

表 2 単独介入と包括的介入による転倒予防効果

| 介入方法 | 転倒者数 人数 (%) | 危険率 (95% CI) | 年間転倒率 減少 (%) |
|-----------------|----------------|------------------|-----------------|
| 介入なし | 87/137 (63.5) | 1.00 | |
| 運動 | 76/135 (56.3) | 0.82 (0.70~0.97) | 6.9 |
| 視力補正 | 84/139 (60.4) | 0.89 (0.75~1.04) | 4.4 |
| 家庭内障害物調整 | 78/136 (57.4) | 0.92 (0.78~1.08) | 3.1 |
| 運動+視力補正 | 66/136 (48.5) | 0.73 (0.58~0.91) | 11.1 |
| 運動+家庭障害物調整 | 72/135 (53.3) | 0.76 (0.60~0.95) | 9.9 |
| 視力補正+家庭障害物調整 | 78/137 (56.9) | 0.81 (0.65~1.02) | 7.4 |
| 運動+視力補正+家庭障害物調整 | 65/135 (48.1) | 0.67 (0.51~0.88) | 14.0 |

(Day L, et al. : BMJ 325 : 128-131, 2002⁵⁾より引用)

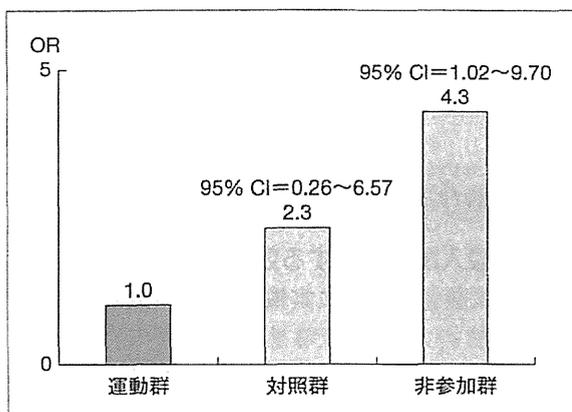


図 3 運動群・対照群・非参加群間の1年間の骨折危険度の比較

(Kim H, et al. : Geriatr Gerontol Int, 2014, in press⁴⁾より引用して改変)

骨折率を調べている。その結果によれば⁴⁾、不参加者の転倒率は介入対照群と変わらないものの、骨折 (OR=4.30, 95% CI=1.02~9.70) が高いことを検証している (図 3)。この結果から、運動介入不参加者に対する転倒予防策の確立が今後の課題といえる。

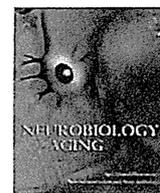
まとめ

要介護状態になる主な原因として知られている転倒を予防するためには、転倒の可変的な因子である筋力の衰え、歩行機能の向上、バランス機能の改善を目的とした運動プログラムが有効である。しかし、運動プログラムへの不参加者の割合は高

く、骨折が多いことから、不参加者に対する転倒予防策の確立が今後の課題である。また、虚弱者やサルコペニア、膝痛者に転倒が多いことから、転倒単独に焦点を当てる運動介入よりも虚弱、サルコペニア、膝痛といった老年症候群の徴候解消を意図した総合的運動介入がますます重要と考えられる。

文献

- 1) Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. J Am Geriatr Soc 49 : 664-672, 2001
- 2) Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, et al. : The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FICSIT Trials. Frailty and Injuries : Cooperative Studies of Intervention Techniques. JAMA 273 : 1341-1347, 1995
- 3) Thomas S, Mackintosh S, Halbert J : Does the 'Otago exercise programme' reduce mortality and falls in older adults? : a systematic review and meta-analysis. Age Ageing 39 : 681-687, 2010
- 4) Kim H, Yoshida H, Suzuki T : Falls and fractures in participants and excluded non-participants of a fall prevention exercise program for elderly women with a history of falls : 1-year follow-up study. Geriatr Gerontol Int, 2014, in press
- 5) Day L, Fildes B, Gordon I, et al. : Randomised factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes. BMJ 325 : 128-131, 2002
- 6) Silva RB, Eslick GD, Duque G : Exercise for falls and fracture prevention in long term care facilities : a systematic review and meta-analysis. J Am Med Dir Assoc 14 : 685-689, 2013



Association of insulin-like growth factor-1 with mild cognitive impairment and slow gait speed



Takehiko Doi^{a,b,c,*}, Hiroyuki Shimada^a, Hyuma Makizako^{a,b,c}, Kota Tsutsumimoto^a, Ryo Hotta^a, Sho Nakakubo^a, Takao Suzuki^c

^a Department of Functioning Activation, Center for Gerontology and Social Science, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, Japan

^b Japan Society for the Promotion of Science, Tokyo, Japan

^c Research Institute, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 July 2014

Received in revised form 15 October 2014

Accepted 27 October 2014

Available online 1 November 2014

Keywords:

IGF-1

MCI

Cognitive function

Gait speed

ABSTRACT

The decrease in serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) with aging is related to the neurobiological processes in Alzheimer's disease. IGF-1 mediates effects of physical exercise on the brain, and cognition has a common pathophysiology with physical function, particularly with gait. The aim of this study was to examine whether mild cognitive impairment (MCI) and slow gait are associated with the serum IGF-1 level. A population survey was conducted in 3355 participants (mean age, 71.4 years). Cognitive functions (attention, executive function, processing speed, visuospatial skill, and memory), gait speed, and demographic variables were measured. All cognitive functions and gait speed were associated with the IGF-1 level ($p < 0.001$). The association of IGF-1 with slow gait was weakened by adjustment for covariates, but MCI and the combination of MCI and slow gait were independently related to the IGF-1 level in multivariate analysis ($p < 0.05$). Our findings support the association of a low IGF-1 level with reduced cognitive function and gait speed, particularly with a combination of MCI and slow gait.

© 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is an important mediator of growth hormone effects in body growth and tissue remodeling (Nishijima et al., 2010) and contributes to the promotion of neuronal plasticity and skeletal muscle (Clegg et al., 2013; Florini et al., 1991; van Dam et al., 2000). IGF-1 also has protective effects on the neurobiological processes that are compromised by aging and Alzheimer's disease (AD), including those with potent neurotrophic and neuroprotective actions (Baker et al., 2012; de la Monte and Wands, 2005; Deak and Sonntag, 2012; Sonntag et al., 2005). A decrease in IGF-1 may be related to the pathology of AD because IGF-1 increases clearance of amyloid beta ($A\beta$) in the brain and upregulates $A\beta$ carriers and transport of $A\beta$ -carrier protein complexes (Carro et al., 2002, 2006). In humans, low levels of serum IGF-1 are a risk for AD and dementia (Watanabe et al., 2005; Westwood et al., 2014).

Mild cognitive impairment (MCI) is a prodromal status in the course of AD. Subjects with MCI have characteristics between

healthy subjects and AD, including pathology, biomarkers, brain function, and cognitive function (Petersen, 2004, 2011). The common features of MCI, particularly in cases showing progression to AD, are higher levels of $A\beta$ 42 and tau, brain atrophy, and reduced cognitive function (Petersen, 2011). Subcutaneous injections of growth hormone-releasing hormone enhances the IGF-1 level and improves cognitive function in MCI subjects (Baker et al., 2012), but it is unclear whether lower levels of serum IGF-1 are a characteristic of MCI.

