

## フレイルとは：発症メカニズムと予防法について

公益社団法人地域医療振興協会ヘルスプロモーション研究センター 野藤 悠  
 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター研究所 清野 諭, 横山友里

### はじめに

フレイルとは、「frailty」の日本語訳であり、高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転帰に陥りやすい状態のことである<sup>1)</sup>。このフレイルという概念は、適切な介入・支援により再び健常な状態に戻るといふ可逆性があることから、介護予防の観点からその重要性が注目されている。

本連載では、2回シリーズでフレイルに関する知見を紹介しており、初回<sup>2)</sup>はフレイルの概念や評価法について概説した。本稿では、フレイルの発症メカニズムを概説し、予防法に関する最新の知見を紹介する。なお、フレイルは身体的問題のみならず精神心理的問題や社会的問題も包含する概念であるが、精神心理的フレ

イルや社会的フレイルについては概念が十分に確立されていないため、本稿では身体的フレイルについて述べる。

### フレイルの発症メカニズム

#### 1. 発症メカニズム

フレイルの発症メカニズムは完全には解明されていないが、次のようなモデル<sup>3)</sup>が提唱されている(図1)。すなわち、加齢や生活習慣、環境や遺伝の影響により、慢性炎症や内分泌異常が引き起こされる。こうした状態は慢性疾患を引き起こすと同時に、中枢神経系や自律神経系、免疫系、代謝系などの生理機能を低下させ、代償機構が働きにくい、脆弱性が亢進した内的環境がつくられる。そうした内的環境は、サルコペニアや栄養状態の低下などの生理機能障害を

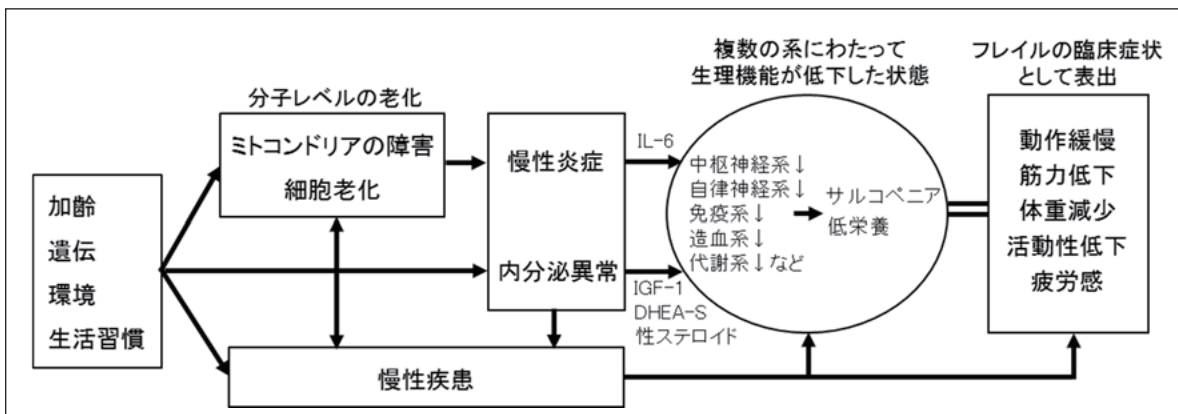


図1 フレイルの発症メカニズム(概念図)

