

Umegaki H, Suzuki Y, Yanagawa M, Nonogaki Z, Nakashima H, Kuzuya M, Endo H	Cognitive impairments and functional declines in older adults at high risk for care needs	Geriatr Gerontol Int.	13(1)	77-82	2013
Kuzuya M, Izawa S, Enoki H, Hasegawa J.	Day-care service use is a risk factor for long-term care placement in community-dwelling dependent elderly.	Geriatr Gerontol Int.	12(2)	322-329	2012
伊藤ゆい、岡田希和子、榎裕美、長谷川潤、葛谷雅文	介護予防事業における食事摂取状況と関連要因の検討	Geriatr Gerontol Int.	18(2)	35-38	2012
西谷えみ、高田健人、杉山みち子、三橋美佐子、田中和美、麻植有希子、西本悦子、星野和子、桐谷裕見子、梶井文子、菊谷武、合田敏尚、宮本啓子、高田和子、葛谷雅文.	介護保険施設、病院（療養病床ならびに回復期リハビリテーション病棟）における摂食・嚥下障害を有する高齢者に関する入院・退所（院）時の情報連携の実態に関する研究	日本臨床栄養学会雑誌	34 (1)	10-17	2012
葛谷雅文	OPINION 超高齢社会における虚弱の評価と介入の重要性	日本医事新報	4599	27-31	2012
葛谷雅文	高齢者の熱中症	日本医師会雑誌	141 (2)	294-298	2012
葛谷雅文	栄養アセスメントの重要性とピットホール 医師の立場から（慢性期）	静脈経腸栄養	27 (3)	875-877	2012
Ishigami K, Okuro M, Koizumi Y, Satoh K, Iritani O, Yano H, Higashikawa T, Iwai K, and Morimoto S	Association of severe hypertension with pneumonia in elderly patients with acute ischemic stroke	Hypertension Research	35	648-653	2012
Morimoto S, Takahashi T, Okaishi K, Okuro M, Nakahashi T, Sakamoto D, Mizuno T, Kanda T, Takahashi M, Toga H.	Sleep Apnoea Syndrome as a Risk for Mortality in Elderly Inpatients	J Int Med Res	40	601-611	2012
Takahashi T, Matsumoto S, Iijima K, Morimoto S.	Guidelines for Nonmedical Care Providers to Manage the First Step of Emergency Triage of Elderly Evacuees: Downloaded via Smart Phones in Japan	J Exp Clin Med	4	296-297	2012
Ishikawa K, Kanazawa Y, Morimoto S, Takahashi T	Depopulation and rapid aging in Minamisoma City after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident.	J Am Geriatr Soc	60(12)	2357-2358	2012

Koizumi Y, Hamazaki Y, Okuro M, Iritani O, Yano H, Higashikawa T, Iwai K, and Morimoto S	Association between status of hypertension and screening test for frailty in community-dwelling elderly Japanese	Hypertension Research	in press		2013
Uwano C, Suzuki M, Aikawa T, Ebihara T, Une K, Tomita N, Kosaka Y, Akinaga S, Furukawa K, Arai H, Ohru T.	Rivastigmine dermal patch solves eating problems in an individual with advanced Alzheimer's disease.	J Am Geriatr Soc	10	1979-1980	2012
Kosaka Y, Nakagawa T, Satoh T, Ohru T, et al.	Survival period after tube feeding in bedridden older patients.	Geriatr Gerontol Int	12	317-321	2012
大類孝	高齢者誤嚥性肺炎予防の新戦略	Journal of Clinical Rehabilitation	22	78-81	2013
菊谷 武	在宅歯科医療・高齢者歯科医療の考え方	日本歯科医師会雑誌	65(7)	31-39	2012
菊谷 武	肺炎予防と口腔管理	医学のあゆみ	243(8)	669-673	2012
菊谷 武、田村文誉	スペシャルニーズのある人たちへの歯科医療	歯科界の潮流	歯学 100 秋季特集号	19-26	2012
関野 愉、菊谷 武、田村 文誉、久野 彰子、藤田 佑三、沼部 幸博	介護老人福祉施設入居者における 2 年間の専門家による定期的な歯面清掃の効果	老年歯科医学	27(3)	291-296	2012
Kikutani T, Yoshida M, Enoki H, Yamashita Y, Akifusa S, Shimazaki Y, Hirano H, Tamura F	Relationship between nutrition status and dental occlusion in community-dwelling frail elderly people	Geriatr Gerontol Int	13	50-54	2013
Tamura F, Kikutani T, Tohara T, Yoshida M, Yaegaki K	Tongue Thickness Relates to Nutritional Status in the Elderly		27	556-561	2012
古明地夕佳、新出まなみ、杉山みち子、臼井正樹、杉森裕樹、小山秀夫	介護保険施設における栄養ケア・マネジメントの構造・経過が食事摂取量・経口移行に及ぼす影響	日本健康・栄養システム学会誌	12(2)	18-27	2012

田中和美、高田健人、杉山みち子、川久保清	介護保険施設における認知症高齢者の食事中の徴候・症状と栄養状態に関する研究	日本健康・栄養システム学会誌	12(2)	8-17	2012
高田健人、田中和美、大矢美帆子、杉山みち子、吉池信男、遠藤英俊	認知症高齢者における「認知症高齢者の食事中の徴候・症状アセスメント票」の信頼性の評価	日本健康・栄養システム学会誌	12(2)	28-35	2012
榎裕美、井口昭久	高齢糖尿病患者の食事療法について	月刊糖尿病	4(6)	102-111	2012
榎裕美、葛谷雅文ほか	要介護高齢者の体重減少の要因分析	栄養—評価と治療	30(1)	43-46	2013
若林秀隆	栄養障害の基本	月刊薬事	54(11)	1775-1778	2012

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 3. サルコペニアの原因

### ①加齢

名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学

葛谷雅文

#### ポイント

- サルコペニアの原因は多因子がかかわっている可能性が高い。
- 加齢という生理的要因が背景にあることは間違いない。
- それ以外に介入可能な因子が存在する。

#### はじめに

サルコペニアは高齢者における転倒、骨折につながる重要な老年症候群の一コンポーネントとして老年医学では捉えられている。さらに虚弱に直接関与しており、生命予後のみならず身体機能障害、要介護状態の大きな要因として理解されている。さらに骨格筋の萎縮はインスリン抵抗性、さらには水分の細胞内貯蔵として重要な骨格筋の減少は高齢者の水分代謝にも影響しており、高齢者の生理的な変化に直結している。

#### 定義

2009年にヨーロッパを中心とした老年医学、臨床栄養学に関連する学会よりサルコペニアの定義が報告された<sup>1)</sup>。サルコペニアはもともとは「加齢とともに出現する骨格筋量ならびに筋力の低下」とされていたが、それを原発性とし、その他、廃用、疾病起因性、低栄養性によるものを二次性サルコペニアとすることを提唱した。しかし、下記のように加齢に伴うサルコペニアは多因子によって引き起こされることが推測されており、そのなかには二次性サルコペニアとして定義がされている因子も少なからず関連していると思われる。したがって、厳密に原発性と二次性を分けることは困難な場合がある。

