

表 2-8-1 臨床的議題のカテゴリーと代表的な研究方法

臨床的議題	研究方法
頻度	横断研究（有病割合） コホート研究（罹患率）
原因・リスクファクター	コホート研究，症例対照研究
診断	比較研究（横断研究） 検査特性分析
予後	コホート研究
治療	介入研究（RCTなどの臨床試験）
コスト	費用対効果分析など
不確定状況での意思決定	決断分析

\*いずれの研究でも知見の統合はメタアナリシス  
 (中山健夫：臨床研究から診療ガイドラインへー根拠に基づく医療 (EBM) の原点から。目耳鼻，2010；113；93-110)

表 2-8-2 研究デザインとエビデンスレベル

レベル	分類	比較群	無作為 割り付け	研究デザイン例
I a	システマティックレビュー/メタアナリシス	○	○	複数の RCT 研究
I b	1つ以上の RCT	○	○	RCT
II a	1つ以上の CCT	○	△	CCT
II b	少なくともよくデザインされた準実験的研究	○	×	コホート研究 ケースコントロール研究
III	比較試験や相関研究，ケースコントロール研究など，よくデザインされた非実験的記述的研究	×	×	ケースシリーズ研究 症例報告
IV	専門家委員会や権威者の意見	×	×	総説など

■比較臨床試験 (RCT)  
 対照群と介入群とを，乱数表などを用い，無作為に割り付けて研究を行う方法。RCTと同様の研究デザインとして CCT : controlled clinical trial がある。無作為割り付けの方法に準じた方法をとる研究デザイン (例：曜日，誕生日など) をいう。

米国保健政策研究局 AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research)\*による  
 \*現在の AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)

研究デザインとエビデンスレベルとの関係は，表 2-8-2 に示す通りである。エビデンスレベルは，研究デザインの組み立て方法によって，エビデンスの水準の高低が決められている。最もエビデンスレベルの高い研究デザインは，メタアナリシスといい，過去に行われた複数の独立した比較臨床試験 (randomized controlled trial : RCT)\* の結果を合わせて解析し，治療法の効果を，1 試験よりも精度の高

表 2-8-3 代表的なバイアス

測定バイアス	測定者による判断基準の違い，機器・測定条件など技術的な違い，日内，年内変動
選択バイアス	対象者の選び方に偏りがある（例：大学病院の患者は診療所の患者とは疾患や特徴が異なる）
情報バイアス	治療内容がわかっている場合，主観，先入観，ひいき目が生じ判断の客観性が損なわれる
交絡バイアス	2つのデータ間に本当は関連がないのに，第3の要因によって一見関連があるように見えてしまう場合
出版バイアス	有意差のない結果の論文（ネガティブデータ）は論文として発表されない可能性が高く，偏った情報しか入ってこない
利害バイアス	臨床研究にスポンサーがある場合に生じるゆがみ

い水準の結果を得るものである。

エビデンスレベルは，研究を実施する際，評価に当たって生じる誤差，差異，ずれの少ない研究デザインほど水準が高くなる。研究の誤差，差異，ずれのことをバイアスといい，標本の作成，介入，評価およびデータ解析など人為的な操作が入る部分に発生する。主なバイアスを，表 2-8-3 に示した。バイアスをより少なくする方法として，無作為割り付け\*や盲検法\*が用いられている。なお，エビデンスレベルが最も高いメタアナリシスにおいても，選択バイアスや出版バイアスが関連するため，注意が必要である。

■無作為割り付け  
 対照群と介入群に分ける際に，統計学的な偏りができるだけ小さくなるように，乱数表などを用いて割り付ける方法。

■盲検法  
 対照群と介入群のどちらに割り振られているかを，対象者，治療者，結果の判定者，データの解析者のどのレベルで知らないかによって，一重から四重に分類される。

## 2. 診療ガイドライン

EBM に基づいた医療を実践することは，現時点で実施できる最良の医療を実行することである。そのため，診療ガイドラインの策定が，それぞれの疾患の専門学会を中心に進められている。例えば，日本高血圧学会は，現在，「高血圧治療ガイドライン2009（JSH2009）」として，初診時の高血圧管理計画を図 2-8-2 のようなフローチャートで示しており，多くの医療者は，これに基づいて診療および治療を行っている。つまり，ガイドラインに基づいた診療，治療が全国で行われることにより，どの医療機関においても医療の質の確保ができ，患者は安心できる治療を受けられる可能性が高くなる。

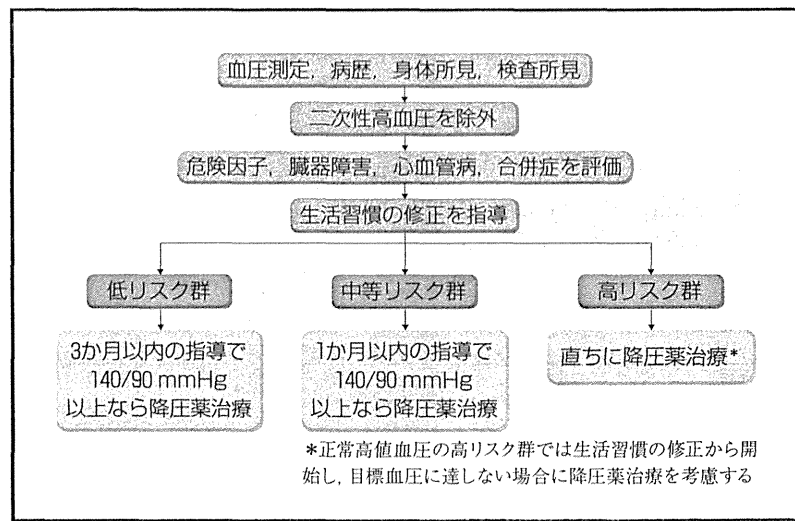


図 2-8-2 初診時の高血圧管理計画

(日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン2009, p.25, ライフサイエンス出版, 2009)

## 参考文献, URL

- ・ Guyatt G : Evidence-based medicine. ACP Journal Club, 1991 ; 114 ; A-16
- ・ 能登洋 : やさしいエビデンスの読み方・使い方, 南江堂, 2010
- ・ 中山健夫 : 臨床研究から診療ガイドラインへ—根拠に基づく医療 (EBM) の原点から, 日耳鼻, 2010 ; 113 ; 93-100
- ・ Fletcher RH, Fletcher SW, 福井次矢翻訳 : 臨床疫学-EBM 実践のための必須知識第2版, メディカルサイエンスインターナショナル, 2006
- ・ 加藤昌彦・田村明編集 : イラスト人体そのしくみと働き, pp.132-134, 東京教学社, 2009
- ・ 日本高血圧学会 : 高血圧治療ガイドライン2009, ライフサイエンス出版, 2009
- ・ <http://minds.jcqh.or.jp/n/> 日本医療機能評価機構 Minds
- ・ 対馬栄輝 : 医療系研究論文の読み方・まとめ方, 東京図書, 2010
- ・ 門脇孝・小室一成・宮地良樹監修 : 診療ガイドライン UP-TO-DATE 2012-2013, メディカルレビュー社, 2012

## FACTORS ASSOCIATED WITH DETERIORATION OF MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT-SHORT FORM STATUS OF NURSING HOME RESIDENTS DURING A 2-YEAR PERIOD

S. IZAWA<sup>1,3</sup>, H. ENOKI<sup>2,3</sup>, J. HASEGAWA<sup>3</sup>, T. HIROSE<sup>4</sup>, M. KUZUYA<sup>3</sup>

1. Department of Health and Nutrition, Faculty of Psychological and Physical Science, Aichi Gakuin University, Nisshin, Aichi, Japan; 2. Department of Sports and Health Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, Aichi Shukutoku University, Nagoya, Japan; 3. Department of Community Healthcare and Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; 4. Department of Comprehensive Community Care Systems, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan. Corresponding author: Sachiko Izawa, Department of Health and Nutrition, Faculty of Psychological and Physical Science, Aichi Gakuin University, 12 Arai-cho, Nisshin, Aichi 470-0195, Japan. TEL: +81-561-73-1111; FAX: +81-561-73-1142. E-mail address: izawa@dpc.agu.ac.jp

**Abstract:** *Objective:* A number of other studies have been conducted to verify the Mini Nutritional Assessment (MNA) or the MNA short form (MNA-SF) as a nutritional assessment/screening tool in various clinical settings or communities. However, there are few longitudinal studies using these tools to analyze which factors affect the incidence of deteriorating nutritional status. We tried to identify the factors associated with deterioration of MNA-SF status of nursing home residents during a 2-year period. *Methods:* Participants were 392 people with a mean age of 84.3 in 12 nursing homes in Japan. The factors associated with deterioration in MNA-SF categories during the study period compared to stable/improved MNA-SF categories were identified. *Results:* At baseline, 19.9% of the participants were malnourished and 60.2% were at risk of malnutrition, according to the MNA-SF classification. After 2 years, 66.3% participants maintained and 6.1% participants improved their nutritional status according to the MNA-SF classification, while 27.6% showed deterioration in MNA-SF status. Stepwise logistic-regression procedure indicated that basic ADL impairment and hospitalization during the follow-up period were associated with declining MNA-SF status. *Conclusions:* Poor basic ADL status and hospitalization during the follow-up period were associated with malnutrition and risk of malnutrition as assessed by MNA-SF of nursing homes residents during a 2-year period.

**Key words:** The factors associated with deterioration of Mini Nutritional Assessment-Short Form stage, frail elderly, nursing home.

### Introduction

Japan has the most rapidly aging population in the world and soon will have the largest percentages of elderly and very elderly in its population. In 2011, the rate of the population over age sixty-five was 23.3%. Elderly persons 100 years or older numbered 47,756 and 87.1% of these were women. The numbers of frail elderly people living in the community or institutions for the aged are increasing, along with their hospital admissions.

