

介護度の違いによる高齢者の移動動作 歩行と階段昇降 の特徴

Walking Patterns on the Floor and the Stairs Among the Elderly According to the Level of Care

高田谷久美子¹⁾, 小林 陽子²⁾, 川村 留美³⁾, 中田 実希⁴⁾, 野口 智里³⁾,
吉川 友子³⁾, 北條 和基⁴⁾, 滝澤 孝子³⁾, 山岸 春江²⁾
TAKATAYA Kumiko, KOBAYASHI Youko, KAWAMURA Rumi, NAKADA Miki, NOGUUCHI Chisato,
YOSHIKAWA Tomoko, HOUJOU Kazuki, TAKIZAWA Takako, YAMAGISHI Harue

要 旨

本研究は、青年4名(20～22歳)、自立高齢者5名(71～72歳：以下自立群とする)、要支援から介護度1までの高齢者5名(70～80歳：以下要介護群1とする)、介護度3の高齢者2名(90～99歳：以下要介護群2とする)を対象に、3次元動作解析装置を用いて、平地歩行及び階段昇降時の動作を分析し、比較した。

平地歩行においては、青年に比し、1)要介護群1,2の順に、いずれも歩幅が有意に減少していた、2)歩速は、要介護群1,2の順に有意に遅くなっており、要介護群2では青年の約1/3となっていた、3)両脚支持期の割合は、要介護群2で有意に増加していた、4)歩行中の膝関節の可動域が、要介護群1及び2で有意に小さくなっていた。

階段昇降(各段の高さ11cm)では、要介護群2の2名とも不可能であった。また、要介護群1の1名が、1段ずつ両脚をそろえての動作となった。各段での接床時間は、青年に比し、要介護群1で有意に長くなっていた。

キーワード 高齢者、3次元動作解析、歩行、階段昇降、介護度

Key Words The Elderly, Three-dimensional Motion Analysis, Walking Pattern, Up and Down the Stairs

はじめに

わが国の平均寿命の伸びは著しく、2001年には男性78.07歳、女性84.93歳と世界有数の水準に達している。しかし、一方で寝たきり老人の割合が多いことも問題となっている。高齢社会を迎えた今日では、いかに生き甲斐をもって、地域で自立しながら生活の質を維持していくかが重要となってきている。

高齢になると能力の低下は免れないが、高齢者のQOLに影響する移動能力は、その低下の程度や低下の時期は一様ではない。性別や職業別、日常活動度の程度なども

影響するといわれており、個人差が大きい。加齢に伴う歩行能力の変化の特徴としては、これまで、60～70歳でその変化が大きいこと、歩行速度が遅くなること、歩幅が減少すること、単脚支持期の割合が減少することなどが指摘されている¹⁻⁵⁾が、健康な高齢者を対象としたものが多く、介護を必要とする高齢者の歩行の特徴を明らかにしたものは少ない。

そこで、本研究では、移動動作として歩行、および階段昇降を取り上げ、3次元の動作解析を行うことによりその動作を客観的にとらえ、介護状況に応じた高齢者の歩行や階段昇降の客観的な特徴を明らかにし、高齢者の特徴にあわせて移動を危なくなく遂行していくにはどのような援助が効果的であるか、またどのような環境を整備していく必要があるのかを検討するための基礎資料を得ることを目的とした。

対象

対象者は20代の青年4名、および70歳以上の高齢者のうち、自立している高齢者5名(以下自立群とした)、要介護高齢者7名(このうち介護度3の2名は、姿勢も屈曲型であったが、これを要介護群2、その他を要介護群1と

受理日：2006年7月25日

1) 山梨大学大学院医学工学総合研究部：Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi

2) 元山梨大学大学院医学工学総合研究部：Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi

3) 元山梨大学大学院医学工学総合教育部：Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi

4) 山梨大学附属病院：University of Yamanashi Hospital

した)であった。対象の年齢, 身長等の属性を表1に示した。

これら対象者には, 高齢者の場合, 本人並びにその家族の方に, 研究の趣旨, 及びいつでも中止することができる旨を説明し, 同意を得た上で参加してもらった。また, 青年の場合には, 本人に同様の手続きをとり, 同意を得た上で参加してもらった。なお, 本研究は山梨医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。