#### 加齢に伴って起こる筋肉での現象

加齢とともに骨格筋は筋線維数の減少だけでなく、一つひとつの筋線維自体も萎縮する。主に減少する筋線維はタイプII筋線維で、速筋といわれるものである。しか



し、最近ではタイプIIだけではなく、タイプI筋線維も80歳を超えると同様に減少してくるとする報告も多い<sup>2)</sup>。興味深いことに四肢骨格筋の加齢に伴う減少は上肢よりも下肢でより著しいと報告されている<sup>3)</sup>。

筋肉自体の減少に伴い、脂肪や細胞間質が増加する。実際CTやMRI検査では筋肉組織の減少に伴い、脂肪や細胞外線維などが筋肉間に浸潤しているのが観察される。したがって、二重X線吸収法などで計測される四肢骨格筋量よりも実際の骨格筋量はより減少していることが多い。下記にあるように筋肉間ならびに筋肉内の脂肪の沈着は炎症の引き金になる可能性があり、さらに骨格筋萎縮を加速するかもしれない。筋線維を支配している運動神経細胞（運動ニューロン）は脊髄にあって、ここから出た神経線維は幾重にも分枝して筋線維に到達する。運動ニューロンとそれが支配している筋線維をまとめて運動単位というが、加齢とともに、この運動単位が減少することが知られている<sup>4)</sup>。さらに、骨格筋再生に重要で骨格筋細胞周囲に存在する筋芽細胞に分化する筋衛星細胞自体の数も減少と報告されている。さらに、加齢により筋衛星細胞の筋芽細胞への分化は抑制されているとの報告も多い<sup>5)</sup>。

## サルコペニアの病態

### (1) 筋肉蛋白の合成と分解能—栄養の問題

骨格筋細胞の萎縮または肥大はその蛋白質質量に依存している。すなわち、筋肉蛋白の合成が増加し、分解が抑制されれば理論上筋肉は肥大し、逆に分解が亢進し、合成が抑制されれば筋肉は萎縮する。以前は加齢とともに筋肉での蛋白合成能は低下し、分解能は亢進しているとされた時期もあったが、現在ではそれらの能力は少なくとも未刺激の状態では加齢の影響を比較的受けにくいとされている。しかし、インスリン刺激による食後の筋肉蛋白質合成能は加齢により低下しており、加齢に関連する筋肉でのインスリン抵抗性との関連が指摘されている<sup>6)</sup>。

筋肉蛋白の原料はアミノ酸である。高齢者でも筋肉での蛋白合成能は低下していないとされるが、アミノ酸の原料である蛋白質摂取量が不十分である可能性が指摘されている。実際にどれほどの蛋白質の摂取が必要かは未確定であるが、国で推奨されている量では不十分で、1.0g/kg/日以上必要であるとの報告がある。日本では男性で60g/日、女性で50g/日が推奨量とされているが、実際にはこれに到達できていない高齢者が多いことも報告されている。また、インスリン様成長因子（insulin-like growth factor-1；IGF-1）は、筋肉細胞に存在するその受容体に結合し、筋肉蛋白合成にかかわるシグナルを誘導する。IGF-1の上流には成長ホルモンが存在し、IGF-1は主に肝臓で合成されるが、骨格筋でも合成されることが知られる。このIGF-1の合成自体が加齢とともに低下していることが報告されている。

### (2) 身体活動度の低下

運動などによる筋肉運動は筋肉細胞内で蛋白同化を誘導するシグナルを発生させる。逆に不活発な場合はそのシグナルは入らず筋肉は萎縮し、極端な場合は廃用性萎縮となる。加齢とともに運動量は低下するが、もしレジスタント運動を定期的 to 実施したとしても、程度は低いものの加齢とともに骨格筋萎縮は進行するといわれている<sup>7)</sup>。

### (3) 神経関連

常に神経は脱落とその再生を繰り返しているが、加齢に伴いその再生が低下することが知られている。運動神経やその運動単位数は70歳代までは比較的保たれるが、その後減少することが報告されている。さらに神経筋肉接合部の数ならびに構造異常も加齢とともに増加する。骨格筋は神経からの正常な刺激が途絶えると萎縮に向かう。

### (4) 筋肉再生能の低下

筋衛星細胞は筋線維の筋形質膜と基底膜の間に存在している単核の細胞であり、普段は非活性化の状態であるが、成長段階や、損傷後の筋肉再生に際して筋衛星細胞は活性化し増殖し、分化したのち、最終的には既存の筋線維へ融合する（筋線維の肥大）。上記のように筋衛星細胞数は加齢に伴い減少することが報告されている。

### (5) ホルモンならびに内分泌物質

男性では加齢とともに、女性においても閉経後テストステロン (testosterone) が減少し、そのホルモン減少率と骨格筋量、筋力の低下とは相関することが報告されている<sup>8)</sup>。テストステロンは筋衛星細胞の数を増やし、実際、性腺機能低下患者へのテストステロン介入試験では骨格筋量が増加することが報告されている<sup>9)</sup>。しかし、性腺機能低下のない高齢者への効果に関しては一定の見解がない。また Dehydroepiandrosterone (DHEA) は同様に加齢とともに減少し、DHEAの補充は血中のテストステロンや IGF-1 を増加させることが知られるが、まだ骨格筋への影響については明確でない。

エストロゲン (Estrogen) のサルコペニアへの関与は炎症を抑えるなどの効果が報告されてはいるが、今のところ明確でない。閉経後にホルモン補充療法を実施した研究においても骨格筋量、筋力への影響は一致していない。

成長ホルモンは骨だけではなく骨格筋の維持にも重要であり、その骨格筋に対する同化作用は肝臓由来の IGF-1 に依存している。IGF-1 は筋衛星細胞を増加・活性化させたり、骨格筋での蛋白合成を促進したりして筋肉量を増やす。しかし、成長ホルモン補充療法の骨格筋萎縮の予防、増強効果に関しては意見の一致をいまだみない。

### (6) 炎症の存在

炎症の存在は感染症のみならず、悪性腫瘍や臓器不全などでも誘発され、骨格筋の萎縮を誘導し、悪液質 (cachexia) とよばれる。高齢者ではさらに軽微な慢性的な炎症状態が存在することが知られる。実際、高齢者の単球から炎症誘発性のサイトカインである Interleukin-6 (IL-6) や IL-1, Tumor Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$  などの産生が増加していることが報告されている。その増加機構はいまだに十分解明されていないが、脂肪組織の増加や性ホルモンの低下が関連していると想定されている。それらの炎症誘導性サイトカインは筋肉細胞において異化作用を誘導する。