The nutritional status of older people is an important determinant of quality of life, morbidity and mortality (1-3). The relationship between poor nutritional status and impaired immune functions, the development of pressure sores, and impaired muscle function is well established (4-6). Therefore, it is quite important for the elderly to maintain good nutritional status.

The Mini-Nutritional Assessment (MNA) is a simple clinical scale for the evaluation of the nutritional status of frail elderly subjects (4, 7, 8). We evaluated the MNA test as a screening tool for malnutrition in the Japanese elderly population and concluded that the MNA full test is a useful screening tool for identifying Japanese elderly with malnutrition or a risk of malnutrition (9). A number of other studies have been conducted to verify the MNA or the MNA short form (MNA-SF) as a nutritional assessment/screening tool in various clinical settings or communities. However, there are few

longitudinal studies using these tools to analyze which factors affect the incidence of deteriorating nutritional status.

In the present prospective study we tried to identify the factors associated with deterioration of MNA-SF status of residents of nursing homes during a 2-year period.

### Methods

#### Subjects

The study population consisted of 649 residents of 12 nursing homes located in Nagoya City (116 men and 533 women, age 65 years or older). Twelve nursing homes belonged to a single social welfare corporation and staffs of nursing homes received the same education training. The dietitians carry out the nutritional assessment of the nursing home residents according to the Long-Term Care Insurance (LTCI) program. These participants, who were enrolled between May 1 and June 30, 2009, were scheduled to undergo comprehensive assessments by trained nursing home staff at baseline, and at 12 and 24 months. At 3-month intervals, data were collected about any important events in the lives of the participants, including admission to the hospital, and mortality. Written informed consent for participation, according to procedures approved by the institutional review board of Nagoya University Graduate School of Medicine, was obtained from the residents or, for those with substantial cognitive



impairment, from a surrogate (usually the closest relative or legal guardian).

### Data collection

The data were collected at the nursing homes using structured interviews with residents and nursing home staff, and from nursing home records taken by trained nurses. The data included clients' demographic characteristics and a rating for ten basic Activities of Daily Living (ADL: getting out of bed, transferring, walking, bathing, grooming, dressing, putting on and taking off pants, feeding, bowel and bladder management). For each ADL task, nurses rated residents as independent (a score of 10, able to perform the activity without help), partially dependent (a score of 5, requiring some assistance), or completely dependent (a score of 0, needing help for the entire activity). The sum of these scores theoretically range from 0 (total disability) to 100 (no disability). Nurse ratings were based on direct observation, interviews with residents, and information from staff. Information obtained from nursing homes records included data on the following physician-diagnosed chronic conditions: ischemic heart disease, congestive heart failure, cerebrovascular disease, diabetes mellitus, dementia, cancer, neurodegenerative disorders including Parkinson's disease, and other diseases comprising the Charlson Comorbidity Index (10), which represents the sum of weighted indexes taking into account the number and seriousness of preexisting comorbid conditions. Chewing ability was categorized into three groups: difficulty chewing even soft food items such as boiled rice, tuna sashimi, and grilled eel (poor), difficulty chewing harder foods such as hard rice crackers, peanuts, and yellow pickled radish (fair), and no difficulty chewing harder foods (good). Dietitian ratings were based on direct observation and information from other staff.

### Anthropometry

Height and weight data were generally measured at the nursing homes and collected by trained staff. Weight was measured in light clothing without shoes using a portable weight scale at the nursing homes. Height was generally measured in an upright position using a tape measure attached to the wall. However, when participants could not maintain an upright position, height measurements were obtained in a prone position.

### Nutritional Assessment

The MNA-SF is composed of a combination of six questions taken from the full MNA about appetite loss, weight loss, mobility, stress/acute disease, dementia/depression, and body mass index (BMI). The score of the MNA-SF was used to classify subjects' nutritional status as well-nourished (a score of 12-14), at-risk for malnutrition (a score of 8-11), or malnourished (a score of 0-7). The MNA-SF was administered by dietitians, except for the mental state questionnaire which was obtained from nursing staff members or medical records at

baseline, at 1 year later and at 2 years later.

### Study participants

Among 450 survivors, the participants who stayed in the nursing home and were re-assessed at both baseline and at 2 years later were 392. The 60 participants who were assessed as malnourished according to the MNA-SF at both baseline and at 2 years later were excluded from our analysis to identify the factors associated with becoming malnourished or at risk of malnutrition.

### Statistical analysis

The Student's t-test and Chi-squared test were used to compare differences between participants with the MNA-SF stage decline and those without decline (improved or stable MNA-SF stage). The 392 study participants were divided into tertiles according to the basic ADL score at baseline (first, 55-100; second, 20-50; third, 0-15). The significance level was set at  $P < 0.05$  and quoted are two-sided.

Univariate and multivariate logistic regression models were used to identify independent predictors of declining MNA-SF status. The following baseline data were used in univariate analysis: gender, age, basic ADL, ability of chewing, and hospitalization during the 2-year period. The covariates included in the multivariate analysis were those variables associated with dependent variables at a level of  $P < 0.05$  in univariate analysis. Stepwise logistic-regression procedure was conducted. The risk of a variable was expressed as an odds ratio (OR) with a corresponding 95% confidence interval (CI).

All analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 20.0. A probability value of 0.05 or less was considered significant.

## Results

Among the 649 participants, 199 subjects died during the 2-year study period. It should be noted that mean MNA-SF score of 199 at the base line was significantly lower than that of 450 survivors (8.2 (SD 2.0) vs 9.3 (SD 2.4),  $P < 0.001$ ).

Table 1 shows the characteristics of the 392 participants at baseline. The mean age was 84.3 (SD 7.21) years, with 49.7% of the subjects 85 years or older and 82.9% of them women. The mean BMI, MNA-SF score and basic ADL score were 20.3 (SD 3.7)  $\text{kg/m}^2$ , 9.3 (SD 2.3) points, and 37.3 (SD 29.7) points, respectively. The participants had a high prevalence of dementia (56.9%), cerebrovascular disease (49.9%) and hypertension (46.4%). Among the 392 participants, 20.1% participants had poor chewing ability.

At baseline, 19.9% of the participants were malnourished and 60.2% were at risk of malnutrition, according to the MNA-SF classification (Table 1). As shown in table 2, after 2 years, 37.2% of the participants were classified as malnourished and 49.2% were at risk of malnutrition, according to the MNA-SF classification. Among the 392 participants, 260 (66.3%)



DETERIORATION OF MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT-SHORT FORM STATUS OF NURSING HOME

**Table 1**  
Baseline characteristics of the 392 frail elderly

	n	total (n 392)		
		% of total	mean	SD
Age (years)	392		84,3	7,2
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	392		20,3	3,7
MNA-SF score (max. 14 points)	392		9,3	2,3
MNA-SF classification				
malnourished	78	19,9		
at risk of malnutrition	236	60,2		
well-nourished	78	19,9		
Charlson comorbidity index (range, 0-19)	392		2,3	1,6
Chronic diseases				
dementia	223	56,9		
cerebrovascular disease	195	49,9		
hypertension	182	46,4		
heart failure	61	15,6		
ischemic heart disease	62	15,8		
diabetes mellitus	60	15,3		
Parkinson's disease	24	6,1		
Basic ADL (range, 0-100)	392		37,3	29,7
Chewing ability				
good	129	33,2		
fair	181	46,6		
poor	78	20,1		

**Table 2**  
Mini Nutritional Assessment Short Form status at baseline and at 2-year follow-up

Baseline MNA-SF	MNA-SF status at 2-yr follow-up			
	Malnourished	At risk of malnutrition	Well-nourished	Total
Malnourished				
number of participants	60	18	0	78
% of baseline	76,9%	23,1%	0,0%	100,0%
% of at 2-year	41,1%	9,3%	0,0%	19,9%
At risk of malnutrition				
number of participants	77	153	6	236
% of baseline	32,6%	64,8%	2,5%	100,0%
% of at 2-year	52,7%	79,3%	11,3%	60,2%
Well-nourished				
number of participants	9	22	47	78
% of baseline	11,5%	28,2%	60,3%	100,0%
% of at 2-year	6,2%	11,4%	88,7%	19,9%
Total				
number of participants	146	193	53	392
% of baseline	37,2%	49,2%	13,5%	100,0%
% of at 2-year	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

participants maintained and 24 (6.1%) participants improved their nutritional status according to the MNA-SF classification (18 moved from "malnutrition" to "at risk of malnutrition"; 6 from "at risk" to "normal nutrition"), while 108 (27.6%) showed deterioration of MNA-SF categories during the study period (9 from normal nutrition to malnutrition, 22 from normal nutrition to at-risk status, and 77 from at-risk to malnutrition). Sixty (15.3%) participants were assessed as

malnourished at both baseline and at 2 years later (Table 2). Therefore, the number of participants with improved/stable and deteriorating status according to MNA-SF classification, after excluding participants with malnutrition at both baseline and follow-up, were 224 and 108, respectively.

