

height²), which is known as the skeletal muscle mass index (SMI). Thus, low muscle mass is defined as SMI ≥ 2 standard deviations below the normal means for a reference group aged 18–40 years determined using DXA. Several cross-sectional studies have investigated the prevalence of low muscle mass using the same definition.^{6,10–18} However, the prevalence of low muscle mass has not been investigated in a longitudinal study capable of demonstrating actual changes in skeletal muscle mass with aging by repeated DXA measurements in a community-dwelling population.

The present study evaluated age-related changes in skeletal muscle mass among middle-aged and elderly Japanese men and women. Muscle mass was measured biennially up to seven times by DXA over a period of 12 years to explore actual changes in skeletal muscle mass with aging.

Methods

Participants

The study participants were derived from the National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA), which involves population-based biennial examinations of a dynamic cohort of approximately 2300 individuals.¹⁹ The participants in the NILS-LSA were community-dwelling men and women aged 40–79 years at the time of the first wave of assessments who were randomly selected from resident registrations, and stratified by sex and decade of age. Age- and sex-matched random samples of the same number of dropouts were recruited, except for those aged >79 years. New male and female participants aged 40 years were also recruited annually. The NILS-LSA is a comprehensive and interdisciplinary observational study of age-related changes that includes various gerontological and geriatric assessments of medical status, blood chemistry, body composition, anthropometry, nutritional status, psychological status, physical function, and physical activity. The first wave of NILS-LSA assessments started in November 1997. The participants were assessed approximately every 2 years until the seventh wave of examinations. We excluded those with incomplete DXA information about muscle mass. The first wave examination included 1090 men and 1081 women, and the mean number of repeat visits and length of follow up \pm standard deviation (SD) were 4.04 ± 2.25 and 6.56 ± 2.25 years, respectively. A total of 1962 men and 1990 women participated in the study that comprised 15 948 assessments (including repeats). We derived data from community dwellers aged 40–91 years who participated in the NILS-LSA between November 1997 (first wave) and July 2012 (seventh wave).

The Ethics Committee of the National Center for Geriatrics and Gerontology approved the study in which all included individuals provided written informed consent to participate.

Measurement of muscle mass

Appendicular muscle mass (AMM; kg) was assessed using a QDR-4500 DXA (Hologic, Bedford, MA, USA). The AMM represents appendicular fat-free mass minus bone mineral content, and it is assumed to be an index of the amount of skeletal muscle mass.

We evaluated the SMI calculated as AMM divided by height squared (kg/m^2).⁵ Low muscle mass was defined as muscle mass minus two SD below the mean for young healthy adults.⁹ We set the cut-off as SMI < 6.87 and $< 5.46 \text{ kg}/\text{m}^2$ for Japanese men and women, respectively, as described by Sanada *et al.*, who also measured appendicular muscle mass using the DXA apparatus as aforementioned.¹⁵

Other parameters

Height and weight were measured using a digital scale. Body mass index (kg/m^2) was calculated as weight divided by height squared. Medical history was assessed using questionnaires, and responses were confirmed by a physician at the time of medical assessments. Smoking habit, years of education and annual income were also assessed using a questionnaire. Trained interviewers applied a questionnaire to analyze the frequency and intensity of exercise (metabolic equivalents [MET]) to determine how free time had been spent over the past 12 months.²⁰ The means per day for physical activity (metabolic equivalents; $\text{MET} \times \text{h}/\text{day}$) during leisure time were calculated. Nutritional intake was assessed using 3-day diet records.²¹ Foods were weighed separately on a scale before cooking or portion sizes were estimated. Participants photographed meals before and after eating using disposable cameras. Registered dietitians used the photographs to complete missing data and telephoned participants to resolve discrepancies or obtain further information when necessary. The average of over 119 nutrients consumed over 3-day periods was calculated. The means per day for total energy intake (kcal/day) were calculated from the 3-day dietary records. Leg extension power was measured using the T.K.K.4236 adjustable seat and foot plate (Takei, Niigata, Japan). The maximum values of eight tests were included in analyses. Grip strength was also measured using the T.K.K.4301 grip dynamometer (Takei). The maximum values of two tests using the dominant hand were included in analyses.