### (7) ビタミン D

ビタミン D の投与により転倒が減少することが報告されている。加齢とともに減少する血中ビタミン D レベルは、骨格筋量と相関することが知られる。しかしそのビタミン D による骨格筋量、筋力への介入効果は一致していない。しかし、最近のメタアナリシスではビタミン D の血中濃度が低下している ( $\leq 25$  nmol/l) 研究でビタミン D の投与により下肢筋力の改善が有意に認められている<sup>10)</sup>。

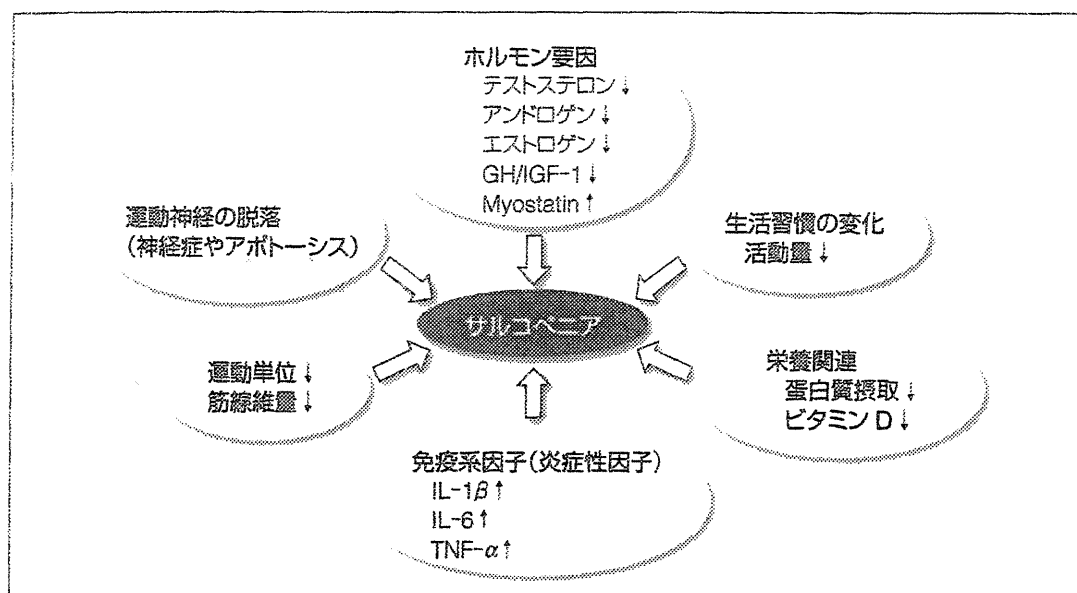


図 サルコペニアの種々の要因

## おわりに

その他加齢によるサルコペニアの要因としてミトコンドリア機能障害、アポトーシス、遺伝因子、レニン・アンジオテンシン系など多くの可能性のある候補因子が存在しているが、いずれも確定的ではない。サルコペニア自体の研究もまだ日が浅いこともあり、前述したように確定的でないものが多く存在している。いずれにしろ、サルコペニアの原因、特に加齢に伴うサルコペニアの要因は単独因子によるものではなく、今のところ多因子が複雑に関与しあって、誘導されるものであることが想定されている(図)。

## 文献

- 1) Cruz-Jentoft AJ et al: European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* **39**: 412-423, 2010.
- 2) Andersen JL: Muscle fibre type adaptation in the elderly human muscle. *Scand J Med Sci Sports* **13**: 40-47, 2003.
- 3) Janssen et al: Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* **89**: 81-88, 2000.
- 4) Lexell J et al: Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle Nerve* **6**: 588-595, 1983.
- 5) Bigot A et al: Replicative aging down regulates the myogenic regulatory factors in human myoblasts. *Biol Cell* **100**: 189-199, 2008.
- 6) Guillet C et al: Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J* **18**: 1586-1587, 2004.
- 7) Hameed M et al: Sarcopenia and hypertrophy: a role for insulin-like growth factor-1 in aged muscle? *Exerc Sport Sci Rev* **30**: 15-19, 2002.
- 8) Szulc P et al: Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. *Am J Clin Nutr* **80**: 496-503, 2004.
- 9) Sih R et al: Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* **82**: 1661-1667, 1997.
- 10) Stockton KA et al: Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* **22**: 859-871, 2011.





# 骨格筋減少 (サルコペニア)

名古屋大学大学院医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学

葛谷雅文 *Kuzuya, Masafumi*

## POINT ポイント

- ・サルコペニアの因果関係が明確な薬剤は特殊なもの以外はきわめて少ない。さらに薬剤によりサルコペニアの予防または治療に結びつきそうなものは、いまのところ明らかなものはない。

## サルコペニアとは

サルコペニアとは「加齢にともなう筋力の低下、または老化にともなう筋肉量の減少」を指し、Rosenberg IHにより提唱された比較的新しい造語である<sup>1)</sup>。2010年に老年医学さらには栄養学に関連する4つのヨーロッパまたは国際学会が共同で“European Working Group on Sarcopenia in Older People(EWGSOP)”を立ち上げ、表1のようなサルコペニアの定義を提唱した<sup>2)</sup>。すなわち、骨格筋量の低下を必須として、それ以外に筋力または運動機能の低下のいずれかが存在すればサルコペニアと診断するという定義である。さらには表2にあるように前サルコペニアと重度サルコペニアというカテゴリを提唱している。またサルコペニアの原因により原発性または二次性サルコペニアという概念を提示した(表3)。これによりいままですら疾病が関与する骨格筋萎縮、カヘキシア(悪液質)もサルコペニアの亜系と考えるとしている。

EWGSOPの報告のなかには骨格筋量、筋力、さらには運動能力の評価法に関する提示されている<sup>2)</sup>。さらにはそれぞれの基準値も過去の報告例から提示しているが、体型の異なる日本人にそのままあてはめることはできない。

表1 サルコペニアの診断

1. 筋肉量の低下
2. 筋力低下
3. 運動機能の低下

項目1に加え項目2あるいは3を併せもつ場合サルコペニアとする  
(文献2より引用)

表2 サルコペニアのステージ

	筋肉量	筋力	運動機能
前サルコペニア	↓		
サルコペニア	↓	↓ or ↓	↓
重度サルコペニア	↓	↓	↓

(文献2より引用)

一方、ESPEN(ヨーロッパ静脈経腸栄養学会)のなかに“the Special Interest Group(SIG) on cachexia-anorexia in chronic wasting diseases”が2005年に立ち上がり(EWGSOPのメンバーと重複あり)、サルコペニアの診断を、A) 骨格筋量の低下(若年者の平均2SD以下)とB) 歩行速度の低下(4m通常歩行で0.8m/sec未満)の2つを併せもつ場合としている<sup>3)</sup>。