・研究方法

平地歩行については, 距離は身体障害者福祉法で用いられているように10mの通常の歩行とした。なお, 日常生活の中での歩行の状況を知るべく, 自由歩行とした。

階段昇降については, 図1に示す階段(階段1段の高さは11cm, 踏み面30cm, 幅60cm)を用いて行った。平地歩行, 階段昇降ともに, 同じ測定日の中で休憩を入れ, 1~3回の動作を繰り返してもらった。なお, 実施場所は山梨大学医学部行動科学実験室, 実施期間は2000年7月

10日~19日, 及び2001年7月23日~8月2日であった。

歩行, 階段昇降の動作はビデオ撮影したが, その際, 被験者には赤外線マーカーをつけた状態で, 歩行, 並びに階段昇降を行ってもらった。マーカーは, 被験者の頭頂, 胸(胸骨上縁部), 左右の肩峰, 左右の肘(内側上と外側上)の中間点, 左右の手の甲(橈骨の尺骨側の骨端および第三中手骨関節との中間点), 左右の大転子(大腿骨骨頭), 左右の膝(膝関節外側裂隙中央), 左右のくるぶし, 左右のつま先, 左右の踵の計18ヶ所に両面テープで固定した。踵, つま先のマーカーはリハビリ用の靴に付け, 各自の足のサイズにあった靴で行った。

ビデオ撮影した映像をもとに, Frame-DIAS(電気計測販売(株)社製)を用いて3次元解析を行った。

・結果

1. 平地歩行

平地歩行の歩幅, 歩隔, 歩速, 床から踵まで及びつま先までの距離, 所要時間, 歩行周期における両脚支持期

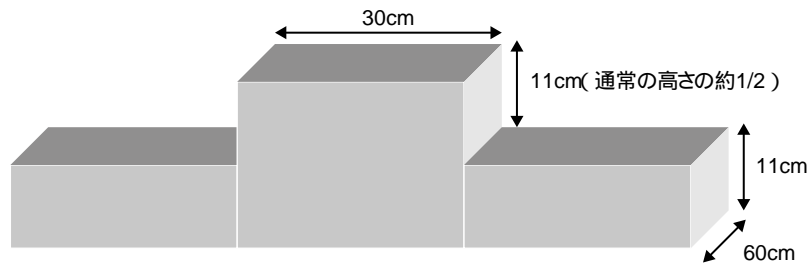


図1 階段昇降に用いた階段

表1 青年, 及び高齢者の基本属性

		性別	年齢(歳)	身長(cm)	体重(Kg)	要介護度	その他	
青年		A 男	20	162	57	-		
		B 男	21	169	63	-		
		C 女	21	163	56	-		
		D 女	22	163	52	-		
高齢者	自立	ア 男	71	175	64	自立	常勤	
		イ 男	72	160	51	自立	常勤	
		ウ 男	71	151	47	自立		
		エ 男	72	159	63	自立		
		オ 女	72	149	33	自立	脳梗塞の既往歴:右麻痺(現在はかなり回復)	
	要介護	1	カ 男	80	139	35	要支援	
			キ 女	70	140	55	1	
			ク 女	72	150	32	1	
			ケ 女	76	140	55	1	
			コ 女	80	141	41	1	
	2	サ 男	90	150	46	3	仲田による姿勢分類:屈曲型	
		シ 男	99	152	41	3	仲田による姿勢分類:屈曲型	

の割合を表2に示した。なお、対象者の身長が異なるため、歩幅、歩隔、床から踵まで及びつま先までの距離は身長比で検討した。歩幅は、青年(38.5 ± 1.3cm)に比し、要介護群1(27.4 ± 4.9cm)と要介護群2(15.0 ± 1.4cm)は有意に減少していた。また、歩速も、青年(1.28 ± 0.17m/秒)に比し、要介護群1(0.74 ± 0.13m/秒)、要介護群2(0.40 ± 0.14m/秒)が有意に遅くなっていた。床からつま先までの距離も同様の傾向が認められており、青年(8.4 ± 1.2cm)に比し、要介護群1(6.0 ± 1.0cm)、要介護群2(3.4 ± 0.4cm)と有意に小さくなっていた。1回の歩行周期における両脚支持期率は、青年(34.9 ± 3.4%)に比し、要介護群2(46.2 ± 1.1%)の方が有意に増加していた。