Table 3 compares the baseline characteristics of participants whose MNA-SF status deteriorated and remained stable/improved during the 2-year period. No differences were



JNHA: NUTRITION

**Table 3**  
Baseline and 2-yr follow-up characteristics of participants with improved/stable or deteriorating MNA-SF status

	MNA-SF change during 2-year period								P value
	improved/stable status (n 224)				deteriorating status (n 108)				
	n	% of total	mean	SD	n	% of total	mean	SD	
Men/Women	50/174	22.3/77.7			11/97	10.2/89.8			0.007†
Age (years)	224		83,9	7,3	108		85,0	7,3	0.183*
Body Mass Index (kg/m2)	224		21,1	3,8	108		20,5	3,7	0.120*
Charlson Comorbidity Index	224		2,3	1,6	108		2,2	1,6	0.589*
Basic ADL (range, 0-100 points)	224		44,3	30,0	108		35,0	29,1	0.007*
first tertile (55-100points)	98	43,8			27	25,0			0.003†
second tertile (20-50points)	65	29,0			46	42,6			
third tertile (0-15 points)	61	27,2			35	32,4			
Chewing ability									
good	91	41,0			32	29,9			0.026†
fair	107	48,2			53	49,5			
poor	24	10,8			22	20,6			
MNA-SF score (max. 14 points)	224		10,0	2,0	108		9,8	1,9	0.523*
Hospitalization during the 2-year period	60	26,8			43	39,8			0.022†

\* Student's t-test was used to compare differences between participants with the MNA-SF stage decline and those without decline; † Chi-square test was used to compare differences between participants with the MNA-SF stage decline and those without decline

**Table 4**  
Stepwise logistic-regression procedure to identify independent predictors of deteriorating MNA-SF status

	crude			multivariate					
	OR*	95% CI	p	OR*	model 1 95% CI	p	OR*	model 2 95% CI	p
Women (vs men )	2,53	1,26 -5,10	0,009	2,54	1,25-5,17	0,010	2,41	1,18 -4,92	0,016
Age (continuous variable)	1,02	0,99 -1,06	0,183						
The score of basic ADL (range:0-100)									
first tertile (55-100points)	1,00			1,00			1,00		
second tertile (20-50points)	2,57	1,45 -4,54	0,001	2,60	1,46-4,63	0,001	2,62	1,47 - 4,69	0,001
third tertile (0-15 points)	2,08	1,15 -3,78	0,016	2,01	1,10 -3,68	0,024	2,02	1,10 -3,72	0,024
Chewing ability									
good	1,00								
fair	1,41	0,84 -2,37	0,197						
poor	2,61	1,29 -5,28	0,008						
Hospitalization during the 2-year period									
no	1,00						1,00		
yes	1,81	1,11 -2,94	0,017				1,80	1,09 -2,97	0,023

OR\* Odds Ratio; P values ; logistic regression variables; model 1 using stepwise selection; adjusted includes gender, age,the score of ADL at baseline, and chewing ability at baseline; model 2 using stepwise selection; adjusted includes gender, age, the score of ADL at baseline, chewing ability at baseline, and hospitalization during the 2-year period

observed in age, Charlson Comorbidity Index score, BMI, or the MNA-SF score at baseline between participants in the two groups. The basic ADL score (range, 0-100) at baseline of the stable/improved MNA-SF group (44.3, SD 30.0) was significantly higher than that of the deteriorating MNA-SF group (35.0, SD 29.1) (P = 0.007). The prevalence rates of hospitalization during the 2-year period were significantly

higher for those with decline in MNA-SF status (39.8%) than for those with improved/stable MNA-SF status (26.8%) (P = 0.022). There was also a significant difference in the chewing ability between two groups (P = 0.026).

To identify the factors associated with categorical decline of MNA-SF during the study compared to stable/improved MNA-SF status, stepwise logistic-regression procedure was



### DETERIORATION OF MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT-SHORT FORM STATUS OF NURSING HOME

conducted. As shown in Table 4, women, lowest basic ADL status, poor chewing ability, and hospitalization during the 2-year period were independent predictors of a decline in MNA-SF status in univariate analysis.

We used two different models to conduct multivariate analysis, in which the variables with  $P < 0.05$  in univariate analysis were further examined. In model 1 the covariates included were gender, age, basic ADL status, and chewing ability. In model 2, hospitalization during the 2-year period was added in the analysis. Stepwise logistic-regression procedure indicated a lower and lowest basic ADL status in model 1, and a lower and lowest basic ADL status and hospitalization during the follow-up period in model 2 were associated with deteriorating MNA-SF status (OR 2.60, 95%CI 1.46, 4.63, OR 2.01, 95%CI 1.10, 3.68, OR 2.62, 95% CI 1.47, 4.69, OR 2.02, 95% CI 1.10, 3.72, OR 1.80, 95% CI 1.09, 2.97, respectively).

#### Discussion

The aim of the present study was to identify the factors associated with deterioration of MNA-SF status of nursing home residents during a 2-year period. We showed that 27.6% of subjects had deteriorating MNA-SF status during the 2-year period and that basic ADL impairment and hospitalization experience during the study period were associated with this decline. Severity of comorbidity was not related with deteriorating MNA-SF status in this study.

At the baseline of this study, 19.9% and 60.2% of the participants were categorized by MNA-SF as malnourished and at risk of malnutrition, respectively. One review article has summarized the 13 studies in which MNA has been used for nutritional assessment in nursing homes, and reported that malnutrition was observed in 2 to 38% and a risk of malnutrition in 37 to 62% of nursing home residents (11). The combined database providing information on 1586 nursing home residents from 7 countries demonstrated that 32.9%, 53.4%, and 13.8% of residents were well-nourished, at risk of malnutrition, and malnourished, respectively (12). Recent study in which MNA has been used for nutritional assessment in 286 nursing home residents reported, malnourished (18.2%) and at risk of malnutrition (42.0%) (13). There have been only few studies to assess nutritional status of nursing home residents using MNA-SF. One study reported that 39.9% nursing home residents were assessed as well-nourished, 41.9% at risk of malnutrition, and 18.1% malnourished (14). In another study reported 66% of the screened by MNA-SF individuals were at risk of malnutrition and the prevalence of malnutrition is higher in women, in nursing homes and in older age groups (15). From these observations the prevalence rates of malnutrition classified through MNA/MNA-SF vary among various nursing homes. Compared with previous observations from nursing homes, fewer malnourished residents and more at risk of malnutrition were observed in the present cohort.

Most of the prospective studies using MNA/MNA-SF have

demonstrated the predictive values of these nutritional screening tools for mortality or functional decline in various geriatric settings (16-18). However, there was no prospective studies to identify the risk of deterioration of MNA/MNA-SF status during a follow-up period. In the present study, we demonstrated that 3 variables at baseline—female gender, basic ADL impairment, and hospitalization—were associated with deterioration in MNA-SF status during a 2-year period. We do not know why women were associated with nutritional decline compared with men. Although women in nursing homes are on average older than men, the association persisted even if when age was incorporated in the analysis. It is possible that unmeasured factors might mediate this gender difference.

The odds ratio of deteriorating MNA-SF scores for participants in the third tertile (worst function) was lower than those in the second tertile. In the present study, the participants of the third tertile contained lower levels of mobility including bed ridden situation. It was possible there were the lower total energy expenditure among participants with advanced dysfunction compared with those with mid dysfunction.

There have been a number of cross-sectional studies demonstrating an association between physical function impairment/ADL dependence and poor nutritional status as assessed by MNA/MNA-SF (19-21). Although these studies suggest that there is an interrelationship between the nutritional status of the elderly in various settings and reduced functional capacity (22-24), the exact causal relationships remain controversial. The prior studies demonstrated that weight loss predicts the development of disability in older people (22-24). However, it remains unknown whether physical function/ADL status may influence the development of malnutrition or risk of malnutrition (25). The present study clearly indicated that the lowest basic ADL status was associated with a decline in MNA-SF status. This association persisted after adjusting for gender, age, and hospitalization during study periods.

There have been several cross-sectional studies showing that chewing problems are associated with malnutrition (26-28). Again, these results did not reveal the causal relationships between chewing ability and poorer nutritional status in the older people. The present study showed that poor chewing ability at baseline was associated with declining MNA-SF status during the study period in the crude model, although the ability was not selected by stepwise regression procedure, indicating that more attention should be paid to the impact of oral health, which imposes dietary restrictions on older people with consequences for their nutritional status.

The present study showed that hospitalization during the 2-year period was associated with a decline in MNA-SF status. It consisted with the previous studies demonstrated an association between hospitalization and malnutrition (3, 29). It should be noted that there is one item asking about the presence or absence of psychological stress or acute disease in the past 3 months in MNA-SF. This may influence the association.

The present study has several limitations. The subjects of the





## JNHA: NUTRITION

present study were dependent elderly people who had chronic diseases and needed help in everyday life at the nursing home. The results of the present study cannot be transferred to community-dwelling independent elderly individuals. These findings may not be generalizable to other populations given that they may have been influenced by health practices and a variety of social and economic factors.

In conclusion, this study showed that poor basic ADL status and hospitalization of nursing home residents during a 2-year follow-up period were associated with malnutrition and risk of malnutrition as assessed by MNA-SF.

**Acknowledgments:** This work was supported by JSPS KAKENHI Grant Number 23617030 (Izawa S) and from a Grant-in Aid for the Comprehensive Research on Aging and Health from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (H21-chojyu-ippan-003) (Kuzuya M).

