

よりクオリティーの高い介護や治療の介入の可能性に繋げることができると考えられた。

Study limitations

今回の研究では、大脳白質病変の有無による検討を行うため、大きく影響を及ぼすような粗大な脳梗塞を有する患者を除外した。ラクナ梗塞に関しては、大脳白質病変とラクナ梗塞は混在することが多い²⁸⁾といった報告もあり、今回の検討でもほぼ全例で無症候性ラクナ梗塞の合併を認めた。

アルツハイマー型認知症や、その他の疾患に伴う認知症に関しては初診時点での臨床症状、MRIによる海馬萎縮や脳血流シンチグラフィによる疾患に特有の血流パターンをもとに、早期のアルツハイマー型認知症、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症等を除外しえたと考えているが、今回の研究では縦断的な経過は追っていない。

Amnesic MCI, Non-amnesic MCIの診断に関し、認知症疾患治療ガイドライン²⁹⁾においても、未だ amnesia の具体的な診断方法・基準が存在しないため、今回は検討を行っていない。

結 語

今回、MCIの段階における大脳白質病変の有無による臨床症状や介護負担の特徴を高年齢者総合機能評価により詳細かつ精密に描出することができた。大脳白質病変を有する場合にMCIの段階からうつ傾向が認められ、服薬管理が困難になってくる傾向が確認された。また、昼間寝てばかりいるといった行動変化の出現もあり介護負担の違いに反映される可能性が示唆された。このような特徴を介護者に伝えることで、大脳白質病変を有するMCI患者や認知症患者のケアに対する効果的なアプローチが可能になると考えられた。また、介護者が患者の介護者自身への依存感を感じているといった傾向も確認され、介護破綻を防ぐ意味からも無理のない介護の継続のために、このような特徴を伝えることも重要であると考えられた。本研究から得られた結果は介護計画上、治療計画上ともに意義深く極めて重要であると考えられた。

文献

- 1) Looi JC, Sachdev PS: Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999; 53: 670-678.
- 2) Sultzer DL, Levin HS, Mahler ME, High WM, Cummings JL: A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1806-1812.
- 3) Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, et al.: White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* 2004; 63: 246-253.
- 4) Robertsson B, Blennow K, Gottfries CG, Wallin A: Delirium in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 49-56.
- 5) Staekenborg SS, van der Flier WM, van Straaten EC, Lane R, Barkhof F, Scheltens P: Neurological signs in relation to type of cerebrovascular disease in vascular dementia. *Stroke* 2008; 39: 317-322.
- 6) Poggesi A, Pracucci G, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Verdelho A, et al.: Leukoaraiosis And Disability Study Group: 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.
- 7) Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T: Urinary function in elderly people with and without leukoaraiosis: relation to cognitive and gait function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 658-660.
- 8) Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM; Rotterdam Scan Study: Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34: 1126-1129.
- 9) Mosley TH Jr, Knopman DS, Catellier DJ, Bryan N, Hutchinson RG, Grothues CA, et al.: Cerebral MRI findings and cognitive functioning: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Neurology* 2005; 64: 2056-2062.
- 10) Yao H, Takashima Y, Mori T, Uchino A, Hashimoto M, Yuzuriha T, et al.: Hypertension and white matter lesions are independently associated with apathetic behavior in healthy elderly subjects: the Sefuri brain MRI study. *Hypertens Res* 2009; 32: 586-590.
- 11) Doddy RS, Massman PJ, Mawad M, Nance M: Cognitive consequences of subcortical magnetic resonance imaging changes in Alzheimer's disease: comparison to small vessel ischemic vascular dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11: 191-199.
- 12) Murray ME, Senjem ML, Petersen RC, Hollman JH, Preboske GM, Weigand SD, et al.: Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal eld-

- erly subjects. *Arch Neurol* 2010; 67: 1379-1385.
- 13) Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256: 183-194.
 - 14) 日本脳ドック学会 脳ドックの新ガイドライン作成委員会編: 脳ドックのガイドライン 2014. 改訂第4版. 響文社. 2014. p38-47.
 - 15) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 351-356.
 - 16) Schmidt R, Lechner H, Fazekas F, Niederkorn K, Reinhart B, Grieshofer P, et al.: Assessment of cerebrovascular risk profiles in healthy persons: definition of research goals and the Austrian Stroke Prevention Study (ASPS). *Neuroepidemiology* 1994; 13: 308-313.
 - 17) Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Yamada SM, Nakabayashi H, Nakasato M, et al.: Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology* 2007; 69: 974-978.
 - 18) de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, et al.: Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 9-14.
 - 19) Simoni M, Li L, Paul NL, Gruter BE, Schulz UG, Küker W, et al.: Age- and sex-specific rates of leukoaraiosis in TIA and stroke patients: population-based study. *Neurology* 2012; 79: 1215-1222.
 - 20) 清水 一, 吉川ひろみ, 山口晴保ほか: 知的退行の機能年齢水準への反映. *作業療法* 1991; 10: 291-299.
 - 21) 久野真矢, 前川正雄, 武内 淳ほか: 血管性認知症, アルツハイマー型認知症の認知機能と発達に基づいた ADL 能力の関連. *老年精神医学雑誌* 2012; 23: 837-845.
 - 22) Zheng JJ, Delbaere K, Close JC, Sachdev PS, Lord SR, et al.: Impact of white matter lesions on physical functioning and fall risk in older people: a systematic review. *Stroke* 2011; 42: 2086-2090.
 - 23) Firbank MJ, O'Brien JT, Pakrasi S, Pantoni L, Simoni M, Erkinjuntti T, et al.: White matter hyperintensities and depression—preliminary results from the LADIS study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 674-679.
 - 24) Ikeda M, Fukuhara R, Shigenobu K, Hokoishi K, et al.: Dementia associated mental and behavioural disturbances in elderly people in the community: findings from the first Nakayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 146-148.
 - 25) Thompson C, Brodaty H, Trollor J, Sachdev P: Behavioral and psychological symptoms associated with dementia subtype and severity. *Int Psychogeriatr* 2010; 22: 300-305.
 - 26) Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, et al.: Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 708-714.
 - 27) 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; 2: 45-55.
 - 28) Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Muñoz Maniega S, et al.: Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann Neurol* 2009; 65: 194-202.
 - 29) 日本神経学会監修 認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会編: 認知症疾患治療ガイドライン 2010. 第1版. 医学書院. 2010. p188-189.

The characteristics of a comprehensive geriatric assessment in patients with mild cognitive impairment with a cerebral white matter lesion

Toshimasa Obara, Hiroshi Hasegawa, Yoshitaka Wachi, Masamichi Tanaka, Michiko Sato, Yoshio Kobayashi, Hitomi Koshihara, Kumiko Nagai, Yukiko Yamada, Toshifumi Matsui and Koichi Kozaki

Abstract

Aim: Vascular dementia may be referred to as “treatable dementia” because its development and progress can be inhibited by intervention in the early stage. In particular, cerebral white matter lesions are readily encountered in the clinical setting. In this study, we aimed to clarify the phenomenon and symptoms of patients with mild cognitive impairment (MCI) with cerebral white matter lesions prior to the onset of dementia.

Methods: The subjects included 181 cases diagnosed with MCI among 643 consecutive new patients of the Center for Comprehensive Care on Memory Disorder at Kyorin University Hospital from January 1, 2013 to January 31, 2014. Patients with particular diseases were excluded. An interview, physical examination, comprehensive geriatric assessment, brain MRI and SPECT were performed for all subjects. The cerebral white matter lesions were evaluated using the modified Fazekas scale. We defined Grades 0 and 1 as the group without apparent cerebral white matter lesions and Grades 2 and 3 as the group with apparent cerebral white matter lesions. We compared the laboratory findings and outcomes of these two groups.

Results: The age of the group with apparent cerebral white matter lesions was significantly higher than the group without apparent cerebral white matter lesions ($P < 0.05$). No significant difference was observed regarding gender, MMSE, or “vegetable” term retrieval. A significant difference was observed in the total score and the subordinate component of the 21-item fall risk index and geriatric depression scale between the groups ($P < 0.05$). Additionally, a significant difference was observed regarding the subordinate component of the instrumental ADL, the Dementia Behavior Disturbance Scale and the Zarit Care Burden Scale between the groups ($P < 0.05$).

Conclusions: Our results suggest that the presence of white matter lesions at the stage of MCI has a significant relationship to care burden due to the deterioration of ADL, risk of falling, and the presence of depression and behavior disorders. We speculate that our results are useful for the explanation of the characteristics of MCI with white matter lesion to the patients and the care givers. Furthermore, these results may lead to improvements in the appropriate approach, intervention and appropriate nursing of such patients.

Key words: Cerebral white matter lesion, Comprehensive geriatric assessment, Mild cognitive impairment, Dementia Behavior Disturbance Scale, Zarit Care Burden Scale
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2015; 52: 399–410)

Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine

Correlation between the serum eicosapentaenoic acid-to-arachidonic acid ratio and the severity of cerebral white matter hyperintensities in older adults with memory disorder

Kumiko Nagai, Hitomi Koshihara, Shigeki Shibata, Toshifumi Matsui and Koichi Kozaki

Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

Aim: The relationships of n-3 polyunsaturated fatty acids, such as docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid (EPA), to stroke and cardiovascular events have been studied extensively. The present study was undertaken to analyze the relationships of the severity of cerebral white matter hyperintensities (WMH) to the blood polyunsaturated fatty acids level and the ratio of serum EPA level to the serum arachidonic acid (AA) level (EPA/AA ratio) among older adults.