なお、歩行中の股関節、膝関節、足関節、肘関節の運動域を、各関節角度の最大値と最小値の差として考え、それぞれ算出した(表2)。膝関節の運動域は、青年(65.0 ± 5.4度)に比し、要介護群1(57.4 ± 4.3度)、要介護群2(45.0 ± 8.5度)で有意に減少していた。また、肘関節では、青年(29.5 ± 8.9度)に比し、要介護群1(11.2 ± 7.6度)と有意に減少していたが、要介護群2(13.5 ± 2.1度)も減少傾向がみられた。さらに、歩行中の腕の振りを肩峰と肘を結ぶ線のZ軸に対する角度とし、それぞれの運動域を最大値と最小値の差として算出した(表2)。

青年Dと高齢者コ及びシ(要介護群1及び2)の歩行の状

況を図2に示した。高齢者シでは床からのつま先の蹴り出しがほとんどなく、ほぼ床と並行に足が前に運ばれる。さらに振り幅も少なく、踵の着地は反対足と重なるようになっており、そのため歩幅も小さくすり足のようになっていた。また、常に、膝が曲がった状態で肘も曲がっていた。コでは、同様の傾向がみられたが、立脚の膝は伸びているため、着地点はシよりも遠く、歩幅もその分大きくなっていた。

2. 階段昇降

要介護群2の2名(サ、シ)は階段昇降が不可能、また要介護群1のクは階段昇降は可能ではあったが、1段ずつ両足をそろえての昇降であったため分析から除いた。

階段昇降の所要時間、各段における両脚支持期の占める割合、歩隔について、また階段昇降の際の股関節、膝関節、足関節、肘関節の運動域、腕の振りの運動域を、平地歩行と同様に算出した結果を表3に示した。平均所要時間が、青年(2.73 ± 0.17秒)に比し、要介護群1(3.85 ± 0.51秒)で有意に増加していた。また、肘関節の運動域でも、青年(28.3 ± 8.3度)に比し、要介護群1(13.8 ± 5.2度)で有意に減少していた。足関節の運動域では、青年(45.5 ± 2.4度)に比し、自立群(35.6 ± 5.5度)が有意に減少していた。

なお、各段での接床時間の平均を表3に示したが、青

表2 対象群間における平地歩行の特徴 - 歩幅、歩隔、歩速、各関節運動域などの比較から -

	平均	標準偏差	t値	p値	平均	標準偏差	t値	p値	平均	標準偏差	t値	p値
	歩幅/身長(%)				歩隔/身長(%)				平均歩速(m/秒)*			
青年	38.5	1.3			5.2	1.2			1.28	0.17		
自立群	35.2	5.8	1.109	0.304 ^a	5.0	1.1	0.259	0.803 ^a	1.34	0.34	0.349	0.737 ^a
要介護群1	27.4	4.9	4.879	0.005 ^b	5.9	1.5	0.777	0.463 ^b	0.74	0.13	5.283	0.001 ^b
要介護群2	15.0	1.4	20.512	0.000 ^c	7.7	2.9	1.581	0.189 ^c	0.40	0.14	6.163	0.004 ^c
	床~右踵/身長(%)				床~右つま先/身長(%)				平均所要時間(秒)			
青年	14.8	2.2			8.4	1.2			1.09	0.06		
自立群	16.9	3.6	1.005	0.348 ^a	6.8	1.7	1.640	0.145 ^a	1.06	0.11	0.460	0.659 ^a
要介護群1	13.8	2.3	0.649	0.537 ^b	6.0	1.0	3.332	0.013 ^b	1.33	0.27	1.985	0.111 ^b
要介護群2	10.7	2.8	2.030	0.112 ^c	3.4	0.4	5.631	0.005 ^c	1.26	0.21	1.149	0.444 ^c
	平均両脚支持期率(%)				股関節(度)				膝関節(度)			
青年	34.9	3.4			41.8	10.7			65.0	5.4		
自立群	32.7	5.2	0.725	0.492 ^a	42.8	6.1	0.187	0.857 ^a	67.8	7.8	0.609	0.562 ^a
要介護群1	35.1	8.1	0.051	0.961 ^b	39.6	8.1	0.344	0.741 ^b	57.4	4.3	2.361	0.050 ^b
要介護群2	46.2	1.1	4.353	0.012 ^c	28.5	3.5	1.619	0.181 ^c	45.0	8.5	3.675	0.021 ^c
	足関節(度)				肘関節(度)				腕の振り(度)			
青年	36.0	10.7			29.5	8.9			26.8	11.1		
自立群	28.4	6.4	1.326	0.227 ^a	26.8	9.1	0.445	0.670 ^a	30.2	9.2	0.509	0.626 ^a
要介護群1	30.4	1.7	1.169	0.281 ^b	11.2	7.6	3.344	0.012 ^b	14.2	8.2	1.957	0.091 ^b
要介護群2	31.5	7.8	0.515	0.633 ^c	13.5	2.1	2.378	0.076 ^c	17.5	0.7	1.106	0.331 ^c