Cognitive impairment has a strong link with physical frailty, especially with slow gait linked with worsening of cognitive function. Slow gait has been associated with the cognitive decline (Mielke et al., 2013) and with accumulation of brain pathology related to AD at autopsy (Buchman et al., 2013), whereas longitudinal studies indicate that slow gait precedes MCI and dementia (Buracchio et al., 2010; Solfrizzi et al., 2013). Importantly, a combined status of slow gait and cognitive impairment increases the risk for dementia compared with each status alone (Waite et al., 2005). The mechanism of the association between physical and cognitive impairment was not examined, but IGF-1 may mediate this association.

The mechanism underlying the benefit of exercise on cognition is also thought to involve IGF-1 (Liu-Ambrose et al., 2012). Exercise-dependent stimulation of angiogenesis and neurogenesis seems to

* Corresponding author at: Department of Functioning Activation, Center for Gerontology and Social Science, National Center for Geriatrics and Gerontology, 35 Gengo, Morioka, Obu, Aichi 474-8511, Japan. Tel.: +81 562 44 5651; fax: +81 562 46 8294.

E-mail address: take-d@ncgg.go.jp (T. Doi).

be regulated by IGF-1 (Cotman et al., 2007), whereas a peripheral increase in IGF-1 appears to be required for exercise-induced neurogenesis in the brain (Trejo et al., 2001). IGF-1 is also an important modulator of muscle mass and function (Barbieri et al., 2003). Low IGF-1 levels may also be associated with physical frailty represented by muscle weakness and slow gait speed (Cappola et al., 2001; Onder et al., 2006). Therefore, an improved understanding of the association of IGF-1 with physical and cognitive functioning may contribute to the clarification of mechanisms associated with aging.

The aim of this study was to examine the association between serum IGF-1 and MCI and to determine whether slow gait affects this association. We hypothesized that lower levels of serum IGF-1 are associated with reduced cognitive function and gait speed and that a combined status of MCI + slow gait speed would be sensitively associated with a lower IGF-1 level. Assessments of cognitive function require the use of a variety of cognitive domains (Albert et al., 2011) because there is some debate over which cognitive functions are related to IGF-1 levels (Dik et al., 2003; Sanders et al., 2014). In contrast, confirmed covariates in older adults, such as age and body mass index (BMI), are known to weaken the association between mobility and IGF-1 (Cappola et al., 2001; Kaplan et al., 2008; Sanders et al., 2014). Thus, we conducted a population survey in a large cohort with adjustment for covariates in multivariate analysis.

2. Material and methods

2.1. Participants

Subjects eligible for this study were participants in the population-based cohort of the Obu Study of Health Promotion for the Elderly (OSHPE), which was conducted from August 2011 to February 2012. Inclusion criteria for the OSHPE required each participant to be 65 years or older at the time of examination and to reside in Obu city; a total of 15,974 individuals were eligible for participation. Before recruitment, 1661 people were excluded because they had participated in other similar studies, were hospitalized or in residential care, or were certified at levels 3–5 to require support or care by the Japanese public long-term care insurance system. Recruitment was conducted via a letter sent to 14,313 individuals, and 5104 of these individuals participated in the OSHPE. In the present study, we included participants who were independent for basic activities of daily living, as confirmed by interview, and not certified by long-term care insurance, and were cognitively normal (no objective cognitive impairment and Mini-Mental State Examination [MMSE] score >23 , Folstein et al., 1975) or met the criteria for MCI. MCI criteria followed those established and revised by Petersen (2004); in particular, subjects satisfied the following conditions: subjective memory complaints, objective cognitive impairment, no dementia, and independent in activity of daily living. No dementia was defined as not meeting clinical criteria for dementia, and intact global cognitive function was defined as an MMSE score >23 (Folstein et al., 1975). Cognitive function was also assessed in multiple domains using the National Center for Geriatrics and Gerontology Functional Assessment Tool (Makizako et al., 2013), and objective cognitive impairment was defined as having a cognitive function of >1.5 standard deviation lower than the normal data (Shimada et al., 2013a). Subjects were classified into subtypes of amnesic MCI (aMCI) and nonamnesic MCI (naMCI). Those with objective cognitive impairment in memory were defined as aMCI and others were defined as naMCI, based on the published criteria (Petersen, 2004). Participants were excluded based on a history of cerebrovascular disease, Parkinson disease, depression or dementia, or an MMSE score of ≤ 23 (Folstein et al., 1975). Finally, 3355 participants were judged to be eligible for

the study and completed all assessments, including blood tests. The Ethics Committee of the National Center for Geriatrics and Gerontology approved this study.

2.2. Gait speed

Gait speed was measured as an indicator of motor function. Participants were asked to walk on a straight walkway of 6.6 m in length on a flat floor under their usual gait speed. Gait duration was measured using a stopwatch over a 2.4-m distance between marks at 2.1 and 4.5 m from the start of the walkway, and the mean gait speed (minute per second) was calculated. The measurement protocol of using a stopwatch has been validated elsewhere (Peters et al., 2013). The cutoff value (1.0 m/s) for a slow gait speed was based on the threshold value for discrimination of functional decline found in a previous study (Shimada et al., 2013b).

2.3. Cognitive function

Cognitive function was assessed using the National Center for Geriatrics and Gerontology Functional Assessment Tool (Makizako et al., 2013). The test consists of tasks to assess memory, processing speed, attention and executive function, and visuospatial cognition (Figure Selection Task). Memory was assessed using word and story tests. Both tests have 2 sessions (an immediate session and a delayed session). Processing speed was assessed using a tablet version of the Symbol-Digit Substitution Task (Makizako et al., 2013), based on the Symbol-Digit Modality Test (Shum et al., 1990). The score is the number of correct answers chosen within 90 seconds. Attention and executive functions were evaluated using a tablet version of the Trail-Making Test Part A (TMT-A) and Part B (TMT-B, 15 stimuli) (Makizako et al., 2013). The amount of time taken to complete each task was recorded. In the Figure Selection Task, participants were required to select the same figure from 3 choices shown at the bottom of the display (Makizako et al., 2013). This task consists of 9 questions and 1 point is given for each correctly selected figure, with the score being the number of correct answers (0–9). Better performance is represented by lower values on the TMT-A and TMT-B and higher values on the other tests.

2.4. IGF-1

To obtain serum, whole blood samples were allowed to coagulate at room temperature for 30 minutes and then centrifuged at room temperature for 15 minutes at $1000 \times g$. The collected serum was stored in polypropylene tubes at -80°C until assayed. IGF-1 was quantitatively determined using an IGF-1 Immunoradiometric assay “Daiichi” (TFB Inc, Tokyo, Japan). Measurements were performed in duplicate and averaged to give a value in nanograms per milliliter. The assay was performed by SRL Inc (Tokyo, Japan).

2.5. Demographic and lifestyle data

Demographic data were collected for age, sex, BMI (weight/height²), educational history, and medication use in a face-to-face interview. Information on lifestyle was also obtained, and sleep quality was assessed using the question “How would you rate your sleepiness in daytime?” on a 4-point scale ranging from “never,” “very little,” and “sometimes” to “almost always”. Subjects who answered never or very little were judged to have good quality of sleep. Depressive symptoms were evaluated using the 15-item Geriatric Depression Scale (Yesavage, 1988). The total amount of time spent walking in a day was used to assess physical activity using a subscale of the International Physical Activity Questionnaire (Murase et al., 2003).