Methods: A total of 150 patients underwent diagnostic magnetic resonance imaging and blood sampling under the fasting state. In regard to WMH, the periventricular hyperintensities and deep white matter hyperintensities were rated according to the Fazekas classification. The serum docosahexaenoic acid, EPA, AA, dihomo- γ -linolenic acid and EPA/AA ratio were compared in relation to the grade of severity of WMH. Furthermore, multiple regression analysis was carried out with age, sex and atherosclerosis risk factors (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking status) as the covariables, serum polyunsaturated fatty acids level as an independent variable and Fazekas grade as the dependent variable.

Results: A rise of the periventricular hyperintensities grade was associated with a significant reduction of the mean EPA level ($P < 0.05$) and EPA/AA ratio ($P < 0.05$). The multiple regression analysis identified a significant negative correlation between the periventricular hyperintensities grade and the serum EPA/AA ratio ($\beta = -0.215$, $P < 0.05$).

Conclusion: These results suggest that the serum EPA/AA ratio have an important role in the formation and progression of WMH. *Geriatr Gerontol Int 2015; 15 (Suppl. 1): 48–52.*

Keywords: eicosapentaenoic acid, eicosapentaenoic acid/arachidonic acid, leukoaraiosis, polyunsaturated fatty acids, white matter hyperintensity.

Introduction

In recent years, many studies have been carried out to identify the role of polyunsaturated fatty acids (PUFA). In connection with atherosclerosis, n-3 PUFA, such as eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), have been shown to have antithrombotic activity, and high blood levels of n-3 PUFA have been shown to be associated with a lower incidence of sudden cardiac death,¹ whereas arachidonic acid (AA; n-6

PUFA) has been shown to induce platelet aggregation and inflammation.² The ratio of the serum EPA level to the serum AA level (EPA/AA ratio) can serve as an indicator of the risk for cardiovascular events.³ In view of these findings and other reports, PUFA are considered to play important roles in the onset/progression of atherosclerotic disease. If we consider the report that chronic atherosclerosis underlies the formation of leukoaraiosis; that is, cerebral white matter hyperintensity (WMH), it is assumed that an association between the serum PUFA levels and the severity of WMH exists.⁴ The present study was undertaken to analyze the relationships between the serum levels of PUFA and the severity of WMH through investigation of the severity of WMH and measurement of the serum PUFA levels and EPA/AA ratios in outpatients visiting our Center for Comprehensive Care on Memory Disorders, Tokyo, Japan, for the first time.

Accepted for publication 17 September 2015.

Correspondence: Professor Koichi Kozaki MD PhD, Department of Geriatric Medicine Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan. Email: kozaki-ky@umin.ac.jp

Material and methods

Patients

A total of 150 patients who attended the Center for Comprehensive Care on Memory Disorders at Kyorin University Hospital for the first time were enrolled in the present study. The study was carried out with the approval of the ethics committee of Kyorin University (179-06). We explained the study to all the participants and their families, and obtained written informed consent. We handled all the data carefully to keep the participants' anonymity and protect their privacy. We excluded patients who had a history of treatment with oral purified EPA and/or a history of stroke.

Magnetic resonance imaging

Magnetic resonance imaging (MRI) was carried out on a 1.5-T scanner (Toshiba Medical Systems, Tochigi, Japan). T1-weighted images (repetition time [TR] = 496 ms, echo time [TE] = 12 ms), T2-weighted images (TR = 4280 ms, TE = 105 ms) and fluid-attenuated inversion recovery-weighted images (TR = 8000 ms, TE = 105 ms, 5 mm slice thickness) were obtained in the axial plane.

Periventricular hyperintensity and deep WMH scores

WMH was separately rated as periventricular hyperintensity (PVH) and deep white matter hyperintensity (DWMH) using the modified Fazekas scale.⁵ The PVH severity was graded as follows: 0 = absent; 1 = cap or pencil-thin lining; 2 = smooth halo; and 3 = irregular PVH extending into the deep white matter. The DWMH severity was rated as follows: 0 = absence; 1 = punctuate foci; 2 = beginning confluence of foci; and 3 = large confluent areas.

Laboratory tests

Blood samples were obtained in the morning. The serum fatty acid composition, including the levels of EPA, DHA, dihomo- γ -linolenic acid (DGLA) and AA, was measured by gas chromatography at a commercially available laboratory (SRL, Tokyo, Japan).

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using SPSS version 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA). To evaluate the differences in the grade of WMH, analysis of variance (ANOVA) was carried out for continuous variables, and the χ^2 -test was used for categorical variables. Multiple linear regression analysis was carried out using the

grade of PVH and DWMH as the dependent variables, and age, sex, vascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and smoking status) and serum fatty acid profile as independent variables.

Results

The characteristics of the study participants are shown in Table 1. In the one-way ANOVA, a rise of the PVH grade was associated with a significant reduction of the mean serum EPA level ($P < 0.05$) and EPA/AA ratio ($P < 0.05$; Fig. 1a), whereas it showed no significant association with the serum level of DHA, DGLA or AA. No significant association was observed between the DWMH grade and the serum DGLA, AA, EPA, DHA or EPA/AA ratio (Table 2). In the analysis of the association of the PVH and DWMH grades with the other risk factors for atherosclerosis, smoking history was correlated with the PVH (χ^2 -test, $P < 0.05$; Table 2) and DWMH (χ^2 -test, $P = 0.069$; Table 3) severity.

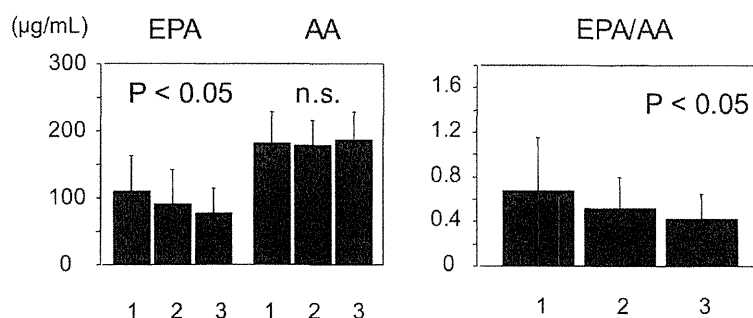
Multiple regression analysis carried out using the severity of the PVH and DWMH grades as a dependent variable, and the age, sex and atherosclerosis risk factors (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking status) as covariables showed a significant negative correlation between the PVH grade and the serum EPA/AA ratio ($\beta = -0.215$, $P < 0.05$), and a tendency towards a negative correlation (not statistically significant) between the DWMH grade and the serum EPA/AA ratio ($\beta = -0.164$, $P = 0.085$; Table 4).

Table 1 Demographic characteristics of the patients

total n = 150	
Age, years	79.6 \pm 5.8
Female, n (%)	91 (61%)
BMI	21.4 \pm 3.1
MMSE, points (/30)	22.9 \pm 5.2
Hypertension, yes, n (%)	67 (45%)
Diabetes, yes, n (%)	24 (16%)
Hyperlipidemia, yes, n (%)	44 (29%)
Smoking, yes, n (%)	
current	4 (3%)
past	26 (17%)
never	120 (80%)
Serum DGLA, μ g/mL	35.2 \pm 10.7
Serum AA, μ g/mL	180 \pm 42.4
Serum EPA, μ g/mL	94 \pm 51.1
Serum DHA, μ g/mL	154.1 \pm 43.9
Serum EPA/AA ratio	0.55 \pm 0.36

BMI, body mass index; MMSE, mini mental state examination; DGLA, dihomogammalinolenic acid; AA, arachidonic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid.

(a) PVH grade



(b) DWMH grade

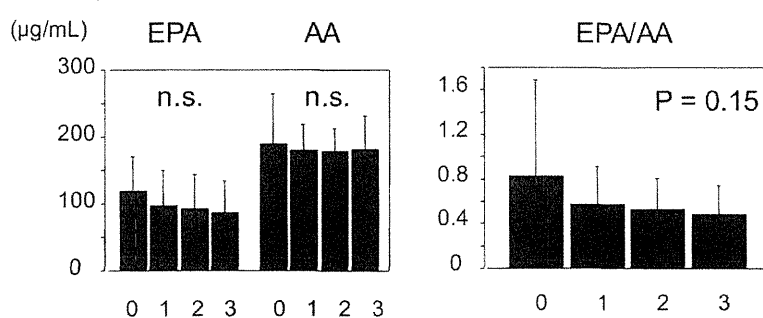


Figure 1 Eicosapentaenoic acid (EPA) and arachidonic acid (AA) levels and EPA/AA ratio analyzed by the grade of severity of the white matter lesions (ANOVA).