**Conflict of Interest:** All authors state that they have no conflicts of interest.

### References

1. Topinkova E. Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab* 2008;52, Suppl. 1:6-11
2. Akner G, Cederholm T. Treatment of protein-energy malnutrition in chronic nonmalignant disorders. *Am J Clin Nutr* 2001;74: 6-24
3. Margetts BM, Thomason RL, Elia M, Jackson AA. Prevalence of risk of undernutrition is associated with poor health status in older people in the UK. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:69-74
4. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature-What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006;10:466-85, (discussion 485-87)
5. Izawa S, Kuzuya M, Okada K, Enoki H, Koike T, Kanda S, Iguchi A. The nutritional status of frail elderly with care needs according to the mini-nutritional assessment. *Clin Nutr* 2006;25: 962-67
6. Saletti A, Lindgren EY, Johansson L, Cederholm T. Nutritional status according to mini nutritional assessment in an institutionalized elderly population in Sweden. *Gerontology* 2000;46:139-45
7. Bauer JM, Kaiser MJ, Anthony P, Guigoz Y, Sieber CC. The Mini Nutritional Assessment-its history, today's practice, and future perspectives. *Nutr Clin Pract* 2008;23:388-96
8. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2009;13:782-88
9. Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Satake S, Iguchi A. Evaluation of Mini-Nutritional Assessment for Japanese frail elderly. *Nutrition* 2005;21: 498-503
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83
11. Pauly L, Stehle P, Volkert D. Nutritional situation of elderly nursing home residents. *Z Gerontol Geriatr* 2007;40: 3-12
12. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C et al. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1734-38
13. Stange I, Poeschl K, Stehle P et al. Screening for malnutrition in nursing home residents: comparison of different risk markers and their association to functional impairment. *J Nutr Health Aging* 2013;17:357-63
14. Kaiser MJ, Bauer JM, Uter W et al. Prospective validation of the modified mini nutritional assessment short-forms in the community, nursing home, and rehabilitation setting. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2124-28
15. Vandewoude M, Van Gossum A. Nutritional screening strategy in nonagenarians: the value of the MNA-SF (mini nutritional assessment short form) in NutriAction. *J Nutr Health Aging* 2013;17:310-4
16. Formiga F, Chivite D, Solé A, Manito N, Ramon JM, Pujol R. Functional outcomes of elderly patients after the first hospital admission for decompensated heart failure (HF). A prospective study. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;43:175-85
17. Sancarlo D, D'Onofrio G, Franceschi M et al. Validation of a Modified-Multidimensional Prognostic Index (m-MPI) including the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF) for the prediction of one-year mortality in hospitalized elderly patients. *J Nutr Health Aging* 2011;15: 169-73
18. Dent E, Visvanathan R, Piantadosi C, Chapman I. Nutritional screening tools as predictors of mortality, functional decline, and move to higher level care in older people: a systematic review. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2012;31: 97-145
19. Suominen M, Muurinen S, Routasalo P et al. Malnutrition and associated factors among aged residents in all nursing homes in Helsinki. *Eur J Clin Nutr* 2005;59: 578-83
20. Saka B, Kaya O, Ozturk GB, Erten N, Karan MA. Malnutrition in the elderly and its relationship with other geriatric syndromes. *Clin Nutr* 2010; 29:745-48
21. Oliveira MR, Fogaça KC, Leandro-Merhi VA. Nutritional status and functional capacity of hospitalized elderly. *Nutr J* 2009;17:54
22. Tully CL, Snowdon DA. Weight change and physical function in older women: findings from the Nun Study. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1394-97
23. Al Snih S, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ, Goodwin JS. Weight change and lower body disability in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1730-37
24. Ritchie CS, Locher JL, Roth DL, McVie T, Sawyer P, Allman R. Unintentional weight loss predicts decline in activities of daily living function and life-space mobility over 4 years among communitydwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63: 67-75
25. Izawa S, Enoki H, Hirakawa Y, Iwata M, Hasegawa J, Iguchi A, Kuzuya M. The longitudinal change in anthropometric measurements and the association with physical function decline in Japanese community-dwelling frail elderly. *Br J Nutr* 2010;103:289-94
26. Feldblum I, German L, Castel H et al. Characteristics of undernourished older medical patients and the identification of predictors for undernutrition status. *Nutr J* 2007;2:37
27. Nykänen I, Lönnroos E, Kautiainen H, Sulkava R, Hartikainen S. Nutritional screening in a population-based cohort of community-dwelling older people. *Eur J Public Health* 2013;23:405-9
28. Okada K, Enoki H, Izawa S, Iguchi A, Kuzuya M. Association between masticatory performance and anthropometric measurements and nutritional status in the elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2010;10:56-63
29. Johansson L, Sidenvall B, Malmberg B, Christensson L. Who will become malnourished? A prospective study of factors associated with malnutrition in older persons living at home. *J Nutr Health Aging* 2009;13:855-61



## サルコペニアと栄養

葛谷雅文

名古屋大学大学院医学系研究科

加齢とともに骨格筋量が減少するが、極度に低下する現象をサルコペニアと称し、高齢者のふらつき、転倒・骨折、虚弱状態との関連で、昨今重要視されているが、その要因はさまざまな仮説が提唱されているが、栄養、特にタンパク質摂取量の低下が大きな要因として注目され、最近では介入研究も報告されてきている。さらにはビタミンDなどの関連も最近注目されてきており、今後十分な栄養と適度な運動を励行することにより、サルコペニア予防が期待されている。



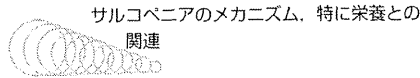
はじめに

サルコペニアの話をする前に、現在の日本の医療の状況を知っていただく必要があると思う。ご存知のように日本をはじめ、先進国に共通の社会的、そして医療上の問題として人口の高齢化、患者の高齢化の問題がある。人口の高齢化とは、相対的に子ども、労働人口が減少し、高齢者（一般的には65歳以上を指す）が増えた状態を指す。日本は平成24年の段階で高齢化率（総人口当たりの65歳以上の人口の割合）は24%程度である。しかし、高齢化率はさらに上昇することが予測されており、2025年問題と言われるように、団塊の世代が後期高齢者（75歳以上）に到達するときには高齢化率30%を超すと想定されている。さらに、少子化も加わっている。このように人口の高齢化に伴い、明らかに医療がかかわる対象者も高齢化してきているのは当然のことである。今後さらに75歳以上の年代が増加する超高齢社会では、医療のターゲットになる年齢層も上昇し、健康問題も生活習慣病予防だけでなく、寝たきり予防、健康寿命延長、自立した生活の維持、介護予防などの重要度が増してきている。

今後高齢者がさらに増えることにより医療費さらには介護費用が増大することが危惧されている。特に介護保険で要介護認定を受ける対象者は現在要支援を含めると500万人以上存在しており、2000年に介護保険制度が導入されたときに比較し2倍以上に要介護認定者数は増加している。超高齢社会に突入しているわが国においては今後要介護高齢者を増やさない対策、すなわち介護予防対策は喫緊の課題である。もちろん脳卒中をはじめとする疾病予防の重要性は言うまでもないが、後期高齢者が要介護になる原因として無視できないのは、「認知症」「転倒」と並んで「高齢による衰弱（虚弱、

フレイルティ）」であることがすでにわかっている。高齢者の虚弱と骨格筋の減少は密接に関連していることはすでに認識されている。このような背景があり、最近種々の分野で骨格筋減少が注目されるに至っている。

サルコペニアは「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により提唱された比較的新しい造語である<sup>[1]</sup>。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と一般に言われている<sup>[2]</sup>。サルコペニアの存在は、高齢者では「ふらつき」、「転倒」、さらには「虚弱（フレイルティ）」に密接に関連し、その先には要介護状態が待ち受けている<sup>[2]</sup>。したがって、サルコペニアの原因を究明し、それに沿った介入法を開発、導入することは介護予防の観点からも超高齢社会に突入したわが国においては、医療・介護政策上の観点からも極めて重要であることは、上で述べたとおりである。



サルコペニアのメカニズム、特に栄養との関連

### 1. サルコペニアの要因 (図1)

加齢とともに骨格筋は筋線維数の減少だけではなく、一つひとつの筋線維自体も萎縮する。主に減少する筋線維はタイプII筋線維で、速筋と言われるものである。しかし、最近ではタイプIIだけではなく、80歳を超えるとタイプI筋線維

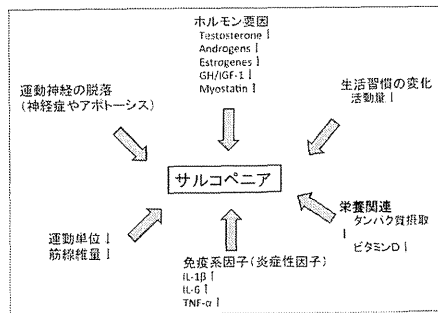


図1 ■ サルコペニアの要因

も同様に減少してくるとする報告も多い。興味あることに四肢骨格筋の加齢に伴う減少は上肢よりも下肢でより著しいと報告されている<sup>[3]</sup>。

筋肉自体の減少に伴い、脂肪や細胞間質が増加する。実際CTやMRI検査では筋肉組織の減少に伴い、脂肪や細胞外液などが筋肉間に浸潤しているのが観察される。下記にあるように筋肉間ならびに筋肉内の脂肪の沈着は炎症の引き金になる可能性もあり、さらに骨格筋萎縮を加速する可能性もある。筋線維を支配している運動神経細胞（運動ニューロン）は脊髄にあって、ここから出た神経線維は幾重にも分岐して筋線維に到達する。運動ニューロンとそれが支配している筋線維をまとめて運動単位というが、加齢とともに、この運動単位が減少することが知られている<sup>[4]</sup>。また骨格筋再生に重要で骨格筋細胞周囲に存在する筋芽細胞に分化する衛星細胞自体の数も減少と報告され、さらには加齢により筋衛星細胞の筋芽細胞への分化が抑制されているとの報告が多い<sup>[5]</sup>。筋肉細胞自体の萎縮は筋タンパク質の減少を伴っており、筋タンパクの同化・異化バランスがこの病態にかかわっている可能性が高い。このようにサルコペニアは多因子がかかわっている病態である可能性が高い (図1)。

### 2. タンパク質とサルコペニア

筋肉タンパク質はさまざまな状況下で分解するため、筋肉量を維持するためには筋細胞内でのタンパク質合成が必須である。筋肉タンパク質の合成にはその原料となるアミノ酸が必須であり、さらにその上流にあるタンパク質の摂取が必須である。また必須アミノ酸、特にロイシンは直接筋肉細胞に働き、筋タンパク質合成シグナルを促進させる作用があることも知られる。加齢とともに摂取したタンパク質が効率的に吸収されないのではないか、との報告も以前は認められたが、現在では少なくとも多くの健康な高齢者では若年者と同様に摂取されたタンパク質は消化管で分解、吸収され加齢の影響は疾病を合併していない限りあまりないことが報告されている。また、加齢とともに筋肉でのタンパク質合成能が低下するのではないかとの見解もあり、実際、アミノ酸摂取に対する筋肉のタンパク質同化反応の感受性が低下しているとの報告がある<sup>[6]</sup>。