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

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

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

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

2.6. Statistical analyses

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

3. Results

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

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

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

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

4. Discussion

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

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

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

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

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

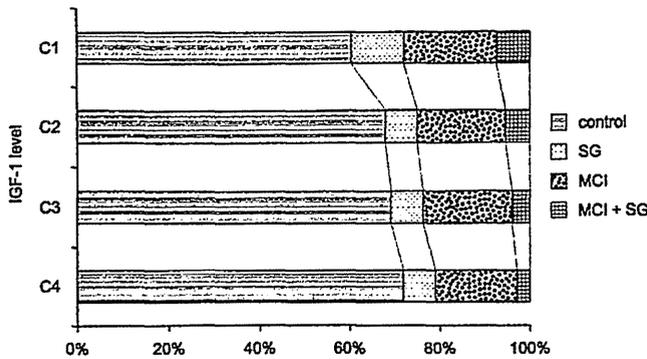


Fig. 1. Quartiles of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels (C1, ≤ 84 ng/mL; C2, 85–100 ng/mL; C3, 101–120 ng/mL; and C4, ≥ 121 ng/mL) and percentages of control, slow gait without cognitive impairment (SG), MCI without slow gait (MCI), and MCI and slow gait (MCI + SG) subjects in each quartile.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^a $p < 0.05$.

^b $p < 0.01$.

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

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

Disclosure statement

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

Acknowledgements

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

References

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cappola, A.R., Bandeen-Roche, K., Wand, G.S., Volpato, S., Fried, L.P., 2001. Association of IGF-1 levels with muscle strength and mobility in older women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 4139–4146.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

サルコペニアの概念と診断基準

The concept and diagnosis of sarcopenia



鈴木隆雄

Takao Suzuki

国立長寿医療研究センター研究所

◎サルコペニアは、高齢期の虚弱や生活機能の喪失など高齢者の負のアウトカムに連動している。以前からサルコペニアの状態はよく知られていたが、その概念や定義に関してはまだかならずしも統一されたものではない。最近、ヨーロッパの研究グループが提唱したサルコペニアが標準的となりつつあるが、その場合の歩行速度の取扱いについてはまだ異論も残っている。本稿では本症の概念や定義とともに、アジアで開発されたアルゴリズムやわが国での実態に基づくアルゴリズムとの比較などについて概説した。



Key Word : サルコペニア, 虚弱(frailty), EWGSOPアルゴリズム, AWGSアルゴリズム

加齢に伴う身体組織のなかで、とくに筋骨格系の変化として筋肉量の減少と脂肪量の増加があげられる^{1,2)}。筋肉量の減少は1989年にRosenbergによって“サルコペニア(Sarcopenia)”と提唱され、今日では高齢者に必発する筋肉量の減少とそれに関連するさまざまな状態(たとえば筋力の低下や生活機能の減衰など)が重要な研究課題となっている。高齢者における筋肉量の減少は必然的に筋力の低下を伴うほか、身体機能の制限や障害の発生とも関連し、個人的・社会的サポートやわが国においては介護保険サービスを必要とする場合も少なくなく、高齢期の“生活の質(QOL)”に負の影響を与えることとなる³⁻⁶⁾。

高齢者、とくに75歳以上の後期高齢者に頻発するサルコペニアは早くから注目されていたが、その定義については現在に至ってもなお、議論のあるところであり、確定されていないのが現状である。サルコペニアの原因については、①蛋白質不足や血清ビタミンDレベルの低下等の栄養学的な不良、②性ホルモンやIGF-1などのホルモンの変化、そして③IL-6, IL-10, TNF- α などの炎症性変化などが背景となっている(図1)。しかし、後述するように、これらの原因やメカニズムある

いは表現型についてはいわゆる老年医学の領域で問題となる“虚弱(frailty)”と重複する部分が多く、両者の明確な概念規定、定義および区別が必要となっている。

◎サルコペニアの疫学

高齢期、とくに後期高齢者においてサルコペニアとされる病態は確実に存在し、これは必然的に筋力低下を伴う。このような加齢に伴う筋肉量の減少に関する区分(具体的にはcut-off値)については骨粗鬆症における骨密度減少と同じ方法で考えることが可能であり、また欧米の多くの研究でもその様式を用いたものが少なくない。すなわち、健全な若年成人(四肢における)筋肉量平均値(Young Adult Mean:YAM)の2SD以下をサルコペニアと定義して分析するものである。たとえば、Baumgartnerら³⁾はNew Mexicoの高齢者調査において、883名の対象者にDXA法を用いて測定し、得られた四肢の筋量の合計(Appendicular Skeletal Muscle Mass:ASM)を身長(m)の2乗で除したSMI(Skeletal Muscle Mass Index)を指標とし、若年平均の2SD以下をサルコペニアと操作的定義を提唱したうえで、その出現率は

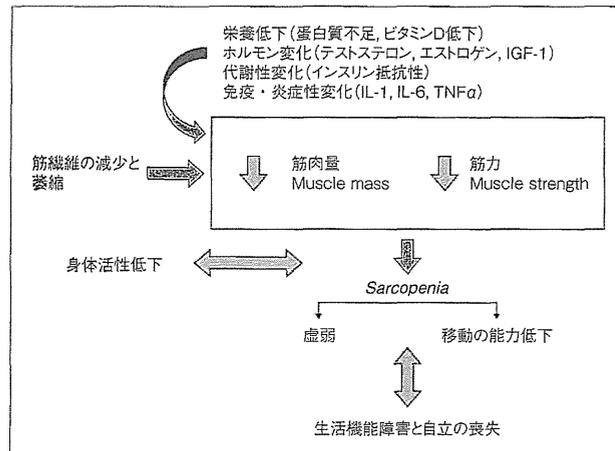


図 1 サルコペニア発症の機序

65～70 歳では 13～24%，80 歳以上では 50% 以上に増加すると報告をしている。

Iannuzzi-Sucich ら⁷⁾も同様に DXA 法を用いて 64～93 歳の男女 337 名を測定し、筋肉量/身長(m)²を求め、やはり若年平均 2 SD 以下をサルコペニアと定義し、その結果、対象者では女性の 22.6%，男性の 26.8%がサルコペニアと判断されたと報告している。さらに年齢区分からみた場合では、80 歳以上ではそれぞれ 31%，45%に増加している。一方、Visser ら⁸⁾はやはり DXA 法を用いて筋肉量を測定し、下位 15 パーセントाइルに属する者をサルコペニアと定義している。これは握力で 40% 以上の減少あるいは筋肉量で 3% 以上の減少と等価であるとし、さらに初回調査時の血中ビタミン D 濃度の多寡によってその後の握力の低下や筋肉量の低下を 3 年間にわたる追跡研究から分析を行っている。その結果、低ビタミン血症(25-OH-D<25 nmol/L)では正常に比べ、握力低下のオッズ比は 2.6 倍、筋肉量低下は 2.1 倍となり、有意にサルコペニアの進行することを明らかにしている。

最近、わが国でもサルコペニアに関する疫学的研究も報告されるようになった。Sanda ら⁹⁾は、1,488 名の日本人成人を対象として DXA 法で Baumgartner らと同様、四肢骨格筋量を測定し、

それを身長(m)の 2 乗で除した SMI(kg/m²)を算出している。その結果、日本人においては 18～40 歳の YAM を基準としたときのマイナス 1 SD の SMI は男 7.77，女 6.12 であり、マイナス 2 SD の SMI はそれぞれ 6.87，5.46 であったとしている。この cut-off 値を用いるとマイナス 1 SD 以下の者は、男性 56.7%，女性 33.6%になると報告している。

