

are often involved in, and this experience may allow them to better focus on end-of-life environment at their facilities. Our results indicate that nurses felt they lacked sufficient time to care. Our nationwide survey revealed that medical staff shortage was a possible barrier to adequate provision of end-of-life care at long-term care facilities, and that the need for medical staff was felt as greater than that for caring staff (Hirakawa et al., 2007a). Because end-of-life care provision may impose a great burden on nursing staff, policy makers or directors should address the current issue of nurses' overwork if they wish to adequately promote end-of-life care at their long-term care facilities.

This study also emphasizes the importance of hiring additional social workers or extending their hours among GHSF staff. Because GHSFs are generally regarded as a temporary or intermediate facility to enable the elderly who do not need to be hospitalized to return home, GHSF residents and families do not normally expect death to occur at GHSFs (Hirakawa et al., 2007a). Therefore, GHSF social workers should learn to deal with a wide range of social problems, including discharges or transfers.

The caring staffs' perceptions presented in this paper suggest that peer support is an area of focus for improving end-of-life care at long-term care facilities. Peer support is mutual mental support through discussion of specific topics with colleagues who share common distresses in specific areas, such as caregiver burden (Heller and Caldwell, 2006). In general, caring staff do not receive end-of-life education nor do they ever experience death (Iwasaki, 2003). Therefore, without previous training, inexperienced non-medical staff may be terribly shocked to face the death of a user (Hirakawa et al., 2006). Mutual mental support systems should focus on caring staffs' mental health. Also, respondents perceived a need for a palliative care team at their facilities. Residents entering the end-of-life phase often face psychosocial problems in addition to physical setbacks. To deal with these end-of-life problems comprehensively, we need to develop an effective strategy to provide adequate end-of-life care for the residents by integrating the knowledge of a wide variety of professionals such as physicians, nurses caring staffs, social workers, etc.

#### 4.2. Staffs' educational needs concerning end-of-life care at facility

Although the extent to which education impacts the quality of end-of-life care has not yet been determined, our results suggest that staff are eager to be educated concerning end-of-life. Because they look after residents for years, caring staff may value the relationship they develop with residents and prefer to maintain involvement and support through the whole dying process. It can thus be safe to assume that staff education programs may provide a good preliminary step toward improving the quality of institutional end-of-life care.

Although all of the educational items listed in the questionnaire were perceived as important issues among respondents, dementia care was the most frequently reported. Since dementia is related to aging, many long-term care residents suffer from it (Goodridge et al., 2005). Because the typical pattern of clinical symptoms of patients with dementia over time is different from that of non-dementia patients (Scan and Kanowski, 2001; Hart et al., 2003), nursing or caring staff should be prepared to deliver dementia-specific end-of-life care for residents. In addition, our data suggests that NH staff are more eager to learn about dementia care than GH caring staff. NH staff may have more experience dealing with residents with dementia-specific problems caused by cognitive impairment, while GH staff may be less experienced in this area because GH residents require extensive medical treatment or physically demanding care due to illness complications. Our results also suggest that long-term care staff, especially NH staff, would like to learn about the

psychological aspects of dying or decision-making. Psychological support is necessary to provide quality of end-of-life care, and NH caring staff may be called upon to get more involved in it as compared to GH staff. Also, GH staff find it difficult to communicate verbally with residents due to the prevalence of cerebrovascular diseases, as mentioned above. Also, because the availability of medical treatment is limited at long-term care facilities and because elderly people entering these facilities are frail or independent, discussing end-of-life care strategies such as artificial nutrition or resuscitation between staff, residents and families at the time of admission is essential. Physicians generally play an important role in such discussions, especially at NHs, but, when physicians are not on hand, nursing or caring staff may be involved in decision-making concerning end-of-life care. This may explain why many NH staff showed an interest in communication skills or decision-making on end-of-life care.

NH staff expressed a stronger desire to learn about physical care and symptom management than GH staff. Physicians or nurses are generally responsible for physical care and distress symptom management, which are central to quality of end-of-life care, but the number of physicians or nurses is limited at NHs. Therefore, NH staff have a greater need to acquire basic knowledge and information about physical pain in order to provide palliative care or to team-up with physicians than GH staff. Nurses and caring staff indicated different educational needs. Namely, caring staff expressed the desire to learn about physical care while the nurses' focus was on pain/symptom management. This is because caring staff are generally involved in supporting residents' daily living activities including transfer or feeding, and because pain/symptom management is generally a specialized field of nursing.

#### Acknowledgements

This study was supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan and the Sasakawa Health Science Foundation. We extend our appreciation to all nursing and caring staff from long-term care facilities in Nagoya City who took part in our survey. We also thank the following research assistants: Ms. Noriko Sano and Ms. Junko Shinoda.

#### References

- Dickinson, G.E., Field, D., 2002. Teaching end-of-life issues: current status in United Kingdom and United States medical school. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 19, 181–186.
- Goodridge, D., Bond Jr., J.B., Cameron, C., McKean, E., 2005. End-of-life care in a nursing home: a study of family, nurse and healthcare aide perspectives. *Int. J. Palliat. Nurs.* 11, 226–232.
- Grbich, C., Maddocks, I., Parker, D., Brown, M., Willis, E., Hofmeyer, A., 2005. Palliative care in aged care facilities for residents with a non-cancer disease: results of a survey of aged care facilities in South Australia. *Aust. J. Ageing* 24, 108–113.
- Hanson, L.C., Reynolds, K.S., Henderson, M., Pickard, C.G., 2005. A quality improvement intervention to increase palliative care in nursing homes. *J. Palliat. Med.* 8, 576–584.
- Hart, D.J., Craig, D., Compton, S.A., Critchlow, S., Kerrigan, B.M., McIlroy, S.P., 2003. A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 18, 1037–1042.
- Heller, T., Caldwell, J., 2006. Supporting aging caregivers and adults with developmental disabilities in future planning. *Ment. Retard.* 44, 189–202.
- Henderson, M.L., Hanson, L.C., Reynolds, K.S., 2003. *Improving Nursing Home Care of the Dying: A Training Manual for Nursing Home Staff*. Springer Publishing Company, Inc., New York, NY.
- Hirakawa, Y., Masuda, Y., Uemura, K., Kuzuya, M., Kimata, T., Iguchi, A., 2006. End-of-life care at group homes for patients with dementia in Japan: findings from the analysis of policy-related differences. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 42, 233–245.
- Hirakawa, Y., Masuda, Y., Kuzuya, M., Iguchi, A., Uemura, K., 2007a. Director perceptions of end-of-life care at geriatric health services facilities in Japan. *Geriatr. Gerontol. Int.* 7, 184–188.
- Hirakawa, Y., Masuda, Y., Kuzuya, M., Iguchi, A., Uemura, K., 2007b. Non-medical palliative care and education to improve end-of-life care at geriatric health services facilities: a nationwide questionnaire survey of chief nurses. *Geriatr. Gerontol. Int.* 7, 266–270.