このようにサルコペニアの定義もさまざまな意見が出されており、国際的に定まった定義が構築されているわけではない。

表3 サルコペニアの分類

原発性サルコペニア	
年齢が関与したサルコペニア	年齢以外明らかな原因なし
二次性サルコペニア	
活動量に関連したサルコペニア	ベッド上安静，不活発な生活習慣 体調不良，無重力状態
疾病が関与するサルコペニア	進行した臓器不全(心臓，肺，肝臓，腎臓，脳) 炎症性疾患，悪性腫瘍，内分泌疾患
栄養に関連するサルコペニア	摂食不良，吸収不良，食思不振

(文献2より引用)

## 薬剤とサルコペニア

薬剤投与によりその副作用として骨格筋萎縮が誘導されたときには、EWGSOPの提唱する二次性サルコペニアにも含まれず、これをサルコペニアということには大きな問題がある。したがってサルコペニアとは離れるが、この項目で求められている骨格筋に影響を与える可能性のある薬剤について概説する。

## 薬剤数と筋力

英国で行われた Hertfordshire Cohort Study において、男女それぞれ約 1,500 名(計: 3,000 名)59~73 歳の調査では、服薬薬剤数が多ければ多いほど握力の低下を認め、年齢、身長で調整後 1 剤増えると男性、女性でそれぞれ握力が 0.36 kg, 0.42 kg 低下していると報告された<sup>4)</sup>。

また、別の報告では男性(平均 60.4 歳)の 10 年間の観察で、服薬数の増加により膝関節屈曲ならびに進展筋力の低下を認めている<sup>5)</sup>。

## 薬剤の骨格筋への影響

### HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)

HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)は血液中のコレステロール低下作用のある薬剤で、現在臨床の現場で多用されている薬剤である。スタチンに関しては今まで多くの介入研究が実施され、

心血管イベントの抑制効果がすでに確立されている有用な薬剤である。一般的には安全性の高い薬剤ではあるが、まれに骨格筋に対して筋肉痛~横紋筋融解症までさまざまなレベルの筋障害を引き起こすことがある。その筋障害メカニズムは依然として明確ではないが、細胞内のスモール G 蛋白への影響が指摘されている。スタチンにより筋肉細胞内の蛋白分解系に関連する atrogen-1 の活性化なども報告されている。一方、コエンザイム Q10 の関与を示唆する報告もあるが、逆に否定する報告もあり一定の見解はない。しかし、ほとんどの対象者に筋肉障害は起こらず、临床上に大きな問題になることは少なく、スタチン長期服用者がサルコペニアになるとの報告もない。中性脂肪を低下させることを目的に使用されるフィブレート系の薬剤もスタチンと同様に筋障害を誘導することがあるが、これも腎機能障害患者に使用する場合以外は比較的まれな副作用である。フィブレートに関しては、その使用で女性のみ未使用者との比較で平均 3.31 kg の握力低下があったとの報告がある<sup>4)</sup>。

### フロセミド

循環器系薬剤使用者の横断的調査では、フロセミド(使用者で未使用者に比して平均男性 1.89 kg, 女性 1.09 kg の握力低下)、ナイトレイト(使用者で未使用者に比して平均男性 1.72 kg, 女性 2.46 kg の握力低下)が骨格筋との関連で報告されているが<sup>4)</sup>、ほかの調査で追試ができるのか、また縦断調査での結果などまだまだ不明な点が多い。

## 副腎皮質ホルモン

副腎皮質ホルモンの比較的高用量(プレドニン換算 20mg/日以上)の長期投与で骨格筋萎縮ならびに筋力低下が誘導される。主にタイプII筋線維の萎縮が起こるためである。ステロイドの使用を中止することにより回復する。

## 核酸系逆転写酵素阻害薬

抗 HIV-1 薬剤である核酸系逆転写酵素阻害薬を長期間使用することにより筋障害が誘発されることがある。これも可逆性であり、薬剤中止により回復する。

## 抗精神病薬・ベンゾジアゼピン系薬剤

抗精神病薬やベンゾジアゼピン系の薬剤使用により転倒が増加することが知られる。転倒が多くなる機構としては今まで薬剤副作用として身体バランス障害や錐体外路障害を要因とするものが多いが、これらの薬剤が直接骨格筋に働き、筋肉量減少、筋力低下を誘導するか否かは不明である。

その他多くの薬剤が筋障害を誘導する可能性があり、表4に記載した。

## サルコペニアへの薬剤介入の可能性

心不全患者に angiotensin-converting enzyme (ACE) 阻害薬を投与することにより、運動能力の向上が報告されたり、平均 78.9 歳の高血圧の女性を 5 年間の観察で ACE 阻害薬を服用していることにより膝関節屈曲力ならびに歩行速度の加齢による低下が抑制されたとの報告がある<sup>6)</sup>。しかし、一方で横断研究により ACE 阻害薬使用者と未使用者での握力に差がない<sup>4)</sup>、カルシウム拮抗薬と筋力や歩行能力に差がなかったとの報告もあり<sup>7)</sup>、明確な証拠が確立されているわけではない。一般に ACE 阻害薬の筋肉への効果を主張する論文ではその効果は筋肉への直接作用のみならず、血流増加、炎症の軽減などの間接的作用によるとしている。一方、現在降圧薬として

表 4 薬剤による筋障害のタイプ

1. 壊死性筋障害  
スタチン  
フィブラート系薬剤  
アミノカプロン酸
2. 炎症性筋障害  
スタチン  
D-ペニシラミン  
α-インターフェロン
4. Type II 筋線維萎縮  
スタチン
5. ミトコンドリア筋症  
核酸系逆転写酵素阻害薬, 核酸誘導体
6. ライソゾーム筋障害  
クロロキン
7. 微小管阻害性筋障害  
コルヒチン

(J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 ; 80 : 832-838. Box1. より改変)

臨床で盛んに使用されている angiotensin II receptor blockers (ARB) の骨格筋への影響を検討した報告はまだほとんどない。

## 薬剤と虚弱(frailty)

虚弱(frailty)は老年医学の分野でその重要性が強調されており、その存在を放置することにより、身体機能障害が進行し、生命予後にも関連していることが指摘されている<sup>1,8)</sup>。虚弱の定義は国際的に定まっているわけではないが、Friedらの5項目の評価(低栄養、疲労感、日常生活活動度の低下、身体能力(歩行速度)の低下、筋力(握力)の低下)のうち3項目以上あてはまれば、診断されることが多い<sup>1,8,9)</sup>。詳細は引用文献を参考にされたい。この5項目のうち、2項目はサルコペニアと関連しており、虚弱とサルコペニアは強く関連していることがわかる。

70歳以上を対象とした横断調査では ARB 使用者の女性でのみ、虚弱と判定される割合が有意に少ないとする報告があるが<sup>10)</sup>、65歳以上の女性を対象とした3年間の前向き調査では ACE 阻害薬やスタチン使用者と虚弱の発症率との有意な関係は認められていない<sup>11,12)</sup>。