サルコペニアの診断

サルコペニアの筋肉量に注目した測定および判定方法については前項で述べられているが、高齢者のサルコペニアを基軸とした数多くのコホート研究を含む疫学研究からは、筋肉量の減少あるいは筋力の低下はいずれも生活機能の低下、あるいは転倒・骨折の増加と有意な関連性をもっていることも明らかにされている。したがって、高齢者におけるサルコペニアの診断については従前より単に筋肉量の低下のみならず、筋力の低下あるいはそれらに基づく生活動作に強く関与する運動機能の低下を考慮すべきであるとの考え方が根強い。最近、ヨーロッパのサルコペニアに関するワーキンググループ(EWGSOP)¹⁰⁾より提案されたサルコペニアに対する診断のアルゴリズムは、まず歩行速度を測定することから開始されており

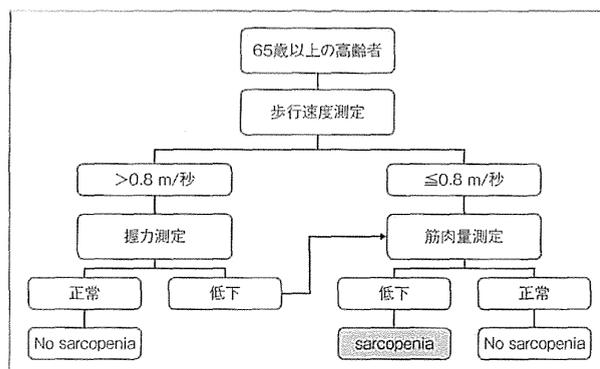


図 2 EWGSOPの推奨するサルコペニア診断アルゴリズム
併存する疾患や個人特性を考慮すること、また若年者であっても利用可能である。

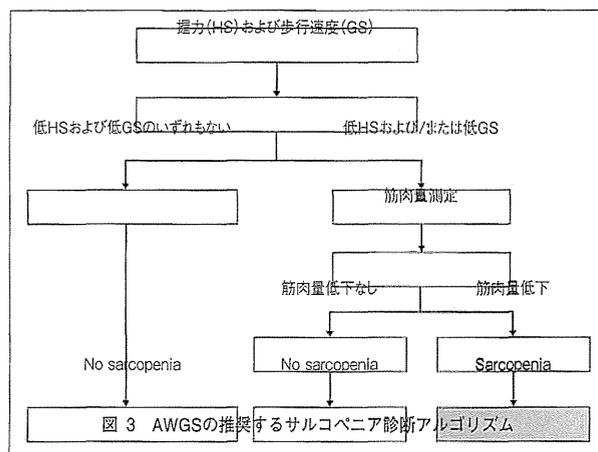
(図 2), まさに上述のサルコペニアにおいては生活機能低下を重視するという考えに沿った診断のためのフローを示していきわめて興味深い。すなわち、EWGSOPの高齢者におけるサルコペニアの症例を判断する最初のスクリーニングとして、まず歩行速度 0.8 m/秒を cut-off 値とし、それ以下の者について DXA 法あるいは BIP 法を用いて四肢筋量を測定し、cut-off 値(たとえば SMI の -2 SD 以下)を決めてサルコペニアを定義している。

広く知られているように高齢者の歩行速度はその後の生活機能低下や死亡率の予知因子でもあり、サルコペニアの判断にあたって最初にスクリーニングする方法には蓋然性もあると考えられる。しかし一方において、EWGSOPの歩行速度を中心とした提言にはいくつかの問題点も存在している。そのひとつは歩行速度の測定そのものが第一義的に含まれていることだと著者は考える。歩行速度は最近の優れたシステムティックレビュー^{11,12)}での報告にあるように、高齢期のさまざまな障害や死亡率に対して著しく重要な危険因子となっている。さらに、サルコペニアとの概念がよく問題となる“虚弱”についても、Fried¹³⁾らが提唱した 5 項目(体重減少、主観的活動低下、握力の低下、活動度の低下、そして歩行速度の減退)にも含まれており、いわば歩行速度は高齢期に発生する障害や負のアウトカムのすべてに大きな寄

与率を有して関与しているといっても過言ではない。したがって、サルコペニアにおいても歩行速度の低下は当然であり必然であるが、上述のような歩行速度を第一義に含めると高齢期の加齢に伴うすべての負のアウトカムとの概念や定義との混乱は避けられないものとなる。このことから、元来のサルコペニアの意味である筋肉量の減少と筋力の減退の 2 つの要因で説明する方がむしろサルコペニアと特徴づけるものであり、歩行速度を含めずともサルコペニアを明確に規定できるならば、そのほうが推奨されるべきとも考えられる。

Frailty と sarcopenia との関連については、葛谷¹⁴⁾による論点整理がなされている。すなわち、sarcopenia は、① frailty の中心的コンポーネントであり、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 項目中 2 項目を満たしてしまうこと、② 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こと、③ frailty の原因に一元的なメカニズムを求めること自体が無理であり、むしろ sarcopenia を含んだ加齢現象を背景とした多臓器の機能低下、代謝の低下、ホメオスタシスの低下によるものとしてとらえるべきである、という指摘である。さらに、葛谷は sarcopenia は加齢に伴う過度な骨格筋量の減少を定義しており、本症はどちらかといえば研究に主観をおいた考えが基盤となっている。一

各国で定義する60または65歳以上高齢者



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し, それを予防することを主観とするコンセプトが背景にあり, どちらかといえば臨床的な概念であるとしている。

最近, 日本だけでなく, アジアの高齢化を背景として同地域全体でもサルコペニアに対する関心が高まっており, ヨーロッパ同様, アジアにおける本症の専門家によるワーキンググループが構成され(Asian Working Group for Sarcopenia: AWGS), EWGSOPを参照としてアジアにおけるサルコペニアの診断アルゴリズムなどが議論されている。その結果, 図3に示されるような診断アルゴリズムが提唱されるに至っている¹⁵⁾。

わが国における地域研究から

わが国においてもサルコペニアの概念と診断基準について多くの議論がなされてきたが, 実際の比較的大規模な地域高齢者を対象とした実証研究は少ない。著者らは, 愛知県大府市の65歳以上の地域在宅高齢者5,104名の虚弱, 軽度認知障害, サルコペニアに関するコホート研究(OSHPE)のなかで, データ欠損のない4,811名(オリジナルコホートの94.3%, 男2,343名, 女2,468名)について異なる2つの診断アルゴリズムを用いたサルコ

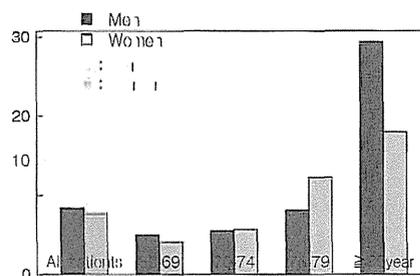
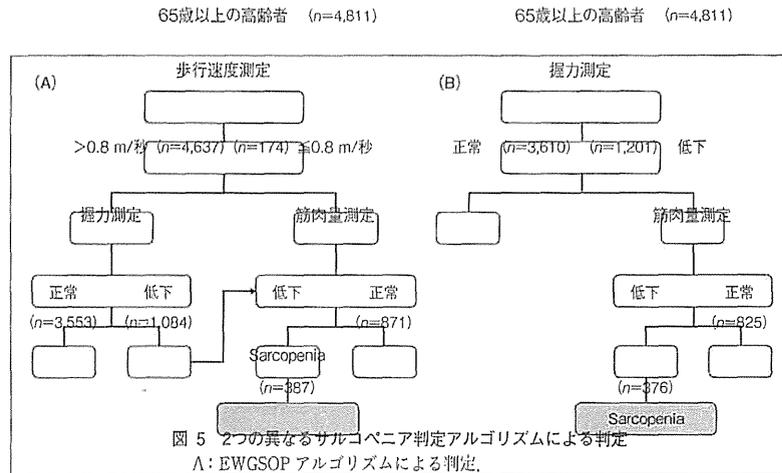