- Iwasaki, Y., 2003. Terminal care—considerations from the executive officer's position. *J. Jpn. Med. Assoc.* 129, 1751–1754 (in Japanese).
- Keay, T.J., Alexander, C., McNally, K., Crusse, B., Eger, R.E., Hawtin, C., Lowitt, N.R., Ross, D.D., 2000. Adult education program in palliative care for nursing facility physicians: design and pilot test. *J. Palliat. Med.* 3, 457–463.
- Miller, S.C., Mor, V., 2002. The role of hospice care in the nursing home setting. *J. Palliat. Med.* 5, 271–277.
- Pan, C.X., Carmody, S., Leipzig, R.M., Granieri, E., Sullivan, A., Block, S.D., Arnold, R.M., 2005. There is hope for the future: national survey results reveal that geriatric medicine fellows are well-educated in end-of-life care. *J. Am. Geriatr. Soc.* 53, 705–710.
- Parks, S.M., Haines, C., Foreman, D., McKinstry, E., Maxwell, T.L., 2005. Evaluation of an educational program for long-term care nursing assistants. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 6, 61–65.
- Raudonis, B.M., Kyba, F.C., Kinsey, T.A., 2002. Long-term care nurses' knowledge of end-of-life care. *Geriatr. Nurs.* 23, 296–301.
- Scan, S.G., Kanowski, S., 2001. Alzheimer's disease: stage-related interventions. *Lippincotts Case Manage.* 6, 48–63.
- Vohra, J.U., Brazil, K., Hanna, S., Abelson, J., 2004. Family perceptions of end-of-life care in long-term care facilities. *J. Palliat. Care* 20, 297–302.
- Zimmerman, S., Sloane, P.D., Hanson, L., Mitchell, M., Shy, A., 2003. Staff perceptions of end-of-life care in long-term care. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 4, 23–26.

5. Penninx B, Pahor M, Cesari M et al. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:719–724.
6. Smith DL. Anemia in the elderly. *Am Fam Physician* 2000;62:1565–1572.
7. Niranjana GV, Vasundhara MK. A study of health status of aged persons in slums of urban field practice area, Bangalore. *Ind J Commun Med* 1996;21:37–40.
8. Ahuja R, Swami HM, Bhatia V. Prevalence of anemia amongst the elderly in Chandigarh. Conference proceedings of the 3rd North Zone Conference of IAPSM. November 14–16, 2000, Patiala, Punjab, India.
9. Help Age India: Indian Scenario. Available at <http://www.helpageindia.com/indiascene.html> Accessed on September 18, 2006.

### INCREASED CAREGIVER BURDEN ASSOCIATED WITH HEARING IMPAIRMENT BUT NOT VISION IMPAIRMENT IN DISABLED COMMUNITY-DWELLING OLDER PEOPLE IN JAPAN

*To the Editor:* It has been demonstrated that older people feel that hearing and vision impairments are substantially disabling, that these impairments are associated with lower-than-average quality of life, and that they predict future loss of functional abilities and independence.<sup>1–5</sup> However, whether these sensory impairments add to the burden of caregivers of disabled older people living in the community has not been evaluated.

The present study examined the association between vision or hearing impairment in community-dwelling older people with disabilities and the subjective burden of their caregivers. The study used baseline data on care recipient and family caregiver pairs in the Nagoya Longitudinal Study for Frail Elderly.<sup>6,7</sup> The study population consisted of 1,208 community-dwelling older people (448 men and 760 women; mean age  $\pm$  standard deviation  $80.9 \pm 7.8$ , range 65–104) and paired caregivers (286 men and 922 women; mean age  $64.7 \pm 12.4$ , range 31–90). The baseline data included the recipients' demographic characteristics and basic activities of daily living (ADLs), physician-diagnosed chronic conditions including dementia, the presence of behavioral problems, living arrangement, and history of falls in the previous 6 months. Data were also obtained from caregivers concerning their own personal demographic characteristics, including caregiver relationship to care recipient, and the caregiver's subjective burden as assessed according to the Japanese version of the Zarit Burden Interview (ZBI),<sup>8</sup> which has an 88-point scale, with higher values indicating greater burden. The primary caregivers were also asked to rate their own current overall health in three categories of subjective health status. Recipients with vision or hearing impairment were identified according to a yes answer to the following question: "Do you have trouble seeing or hearing for daily life, even when wearing glasses or using a hearing aid?" When the recipients were unable to answer or had cognitive impairment, surrogates or caregivers were asked. The Student *t*-test and analysis of covariance (ANCOVA) were used to compare caregiver ZBI scores for recipients with and without sensory impairment. Covariates of ANCOVA included recipient sex, age, ADL score, presence or absence of dementia and behavior problems and caregiver sex, age, and subjective health status. To determine which variables were associated with ZBI score, a stepwise multiple linear regression analysis with a forward selection strategy was performed, using an *F* value with  $P < .05$  as the

**Table 1. Stepwise Multiple Linear Regression of Care Recipients' and Caregivers' Variables on Zarit Burden Interview Score**

Variable	B	Standard Error	$\beta$	P-Value
Care recipient sex male	– 2.610	1.063	– 0.074	.01
Care recipient age	– 0.181	0.072	– 0.081	.01
ADL score (range 0–20)	– 0.521	0.090	– 0.176	<.001
Fall in previous 6 months	2.852	1.065	0.079	.008
Presence of behavioral problems	8.402	1.464	0.197	<.001
Presence of dementia	3.622	1.242	0.103	.004
Hearing impairment	3.645	1.160	0.100	.002
Health status of caregiver	3.344	0.773	0.130	<.001

Coefficient of determination ( $R^2$ ) = 0.176; adjusted  $R^2$  = 0.170.

The following variables were added to the analysis: care recipient age and sex, fall history in the previous 6 months, living arrangement, activity of daily living (ADL) scores, presence of dementia and behavioral problems, number of community-based services used, age and sex of caregiver, type of caregiver–care recipient relationship (spouse, child, daughter-in-law), and subjective health status of caregiver.

selection criterion. All analyses were performed using SPSS version 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Of the care recipient participants, 334 (28.5%) had vision impairment and 387 (32.1%) had hearing impairment. Participants with impairment in vision or hearing were older on average. Although no difference in average caregiver ZBI score was observed between recipients with and without vision impairment (with vision impairment mean  $\pm$  standard error,  $29.8 \pm 0.9$ ; without  $28.4 \pm 0.6$ ,  $P = .22$  on Student *t*-test), a significantly higher average caregiver ZBI score was detected for recipients with hearing impairment than for those without (with hearing impairment,  $31.3 \pm 0.9$ ; without  $27.8 \pm 0.6$ ,  $P < .001$ ). This statistical significance persisted even after adjusting for confounders (ANCOVA, with hearing impairment,  $31.6 \pm 0.9$ ; without  $27.4 \pm 0.6$ ,  $P < .001$ ).

The stepwise multiple regression analyses revealed that the best set of predictors of caregiver burden was recipient sex, age, ADL score, fall history in the previous 6 months, presence or absence of dementia and behavioral problems associated with dementia, and hearing status and health status of caregiver (Table 1).