## おわりに

サルコペニアの因果関係が明確な薬剤は、特殊なもの以外はきわめて少ない。さらに薬剤によりサルコペニアの予防または治療に結びつきそうなものは残念ながら、今のところ明らかなものはない。今回、ビタミンDなど自然界に存在する栄養素に関連する薬剤は言及しなかったが、それらが今後サルコペニアの予防、治療に貢献する可能性はある。

### 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) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010 ; 39 : 412-423.
- 3) Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia : joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr 2010 ; 29 : 154-159.
- 4) Ashfield TA, Syddall HE, Martin HJ, et al. Grip strength and cardiovascular drug use in older people : findings from the Hertfordshire Cohort Study. Age Ageing 2010 ; 39 : 185-191.
- 5) Hughes VA, Frontera WR, Wood M, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults : influence of muscle mass, physical activity, and health. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001 ; 56 : 209-217.
- 6) Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R, et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women : an observational study. Lancet 2002 ; 359 : 926-930.
- 7) Bunout D, Barrera G, de la Maza MP, et al. Effects of enalapril or nifedipine on muscle strength or functional capacity in elderly subjects. a double blind trial. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2009 ; 10 : 77-84.
- 8) Kuzuya M. Process of physical disability among older adults--contribution of frailty in the super-aged society. Nagoya J Med Sci 2012 ; 74 : 31-37.
- 9) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al ; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults : evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001 ; 56 : M146-M156.
- 10) Pozos-López T, Navarrete-Reyes AP, Ávila-Funes JA. Is frailty associated with cardiovascular drug use ? J Am Geriatr Soc 2011 ; 59 : 1977-1979.
- 11) Gray SL, LaCroix AZ, Aragaki AK, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and incident frailty in women aged 65 and older : Prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. J Am Geriatr Soc 2009 ; 57 : 297-303.
- 12) LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, et al. Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older : Prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008 ; 63A : 369-675.

## Chapter 40

# Mid-Upper Arm Anthropometric Measurements as a Mortality Predictor for Community-Dwelling Dependent Elderly

Masafumi Kuzuya and Hiromi Enoki

**Abstract** It remains controversial whether mid-arm anthropometric measurements are reflected with physical impairment or useful predictors of mortality in the elderly. The inconsistency in terms of the relationship between mid-arm anthropometric measurements and physical function and mortality may be due to the difference in study population, i.e., a healthy younger population vs frail/dependent older people. In this article we overviewed the relationships between mid-arm anthropometric measurements and mortality of elderly based on our studies and previous reports targeting older people. Our cohort study, which was composed of cross-sectional and prospective cohort analyses of 957 community-dwelling dependent elderly, demonstrated that significant higher average triceps skinfold (TSF) levels were observed in participants, compared with age-matched (5-year intervals) those of the standard Japanese population. In contrast, the average arm muscle area (AMA) levels at 5-year intervals were significantly lower than the Japanese norm. The AMA levels of the study participants were correlated with activities of daily living (ADL) score after adjusting for gender and age. Whereas TSF levels were not correlated with ADL function after adjusting for gender, age among study participants. Survival analysis of 2-years mortality was conducted using multivariate Cox proportional hazards models. AMA, TSF, and mid-arm circumference (MAC) were independent risk factors for 2-years mortality in the participants. In conclusion among community-dwelling dependent elderly, mid-arm anthropometric measurements were independent predictors of 2-years mortality.

### Abbreviations

ADL	Activities of daily living
AMA	Arm muscle area
BMI	Body mass index
CI	Confidence interval
HR	Hazard ratio
JARD2001	In 2001, Japanese Anthropometric Reference Data
MAC	Mid-upper-arm circumference
NLS-FE	The Nagoya Longitudinal Study of Frail Elderly

---

M. Kuzuya (✉)

Department of Community Healthcare & Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine,  
65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya, 466-8550, Japan  
e-mail: kuzuya@med.nagoya-u.ac.jp



LTCI	Long-term care insurance
TSF	Triceps skinfold
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

## 40.1 Introduction

Anthropometric indices of weight, height, body mass index (BMI), skinfold thickness, muscle area, and circumference are simple, easily obtainable, and inexpensive measures of assessing nutritional status. Among them, BMI, the most widely used anthropometric index, has been frequently used as an indicator of nutritional status, and is well known as an important predictor of mortality and activities of daily living (ADL) decline among older people (Liu et al. 2002; Flodin et al. 2000). However, it is not uncommon to find dependent older people who cannot be weighed or measured for height. When subjects living at home have severe functional disabilities, it is essential to have special equipment, such as beds or wheelchair scales, to measure their weight. Frequently, it is difficult to measure the height of older people with postural changes, including muscle and arterial contracture and kyphosis. In fact, we have previously shown in a cohort study of community dwelling dependent elderly that 35.9% and 30.7% had missing data for height and weight, respectively (Izawa et al. 2007).

In addition, measuring height reliably in older individuals is one of the most problematic areas of anthropometry. In old age, there is a decline in sitting and standing height due to vertebral compression, change in the height and shape of vertebral disks, loss of muscle tone, and postural changes. When these height measurements are used in the calculation of BMI, it will tend to be artificially inflated. In addition, it can be difficult to measure the standing height of older people with ADL impairment (Hickson and Frost 2003; Zang et al. 1998).

Anthropometric measurements of the mid-upper arm are often taken for measuring body composition, because they are a quick, inexpensive, and non-invasive method of measuring nutritional status. Triceps skinfold (TSF) thickness reflects subcutaneous fat, whereas mid-upper-arm circumference (MAC) takes into account the humeral diameter as well as the skeletal muscles, and fat covering the limb, therefore reflecting changes in lean body mass and fat. Mid-upper-arm muscular circumference and arm muscle area (AMA), which are derived from MAC and TSF, are also useful indicators of muscle mass.

Although these mid-arm anthropometric measurements may be useful indicators of undernutrition in older adults, it remains controversial whether these measurements are useful predictors of mortality in the elderly or whether physical impairment reflects these measurements in the older population. In this article, we overview the mid-arm anthropometric measurements as a predictor of mortality among older people and their relationships with physical functions.

## 40.2 Mid-Arm Anthropometric Measurements and Mortality of Elderly-Brief Review

In the general population, it has been believed that low muscle mass and high fat mass are associated with higher mortality (Janssen et al. 2002). In fact, Miller and colleagues demonstrated that among 1,396 community dwelling Australian participants aged 70 years and older, those with a low corrected AMA ( $\leq 21.4$  cm<sup>2</sup> for men and  $\leq 21.6$  cm<sup>2</sup> for women) had an increased risk of mortality at 8-year

follow-up. (Miller et al. 2002), whereas no increased risk in 8-year mortality was identified for those with a high or low BMI (Miller et al. 2002). Another study reported that, in a geriatric assessment unit, it was found that an abnormally low AMA (lower than the fifth percentage of age-matched reference data) is strongly associated with increased mortality at 4.5-year follow-up (Muhlethaler et al. 1995). In contrast, over 24 years of follow-up study of random samples of participants aged 65 years and over living in the community revealed that higher AMA was associated with a significantly reduced risk of mortality from all causes only in men, and not in women (Gale et al. 2007).