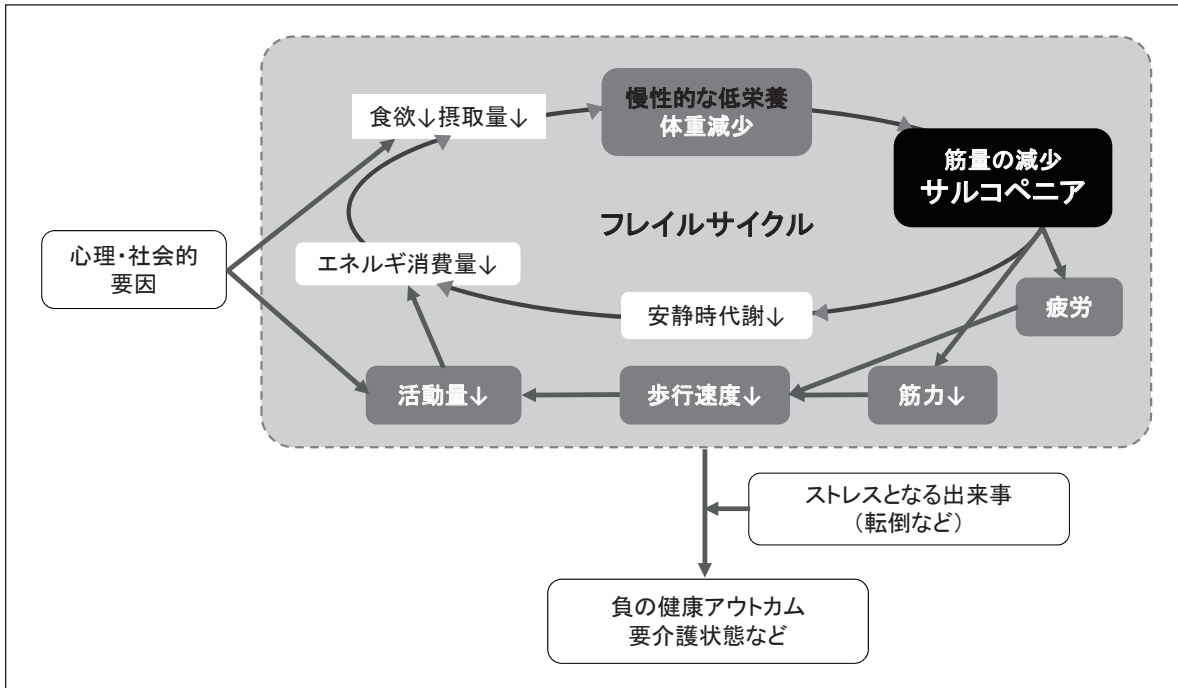


図2 フレイルサイクル(文献4)より引用

招き、動作緩慢、筋力低下、体重減少、活動性低下、疲労感というフレイルの症候として現れるようになる。なお、Friedらは、これら5つのフレイルの症候のうち3つに該当する場合をフレイルと操作的に定義している<sup>4)</sup>。

## 2. 進行のメカニズム

Friedらは、フレイルの症候は相互に関連し合い、悪循環を形成しながら悪化していく、「フレイルサイクル」<sup>4)</sup>という仮説を提唱している(図2)。その中で中核をなすのが、筋肉量や筋機能の低下、すなわち、サルコペニアである。

サルコペニアを出発点とすると、フレイルサイクルは次のように説明される。まず、筋肉量が減少することで、筋力が低下し、歩行機能が低下する。すると外出するのが億劫になり(心理的な問題があるとよけいに)活動量が低下する。サルコペニアによる安静時代謝の低下も加わり、エネルギー消費量が減少する。すると、内分泌系の異常や、独居、抑うつなどの心理・社会的問題の影響で食欲が出ないこととあいまって食事量が減り、慢性的な低栄養状態になる。するとさらにサルコペニアが加速する。

このように、身体的問題と心理的、社会的問

題が複雑に絡み合い、悪循環を形勢しながらフレイルが進行し、些細なストレスをきっかけに要介護状態に至ると考えられている。

## ライフステージごとのフレイルの予防の考え方

フレイルの発症メカニズムをもとにフレイルの予防法を考えると、ライフステージごとに図3に示すような予防の戦略が立てられる。すなわち、成人期では、フレイルのリスクを高める慢性炎症や、高血圧や糖尿病などの慢性疾患を予防することがフレイルそのものの予防につながると考えられる。

高齢期に入り生理機能が低下し始めた段階では、サルコペニアや低栄養状態に陥りやすいため、それらを予防してフレイルサイクルに陥らないようにすることがフレイルの先送りにつながると考えられる。さらに、フレイルの症候が出始めた段階では、フレイルサイクルを断ち切ることで、フレイルの改善や重症化を予防したり、転倒や入院、要介護状態などの負の健康アウトカムを予防したりすることが可能になると考えられる。