Table 2 Relationship between the grade of the periventricular hyperintensity and other parameters

PVH class (Fazekas)	0 (n = 0)	1 (n = 49)	2 (n = 74)	3 (n = 27)	p value
Age, years	—	78.5 ± 5.6	79.8 ± 5.9	81.4 ± 5.7	0.109
MMSE, points (/30)	—	23.6 ± 4.9	23.1 ± 5.0	21.2 ± 5.9	0.140
Female, n (%)	—	32 65.3%	44 59.5%	15 55.6%	0.676
Hypertension, yes, n (%)	—	16 32.7%	39 52.7%	12 44.4%	0.117
Diabetes, yes, n (%)	—	10 20.4%	12 16.2%	2 7.4%	0.318
Hyperlipidemia, yes, n (%)	—	16 32.7%	22 29.7%	6 22.2%	0.630
Smoking, yes, n (%)	—	—	—	—	0.042
current	—	0 0.0%	1 1.4%	3 11.1%	
past	—	10 20.4%	13 17.6%	3 11.1%	
never	—	39 79.6%	60 81.1%	21 77.8%	
Serum DGLA, µg/mL	—	34.7 ± 10.9	34.0 ± 10.4	38.7 ± 10.6	0.210
Serum AA, µg/mL	—	180.5 ± 47.9	177.5 ± 38.8	185.4 ± 42.6	0.762
Serum EPA, µg/mL	—	109.6 ± 53.6	90.5 ± 51.9	76.7 ± 37.5	0.042
Serum DHA, µg/mL	—	162.5 ± 38.8	152.6 ± 44.1	143.9 ± 50.5	0.275
Serum EPA/AA ratio	—	0.674 ± 0.483	0.517 ± 0.277	0.425 ± 0.219	0.021

Discussion

In patients with cardiovascular disease, low serum level of EPA and low EPA/AA ratio have been reported to serve as risk factors for cognitive impairment.⁶ When taken together with the previous report of a significant association between the severity of leukoaraiosis and

decreased cognitive functions, the results of the present study suggest that low serum EPA level will compromise the cognitive function mediated by WMH.^{7,8}

Furthermore, considering the report that a low serum EPA level is a risk factor for intracerebral hemorrhage,⁹ and that the presence of WMH is also one of the risk factors for intracerebral hemorrhage,^{10,11} it is assumed

Table 3 Relationship between the deep white matter hyperintensity grade and other parameters

DWMH class (Fazekas)	0 (n = 8)	1 (n = 55)	2 (n = 53)	3 (n = 31)	p value
Age, years	76.6 ± 6.0	79.5 ± 5.5	79.7 ± 6.4	80.5 ± 5.5	0.438
MMSE, points (/30)	23.8 ± 4.7	22.3 ± 5.6	23.4 ± 5.0	22.8 ± 5.3	0.739
Female, n (%)	6 75.0%	32 58.2%	35 66.0%	15 48.4%	0.338
Hypertension, yes, n (%)	2 25.0%	19 34.5%	25 47.2%	18 58.1%	0.148
Diabetes, yes, n (%)	0 0.0%	11 20.0%	6 11.3%	7 22.6%	0.232
Hyperlipidemia, yes, n (%)	4 50.0%	14 25.5%	16 30.2%	9 29.0%	0.558
Smoking, yes, n (%)					0.069
current	0 0.0%	0 0.0%	1 1.9%	3 9.7%	
past	3 37.5%	12 21.8%	6 11.3%	5 16.1%	
never	5 62.5%	43 78.2%	46 86.8%	23 74.2%	
Serum DGLA, µg/mL	33.1 ± 13.3	34.9 ± 10.6	34.6 ± 9.7	37.2 ± 12.0	0.741
Serum AA, µg/mL	188.8 ± 75.2	179.0 ± 40.0	178.5 ± 34.1	181.1 ± 49.6	0.945
Serum EPA, µg/mL	118.6 ± 51.0	96.6 ± 52.6	91.8 ± 51.8	86.4 ± 48.6	0.513
Serum DHA, µg/mL	168.1 ± 27.2	155.6 ± 41.2	158.3 ± 40.4	140.6 ± 56.6	0.340
Serum EPA/AA ratio	0.824 ± 0.862	0.572 ± 0.337	0.525 ± 0.282	0.479 ± 0.262	0.147

Table 4 Multiple regression analysis for determinants of the grade of PVH and DWMH

	for PVH (R ² = 0.173; p < 0.01)		for DWMH (R ² = 0.186; p < 0.01)	
	β	p value	β	p value
Age, years	0.118	0.210	0.074	0.430
Sex	-0.106	0.271	-0.100	0.296
Hypertension	0.155	0.101	0.278	0.004
Diabetes	-0.090	0.352	0.063	0.517
Hyperlipidemia	-0.078	0.417	-0.076	0.428
Current smoker	0.217	0.022	0.219	0.020
Serum EPA/AA ratio	-0.215	0.026	-0.164	0.085

that low serum EPA is associated with greater WMH and serves as a risk factor for intracerebral hemorrhage.

The mechanisms by which EPA protects the brain include its anticoagulant activity during ischemic stroke, alleviation of post-ischemic oxidative stress, reduction of Rho-kinase activation,¹² alleviation of inflammatory reactions¹³ and so on. Because elevation of oxidative stress has also been reported to be correlated with the WMH volume, EPA might be considered to have an influence in suppressing the onset and progression of WMH.¹⁴

N-3 and n-6 PUFA need to be taken from the diet, and blood EPA and DHA levels are in proportion to the amounts of EPA and DHA ingested.¹⁵ Although active ingestion of EPA is important for preventing WMH, there is a report that smokers show lower serum EPA levels and EPA/AA ratios than non-smokers.¹⁶ In the present study also, multiple regression analysis carried

out to determine the PVH and DWMH grade showed a great influence of the EPA/AA ratio and the current smoking status (Table 4). This result indicates that not only advice on dietary habits, but on the cessation of smoking is important in the prevention of the progression of WMH.

A major limitation of the present study was the cross-sectional analysis. Longitudinal study is required to elucidate the relationship between the progression of WMH and low serum levels of EPA and EPA/AA ratio. We should also investigate the patient's eating habits to know the influence on serum levels of n-3 and n-6 PUFA.

Low blood EPA level and EPA/AA ratio were found to be associated with the PVH grade, and to serve as a risk factor for WMH. These results suggest that the EPA/AA ratio plays an important role in the formation and progression of WMH.

Acknowledgment

This study was supported by a grant from Research Funding for Longevity Sciences (25-6) from the National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG).

Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- 1 Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 585–594.
- 2 Martinelli N, Consoli L, Olivieri O. A 'desaturase hypothesis' for atherosclerosis: janus-faced enzymes in omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acid metabolism. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2009; **2**: 129–139.
- 3 Ohnishi H, Saito Y. Eicosapentaenoic acid (EPA) reduces cardiovascular events: relationship with the EPA/arachidonic acid ratio. *J Atheroscler Thromb* 2013; **20**: 861–877.
- 4 Ben-Assayag E, Mijajlovic M, Shenhar-Tsarfaty S, Bova I, Shopin L, Bornstein NM. Leukoaraiosis is a chronic atherosclerotic disease. *ScientificWorldJournal* 2012; **2012**: 532141.
- 5 Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol* 1987; **149**: 351–356.
- 6 Yagi S, Hara T, Ueno R et al. Serum concentration of eicosapentaenoic acid is associated with cognitive function in patients with coronary artery disease. *Nutr J* 2014; **14**: 112.
- 7 Pantoni L. New evidence in the field of white matter changes. *No to Shinkei* 2006; **58**: 298–302.
- 8 Chutinet A, Rost NS. White matter disease as a biomarker for long-term cerebrovascular disease and dementia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014; **16**: 292.
- 9 Ikeya Y, Fukuyama N, Mori H. Low plasma eicosapentaenoic acid concentration as a possible risk factor for intracerebral hemorrhage. *Nutr Res* 2015; **35**: 214–220.
- 10 Pantoni L, Fierini F, Poggesi A. Thrombolysis in acute stroke patients with cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis* 2014; **37**: 5–13.
- 11 Neumann-Haefelin T, Hoelig S, Berkefeld J et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke* 2006; **37**: 2463–2466.
- 12 Ueda M, Inaba T, Nito C, Kamiya N, Katayama Y. Therapeutic impact of eicosapentaenoic acid on ischemic brain damage following transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 2013; **1519**: 95–104.
- 13 Okabe N, Nakamura T, Toyoshima T, Miyamoto O, Lu F, Itano T. Eicosapentaenoic acid prevents memory impairment after ischemia by inhibiting inflammatory response and oxidative damage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; **20**: 188–195.
- 14 Corbin ZA, Rost NS, Lorenzano S et al. White matter hyperintensity volume correlates with matrix metalloproteinase-2 in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; **23**: 1300–1306.
- 15 Titova OE, Sjögren P, Brooks SJ et al. Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids is linked to gray matter volume and cognitive function in elderly. *Age (Omaha)* 2013; **35**: 1495–1505.
- 16 Okada K, Kotani K, Yagyu H, Ishibashi S. Eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio and smoking status in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2014; **6**: 85.