図4 性・年齢階級ごとのサルコペニアの有病率(%)

ペニアの有病率, あるいは両者の一致率などについて比較検討を行い, サルコペニアの概念と診断にかかわる歩行速度の有無に関して興味ある知見を得たので報告する^{16,17)}。

本研究の対象者はサルコペニア診断関連変数として, とくに筋力(握力), 筋肉量(SMI=ASM/身長²), および歩行速度を測定した。わが国には握力およびSMIに関するcut-off値設定のための標準値データがないため, まず対象者集団でcut-off値を設定し, それ以上の群を健常群(Normative Population)と規定した。つぎに, 歩行速度に関してはEWGSOPの提言するcut-off値(0.8 m/秒)は, すくなくとも地域在宅高齢者においては



現実にはきわめて低い値であり、実際わが国の地域で自立して暮らしている在宅高齢者にあてはめた場合の出現率はほぼ0%に等しいことが明らかとなっている。そのため実際の適用に当たっては地域や対象者の特性に応じた固有の cut-off 値を設定する必要があると考えられ、今回の研究対象である OSHPE の集団に対しては歩行速度の cut-off 値は 1.0 m/秒を設定した。

サルコペニアの判定に関しては、①EWGSOP アルゴリズムと②筋力(握力)および筋量(SMI)のみを用いた筋力・筋量アルゴリズム(OSHPE アルゴリズム)の2つのアルゴリズムを用いている。

その結果、今回の分析対象となった4,811名の高齢者においてEWGSOPアルゴリズムでは360名(7.5%)がサルコペニアと判定された。性別の出現率では男性では8.2%、女性では6.8%と算出され、有意な性差は認められなかった。つぎに、各年齢階級における出現率は図4に示すように加齢とともに出現率は高くなり、80歳以上ではもっとも高い値を示していた。

筋力・筋量のみを用いた OSHPE アルゴリズムとの比較を図5に示す。OSHPE アルゴリズムでは353名がサルコペニアと判断され、2つのアルゴリズムによるサルコペニアの出現率はほぼ等しかった(7.5% vs. 7.3%)。しかもサルコペニアと診

断された者は両者の差分である7名(0.15%)を除き、すべて同一の対象者となっていた。この7名すべてはEWGSOPアルゴリズムではサルコペニアと判断されるが、OSHPEアルゴリズムではサルコペニアと判断されていなかった。逆にいうとOSHPEアルゴリズムで判断されたサルコペニア高齢者はすべて、EWGSOPアルゴリズムで判断された者に含まれていることになる。以上の分析、すなわち両者の差異がわずかに0.15%程度であることを考慮すれば、サルコペニアの診断ではかならずしも歩行速度の測定が必須ではなく、元来の定義である筋力・筋量のみ測定からもほぼ同じ結果を得ることのできる可能性を示唆している。

さらに本研究の重要な点は、“frailty”と“sarcopenia”の概念を歩行速度、すなわち生活機能の指標の有無によって操作的に区別できることを示している点であるといえ、今後もより大きな集団データにおける操作的定義による明確な sarcopenia の概念整理と診断基準の構築が望まれる。

文献

- 1) Baumgartner, R.N.: Body composition in healthy aging. *Ann. NY Acad. Sci. USA*, **904**: 437-448, 2000.
- 2) Gallagher, D. et al.: Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J. Appl.*

- Physiol.*, **83**(1) : 229-239, 1997.
- 3) Baumgartner, R. N. et al. : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico, *Am. J. Epidemiol.*, **147**(8) : 755-763, 1998.
 - 4) Morley, J. E. et al. : Sarcopenia. *J. Lab. Clin. Med.*, **137**(4) : 231-243, 2001.
 - 5) Janssen, I. et al. : Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **50**(5) : 889-896, 2002.
 - 6) Janssen, I. : Influence of sarcopenia on the development of physical disability : the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **54**(1) : 56-62, 2006.
 - 7) Iannuzzi-Sucich, M. et al. : Prevalence of Sarcopenia and a predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **57** : M772-M777, 2002.
 - 8) Visser, M. et al. : Low vitamin D and high parathyroid hormone level as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (Sarcopenia). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88** : 5766-5772, 2003.
 - 9) Sanada, K. et al. : A cross-sectional study of Sarcopenia in Japanese men and women : reference values and association with cardiovascular risk factors. *Eur. J. Appl. Physiol.*, **110** : 57-65, 2010.
 - 10) Cruz-Jentoft, A. J. et al. : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*, **39**(4) : 412-423, 2010.
 - 11) Studenski, S. et al. : Gait speed and survival in older adults. *JAMA*, **305** : 50-58, 2011.
 - 12) Pcccl, N. M. et al. : Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings : a systematic review. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **68** : 39-46, 2013.
 - 13) Fried, L. P. et al. : Frailty in older adults : evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **56**(3) : M146-M156, 2001.
 - 14) 葛谷雅文 : 老年医学における Sarcopenia and Frailty の重要性. *日本老年医学会雑誌*, **46** : 279-285, 2009.
 - 15) Liu, L. K. et al. : Sarcopenia in Asia : Consensus Report of the Asian Working Group of Sarcopenia, 2014. (In submission)
 - 16) Yoshida, D. et al. : The prevalence of Sarcopenia determined using two different algorithms. *Geriatr. Gerontol. Int.*, 2014. (in press)
 - 17) Shimada, H. et al. : Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people. *JAMDA*, **14** : 518-524, 2013.

* * *



フレイルと老年症候群

神崎 恒一 *Kozaki, Koichi*

フレイルの考え方

Frail (形容詞) もしくは Frailty (名詞) は適切な日本語訳がなく“虚弱”と訳されることがあるが、語義が異なるため、最近カタカナ表記の“フレイル”という言葉を使うようになってきている。フレイルは多くの高齢者がかかえる課題であり、その病態、成因、対策は世界的に注目されている。にもかかわらず、定義は定まっていない。フレイルにはいくつかの考え方があり、複数の生体機能(身体能力、移動能力、筋力、バランス能力、持久力、栄養、日常生活の活動性、認知機能、気分(うつなど))に障害が起きた結果生じる状態¹⁾、加齢にともなう恒常性保持能の低下や肉体的・精神的負荷(ストレス)に対する受容力の低下により生理的機能の障害を起こしやすい状態²⁾、などが基本的な考え方となっている。

フレイルな高齢者の特徴

加齢とともに各臓器や器官の機能は低下する(表1)。したがって、認知機能障害、骨粗鬆症、変形性脊椎症、変形性関節症、COPD、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、食道裂孔ヘルニア、GERD、浮腫、排尿障害、視力障害、難聴などさまざまな慢性疾患(持

