

Figure 1 The transition of regional white matter hyperintensity volumes (WMH) in each age group is shown. The y-axis shows regional WMH after adjustment for intracranial volumes. ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ compared with 65–69 years.

problems/depression). Predictors of LUTS were tested by receiver operating characteristic analysis. Results were considered significant at $P < 0.05$.

Results

Clinical data

The clinical characteristics of the study participants are shown in Table 1. Mean (\pm SD) age was 77.2 ± 5.1 years, and 69% were female. The mean score of WMH was 19.2 ± 20.1 mL, IC 1373.9 ± 128.1 mL, PAR 1022.5 ± 101.4 mL, CSF 351.9 ± 60.4 mL and VCL 62.2 ± 22.4 mL.

Progression of regional WMH and LUTS with aging

Age-related changes in regional WMH are shown in Figure 1. At 65–69 years, the frontal and parietal lobes had greater WMH than did the temporal and occipital lobes (5.77, 3.86, 0.91 and 0.51 mL, respectively). Frontal and parietal WMH markedly increased in size with aging, being approximately twice the volumes in participants aged over 80 years compared with those in participants aged 65–69 years ($P < 0.001$). WMH in the temporal lobe slowly increased in participants aged over 80 years ($P = 0.03$), whereas WMH in the occipital lobe did not significantly increase with aging.

The frequency of urinary incontinence significantly increased with age; 4.8% of participants had urinary incontinence at 65–69 years, 8.7% at 70–74 years ($P = 0.813$, compared with 65–69 years), 15.4% at 75–79 years ($P = 0.084$) and 17.9% at over 80 years ($P = 0.019$). However, urinary difficulty and urinary frequency were not statistically different between each age group.

Clinical characteristics and MRI analysis in participants with and without LUTS

The frequency of LUTS and clinical characteristics and MRI analysis in participants with and without LUTS are

shown in Table 2. Older age was associated with high frequency of urinary incontinence ($P = 0.033$), and patients with urinary difficulty and urinary frequency ($P < 0.001$ and $P = 0.007$) were predominantly male. Participants with urinary incontinence showed a decline of cognitive function ($P < 0.001$).

Medication for overactive bladder was frequently used for all LUTS ($P = 0.003$, $P < 0.001$ and $P = 0.001$). Participants with urinary difficulty were more frequently prescribed drugs for benign prostatic hyperplasia and anxiety/sleeping disorder ($P = 0.016$ and $P = 0.006$, respectively). Participants with urinary frequency were more frequently prescribed drugs for hypertension ($P = 0.021$).

Significantly greater volumes of WMH in all brain regions were observed in participants with urinary incontinence. Participants with urinary difficulty had decreased PAR ($P = 0.002$), and increased CSF and VCL volumes ($P = 0.002$ and $P = 0.045$). Enlargement of VCL was also observed in participants with urinary frequency ($P = 0.002$) and urinary incontinence ($P < 0.001$).

Association of WMH and brain atrophy with LUTS

The effect of regional WMH on LUTS was tested by multivariate logistic regression (Table 3). Adjusting for confounding factors, the analysis showed that male sex and use of medication for anxiety/sleeping disorder or benign prostatic hyperplasia were independently associated with urinary difficulty, whereas enlarged VCL and use of medication for hypertension or overactive bladder predicted urinary frequency. Regional WMH in the frontal lobe was a specific risk factor for urinary incontinence, as well as VCL, performance of MMSE and use of medication for overactive bladder. The area under the curve of urinary difficulty, urinary frequency and urinary incontinence was 0.78, 0.65 and 0.77, respectively.

Discussion

In the present study, we reported two main findings. First, WMH progressed with aging, especially in the

Table 2 Clinical characteristics and magnetic resonance imaging analysis in study participants with and without lower urinary tract symptoms

	Urinary difficulty			Urinary frequency			Urinary incontinence		
	Absence (n = 416)	Presence (n = 45)	P-value	Absence (n = 305)	Presence (n = 156)	P-value	Absence (n = 392)	Presence (n = 64)	P-value
Clinical profile									
Age (years)	77.1 (5.1)	78.1 (5.3)	0.190	76.9 (5.3)	77.7 (4.7)	0.131	77.0 (5.2)	78.5 (4.2)	0.033
Male (%)	27.2	66.7	<0.001	26.9	39.1	0.007	29.6	39.1	0.129
Mini-Mental State Examination	20.0 (4.9)	19.1 (5.3)	0.298	19.8 (4.8)	20.2 (5.2)	0.255	20.4 (4.7)	17.1 (5.5)	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	21.9 (3.4)	22.9 (3.1)	0.037	21.9 (3.4)	22.1 (3.3)	0.470	21.8 (3.4)	22.7 (3.4)	0.100
Hypertension (%)	55.2	59.1	0.620	52	62.6	0.031	54.7	60.3	0.408
Diabetes (%)	26.8	42.9	0.028	25.2	34.5	0.042	28.1	28.8	0.904
Medication (%)									
Overactive bladder	7.6	21.4	0.003	5.3	16.2	<0.001	7.3	20.3	0.001
Benign prostatic hyperplasia	8.1	24.1	0.016	9.8	13.8	0.460	11.4	12.5	0.879
Hypertension	39.5	40.5	0.902	35.8	47.3	0.021	38.9	44.1	0.454
Alzheimer's disease	27.2	23.8	0.636	27.5	25.7	0.684	26.9	25.4	0.806
Anxiety/sleeping disorder	19.7	38.1	0.006	20.3	23.6	0.411	21.8	20.3	0.797
Psychological problem/depression	9.8	16.7	0.168	10.3	10.8	0.868	10.4	11.9	0.732
MRI analysis (% of IC)									
WMH total	1.37 (1.43)	1.55 (1.36)	0.217	1.38 (1.50)	1.40 (1.26)	0.198	1.27 (1.33)	2.05 (1.78)	<0.001
Frontal lobe	0.77 (0.79)	0.84 (0.68)	0.289	0.77 (0.80)	0.79 (0.73)	0.377	0.71 (0.72)	1.17 (1.00)	<0.001
Parietal lobe	0.46 (0.55)	0.55 (0.61)	0.271	0.47 (0.59)	0.48 (0.49)	0.079	0.43 (0.52)	0.69 (0.69)	<0.001
Temporal lobe	0.09 (0.12)	0.11 (0.13)	0.411	0.09 (0.13)	0.09 (0.10)	0.186	0.09 (0.12)	0.13 (0.13)	0.008
Occipital lobe	0.05 (0.06)	0.06 (0.06)	0.168	0.05 (0.06)	0.05 (0.06)	0.370	0.04 (0.06)	0.06 (0.07)	0.018
PAR	74.62 (3.35)	72.95 (3.12)	0.002	74.67 (3.33)	74.03 (3.39)	0.112	74.54 (3.28)	73.88 (3.85)	0.063
CSF	25.42 (3.35)	27.08 (3.12)	0.002	25.36 (3.33)	26.00 (3.40)	0.109	25.49 (3.29)	26.15 (3.84)	0.062
VCL	4.46 (1.46)	4.93 (1.58)	0.045	4.39 (1.51)	4.74 (1.38)	0.002	4.36 (1.43)	5.37 (1.50)	<0.001

Data are presented as mean (SD). Differences between patients with and without lower urinary tract symptoms were determined using the Mann-Whitney *U*-test and χ^2 -test. CSF, cerebrospinal fluid, IC, intracranial; PAR, parenchyma; VCL, ventricular; WMH, white matter hyperintensity.