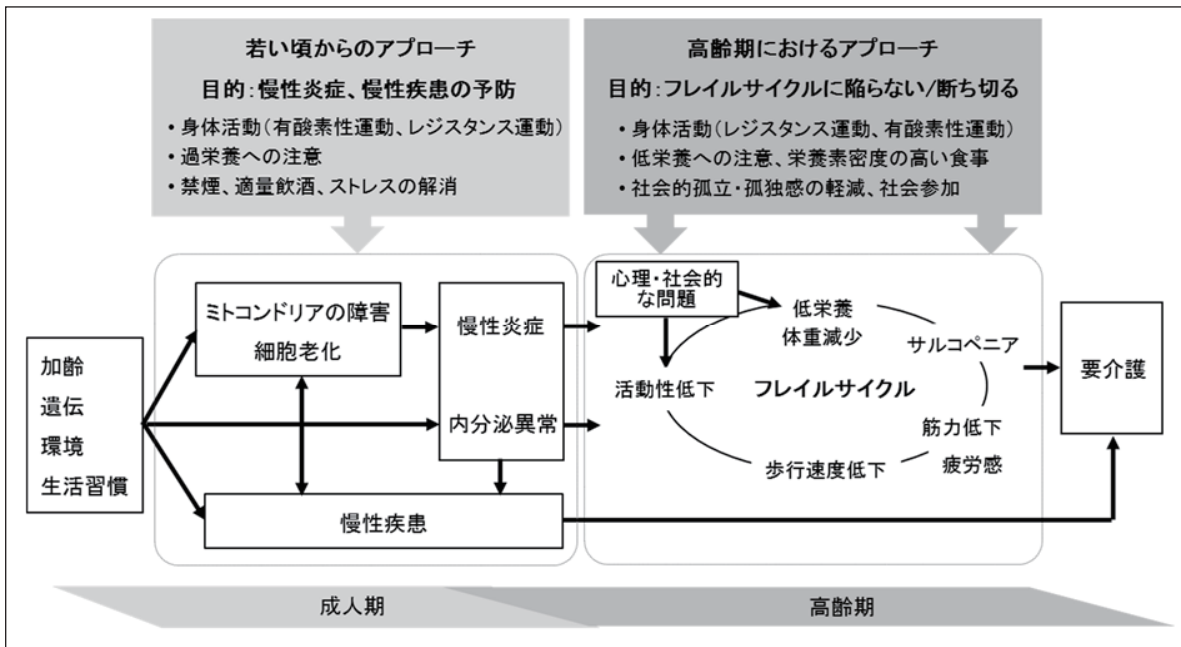


図3 ライフステージごとのフレイルの予防の考え方

フレイルサイクルをもとに考えると、運動、栄養、社会面からのアプローチがフレイルの予防やその重症化予防に有効と考えられる。次のセクションでは、高齢期におけるフレイル予防または重症化予防に焦点をあて、運動、栄養、社会面からの介入効果に関するエビデンスを紹介する。

## 高齢期における フレイルの予防的アプローチ

### 1. 運動面からのアプローチ

#### (1) 運動介入の効果

Friedらが定義するフレイルの構成要素である筋力や歩行能力の向上や改善に、運動介入が効果的であるとの報告が多くなされている。

フレイル予防という観点では、Cochraneレビュー<sup>5)</sup>で、健常な高齢者を対象にレジスタンス運動の効果を検証した121のランダム比較試験(Randomized Control Trial; RCT)を統合して分析した結果、筋力の向上に高い効果が、歩行速度の改善には中等度の効果が認められており、レジスタンス運動は高齢者の身体機能を改善する上で効果的な介入方法であると結論付けられている。

一方、フレイルの重症化予防という観点でも、フレイルな高齢者に対する運動の効果に関するシステマティックレビュー<sup>6)~8)</sup>やメタアナリシス<sup>9),10)</sup>が複数報告されており、いずれにおいても身体機能を高める効果が認められている。例えば、地域在住のフレイルな高齢者を対象とした19のRCTのメタアナリシス<sup>10)</sup>では、運動介入(多くはレジスタンス運動)が歩行速度などの身体機能向上に有効であったことが報告されている。

#### (2) 効果的な運動の様式

運動は、フレイルの改善・重症化予防において、現時点で最も有力と考えられている介入方法である。では、どのような運動様式がより効果的なのだろうか。以下に、運動生理学研究による最近の知見を紹介する。

##### ① 運動の種類

運動の種類については、レジスタンス運動を中心に、有酸素性運動やバランス運動などを組み合わせた複合的な運動が効果的であると考えられている。

フレイルの要因として重要視されている筋肉量の減少は、筋肉を構成する筋タンパク質の分

解量が合成量を上回ることで引き起こされる。筋肉量が減少する原因はさまざまであるが、その一つに慢性炎症の関与が指摘されており、慢性炎症によって生成される炎症性サイトカインが筋タンパク質の分解経路を活性化すると考えられている<sup>11)</sup>。

レジスタンス運動は、筋タンパク質の合成を促す経路を活性化して筋タンパク質合成を促進することや、慢性炎症を軽減することで、フレイル予防のターゲットである筋肉量や筋機能低下に対して直接的に働きかける<sup>12)</sup>ことから、運動介入の中心に据えられている。

一方、有酸素性運動が内臓脂肪を減少させ、炎症性サイトカインの発生を抑制することは古くから知られているが<sup>13)</sup>、近年になり、炎症性サイトカインの生成を抑制することで、筋タンパク質の分解経路の活性化も抑制することが明らかになっている<sup>14)</sup>。興味深いことに、レジスタンス運動と有酸素性運動を併用した群とレジスタンス運動のみを実施した群を比較した研究では、併用群のほうがより炎症反応が減少したことが示されている<sup>15)</sup>。このような研究成果から、より効果を高めるには、レジスタンス運動とともに有酸素性運動を実施することが望ましいと考えられる。