〈原 著〉

老年症候群の適切な把握のためのもの忘れセンター予診票の作成に関する検討—予診票の妥当性と信頼性および回答者による回答率の差異についての検証—

永井久美子 小柴ひとみ 小林 義雄 山田 如子
 須藤 紀子 長谷川 浩 松井 敏史 神崎 恒一

要 約 目的：加齢に伴い出現する老年症候群を適切に把握することは、高齢者の診療にとって重要である。今回我々はより具体的かつ正確に評価することを目的として予診票の改訂を行い、妥当性および信頼性を検討した。**方法：**対象は杏林大学病院もの忘れセンター初診患者。2011年10月～2012年7月の初診患者459人には従前の質問形式による旧予診票を、2012年8月～12月の初診患者277人には新予診票を診察前に渡し、患者本人もしくは家族その他の同伴者が記入の上、老年症候群の有無を調査した。新予診票の質問項目は各種ガイドラインの診断基準を参考にし、具体的かつ専門用語の使用を控えた「はい/いいえ」で答える17項目とした。対象者にはその後高齢者総合機能評価（CGA）を試行し、新予診票の構成概念妥当性および因子妥当性を検討した。また、旧/新予診票間での各質問項目の陽性回答率の比較のほか、新予診票を活用する際に、回答者が本人の場合と同伴者の場合とで陽性回答率に違いが見られるかどうかについても併せて検討した。**結果：**対象者における予診票の回収率は100%であり、旧/新の予診票回答者の年齢・男女比・MMSE得点など基本属性に差は無かった。新予診票とCGA各項目との相関を検討したところ、新予診票の17項目全てがCGA各項目のいずれかと少なくとも1つの有意な相関を有した。また因子分析の結果17項目は8つの因子に分類され、いずれもCGA各項目と有意な相関が認められた。信頼性に関しては、Cronbachの α 係数が0.729、Guttmanの折半法では係数0.619であった。旧/新予診票ともに、患者が高齢でMMSE低値なほど同伴者が回答していた。新予診票において本人の訴えが最も多い項目は「不眠」であり、これは同伴者が記入した場合でも同様の陽性率であった。一方、「つまずき」「転倒」「歩行障害」「妄想」では本人よりも同伴者が「あり」と多く回答した。「食欲低下」「尿失禁」は旧予診票では同伴者回答での陽性率が高かったが、新予診票では回答者による差が無くなった。旧/新予診票間の比較では、新予診票での陽性回答率は不眠については上昇し、頻尿では低下した。転倒に関しては、本人の陽性回答率は旧/新予診票で変化がなかったが、同伴者の回答では新予診票で陽性回答率が上昇した。**結論：**新予診票は物忘れ外来の老年症候群検出のスクリーニングとして十分使用に耐えうる妥当性・信頼性を有すると考えられた。また老年症候群の把握に対しては、単に各症候の有無を質問するよりも、具体的な数字や服薬の有無、その結果困難が生じているかなどを考慮して質問する必要があると同時に、高齢者の身体状況の把握には同伴者の視点が重要であることが示された。

Key words：老年症候群，予診票，高齢者総合機能評価，妥当性，信頼性

(日老医誌 2014; 51: 161-169)

緒 言

高齢者の診療において、加齢に伴い出現する老年症候群を適切に評価することは、主病の診断や治療方針決定の上で重要である。また、日常生活上の困難、すなわち

ADLやQOLの阻害要因把握のためにも重要な課題である。予診の役割も患者の主訴や背景因子を聴取するだけの場ではなく、高齢者診療においては、キーパーソンから患者の病態につながる重要な情報を得られる場であり、高齢者総合機能評価（Comprehensive Geriatric Assessment: CGA）もこの段階から始まっているといっても過言ではない¹⁾²⁾。

老年症候群は「高齢者に多い、あるいは特有な症状所見の総称」であり³⁾、大内らにより「加齢変化がなく広

K. Nagai, H. Koshiba, Y. Kobayashi, Y. Yamada, N. Sudoh, H. Hasegawa, T. Matsui, K. Kozaki: 杏林大学医学部高齢医学

受付日: 2013. 7. 3, 採用日: 2013. 12. 25

い年代で出現する症候「前期高齢者で増加する症候」「後期高齢者で増加する症候」の3群に分類されること、そのなかでも「後期高齢者で増加する症候」は在宅維持阻害要因となることが報告されている⁴⁾。この報告をもとに筆者らの施設では老年症候群把握のための外来予診票を作成した。質問項目は外来受診高齢者に有用と思われる項目、すなわち「加齢変化がなく広い年代で出現する症候」の中から「めまい」「不眠」「転倒」を、「前期高齢者で増加する症候」から「しびれ」「便秘」「食欲低下」を、「後期高齢者で増加する症候」から「尿失禁」「頻尿」「せん妄」の項目を採用した⁵⁾。2003年に作成して以来もの忘れセンター初診時に使用してきたが、この旧予診票を使用していく中でいくつかの問題点が浮かびあがってきた。

一つは医療側の要請である。もの忘れセンターでの診療が経過するにつれ、神経所見や精神徴候を伴う認知症患者が増えたことや、認知症患者の予後に影響するADLや虚弱の程度を予診段階で把握する必要性が高まってきた。多様な認知症患者が診断・治療を求めて来院するようになり、例えばレビー小体型認知症では認知障害の程度は軽くとも幻視、安静時振戦、無動といった徴候が病初期に出現するし⁶⁾、脳血管性認知症では嚥下障害が転倒とならび重要なADLやQOLの低下因子となることから⁷⁾、患者および家族が日常生活において捉えられる徴候を予診段階で拾い上げる必要性が高まったのである。

もう一つは記入時の問題である。旧予診票の質問は医学的症候を「あり/なし」の形で直接問うもので患者にとって具体的な言葉に翻訳されていなかった。そのため患者や家族が回答する際に判断に窮したのか、無回答の項目が多く見られた。また個々の症候の程度や質に関した質問項目がないために、症候そのものの「あり/なし」が回答者の主観に偏り、後の集計の際のデータの信頼性や客観性に瑕疵が生じる恐れがあった。これは個々の症候に関する質問の評価基準が明確でないためであり、結果として日常生活を老年医学的な観点から把握する上でも、集計したデータの客観性や信頼性を担保する上でも、初診時の老年症候群の存在を適切に評価できていないと考えられた。

そこで今回我々の施設では、旧予診票の「あり/なし」の選択という簡便さを残しつつ質問文の内容とレイアウトを変更した新たな予診票を作成し、この新予診票の妥当性および信頼性を検討した。すなわち、もの忘れセンターにおいて予診に続いて行っているCGAを補完するか否かの検討を行った。また、旧/新両予診票における各質問項目の陽性回答率の比較のほか、新予診票を活

用する際に、回答者が本人の場合と同伴者の場合とで陽性回答率に違いが見られるかどうかについても併せて検討した。

方 法

1. 対象

2011年10月～2012年12月に受診した杏林大学医学部付属病院もの忘れセンターの初診患者736名を対象にした。そのうち、①2011年10月～2012年7月の初診患者459名には旧予診票を配布し、②2012年8月～2012年12月の初診患者277名には新予診票を配布した(表1)。これを本人、もしくは同伴者に記入してもらった。新予診票を行った全患者はその後臨床心理士によるCGAを試行した²⁾。CGAの内訳は基本的ADLに関してBarthel index (BTHL)⁸⁾、手段的ADLにLawton & Brody's IADL (IADL)⁹⁾を、認知機能検査にMini-Mental State Examination (MMSE)を、精神状態にGeriatric Depression Scale (GDS)¹⁰⁾を、周辺症状にDementia Behavior Disturbance Scale (DBD)を¹¹⁾、意欲の指標にVitality Index (VI)を¹²⁾、介護負担にZarit介護負担尺度 (Zarit)¹³⁾を行った。なお、本研究は杏林大学医学部倫理委員会において承認され、調査対象者もしくは代諾者から書面にて同意を得た後に行った。

2. 新予診票の作成(表1)

新予診票では旧予診票に項目を新たに追加した。旧予診票では先述の通り14項目を選択したが、新たに、安静時振戦、無動、嚥下障害についての質問を追加した。

新予診票では各症候の「あり/なし」を明確にするために、以下に示す各診断基準を参考に質問文を作成した。「転倒」は鳥羽らが作成した「転倒リスク評価表」を参考に過去1年以内の転倒歴を問うものにし¹⁴⁾、「つまずき」も「転倒リスク評価表」の質問文を参考にした。そのほか「頻尿」は日本排尿機能学会の「夜間頻尿診療ガイドライン」¹⁵⁾の定義から、「1日8回以上の排尿もしくは夜の排尿回数が3回以上」という質問にした。「便秘」については「日本消化器病学会ホームページ」上の用語集を参考に「3日以上便が出ない、便秘にまつわる不快感がある、もしくは下剤を服用している」とした¹⁶⁾。「不眠」は「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」をもとにし¹⁷⁾、「体重減少」は過去半年に体重の5%以上の減少が病的であることを考慮し、「半年で2kg以上の減少のあり/なし」とした¹⁸⁾。

上記のような診断基準が確立されていない項目については、患者・家族が症候の有無を判断する際に迷いがないうよう、質問文を専門用語から具体的な症状を問う文に

表 1 旧/新 予診票の質問項目

問. 普段の生活において以下の症状がありますか?