人間の必要タンパク質量は19歳以上で一律に体素量平衡から推定された0.8g/kg (体重)/日 が推奨されており、窒素バランスからみて高齢者と若年者での体重当たりのタンパク質必要量には相違がないとされている。しかし、実際には高齢者ではタンパク質摂取量は20～40%程度推奨量より少ないとされる。摂取タンパク質を増やすことだけに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。地域高齢者の観察研究 (the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC Study)) では摂取タンパク質当たりのタンパク質量により3年後の除脂肪体重ならびに四肢除脂肪体重の低下率が変化しタンパク質摂取が多いほどその低下率が低いことが報告された<sup>[7]</sup> (図2)。図2は除脂肪体重のデータであるが四肢の除脂肪

脂肪体重 (骨格筋量) も同様な結果である。この5分位の第一階級の体重 (kg) 当たりの一日タンパク質摂取量は平均0.7gで第5階級では1.1gである。これ以上にタンパク質摂取を増加させたらどうか興味があるが、少なくとも0.7～1.1g/kg/日までは直線的に除脂肪体重の減少は抑えられている。

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) 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質食でない限り (2.0g/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0.8g/kg/日では不十分で、1.0～1.3g/kg/日程度の摂取が必要との指摘もある。欧米からの報告では1.6g/kg/日のタンパク質で運動による筋肉量増加を認めたとき、1.0g/kg/日が筋肉量の低下を予防する最低限のタンパク質摂取量だなどの報告もある<sup>[8,9]</sup>。現在、日本人の食事摂取基準では高齢者でも成人と同様男性で推定平均必要量を50g/日、推奨量を60g/日、女性で推定平均必要量を40g/日、推奨量を50g/日としているが、今後この量でサルコペニア予防が実現できるかの検証が必要である<sup>[10]</sup>。

### 3. アミノ酸とサルコペニア

正常な筋肉タンパク質代謝のためにはアミノ酸の筋肉への供給が不可欠である。アミノ酸には体内で合成できるか、できないかにより非必須アミノ酸と必須アミノ酸に分けるが、筋肉のタンパク質同化作用は主に必須アミノ酸に依存していることが知られる。筋肉構成しているアミノ酸のうち30～40%が必須アミノ酸であるとも言われている。必須アミノ酸がなぜ筋肉においてタンパク質同化として機能するかはなお十分解明されていないが、必須アミノ酸の供給は単にタンパク質合成の原料として使用されるだけでなく、筋肉細胞に

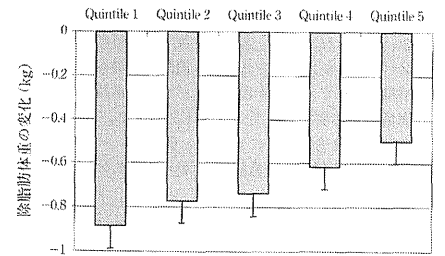
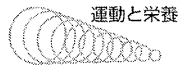


図2 ■ カロリーで調整されたタンパク質摂取量の5分位の3年間の除脂肪体重の変化 (n=2066)。

年齢、性、人種、調査場所、総カロリー摂取量、登録時の除脂肪体重、身長、喫煙、アルコール摂取習慣、身体活動度、ステロイドホルモンの使用、併存症、入院歴で調整、傾向検定 $p < 0.002$ 。総摂取カロリー当たりのタンパク質摂取カロリー (%) ならびに総タンパク質摂取量 (g/kg/日) Quintile 1: 11.2%, 0.7 g/kg/日; Quintile 2: 12.7%, 0.7 g/kg/日; Quintile 3: 14.1%, 0.8 g/kg/日; Quintile 4: 15.8%, 0.9 g/kg/日; Quintile 5: 18.2%, 1.1 g/kg/日。文献7より引用。

直接働いてタンパク質合成を刺激している。必須アミノ酸の中でも分枝鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン、バリン）、さらにはその中でもロイシンは筋タンパク質合成刺激が強いことが知られる<sup>111)</sup>。分枝鎖アミノ酸はそれ以外に筋肉エネルギー源となる唯一のアミノ酸でもある。必須アミノ酸であるロイシンによる介入の多くは体タンパク質合成の増加や除脂肪体重の増加に成功している。ロイシンは70-kDa ribosomal protein S6 kinase (p70S6K) や eukaryotic initiation factor 4E binding protein-1 (4E-BP1) を含む the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway を介してタンパク質同化作用を示すことが知られる。mTORの活性化経路として最近 Rag (a small subfamily of GTPases), MAP4K3 (a germinal center kinase-related kinase), ならびに Vps34 (a PI3 kinase) などの経路が報告されている<sup>112)</sup>。

一方、高齢者では若年者と比較しロイシンのタンパク質同化作用が低下しているとの報告がある。その機構としては高齢者での骨格筋では若年者と比較しmTORならびにその下流のS6Kの経路の活性化が低下していると言われている。しかし、十分なロイシンに対してはタンパク質同化作用は健在で筋肉タンパク質の合成に傾く。このことは高齢者の骨格筋ではロイシンが低濃度だとそのタンパク質同化の刺激が弱く、タンパク質合成に働かない可能性がある。しかし、十分なロイシンが加えられれば若年者と同様にタンパク質合成が増加することを意味する。



#### 運動と栄養

栄養の補給だけでは骨格筋の増強作用は不十分であることが指摘され、運動との併用が効果的と報告されている<sup>113)</sup>。一方、運動、特にレジスタンス運動のサルコペニアに対する効果がいくつか報告されている。しかし、運動だけでも効果は少ないと言われている。実際、空腹時での運動では筋肉でのタンパク質合成は誘導されるが、同時に分解も促進されることが報告されており、十分なタンパク質の供給がレジスタンス運動にも必要である<sup>114)</sup>。上でも述べたが、報告によると、高齢者で運動とともに1.6 g/kg/日のタンパク質摂取で筋肉量の増大を認め、最低限1.0 g/kg/日のタンパク質摂取が必要とされている。



#### ビタミンD

高齢者ではビタミンD欠乏に陥りやすい。ビタミンD血中濃度とサルコペニアとの関連は横断的のみならず縦断的研究でも報告されている。たとえば65歳以上の高齢者で25-hydroxyvitamin Dの値と3年後のサルコペニアの存在との関係を検討すると、ビタミンDが低値であるとサルコペニアのリスクが増加する<sup>115)</sup>。ビタミンDは1.25(OH)D核内受容体を介してカルシウム・リン輸送、リン脂質代謝、筋細胞

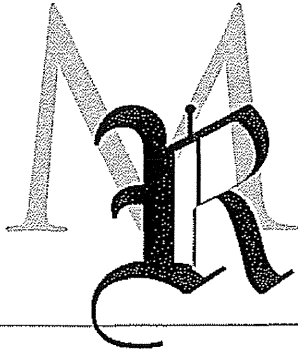
の増殖、分化に影響を与えることが知られている。一方、ビタミンDによる筋力の増強、転倒予防に関する介入試験の結果は必ずしも一致していない<sup>116)</sup>。しかし最近のビタミンD低値の高齢者を対象とした介入試験では筋力、転倒に対して良好な効果が報告されている<sup>117)</sup>。今後さらなるデータの蓄積が期待される。

- 1) I. H. Rosenberg: *Am. J. Clin. Nutr.*, **50**, 1231 (1989).
- 2) 葛谷雅文: 日老医誌, **46**, 279 (2009).
- 3) I. Janssen, S. B. Heymsfield, Z. M. Wang *et al.*: *J. Appl. Physiol.*, **89**, 81 (2000).
- 4) J. Lexell, K. Henriksson-Larsen, B. Winblad *et al.*: *Muscle Nerve*, **6**, 588 (1983).
- 5) A. Bigot, V. Jacquemin, F. Debacq-Chainiaux *et al.*: *Biol. Cell.*, **100**, 189 (2008).
- 6) E. Volpi, B. Mittendorfer, B. B. Rasmussen *et al.*: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 4481 (2000).
- 7) D. K. Houston, B. J. Nicklas, J. Ding *et al.*: *Am. J. Clin. Nutr.*, **87**, 150 (2008).
- 8) W. W. Campbell, T. A. Trappe, R. R. Wolfe & W. J. Evans: *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **56**, M373 (2001).
- 9) W. W. Campbell, C. A. Johnson, G. P. McCabe & N. S. Carnell: *Am. J. Clin. Nutr.*, **88**, 1322 (2008).
- 10) 厚生労働省: 日本人の食事摂取基準 (2010年度版), 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 2009.
- 11) M. H. Stipanuk: *Nutr. Rev.*, **65**, 122 (2007).
- 12) M. Leenders & L. J. van Loon: *Nutr. Rev.*, **69**, 675 (2011).
- 13) M. A. Fiatarone, E. F. O'Neill, N. D. Ryan *et al.*: *N. Engl. J. Med.*, **330**, 1769 (1994).
- 14) G. Biolo, K. D. Tipton, S. Klein *et al.*: *Am. J. Physiol.*, **273**, E122 (1997).
- 15) M. Visser, D. J. Deeg & P. Lips: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 5766 (2003).
- 16) K. A. Stockton, K. Mengersen, J. D. Paratz *et al.*: *Osteoporos. Int.*, **22**, 859 (2011).
- 17) K. Zhu, N. Austin, A. Devine *et al.*: *J. Am. Geriatr. Soc.*, **58**, 2063 (2010).