The present study demonstrated for the first time that hearing impairment of elderly care recipients is associated with greater caregiver burden. This association persists even after controlling for various possible confounding factors such as ADL status and the presence of chronic diseases, including dementia. However, vision impairment of recipients was not associated with caregiver burden. It has been reported that caregivers who desired more communication with patients had significantly higher caregiver burden scores than did caregivers who did not.<sup>9</sup> It is possible that hearing impairment of care recipients may affect recipient–caregiver communication more strongly than vision impairment.

There are potential limitations in this study. Hearing ability and visual activity were not evaluated using audiometry or direct measurement of visual acuity. Therefore, the evaluation of impairments may not be accurate. The present findings may not be generalizable to other populations given

that health practices, a variety of social and economic factors, ethnic attitudes about caring for very old people, and the cost of health care may have influenced these results.

In conclusion, these results suggest that hearing impairment of care recipient is associated with caregiver burden in Japan, even after adjusting for potential confounders. It is possible that improvement in hearing or correcting hearing impairment may lead to reduced caregiver burden.

Masafumi Kuzuya, MD, PhD  
Yoshihisa Hirakawa, MD, PhD  
Department of Geriatrics  
Nagoya University Graduate School of Medicine  
Showa-ku, Nagoya, Japan

#### ACKNOWLEDGMENTS

**Conflict of Interest:** None of the authors had a personal or financial conflict of interest related to this letter. This study was supported by a Grant-in Aid for the Comprehensive Research on Aging and Health from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan and a grant from Mitsui Sumitomo Insurance Welfare Foundation.

**Author Contributions:** Masafumi Kuzuya: study concept, design, conduct of study, interpretation of data, study supervision, and preparation of letter. Yoshihisa Hirakawa: conduct of study and interpretation of data.

**Sponsor's Role:** The sponsor had no role in the design, methods, subject recruitment, data collection, analysis, or letter preparation.

#### REFERENCES

- Dargent-Molina P, Hays M, Bréart G. Sensory impairments and physical disability in aged women living at home. *Int J Epidemiol* 1996;25:621–629.
- Keller BK, Morton JL, Thomas VS et al. The effect of visual and hearing impairments on functional status. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1319–1325.
- Chia EM, Mitchell P, Rochtchina E et al. Association between vision and hearing impairments and their combined effects on quality of life. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1465–1470.
- Lin MY, Gutierrez PR, Stone KL et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Vision impairment and combined vision and hearing impairment predict cognitive and functional decline in older women. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1996–2002.
- Wallhagen MI, Strawbridge WJ, Shema SJ et al. Comparative impact of hearing and vision impairment on subsequent functioning. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1086–1092.
- Kuzuya M, Hirakawa Y, Suzuki Y et al. Association between unmet needs for medication support and all-cause hospitalization in community-dwelling disabled elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:881–886.
- Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y et al. Day care service use is associated with lower mortality in community-dwelling frail older people. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1364–1371.
- Arai Y, Kudo K, Hosokawa T et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Zarit Caregiver Burden interview. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51:281–287.
- Fried TR, Bradley EH, O'Leary JR et al. Unmet desire for caregiver-patient communication and increased caregiver burden. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:59–65.

#### STROKE IN ELDERLY PEOPLE: A GREAT CHALLENGE FOR THE 21ST CENTURY

*To the Editor:* The recent population-based epidemiological studies covering the end of the 20th and the beginning of the 21st centuries have largely contributed to emphasizing the

burden of stroke in elderly people in developed countries.<sup>1–3</sup> Their findings have provided clear evidence of a dramatic increase in the absolute number of cerebrovascular events in people aged 80 and older over the last past 20 years due to the aging of the population of these countries. Hence, the profile of patients admitted to stroke units and emergency departments has changed considerably, because the mean age at stroke onset is now significantly older than in the past.<sup>1–3</sup> Nevertheless, randomized clinical trials conducted so far have systematically excluded elderly people from enrollment. As a result, these patients have been denied the opportunity to benefit from therapeutic strategies, including thrombolysis, whose efficacy in reducing mortality and handicap after ischemic stroke has been demonstrated in younger patients.<sup>4</sup> Consequently, for physicians, there is currently a lack information concerning evidence-based acute therapeutic strategies to use in patients aged 80 and older in day-to-day practice of vascular neurology. The problem is similar for secondary prevention, which is consequently limited in this age group, particularly concerning the use of anticoagulants in elderly patients with stroke with atrial fibrillation.

The absence of such strategies is alarming, given that demographic projections clearly indicate that the number of elderly people is expected to increase. Hence, in Europe, the proportion of the population aged 65 and older, in which most stroke events occur, will increase from 20% in 2000 to 35% in 2050, leading to continued growth in the number of older stroke patients in the community.<sup>5</sup> Therefore, the improvement in stroke outcome observed between the end of the 20th century and the beginning of the 21st,<sup>3</sup> which is related, at least in part, to better acute management of patients, will probably be rapidly annihilated if elderly people continue to be excluded from large randomized trials. Furthermore, such a scenario would inevitably be associated with a considerable socioeconomic effect, because older stroke patients have a longer hospital stay and are less likely to be discharged to their original place of residence.<sup>6</sup>

Epidemiological studies have played their role by pointing out the threat of the increasing burden on health-care systems of stroke in elderly people. It is now essential and urgent for scientists to design new clinical trials recruiting patients aged 80 and older to provide the means to respond to this demographic evolution.

Yannick Béjot, MD  
Maurice Giroud, MD  
Department of Neurology  
University Hospital of Dijon  
Dijon, France  
Dijon Stroke Registry (Inserm and Institut de Veille Sanitaire)  
University Hospital and Faculty of Medicine of Dijon  
University of Burgundy  
Burgundy, France

#### ACKNOWLEDGMENTS

**Conflict of Interest:** The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this letter.

**Author Contributions:** Yannick Béjot and Maurice Giroud participated equally in study concept and design,

第50回日本老年医学会学術集会記録  
 〈Meet the Expert I: プロが伝える高齢者診療のコツ〉

## “食べない老人”への対応

葛谷 雅文

Key words: 高齢者, 食欲不振, 体重減少, 低栄養

(日老医誌 2009; 46: 15-17)

### はじめに

摂食低下の原因として大きく“食べない”と“(食べたけれど) 食べれない”に分けることができる。それぞれ特有の原因があり、その介入方法も異なる。いずれも高齢者医療の現場では日常的に遭遇するやっかいな状態であり、十分なかつ効果的な介入が施されないと、栄養状態が悪化し、多くの合併症を併発し、生命予後を左右する。しかし、特に“食べない”に対してはその原因も明確でない場合も多いし、介入効果も出にくい。

### “食べたいけど、食べれない”要因と “食べない”要因

表1にその代表的な要因をまとめた。“食べたいけど、食べれない”の要因でもっとも多いのは摂食嚥下障害と思われるが、この障害は単に摂取量の低下にかかわるのみならず、誤嚥による肺炎を頻繁に引き起こし、生命予後にも大きくかかわる。これには摂食・嚥下機能評価やリハビリテーションにより、ある程度回復が期待できるが、無効な場合も多く、結局経口摂取をあきらめざるを得ない場合もある。

社会的要因では、独居老人はそれだけで栄養障害のリスクとなる。また日常生活動作(ADL)障害がある高齢者は十分な介護力がなければ、摂取量は確実に低下する。昨今高齢者世帯の貧困が深刻化していると聞くが、今後経済的な問題が日本における高齢者の“食べたいけど、食べれない”要因となって行く可能性はある。