表1 加齢にともなう各種臓器・器官の機能低下ならびに疾患の発生

| | |
|---------------|--|
| 1. 精神・神経・感覚器系 | 知的機能の変化: 記憶力の低下(もの忘れ), うつ →認知症, うつ, 意欲低下, 視力, 聴力, 平衡覚の低下 |
| 2. 骨, 運動器 | 筋力, 運動能(瞬発力, 持久力, 反射能)の低下, 骨量の減少, 脊椎, 関節の変形 →骨粗鬆症, 変形性脊椎症, 変形性関節症 |
| 3. 呼吸器系 | 拘束性変化 閉塞性変化 → COPD 肺炎の増加 |
| 4. 循環器系 | 心機能の低下(心肥大, 弁膜症, 不整脈→心不全) 高血圧, 低血圧(自律神経系の異常: 起立時, 食後, 排尿後) |
| 5. 消化器系 | 嚥下機能の低下→誤嚥 横隔膜食道靭帯の強度低下→食道裂孔ヘルニア, 逆流性食道炎 |
| 6. 腎・泌尿器系 | 糸球体濾過量(GFR)の低下 尿濃縮能, 希釈能の低下→浮腫(浮腫), 脱水 尿失禁(切迫性, 溢流性, 腹圧性など) |
| 7. 内分泌・代謝系 | 性腺機能の低下 糖代謝, 脂質代謝の低下→糖尿病, 脂質異常症の増加 |
| 8. 免疫系 | 細胞性免疫の低下 |

病)をもつことになり、複数の医療機関を受診するケースが多い(表2-2)。そのような臓器機能の低下があっても、肉体的・精神的負荷(ストレス)の少ない日常生活では問題が生じることはない。しかしながら、いったん入院が必要となるような重病が発生すると、ホメオスタシス機構の破綻のため、一気にいろいろな疾患を併発する(表2-3)。たとえば、入院初日にせん妄を起こしたり(表2-4)、脱水や腎機能の低下を背景に薬物有害事象が発生しやすい(表2-5,6)。また、入院中、免疫、栄養状態が低下しやすいため(表2-7)、感染性疾患を合併しやすく入院が長期化しやすい。入院が長くなると、認知機能やADLが低下し、退院が困難になる。そして、入院前は自宅で生活していても、医療や介護の必要状況によって自宅への退院ができなくなるケースが生じる(表2-8)。これらはいずれもフレイルを背景として起こる事象である。入院を契機としてADLが低

下することは過去の報告で示されており(図1)³⁾、この図のなかで①、④、⑤は急性疾患を契機にADLが低下した例を示している。

一方、高齢者が要介護にいたる原因をみた場合、比較的若い年代では脳血管疾患が原因として多いが、高齢になるほど転倒・骨折、認知症、衰弱の占める割合が大きくなっていることがわかる(図2)。いずれも背景にあるのはフレイルである。“衰弱”が具体的に示す病態はよくわからないが、おそらく特定

表2 フレイルな高齢者の特徴

- 1) 各種臓器・器官の機能が低下している
- 2) 多病である(複数の慢性疾患を有する)
- 3) 急性期に合併症が出現しやすい
- 4) 精神・神経症状が出やすい
- 5) 体液バランスが崩れやすい
- 6) 薬物有害事象が生じやすい
- 7) 免疫、栄養状態が低下しやすい
- 8) 療養状況の影響を受けやすい
- 9) ADLが低下しやすく、要介護状態に陥りやすい
- 10) 日常生活を阻害する心身の要因(老年症候群)が多い

(大内尉義ほか編：新老年学第3版より、一部改変)

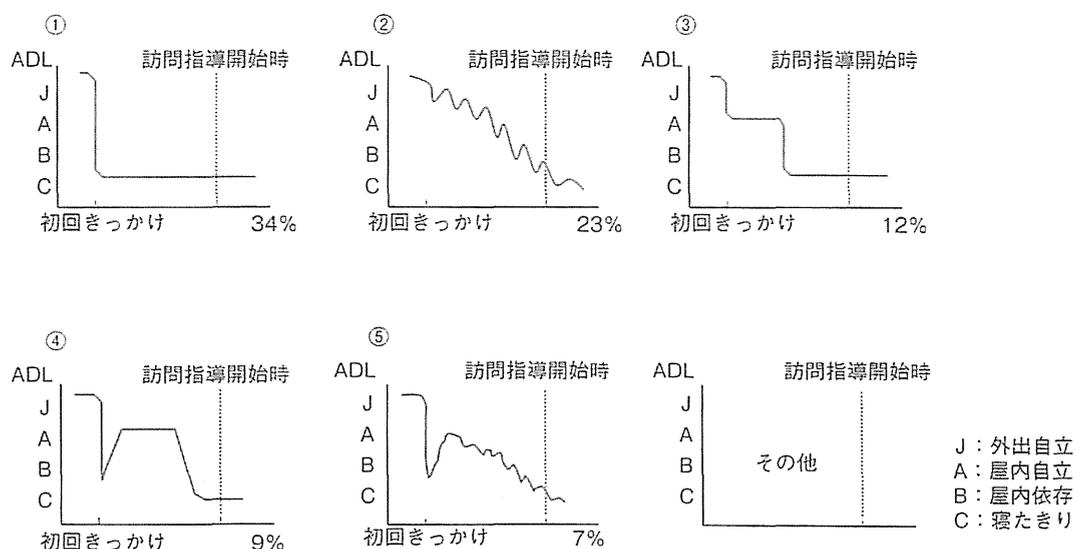


図1 東京都1,192人のADL低下過程
(文献3より)

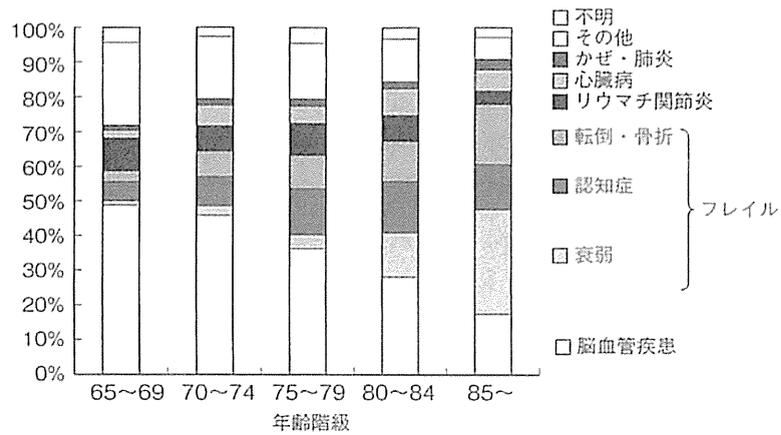


図2 要介護にいたる原因 (平成10年厚労省国民生活基礎調査の概況より作図)

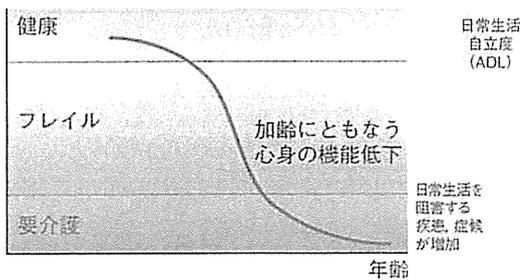


図3 加齢にともなうフレイルの進行と老年症候群の発生, ADLの低下

疾患によるものでなく、複数の要因がかかって次第に要介護状態にいたる状態(フレイルそのものと考えられる)をさすと思われる。

フレイルの評価方法

フレイルの評価はさまざまある。背景に存在するのは表1にある諸臓器の機能低下であり、結果として前記のとおりADLが低下し、要介護状態にいたる(図3)。したがって、フレイルを評価するうえでADLの評価や要介護状態の有無を知ることは重要である。

表3 ADLの評価方法

| 手段的ADL | 基本的ADL |
|-----------|----------|
| 電話の使用 | ベッドからの移動 |
| 買物 | 歩行 |
| 食事の準備 | 整容 |
| 家事 | 更衣 |
| 洗濯 | トイレ動作 |
| 乗り物を使った移動 | 排尿 |
| 服薬管理 | 排便 |
| 金銭管理 | 食事 |
| | 階段昇降 |
| | 入浴 |