a) 旧予診票		b) 新予診票	
●幻覚:	なし/あり	目が回る, もしくは, ふわふわする	はい・いいえ (めまい)
●妄想:	なし/あり	麻痺がある	はい・いいえ (麻痺)
●不眠:	なし/あり	しびれがある	はい・いいえ (しびれ)
●めまい:	なし/あり	歩くのに不自由がある	はい・いいえ (歩行障害)
●麻痺:	なし/あり	最近よくつまずくようになった	はい・いいえ (つまずき)
●しびれ:	なし/あり	1年以内に転んだことがある	はい・いいえ (転倒)
●歩行障害:	なし/あり	尿が漏れる	はい・いいえ (尿失禁)
●つまずき:	なし/あり	排尿が頻回で本人もしくは家族が困っている (1日8回以上の排尿もしくは夜の排尿回数が3回以上)	はい・いいえ (頻尿)
●転倒:	なし/あり	3日以上便が出ない, 便秘にまつわる不快感がある もしくは下剤を服用している	はい・いいえ (便秘)
●尿失禁:	なし/あり	食欲がでない	はい・いいえ (食欲低下)
●頻尿:	なし/あり	ここ半年間で2 Kg 以上体重が減った	はい・いいえ (体重減少)
●便秘:	なし/あり	何もしていない時に手足が震える	はい・いいえ (安静時振戦)
●食欲低下:	なし/あり	動き始めるのに時間がかかる, 動きが遅い	はい・いいえ (無動)
●体重減少:	なし/あり	食事中もしくは食後にむせる	はい・いいえ (嚥下障害)
※頻尿は以下の①, ②どちらかを満たす場合「あり」としてください。		実際にはあるはずのない物や人が見えたり, 音や声が聞こえたりする	はい・いいえ (幻視・幻聴)
①1日の排尿回数が8回以上, もしくは②夜間排尿回数が3回以上		実際にありえないことを主張し, 訂正することができない	はい・いいえ (妄想)
		すぐに寝付けない, 途中で起きてしまう	はい・いいえ (不眠)
		もしくは睡眠薬を服用している	

変更した. 例えば「妄想」は症候の「あり/なし」を問うものから、「実際にありえないことを主張し, 訂正することができない」という症候の具体的症状の「あり/なし」を問うものに変更した. その他「振戦」「無動」はメルクマニュアルを参考に平文化し¹⁹⁾、「尿失禁」「めまい」「歩行障害」「食欲低下」「嚥下障害」「幻視・幻聴」についても平易な文章にし、「麻痺」「しびれ」についてはそのままの表現にとどめた.

3. 新予診票の妥当性・信頼性の検討

新予診票がもの忘れセンター患者における老年症候群の検査として耐えうる妥当性・信頼性を持つかどうかについて, 以下の検証作業を行った.

1) 構成概念妥当性の検討²⁰⁾

新予診票は患者およびその家族から見た老年症候群の有無をある程度包括的に評価していると期待される. したがって予診後に行ったCGAの各項目との相関を調べることで, 収束的妥当性 (convergent validity) について検証を行った.

2) 因子妥当性の検討²¹⁾

新予診票は17項目より構成されているが, この17項目がいくつの要因に分類されるか, また抽出されたその要因が老年症候群を捉えるものとして適当かどうかの検討を因子分析により検討した. 更に抽出された因子とCGAとの相関を検討した.

3) 信頼性の検討²²⁾

新予診票が内部一貫性に関する信頼性を持っているか, Cronbachの α 係数とGuttmanの折半法による信頼度係数を算出し, 信頼性の検討を行った.

4. 旧/新予診票の陽性回答率

旧予診票14項目と新予診票17項目について老年症候群の各項目に対する陽性率を旧/新の2群間で比較した. 旧予診票14項目全ての症状は新予診票に引き継がれており, この14項目について症状あり「はい」と回答した陽性回答率について検討した. なお予診票は本人あるいは同伴者のキーパーソンが回答しているため, 回答者の違いによる予診票各項目の陽性率に関しても比較を行った.

5. 統計解析

統計解析はSPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc.) を用いた. 構成概念妥当性の検討については, 項目間において単回帰分析を行った. 因子妥当性の検討では, 主因子法・斜交回転プロマックス法による因子分析を行い, 因子負荷量0.30を基準に因子の解釈を行った.

信頼性の検討にはCronbachの α 係数とGuttmanの折半法による信頼度係数を算出し, 0.800以上を妥当とした. 旧予診票と新予診票の各項目に対する陽性回答率の比較にはカテゴリー対カテゴリーの解析には χ^2 乗検定を, 年齢, BMI, 一人あたりの陽性項目数, MMSE

表2 新予診票項目と高齢者総合機能評価項目との相関

	高齢者総合機能評価						
	BTHL	IADL	GDS	MMSE	VI	DBD	Zarit
めまい	-0.02	0.10	0.18**	0.13*	0.00	0.07	-0.04
麻痺	-0.06	-0.12*	0.13*	0.09	-0.02	0.07	0.17**
しびれ	-0.09	0.01	0.29**	0.10	-0.03	0.03	0.10
歩行障害	-0.40**	-0.34**	0.15*	-0.18**	-0.28**	0.26**	0.31**
つまずき	-0.26**	-0.17**	0.23**	-0.05	-0.19**	0.21**	0.19**
転倒	-0.28**	-0.21**	0.13*	-0.13*	-0.20**	0.16*	0.18**
尿失禁	-0.37**	-0.26**	0.11	-0.08	-0.27**	0.28**	0.26**
頻尿	-0.11	-0.10	0.08	0.10	-0.04	0.14*	0.16*
便秘	-0.13*	-0.22**	0.08	-0.07	-0.08	0.03	0.04
食欲低下	-0.17**	-0.09	0.13*	-0.08	-0.11	0.08	0.00
体重減少	-0.14*	-0.06	0.10	-0.08	-0.12	0.19**	0.11
安静時振戦	-0.19**	-0.13*	0.08	-0.05	-0.22**	0.19**	0.24**
無動	-0.33**	-0.37**	0.11	-0.21**	-0.28**	0.21**	0.26**
嚥下障害	-0.13*	-0.09	0.11	0.03	-0.09	0.10	0.09
幻覚 or 幻視・幻聴	-0.24**	-0.20**	0.05	-0.22**	-0.20**	0.11	0.08
妄想	-0.34**	-0.31**	-0.12	-0.28**	-0.24**	0.37**	0.26**
不眠	-0.09	-0.08	0.20**	0.07	-0.09	0.10	0.06

* <0.05 , ** <0.01 Fisher の r の z 変換にて相関を検討した

といった連続変数については対応のない t 検定を用いて比較し, $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

なお IADL については満点が男性 5 点, 女性 8 点と異なるので, 得点率 (= (点数/満点) $\times 100$ (%)) を算出し, 検討に用いた。

結 果

1. 対象

対象者における予診票の回収率は 100% であった。旧予診票使用時と新予診票使用時の対象者について, 初診時年齢 (新予診票 vs. 旧予診票: 79.2 ± 8.1 歳 vs. 79.6 ± 7.5 歳, $p = 0.43$), 男女比 (男性%: 36.1% vs. 33.6% , $p = 0.48$), BMI (21.1 ± 5.1 kg/m^2 vs. 20.9 ± 5.6 kg/m^2 , $p = 0.54$), MMSE 得点 (21.8 ± 5.8 点 vs. 21.8 ± 5.6 点, $p = 0.95$) に有意な違いは認められなかった。また, 記入者のうち本人が占める割合 (新予診票 vs. 旧予診票: 44.0% vs. 33.4% , $p = 0.25$) も両予診票で差は認められなかった。

2. 新予診票の妥当性の検討

1) 構成概念妥当性の検討

新予診票の 17 項目と CGA 各項目との相関を検討したところ, 新予診票項目 17 項目全てが, CGA 各項目のいずれかと有意な相関を有した (表 2)。BTHL の得点と相関が強い項目は歩行障害 (「歩くのに不自由がある」: $r = -0.40$, $p < 0.01$) で, IADL の悪化を反映する項目は無動 (「動き始めるのに時間がかかる, 動きが遅

い」: $r = -0.37$, $p < 0.01$) や歩行障害であった。また GDS の悪化と関与する項目はしびれ (「しびれがある」: $r = 0.29$, $p < 0.01$) や不眠 (「すぐに寝付けられない, 途中で起きてしまう, もしくは睡眠薬を服用している」: $r = 0.20$, $p < 0.01$), MMSE 低値は妄想や幻覚 or 幻視・幻聴に関する項目が, VI とは歩行障害や無動が, DBD は妄想が, Zarit 介護負担度は歩行障害, 尿失禁, 妄想といった質問項目が有意に関連していた。

2) 因子妥当性の検討

新予診票 17 項目について因子分析を行った結果, 17 項目は 8 つの因子に分類された (表 3)。因子 1 には転倒・歩行に関する因子が, 因子 2 には麻痺・しびれが, 因子 3 には排尿に関する因子が, 因子 4 には不眠といった項目が分類された。因子 6 における嚥下障害は因子負荷量が 0.256 と低く, 解析上の除外項目に該当した。

次いで, これら抽出された 8 因子について CGA 項目との相関を調べた (表 4)。因子 1 は CGA のうち BTHL, IADL, VI, Zarit などと関連が深く, また年齢とも強い相関を示したほか, 因子 2 は GDS と, 因子 3 は BTHL, Zarit と, 因子 5 は BMI と, 因子 6 は MMSE, DBD と相関が認められた。

3. 新予診票の信頼性の検討

内的整合性を求めることで旧/新予診票の信頼性を評価した。指標である Cronbach の α 係数は, 新予診票 17 項目では $\alpha = 0.729$, Guttman の折半法による信頼度係