The relationship between TSF thickness and mortality in the elderly remains controversial. It has been reported that among 408 elderly long-term-care residents aged 60 years and older, TSF was a significant predictor of mortality during 19 months' follow-up in the univariate analysis, but not in the multivariate analysis (Allard et al. 2004). TSF thickness did not show a statistically significant association, with 4.5-year mortality among 219 geriatric patients in a geriatric assessment unit (Muhlethaler et al. 1995). It has been observed that TSF thickness below the 5th percentile was associated with a significant increase in the relative risk of death during 40–46 months' follow-up in a community sample of 758 older people (Campbell et al. 1990).

Another study showed that, during admission in an acute care geriatric ward, MAC had a more negative trend in patients who died than changes in weight, BMI, and subjective nutritional assessment (Antonelli Incalzi et al. 1996).

### **40.3 Japanese Cohort Study**

#### **40.3.1 Study Design and Aim**

We examined whether anthropometric measurements of mid-upper arm may be a good predictor of mortality among disabled community-dwelling older people (Enoki et al. 2007). In the present study targeting dependent community dwelling elderly persons, using the baseline and 2-year follow-up data of the Nagoya Longitudinal Study of Frail Elderly (NLS-FE), the following hypotheses were tested: (1) in community-dwelling elderly persons, who are disabled or dependent and receiving some assistances using the long-term care insurance (LTCI) program, MAC, TSF, and AMA levels are lower than those of not-frail, independent elderly persons living in the community; (2) these lower levels of measurements are associated with physical function impairment and comorbidity status; and (3) lower levels of MAC, TSF, or AMA are independent predictors of relative short-term (2-year) mortality.

#### **40.3.2 Study Participants**

This analysis was conducted using a total of 957 subjects (men, 355; women, 602) extracted from the NLS-FE data set. The study population of NLS-FE consisted of 1,875 (men, 632; women, 1,243) community-dwelling elderly (aged 65 years or older) eligible for the LTCI, who lived in Nagoya city (Central Japan) and were provided various home care services from the Nagoya City Health Care Service Foundation for Older People, which is comprised of 17 visiting nursing stations accompanying care-managing centers (Kuzuya et al. 2006, 2008 ). The LTCI system provides care for the

elderly aged 65 years and older. Under the LTCI program, care levels (levels 0–5) are determined according to eligibility criteria (Izawa et al. 2006). The elderly in the community, who are eligible for LTCI, are disabled and chronically ill, have physical and mental problems, and easy to admit to the acute hospital or institute care setting. A total of 957 (men, 355; women, 602) using visiting nurse services under LTCI were enrolled for the anthropometric measurements.

### **40.3.3 Data Collection**

Anthropometric measurements were conducted by trained nurses at the clients' home. Measurement of TSF (to the nearest 2 mm) was made using caliper and MAC (to the nearest 0.1 cm) using a flexible measuring tape, on the right side of the participant's body, unless affected by disability or disease. These measurements were taken at least twice, by one trained nurse, according to the instruction sheet, and reported values were the means of the repeated measurements. Arm muscle circumference (AMC = MAC (cm) -  $\pi \times$  TSF (mm)/10) and AMA were calculated using a standard formula:  $AMA \text{ cm}^2 = (AMC \text{ (cm)})^2/4\pi$ . BMI was defined as weight in kilogram divided by height squared.

The mean scores of anthropometric measurements of patients grouped by age and gender were compared with the JARD 2001, anthropometric norms for healthy men and women without physical function impairment in each 5-year age bracket, including subjects over age 65 years (Japanese Anthropometric Reference Data 2002). In JARD 2001, a mean value, a central value, standard deviation, maximum value, minimum value, and percentile (5th, 10th, 25th, 75th, 90th, and 95th) were determined according to the age division. Therefore, it was possible to compare the obtained measurement values and these reference values.

### **40.3.4 Sample Description**

Characteristics of subjects in the present study are given in Table 40.1. The mean (SD) age of 957 patients studied was 80.4 (7.9) years, with a range of 65–102 years. Among those, 318 patients (33.2% of total) were 85 years or older. Most were capable of oral food intake (91.5% of total). The physical function of the participants (basic ADL, score range: 0–20) was markedly impaired with a mean (SD) score of 10.3 (6.9). A history of cerebrovascular disease was the most frequent diagnosis observed in this cohort (334 patients, 34.9% of total).

### **40.3.5 Comparison of Anthropometry Between Study Participants and Japanese Norms**

BMI is the anthropometric measurement most widely used for assessing nutrition status. However, it is often difficult for older people with impaired physical function to be measured for height and weight at their homes. In fact, in our cohort, BMI data were not available for 437 out of 957 participants, even though we asked visiting nurses and caregivers to measure weight and height as far as possible. It should be noted that there were no differences in BMI levels between the participants and Japanese norms for any age group in either gender (Enoki et al. 2007) (Tables 40.2 and 40.3).

**Table 40.1** Demographic characteristics of patients (Reprinted from Enoki et al. (2007). With permission from Elsevier)

Variables	Categories (year)	Male <i>N</i> = 355 <i>N</i> (%), average ± SD	Female <i>N</i> = 602 <i>N</i> (%), average ± SD	<i>p</i> -Value
Age (year)		78.50 ± 7.49	81.57 ± 7.97	<0.001
	65–69	47 (13.2)	46 (7.6)	<0.001
	70–74	63 (17.7)	82 (13.6)	
	75–79	100 (28.2)	119 (19.8)	
	80–84	58 (16.3)	124 (20.6)	
	85+	87 (24.5)	231 (38.4)	
Nutrition	Peroral	322 (90.7)	554 (92.0)	0.622
	Enteral feeding	32 (9.0)	45 (7.5)	
	Parenteral nutrition	1 (0.3)	3 (0.5)	
Basic ADL (0–20)		11.0 ± 6.5	9.9 ± 7.1	0.013
Charlson comorbidity index (0–35)		2.5 ± 1.6	2.2 ± 1.6	0.019
Illness	Ischemic heart disease	31 (8.7)	64 (10.6)	0.496
	Congestive heart failure	32 (9.0)	60 (10.0)	0.818
	Liver disease	13 (3.7)	20 (3.3)	0.714
	Cerebrovascular disease	147 (41.4)	187 (31.1)	<0.001
	Diabetes	38 (10.7)	68 (11.3)	0.914
	Dementia	92 (25.9)	221 (36.7)	0.001
	Chronic pulmonary disease	38 (10.7)	42 (7.0)	0.037
	Neoplasia	37 (10.4)	51 (8.5)	0.242
	Hypertension	70 (19.7)	150 (24.9)	0.068
Anthropometric measurements				
	Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	20.8 ± 3.4 ( <i>n</i> = 219)	20.8 ± 4.4 ( <i>n</i> = 301)	0.978
	Mid-arm circumference, cm	24.3 ± 4.1	23.1 ± 4.5	<0.001
	Triceps skinfold thickness, mm	14.3 ± 9.4	15.5 ± 9.5	0.200
	Arm muscle area, cm <sup>2</sup>	32.4 ± 11.6	28.0 ± 11.5	<0.001