## ②強度・頻度

効果的なレジスタンス運動の負荷については長く議論があった。高負荷(1RMの60%~)と低負荷(1RMの60%以下で反復回数を多くする)の効果を比較した最近のメタアナリシス<sup>16)</sup>では、最大筋力の向上に対しては高負荷のほうが低負荷より効果的であることが確認されている。一方、筋肥大に関してはいずれの負荷でも効果に差がないことが示されている。

効果的なレジスタンス運動の頻度については、メタアナリシス<sup>17)</sup>の結果、成人では週1~3回まで頻度が高いほど筋力に対する効果が高いことが示されているが、高齢者においては明確な差は認められていない。

高齢者に効果的な運動頻度、強度については、今後、さらなる検証が必要であるが、Lopezら<sup>18)</sup>

はフレイルな高齢者を対象に実施したRCTのうち、効果が認められた研究の傾向から、以下の運動様式を推奨している。

- ・レジスタンス運動を週1~6回
- ・1RM(1回のみ挙上できる最大の重量)の30~70%の負荷で6~15回の繰り返しを1~3セット実施

## 2. 栄養面からのアプローチ

### (1)栄養状態・食事摂取状況とフレイル

#### ①たんぱく質の摂取とフレイル

フレイル予防のターゲットは筋肉量や筋機能の維持であり、それらにはたんぱく質摂取量が関係していることから、たんぱく質の重要性が注目されている。

高齢者2,066名を3年間追跡した調査<sup>19)</sup>では、総エネルギー摂取量あたりのたんぱく質摂取量が最も多い群では最も少ない群と比べ、有意に除脂肪量の減少が少ないことが確認されている。また、複数のコホート研究<sup>20), 21)</sup>で、たんぱく質摂取量と筋力や身体機能との関連性が確認されている。さらに、高齢女性24,417名を3年間追跡した研究<sup>22)</sup>では、たんぱく質の摂取量が多いほど、フレイルの発症リスクが低かったことが報告されている。

これらの研究結果は、フレイル予防におけるたんぱく質摂取の重要性を示唆している。一方で、高齢者では、食後に誘導される筋タンパク質の合成作用が低下している(同化抵抗性がある)ことが知られている。したがって、骨格筋でタンパク質合成を誘導するには成人以上にアミノ酸の血中濃度を上げる必要があり、そのためには十分なたんぱく質の摂取が必要である。「日本人の食事摂取基準(2015年版)」<sup>23)</sup>では、高齢者におけるたんぱく質の推奨量を1.06g/kg体重/日としている。

一方、たんぱく質の1日の摂取配分について興味深い研究結果が報告されている。高齢者1,741名を3年間追跡した研究<sup>24)</sup>では、たんぱく質摂取量とは独立して、朝昼晩3食のたんぱく質摂取のばらつきが小さいほうが調査期間を通して筋力が高かったことが報告されている。同様の

関連性は筋肉量についても確認されている<sup>25)</sup>。フレイルな高齢者では、たんぱく質摂取量のばらつきが大きく、特に朝の摂取量が少ないことも報告されており<sup>26)</sup>、これらの研究結果は、たんぱく質を十分に摂取するだけでなく、朝昼晩の3食とも一定以上の量を摂取することが望ましいことを示唆している。

## ②ビタミンDの摂取とフレイル

ビタミンDは、カルシウム代謝や骨代謝に関連しており、骨粗鬆症との関連で以前より注目されてきた。近年になり、骨格筋の機能調整にも重要な役割を果たしていることが明らかになり<sup>27)</sup>、サルコペニアやフレイル予防においても注目されている。ビタミンDとフレイルとの関連性を縦断的に検討した研究は少ないが、高齢男性4,203名を平均5.3年追跡した研究<sup>28)</sup>では、血中25-ヒドロキシビタミンD濃度(体内のビタミンD量の指標となるビタミンDの代謝物の濃度)が低いほどフレイルの発症リスクが高いことが確認されている。

## ③食事の質とフレイル

従来の栄養疫学研究では、個々の栄養素・食品群に着目した研究がほとんどであったが、日常生活では「食事・料理」として各栄養素・食品群を組み合わせることで摂取していることから、現在では、「食事の質」としてそれらを総合的に捉えることが重要視されている。

海外の研究では、食事の質を評価する方法として地中海食スコアがよく用いられている。地中海食スコアの定義は複数あるが、Trichopoulouらが開発した地中海食スコアとは、野菜、豆類、果物とナッツ類、全粒穀物、魚、一価不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸の比については、平均以上摂取している場合に1点、肉、乳製品、アルコールについては、少なめに取る場合にプラス1点を加え、合計9点満点で評価する指標である。これまでに、地中海食スコアとフレイルとの関連についてメタアナリシスが行われており、地中海食スコアが高い者は低い者と比べて、フレイルのリスクが低かったことが報告されている<sup>29)</sup>。