Statistical analysis

Data were statistically analyzed using R version 3.0.1 (<http://www.r-project.org/>). $P < 0.05$ was considered

significant. Differences in continuous and class variables between men and women were assessed using *t*-tests and χ^2 -tests, respectively.

Trends in the skeletal muscle index, leg extension power/leg skeletal muscle mass, and grip strength/arm skeletal muscle mass in men and women according to age decade at the first wave examination were assessed using a general linear model.

Longitudinal data of skeletal muscle mass were analyzed using the general linear mixed-effect model, which takes into account the dependence of repeated observations within participants, which is an important feature of longitudinal analyses.^{22,23} An additional advantage of the general linear mixed-effect model is that participants are included regardless of missing values. Thus, participants who were lost to follow up after early wave assessments or those who were assessed in later waves were also included in the analyses. General linear mixed-effect (lme) models were fitted using the lme function in the nlme package of R version 3.1–111. The lme function fits general linear mixed-effect models. The intragroup correlation structure was specified as a compound symmetry structure that corresponded to a constant correlation.

The effects of birth year on the rate of change in appendicular skeletal muscle mass over time were evaluated using general LME models. We determined fixed effects, such as average effects for birth cohorts, and random effects, such as individual deviations from the fixed effects to model changes in the mass of individual muscles. Birth year was categorized as 1920s or before, the 1930s, 1940s and 1950s, and thereafter. Time is expressed as years from time 0 defined as 1 October 2005, to approximately the midpoint between the first and the last waves of assessments to reduce the influence of collinearity. Appendicular skeletal muscle mass was estimated from the fixed effects of time, birth cohort, time \times birth cohort interaction, and random effects of the intercept (individual differences in basic values for muscle mass) and slope (individual changes in muscle mass over time). Smoking, alcohol consumption, years of education, annual income and comorbidities (hypertension, heart disease, dyslipidemia, diabetes mellitus and stroke) were controlled in the model. Data from 1869 men (7297 assessments) and 1868 women (7095 assessments) with no missing values in covariates were analyzed in the linear mixed effect model.

Results

Table 1 shows the characteristics of the participants by sex at the first wave of assessments. Men were significantly taller and heavier than women (each, $P < 0.001$), but the body mass index was essentially the same. Among 1090 men and 1081 women, 295 (27.1%) and

177 (16.4%) were diagnosed with low muscle mass at the first wave of assessments, respectively. The ratio (%) was significantly higher in men than in women ($P < 0.001$ for both). AMM and SMI were also significantly higher in men than in women ($P < 0.001$ for both), with no difference in age between men and women. More men smoked and consumed alcohol than women ($P < 0.001$ for both). Men spent more years being educated than women, and had higher annual incomes ($P < 0.001$ for both). Grip strength and leg extension power were significantly stronger in men than in women ($P < 0.001$ for both). Men were more likely to have a history of diabetes and stroke than women ($P = 0.004$ and 0.007 , respectively), but women were more likely to have a history of dyslipidemia than men ($P < 0.001$), although hypertension and heart disease did not differ between the sexes. Men consumed significantly more total energy, and participated in leisure-time physical activities more frequently and at a greater intensity than women ($P < 0.001$ for both).

Figure 1 shows SMI by age decade in men and women. The SMI was lower in older than in younger men (P for trend, < 0.001), but did not differ by age in women (P for trend, not significant). Leg extension power (watts) divided by leg skeletal muscle mass (kg) was used as an index of leg muscle performance. Leg extension power per leg skeletal muscle mass (watts/kg) by age decade was significantly lower in older men and women (P for trend, < 0.001 for both; Figure 2a). Handgrip strength (kg) divided by arm skeletal muscle mass (kg) was used as an index of hand muscle performance. Handgrip strength per arm skeletal muscle mass (kg/kg) by age decade was also significantly lower in older men and women (P for trend, < 0.001 for both; Figure 2b).