#### プロフィール



葛谷 雅文 (Masafumi KUZUYA)  
 <略歴> 1989年名古屋大学大学院医学系研究科内科系老年科学修了/1991年米国国立老化研究所研究員/1996年名古屋大学医学部附属病院(老年科)助手/1999年同講師/2002年名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻発育・加齢医学講座(老年科学分野)助教授。2007年同准教授/2011年名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻発育・加齢医学講座(地域在宅医療学・老年科学分野)教授/2013年4月同大学医学部附属病院地域医療センター, センター長(兼務)/同年11月同大学予防早期医療創成センター教授(兼務)/2014年同大学未来社会創成機構教授(兼務) <研究テーマと抱負> 専門分野: 老年医学, 栄養・代謝, サルコペニア, 動脈硬化, 認知症, 地域在宅医療



特集／高齢者のフレイル(虚弱)とリハビリテーション

## 虚弱(フレイル)の原因としての低栄養とその対策

葛谷雅文\*

**Abstract** 虚弱(フレイル)は超高齢社会に突入した日本において、介護予防の観点からも重要な病態であり、早期にその評価を実施し、適切な介入することが今後健康寿命の延伸を考えるうえでも重要である。フレイル自体は低栄養と密接に関連しており、低栄養状態を予防することはフレイル予防につながる可能性が高い。特に、四肢骨格筋の萎縮ならびに筋力低下を指すサルコペニアとフレイルはお互いに関連しているため、栄養素のなかでは特に蛋白質との関連が強い。不十分な蛋白質摂取は、骨格筋での蛋白質合成が異化に追いつかず筋肉萎縮に移行する。十分な食事からの蛋白質摂取と同時にレジスタント運動を中心とした運動刺激がサルコペニアならびにフレイルの予防には重要である。

**Key words** : 虚弱(frailty), サルコペニア(sarcopenia), 栄養(nutrition), 蛋白質(protein), 同化抵抗性(anabolic resistance)

### 高齢者の栄養の問題

超高齢社会に突入している我が国において、今後75歳以上の後期高齢者の人口しか増えないと言われており、少子化と相俟って大きな人口構造の変動が起きている。それに伴い、医療のターゲットになる年齢層も上昇し、健康問題も生活習慣病予防だけでなく、寝たきり予防、健康寿命延伸、自立した生活の維持、介護予防などの重要度が増してきている。

高度成長期以降、日本での少なくとも成人の栄養の問題は栄養過多がクローズアップされてきた。過栄養は生活習慣病に直結し、肥満症、糖尿病、脂質異常症、高血圧、メタボリックシンドロームなどにつながり、ひいては動脈硬化性疾患を誘導する。しかし、今後超高齢社会における栄養の問題は、過栄養の問題だけではなく、健康寿命の延長、介護予防の視点から後期高齢者が陥りやすい「低栄養」「栄養欠乏」の問題の重要性が高まって

いる。特に虚弱(フレイル)の問題を考えた場合は栄養との問題は密接に係っており、評価、対策を含め重要である。

### 虚弱(フレイル)の定義と栄養

フレイルの定義は世界的に定まっているわけではないが、一部のグループを除けば、大枠はBuchnerとWagnerの提唱した、「体の予備力が低下し、身体機能障害に陥りやすい状態」がほぼ定着した感がある<sup>1)</sup>。その定義に沿ったかたちで、Friedらは身体的 frailty の定義として、①体重減少、②疲労感、③活動量低下、④身体機能の減弱(歩行速度低下)、⑤筋力低下(握力低下)の5項目を診断基準として、3つ以上に当てはまる場合はフレイルとして診断し、1つまたは2つ該当する場合はプレフレイルとした<sup>2)</sup>(表1)。このフェノタイプは将来の転倒、移動障害、ADL障害、入院、生命予後に関連していることが明らかにされている。

Friedらの定義では5項目の1つに「①1年間で10ポンド(約4.5kg)以上の意図しない体重減少」としており、この定義においても栄養障害は

\* Masafumi KUZUYA, 〒466-8560 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65 名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学教室、教授

表 1. Friedらのフレイルの定義

1. 体重減少
2. 疲労感
3. 活動量の減少
4. 身体機能の減弱(歩行速度の低下)
5. 筋力の低下(握力の低下)

上記の5項目中3項目以上該当すればフレイル  
(文献2より)

表 2. サルコペニアの診断

1. 筋肉量減少
2. 筋力低下(握力など)
3. 身体能力の低下(歩行速度など)

診断は上記の項目1に加え項目2または  
項目3を併せ持つ場合

(文献4を改変)

フレイルの重要なコンポーネントであることがわかる。Friedらはさらにこのフレイルをサルコペニア、予備力低下(恒常性低下)と関連させる理論を提示した<sup>2)</sup>。すなわち栄養障害、サルコペニア、基礎代謝の低下、消費エネルギー低下、食欲低下(摂取量低下)などを含めた一連のサイクルを提言した(図1)<sup>2)</sup>。

### サルコペニアとフレイル

サルコペニアは「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により提唱された比較的新しい造語である<sup>3)</sup>。詳しい定義については割愛するが、一般的には二重エネルギー X線吸収測定法や生体インピーダンス法を使用し四肢骨格筋量の定量を行い、四肢骨格筋量を身長(m)の2乗で除した骨格筋指数(SMI; skeletal muscle index: 四肢除脂肪軟組織量/身長<sup>2</sup>)を使用し、健康な18~40歳未満のSMIの2標準偏差(2SD)未満を有意な骨格筋量

低下と定義することが多い。2010年にヨーロッパ老年医学会、さらには栄養学に関連する4つのヨーロッパまたは国際学会が共同でEuropean Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)を立ち上げ、表2のようなサルコペニアの定義を提唱した<sup>4)</sup>。すなわち、骨格筋量の低下を必須として、それ以外に筋力(握力)または運動機能の低下(歩行速度など)のいずれかが存在すればサルコペニアと診断するという定義である。上記のFriedのフレイルの定義に、④身体機能の減弱さ(歩行速度低下)、⑤筋力低下(握力低下)が存在しており、これらはEWGSOPのサルコペニアの定義にも組み込まれており、サルコペニアの診断とフレイルの診断は互いにリンクすることがわかる(図1)。

### サルコペニアと栄養

サルコペニアは四肢骨格筋蛋白質量と関連が想定されており、筋肉蛋白質の同化と異化の balan

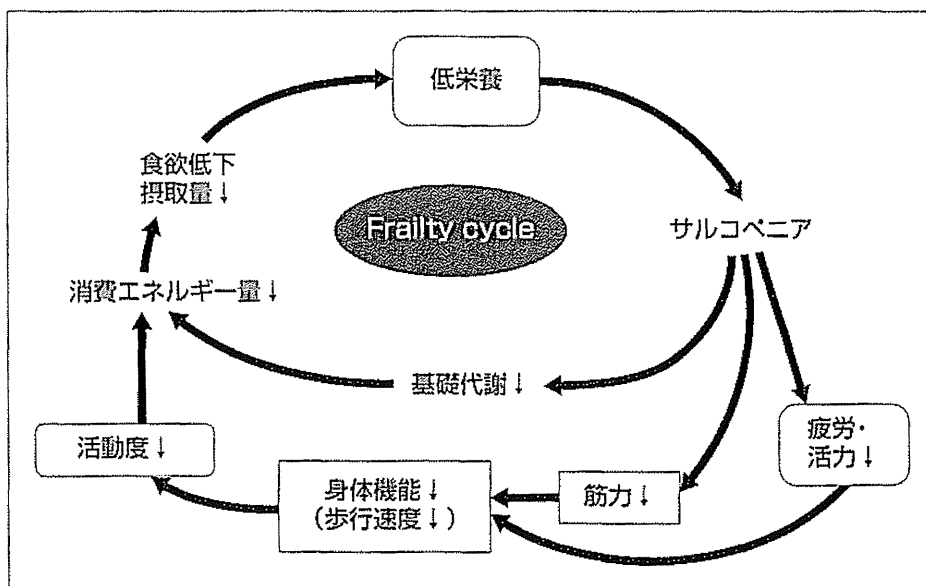


図 1. フレイルティ・サイクル

(文献2を参照)

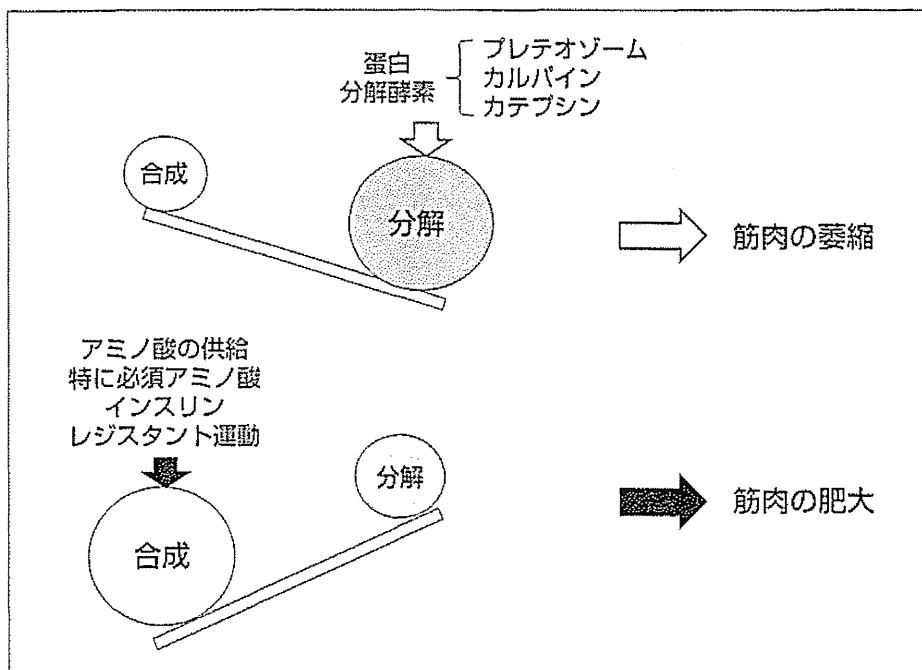


図 2. 筋蛋白質の合成と分解のバランス

スが重要である(図2)。そのバランスは食事摂取に大きく依存している。食事摂取により骨格筋の蛋白合成が増加し、一方で、蛋白異化は減少する。これは食事摂取により増加するアミノ酸などの栄養素ならびにインスリンなどのホルモンによる骨格筋蛋白同化促進作用によるものである。一方、筋肉において炎症性サイトカイン、酸化ストレス、グルココルチコイドなどの刺激により様々な蛋白分解酵素を介して異化が起こる。この異化を導く刺激が強いとアミノ酸などによる蛋白質の同化を上回り、筋肉は萎縮する(図2)。