Table 3 Prediction of risk factors for lower urinary tract symptoms

	Risk factor	Odds ratio	95% CI	P-value	AUC
Urinary difficulty	Male	6.80	3.10–14.88	<0.001	0.78
	Medication for anxiety/sleeping disorder	4.28	1.97–9.30	<0.001	
	Medication for benign prostatic hyperplasia	3.50	1.13–10.84	0.03	
Urinary frequency	VCL	1.15	1.01–1.32	0.042	0.65
	Medication for hypertension	1.64	1.09–2.47	0.019	
	Medication for overactive bladder	3.35	1.71–6.57	<0.001	
Urinary incontinence	WMH frontal lobe	1.47	1.06–2.06	0.023	0.77
	VCL	1.39	1.14–1.68	0.001	
	MMSE	0.90	0.85–0.95	<0.001	
	Medication for overactive bladder	3.02	1.36–6.70	0.006	

Total and regional white matter hyperintensity (WMH) were entered into a logistic regression model with the following confounders: age, sex, Mini-Mental State Examination (MMSE), body mass index, diabetes, brain atrophy and medication (for overactive bladder, benign prostatic hyperplasia, hypertension, Alzheimer's disease, anxiety/sleeping disorder and psychological problems/depression). AUC, area under the curve; CI, confidence interval; LUTS, lower urinary tract symptoms; VCL, ventricular.

frontal lobe. Second, urinary incontinence was associated with WMH in the frontal lobe even after adjustment for brain atrophy and classical confounding factors. Our observation strongly suggests that urinary incontinence might be preventable by efficient treatment of WMH in older adults.

Previous studies have reported that larger WMH volume was associated with urinary incontinence in AD patients, and severe WMH was associated with urinary urgency, independent of other potential confounders.^{5,6} In another study, Takahashi suggested that WMH is a more significant contributor to overactive bladder and incontinence than is neurodegeneration of AD.¹⁶ Regional analyses suggested that the frontal lobe seems to be an important area for urinary function. A recent study using single photon emission computed tomography imaging showed that urinary dysfunction was closely related to right frontal hypoperfusion in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.¹⁷ Furthermore, subjects with detrusor overactivity showed decreased activation of the prefrontal cortex.¹⁸ Normal micturition is dependent on the central and peripheral nervous systems. The frontal cortex is thought to have an inhibitory action on micturition, because lesions in the frontal cortex led to exaggerated micturition reflexes in experimental animals and micturition disturbance in patients.^{19,20} It was previously considered that dilated cerebral ventricles leads to urinary urgency and incontinence in normal-pressure hydrocephalus; however, it has become evident in the present study that urinary incontinence has a significant relationship with WMH in the frontal lobe as well as enlargement of VCL in patients with aMCI or AD.^{21,22} Furthermore, in analysis of the sexes separately, a similar result that WMH in the frontal lobe was associated with urinary incontinence was observed (data not shown). These results suggest

that WMH in the frontal lobe is a risk factor for urinary incontinence irrespective of sex.

Multivariate logistic regression showed that the use of medication for overactive bladder or benign prostatic hyperplasia was independently associated with LUTS. This suggests that medication for overactive bladder is frequently used in patients with urinary frequency or urinary incontinence. Also, medication for benign prostatic hyperplasia is frequently used in patients with urinary difficulty, and these medications are only used in men. Therefore, it seems likely that these medications are associated factors, but not risk factors for LUTS.

WMH in the frontal lobe was markedly increased at 75–79 years, and frontal WMH was associated with urinary incontinence. Also, urinary incontinence was significantly increased at over 80 years, although urinary difficulty and urinary frequency were not different in each age group. Gouw *et al.* reported that WMH progressed with age, mainly in the frontal lobe.²³ Also, lifestyle-related diseases, such as hypertension, diabetes, high blood glucose level and high BMI, were risk factors for WMH progression and new lacunae. In the present study, WMH in the parietal lobe showed slow progression in patients aged 75–79 years compared with those aged 70–74 years. We analyzed each age group separately; however, we did not find any difference in background information of patients. The present study had a cross-sectional design, so we could not confirm a time change in the same subjects. It is considered that a longitudinal study is necessary to clarify which factors influence the progression of WMH. To maintain healthy urinary function of the elderly, preventive intervention for WMH should be carried out in middle age. Correction of lifestyle could delay the onset or progression of LUTS by controlling WMH. Detailed studies are

required to clarify the relevant risks, natural history and efficient treatment for WMH.

The present study had inherent limitations. First, this was a cross-sectional study. Therefore, no causality can be inferred between WMH and LUTS. Second, all MR images were analyzed using a fully automatic segmentation program for WMH. However, it was sometimes difficult to completely distinguish PVH from DWMH. A previous article reported that categorical distinctions between PVH and DWMH are arbitrary, because PVH and DWMH are highly correlated, and that the relationship between causal factors for PVH and DWMH was merely a reflection of total WMH volume.²⁴ Because the volume of DWMH was markedly less than that of PVH, we analyzed PVH and DWMH as a whole in all brain regions. Third, the assessment of LUTS, which was carried out only through clinical interview, was limited, and more detailed diagnosis by urologists and the use of established questionnaires is required.

Several strengths should be emphasized. First, the present study showed the clinical relevance of regional WMH in LUTS. Second, we evaluated a wide range of risk factors, including age, sex, clinical history, cognitive function, medication and brain atrophy, which suggested the specific contribution of WMH.

In conclusion, the present study provides evidence of an interaction between frontal WMH and urinary incontinence in patients with AD or aMCI. WMH increased with age, especially in the frontal lobe. Urinary incontinence in demented older adults is not an incidental event, but rather an important clinical manifestation of WMH.

Acknowledgments

This study was financially supported by grants from Chojyu (24-24, 25-6) and the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (H25-Ninchisho-006).

Disclosure statement

No potential conflicts of interest were disclosed.