表3 新予診票の項目に関する因子分析

	因子*							
	1	2	3	4	5	6	7	8
歩行障害	0.950	0.050	-0.005	-0.212	0.002	-0.012	0.029	-0.185
無動	0.560	-0.048	0.143	0.028	0.104	0.017	-0.023	0.036
つまずき	0.548	-0.090	-0.021	0.109	-0.087	0.029	0.226	0.192
転倒	0.490	0.088	-0.095	0.229	-0.029	-0.089	-0.302	0.193
麻痺	-0.008	0.680	0.014	-0.018	-0.004	-0.142	-0.013	-0.098
しびれ	0.022	0.512	-0.002	-0.091	0.044	0.015	0.185	0.210
尿失禁	0.182	-0.148	0.613	-0.050	-0.030	-0.069	0.104	0.055
頻尿	-0.111	0.166	0.588	-0.065	0.011	-0.016	-0.077	0.239
不眠	-0.066	-0.056	-0.079	0.685	-0.048	-0.050	0.209	0.091
体重減少	0.020	0.018	-0.035	-0.094	0.646	0.010	0.034	0.045
食欲低下	-0.009	-0.006	0.059	0.316	0.342	-0.014	0.058	-0.084
幻覚 or 幻視・幻聴	-0.046	-0.161	-0.064	-0.109	-0.020	0.608	-0.079	0.155
安静時振戦	0.130	0.177	-0.109	0.021	0.066	0.348	0.093	0.030
妄想	0.054	-0.060	0.039	0.121	0.143	0.337	-0.082	-0.045
嚥下障害	0.023	0.183	0.131	0.143	-0.196	0.256	0.013	-0.157
めまい	0.014	0.066	0.015	0.228	0.042	-0.085	0.593	-0.059
便秘	-0.008	-0.015	0.197	0.078	0.015	0.111	-0.047	0.539

因子抽出法：主因子法 回転法：Kaiser の正規化を伴うプロマックス法
*16 回の反復で回転が収束

表4 抽出された因子項目と高齢者総合機能評価項目との相関

回帰係数	年齢	BMI	高齢者総合機能評価項目						
			BTHL	IADL%	MMSE	GDS	DBD	VI	Zarit
因子1 (歩行・無動・つまずき・転倒)	0.29**	0.03	-0.43**	-0.37**	-0.19**	0.21**	0.28**	-0.32**	0.32**
因子2 (麻痺・しびれ)	0.03	-0.01	-0.08*	-0.04	0.10	0.26**	0.05	-0.02	0.14*
因子3 (尿失禁・頻尿)	0.18**	0.04	-0.30**	-0.22**	0.01	0.11	0.26**	-0.20**	0.27**
因子4 (不眠)	0.13	-0.02	-0.09	-0.08	0.07	0.20**	0.10	-0.09	0.06
因子5 (体重低下・食欲減少)	0.11	-0.23**	-0.16**	-0.11	-0.09	0.14*	0.16*	-0.13*	0.05
因子6 (幻覚・振戦・妄想)	0.11	-0.02	-0.36**	-0.32**	-0.30**	-0.02	0.33**	-0.30**	0.26**
因子7 (めまい)	-0.08	0.04	-0.02	0.11	0.14*	0.18**	0.06	0.00	-0.05
因子8 (便秘)	0.19**	-0.02	-0.13*	-0.22**	-0.06	0.08	0.02	-0.08	0.04

*<0.05. **<0.01

数は0.619であった。

4. 旧/新予診票における各項目の陽性回答率の比較

1) 予診票の記入者による陽性回答率の相違

旧/新予診票ともに、同伴者が回答した場合の方が有意に患者は高齢で、MMSE 低値であった (表5)。項目に「あり」と答える陽性項目数も同伴者が回答するケースで多く、同伴者が回答した場合、旧/新予診票のいずれでも保有する症候数が約 1.5 項目多かった。

症候ごとに見ると、本人の訴えとして一番陽性率の多い項目は新予診票では「不眠」であり 39.7% にのぼった。不眠に関しては同伴者が記入した場合でも同様の陽性率であり両者に差異はみとめられなかった。一方、「つ

まずき」「転倒」「歩行障害」「妄想」では本人からの訴えよりも同伴者が「あり」と回答する割合が多く、この傾向は旧予診票でも同様であった。特に、「妄想」では本人より同伴者は 4 倍以上の高率で「あり」と答えていた。一方「食欲低下」「尿失禁」は旧予診票では同伴者回答での陽性率が高かったが、新予診票では両者の陽性率の差が縮まり、有意差が認められなかった。

2) 旧予診票/新予診票の間での陽性回答率の相違

不眠に関しては、本人が答えた場合と同伴者が答えた場合のどちらにおいても新予診票での陽性回答率が上昇した (表5)。一方、頻尿の項目は新予診票で本人・同伴者両者での陽性回答率が低下した。また統計学上有意

表5 新/旧予診票各項目の陽性回答率

	予診票記入者 (本人 vs. 同伴者) による比較						新予診票 vs. 旧予診票での比較 (p 値)	
	新予診票			旧予診票			本人回答	同伴者回答
	本人回答	同伴者回答	p 値	本人回答	同伴者回答	p 値		
人数	121	154		186	268			
年齢	76±9.7	81.6±5.5	<0.01	76.8±8.0	81.7±6.4	<0.01	0.51	0.89
男性, %	46.3	28.6	<0.01	38.1	29.9	0.06	0.25	0.78
MMSE	24.8±4.2	19.4±5.8	<0.01	24.9±3.9	19.5±5.5	<0.01	0.71	0.89
BMI	21.6±5.1	20.8±5.1	0.19	21.2±5.1	20.7±5.8	0.32	0.52	0.86
予診票								
陽性項目数*	3.0±2.3	4.5±2.8	<0.01	2.9±2.3	4.3±2.7	<0.01	0.55	0.35
症候の保有率 (%)								
不眠	39.7	42.2	0.68	27.3	30.3	0.50	0.02	0.01
つまずき	31.9	45.4	0.02	39.7	51.5	0.01	0.20	0.23
めまい	28.1	23.5	0.39	21.2	18.8	0.53	0.15	0.25
尿失禁	26.7	36.8	0.07	21.4	40.1	<0.01	0.22	0.51
体重減少	25.6	34.7	0.11	22.8	29.7	0.11	0.36	0.30
頻尿	24.0	32.7	0.11	36.8	47.8	0.02	0.02	0.00
便秘	24.0	32.7	0.11	31.7	29.4	0.60	0.13	0.48
転倒	23.1	49.0	<0.01	19.7	34.4	<0.01	0.36	0.00
歩行障害	20.0	51.0	<0.01	21.0	48.5	<0.01	0.68	0.63
しびれ	20.0	23.0	0.55	27.5	25.3	0.60	0.20	0.61
食欲低下	15.1	21.3	0.19	14.3	26.5	<0.01	0.83	0.24
幻覚/幻視・幻聴†	10.7	19.1	0.06	4.3	16.5	<0.01	0.02	0.50
麻痺	7.6	8.6	0.77	2.7	8.7	0.01	0.05	0.96
妄想	5.8	37.9	<0.01	6.1	28.2	<0.01	0.83	0.04
無動	31.4	64.1	<0.01	-	-	-	-	-
嚥下障害	16.7	25.7	0.07	-	-	-	-	-
安静時振戦	5.0	13.2	0.02	-	-	-	-	-

*新/旧予診票で共通する 14 項目について「あり」と回答した数

†旧質問表では「幻覚 あり/なし」で、新質問表では「幻視・幻聴」として質問している

ではなかったが、「幻視・幻聴」の項目で本人が「あり」と答える割合が旧予診票の 4.3% から新予診票では 10.7% と 2 倍以上に上昇した。転倒に関しては、本人の陽性率は旧/新予診票で変化がなかったが、同伴者の回答では新予診票で多く陽性の回答が得られた。

考 察

高齢者の慢性疾患の集合体である老年症候群の評価方法については、鳥羽らがまとめているように、種々の評価スケールや臨床検査を用いて個々の症候を詳細に検査することができる²³⁾。しかしすべての検査を実施することは現実的には不可能であり、実際には担当医は患者の持つ症状に優先順位をつけ検査を行い治療にあたることになる。その一方で、老年症候群を有する高齢者を生活機能、精神機能、社会・環境面から包括的に捉えるのが CGA の本質であり、評価の結果、多職種連携のマネジメントという「治療」を以って高齢者の予後や QOL

改善を図る²³⁾²⁴⁾。

予診の一般的な目的は患者の主訴に直接関係する、あるいは背景にある症候をあぶりだすことにあるが、もの忘れセンター予診票は、高齢者が健康に生活する上で基本的な要素である運動・感覚・食事・排泄・睡眠・精神活動において問題があるかどうか明らかにすることを目的としている²⁵⁾。今回我々が行った新予診票の因子分析(表3)、および CGA との関連の検討(表4)において、予診票および予診票項目から抽出された各因子は、それぞれ CGA 結果と有意に関連しており、もの忘れセンター予診票としての有用性が示されたものと考えられる。

まず構成概念妥当性の検討では、予診票のすべての項目は CGA と有意な相関を有していた。例えば、「歩行」「つまずき」「転倒」「無動」といった項目で「ある」と答えると ADL 低下がうかがわれ、「妄想」が「ある」場合には、認知機能低下に伴う周辺症状が出現したり、介護