一方、国内の研究では、食事の質を評価する指標として、食品摂取多様性スコアがよく用いられている。食品摂取多様性スコアとは、肉類、魚介類、卵類、牛乳、大豆製品、緑黄色野菜類、海藻類、果物、いも類、および油脂類の10食品群について、「ほぼ毎日食べる」場合に1点を加え、合計10点で評価する指標である。

筆者ら<sup>30)</sup>は、フレイルサイクルの中核として位置付けられているサルコペニアに着目し、高齢者935名を4年間追跡したデータから、食品摂取多様性スコアと筋肉量、身体機能との関連性を縦断的に検討した。その結果、1週間の食品摂取頻度から評価した食品摂取多様性スコアが高いほど、四肢骨格筋量や握力、通常歩行速度の低下リスクが低いことを確認している。食品摂取多様性スコアを構成する10食品群のうち、肉、魚、卵、牛乳、大豆製品は筋タンパク合成に関わるたんぱく質を、野菜、果物は酸化ストレスや炎症抑制に関わる抗酸化ビタミンを豊富に含んでおり、これらの栄養素の複合効果によって筋量や身体機能の低下が抑制されたのではないかと考えられる。

## (2)栄養介入の効果

フレイルの予防や改善を目的にした栄養面への介入研究は限られているが、数少ない研究の中で、フレイルな高齢者87名を対象にRCTを実施した結果、400kcal/日(たんぱく質25g、必須アミノ酸9.4gを含む)を3ヵ月間投与した群では身体機能の低下が抑制されたことが報告されている<sup>31)</sup>。

一方、サルコペニアや身体機能の改善を目的にした研究結果は複数報告されている。中でも、筋タンパク質の合成を促し、分解を抑制する働きがある必須アミノ酸のロイシンに関する研究は比較的多く行われている。Nicastroらのレビュー<sup>32)</sup>では、サルコペニアとロイシンに関する5つのRCTの結果から、ロイシンの補給は高齢者の骨格筋の萎縮を改善すると結論づけている。また、ビタミンDに関する研究も複数行われており、17のRCTを統合した結果から、ビタミンDのサプリメント(20~25 $\mu$ g/日)の筋力や

バランス能力に対する効果が確認されている<sup>33)</sup>。一方で、個々の研究では栄養介入の効果を認めていないものも多く、その背景には特定の栄養素の補給では不十分である可能性も指摘されている。

フレイル予防・重症化予防に対する栄養介入の効果についてはエビデンスが不足しているため今後更なる検証が必要である。現時点では、たんぱく質、ビタミンDをはじめ、酸化ビタミン、n3系脂肪酸などの微量栄養素をしっかりと確保できるような栄養素密度の高い食事がフレイル予防やその重症化予防につながるのではないかと考えられる。

### 3. 社会面からのアプローチ

#### (1) 社会的要因とフレイル

##### ① 社会的孤立や孤独感との関連性

人間関係や社会とのつながりが希薄であること(社会的孤立)が、早期死亡や要介護のリスクを高めることはよく知られている。一方、社会的要因とフレイルとの関連性を縦断的に検討した研究もわずかながら存在する。

例えば、Galeら<sup>34)</sup>は、高齢者2,817名を4年間追跡した結果、孤独感が強い高齢者では弱い高齢者と比べ、プレフレイルやフレイルのリスクが有意に高かったことを報告している。孤独感は、こうありたいという願望と現実のギャップの結果生まれるものであり、そうしたギャップが大きいほどフレイルのリスクが大きいことを示唆している。その背景には、社会的なつながりを求めているにもかかわらず満たされないストレスなどが影響しているのかもしれない。

では、どの程度の交流の乏しさが健康状態を損ねるのであろうか。この問いに対する答えが、AGES(Aichi Gerontological Evaluation Study, 愛知老年学的評価研究)から報告されている。斉藤ら<sup>35)</sup>は、高齢者12,085名を10年間追跡した結果、同居者以外との交流頻度が対面・非対面合わせて週1回未満になると、その後の要介護や認知症のリスクが高くなり、さらに月1回未満になると早期死亡のリスクも高まることを報告している。

##### ② 社会参加との関連性

社会的孤立や孤独感が健康障害を招くのに対し、社会参加は死亡、障害、身体機能や認知機能の低下、抑うつリスクを軽減することが知られている。例えば、東京都健康長寿医療センター研究所は、高齢者1,768名を対象に4年間にわたる縦断調査を実施し、社会参加の一つの形態である就労とその後の健康状態を検証した結果、退職した人では仕事を継続している人に比べ、メンタルヘルスや高次生活機能が悪化しやすいことを報告している<sup>36)</sup>。一方、フルタイム就業者とパートタイム就業者とでは、健康状態の変化に差は認められていない。