References

- Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J *et al.* Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol* 2011; **122**: 171–185.
- Akasaki T, Sakurai T, Takata T *et al.* Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial (J-EDIT). *Diabetes Metab Res Rev* 2006; **22**: 376–384.
- Maillard P, Carmichael O, Fletcher E, Reed B, Mungas D, DeCarli C. Coevolution of white matter hyperintensities and cognition in the elderly. *Neurology* 2012; **79**: 442–448.
- Sonohara K, Kozaki K, Akishita M *et al.* White matter lesions as a feature of cognitive impairment, low vitality and other symptoms of geriatric syndrome in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2008; **8**: 93–100.
- Poggesi A, Pracucci G, Chabriat H *et al.* Urinary complaints in nondisabled elderly people with age-related white matter changes: the Leukoaraiosis and DISability (LADIS) Study. *J Am Geriatr Soc* 2008; **56**: 1638–1643.
- Hirono N, Kitagaki H, Kazui H, Hashimoto M, Mori E. Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease: a quantitative study. *Stroke* 2000; **31**: 2182–2188.
- Ogama N, Sakurai T, Shimizu A, Toba K. Regional white matter lesions predict falls in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Am Med Dir Assoc* 2014; **15**: 36–41.
- Baezner H, Blahak C, Poggesi A *et al.* Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008; **70**: 935–942.
- Teodorczuk A, O'Brien JT, Firbank MJ *et al.* White matter changes and late-life depressive symptoms: longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2007; **191**: 212–217.
- Teodorczuk A, Firbank MJ, Pantoni L *et al.* Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study. *Psychol Med* 2010; **40**: 603–610.
- Kamiya M, Sakurai T, Ogama N, Maki Y, Toba K. Factors associated with increased caregivers' burden in several cognitive stages of Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2014; **14** (Suppl 2): 45–55.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; **34**: 939–944.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A *et al.* Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; **58**: 1985–1992.
- Admiraal-Behloul F, van den Heuvel DM, Olofsen H *et al.* Fully automatic segmentation of white matter hyperintensities in MR images of the elderly. *Neuroimage* 2005; **28**: 607–617.
- Zilles K, Rehkämper G. *Functionelle Neuroanatomie: Lehrbuch Und Atlas*. Berlin: Springer-Verlag, 1998.
- Takahashi O, Sakakibara R, Panicker J *et al.* White matter lesions or Alzheimer's disease: which contributes more to overactive bladder and incontinence in elderly adults with dementia? *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**: 2370–2371.
- Sakakibara R, Uchida Y, Ishii K *et al.* Correlation of right frontal hypoperfusion and urinary dysfunction in iNPH: a SPECT study. *Neurourol Urodyn* 2012; **31**: 50–55.
- Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging. *Neurourol Urodyn* 2008; **27**: 466–474.
- Komatsu K, Yokoyama O, Otsuka N *et al.* Central muscarinic mechanism of bladder overactivity associated with Alzheimer type senile dementia. *Neurourol Urodyn* 2000; **4**: 539–540.
- Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturitional disturbance after acute hemispheric stroke: analysis of the lesion site by CT and MRI. *J Neurol Sci* 1996; **137**: 47–56.
- Bradley WG. Normal pressure hydrocephalus: new concepts on etiology and diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; **21**: 1586–1590.

- 22 Fishman RA, Dillon WP. Normal pressure hydrocephalus: new findings and old questions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; **22**: 1640–1641.
- 23 Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F *et al.* Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke* 2008; **39**: 1414–1420.
- 24 DeCarli C, Fletcher E, Ramey V, Harvey D, Jagust WJ. Anatomical mapping of white matter hyperintensities (WMH): exploring the relationships between periventricular WMH, deep WMH, and total WMH burden. *Stroke* 2005; **36**: 50–55.

V. 特 論

フレイルとサルコペニア
—認知症との新たな接点—佐治直樹¹ 荒井秀典² 櫻井 孝¹ 鳥羽研二^{1,2}

Frailty and sarcopenia: a new bridge to dementia

¹Naoki Saji, ²Hidenori Arai, ¹Takashi Sakurai, ^{1,2}Kenji Toba¹Center for Comprehensive Care and Research on Memory Disorders,²Center for Gerontology and Social Science,
National Center for Geriatrics and Gerontology

Abstract

Frailty is a predictor of functional decline, falls, hospitalization, and mortality. Fried et al. developed the frailty index, which include 5 simple items: weight loss, weakness, exhaustion, slowness, and low activity. Likewise, sarcopenia indicates an age-related decline in skeletal muscle mass as well as muscle function, which may result in reduced physical capability, poorer quality of life, impaired cardiopulmonary performance, unfavorable metabolic effects, falls, disability, and mortality. Both frailty and sarcopenia could be associated with mild cognitive impairment which leads to dementia. Thus, early initiation of a comprehensive geriatric health examination and a multidomain intervention such as diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring may be useful to prevent frailty and sarcopenia in community-dwelling older adults.

Key words: dementia, frailty, mild cognitive impairment, sarcopenia

1. 概 念

フレイル(frailty)¹⁾とは、高齢期における生理的予備能の低下、ストレスに対する脆弱性の亢進を背景にした、①筋力低下による動作能力の低下、易転倒性の亢進や、生活機能障害や要介護状態、死亡のリスク増加、などの身体的問題、②認知機能障害やうつなどの精神・心理的問題、③独居や経済的困窮などの社会的問題、を含めた概念である。また、サルコペニア(sarcopenia)²⁾は、加齢に伴う筋肉減少や、握力や歩行速度の低下など、機能面を含めた概念で

ある。サルコペニアが進行すると転倒や活動度の低下が生じやすく、フレイルが進行して要介護状態につながる可能性が高くなる。海外では、フレイルとサルコペニアについて比較的早期から着目されてきたが、本邦では、それらの概念が医療・介護専門職に認識されておらず、介護予防の大きな障壁であった。また、フレイルと軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)との関連も判明し³⁾、フレイルの早期診断と介護予防、認知症対策の観点から、その重要性が最近注目されている。

