical health status and cognitive impairment.

METHODS

Participants

The data for the present study were collected during mass health checkups for community-dwelling older adults (*Otasha-Kenshin*),^{18,19} which were conducted by the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology. The Japanese term *Otasha-Kenshin* translates as “health checkups for successful aging.” The study was conducted in Itabashi ward, in northern Tokyo, Japan. The Itabashi ward authorities granted access to the registration files of municipal residents. At the baseline, participants took part in a face-to-face interview with trained research assistants. The study was approved by the Ethics Committee of the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology. The study was described to all participants, who were advised that their participation would be entirely voluntary, that they could withdraw from the study at any time, and they would not be disadvantaged in any way if they chose to withdraw or not participate. As of 2002, a sample of 1945 residents (age 70–84 years) was randomly obtained from the registration files of municipal resident, and we acquired 847 complete datasets (43.5% participation) for the baseline survey.

Of those who participated in the baseline survey, 36 were excluded from the analysis because they had missing DSST scores. Thus, 811 participants (440 men and 371 women; mean age at baseline, 76.1 ± 3.6 years) with complete datasets

were included, and their data were used for the 8-year mortality surveillance (Figure 1).

Mortality follow-up

The survey was completed at the end of 2002, and the date of the survey was defined as the baseline for the follow-up period in the present study. Thus, we carried out the 8-year mortality surveillance from the date of the survey to January 1, 2011. Current residency in Itabashi ward on January 1, 2011 was determined using the municipal resident registration files for Itabashi ward. The dates on which residents moved away or died were identified from the registration files and used to calculate survival times. The certifications and dates of all decedents and those moving away were obtained from the Itabashi ward authorities. The dependent variable in the analyses was survival time, calculated as the number of days between the baseline and the date of death or censoring (including survivors and dropouts due to migration from Itabashi ward). Survivors were censored on January 1, 2011. Dropouts were censored on the date of migration from Itabashi ward.

Measurement of information processing speed

We used the DSST⁵ to assess information processing speed among elderly adults. The DSST is a paper-and-pencil task. The participants receive a test sheet paper and are asked to do a timed translation of numbers to symbols, using a key given at the top of the test page, and write as many symbols as possible into the empty boxes below each digit. The test is scored as the number of correct translations completed within 90 seconds, with a potential range of 0 to 93. We divided the participants into 4 groups using quartiles of the DSST score.

Other measurements

Data for baseline characteristics were used as covariates in the analysis of the association between cognitive performance and mortality and to describe the characteristics of the study participants. Data for age, sex, education level, chronic disease, sensory deficit, depressive symptoms,²⁰ IADL (measured according to the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence²¹), self-rated health, walking speed, and Mini-Mental State Examination (MMSE²²) score were included. Chronic disease was self-reported by the participants and was defined as having at least 1 of the following diseases: stroke, heart disease, or diabetes mellitus. Sensory deficit was self-reported by the participants and was defined as experiencing at least 1 of the following: hearing loss or eyesight problems. To assess IADL, participants were asked to assess whether they were independent with respect to the 5 daily IADL tasks (eg, using public transportation and preparing meals).²¹ Higher scores reflect a higher level of functioning in IADL. In this study, a cut-off score of 4/5 (ie, a score of ≤ 4 was classified as IADL-dependent) was used to determine whether participants