“食べない”要因は加齢に伴う食欲の減退が基盤に存在すると思われる。図にそれをまとめた。加齢と共に味

表1 “食べれない” “食べない” 要因

“食べたい”けど“食べれない”要因
摂食嚥下障害
ADL障害
社会的要因(介護力不足, 経済的要因など)
消化管の問題
“食べない”要因
食欲低下
生理的(必要カロリーの減少)
病的(疾患が関与)
医原病
疾病関連
うつ病
認知症
疼痛
悪液質

覚・臭覚機能の低下が存在し、さらには食欲に係わる内分泌物質(Neuropptide Y, Ghrelin, Cholecystokinin, Leptinなど)の変動があり、結果的に空腹感をあまり感じなくなったり、逆にすぐに満腹感を感じたりする。

悪性腫瘍ならびに感染症、慢性炎症性疾患の存在、さらには心不全、呼吸不全、肝、腎不全などが存在すればそれだけで食欲低下の大きな誘引になる。また高齢者の食欲低下の原因として多いのは、薬物による副作用である。もともと多くの疾患を抱えている高齢者においては多くの医療機関で様々な薬剤が処方されている場合がまれではなく、多剤投与によっても食欲の低下が起こることはよく知られている。代表的な食欲低下を引き起こす可能性のある薬剤は、ドネペジル、抗コリン剤、NSAIDs、鉄剤、デオフィリン製剤、SSRI、ジギタリス製剤、高容量ビタミンD製剤などである<sup>1)</sup>。しかし、いかなる薬においても高齢者の食欲低下の原因になりうると考えておいたほうがよい。

疾病関連は、うつ病(気分変調性障害を含む)は高齢

Practical therapeutic strategies for anorexia in the elderly

Masafumi Kuzuya: 名古屋大学大学院医学系研究科(老年科学)

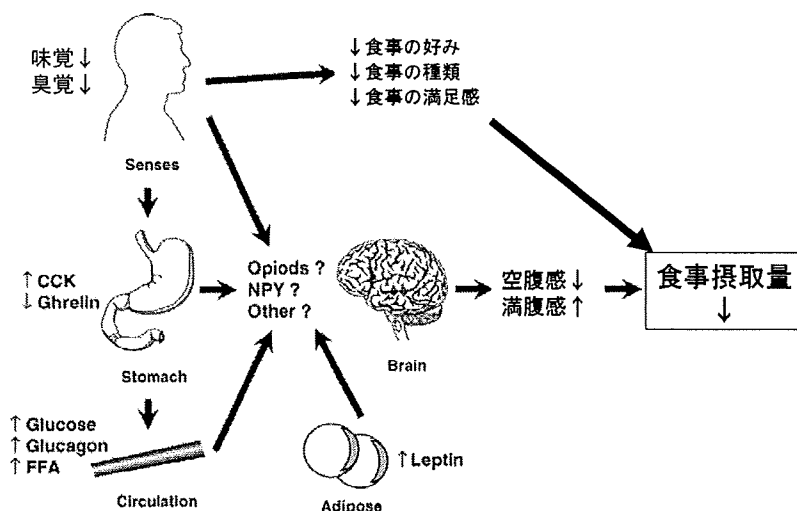


図 高齢者における食欲低下の原因

CCK, cholecystokinin ; FFA, free fatty acids ; NPY, neuropeptide Y.  
 CCK : 十二指腸から出される摂食抑制性消化ホルモン。  
 Ghrelin : 主に胃より放出され、食欲増進作用がある。  
 文献3) より改変

表2 Starvation と cachexia の相違

	starvation	cachexia
食欲	↑	↓
体重	↓	変化無し or ↓
体細胞量	↓	↓↓
体脂肪	↓↓	↓
摂取カロリー	↓↓	↓↓
総エネルギー消費	↓↓	↓
安静時エネルギー消費	↓↓	↑
蛋白合成	↓↓	↑ or ↓
蛋白崩壊	↓↓	↑↑
血清コルチゾール	変化無し	↑↑
栄養療法の効果	↑↑	効果無し or ↓

体細胞量 : 筋肉量 - 細胞外液量 = 細胞内液量 + タンパク質量  
 文献1) より改変

者の食欲低下の誘因として上位を占める疾患であるが、うつ病の症状が非典型的であり、見逃されやすい。原因のわからない食欲減退はうつ病を疑ってみる必要がある。認知症、特に進行した認知症では食事摂取は低下してくる。また高齢者で多い骨関節疾患に起因する疼痛により食欲は明らかに減退する。

### 悪液質 (cachexia) と飢餓 (starvation)

低栄養の原因に cachexia と starvation の二つに分けることができる。cachexia とは悪性腫瘍、炎症性疾患、臓器不全などが原因で食欲不振、食物の消化吸収不良、

蓄えられた体力の激しい消耗などで著しい栄養不良になり、やせて衰弱した状態を言う。多くは栄養療法を施行しても効果的でないケースが多い。一方 starvation は摂食障害などのよって起こるケースが多く、栄養療法は効果的である<sup>1)</sup>。表2に cachexia と starvation の要約をあげる。

### 食思不振、体重減少の原因検索

上記を参考に以下のように鑑別を進めるのも一法である。1) 食べないのか、食べれないのか? 2) カヘキシアなのかスターベーションなのか? 3) 疾病の有無, 4) 疼痛の有無, 5) 薬の副作用, 6) 口腔内の問題, 7) うつの存在, 8) 不適切な介護の有無

### 原因不明な食欲低下に対する薬物療法

食欲を上げる確立した薬物療法は存在しない。いずれも個々の患者によって反応は異なるし、副作用の出現頻度も異なる。以下に高齢者の食欲を増進させる可能性がある薬剤を挙げる。Sulpiride : (例 : ドグマチール : 50 mg × 2), 副作用 : 錐体外路症状, 眠気 ; SSRI, SNRI : 副作用に食欲低下あり ; Olanzapine : (例 : ジブレキサ 2.5 mg ~ 10 mg / 日) 副作用 : 糖尿病, メタボリックシンドロームの発症<sup>2)</sup> ; その他, 六君子湯, ペリアクチン, モサプリドクエン酸塩 (ガスモチン) など。

参考文献

- 1) 葛谷雅文：高齢者の栄養をどう考えるか. 日本医事新報  
2007; 4338: 63-69.
  - 2) Graham KA, Perkins DO, Edwards LJ, Barrier RC Jr,  
Lieberman JA, Harp JB: Effect of olanzapine on body  
composition and energy expenditure in adults with first-  
episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 118-123.
  - 3) Hays NP, Roberts SB: The anorexia of aging in humans.  
*Physiol Behav* 2006; 88: 257-266.
-