¹⁾国立研究開発法人国立長寿医療研究センター もの忘れセンター ²⁾同 老年学・社会科学研究センター

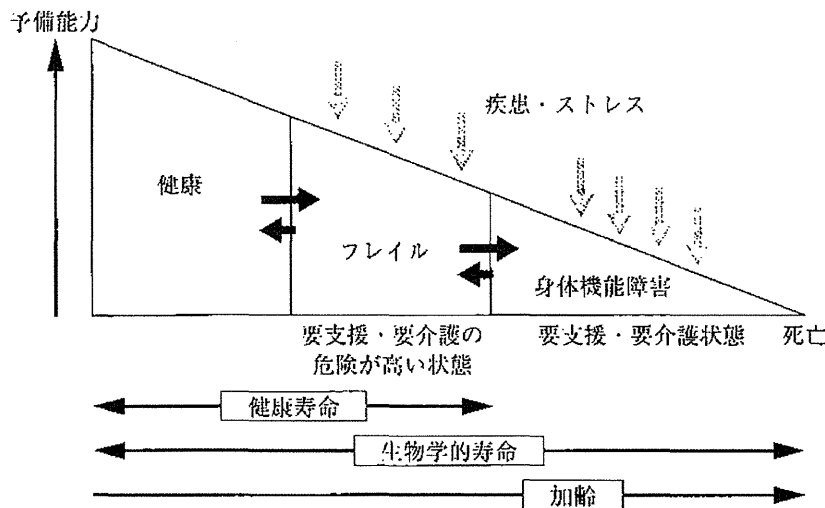


図1 フレイルの位置づけ

2. 疫 学

おおよそ7-12%の地域在住高齢者が身体的フレイルを有しており、加齢に伴って有病率は上昇する¹⁾。17カ国を対象にした地域在住高齢者のコホート研究²⁾では、歩行速度の低下したMCI高齢者(運動認知リスク症候群)の有病率は9.7%であり、運動認知リスク症候群は認知症発症の予測因子であった(補正後ハザード比1.9倍)。当センターで実施した愛知県大府市の地域コホート研究³⁾では、身体的フレイルの有病率は11.3%、MCIは18.8%であり、2.7%がMCIを伴う身体的フレイルの高齢者であった。

3. 病 態

健康状態からフレイル、身体機能障害に至る概念の模式図⁴⁾を示す(図1)。加齢や疾患の発症によるストレスによって個体の予備能力が徐々に低下し、フレイルに至る。この概念は、以前は不可逆的な意味をもつ「虚弱」としてとらえられていたが、最近では、可逆的な意味をもつ「フレイル」に置き換えられた。医療政策の目標に国民の健康寿命延伸が挙げられているが、早期からのフレイル予防や適切な対策が重要であることが模式図から読み取れる。

フレイルとサルコペニアは密接な関係がある(図2)^{5,6)}。サルコペニアの発症機序には、①タ

ンパク質の合成と分解、②神経と筋の統合性、③筋肉内の脂肪含有量、などがある。サルコペニアの要因は多岐にわたり、一次性(加齢性)と二次性(①活動関連：寝たきりや無重力状態、②疾患関連：重症臓器不全や悪性腫瘍、神経変性疾患など、③栄養関連：吸収不良や消化管疾患、タンパク質の摂取量不足)に大きく分類される。

4. 診 断

1) 診断基準

フレイルの診断には、Friedの基準¹⁾を用いる(表1)。5項目のうち3項目が該当するとフレイルと診断され、2項目以下の場合はプレフレイルと評価される。この基準には、記憶力などの脳機能に関する評価項目が内包されておらず、新しい基準が今後発表される可能性もある。サルコペニアの診断基準としては、欧州発の統一基準(表2)²⁾や、アジア人を対象にした診断アルゴリズム⁷⁾が発表されている(図3)。

2) 臨床症候

身体的フレイルやサルコペニアについては、体重減少や筋力低下、歩行速度の低下が主な臨床症候となる。また、バランス保持能の低下、易転倒性もフレイルやサルコペニアを疑う症候である。

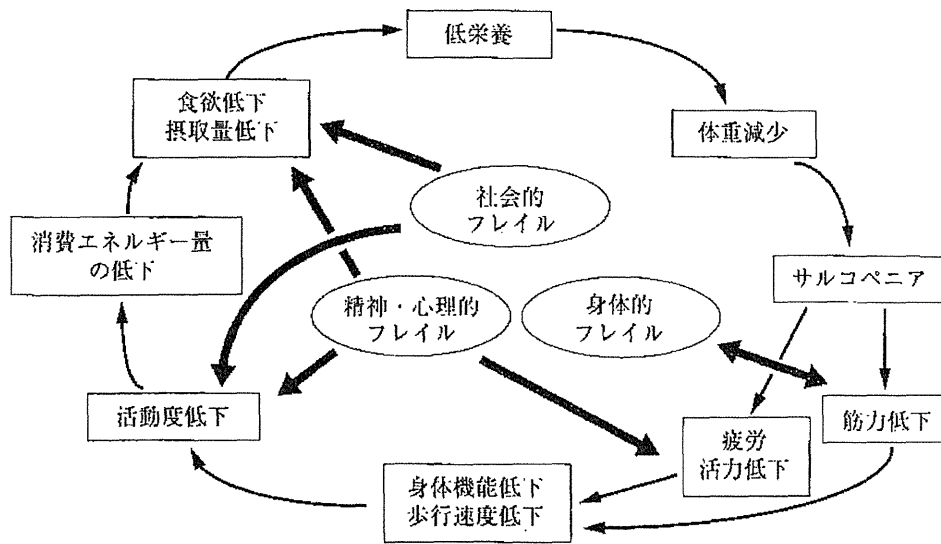


図2 フレイルとサルコペニアの相関図

表1 フレイルの診断基準

体重減少	年間4.5kgまたは5%以上の意図しない体重減少
疲れやすさの自覚	何をするのも面倒、何かを始めることができない、週に3-4日以上感じる
活動量低下	1週間の活動量が低下 男性：383kcal未満、女性：270kcal未満
歩行速度低下	標準より20%以上の低下
筋力低下	標準より20%以上の低下

3つ以上該当でフレイル、2つ以下でプレフレイル。

表2 サルコペニアの診断基準

1. 筋肉量の減少
2. 筋力の低下
3. 身体能力の低下

基準1+基準2もしくは基準3。

3) 検査所見

サルコペニアに関連する筋肉量は、CTやMRI画像で評価できるが、保険適用やコストの問題もある。そのため、バイオインピーダンス法を用いた体組成計で体脂肪や筋肉量を間接的に測定することもできる。筋力は、握力や膝の屈伸筋力測定で評価する。身体能力は、通常歩行速度で評価する。椅子から立ち上がり、短距離歩行後に方向転換し、戻ってきてまた椅子に座る、この動作に要する時間を計測するTimed get-up-and-goテストも有用である。握力や

歩行速度などは、簡便に測定でき、数値として検出できて、客観性も担保されるため有用である。

社会的フレイルの評価としては、高齢者の社会的孤立をスクリーニングする尺度として国際的に広く使用されているLubben Social Network Scaleの短縮版がある。精神・心理的フレイルの評価には、Geriatric Depression Scaleなどのうつ評価が有用である。

5. 治療

身体的フレイルの介入には、運動や栄養が挙げられる。1回60分程度の筋力トレーニングを週2-3回実施して3カ月後に効果判定する⁸⁾。高強度のレジスタンストレーニングは有用であるが⁹⁾、フレイルを伴う高齢者の基礎体力を勘案すると、トレーニングは必ずしも高強度では