アミノ酸のすべてに骨格筋蛋白同化作用があるわけではなく、不可欠アミノ酸(必須アミノ酸)、特にロイシンに強い筋肉蛋白同化作用が存在することが知られる<sup>5)</sup>。したがって、これらの不可欠アミノ酸は単なる蛋白質合成の基質となるばかりか、筋肉蛋白質合成を誘導する重要な mammalian/mechanistic target of rapamycin complex (mTORC)1 やその下流のシグナルの活性化を介して同化作用を誘導する作用がある<sup>6)</sup>。

高齢者では食後(蛋白質摂取後)に誘導される骨格筋における蛋白質合成が若年者に比較し反応性が低下しており、anabolic resistance(同化抵抗性)が存在すると報告されている<sup>7)</sup>。その原因はなお十分解明されていない。もしこれが事実であるならば、骨格筋蛋白質の同化を促進するためには、

理論上は高齢者では若年者に比較し、より血中のアミノ酸濃度を上げてやる必要がある。すなわち、高齢者では若年者よりもよりアミノ酸の原料となる食事の蛋白質の摂取を増やす必要があることとなる。

一方、運動、特にレジスタント運動によっても上記の mTORC1 を介して筋肉で蛋白合成が誘導されることが知られる。一方、アミノ酸が十分に供給されない空腹時に運動を実施すると、筋肉において蛋白合成よりも異化反応が亢進し、正味(ネット)蛋白質量が減少する。したがって、筋蛋白合成に最も有効なのは運動(特にレジスタント運動)とアミノ酸の供給を併用することである<sup>8)</sup>。

#### 高齢者にとって必要な蛋白質量

適切な蛋白質摂取が骨格筋量を維持するには必要だと考えられている。実際に地域在住の70歳代の高齢者を3年間観察し、3年間の除脂肪体重の減少が、登録時の総摂取エネルギー当たりの蛋白質摂取量に依存し、5分位で最も摂取エネルギー当たりの蛋白質摂取が多い群(平均91.0g/日、1.2g/kg体重/日)では最も低い群(平均56.0g/日、0.8g/kg体重/日)に比較し、交絡因子で調整後においても、除脂肪体重の減少が40%抑制されていた<sup>9)</sup>。

高齢者がサルコペニアを予防するためにどれほ

どの蛋白質摂取が必要かについては、種々の報告があるが、一般的には体重 kg あたり、1.0~1.5 g/日程度の蛋白質が骨格筋萎縮を予防するためには必要であると思われる。しかし、腎機能が低下しているような高齢者には高蛋白質食により腎機能の悪化が誘導されることがあり、腎機能との兼ね合いがある。しかし、高齢者でも軽度の腎機能障害ステージ G3a(eGFR 45~60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)程度であれば多くは問題にはならないと思われる。

### 過栄養とフレイル

一方で、欧米からの報告では過栄養、特に高度肥満(BMI 30~35 kg/m<sup>2</sup>以上)の存在はフレイルに関連していることが報告されている<sup>11)12)</sup>。フレイルの診断によく使用される5項目(表1を参照)のなかで体重減少はこの肥満グループでは該当率は少なく、歩行速度の低下、日常活動量の減弱、筋力(握力)の低下などの該当が高率に認められている。しかし、日本の高齢者で BMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上の肥満の有病率は極めて少なく、日本人にこのデータが当てはまるかは、今後検証が必要である。

### 栄養介入とフレイル

栄養障害を抱えるフレイル高齢者に対して蛋白質ならびに十分なカロリーを補給することにより、フレイルの進行が予防できた、との報告もあるが<sup>12)</sup>、多くは栄養介入だけよりも運動介入との併用によりサルコペニア、フレイルへの効果を報告しているものが多い。運動だけでも、栄養介入だけでもその効果は乏しい<sup>13)~15)</sup>。

### それ以外の栄養素とフレイル

種々のビタミンなどの微量栄養素と筋力、身体機能との関連の報告があるが、多くは観察研究であり、十分な科学的エビデンスの蓄積はない。ビタミンDに関しては、そのなかでも証拠が蓄積しつつある微量栄養素である。

ビタミンDは骨代謝にとって重要な役割を果

たしていることは知られるが、骨格筋細胞にも核内受容体が存在することが知られ、以前より骨格筋に対しての何らかの作用が想定されてきていた。高齢者を対象としたいくつかの観察研究より、血中25-ヒドロキシビタミンD濃度が50 nmol/l未満であると身体機能の低下、筋力の減少、血中パロトルモン(副甲状腺ホルモン)濃度の増加、転倒および骨折のリスクが高いことが報告されている<sup>16)17)</sup>。

### 文 献

- 1) Buchner DM, Wagner EH: Preventing frail health. *Clin Geriatr Med*, 8: 1-17, 1992.
- 2) Fried LP, et al: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56: M146-156, 2001.  
(Summary) フレイルの定義に当てはまるフェノタイプが地域に存在しており、前向き観察で転倒、障害などにつながりやすいことを報告した。
- 3) Rosenberg IH: Summary comments. *Am J Clin Nutr*, 50: 1231-1233, 1989.  
(Summary) 短いコメントに過ぎないが、ローゼンバーグが初めて四肢骨格筋萎縮の臨床上的重要性に言及した論文。
- 4) Cruz-Jentoft AJ, et al: European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, 39: 412-423, 2010.  
(Summary) この内容が現在世界的なサルコペニアのコンセンサス・ガイドラインになっている。
- 5) Katsanos CS, et al: A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 291: E381-387, 2006.
- 6) Anthony JC, et al: Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J Nutr*, 130: 2413-2419, 2000.
- 7) Volpi E, et al: The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and

- glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 : 4481-4490, 2000.
- 8) Drummond MJ, et al : Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *J Appl Physiol*, 106 : 1374-1384, 2009.
  - 9) Houston DK, et al : Health ABC Study. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults : the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr*, 87 : 150-155, 2008. (Summary) 地域高齢者の3年間の観察研究で、食事カロリー当たりの蛋白質摂取量が骨格筋量の減少に関連することを証明した論文.
  - 10) Blaum CS, et al : The association between obesity and the frailty syndrome in older women : the Women's Health and Aging Studies. *J Am Geriatr Soc*, 53 : 927-934, 2005.
  - 11) Hubbard RE, et al : Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 65(4) : 377-381, 2010.
  - 12) Kim CO, Lee KR : Preventive effect of protein-energy supplementation on the functional decline of frail older adults with low socioeconomic status : a community-based randomized controlled study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, Mar ; 68(3) : 309-316, 2013.
  - 13) Peterson MD, et al : Resistance exercise for muscular strength in older adults : a meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 9 : 226-237, 2010.
  - 14) Fiatarone MA, et al : Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med*, 330 : 1769-1775, 1994.
  - 15) Kim HK, et al : Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women : a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*, 60 : 16-23, 2012.
  - 16) Wicherts IS, et al : Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 : 2058-2065, 2007.
  - 17) Stewart JW, et al : Serum 25-hydroxyvitamin D is related to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause*, 16 : 1093-1101, 2009.



## 高齢者におけるリハビリテーションの意義

### 第5回

# 高齢者におけるリハビリテーションの阻害因子とそれに対する一般的対応

## 1. フレイル

## 4) フレイルの原因としての 低栄養とその対策

葛谷 雅文

名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学教授

### フレイルの定義と栄養

フレイルの定義の詳細は他項で記載されると思われるが、フレイルの定義の大枠は Buchner と Wagner の提唱した「体の予備力が低下し、身体機能障害に陥りやすい状態」が基盤にある<sup>1)</sup>。彼らの提唱に沿った形で、Fried らは身体的フレイルの定義として、①体重減少、②疲労感、③活動量低下、④緩慢さ(歩行速度低下)、⑤筋力低下(握力低下)の5項目を診断基準として、3つ以上に当てはまる場合はフレイル(frail)として診断し、1つまたは2つ該当する場合はプレフレイル(prefrail)とした(表1)<sup>2)</sup>。このフェノタイプは明らかに将来の転倒、移動障害、ADL 障害、入院、生命予後に関連していることが明らかにされている。

Fried らの定義では5項目の1つに「①1年間で10ポンド(約4.5kg)以上の意図しない体重減少」としており、この定義においても栄養障害はフレイルの重要なコンポーネントであることがわかる。Fried らはさらにこのフレイル

表1 Fried らのフレイルの定義(文献2より引用)

1. 体重減少
2. 疲労感
3. 活動度の減少
4. 身体機能の減弱(歩行速度の低下)
5. 筋力の低下(握力の低下)

上記の5項目中3項目以上該当すればフレイル

をサルコペニア、エネルギー低下と関連させる理論を提示した<sup>3)</sup>。すなわち体重減少、サルコペニア、基礎代謝の低下、消費エネルギー低下、食欲低下(摂取量低下)などを含めた一連のサイクルを提言した(図1)<sup>3)</sup>。