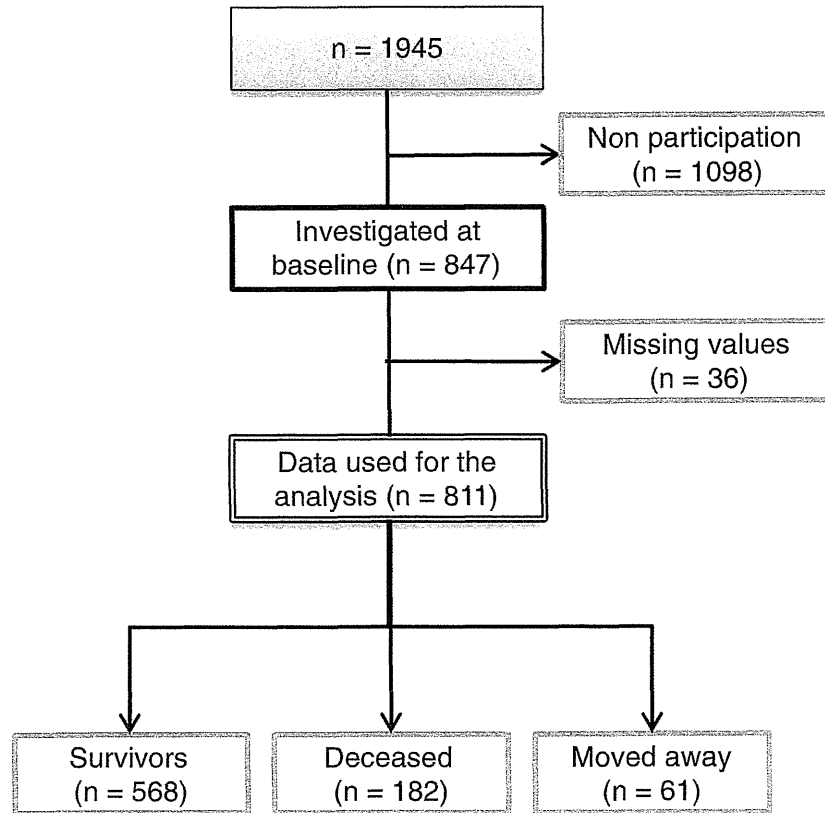


Figure 1. Study flow diagram.

were dependent with respect to IADL.²³ To test usual walking speed, participants walked at their usual pace along a straight 11-meter walkway on a flat floor. A stopwatch was used to measure the time taken to walk 5 meters, from the time the foot touched the ground after the 3-meter line to when the foot touched the ground after the 8-meter mark.²⁴ The MMSE was used to discriminate participants who had a possible cognitive impairment, using a cutoff score of 23/24, meaning that participants with a score of 0 to 23 points were classified as possibly cognitively impaired.¹³

Statistical analysis

We used Cox proportional hazards models to test longitudinal relationships between DSST performance and all-cause mortality. In model 1, we adjusted for age, sex, education level, and depressive symptoms at baseline. Model 2 was adjusted for the covariates in model 1 plus chronic disease, sensory deficit, IADL, and walking speed at baseline. In model 3, we adjusted for the covariates in model 2 plus cognitive impairment at baseline. All statistical procedures were performed using SPSS for Windows (version 17.0; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

During the 8-year follow-up of the 811 adults, 182 (133 men and 49 women) died and 61 (30 men and 31 women) moved to a different region of Japan and were lost to follow-up.

Table 1. Characteristics of study participants (N = 811)

Age, mean \pm SD (years)	76.1 \pm 3.6
Sex (female), n (%)	371 (45.7)
Years of education, mean \pm SD	10.7 \pm 3.1
Depressive symptoms, n (%)	19 (2.3)
Chronic disease ^a , n (%)	308 (38.0)
Sensory deficit, n (%)	99 (12.2)
Instrumental activities of daily living (dependent), n (%)	123 (15.2)
Walking speed, mean \pm SD (m/s)	1.2 \pm 0.3
Cognitive impairment ^b , n (%)	46 (5.7)
Digit Symbol Substitution Test score, mean \pm SD	35.2 \pm 10.9
Self-rated health (fair/poor), n (%)	167 (20.6)

^aChronic disease was defined as ≥ 1 of the following diseases: stroke, heart disease, or diabetes mellitus.

^bA cutoff score of 23/24 on the Mini-Mental State Examination was used to discriminate participants with possible cognitive impairment.

Table 1 shows the characteristics of the members of the follow-up cohort, collected in 2002, including age, sex, education level, depressive symptoms, chronic disease, sensory deficit, IADL, walking speed, cognitive impairment, DSST scores, and self-rated health.

Figure 2 shows the distribution of DSST scores at baseline. The mean score was 35.2 \pm 10.9 (range: 5 to 73).

Figure 3 shows the Kaplan–Meier survival curves for mortality according to quartile of DSST score. Mortality risk was significantly higher among lower-functioning individuals