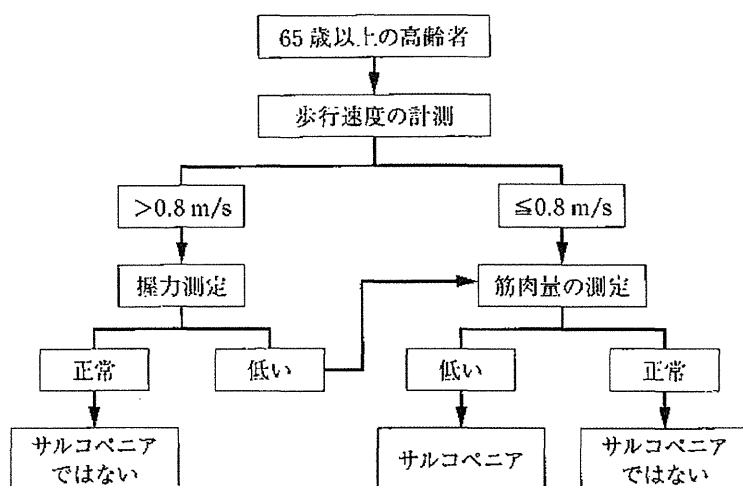


図3 アジア人におけるサルコペニア診断アルゴリズム
 個々の調査結果を説明する併存疾患や状況などが考慮されるものとする。
 このアルゴリズムはサルコペニアのリスクを有する若年対象者にも適応できる。

なく、ウォーキングのような軽負荷の強度でもよい¹⁰⁾。本邦における地域在住高齢者の検討¹¹⁾では、運動プログラム提供群の8.1%、提供しない群の18%が新規要介護認定を受け、フレイルに対する運動介入の有用性が示唆された。認知機能リハビリテーションのエビデンスはまだ十分ではないが、運動・栄養・認知トレーニング・血管リスク評価による多因子介入が認知機能の維持に寄与するかもしれない¹²⁾。

栄養介入については、ビタミンDの補充と高タンパク食が推奨されている。栄養の単独介入による筋肉増強効果は乏しいが¹³⁾、レジスタンストレーニングとタンパク質の追加摂取によって高齢者の筋力と筋肉量が改善する¹⁴⁾。

精神・心理的フレイルの介入には、認知症による周辺症状や心理症状の有無をまず評価する。この場合、回想法や音楽療法、または家族への介入が、患者の精神・心理的フレイルを軽減することもある。社会的フレイルの介入には、ガ

ーデニングによる心理社会的効果の報告などがあり¹⁵⁾、何らかのソーシャルサポート、社会とのつながりや社会的役割が、高齢者の要介護発生や死亡のリスクを軽減する可能性がある。

6. 今後の展望—認知症との接点

フレイルとサルコペニア、MCIは相関関係にある。MCIから認知症への移行はよく知られているが、MCIには可逆的な要素もあると考えると、MCIは「認知フレイル」と位置づけることも可能であろう。フレイルやサルコペニアに伴うMCIは、運動認知リスク症候群として認知症の発症リスクが高くなる。これらの疾患に対する早期からの介入が認知症の発症予防につながり、介護予防や健康寿命の延長に寄与しうる。今後、MCIやフレイルなど運動認知リスク症候群のさらなる病態解明やよりよい治療法の開発が期待される。

■ 文 献

- 1) Fried LP, et al: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56: M146-156, 2001.
- 2) Cruz-Jentoft AJ, et al: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39: 412-423, 2010.
- 3) Verghese J, et al: Motoric cognitive risk syndrome: Multicenter incidence study. *Neurology* 83: 718-726, 2014.

- 4) Shimada H. et al: Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people. *J Am Med Dir Assoc* 14: 518-524, 2013.
- 5) 葛谷雅文: 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. *日老医誌* 46: 279-285, 2015.
- 6) Xue QL. et al: Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63: 984-990, 2008.
- 7) Chen LK. et al: Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 15: 95-101, 2014.
- 8) Chan DC. et al: A pilot randomized controlled trial to improve geriatric frailty. *BMC Geriatr* 12: 58, 2012.
- 9) Liu CJ. Latham NK: Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD002759, 2009.
- 10) Talbot LA. et al: A home-based pedometer-driven walking program to increase physical activity in older adults with osteoarthritis of the knee: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 51: 387-392, 2003.
- 11) Yamada M. et al: Community-based exercise program is cost-effective by preventing care and disability in Japanese frail older adults. *J Am Med Dir Assoc* 13: 507-511, 2012.
- 12) Ngandu T. et al: A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 385: 2255-2263, 2015.
- 13) Milne AC. et al: Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003288, 2009.
- 14) Fiatarone MA. et al: Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 330: 1769-1775, 1994.
- 15) Collins CC. Benedict J: Evaluation of a community-based health promotion program for the elderly: lessons from Seniors CAN. *Am J Health Promot* 21: 45-48, 2006.

第1章 認知症ケア・認知症グループホーム

I 認知症ケア総論

はじめに

認知症の診断基準は、アルツハイマー病も脳血管性認知症も、「社会的活動に支障がある」ことが診断要件に盛り込まれており、社会的活動を測定する身近なツールとして生活機能評価がある。認知症の日常生活活動度低下は疾患の重症度、病型に影響され、ケアを行ううえで、認知症の診断と機能評価の双方が重要である。多くの非薬物療法の成績が蓄積され、これを踏まえた認知症短期集中リハビリテーションが行われており、実施施設の普及、効果の長期的検証が求められている。

1 認知症ケアが必要となる認知症の生活機能低下項目

(1) 認知症の診断基準に含まれる日常生活活動度

アルツハイマー型認知症の診断基準（DSM-IV）では、中核症状である短期記憶、長期記憶の障害があること。抽象思考、判断の障害、構成力の障害、失語／失認／失行、性格変化のうち少なくとも1つが存在することとともに、社会生活、職業、対人関係の障害が存在することが診断の要件として定められているが、抽象的な表現のため分かりにくい。日常生活活動度と認知症の重症度に関する記述は、FAST（Functional Assessment of Staging in Alzheimer's Disease）（表1）が、アルツハイマー病に限定された重症度記述であるが、分かりやすい（表1）。

表1 FAST（Functional Assessment of Staging in Alzheimer's Disease）によるアルツハイマー型認知症の日常生活活動度と重症度