同研究所は、就労以外の社会参加の形態と健康状態との関連性も検証している。1,320名の高齢者を4年間追跡した結果、月1回以上ボランティア活動に参加している人では、生活機能が維持されやすいことを報告している<sup>37)</sup>。興味深いことに、月1回未満の参加では関連性が認められておらず、ボランティア活動が健康に影響を与えるには一定量以上の活動が必要であることが示唆されている。

AGESからは、高齢者13,310名を4年間追跡し、スポーツ、趣味、町内会、ボランティア、宗教、業界、政治、市民運動の8つのタイプの社会参加活動とその後の要介護認定との関連性を検証した結果、スポーツ、趣味、町内会活動の実施者では非実施者と比べ要介護の発生リスクが低かったことが報告されている<sup>38)</sup>。さらに、参加している活動の種類が多いほど、リスクが低かったことも示されている。

上記の研究成果は、フレイルに対する予防効果を直接的に示すものではないが、こうした研究成果から、東京都健康長寿医療センター研究所が作成した健康長寿新ガイドライン<sup>39)</sup>では、「1日1回以上は外出しよう。週1回以上は友人や知人などと交流しよう。そして、月1回以上は楽しさ・やりがいのある活動に参加しよう」という目標を掲げており、フレイル予防においてもこのような目標値が参考になる。

## (2) 社会的介入の効果

では、実際に社会面に介入することで、フレイルの予防・改善が図られるのか、筆者らが知り得る限りでは、社会面への介入を行い、フレイル予防やその重症化予防の効果を検証した研究成果はこれまでに報告されていないが、社会的孤立や孤独感の軽減を目的とした介入研究は複数行われている。

Dickensらのシステマティックレビュー<sup>40)</sup>では、16のRCTと16の準実験的研究から、高齢者における社会的孤立や孤独感の軽減に対する介入効果を検証している。その中で、さらなる検討は必要としつつも、効果を認めている介入方法の特徴から、「社会的活動やソーシャルサポートを提供する介入や参加型の介入が効果を得やすい」こと、「個人介入ではなく集団介入のほうがより効果を上げやすい」こと、「介入する対象を社会的孤立や孤独感を抱えた方々に限定するよりも特定しないほうが効果を得やすい」ことが指摘されている。

愛知県武豊町では、高齢者が集い、楽しみ、交流ができる「憩いのサロン」を開設し、社会的関係性を強めるという社会環境への介入が行われている<sup>41)</sup>。高齢者が徒歩で参加できるよう多拠点整備され、自治体が支援を行いながら、ボランティアが運営を行っている。こうした取り組みは、Dickensらが指摘するポイントを取り入れたものであり、取り組み開始後5年間で、サロン参加者では非参加者に比べ要介護認定の発生リスクが半減したことが報告されている<sup>42)</sup>。現時点では、フレイルを予防するための社会面からの具体的なアプローチ方法やその効果については明確にはなっていないが、こうした先行事例は参考になる。

## 4. 複合的なアプローチ

フレイルはさまざまな要因が複雑に絡み合っており、進行するため、単一の要素に働きかけるより、さまざまな要素に同時に働きかけるほうがより効果的と考えられる。実際に、健康な成人や高齢者を対象に実施した22のRCTを統合したメタアナリシス<sup>43)</sup>の結果から、高齢者においても成

人と同様に、レジスタンス運動にたんぱく質補給を組み合わせることで、筋肉量や筋力向上に対する効果が高まることが報告されている。

プレフレイルまたはフレイルな高齢者に対する複合的な介入効果も検証されており、Dedeyneらのシステマティックレビュー<sup>44)</sup>では、12のRCTの結果から、単一の介入プログラムに比べ複合的な介入プログラムのほうがフレイルの改善が大きいことを結論付けている。このレビューで採用された研究で用いられた複合プログラムの多くは、運動と栄養介入を併用したものであるが、運動と栄養介入にホルモン療法を併用したものや、心理療法あるいは認知療法を加えたものもある。