## 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性

葛谷 雅文

**要約** 高齢者の身体障害の要因を考える時に脳卒中や骨折などの急性疾患に伴うもの以外に、加齢を背景に徐々日常生活動作障害に至るプロセスが存在する。Frailty は disability や comorbidity とは区別される“geriatric syndrome”の一つであり、上記の disability の主要な原因となる病態である。Frailty は加齢を背景にした多臓器機能の予備力が低下することが主要因となる、高齢者特有のものである。一方 sarcopenia は「加齢に伴う筋力の低下、または老化に伴う筋肉量の減少」を指し、これまた高齢者の disability に関連する重要な現象である。Frailty と sarcopenia は互いに関連しあい disability につながっていくが、これらのプロセスは適切な介入により予防可能である可能性が強く、今後高齢者医療ならびに老年医学研究分野で注目していく必要がある。

**Key words** : Sarcopenia, Frailty, Disability, Comorbidity

(日老医誌 2009; 46: 279-285)

### Sarcopenia とは

Sarcopenia は「加齢に伴う筋力の低下、または老化に伴う筋肉量の減少」を指し、Rosenberg IH により提唱された比較的新しい造語である<sup>1)</sup>。“sarco”はギリシャ語の“sarx”由来とされ、英語の“flesh”[肉、肉付き]を表し、“penia”はご存知のように英語の“loss”[消失、欠如]を表す。一般的に70歳までに20歳台に比較すると骨格筋面積は25~30%、筋力は30~40%減少し、50歳以降毎年1~2%程度筋肉量は減少する<sup>2)</sup>。筋肉量の減少はtype IIa 筋肉線維を中心とした萎縮と線維自体の減少に原因があり<sup>3)</sup>、一般に筋肉の減少分は脂肪に置き換えられる<sup>4)</sup>。

Sarcopenia の概念は理解しやすく、盛んに総説などにも登場してくる言葉であるが、その定義はなおあいまいである。今のところ sarcopenia の定義は Baumgartner RN らによる1998年に報告された方法が使用されることが多い。彼らは sarcopenia を dual energy X-ray absorption (DEXA) で測定された lean body mass/height<sup>2</sup> (骨、脂肪を除いた部位が骨格筋であるとの仮説に基づく) が健康な29歳の筋肉量の標準偏差の2倍(2SD)以下、または男性で7.27 kg/m<sup>2</sup>、女性では5.45 kg/m<sup>2</sup>未満

を sarcopenia と定義した<sup>5)</sup>。この定義にのっとると、sarcopenia の有病率は70歳までは10~25%で、80歳以上では男性では50%、女性では30%と報告されている<sup>6,7)</sup>。一方 Janssen らはバイオインピーダンス法を使用して全身の筋肉量を推定し、正常筋肉量を男性 $\geq 10.76$  kg/m<sup>2</sup>、女性 $\geq 6.76$  kg/m<sup>2</sup>、中等度の sarcopenia を男性: 8.51~10.75 kg/m<sup>2</sup>、女性: 5.76~6.75 kg/m<sup>2</sup>、著しい sarcopenia として男性 $\leq 8.50$  kg/m<sup>2</sup>、女性 $\leq 5.75$  kg/m<sup>2</sup>としている<sup>8)</sup>。

### Sarcopenia のメカニズム

Sarcopenia に至るメカニズムが充分解明されているわけではないが、多くの仮説が提唱されている(表1)。いずれもヒトの sarcopenia の原因として証明がなされているわけではない。高齢者の活動度に関しては、十分な日ごろの活動、運動習慣によっても、加齢に伴う筋肉量の低下は完全には防御できないため、運動、活動度の低下だけでは sarcopenia は説明できないとされる<sup>9)</sup>。筋肉の維持、増加にはタンパク質の摂取が必須である。人間の必要タンパク量は19歳以上で一律に体窒素平衡から推定された0.8 g/kg (体重)/日が推奨されているが、実際には高齢者ではタンパク摂取量は20~40%程度必要量より少ないとされる。摂取タンパクを増やすことにより筋肉量が増加するかどうかは議論があるところだが、減少を予防することはできる可能性がある<sup>10)</sup>。一方高タンパク質の摂取による体への悪影響(腎毒性など)

Impact of sarcopenia and frailty on elderly health  
Masafumi Kuzuya : 名古屋大学大学院医学系研究科老年科学



表1 Sarcopeniaの要因候補

身体活動度の低下
栄養(タンパク質)不足
骨格筋幹細胞(衛星細胞)の減少
酸化ストレス
炎症(TNF- $\alpha$ , IL-6 $\uparrow$ )
ホルモン変化
growth hormone $\downarrow$ $\rightarrow$ IGF-1 $\downarrow$
testosterone $\downarrow$
DHEAS $\downarrow$
cortisol $\uparrow$
estrogen $\downarrow$
インスリン抵抗性
ミトコンドリア機能低下
apoptosis
ビタミンD $\downarrow$ , 副甲状腺ホルモン $\uparrow$
renin angiotensin system
TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ , IL-6: interleukin-6
DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate
IGF-1, insulin-like growth factor-1

が指摘されているが、腎疾患がない場合には極端な高タンパク食でない限り(2.0 g/kg/日まで)、重大な副作用につながることはまれである。実際筋肉量の減少をきたしやすい高齢者が筋肉量を維持するには0.8 g/kg/日では不十分で、1.0~1.3 g/kg/日程度の摂取が必要との指摘もある<sup>11)</sup>。

骨格筋の再生は骨格筋幹細胞(衛星細胞)が大きな役割を果たしているが、加齢とともにこれらの前駆細胞の数や活性化が低下することが知られている<sup>12)13)</sup>。このこともsarcopeniaと関連があると考えられている。しかし、最近Conboyらはパラビオーシスの手法を用い、若いマウスの血液を高齢マウスに供給することにより、高齢マウスの前駆細胞のNotchシグナル伝達活性が回復し、老化した衛星細胞の増殖能および再生能も回復したことを示し、加齢による骨格筋前駆細胞の活性低下は、加齢により変化する全身性因子によって調節が可能であることを示唆した<sup>14)</sup>。Notchシグナルは各種臓器の発達、維持に重要なことが知られるが、骨格筋においても、その発達や、増殖、衛星細胞の分化、増殖に重要で、筋肉の再生において中心的な役割を果たしている。高齢者での骨格筋のNotchの発現が若年者に比較して低下していることも報告されている<sup>15)</sup>。

高齢者では炎症性サイトカインであるinterleukin-6(IL-6)、tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )などが血清で上昇しており、加齢、または加齢に伴う様々な病態に関与している可能性が指摘されている<sup>16)17)</sup>。実際、加齢とともにIL-6やTNF- $\alpha$ が血清ならびに筋肉組織で増

加し、筋肉量の低下との関連性が指摘され<sup>18)</sup>、さらにIL-6過剰発現マウスで骨格筋の萎縮が報告されている<sup>19)</sup>。ホルモンに関しては今まで男性へのテストステロンの投与により筋肉量が増加することが確かめられている<sup>20)</sup>。一方女性へのエストロゲン投与により、加齢に伴う筋肉量の減少が予防できるなどの報告がある一方で<sup>21)</sup>、それを否定する報告もある<sup>22)</sup>。またinsulin-like growth factor-1(IGF-1)は成長ホルモンにより肝臓で合成されるが、筋肉でも産生されることが知られている。IGF-1は筋肉細胞の増殖や筋肉細胞でのタンパク合成に重要な役割を果たしているが、加齢とともに成長ホルモンの産生の低下に伴いIGF-1の血中濃度も低下する<sup>23)</sup>。従って、加齢とともに成長ホルモンの産生が低下し、その下流のIGF-1が低下することにより、筋肉の萎縮が誘導されるとの流れが提唱されている<sup>24)</sup>。実際成長ホルモンやIGF-1の投与が筋肉でのタンパク合成を刺激し、lean body massを増加するなどの報告が存在する<sup>25)26)</sup>。しかし、これらのホルモンが生理的老化に伴うsarcopeniaの真の原因であるかどうかは依然不明である。