* 踵と踵の距離

** 踵の最大移動距離 ÷ 所要最短時間

- a) 青年群と自立群の比較
b) 青年群と要介護群1の比較
c) 青年群と要介護群2の比較

年(0.34 ± 0.02秒)に比し, 要介護群1(0.46 ± 0.05秒)で有意に増加していた。

・考察

加齢による身体機能の低下の影響を強く受けるのが, 歩行であるといわれている。そのため, 歩行様式を把握することが, 逆に他の体力水準を推し量ることにもなる。外山⁶⁾は, 屋外や実験室での自然歩行(普段の速度による歩行)では, 歩行速度は加齢とともに低下し, 70歳代以降では20歳代の約70%になるが, その低下の仕方は50歳代までは比較的ゆっくりで60歳代から急激に現れるといっている。さらに, 歩幅が狭くなり, 下肢関節 - 股関節, 膝関節, 足関節 - 角度の最大伸展角度の減少, 踵挙上の低下, 前脚のつま先の高さの低さ, 前方へ上肢を振り出した時点での肩関節の屈曲角度の減少, 後方へ振り出した時点での肘関節伸展角度の減少がみられるのが高齢者歩行の特徴であるとしている。

一方, 西澤ら⁵⁾は, 男女あわせて644人の高齢者の歩行3次元計測データと運動能力調査から, 高齢者の歩行における両脚支持の加齢効果を, 両脚支持期時間及び両脚

支持期率を従属変数として, 歩行パラメータ(ストライド長, 歩調, 歩隔), 身体特性(性, 年齢), 運動能力特性(握力, 最大タッピング間隔, 開眼片脚立ち時間, 閉眼片脚立ち時間)を独立変数とした重回帰分析により検討している。その結果, 両脚支持期の延長はストライド長と歩調に影響されるが, 年齢では説明できなかったという。また, ストライド長, ストライド時間, 歩行速度に与える年齢効果を検討しており, いずれも70~74歳と75~80歳群の間に有意な差が存在し, 75歳で歩行能力の急激な低下が起こることを示唆している。本研究でも, 高齢者の自立群はいずれも70歳代前半であり, 歩幅, 歩速ともに20歳代の学生とほとんど変わらなかった。

Imms & Edholm⁷⁾は, 60~99歳の高齢者を日常の活動性から3群に分け, 歩行の各因子(歩行速度, 歩幅, 歩調, 歩行補助具の使用等)を比較し, ほとんど家の中で過ごす高齢者の歩行速度は, 活発に外出する高齢者の半分以上であり, 20歳代の平均的な歩行速度の約30%と非常に遅いこと, 歩調と歩幅が小さく, 両脚支持期が非常に長いことを指摘している。また, 杉浦ら⁸⁾は, 65歳から89歳までの地域高齢者510名を対象として歩行能力を縦断的に検討している。その結果, 4年間の歩行変化率は,