(Lawton MP et al. Gerontologist 1969 ; 9 : 168-179 より)

(Mahoney FI et al. Functional evaluation : The Barthel Index. Md State Med J 1965 ; 14 : 61-65 より)



ADLの評価

ADLの評価として、世界的にLawton & Brodyの手段的ADL⁴⁾とBarthelの基本的ADL⁵⁾が広く用いられる(表3)。手段的ADLは電話の使用、買い物、食事の準備、家事、洗濯、乗り物を使った移動、服薬管理、金銭管理の8項目を評価し、おおまかには独居機能をみるものである。一方、基本的ADLは屋内での移動、排泄、着衣、整容、食事の摂取、入浴など屋内生活の自立度を評

価する。国内で使用されている、介護保険の主治医意見書で記載する障害高齢者の日常生活自立度 (JABC) と認知症高齢者の日常生活自立度 (I~M) も ADL の評価尺度である。

Frailty Index

Rockwood らが提唱した Frailty Index⁶⁾ は、評価項目が 70 項目におよび、大きく分けると手段的 ADL、運動機能とサルコペニア、認知機能、神経徴候、心肺機能などの領域からなる。Frailty Index は評価項目が多く、臨床現場で使用するのにはなかなかむずかしい。

Edmonton Frailty Scale

Rolfson らの提唱した Edmonton Frailty Scale (EFS)⁷⁾ もフレイルの評価尺度である。これは 9 項目からなり臨床現場では使用しやすいものとなっている。EFS の質問項目は時計描画による認知機能テスト、一般的な健康状態、機能的自立 (手段的 ADL)、生活支援への期待、薬の服用、栄養、抑うつ状態、失禁の有無、機能的動作 (Timed Up & Go テスト) からなり、スコアをつけ 17 点満点で評価する。Rolfson らが報告した外来患者の平均値と杏林大学病院もの忘れセンター通院患者の平均値はいずれも 6.2 点であり、Rolfson らの入院患者と当院の入院患者の平均点も 9.9 点と同一であった。したがって、これらは国を問わず一つの基準になると考えられる。

Fried のフレイルの定義

Fried の定義は、フレイル評価の基本として位置づけられている⁸⁾。本定義では①体重減少、②著しい疲労感の自覚、③筋力の低下、④歩行速度の低下、⑤活動レベルの低下の 5 項目のうち 3 つ以上当てはまる場合、フレイルと判定する。最近、わが国で島田らは 5,014 人の地域在住高齢者を対象としてこ

の基準を用いてフレイルの実態調査を行い、11.3% がフレイルであることを報告した⁹⁾。

介護予防基本チェックリスト

わが国では介護予防のための基本チェックリストがフレイルの評価票に相当する (図 4)。25 項目の質問事項のなかに手段的 ADL、運動器・転倒、栄養状態・口腔機能、閉じこもり、認知機能、うつ の 6 つの領域が含まれている。これに基づいて特定高齢者 (フレイルな高齢者に相当する) が選定され、介護予防プログラムが提供される。遠又ら¹⁰⁾ と浜崎ら¹¹⁾ は基本チェックリストが要介護の発生予測に有用 (信頼性、妥当性を検証) であることを報告している。ちなみに、浜崎らの報告では、2 年間で非フレイルな高齢者での要介護認定発生率が 2.4% であったのに対して、フレイルな高齢者での要介護認定発生率は 13.1% と高率であったと報告している。

以上、フレイルは国内外でさまざまな評価方法があり、優劣はわからない。ただ、加齢とともに心身の機能が低下する結果、健康な状態からフレイルな状態に移行し、やがて日常生活の活動度 (activity of daily living ; ADL) が低下し、要介護状態にいたる (図 3) と考えられる。その過程には個人差があり、ADL の低下をアウトカムとすれば図 1 のような経過で落ちていくと考えられる。その過程で、次に述べる老年症候群が増加していく。

フレイルと老年症候群

表 2-10 に示す老年症候群もまたフレイルを背景としてみられる高齢者の特徴である。老年症候群とは「原因はさまざまであるが、放置すると QOL や ADL を阻害する、高齢



| No. | 質問項目 | 回答 (いずれかに○をお付けください) | |
|-----|------------------------------------|------------------------|--------|
| 1 | バスや電車で1人で外出していますか | 0. はい | 1. いいえ |
| 2 | 日用品の買い物をしていますか | 0. はい | 1. いいえ |
| 3 | 預貯金の出し入れをしていますか | 0. はい | 1. いいえ |
| 4 | 友人の家を訪ねていますか | 0. はい | 1. いいえ |
| 5 | 家族や友人の相談にのっていますか | 0. はい | 1. いいえ |
| 6 | 階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか | 0. はい | 1. いいえ |
| 7 | 椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか | 0. はい | 1. いいえ |
| 8 | 15分位続けて歩いていますか | 0. はい | 1. いいえ |
| 9 | この1年間に転んだことがありますか | 1. はい | 0. いいえ |
| 10 | 転倒に対する不安は大きいですか | 1. はい | 0. いいえ |
| 11 | 6ヵ月間で2～3kg以上の体重減少がありましたか | 1. はい | 0. いいえ |
| 12 | 身長 cm 体重 kg (BMI =) (注) | | |
| 13 | 半年前に比べて回いものが食べにくくなりましたか | 1. はい | 0. いいえ |
| 14 | お茶や汁物などでむせることがありますか | 1. はい | 0. いいえ |
| 15 | 口の渇きが気になりますか | 1. はい | 0. いいえ |
| 16 | 週に1回以上は外出していますか | 0. はい | 1. いいえ |
| 17 | 昨年と比べて外出の回数が減っていますか | 1. はい | 0. いいえ |
| 18 | 周りの人から「いつも同じことを聞く」などの物忘れがあるとされますか | 1. はい | 0. いいえ |
| 19 | 自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか | 0. はい | 1. いいえ |
| 20 | 今日が何月何日かわからない時がありますか | 1. はい | 0. いいえ |
| 21 | (ここ2週間) 毎日の生活に充実感がない | 1. はい | 0. いいえ |
| 22 | (ここ2週間) これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった | 1. はい | 0. いいえ |
| 23 | (ここ2週間) 以前は楽にできていたことが今ではおっくうに感じられる | 1. はい | 0. いいえ |
| 24 | (ここ2週間) 自分が役に立つ人間だと思えない | 1. はい | 0. いいえ |
| 25 | (ここ2週間) わけもなく疲れたような感じがする | 1. はい | 0. いいえ |

1 から 20 までの項目のうち 10 項目以上に該当する者

3/5 以上なら「運動器の機能向上」プログラムへ

"はい"で、かつ BMI < 18.5、または血清 Alb < 3.8g/dl なら「栄養改善」プログラムへ

2/3 以上、または口腔内の衛生に問題がみられる場合、もしくは反復唾液嚥下テストで 30 秒間に 2 回以下の場合「口腔機能向上」プログラムへ

「閉じこもり予防・支援」プログラムへ

1/3 以上なら「認知症予防・支援」プログラムへ

2/5 以上なら「うつ予防・支援」プログラムへ

(注) BMI = 体重 (kg) ÷ 身長 (m) ÷ 身長 (m) が 18.5 未満の場合に該当とする。

図 4 基本チェックリスト

者に頻度高くみられる一連の症状・徴候」をさす(図5)。歩行障害・転倒を例にとれば、筋力、バランス能力、視力、関節の状態、骨量、認知機能、気分(うつ)、呼吸機能、循環機能など各機能の低下(表1に示す状態)が複合的にかかわって起こる障害である。したがって、老年症候群は原因を特定することがむずかしく、薬物治療につながらないため、多くの場合「歳のせいだから仕方がない」と片づけられる。しかしながら、患者は日常生活に支障があるため次第にQOLやADLが低下する。薬物治療ができないとしても看