負担が増大したりすることが示唆された²⁶⁾(表2)。反対にCGAの各項目もまた複数の新予診票項目と関連があり、BTHLは17項目中12項目と関連が認められた。一方MMSEは6項目との関連にとどまり、相関係数も総じて低値であった。これは新予診票には直接認知機低下の有無を直接問う質問がないことから予測されるが、本予診票に弁別的妥当性があることが示されたと言える。

次いで行った因子分析によって新予診票17項目は8つの因子に分類された。各因子をみると、因子1は「歩行障害」「無動」「つまずき」「転倒」からなり、「運動機能」を反映しているであろうこと、因子2「麻痺」「しびれ」は感覚機能を、因子3、8では排泄機能を、因子4は睡眠障害を、因子5は摂食機能を、因子6は精神機能異常、すなわち「認知機能低下に伴う周辺症状」あるいは「レビー小体型認知症などの非アルツハイマー型認知症の随伴症状」を反映するであろうことが示唆された。

また、因子分析の結果抽出された8因子はCGAの各項目と有意に関連していた(表4)。因子1—「運動機能」はADL低下のみならず今回調査したCGA項目すべての悪化因子となっており、因子2の「麻痺」「しびれ」—「感覚機能」の項目は因子7の「めまい」と並び、ADL低下よりもむしろGDS悪化の要因となっていること、因子3—「排尿障害」はADL悪化因子に加え、介護負担や周辺症状に関与することがわかった。一方、もう一つの排泄機能を反映する「便秘」は介護負担にはならずIADL、つまり患者本人の生活面に関与していた。このように新予診票は老年症候群とCGAをつなぐ有用な調査手段であると考えられた。

ところで、今回新予診票項目の中で「嚥下障害」はCGA項目の中でBTHL低下と弱い相関があったものの(表2)、因子分析では有用な因子として抽出されず、今回の予診票の中では除外項目として分類された。嚥下障害自体は高齢とともに増え⁴⁾、経口摂取の維持や誤嚥性肺炎に関与する重要な病態であるため症候の拾い上げは必要である。今回設定した「食事中もしくは食後にむせる」という質問文では症候を捉えられないのか、予診票ではなく誤嚥性肺炎の既往や実際の診察、また嚥下テストのような客観的評価を用いて評価すべき項目なのか²⁷⁾、新予診票での例数を増やして更に検討する必要がある。

信頼性に関しては、設定した信頼度係数0.800を上回ることにはなかったが、Cronbachの α 係数およびGuttmanの折半法による信頼度係数は0.6から0.8の間にあり、同一者に繰り返し聴取をし変化を評価する尺度として最適とは言えないものの、診察前のスクリーニ

ング使用には差し支えない程度の信頼性を持つと考えられた²²⁾。信頼度を上げるためには質問項目を増やすことや、評価はいい/いいえではなく尺度を細かくするなどが必要があるが、その場合スクリーニング評価としての簡便さという利点を失うことが懸念される。

今回の検討では項目の評価に加え、新/旧予診票における記入者の違いによる回答状況の相違についても検討した。新予診票に具体的な数字を記載した「頻尿」の項目は回答者による陽性率の差が無くなった。これは新予診票において具体的な判断材料を提示したことの有効性が示されたと考えられる。しかし他の症候では全般的に同伴者が回答した場合の方が陽性回答率は高く、また、一人あたりの有する症候の数も有意に多かった(表5)。つまり同伴者が回答する場合の方が症候をより多く、あるいは厳しく拾い上げているように思われた。ただし本人が予診票に回答している群では、同伴者が回答している場合に比べて平均年齢は若く、MMSE得点も高いなど対象者の背景に差異があったことも、同伴者が回答している場合に陽性回答率が多かった理由の一つであろう²⁸⁾。本来ならば回答者による差異、すなわち本人回答分と同伴者回答分との回答状況を比較するために対象者背景を揃えるべきであった。しかし今回の検討はもの忘れ外来の初診患者から連続的に採取したデータであり、そのような背景設定ができなかったのは本研究の限界点である。また背景疾患により、症候によっては本人が予診票に的確に回答できないこともありうる。特に「妄想」の項目では本人が「ない」と回答してもその信頼性は低いと考えられ、このような項目には同伴者の判断が重要となる。つまり、老年症候群の把握には、同伴者の視点も重要であることが改めて明らかになった。

今後の課題としては、本予診票を患者本人と同伴者との両者に施行し、本人の訴えと家族の訴えとの相違が介護負担や患者の治療方針決定に供するかどうかを検討する予定である。たとえば「幻視・幻聴」では、本人が困っている幻視と家族が困る幻視では背景疾患や治療方針が大きく異なる可能性がある²⁹⁾。

筆者らの施設ではこの初診時予診票のほか、高齢者総合機能評価、画像診断結果などをデータベース管理している。これらの情報の信頼性を高め効率的に利用することで、高齢者の日常生活全般をより具体的にとらえ、近年注目されている虚弱との関連や実診療に活かしていきたい³⁰⁾。

本研究は厚生労働科学研究費補助金・認知症対策総合研究事業「病・診・介護の連携による認知症ケアネットワーク構築に関する研究事業」ならびに長寿科学総合研

究事業「高齢者の薬物治療の安全性に関する研究」の助成のもと遂行された研究であり、ここに謝意を表します。

なお本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) Beck P: The Elderly Patient, In: Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations 3rd edition, Walker H, Hall W, Hurst J (eds), 2011/01/21 ed, Butterworths, Boston, 1990.
- 2) 鳥羽研二: 高齢者総合的機能評価ガイドライン, 厚生科学研究所, 東京, 2003.
- 3) 鳥羽研二: 高齢者に特有な症状—老年症候群. 老年医学テキスト改訂第3版(日本老年医学会編), メジカルビュー社, 東京, 2011, p66-71.
- 4) 大内尉義, 鳥羽研二: 高齢者の新しい総合的機能評価方法の開発とその応用. 日老医誌 2000; 37: 469-471.
- 5) Sonohara K, Kozaki K, Akishita M, Nagai K, Hasegawa H, Kuzuya 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.
- 6) 藤城弘樹, 千葉悠平, 井関栄三: 認知症臨床に役立つ生物学的精神医学 (No. 14) レビー小体型認知症の分類・病期と診断. *老年精神医学雑誌* 2011; 22: 1297-1307.
- 7) 松井敏史, 荒井啓行, 佐々木英忠: 高齢者の主要な疾患の診療と管理の実際 高齢者診療のポイントとコツ アルツハイマー病と血管性痴呆 わが国の2大痴呆性疾患への対応. *Medical Practice* 2002; 19: 199-208.
- 8) Mahoney FI, Barthel DW: Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.
- 9) Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-186.
- 10) Sheikh JI, Yesavage JA: Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* 1986; 5: 165-173.
- 11) Baumgarten M, Becker R, Gauthier S: Validity and reliability of the dementia behavior disturbance scale. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 221-226.
- 12) Toba K, Nakai R, Akishita M, Iijima S, Nishinaga M, Mizoguchi T, et al: Vitality Index as a useful tool to assess elderly with dementia. *Ceriatr Gerontol Int* 2002; 2: 23-29.
- 13) Hirono N, Kobayashi H, Mori E: [Caregiver burden in dementia: evaluation with a Japanese version of the Zarit caregiver burden interview]. *No To Shinkei* 1998; 50: 561-567.
- 14) 鳥羽研二, 大河内二郎, 高橋 泰, 松林公蔵, 西永正典, 山田思鶴ほか: 転倒ハイリスク者の早期発見の評価方法作成ワーキンググループ: 転倒リスク予測のための「転倒スコア」の開発と妥当性の検証. *日老医誌* 2005; 42: 346-352.
- 15) 夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会: 夜間頻尿診療ガイドライン, Blackwell Publishing, 東京, 2009.
- 16) 便秘. 医学用語集, 日本消化器病学会 2013 [cited 2013; Available from: <http://www.jsge.or.jp/cgi-bin/yohgo/index.cgi?type=50on&pk=D57>
- 17) 三島和夫編: 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン, 国立精神神経センター, 東京, 2013.
- 18) Bales CW, Ritchie CS: Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 309-323.
- 19) Beers MH: メルクマニュアル, 第18版 日本語版, 日経BP社, 東京, 2006.
- 20) Streiner DL, Norman GR: Health Measurement Scales—a practical guide to their development and use, Oxford University Press, New York, 1991.
- 21) Menkov GY, Morrin M, Ward A, Schwartz B, Hulland J: A Short Form of the Maximization Scale: Factor Structure, Reliability and Validity Studies. *Judgment and Decision Making* 2008; 3: 371-388.
- 22) 奥田 裕, 荻野禎子, 小澤佑介, 原田慎一, 江連亜弥, 内山 靖: 臨床的体幹機能検査 (FACT) の開発と信頼性. *理学療法科学* 2006; 21: 357-362.
- 23) 神崎恒一: 高齢者の総合機能評価と多職種連携. *日老医誌* 2012; 49: 569-572.
- 24) Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD, English PA, Sayre JA, Kane RL: Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 311: 1664-1670.
- 25) Elsayw B, Higgins KE: The geriatric assessment. *Am Fam Physician* 2011; 83: 48-56.
- 26) Tanji H, Ootsuki M, Matsui T, Maruyama M, Nemoto M, Tomita N, et al: Dementia caregivers' burdens and use of public services. *Geriatr Gerontol Int* 2005; 5: 94-98.
- 27) 馬場 幸, 寺本信嗣, 長谷川浩, 町田綾子, 秋下雅弘, 鳥羽研二: 痴呆高齢者に対する嚥下障害のスクリーニング方法の検討 簡易嚥下誘発試験と反復唾液嚥下テストの比較. *日老医誌* 2005; 42: 323-327.
- 28) Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF: Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *Jama* 1993; 269: 2386-2391.
- 29) Korner A, Lopez AG, Lauritzen L, Andersen PK, Kessing LV: Acute and transient psychosis in old age and the subsequent risk of dementia: a nationwide register-based study. *Geriatr Gerontol Int* 2009; 9: 62-68.
- 30) 神崎恒一: 介護予防 現状・課題と新たな方向性 虚弱の概念と転倒予防. *日老医誌* 2012; 49: 58-59.