筋の萎縮は筋肉でのタンパク質合成に比較し消去系がより盛んであることを意味している。筋肉細胞におけるタンパク質消去系(分解)はリソゾーム、カルパイン(Ca依存性)、ユビキチン-プロテアソム系が知られている。このうち、ユビキチン-プロテアソム系の加齢への影響を観察した研究は多く存在しているが、この系が加齢とともに上昇し、筋肉タンパク分解が亢進しsarcopeniaに繋がるという報告もあるが、ユビキチン-プロテアソム系は加齢の影響を受けないとの報告もあり、一致していない<sup>27)28)</sup>。

## 問題点

Sarcopeniaが高齢者のdisabilityの予測因子であるとの報告はあるが<sup>29)29)</sup>、sarcopeniaに関する臨床研究は限られており、特にsarcopeniaの臨床的アウトカムへの影響を観察することを目的とした縦断研究はごく限られている。Sarcopeniaの臨床研究が進まない原因の一つとして、その定義がDEXAを使用するなど煩雑であり、一般臨床でsarcopeniaと判定することが困難なことが一番に挙げられる。もっと簡便な診断法が是非とも必要である。その点バイオインピーダンス法はより簡便ではあるが、測定は体内の水分量に依存しやすく、特に高齢者でその影響を受けやすい。いずれにしろ、これらの指標は日本人で確かめられたわけではなく、今後日本人高齢者を使用した定義が必要である。

著しい炎症に伴う筋肉喪失(cachexia)を高齢者でも

表2 Sarcopenia と cachexia の相違

	sarcopenia	cachexia
食欲	→	↓↓
食事量	→	↓↓
体重/BMI	→ or ↓	↓↓
脂肪量	→ or ↓ or ↗	↓↓
血清アルブミン	→	↓
コルチゾール	→	↑
炎症性サイトカイン	↗	↑↑
炎症性疾患	absence	presence
栄養療法への反応	resistant	resistant

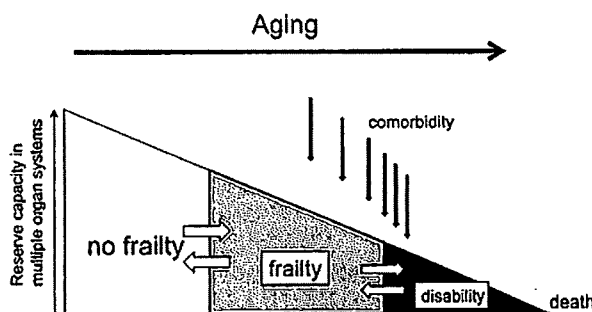


図1 Frailty の位置づけ

表3 Frailty の評価法 (CHS index)\*

項目	定義
体重	1年で体重が4.5kg以上減少
疲労感	自己評価 i) 先月ごろよりいつも以上に疲労感アリ ii) ここ一か月弱くなった
エネルギー使用量 動作	生活活動量評価 (レクリエーションなどの活動量を評価)** 15 feet (4.57 m) 歩行で 女 ≤身長 159 cm——7秒以上 >身長 159 cm——6秒以上 男 ≤身長 173 cm——7秒以上 >身長 173 cm——6秒以上
筋力 (握力)	BMI ≤ 23——≤ 17 kg 女 BMI : 23.1-26——≤ 17.3 kg BMI : 26.1-29——≤ 18 kg BMI > 29——≤ 21 kg BMI ≤ 24——≤ 29 kg 男 BMI : 24.1-26——≤ 30 kg BMI : 26.1-28——≤ 30 kg BMI > 28——≤ 32 kg

5項目のうち3項目があてはまると frailty.

\*: 文献33)を改題

\*\* : 簡易版ミネソタ余暇時間活動質問票に基づき, 被験者にウォーキング, 雑用 (適度の努力を要する), 芝刈り, 掃き掃除, 庭いじり, ハイキング, ジョギング, 自転車, 運動用室内固定自転車, ダンス, エアロビクス, ボーリング, ゴルフ, テニス (シングルスまたはダブルス), ラケットボール, 柔軟体操, 水泳をやっているかどうかを尋ねる.

よく遭遇するが, その病態と sarcopenia は明確に区別できるかという点, 必ずしも容易ではない. Cachexia は悪性腫瘍や炎症, 臓器不全などに伴う栄養障害であるが, 炎症性サイトカインにより, 筋肉量の減少のみならず, 脂肪量の減少もともなう病態である<sup>30)</sup>. 上記のように健康な高齢者においても軽度 IL-6 や TNF-α などの炎症性サイトカインの上昇を認め, これが sarcopenia の一つの原因である可能性が指摘されているが<sup>31)-32)</sup>, cachexia の状態の炎症性サイトカインの上昇に比較し圧倒的に軽微である (表2).

Sarcopenia と転倒との関連, 認知機能障害との関連

性などは臨床的にも重要と思われるが現在なお明確でなく, 今後の課題である. しかし, 現在の定義で sarcopenia を日常臨床の現場で評価として使用するのには困難であり, 今後より簡便な身体計測値などを用いた定義, 評価が強く求められる.

### Frailty とは

日本語では単に「虚弱」と訳されることが多いが, 一般的には老化に伴う種々の機能低下 (予備能力の低下) を基盤とし, 種々の健康障害 (adverse health outcomes) に対する脆弱性 (vulnerability) が増加している状態,

表4 SOF Index\*

項目	回答
体重減少	5%以上の体重減少(2年間で)
起立	上肢を使用せずイスから5回連続して立ち上がることができない
活力	Geriatric Depression Scaleの「最近活気にあふれていると思いますか?」の質問に対して「いいえ」

\*: SOF: Study of Osteoporotic Fractures, 文献35を改編  
上記の3つの質問に2つ以上当てはまる場合を frailty とする。

すなわち健康障害に陥りやすい状態を指す。健康障害の中には日常生活機能障害、転倒、独居困難、入院、生命予後などが含まれる。この frailty には老化の影響のみならず、併存症 (comorbidity) の影響を当然受けているはずである。この病態は単一の疾患などによるものや単一臓器の機能低下によるものよりも、subclinical な多臓器の機能低下に起因することも多い<sup>31)</sup>。

Frailty の概念は、既存の「disability (身体機能障害)」がある種の疾病発症 (脳血管障害や骨折など) に起因する」という疾病モデルではなくて、高齢者では老化に伴う予備能力の低下 (ホメオスタシスの低下) が「disability」につながるという、異なるシナリオを提示している。さらには frailty の概念は、高齢者の健康障害は若年者、成人とは決定的に異なる生物学的な「老化」を基盤としており、老年医学の特殊性 (独自性) を支持するものである。なお一般に disability の定義は、基本的、手段的日常生活動作が自立しておらず、日常生活に何らかの困難を伴う状態を指す<sup>31)</sup>。