筆者ら<sup>45), 46)</sup>は、フレイルまたはプレフレイルと判定された77名の高齢者を対象に、運動、栄養、心理社会プログラムからなる複合プログラムを週2回、3ヵ月間提供し(1回あたり100分)、その中・長期的効果を検証している。従来の研究では、栄養介入の手段としてサプリメントが用いられることが多かったが、本研究では、講義形式で多様性の高い食事の重要性を伝え、さらに、食品摂取多様性スコアを自己チェックして、それをもとに各食品群を「ほとんど毎日摂取」に近づけるようアドバイスするなど、量および質の両面から食生活の改善をめざした。心理社会プログラムでは、参加者同士の心理的距離が近まるようグループワークを多く取り入れさまざまなテーマで談話をしたり、健康づくりサポーターらに活動の紹介をってもらうなどして地域にある資源について学ぶ時間を設けたりした。こうしたプログラムにより、フレイルが改善し、その背景として、身体機能や抑うつ傾向が改善すること、食品摂取の多様性が増し、たんぱく質や微量栄養素の摂取量が増加することを確認している。このようなプログラムは実際に地域で展開しやすいものであり、すでにいくつかの地域で取り入れられている。

## おわりに

本稿では、フレイルの発症メカニズム、および予防法について概説した。フレイル予防に関するエビデンスは十分に確立されているとは言えないが、これまでに得られている研究成果をもとに考えると、成人期はフレイルの発症に関わると考えられている慢性炎症や慢性疾患を予防することが重要であり、高齢期においては、運動、栄養、社会面に複合的に働きかけることで、フレイルの進行を予防することが重要と考えられる。

フレイル予防・重症化予防を個人の努力で行うには限界があるため、個人の取り組みを社会全体で支援していくことが不可欠となる。その中で、医療機関が果たす役割は大きいと考えられる。現在、地域では、交流や体操を目的とした集いの場を広げる取り組みが各地で行われている。こうした地域での取り組みと医療機関での取り組みとが連携・連動し、フレイルが先送りできるような地域づくりが各地で進むことが望まれる。

### 参考文献

- 1) 荒井秀典:フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント. [https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513\\_01\\_01.pdf](https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf) (accessed 2018 Jan 1)
- 2) 野藤悠, 清野論:フレイルとは:概念や評価法について. 月刊地域医学 2018;32: 228-237.
- 3) Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al: Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 991-1001.
- 4) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-156.
- 5) Liu CJ, Latham NK: Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3.
- 6) Theou O, Stathokostas L, Roland KP, et al: The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res* 2011; 569194
- 7) Cadore EL, Pinto RS, Bottaro M, et al: Strength and endurance training prescription in healthy and frail elderly. *Aging Dis* 2014; 5: 183-195.
- 8) Lopez P, Pinto RS, Radaelli R, et al: Benefits of resistance training in physically frail elderly: a systematic review. *Aging Clin Exp Res* 2017. doi: 10.1007/s40520-017-0863-z. [Epub ahead of print]
- 9) Chou CH, Hwang CL, Wu YT: Effect of exercise on physical function, daily living activities, and quality of life in the frail older adults: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93: 237-244.
- 10) Giné-Garriga M, Roqué-Fíguls M, Coll-Planas L, et al: Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 753-769.
- 11) Sente T, Van Berendoncks AM, Franssen E, et al: Tumor necrosis factor- $\alpha$  impairs adiponectin signalling, mitochondrial biogenesis, and myogenesis in primary human myotubes cultures. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H1164-1175.
- 12) Xia Z, Cholewa J, Zhao Y, et al: Targeting Inflammation and Downstream Protein Metabolism in Sarcopenia: A Brief Updated Description of Concurrent Exercise and Leucine-Based Multimodal Intervention. *Front Physiol* 2017; 8: 434.
- 13) Kaspis C, Thompson PD: The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1563-1569.
- 14) Xia Z, Cholewa J, Zhao Y, et al: Hypertrophy-Promoting Effects of Leucine Supplementation and Moderate Intensity Aerobic Exercise in Pre-Senescent Mice. *Nutrients* 2016; 8: E246.
- 15) Donges CE, Duffield R, Smith GC, et al: Cytokine mRNA expression responses to resistance, aerobic, and concurrent exercise in sedentary middle-aged men. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; 39: 130-137.
- 16) Schoenfeld BJ, Grgic J, Ogborn D, et al: Strength and Hypertrophy Adaptations Between Low- vs. High-Load Resistance Training: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Strength Cond Res* 2017; 31: 3508-3523.
- 17) Grgic J, Schoenfeld BJ, Davies TB, et al: Effect of Resistance Training Frequency on Gains in Muscular Strength: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 2018; doi: 10.1007/s40279-018-0872-x. [Epub ahead of print]
- 18) Lopez P, Pinto RS, Radaelli R, et al: Benefits of resistance training in physically frail elderly: a systematic review. *Aging Clin Exp Res* 2017. doi: 10.1007/s40520-017-0863-z. [Epub ahead of print]
- 19) Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, 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.
- 20) McLean RR, Mangano KM, Hannan MT, et al: Dietary protein intake is protective against loss of grip strength among older adults in the Framingham Offspring Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71: 356-361.
- 21) Beasley JM, Wertheim BC, LaCroix AZ, et al: Biomarker-calibrated protein intake and physical function in the Women's Health Initiative. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 1863-1871.
- 22) Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhaus ML, et al: Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1063-1071.
- 23) 厚生労働省:「日本人の食事摂取基準(2015年版)」策定検討会報告書. 平成26年3月.
- 24) Farsijani S, Payette H, Morais JA, et al: Even mealtime distribution of protein intake is associated with greater muscle strength, but not with 3-y physical function decline, in free-