このサイクルのいくつかのコンポーネントはエネルギー代謝と強く関連しており、フレイルの要因または結果を考えるとときに栄養は不可欠な要素であることは明らかである。

### 加齢とエネルギー消費量

高齢者の特徴として年齢とともに総エネルギー

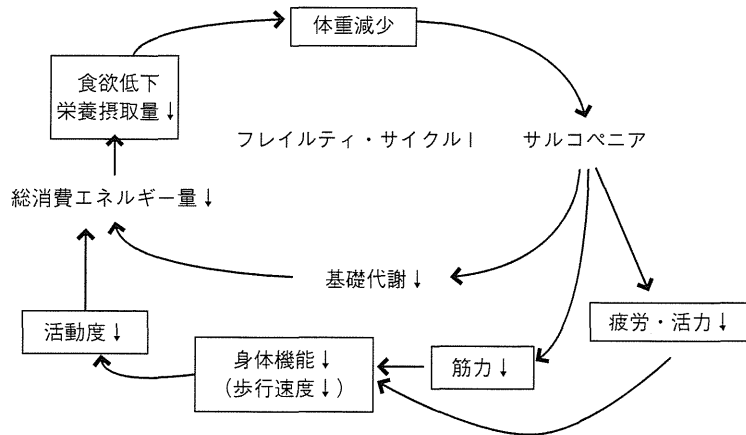


図1 オリジナル・フレイルティ・サイクル(文献3より改変引用)

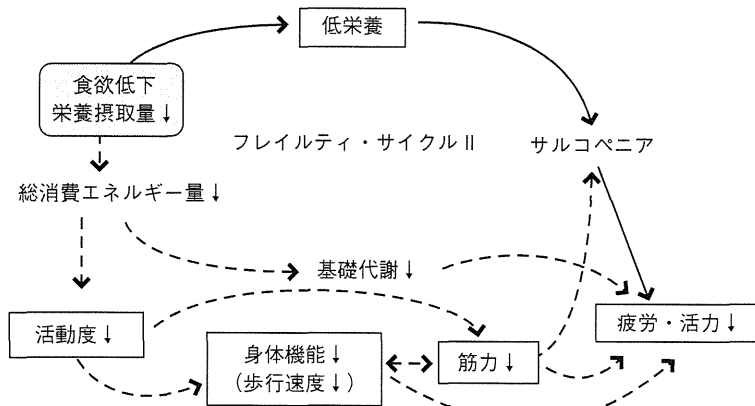


図2 フレイルティ・サイクルⅡ

一消費量(基礎代謝量+活動による消費量)は低下することが知られている。この低下は基礎代謝量の低下よりもむしろ活動によるエネルギー消費量の低下が著しいことが報告されている。実際 physical activity level(身体活動レベル=総エネルギー消費量÷基礎代謝量)は加齢とともに低下することが知られる。このことより、高齢者の総エネルギー消費量は基礎代謝の減少よりもむしろ活動量の減少に伴う要因が強いことがわかる<sup>4,5)</sup>。

Friedらのフレイルティ・サイクルは栄養摂取量の低下→体重減少→サルコペニア→基礎代謝量低下→総エネルギー消費低下との方向のサ

イクルが描かれている。さらにサルコペニア→筋力低下→歩行速度低下→活動量低下→総エネルギー消費量低下とのサイクルが描かれている<sup>3)</sup>。一方で、摂取カロリーを低下させることにより、代償性にヒトでは節約モードに入り、基礎代謝も低下するが、それ以上に活動によるエネルギー代謝量が低下することが報告されている<sup>6)</sup>。すなわち十分な栄養が供給されないと、活動量自体が低下することを意味する。したがって、フレイルティ・サイクルは図2のような方向にも要因同士が関連している可能性もある。

## ■ サルコペニアとフレイル ■

サルコペニアは「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により提唱された比較的新しい造語である<sup>7)</sup>。詳しい定義については割愛するが、一般的には二重エネルギーX線吸収測定法や生体インピーダンス法を使用し四肢骨格筋量の定量を行い、四肢骨格筋量を身長(m)の2乗で除した骨格筋指数(skeletal muscle index : SMI, 四肢除脂肪軟組織量/身長<sup>2)</sup>)を使用し、健康な18~40歳未満のSMIの2標準偏差(2SD)未満を有意な骨格筋量低下と定義することが多い。2010年にヨーロッパ老年医学会さらには栄養学に関連する4つのヨーロッパまたは国際学会が共同でEuropean Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)を立ち上げ、サルコペニアの定義を提唱した<sup>8)</sup>。すなわち、骨格筋量の低下を必須としてそれ以外に筋力(握力)または運動機能の低下(歩行速度など)のいずれかが存在すればサルコペニアと診断するという定義である。上記のFriedのフレイルの定義に④緩慢さ(歩行速度低下)、⑤筋力低下(握力低下)が存在しており、これらはEWGSOPのサルコペニアの定義にも組み込まれており、サルコペニアの診断とフレイルの診断は互いにリンクすることがわかる。

## ■ フレイルとタンパク質量 ■

上記のようにフレイルとサルコペニア(他項を参照)は強い関連がある。四肢骨格筋の筋肉量や筋力の低下があれば、上記のFriedの5項目のうち2項目を満たしてしまう。骨格筋量を維持するには適切なタンパク質摂取が必要だと考えられている。実際に地域在住の70歳代の高齢者を3年間観察し、3年間の除脂肪体重の減少が、登録時の総摂取エネルギー当たりのタンパク質摂取量に依存し、5分位で最も摂取エネルギー当たりのタンパク質摂取が多い群(平均91.0g/日, 1.2g/kg体重/日)では最も低い群(平均56.0g/日, 0.8g/kg体重/日)に比較し、

交絡因子で調整後においても除脂肪体重の減少が40%抑制されていた<sup>9)</sup>。したがって、フレイルの予防には十分なタンパク質摂取が不可欠である。

## ■ 過栄養とフレイル ■

一方で、欧米からの報告では過栄養、特に高度肥満(BMI 30~35 kg/m<sup>2</sup>以上)の存在はフレイルに関連していることが報告されている<sup>10,11)</sup>。フレイルの診断によく使用される5項目(表1)の中で体重減少はこの肥満グループでは該当率は少なく、歩行速度の遅延、日常活動度の減退、筋力(握力)の低下などの該当が高率に認められている。しかし、日本の高齢者でBMI 30 kg/m<sup>2</sup>以上の肥満の有病率は極めて少なく、日本人にこのデータが当てはまるかは今後検証が必要である。

## ■ 栄養介入とフレイル ■

栄養障害を抱えるフレイル高齢者に対してタンパク質ならびに十分なカロリーを補給することにより、フレイルの進行が予防できた、との報告もあるが<sup>12)</sup>、多くは栄養介入だけよりも運動介入との併用によりサルコペニア、フレイルへの効果を報告しているものが多い。運動だけでも、栄養介入だけでもその効果は乏しい<sup>13-15)</sup>。

## ■ それ以外の栄養素とフレイル ■

種々のビタミンなどの微量栄養素と筋力、身体機能との関連の報告があるが、多くは観察研究であり、十分な科学的エビデンスの蓄積はない。ビタミンDに関してはその中でも証拠が蓄積しつつある微量栄養素である。

ビタミンDは骨代謝にとって重要な役割を果たしていることは知られるが、骨格筋細胞にも核内受容体が存在することが知られ、以前より骨格筋に対しての何らかの作用が想定されてきた。高齢者を対象としたいいくつかの観察研究より、血中25-ヒドロキシビタミンD濃度

が50 nmol/L未満であると身体機能の低下、筋力の減少、血中パラトルモン(副甲状腺ホルモン)濃度の増加、転倒および骨折のリスクが高いことが報告されている<sup>16,17)</sup>。

## さいごに

今後超高齢社会の日本において要介護高齢者の増加を少しでも抑制することが喫緊の課題である。その上でもフレイル対策は医療政策上も大変重要な事項であり、フレイル予防対策が重要である。上記のようにフレイル予防、またはフレイルからの脱却を図る際に、栄養の重要性はいうまでもないが、栄養改善、十分なタンパク質摂取だけでは効果が弱く、リハビリテーション、運動との併用が重要である。

## 文 献

- 1) Buchner DM and Wagner EH : Preventing frail health. *Clin Geriatr Med* 1992 ; **8** : 1-17.
- 2) Fried LP et al ; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group : Frailty in older adults : evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001 ; **56** : M146-M156.
- 3) Xue QL et al : Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008 ; **63** : 984-990.
- 4) Speakman JR and Westerterp KR : Associations between energy demands, physical activity, and body composition in adult humans between 18 and 96 y of age. *Am J Clin Nutr* 2010 ; **92** : 826-834.
- 5) Lührmann PM et al : Longitudinal changes in energy expenditure in an elderly German population : a 12-year follow-up. *Eur J Clin Nutr* 2009 ; **63** : 986-992.
- 6) Redman LM et al : Metabolic and behavioral compensations in response to caloric restriction : implications for the maintenance of weight loss. *PLoS One* 2009 ; **4**(2) : e4377.
- 7) Rosenberg IH : Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989 ; **50** : 1231-1233.
- 8) Cruz-Jentoft AJ et al ; European Working Group on Sarcopenia in Older People : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010 ; **39** : 412-423.
- 9) Houston DK et al ; Health ABC Study : Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults : the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr* 2008 ; **87** : 150-155.
- 10) Blaum CS et al : The association between obesity and the frailty syndrome in older women : the Women's Health and Aging Studies. *J Am Geriatr Soc* 2005 ; **53** : 927-934.
- 11) Hubbard RE et al : Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010 ; **65**(4) : 377-381.
- 12) Kim CO and Lee KR : Preventive effect of protein-energy supplementation on the functional decline of frail older adults with low socioeconomic status : a community-based randomized controlled study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013 ; **68**(3) : 309-316.
- 13) Peterson MD et al : Resistance exercise for muscular strength in older adults : a meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2010 ; **9** : 226-237.
- 14) Fiatarone MA et al : Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994 ; **330** : 1769-1775.
- 15) Kim HK et al : Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women : a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2012 ; **60** : 16-23.
- 16) Wicherts IS et al : Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; **92** : 2058-2065.
- 17) Stewart JW et al : Serum 25-hydroxyvitamin D is related to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009 ; **16** : 1093-1101.

(執筆連絡先) 葛谷雅文 〒466-8550 愛知県名古屋市中区鶴舞町65 名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学教授