表3 対象群間における階段昇降動作の特徴 - 所要時間, 両脚支持期の割合, 歩隔, 各関節運動域などの比較から -

	平均	標準偏差	t値	p値	平均	標準偏差	t値	p値
	平均所要時間(秒)				平均両脚支持期率(%)			
青年	2.73	0.17			37.5	2.9		
自立群	2.86	0.52	0.494	0.636 ^a	32.6	6.3	1.424	0.198 ^a
要介護群1	3.85	0.51	4.208	0.006 ^b	40.1	4.0	1.064	0.328 ^b
	歩隔/身長(%) [*]				股関節(度)			
青年	7.8	1.9			54.8	6.4		
自立群	9.0	2.6	0.770	0.467 ^a	53.4	8.6	0.261	0.802 ^a
要介護群1	8.7	1.9	0.733	0.491 ^b	58.0	16.1	0.374	0.721 ^b
	膝関節(度)				足関節(度)			
青年	71.3	3.3			45.5	2.4		
自立群	69.2	8.1	0.472	0.651 ^a	35.6	5.5	3.321	0.013 ^a
要介護群1	70.0	9.9	0.239	0.824 ^b	51.5	5.9	1.882	0.109 ^b
	肘関節(度)				腕の振り(度)			
青年	28.3	8.3			20.5	6.7		
自立群	22.8	9.1	0.924	0.386 ^a	26.6	6.4	1.393	0.206 ^a
要介護群1	13.8	5.2	2.962	0.025 ^b	14.8	2.2	1.639	0.152 ^b
	各段の接床時間の平均(秒)							
青年	0.34	0.02						
自立群	0.37	0.03	1.644	0.144 ^a				
要介護群1	0.46	0.05	4.455	0.004 ^b				

a) 青年群と自立群の比較

b) 青年群と要介護群1の比較

* 接床時間は下記のS-1からS-5の平均

S-1: 階段一段目上るまでの片脚支持期

S-2: 一段目から二段目を上るまでの片脚支持期

S-3: 二段目から三段目に下りるまでの片脚支持期

S-4: 三段目から床に下りるまでの片脚支持期

S-5: 最後の脚の足部が床に着くまでの片脚支持期

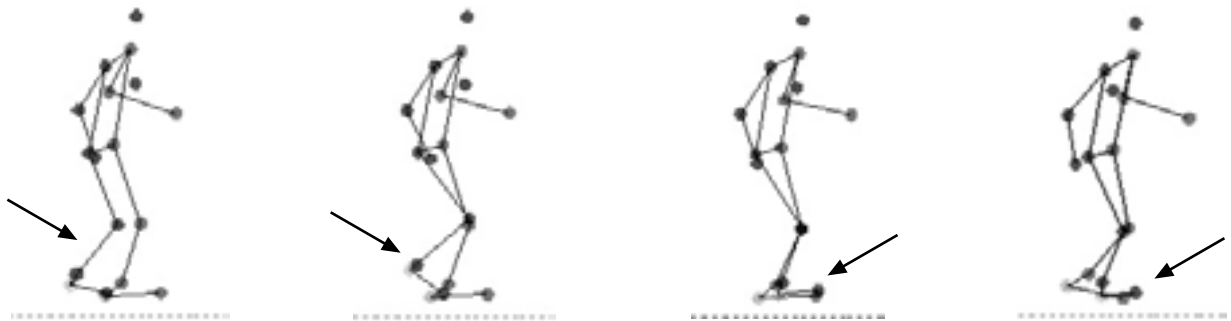
歩行速度を統制すると、筋力、バランス、手指機能の高い者であったという。

本研究は縦断研究ではないため明確なことはいえないが、自立群の2名は常勤で仕事を続けていることから考え、日常の積極的な外出や活動が歩行能力の低下を遅らせることに影響しているのではないだろうか。

伊東ら²⁾は健常男子81名(22歳~79歳)を対象として、最大速度で10m歩行時の歩数、及び膝関節最大伸展時のトルクを測定することにより歩行周期の加齢変化を検討しているが、その結果60歳以降の歩幅の短縮には筋力の