Statistical analysis: unpaired *t*-test (age, basic ADL, Charlson comorbidity index, and anthropometric measurements) and  $\chi^2$  test (age group, nutrition route, and illness)

**Table 40.2** Comparison of anthropometry between cohort and Japanese reference data (Male)

Male	Age (Year)	Cohort Average ± SD	JARD Average ± SD	<i>p</i> -value
Mid-arm circumference, cm	65–69	25.3 ± 3.6	27.3 ± 2.7	<0.001
	70–74	25.4 ± 5.5	26.7 ± 2.9	0.078
	75–79	24.0 ± 3.7	25.8 ± 3.0	<0.001
	80–84	24.0 ± 3.4	25.0 ± 3.0	0.046
	85+	23.6 ± 3.5	23.9 ± 3.1	0.351
Triceps skinfold thickness, mm	65–69	14.9 ± 8.6	10.6 ± 4.2	<0.001
	70–74	13.0 ± 10.1	10.8 ± 5.3	0.058
	75–79	14.8 ± 10.1	10.2 ± 4.2	<0.001
	80–84	16.5 ± 9.9	10.3 ± 4.3	<0.001
	85+	12.9 ± 8.1	9.4 ± 4.6	<0.001
Arm muscle area, cm <sup>2</sup>	65–69	34.9 ± 13.5	46.1 ± 9.4	<0.001
	70–74	38.0 ± 19.3	43.9 ± 10.2	<0.001
	75–79	30.9 ± 10.9	41.4 ± 9.6	<0.001
	80–84	29.4 ± 10.9	38.2 ± 10.1	<0.001
	85+	31.6 ± 11.9	35.4 ± 8.9	0.004

JARD Japanese Anthropometric Reference Data

**Table 40.3** Comparison of anthropometry between cohort and Japanese reference data (female)

Female	Age (Year)	Cohort Average $\pm$ SD	JARD Average $\pm$ SD	<i>p</i> -Value
Mid-arm circumference, cm	65–69	25.6 $\pm$ 4.2	26.4 $\pm$ 2.7	0.193
	70–74	25.2 $\pm$ 4.8	25.6 $\pm$ 3.2	0.436
	75–79	24.2 $\pm$ 4.8	24.6 $\pm$ 3.5	0.381
	80–84	22.5 $\pm$ 4.1	23.9 $\pm$ 3.3	<0.001
	85+	21.5 $\pm$ 3.9	22.9 $\pm$ 3.4	<0.001
Triceps skinfold thickness, mm	65–69	18.1 $\pm$ 10.4	19.7 $\pm$ 7.0	0.068
	70–74	17.9 $\pm$ 9.4	17.1 $\pm$ 6.8	0.051
	75–79	17.7 $\pm$ 10.0	14.4 $\pm$ 6.8	<0.001
	80–84	13.5 $\pm$ 9.0	13.0 $\pm$ 5.9	0.057
	85+	13.1 $\pm$ 8.6	11.7 $\pm$ 5.9	<0.001
Arm muscle area, cm <sup>2</sup>	65–69	32.5 $\pm$ 11.9	32.7 $\pm$ 7.6	0.890
	70–74	31.5 $\pm$ 12.3	33.2 $\pm$ 8.6	0.218
	75–79	29.6 $\pm$ 12.6	32.7 $\pm$ 8.6	0.011
	80–84	27.4 $\pm$ 10.5	31.8 $\pm$ 8.1	<0.001
	85+	25.2 $\pm$ 10.2	29.4 $\pm$ 8.8	<0.001

JARD Japanese Anthropometric Reference Data

Anthropometric measurements of the mid-upper arm including TSF and MAC can be introduced easily in the community-dwelling elderly, as it is a quick, handy, inexpensive and non-invasive method. AMA, as an index for muscle mass, can easily be calculated from TSF and MAC. As shown in Table 40.2, the MAC levels of male participants of the 75–84 years age group were significantly lower than the Japanese norm. In female participants, MAC levels in the 80–84 years and 85 years and older age groups were lower than the Japanese norms (Table 40.3). There were significantly higher TSF levels in male participants of all age groups except for 70–74 years and higher TSF levels in female participants of the 75–79 years and 85 years and older age groups, compared with Japanese norms. The AMA of male participants was significantly lower than the Japanese norm in all age groups. In female participants, lower AMA levels were observed in the 75–79 years, 80–84 years, and 85 years and older age groups. We observed that AMA or TSF levels were lower and higher, respectively, in participants of NLS-FE than those of the standard Japanese population. The lack of differences in BMI levels for each 5-year-interval, gendered age group between our cohorts with some disabilities and the Japanese norm suggested that though there were clear differences in body composition between Japanese subjects with or without physical impairment, total body mass did not reflect those differences.

### 40.3.6 Anthropometry and ADL

The correlation between anthropometric measurements and ADL function was evaluated using the partial rank correlation coefficients, after adjusting for gender and age. ADL score was significantly correlated with BMI (correlation coefficient ( $r$ ) = 0.191,  $p$  < 0.01), MAC ( $r$  = 0.288,  $p$  < 0.01), and AMA ( $r$  = 0.298,  $p$  < 0.01), but not with TSF ( $r$  = 0.019,  $p$  = 0.749). It has been reported in cross-sectional observations that physical disability is associated with increases in percentage body fat as well as a decrease of fat-free mass (Liou et al. 2005; Broadwin et al. 2001; Davison et al. 2002). In cross-sectional analyses from the Rancho Bernardo Cohort Study,



a significant positive association was shown between fat mass, which was estimated by bioelectric impedance analysis, and overall functional disability, and a significant negative association was shown between fat-free mass and overall functional disability in both men and women (Broadwin et al. 2001). In agreement with these previous findings, we demonstrated that AMA levels in the study participants were lower than Japanese norms and that AMA levels of the study participants were correlated with ADL score after adjusting for gender and age (i.e., lower AMA levels with lower ADL function). Although recent observation suggested that lower extremity muscle mass is a strong independent predictor of the level of functional impairment in community-dwelling older adults (Reid et al. 2008), our results may also suggest that not only leg muscle mass but also arm muscle mass is an important determinant of physical performance among functionally limited elders.