Development and usefulness of a new questionnaire for assessing geriatric syndrome

Kumiko Nagai, Hitomi Koshiba, Yoshio Kobayashi, Yukiko Yamada, Noriko Sudoh, Hiroshi Hasegawa,
Toshifumi Matsui and Koichi Kozaki

Abstract

Aim: To assess the validity and reliability of a pre-visit questionnaire newly developed to identify geriatric conditions in older adults in an outpatient clinical setting.

Methods: A new self-administered questionnaire consisting of 17 items was distributed to 277 patients or their caregivers visiting a memory clinic. The questionnaire was designed to address common symptoms associated with an increasing age based on yes/no responses with symptom-oriented questions avoiding the use of 'jargon'. The patients also underwent comprehensive geriatric assessments (CGAs), as well as tests of the Barthel index, Lawton instrumental activities of daily living, mini-mental state examination (MMSE), geriatric depression scale and vitality index to assess construct validity in a factor analysis. The differences in the prevalence of symptoms between the patients and their caregivers were also assessed.

Results: The factor analysis detected eight components that included symptoms referring to gait disturbance, numbness, urinary incontinence, insomnia or body weight loss and were significantly correlated with the measurements of the CGA. Cronbach's alpha coefficient for the internal consistency of the questionnaire was 0.729. The caregivers tended to respond to the questionnaire for older patients (81.6 ± 5.5 vs. 76 ± 9.7 years of age for patients with caregivers as responders versus patients as responders respectively, $p < 0.001$) and those with lower MMSE scores (19.4 ± 5.8 vs. 24.8 ± 4.2 points, $p < 0.001$). A higher prevalence of falls and episodes of delusions was observed among the patients with caregivers as responders.

Conclusions: These results demonstrate that the current questionnaire is a valid and reliable instrument for use in clinical practice and that obtaining collateral source information is essential for assessing significant geriatric symptoms. Such information also provides clinicians with a guide to conducting more detailed evaluations of geriatric conditions and aids in the diagnostic process in older patients with multidisciplinary complications.

Key words: *Geriatric syndrome, Questionnaire, Comprehensive geriatric assessment (CGA), Validity, Reliability*
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2014; 51: 161-169)

Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine



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

Koji Shibasaki,¹ Sumito Ogawa,¹ Shizuru Yamada,² Katsuya Iijima,¹ Masato Eto,¹ Koichi Kozaki,² Kenji Toba,³ Masahiro Akishita¹ and Yasuyoshi Ouchi¹

¹Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, ²Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, and ³National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan

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

Methods: Cross-sectional and longitudinal studies were carried out at hospitals and health service facilities for the elderly in Nagano prefecture, Japan, from July 2007 to March 2011. A total of 105 long-term care older adults and 17 control older adults with independent physical function were included. The Functional Independence Measure (FIM) and Barthel Index were determined as indices of physical function. Twenty-four-hour Holter monitoring was carried out. From RR intervals in electrocardiograms, heart rate and standard deviations of all NN intervals in all 5-min segments of the entire recording, power spectral density, low frequency, high frequency and low frequency/high frequency (LF/HF) were calculated.

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

Conclusion: Low LF/HF activity was observed in long-term care elderly and was related to an increase of overall mortality. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14: 159–166.

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

Introduction

The number of older adults who require long-term care (LTC) has been increasing in Japan, and it was reported that there were 4.67 million older adults in LTC in 2008.¹ One of the characteristics of older adults in long-term care is physical and cognitive dysfunction. Physical dysfunction, including slow gait, low handgrip strength, low physical activity, weight loss and exhaustion, are reported to be associated with increased overall mortality.² In Japan, LTC elderly is defined as those who require assistance with walking, moving, and washing their face, body and mouth, representing functional dis-

ability and high mortality.³ Thus, it is important to maintain or increase physical function in LTC elderly.

The underlying causes of physical dysfunction in Japanese LTC elderly include cerebrovascular disease, dementia, fractures, falls, weakness as a result of aging, and arthritis.³ Recent studies have shown that these diseases with physical dysfunction are associated with low sympathetic nervous system activity.^{4–7}

Skin sympathetic reactivity (SSR) reflects sympathetic nervous system activity. Muslumanoglu *et al.* showed that low SSR was associated with greater severity of paralysis, and depression of sympathetic reflex activity was associated with moderate or severely limited motor function in the chronic phase of ischemic cerebrovascular disease in elderly patients.⁵ In addition, low plasma norepinephrine and low iodine-131-meta-iodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) uptake were observed in patients with Lewy body dementia compared with normal healthy subjects.^{6,7} RR intervals in the electrocardiogram are utilized to evaluate heart rate variability

Accepted for publication 10 March 2013.

Correspondence: Dr Sumito Ogawa MD PhD, Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. Email: suogawa-tyk@umin.ac.jp

(HRV), which reflects autonomic nervous system activity.⁸ In practice, low frequency/high frequency (LF/HF), a marker of sympathovagal balance or sympathetic modulation, showed a positive correlation with respiratory and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease.⁴ Furthermore, decreased LF/HF was related to overall mortality in frail older adults.⁹

In addition to measurement of SSR, norepinephrine spillover and ¹²³I-MIBG scintigraphy uptake, HRV has recently been used as a marker of autonomic nervous function.⁸ HF was reported to reflect parasympathetic nervous system activity and LF/HF to represent sympathovagal balance or sympathetic modulation. In addition, decreased HRV was associated with cardiovascular disease (CVD),¹⁰ cardiac death¹¹ and all-cause mortality.⁹ Whereas HRV is known to decrease with the aging process,^{12,13} little is known about the relationship between sympathetic nervous activity and mortality in LTC elderly.

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

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

Methods

Study design and participants

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

malignancy and neurodegenerative diseases other than dementia. As a control for the present study, we recruited 17 elderly outpatients with intact activities of daily living (ADL) who were matched for age, sex and CVD risk factors. The same inclusion and exclusion criteria were used for these control subjects. Medical records were reviewed to obtain information about the medical history of CVD, such as hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, chronic heart failure and ischemic heart disease, which was confirmed by the patients or their family. The present study protocol was approved by the institutional review board of the facility. Written informed consent was obtained from all participants or their families.

Heart rate variability

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

Anthropometric, physical function and hematological measures

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

Statistical analysis

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

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

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

Values are mean ± standard deviation. [†]After adjusted for age, sex, cardiovascular risk factors and Function Independent Measure (FIM), low frequency/high frequency (LF/HF) were significantly lower in long-term care elderly than healthy controls (*P* = 0.049). HF, high frequency; LF, low frequency; SDANN, standard deviations of the all NN intervals in all 5-min segments of the entire recording.

Results

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

The background data of the present study are shown in Table 1. In LTC elderly, mean age was 86.5 ± 6.0 years, blood nutritional data including albumin, hemoglobin and total cholesterol were at the lower limit of the normal range, and physical function represented by FIM and Barthel Index was significantly lower (46 ± 26 and 30 ± 31, respectively) than that in elderly controls (116 ± 24 and 92 ± 16, respectively). Scores for each FIM item were as follow: eating 3.7 ± 2.2, grooming 2.6 ± 1.8, bathing 1.5 ± 1.1, upper body dressing 2.5 ± 1.7, lower body dressing 2.2 ± 1.6, toileting 2.7 ± 2.0, bladder management 2.6 ± 2.1, bowel management 2.4 ± 2.0, bed to chair transfer 3.0 ± 1.9, toilet transfer 2.4 ± 1.7, shower transfer 1.5 ± 1.4,

locomotion (ambulatory or wheelchair level) 2.0 ± 1.8, stairs 1.2 ± 0.8, cognitive comprehension 3.6 ± 2.2, expression 3.6 ± 2.2, social interaction 3.2 ± 2.2, problem solving 2.8 ± 1.9 and memory 2.8 ± 1.9. These score showed that the overall participants required moderate care supporting physical and cognitive function. In addition, BMI, albumin, SDANN and LF/HF were significantly decreased in LTC elderly compared with elderly controls. After adjustment for covariance, of all HRV indices, only LF/HF was significantly lower in LTC elderly (Table 1). Data of HRV indices were obtained every 5 min, and averaged every 3 h to examine the circadian rhythm in both LTC elderly and healthy controls. A significant decrease of LF/HF was observed in the night-time in healthy controls, whereas there was a loss of circadian rhythm in LTC elderly (Fig. 1).

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