低下が、歩行率の低下には年齢が関与することを指摘している。また荻島ら⁴⁾は、筋力低下からくるつま先離れ時の蹴り出し力が弱く、蹴り出し時間が長くなり、そのことが歩行周期に影響を及ぼすとしている。高見¹⁾も、同様に、高齢者では歩調が変化し、それが歩行周期に影響を与え、片脚支持期、両脚支持期ともに延長し、特に両脚支持期が延長することを指摘している。さらに、こうした現象に筋力が関係し、両脚支持期への移行、即ち接地時に、つま先をあげたまま接地する青年群とは異なり、つま先をあげずに足底が床に平行な状態で接地するのが

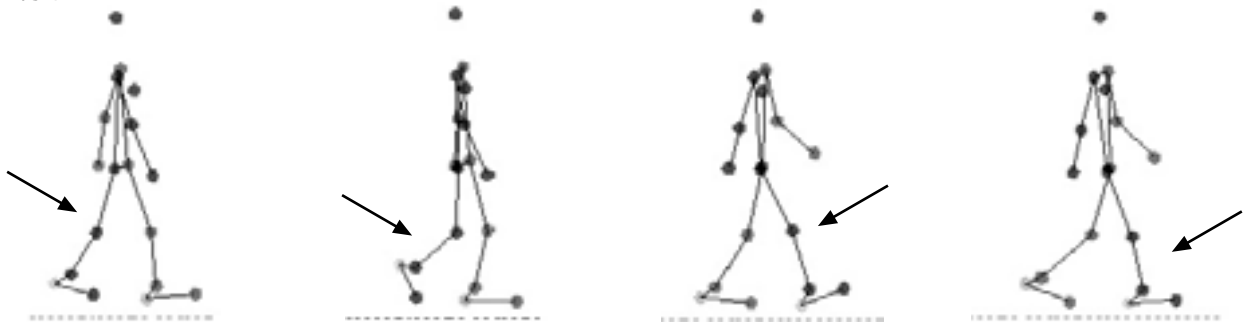
高齢者Ⅰ(要介護群2)



高齢者Ⅱ(要介護群1)



青年D



左足が床を蹴る 蹴り上がる 前方に振りだす 左足が着地し、右足が床を蹴る(矢印は左足)

図2 赤外線マーカー付きビデオ撮影にみられた要介護群2及び1の高齢者と青年の歩行状況

高齢者の特徴であり、歩行中のつまずきを多くしている原因であるとしている。

今回、床からのつま先の高さの平均を比較したところ、青年よりも高齢者の方が低値を示す傾向にあり、要介護群1及び2では有意に低下していた。このことは、高齢者コ(要介護群1)とシ(要介護群2)の歩行の様子からも明らかである。高齢者シではつま先の蹴り出しが弱く、また足関節の低屈も少なくなっているため、蹴り出すまでの時間が長く、さらには蹴り出しが弱いためほとんど床と足底が平行して前方に、しかも反対足を越えることなく近距離での着地となっていた。これは、下肢筋の筋力の低下を示唆するものであり、片脚支持の時間は短くなり、その結果歩行周期そのものが短くなっているであろう。さらに膝が屈曲し、上体は前傾し、腰部を後方に引いた状態が持続するため、大腿直筋にかかる負担は大きくなる⁹⁾ことで、筋力が衰えている上に常時負荷がかかり短い距離の歩行でも疲れてしまうのではないだろうか。また、高齢者コもつま先の蹴り出しが弱くなっているが、立脚期の膝は伸展位をとっており、脚の振り幅がシよりは大きくなっているが、足の運びはほぼ床と水平を保ちながら着地が行われていた。

ところで、平地歩行動作に比し、階段昇降動作は重心の前後移動が大きい動作であり、そのためバランス保持が難しく、また筋力よりも困難な移動動作であるといわれている。従って、その困難性は階段の段高によっても左右されるのは当然であろう。宮原ら¹⁰⁾は、健康男性成人10名を対象として3次元動作解析を用いて、段昇降の動作が段高によりどのように影響されるかを検討している。その結果、昇段時では段が高いほど、振り出し足の股関節、及び膝関節の最大屈曲角、足関節最大背屈角が有意に大きく、降段時では段が高いほど、支持脚の股関節、膝関節の最大屈曲角、足関節最大底屈角が有意に大きかったという。股関節や膝関節の運動域が大きくなるということは、その際の下肢筋の負担も大きくなるわけで、身体機能が低下している者にとってはより困難な動作となっているのであろう。