- living older adults: the Quebec longitudinal study on Nutrition as a Determinant of Successful Aging (NuAge study). *Am J Clin Nutr* 2017; 106: 113-124.
- 25) Farsijani S, Morais JA, Payette H, et al: Relation between mealtime distribution of protein intake and lean mass loss in free-living older adults of the NuAge study. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 694-703.
  - 26) Bollwein J, Diekmann R, Kaiser MJ, et al: Distribution but not amount of protein intake is associated with frailty: a cross-sectional investigation in the region of Nürnberg. *Nutr J* 2013; 12: 109.
  - 27) Ceglia L: Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 628-633.
  - 28) Wong YY, McCaul KA, Yeap BB, et al: Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3821-3828.
  - 29) Kojima G, Avgerinou C, Iliffe S, et al: Adherence to Mediterranean Diet Reduces Incident Frailty Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc* 2018. doi: 10.1111/jgs.15251. [Epub ahead of print]
  - 30) Yokoyama Y, Nishi M, Murayama H, et al: Dietary Variety and Decline in Lean Mass and Physical Performance in Community-Dwelling Older Japanese: A 4-year Follow-Up Study. *J Nutr Health Aging* 2017; 21: 11-16.
  - 31) Kim CO, Lee KR: Preventive effect of proteinenergy 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: 309-316.
  - 32) Nicastro HI, Artioli GG, Costa Ados S, et al: An overview of the therapeutic effects of leucine supplementation on skeletal muscle under atrophic conditions. *Amino Acids* 2011; 40: 287-300.
  - 33) Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, et al: Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 859-871.
  - 34) Gale CR, Westbury L, Cooper C: Social isolation and loneliness as risk factors for the progression of frailty: the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing* 2017. doi: 10.1093/ageing/afx188. [Epub ahead of print]
  - 35) 齊藤雅茂, 近藤克則, 尾島俊之, 他: 健康指標との関連からみた高齢者の社会的孤立基準の検討 10年間のAGESコホートより. *日本公衆衛生雑誌* 2015; 62:95-105.
  - 36) Minami U, Nishi M, Fukaya, et al: Effects of the Change in Working Status on the Health of Older People in Japan. *PLoS One* 2015; 10: e0144069.
  - 37) Nonaka K, Suzuki H, Murayama H, et al: For how many days and what types of group activities should older Japanese adults be involved in to maintain health? A 4-year longitudinal study. *PLoS One* 2017; 12: e0183829.
  - 38) Kanamori S, Kai Y, Aida J, et al: Social participation and the prevention of functional disability in older Japanese: the JAGES cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e99638.
  - 39) 東京都健康長寿医療センター研究所: 健康長寿のための12か条. *健康長寿新ガイドライン エビデンスブック*. 東京, 社会保険出版, 2017, p.4-5.
  - 40) Dickens AP, Richards SH, Greaves CJ, et al: Interventions targeting social isolation in older people: a systematic review. *BMC Public Health* 2011; 11: 647.
  - 41) 平井寛, 近藤克則: 住民ボランティア運営型地域サロンによる介護予防事業のプロジェクト評価. *季刊社会保障研究*2010; 46:249-263.
  - 42) Hikichi H, Kondo N, Kondo K, et al: Effect of a community intervention programme promoting social interactions on functional disability prevention for older adults: propensity score matching and instrumental variable analyses, JAGES Taketoyo study. *J Epidemiol Community Health* 2015; 69: 905-910.
  - 43) Cermak NM, Res PT, de Groot LC, et al: Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1454-1464.
  - 44) Dedeyne L, Deschodt M, Verschueren S, et al: Effects of multi-domain interventions in (pre)frail elderly on frailty, functional, and cognitive status: a systematic review. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 873-896.
  - 45) Seino S, Nishi M, Murayama H, et al: Effects of a multifactorial intervention comprising resistance exercise, nutritional and psychosocial programs on frailty and functional health in community-dwelling older adults: A randomized, controlled, cross-over trial. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 2034-2045.
  - 46) 川畑輝子, 武見ゆかり, 村山洋史, 他: 地域在住高齢者に対する虚弱予防教室による虚弱および食習慣の改善効果. *日本公衆衛生雑誌* 2015;62:169-181.