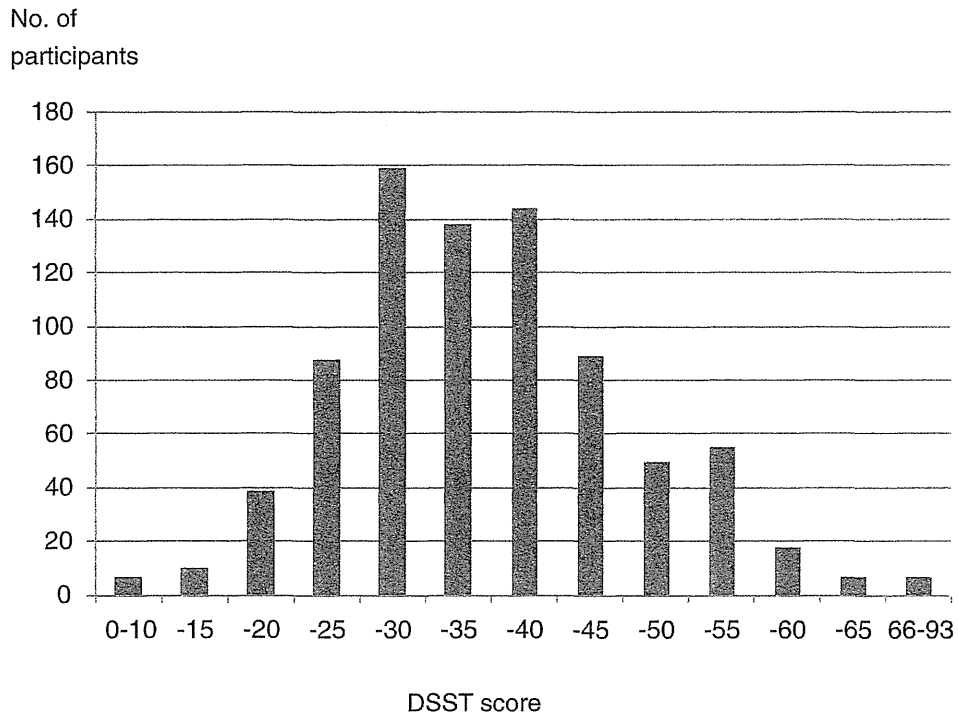


Figure 2. Distribution of DSST scores at baseline.

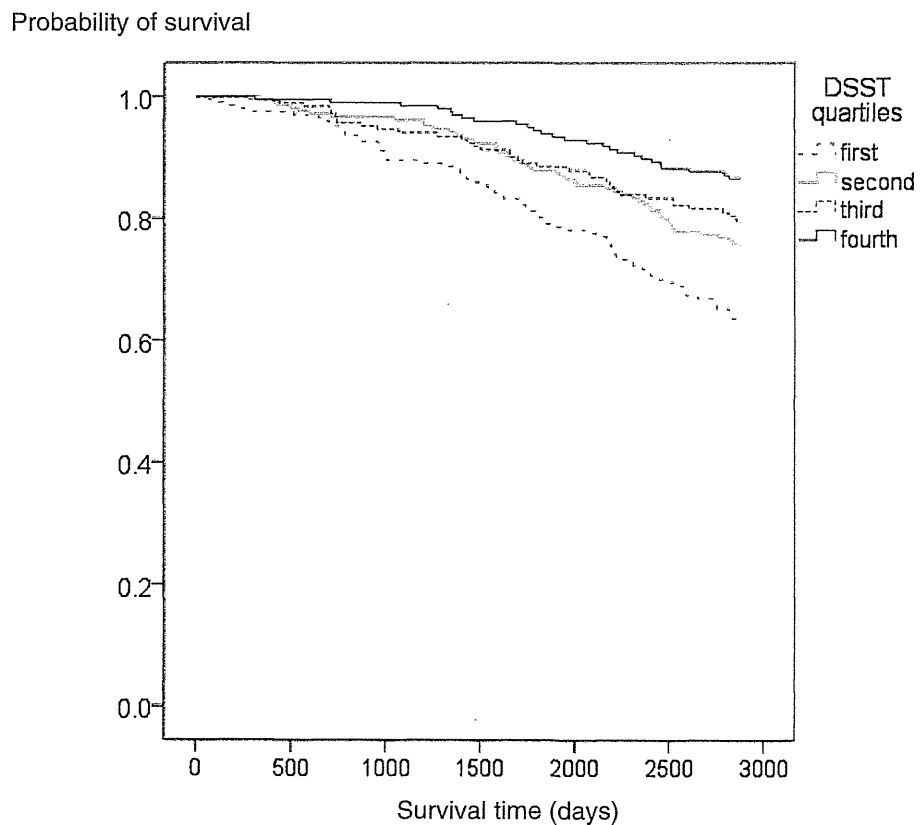


Figure 3. Unadjusted Kaplan–Meier survival curves for all-cause mortality according to DSST quartile at baseline, during an 8-year follow-up period. Mortality risk significantly differed according to DSST quartile (log-rank test: $P < 0.001$). The vertical axis indicates survival probability; the horizontal axis indicates survival time (days).