Friedらやアメリカ、イタリアの老年医学者による「Frailty Working Group」によるコンセンサス・ガイドラインの提唱する概念では frailty とはなお、身体的に明らかな機能障害を伴っていない状態を指すとしている<sup>31)32)</sup>。明らかな機能障害がある場合は、「disability」とし区別する (図1)。

Frailty には physical frailty と精神心理要因や社会的要因を含む frailty が存在するはずであるが、一般的には physical frailty を指すことが多い。Physical frailty のコンセプトを支持する定義として Friedらの評価法がある。Friedらは the Cardiovascular Health Study (CHS) のデータを使用し、1) 体重減少、2) 主観的活力低下、3) 握力の低下、4) 歩行速度の減退、5) 活動度の低下、の5つ項目のうち3項目以上当てはまれば frailty とした (表3, CHS index)<sup>33)</sup>。この CHS index にのっとると、65歳以上の地域住民のサーベイでは7%、80歳以上だと30%が frail と診断される<sup>34)</sup>。また、Friedらの方法

表5 Modified Frailty Index\*

40項目		
入浴	基本的日常生活動作	
着衣		
イスへ (から) の移乗		
屋外歩行		
食事		
洗面		
トイレの使用		
階段の使用		
1ポンド (4.5 kg) を持ち上げる		
買い物		
家事		
料理		
服薬管理		
金銭管理		
一年間で4.5 kg以上の体重減少		
主観的健康度	全般的健康度	
状態が悪く半日はベッドで横になっている		
いつもの元気がない	精神心理	
外出する		
全てのことが「おっくう」だ		
抑うつ的だ		
幸福に感ずる		
孤独に感ずる		
動き出すのに苦労する		
血圧が高い		
心筋梗塞などの虚血性心疾患		
心不全		
脳血管障害		
悪性腫瘍		
糖尿病		
関節炎		
慢性呼吸器疾患		
MMSE	身体能力	
最大呼気流量 (L/min)		
肩周囲筋筋力 (kg)		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
握力 (kg)		
速歩速度 (20フィート:6 m, 秒)		
平常歩行速度 ((20フィート:6 m, 秒))		

\*: 文献37)を改編

は日常診療には使用しにくく、さらに簡便な方法も提唱されている。Ensrudらは the Study of Osteoporotic Fracture (SOF) のデータを用い、1) 体重減少、2) 起立能力の低下、3) 活力の低下、の3項目のうち2項目以上当てはまれば frailty と定義している (表4, SOF index)<sup>35)</sup>。また frailty をもう少し広い概念でとらえ、disability や併存症 (comorbidity) を含めた概念を提唱しているグループもある。Rockwoodらは疾病の有無を含む70項目に当てはまる数をカウントし70で除したものを Frailty Index としている<sup>36)</sup>。また最近70項目から40

表 6 特定高齢者の選定項目と frailty との関連

項目	CHS Index	SOF index	特定高齢者
栄養障害 (低栄養, 体重減少)	○	○	○
移動能力 (歩行スピード・能力)	○	—	○
筋力 (握力・椅子からの立ち上がりなど)	○	○	○
うつ・活力	○	○	○
身体活動度	○	—	○
口腔・嚥下機能	—	—	○
認知機能	—	—	○
IADL	—	—	○
社会とのつながり	—	—	○

○ : 存在する項目, — : 欠損している項目

CHS : the Cardiovascular Health Study ; SOF : the Study of Osteoporotic Fractures

項目に絞った評価法を報告している (表 5)<sup>39)</sup>. この表に含まれる項目は基本的な日常生活動作にはじまり, 手段的な日常生活動作, 健康度, 精神心理, 併存症, 身体能力 (筋力を含む) から構成され, あたかも総合的機能評価のごとくである.

いずれにしろ, これらの定義に当てはまる frailty の存在が転倒, 骨折, 入院や生命予後や身体機能の低下に強く関連することから<sup>35)38)~41)</sup>, frailty という phenotype が高齢者には確かに存在し, これに対する介入の重要性が指摘されている. なお, frailty (特に Friedらの概念) が前段階である機能障害は脳卒中や骨折による急性疾患による機能障害と異なり, “disability” への移行に対して何らかの予防策があるに違いない, という希望的観測が背景にある. さらには no frailty→frailty→disability が常に一方方向に動いている訳ではなく, 可逆性である可能性がある (図 1). 今のところ Friedらの概念が主流にはなっているが, なお世界的に frailty の定義に関して十分なコンセンサスが得られているとは言えず, 研究においても診療においても混乱が生じている. また論文などでも frailty または frail という言葉が明確な定義を示さずして使用されていることも問題である.

日本では介護予防の観点から行われる健診の結果, 生活機能の低下が心配される高齢者を特定高齢者として介護予防プログラムに参加するシステムが実施されている. 特定高齢者というカテゴリーと frailty はいずれも disability の前段階として捉えているとの意味で類似している. その特定高齢者選定の際のチェックリスト項目を CHS index, SOF index と比較すると, と特定高齢者選定項目には口腔・嚥下機能, 認知機能, IADL, 社会的なつながり, など CHS index, SOF index には含まれていない項目が含まれている (表 6). 今後これらの項目を加えることの意義についても検証していく必要が

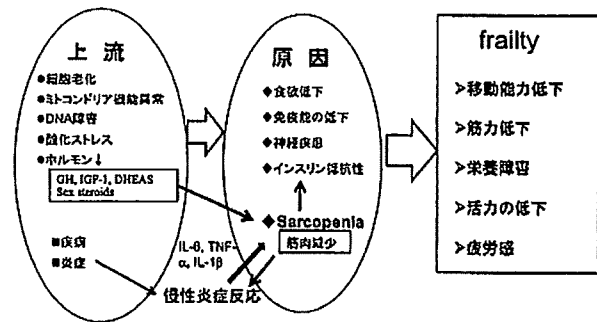


図 2 frailty のメカニズム 文献 42) を参照に改編  
DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate, GH: growth hormone, IGF-1, insulin-like growth factor-1, IL-6: interleukin-6; TNF-α: tumor necrosis factor-alpha; IL-1β: interleukin-1β

ある.

### Frailty の原因と sarcopenia との関連

Frailty の中心的コンポーネントは sarcopenia である. 著しい筋肉の減退が存在すれば, これだけで Friedらの frailty の定義の 5 項目の中で 2 項目 (歩行速度, 筋力) を満たしてしまう. 実際 frailty の要因と報告されているものは, ほとんどが sarcopenia の原因といわれているものに一致している (図 2)<sup>42)</sup>. Frailty の原因に一元的なメカニズムを求めると自体が無理であるかもしれない.むしろ, sarcopenia を含んだ加齢現象を背景にした多臓器の機能の低下, 代謝の低下, ホメオスタシスの低下によるものとして捕らえるべきである.