護や介護を中心とするケアは重要である。同じく歩行障害・転倒を例とすれば、骨粗鬆症や関節局部注射などの薬物治療よりもむしろ転倒予防体操に参加するほうが効果があることが多い。

図5では老年症候群として15項目をあげたが、症状・徴候に関して厳密な定義はない。老年症候群をフレイルの表現型としてとらえることもできる。15項目のなかで摂食嚥下障害・体重減少(消化機能)、歩行障害・転倒(運動機能)、うつ・認知機能障害(脳機能)、頻尿・尿失禁(排尿機能)はとくに重要である。

慢性期ケアにおける 老年症候群の意味

加齢にともなって高齢者一人あたりの老年症候群保有数は増加し、85歳では平均8個以上の老年症候群が認められる(図6, 自験データ)。また、療養病床入院患者の1年後

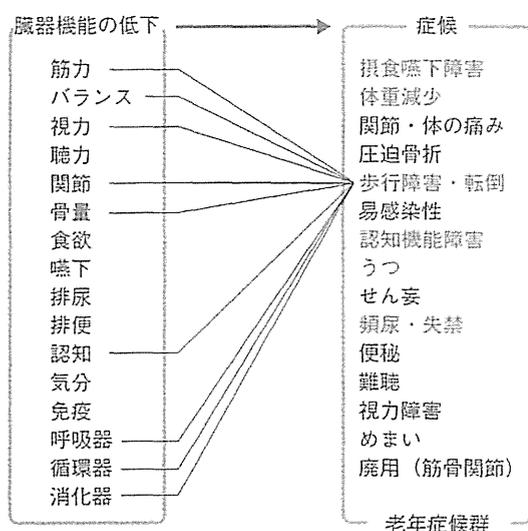


図5 老年症候群

原因が複数かわるため、それを特定し治療することは困難であるが、放置すると高齢者のQOL, ADLを阻害する症候。介護・ケアが重要となる。

の予後を老年症候群の保有数からみた場合、在宅復帰例に比べて、転院転所した症例では老年症候群の保有数が多く(図7, 自験データ)、とくに介護老人保健施設や介護度の高い療養病床への転床例は在宅復帰例の2倍近かった。すなわち、老年症候群をたくさん保有することは在宅復帰阻害要因であると考えられる。これを裏づけるデータとして、基本的ADL (Barthel index) と老年症候群との関係を見てみると、基本的ADLの低下にともなって老年症候群の保有数は増加し、寝たきりに近い症例では、自立者の約2倍の老年症候群を有することがわかる(図8)。

このように、フレイルの進行にともなって老年症候群の保有数は増加し、ADLは低下する(図3)。

おわりに

本稿では、フレイルを背景とする高齢者の多病、老年症候群のもつ意味について解説した。高齢者は疾患の評価だけでなく、ADLや老年症候群、日常生活の状態を知ることが重要である。これらは慢性疾患患者の外来診療を行ううえでも必要であるが、急性疾患で

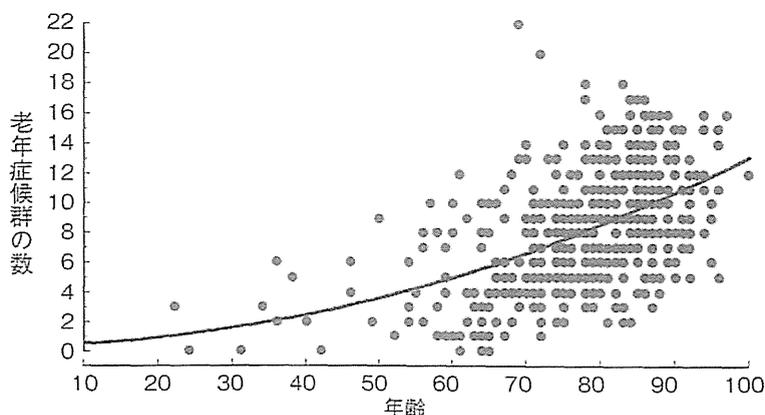


図6 加齢にともなう老年症候群の増加

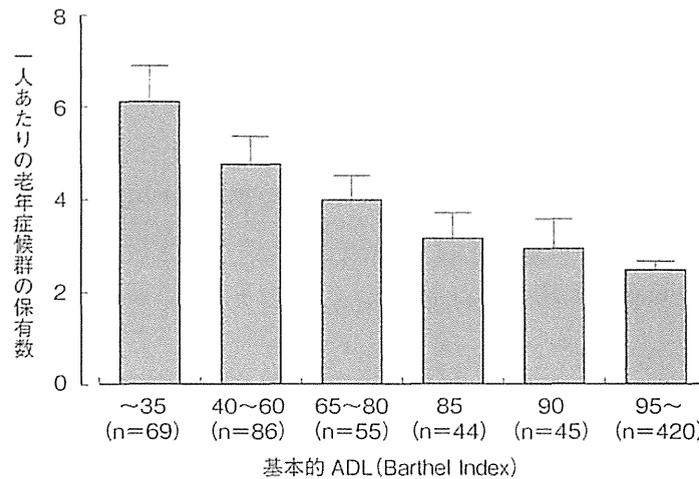


図7 基本的 ADL と老年症候群の保有数

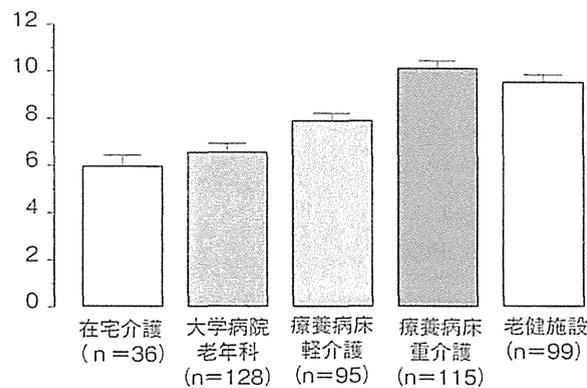


図8 施設別の老年症候群の数

入院後、落ち着きつつある時期に行う退院支援でも重要である。上記の多くの情報を入手するのは医師だけの力では困難である。看護師、療法士、栄養士、薬剤師、医療ソーシャルワーカーなど複数の職種が連携し、情報を入手、共有し、これを医療・看護・介護のプランにつなげることが大切である。多職種連携は、フレイルな高齢者を在宅で管理するうえで重要である。

参考文献

1) 葛谷雅文. 老年医学における Sarcopenia & Frailty

の重要性. 日老医誌 2009 ; 46 : 279-285.

2) 犬塚 貴. 老化による身体的な変化. Modern Physician 2009 ; 29 : 1379-1381.
 3) 東京都衛生局. 高齢者が寝たきり状態になる要因調査報告書一平成 8 年度. 東京都衛生局健康推進部高齢保健課.
 4) Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people : self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969 ; 9 : 179-186.
 5) Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation : the Barthel Index. Md State Med J 1965 ; 14 : 61-65.
 6) Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007 ; 62 : 738-743.
 7) Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al.