1. 正常	
2. 年齢相応	物の置き忘れなど
3. 境界	新しい場所への旅行困難

4. 軽度	過不足ない <u>買い物</u> 、 <u>家計</u> 、行事の段取り障害
5. 中等度	<u>買い物</u> 不能、自動車運転危険、 <u>入浴</u> 促し要 適切な <u>洋服選択</u> 介助
6. やや高度	a) <u>着衣</u> 失行、b) <u>入浴</u> 介助、 c) <u>トイレ</u> の水を流さない、d) <u>尿失禁</u> 、 e) <u>便失禁</u>
7. 最高度	a) 最大6語の言語、b) 一つの単語のみ理解、 c) <u>歩行障害</u> 、d) <u>着座障害</u> 、e) 表情喪失、 f) 混迷

___ : 手段的ADL、太字斜体 : 基本的ADL

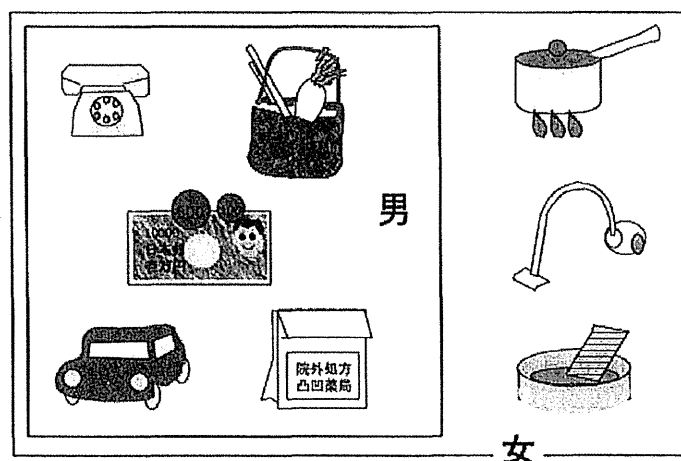
出典 : Sclan SG, Reisberg B: Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. Int Psychogeriatr 4 (Suppl 1):55-69, 1992.

買い物などが早期に阻害され、その後、中等度になると基本的ADLの項目で複雑な行動である入浴や着衣などに軽度の自立低下がみられるようになり、やや高度になると、入浴や着衣の介助に加え、尿失禁が出現し、最高度になって初めて、移動障害である歩行や姿勢の維持の障害が観察される。この表はアルツハイマーの進行を表しているため、認知機能と生活活動の乖離があった場合に、アルツハイマー以外の病態を示唆することもあり、有用な表であるといえる。

(2) 軽度認知障害 (MCI) の生活機能低下項目

FASTに記載されていない生活項目でも、早期に異常が指摘されることが少なくない。手段的ADL; Lawton&Brody²⁾は、独居機能に関連する買い物、金銭管理、交通機関の利用、服薬管理、電話の利用、料理、家事、洗濯の8項目である(図1)。

図1 手段的ADL (Lawton) = 独居機能の評価



筆者作成

図1の手段的ADLは、男女共通のものとして、左上から電話、買い物、金銭管理、

〔ケア事例七九〕

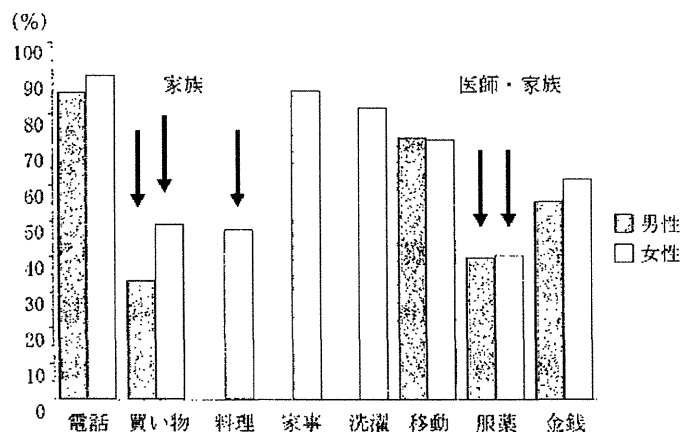
交通機関の利用、服薬管理。独居機能としては男女とも重要であるが、個体間で比較しうる場合、性差を考慮する必要がある、炊事、家事、洗濯の合計8項目に分類される。

集団で比較する場合には、男性では料理、家事、洗濯をもととしない（できない）場合があり注意する。

杏林大学もの忘れセンターの受診者697人で手段的ADLを測定し、早期に低下する項目を抽出した。さらにCDR（Clinical Dementia Rating：臨床認知症評価法）0.5を満たし、MCIと診断された113人と、MMSE（Mini-Mental State Examination：ミニメンタルステート検査）が20点以上の軽度認知障害を対象に、MCIであることを従属変数として、総合的機能評価各項目（ADL；Barthel Index, I-ADL）、抑鬱（Geriatric Depression Scale）、意欲（Vitality Index）、認知機能（MMSE）をMCIと認知症で評価し、各スケールが2群間で有意に異なるかを対応のないT検定を行うとともに、有意な項目については、年齢、性を強制注入したモデルにおいて多変量解析を行い、独立した危険因子を決定した。

外来で認知症またはMCI患者に行った手段的ADL検査では、買い物、料理、服薬管理が早期に低下しており、認知症の早期発見に役立つことを報告した³¹⁾（図2）。

図2 どの生活手段が失われやすいか（I-ADL 項目別得点率）



出典：鳥羽研二：認知症高齢者の早期発見 臨床的観点から。日老医誌 44：305-307, 2007.

さらにMCIの113人との対比の検討から、男性では買い物、女性では料理ができないことが、初期認知症とMCIとの鑑別に役立つことが判明した³¹⁾。これらのオッズ比は5倍を超えており、80%以上の確率で、認知症をMCIと区別できることを意味する。

しかしながら、正常とMCIを手段的ADLのLawton & Brodyの配点で区別する

〔ケア事例七九〕

ことは不可能で、各下位項目の配点を重み付けし再検討する必要がある。さらに、料理にしても、作れる・作れないといった二者択一ではなく、レパートリーや味付けの変化など、微細な変化が記述された事例の集積による研究 (Narrative Based Medicine) が求められている。

(3) 中等度認知症に認められる生活機能障害

認知症が進行すると、ある日突然、尿失禁が出現し、家族は狼狽^{ろうばい}することが少なくない。もしかすると泌尿器科の病気なのかもしれないと考え、不安の種にもなる。そこで、泌尿器科受診をして、切迫性尿失禁との診断で抗コリン剤が処方されることも少なくないが、アルツハイマーには不適切な薬剤も含まれていることに注意すべきであろう。認知症の自然経過かどうかは、FAST分類ではやや精密度に欠ける。筆者らは、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) と尿失禁の出現頻度を検討し、HDS-R 10点で約半数が尿失禁となることを報告している³⁾。