Sarcopenia と frailty は同じ概念ではないが, 上記の如く類似点が多い. Sarcopenia の診断を受けた高齢者の多くは frailty の定義に当てはまる対象者であることが想像でき, sarcopenia は frailty の重要な要素 (ele-

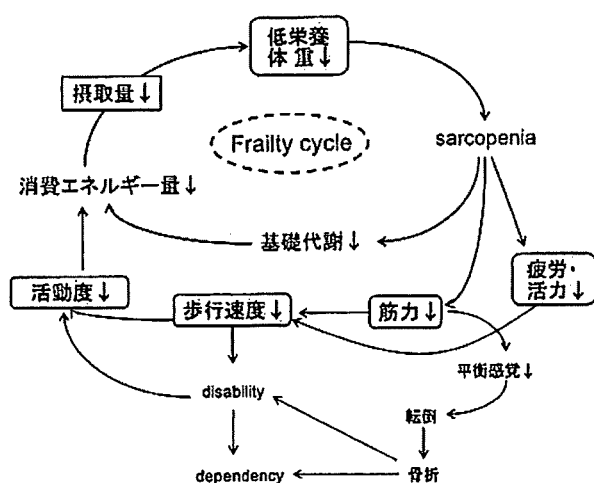


図3 Frailty cycle. 文献43)を改編。□で囲まれたものは frailty の項目。

ment) であるとも言える。図3にFriedらの提唱した frailty cycle を示した。高齢者は種々の要因で栄養摂取量が減少しやすいが、そのことが栄養障害に連鎖、それが sarcopenia につながり、筋肉量の減少により基礎代謝が低下し、…と次々と連鎖していく。Sarcopenia 自体により下腿筋力が低下し、転倒、歩行速度の低下、活動度の低下が誘発される。これら全てが frailty の要因となる。

Sarcopenia は加齢に伴う過度な骨格筋量の減少を定義としており、どちらかといえば、研究に主眼を置いた考えを基本に持っている。一方 frailty は disability の手前の状態を想定し、加齢とともに出現する虚弱性 (frailty) が disability に至らしめる大きな要因であると、それを予防することを主眼とするコンセプトが背景にあり、極めて臨床的な概念である。

#### 文 献

- Rosenberg IH: Sarcopenia: Origins and Clinical relevance. *J Nutr* 1997; 127: 990S-991S.
- Marcell TJ: Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol Med Sci* 2003; 58A: 911-916.
- Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM: Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol Med Sci* 2002; 57A: M772-M777.
- Roubenoff R, Harris T, Abad L, Wilson P, Dallal G, Dinarello C: Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. *J Gerontol Med Sci* 1998; 53A: M20-M26.
- Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks SV: Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 1091-1096.
- Lexell J, Taylor CC, Sjöström M: What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci* 1988; 84: 275-294.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 755-763.
- Aniansson A, Hedberg M, Henning GB, Grimby G: Muscle morphology, enzymatic activity, and muscle strength in elderly men: a follow-up study. *Muscle Nerve* 1986; 9: 585-591.
- Janssen I: Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 56-62.
- Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, Evans WJ: The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M373-M380.
- Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR: Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *AM J Clin Nutr* 2008; 87(suppl): 1562S-1566S.
- Gibson MC, Schultz E: Age-related differences in absolute numbers of skeletal muscle satellite cells. *Muscle Nerve* 1983; 6: 574-580.
- Conboy IM, Rando TA: Aging, stem cells and tissue regeneration: lessons from muscle. *Cell Cycle* 2005; 4: 407-410.
- Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, Girman ER, Weissman IL, et al: Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 2005; 433: 760-764.
- Carey KA, Farnfield MM, Tarquinio SD, Cameron-Smith D: Impaired expression of Notch signaling genes in aged human skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 9-17.
- Chung HY, Cesari M, Anton B, Marzetti E, Giovannini S, Seo AY, et al: Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 2009; 8: 18-30.
- Sansonni P, Vescovini R, Faqnoni F, Biasini C, Zanni F, Zanlari L, et al: The immune system in extreme longevity. *Exp. Gerontol* 2008; 43: 61-65.
- Lee CE, McArdle A, Griffiths RD: The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. *Clinical Nutrition* 2007; 26: 524-534.
- Tsujinaka T, Ebisui C, Fujita J, Kishibuchi M, Morimoto T, Ogawa A, et al: Muscle undergoes atrophy in association with increase of lysosomal cathepsin activity in interleukin-6 transgenic mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 207: 168-174.
- Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C, Foxworth J, Coggan AR, Wolfe RR, et al: Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 1995; 269 (Pt 1): E820-826E.
- Dionne IJ, Kinaman KA, Poehlman ET: Sarcopenia and

- muscle function during menopause and hormone-replacement therapy. *J Nutr Health Aging* 2000; 4: 156-161.
- 22) Kenny AM, Dawson L, Kleppinger A, Iannuzzi-Sucich M, Judge JO: Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in nonobese women who are long-term users of estrogen-replacement therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: M436-M440.
  - 23) Veldhuis JD, Iranmanesh A, Weltman A: Elements in the pathophysiology of diminished growth hormone (GH) secretion in aging humans. *Endocrine* 1997; 7: 41-48.
  - 24) Sherlock M, Toogood AA: Aging and the growth hormone/insulin like growth factor-I axis. *Pituitary* 2007; 10: 189-203.
  - 25) Butterfield GE, Thompson J, Rennie MJ, Marcus R, Hintz RL, Hoffman AR: Effect of rhGH and rhIGF-I treatment on protein utilization in elderly women. *Am J Physiol* 1997; 272 (Pt 1): E94-E99.
  - 26) Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Garber Am, et al: Systemic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 2007; 146: 104-115.
  - 27) Husom AD, Peters EA, Kolling EA, Fugere NA, Thompson LV, Ferrington DA: Altered proteasome function and subunit composition in aged muscle. *Arch Biochem Biophys* 2004; 421: 67-76.
  - 28) Edstrom E, Altun M, Hagglund M, Ulfhake B: Atrogin-1/MAFbx and MurF1 are downregulated in aging-related loss of skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 663-674.
  - 29) Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM, et al: Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 324-333.
  - 30) Thomas DR: Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr* 2007; 26: 389-399.
  - 31) Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G: Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 255-263.
  - 32) Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB Jr, Walston JD: Interventions on Frailty Working Group: Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 625-634.
  - 33) Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al: Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 262-266.
  - 34) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 2001; 56A: M146-M156.
  - 35) Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al: Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 382-389.
  - 36) Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al: A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489-495.
  - 37) Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K: A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008; 8: 24.
  - 38) Mitnitski A, Song X, Skoog I, Broe GA, Cox JL, Grunfeld E, et al: Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 2184-2189.
  - 39) Boyd CM, Xue QL, Simpson CF, Guralnik JM, Fried LP: Frailty, hospitalization, and progression of disability in a cohort of disabled older women. *Am J Med* 2005; 118: 1225-1231.
  - 40) Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Stone KL, Cauley JA, et al: Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 744-751.
  - 41) Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, Fink HA, Taylor BC, Cauley JA, et al: A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 492-498.
  - 42) Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al: Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 991-1001.
  - 43) Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, Zhou J, Fried LP: 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* 2008; 63: 984-990.