Our study results were also consistent with previous findings of higher TSF levels in the study participants than those in Japanese subjects without impairment of physical function. However, we observed that TSF levels were not correlated with ADL function after adjusting for gender and age among study participants. When analysis was conducted after adjustment for BMI, ADL score was still correlated with AMA ( $r = 0.151$ ,  $p = 0.001$ ), but not with TSF ( $r = -0.081$ ,  $p = 0.072$ ). These results indicated that TSF levels are influenced by other factors, such as nutritional status, besides only the level of physical function, at least among our participants with ADL disabilities.

#### **40.3.7 Anthropometry of Mid-Arm and 2-Year Mortality**

Among the 957 participants, 236 died during the 2-year follow-up period. Tables 40.4 and 40.5 show the univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models to identify independent predictors of 2-year mortality. The following baseline data were used in a Cox proportional hazards model to identify independent predictors of 2-year mortality: age, gender, ADL status, comorbidity status, and levels of MAC, TSF, and AMA. The risk of a variable was expressed as a hazard ratio (HR) with a corresponding 95% confidence interval (CI). For the analysis, age was categorized into three groups: 65–74 years, 75–84 years, and 85 years or older. The ADL score (range: 0–20) and the Charlson comorbidity index score, which represents the sum of a weighted index that takes into account the number and seriousness of preexisting comorbid conditions, were categorized into three groups with approximately equal numbers of participants in each group: ADL, high function,  $\geq 18$ ; mild function, 12–17, and low function,  $\leq 11$ ; the Charlson comorbidity index score,  $< 2$ , 2–3,  $\geq 4$ . AMA ( $\text{cm}^2$ ) was categorized into three groups by tertile: high,  $\geq 33.4$ ; mild, 23.5–33.3; and low,  $< 23.5$ . TSF (mm) was categorized into three groups by tertile: high,  $\geq 17$ ; mild, 10–16; and low,  $< 10$ . MAC (cm) was also categorized into three groups by tertile: high,  $\geq 25.2$ ; mild, 24.5–25.1; and low,  $< 24.5$  (Tables 40.4 and 40.5).

Unadjusted univariate analysis suggested that the oldest age category ( $\geq 85$  years), low ADL function,  $\geq 4$  Charlson comorbidity index score,  $< 10$  mm TSF thickness,  $< 23.5$   $\text{cm}^2$  AMA, and  $< 24.5$  cm MAC were associated with 2-year mortality (Tables 40.4 and 40.5). A multivariate Cox proportional hazards regression model based on the all the variables used in univariate analysis showed that low TSF ( $< 10$  mm) and low AMA ( $< 23.5$   $\text{cm}^2$ ) were associated with 2-year mortality (Table 40.4). In addition, when MAC was used instead of TSF and AMA, it (mild: 24.5–25.1 cm and low:  $< 24.5$  cm) was associated with mortality (Table 40.5) with higher hazard ratio than that of TSF or AMA.

In the general population, it has been demonstrated that fat-free mass and TSF, an indicator of fat mass, have clear negative and positive relationships, respectively, with mortality (lower fat-free mass and higher TSF with higher mortality) (Zhu et al. 2003; Allison et al. 2002). Consistent with those

**Table 40.4** Cox proportional hazard models for 2-year mortality (Reprinted from Enoki et al. (2007). With permission from Elsevier)

Variable	Univariate		Multivariate	
	Hazard ratio (95% CI)	p-Value	Hazard ratio (95% CI)	p-Value
<b>Gender</b>				
Female <sup>a</sup>	1.00		1.00	
Male	1.16 (0.90–1.51)	0.260	1.31 (0.96–1.80)	0.088
<b>Age group</b>				
65–74 <sup>a</sup>	1.00		1.00	
75–84	1.31 (0.92–1.87)	0.135	1.01 (0.67–1.51)	0.966
85 year ≤	1.70 (1.19–2.42)	0.004	1.16 (0.76–1.76)	0.486
<b>Basic ADL</b>				
High function (≥18) <sup>a</sup>	1.00		1.00	
Mild function (12–17)	1.26 (0.78–2.03)	0.340	1.03 (0.62–1.69)	0.922
Low function (≤11)	2.36 (1.53–3.63)	<0.001	1.76 (1.09–2.83)	0.020
<b>Charlson comorbidity index</b>				
<2 <sup>a</sup>	1.00		1.00	
2–3	1.36 (0.96–1.92)	0.083	1.33 (0.94–1.90)	0.112
≥4	1.70 (1.17–2.46)	0.005	1.35 (0.91–2.02)	0.141
<b>Triceps skinfold thickness (mm)</b>				
High (≥17) <sup>a</sup>	1.00		1.00	
Mild (10–16)	1.14 (0.81–1.59)	0.459	1.26 (0.85–1.88)	0.230
Low (<10)	1.75 (1.26–2.42)	0.001	1.89 (1.30–2.75)	0.001
<b>Arm muscle area (cm<sup>2</sup>)</b>				
High (≥33.4) <sup>a</sup>	1.00		1.00	
Mild (23.5–33.3)	1.34 (0.93–1.92)	0.115	1.26 (0.85–1.88)	0.256
Low (<23.5)	2.04 (1.47–2.85)	<0.001	2.03 (1.36–3.02)	<0.001

CI confidence interval

<sup>a</sup>Reference category

**Table 40.5** Cox proportional hazard models to examine the association between 2-year mortality and MAC

Variable	Univariate		Multivariate	
	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value	Hazard Ratio (95% CI)	p-Value
<b>Gender</b>				
Female <sup>a</sup>	1.00		1.00	
Male	1.16 (0.90–1.51)	0.26	1.34 (0.98–1.83)	0.061
<b>Age group</b>				
65–74 <sup>a</sup>	1.00		1.00	
75–84	1.31 (0.92–1.87)	0.135	0.99 (0.66–1.48)	0.954
85 year ≤	1.70 (1.19–2.42)	0.004	1.16 (0.77–1.76)	0.471
<b>Basic ADL</b>				
High function (≥18) <sup>a</sup>	1.00		1.00	
Mild function (12–17)	1.26 (0.78–2.03)	0.340	1.04 (0.62–1.72)	0.889
Low function (≤11)	2.36 (1.53–3.63)	<0.001	1.71 (1.06–2.76)	0.029
<b>Charlson comorbidity index</b>				
<2 <sup>a</sup>	1.00		1.00	
2–3	1.36 (0.96–1.92)	0.083	1.38 (0.97–1.98)	0.075
≥4	1.70 (1.17–2.46)	0.005	1.52 (1.02–2.26)	0.040
<b>Mid-upper-arm circumference (cm)</b>				
High (≥25.2) <sup>a</sup>	1.00		1.00	
Mild (24.5–25.1)	1.81 (0.81–1.59)	0.002	1.63 (1.07–2.47)	<0.001
Low (<24.5)	2.98 (1.26–2.42)	<0.001	2.77 (1.83–4.18)	<0.001

CI confidence interval

<sup>a</sup>Reference category