(4) 認知症の治療過程における生活機能の変化

認知症の長期予後を生生活機能を含めて調査した研究はわが国では見当たらない。

筆者らは、認知症の経過を介護状況を含む総合的機能評価 (CGA) を用いて解析した⁵⁾。対象は杏林大学もの忘れセンターの通院症例171人 (78.0±6.1歳) で、男性57人: 77.54±6.06歳、女性114人: 78.40±6.12歳であった。測定項目は、日常生活機能: 基本的ADL (Barthel Index)、手段的ADL (Lawton&Brody) を記録しほかに、MMSEやADLに対する意欲 (Vitality Index) で測定し、周辺症状は認知症行動障害尺度 (DBD) を用いて縦断的に記録し、解析した。平均観察期間: 平均16カ月である。

1年未満の群64例の解析 (平均観察期間8カ月) では、MMSE (20.16→20.23)、I-ADL (%) (62→57)、ADL (91→89) とともに有意な変化は認められなかった。

一方、1年以上の群107例の解析 (平均観察期間21カ月) では、MMSEは20.2から19.6と有意な低下ではない状態で、ADLの軽度ではあるが有意な低下 (96→89) と、I-ADL (%) の著明な低下 (70→53) を認めた (表2)。

表2 生活機能各項目の変化量 (1年以上の観察群)

n = 107、平均期間 (カ月) = 21.0 ± 8.0

	初診時	最終	p 値
BRTL* ¹ (100)	96.21 ± 0.75	88.56 ± 1.84	0.0001
I-ADL* ² (100%)	70.29 ± 2.37	52.60 ± 2.98	<0.0001
MMSE* ³ (30)	20.19 ± 0.45	19.56 ± 0.56	0.3796

DBD* ⁴ (28)	5.68±0.40	6.58±0.48	0.1480
GDS* ⁵ (15)	5.13±0.33	4.09±0.31	0.0241
VITL* ⁶ (10)	8.88±0.15	8.43±0.16	0.0395
ZBI* ⁷ (88)	21.91±1.54	29.20±1.92	0.0034

*1; Barthel Index, *2; Instrumental ADL, *3; Mini Mental State Examination,
 *4; Dementia Behavior Disturbance Scale, *5; Geriatric Depression Scale,
 *6; Vitality Index, *7; Zarit Burden Interview

認知機能より手段的ADLの変化がより鋭敏な指標として有用な可能性があり、今後、認知症の日常診療で経過観察する上で、健康保険の適用が望まれる。

2 認知症に対するケア（非薬物療法）のエビデンス

(1) 問題行動全般

問題行動全般の改善に関しては、無作為対照試験で有意な成績は得られていないが、Rogers (1999) らは84人の認知症患者に対する25日間の観察研究で行動訓練によって有意な問題行動の減少を報告している。鳥羽らは、6カ月間のグループホームにおける観察研究で、DBDスコアの減少 ($p=0.14$) を示すのを確認した（『効果的医療技術の確立推進研究 2003年度報告書』）。この方法の実施困難性を示すものとして、Matterson (1997) は、施設間比較研究で40%が脱落し、Doyleら (1997) は3週間の行動訓練で、反応者は29~43%であったと報告している。観察研究では看護補助者教育によって、問題行動エピソードの減少が報告されている (Mentes, 1989)。また、ドアの開放病棟では問題行動数が減少したという報告もある (Namazi, 1992)。

(2) 興奮、攻撃性

興奮、攻撃性に関しては非薬物療法の有効性が多く示されている。

① 活動療法、運動療法

活動療法は無作為対照試験により30%以上、対照群より興奮を改善し (Rovner, 1996)、運動療法は安眠療法に比べ有意に興奮を改善した (-20%対+15%) (Alessi, 1999)。

観察研究では、散歩によって有意に暴力行為 (staff incident reports of aggression) が減少 (-30%) している (Holmberg, 1997)。

② リクリエーション療法

8週間のリクリエーション療法で、興奮のエピソードが50%減少 (Buettnner, 1996) し、73%のスタッフがやや有効と判定している (Aronstein, 1996)。

③ ペット療法

28人に対する1時間のペット療法の観察研究で、定性的ではあるが興奮の改善が示されている (Churchill, 1999)。

④ ビデオ、模擬再現療法

興奮に対して有効な成績はなく、無効の成績が示されている (Hall, 1997、Cambergl, 1999)。

⑤ 音楽療法

18週間交差試験 (Cross over traia) で65%の興奮の改善 (Gerdner, 2000) が見られ、観察研究でも、63%の興奮症状の改善が報告されている (Goddaer, 1994、Brotons, 1996、Clark, 1998、Thomas, 1997)。音楽療法のタイミング (食事中 Goddaer、入浴中 Clark、Thomas)、録音か生演奏 (Brotons) で特に差はない。また好きな音楽を選択してもらえると効果が47~80%と高いが (Gerdner, 1993) 十分な統計解析の観察研究もない。

⑥ 白色雑音療法

不要な刺激音を遮断するための、広範囲な周波数帯に対する不規則雑音による効果を調べた観察研究で、13人中9人が反応している (Burgio, 1996)。

⑦ マッサージ

ハンドマッサージによって有意に (42%) 改善したという報告 (Kim, 1999) があるが多くは無効 (Snyder, 1995、1996、Brooker, 1997) である。

⑧ 高輝度光線療法

2~4週の治療で有意に興奮が改善している (Lovell, 1995、Thorpe, 2000)。

⑨ アロマセラピー

無効 (Brooker, 1997) の報告のみである。

⑩ 環境改善

露天風呂や自然浴で興奮が有意に改善した (Whall, 1997)、また特別ケア病棟によって53%改善したという報告がある (Cleary, 1988)。

⑪ 教育

看護補助者教育によっても20%の興奮が有意に改善した (McCallion, 1999)。観察研究では、2カ月の抑制廃止プログラムによって、抑制減少と興奮症状改善 (agitation scores) がみられ (Werner, 1994)、患者との交わり増加 (刺激療法) によって興奮が85%減少した成績もある (Hussian, 1988)。

暴力行為に関しては無効であるという報告が多い (McCallion, 1999)。

(3) 徘徊

有効な報告はほとんどない。

個別対応強化によって50~80%徘徊が減少したという報告があるが、対象症例数が少ない(4人)。環境改善では外出欲求には無効であったという報告 (Cohen-Mansfield, 1998)、30人に対する15週間の音楽療法は徘徊に無効 (Groene, 1993) という報告がある。スタッフ教育に関する報告はない。

(4) 支離滅裂言語

個別社会適応訓練 (Cohen-Mansfield, 1997) や、ビデオによる模擬再現 (Woods, 1995) が支離滅裂言語減少に有効であるとされている。