徳田ら¹¹⁾は、20歳代の女性(2名)及び40歳代の女性(2名)と、70歳~75歳の女性(7名)で階段昇降動作を段高や幅、手すりの有無などについて検討している。高齢者では手すりの使用を禁止した昇り動作、並びに降り動作で、階段の幅が狭く、かつ段高が高くなるに伴い、両脚支持相が増加していたという。この場合、段高×幅はa)17cm×29cm、b)21cm×21cm、c)18cm×24cmとなっており、自覚的にも高齢者が昇降しやすいのはaであったという。さらに、手すりを使用した際の上腕三頭筋の筋活動量を測定しているが、段高が高く、かつ幅が狭くなるほど活動量が高くなるため、手すりを握り、体幹を引き上げるようにして昇っていることによるのであろう

としている。実際、60歳代では30cmの段差で、70歳代では25cmの段差で、階段歩行の困難な者が認められ、70歳代後半では、段差が30cmを越えると、手すりを利用して階段歩行のできない者がかなりの割合で認められるという⁵⁾。

今回の我々の結果でも、平地歩行においてつま先のほとんど上がっていない、また片脚支持期の割合の少ない要介護群2の2名とも階段昇降が不可能となっていた。また、要介護群1のうちの1名は両脚そろえての動作となっていた。各段の接床時間の平均を見ても、要介護群1では青年よりも有意に長くなっていた。今回は、階段の段差が11cmと通常よりも低いためか、各関節の運動域等に差はみられなかった。

本研究の対象者は少なく、高齢者の多様性や男女差などを考えるとさらに対象を増やし、生活歴などの個人の特性との関連などもあわせ検討を重ねていくことで、きめ細かい指導につながっていくものと思われる。

謝辞

今回、本研究にご協力いただいた高齢者の方々、及び学生の方々に心からの感謝を申し上げます。

なお、本研究は文部省科学研究費(平成12年度~14年度)の助成を受けて行った。

参考文献

- 1) 高見正利(1999)高齢者の歩行特徴. *Geriatric Medicine*, 37(6): 813-819.
- 2) 伊東元, 長崎浩, 丸山仁司, 他(1989)健康男子の最大速度歩行時における歩行周期の加齢変化. *日本老年医学会雑誌*, 26(4): 347-351.
- 3) 伊東元(1994)高齢歩行の特徴. *理学療法*, 11(4): 295-302.
- 4) 荻島秀男, 山岸豪, 徳田哲男(1976)老人の歩行. *神経と精神の老化*(太田邦夫, 村上元孝監修), 医学書院, 東京, 338-348.
- 5) 西澤哲, 古名丈人, 杉浦美穂(1999)動作から見た高齢者歩行の特徴. *東京都老年学会誌*, 5: 106-110.
- 6) 外山寛(2000)高齢者の歩行. *身体機能の老化と運動訓練*(藤原勝夫, 碓井外幸, 立野勝彦編), 日本出版サービス, 東京, 150-156.
- 7) Imms, FJ, Edholm, OQ(1981)Studies of gait and mobility in the elderly. *Age and Aging*, 10: 147-156.
- 8) 杉浦美穂, 長崎浩, 古名丈人, 他(1998)地域高齢者の歩行能力 - 4年間の縦断変化 -. *体力科学*, 47: 443-452.
- 9) 渡部和彦(1999)高齢者の歩行運動の特徴. *保健の科学*, 41(7): 506-511.
- 10) 宮原洋八, 鈴木堅二, 黒後裕彦, 他(1999)総合リハ, 27(6):555-564.
- 11) 徳田哲男, 児玉桂子, 林玉子, 他(1987)高齢者の階段昇降動作とそれに関連する身体機能について. *Geriatric Medicine*, 25: 1205-1214.