(5) 無気力、意欲の低下

① 行動療法

対照群をおいた前向き観察研究で、中等度以上の認知症で、排尿誘導による意欲の向上が認められている (Toba, 2002)。認知症症例でデイケアの利用者は在宅単独に比べ、意欲の保持が有意に優れている⁵⁾。

② 音楽療法

音楽療法など感覚刺激療法は、無気力など陰性症状に対し有効な成績は報告されていない。

③ スタッフ教育

看護補助者教育で、陰性症状に対して無効であった (McCallion, 1999)。

3 認知症短期集中リハビリテーション

(1) 認知症短期集中リハビリテーション導入までの経緯

認知症リハビリテーションは今に始まったものではなく、全国老人保健施設協会の学術委員会を中心として「認知症高齢者に対する行動療法は認知機能を高める」と確信をもって10年以上前からすでに行っていた取組みである。2006(平成18)年の介護報酬改定で老人保健施設に認知症短期集中リハビリテーション実施加算(理学療法士、作業療法士、または言語聴覚士が1回20分以上の個人療法、1回60点、週3回までで、入所から3カ月以内まで請求できる)が軽症の認知症(MMSE、HDSRが概ね15点以上)に認められ、リハビリ期間が規定されたために、効果の検証研究が容易になった。

平成18年度はまず、認知症短期集中リハビリテーションは本当に効果があるかという調査を行った。ここでは、特に情緒的なものを含めてよい結果が出たが、残念ながらHDSRで測定した認知機能についてはやや改善があったものの、有意差は得られなかった。同時に周辺症状にも改善傾向があったものの、これも有意差は認められなかった。これは解析した対象者が49人、対照群（コントロール）が36人と少なかったことによるものと考えられる。

平成19年度で解析対象者を266人（対象者が203人、対照群が63人）と3倍に増やして、本当に効果がないのかを検証した。この結果、「意欲」についてはっきり効果が出たばかりでなく、中核症状である認知機能に対しても有意な改善が認められ、薬物療法に匹敵する効果が得られた。さらに、症状周辺症状に対しては、非定形精神病薬や漢方薬などの効果は知られているが、ほぼそれに匹敵する非常に強い改善効果が認められた（表3）。しかも、頻度の高い周辺症状のうちの8割くらいに有効であるというインパクトのある成績である⁶⁾。

表3 認知症短期集中リハビリテーション前後の周辺症状の変化（有意差）

	対照群	認知リハ群
物をなくす	ns	p=0.003
昼間寝てばかり	ns	p=0.0023
介護拒否	NA	p=0.0072
何度も同じ話し	ns	p=0.022
暴言	NA	p=0.0097
言いがかり	NA	p=0.0006
場違いな服装	NA	p=0.0023
ため込み	ns	ns
無関心	ns	p=0.0072
昼夜逆転	ns	p=0.0593
常同行動	p=0.08	ns
散らかし	ns	ns
徘徊	ns	ns

ns：有意差なし、NA：該当なし

（2） 認知症短期集中リハビリテーションの適応拡大

平成19年度の成績のサブ解析において、中等度認知症に対しても効果が認められた

ことから、平成21年度から、中等度認知症（MMSE、HDSRが5点以上）にも適応拡大され、さらに、老人保健施設入所者だけでなく、デイケア、療養型医療施設へも適応が拡大された。

デイケアなど、在宅型介護施設におけるサービスにも適応が拡大されたのは画期的である。ただしデイケアにおいては週2回までの制限がある。

また、1回60点であった介護報酬も1回240点に引き上げられ、ようやく人件費とのバランスを考えられるレベルになった。

（3） 認知症短期集中リハビリテーションの具体的実施方法と長期効果の検証

今回の解析対象では、回想法、現実見当識訓練、記憶訓練療法、記憶学習療法、音楽療法、運動療法、作業療法、言語コミュニケーション療法が単独または、組み合わせで実施された。主要な方法は、実施例をDVDビデオで作成して、研修会受講者すべてに配付した。

表4 認知症短期集中リハビリテーションのまとめ⁷⁾

<p>認知機能短期集中リハビリテーションの前後で対照群を設け、効果を比較した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 開始時の両群間に、差はなかった。 2. 臨床的認知症重症度（NM）はリハビリ群で有意に（$p < 0.0001$）改善した。 下位項目では、記銘力、関心・意欲・見当識が改善した。 3. 認知機能（HDSR）はリハビリ群で有意に（$p = 0.001$）改善した。 4. 周辺症状（DBD）はリハビリ群で有意に（$p = 0.0064$）改善した。 下位項目では、出現頻度の高い「同じ話を繰り返す」「物をなくす」「無関心」「昼間寝てばかり」といった症状と、「暴言」などの陽性症状にも改善がみられた。常同行動、徘徊は不変であった。 5. 意欲（Vitality Index）はリハビリ群で有意に改善した（$p = 0.0004$）。 6. ADLはリハビリ群で有意に（$p = 0.0009$）改善した。 7. 活動はリハビリ群で有意に（$p = 0.0207$）改善した。 8. 抑鬱は両群とも不変であった。
--

認知症短期集中リハビリテーション終了後の維持ができるかどうかを集団療法を行った群と行わなかった群で比較すると、3カ月後の維持は集団療法で引き継いだ群が優れていたが、3カ月以降は個別療法の効果には及ばなかった。認知症短期集中リハビリテーションをどの程度の間隔で行えば効果が持続するかは、今後の検討課題である。また今後、デイケアでの本リハビリテーションの普及によって、在宅期間の延

長、介護負担の軽減などの直接効果の検証がなされるべきと考えられる。

(鳥羽 研二)

〔参考文献〕

- 1) Sclan SG, Reisberg B: Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr* 4(Suppl 1):55-69, 1992.
- 2) Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9:179-186, 1969.
- 3) 鳥羽研二: 認知症高齢者の早期発見 臨床的観点から. *日老医誌* 44: 305-307, 2007.
- 4) 小林義雄ほか: 認知症患者の総合的機能評価. 日本老年医学会関東甲信越地方会, 2005.
- 5) 山田如子ほか: 認知症例の高齢者総合機能評価を用いた縦断解析による「もの忘れセンター」の効果と課題. 日本老年医学会総会, 2007.
- 6) 認知症短期集中リハビリテーション調査結果概要、*老健*19: 17-20、2008年
- 7) Toba K., Nakamura Y., Endo H., Okochi J., Tanaka Y., Inaniwa C., Takahashi A., Tsunoda N., Higashi K., Hirai M., Hirakawa H., Yamada S., Maki Y., Yamaguchi T. and Yamaguchi H.: An Intensive rehabilitation for dementia improved cognitive function and reduced behavioral disturbance in geriatric health service facilities in Japan. *Geriatr Gerontol Int.* 2014 14 (1):206-11.