Figure 3 shows estimated 12-year changes in SMI by birth cohort between 1998 and 2010 in 1869 men (7297 assessments) and 1868 women (7095 assessments). Changes in SMI by birth cohort were estimated using the general linear mixed-effect model controlled for smoking, alcohol consumption, years of education, annual income and comorbidities (hypertension, heart disease, dyslipidemia, diabetes mellitus and stroke). The main effects of time ($P = 0.03$), birth cohort ($P < 0.001$), and interaction between time and birth ($P < 0.001$) in men were significant. However, only the main effects of time were significant in women ($P < 0.001$).

The estimated SMI values in men were larger in younger birth cohorts in 1998 and 2010 ($P < 0.001$ for both), and the trend in slope by birth cohort was also significant. The estimated SMI significantly decreased in the 1920s ($P < 0.001$), 1930s ($P < 0.001$) and 1940s ($P = 0.005$) birth cohorts. However, the estimated SMI slightly, but significantly, increased in the 1950s ($P < 0.001$) birth cohort. The estimated SMI values in women did not increase by birth cohort in 1998 and

Table 1 Characteristics of study participants by sex at first wave of examinations

Variable	Men (<i>n</i> = 1090)	Women (<i>n</i> = 1081)	<i>t</i> -test/ χ^2 test	
Age (years)	59.3 ± 11.0	59.3 ± 10.9	<i>t</i> (2169) = 0.07	NS
Height (cm)	164.5 ± 6.4	151.3 ± 6.1	<i>t</i> (2169) = 49.45	***
Weight (kg)	62.1 ± 9.1	52.4 ± 8.2	<i>t</i> (2169) = 26.02	***
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 2.8	22.9 ± 3.3	<i>t</i> (2169) = 0.09	NS
Smoking				
Never smoker, <i>n</i> (%)	237 (21.7%)	968 (89.7%)	χ^2 (2) = 1023.51	
Ex-smoker, <i>n</i> (%)	440 (40.4%)	31 (2.9%)		***
Current smoker, <i>n</i> (%)	413 (37.9%)	80 (7.4%)		
Alcohol consumption (ethanol mL/day)	16.0 ± 19.3	2.6 ± 5.6	<i>t</i> (2073) = 21.54	***
Education (year)	12.1 ± 2.5	11.4 ± 2.1	<i>t</i> (2161) = 7.38	***
Annual income (yen)				
<4 500 000	267 (24.8%)	332 (32.9%)	χ^2 (2) = 18.8	
≥4 000 000 and <7 5000 000	379 (35.2%)	292 (28.9%)		***
≥7 5000 000	432 (40.1%)	385 (38.2%)		
Grip strength (kg)	41.6 ± 7.9	25.0 ± 5.2	<i>t</i> (2146) = 57.49	***
Leg extension power (watts)	533.6 ± 184.4	301.4 ± 106.8	<i>t</i> (2058) = 34.80	***
Medical history				
Hypertension, <i>n</i> (%)	191 (17.6%)	210 (19.5%)	χ^2 (1) = 1.33	NS
Heart Disease, <i>n</i> (%)	71 (6.5%)	65 (6.0%)	χ^2 (1) = 0.23	NS
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	55 (5.1%)	98 (9.1%)	χ^2 (1) = 13.40	***
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	71 (6.5%)	41 (3.8%)	χ^2 (1) = 8.24	**
Stroke, <i>n</i> (%)	23 (2.1%)	8 (0.7%)	χ^2 (1) = 7.27	*
AMM (kg)	20.0 ± 2.8	14.0 ± 2.0	<i>t</i> (2169) = 57.76	***
SMI (kg/m ²)	7.36 ± 0.80	6.11 ± 0.70	<i>t</i> (2169) = 38.82	***
Prevalence of low muscle mass, <i>n</i> (%)	295 (27.1%)	177 (16.4%)	χ^2 (1) = 36.46	***
Total energy intake (kcal/day)	2323.7 ± 420.5	1894.3 ± 322.2	<i>t</i> (2073) = 26.11	***
Leisure-time PA (MET × min / year / 1000)	47.6 ± 59.9	30.8 ± 43.3	<i>t</i> (2135) = 7.44	***

Data are shown as means ± standard deviation. **P* < 0.05, ***P* < 0.01, ****P* < 0.001. Final sample comprised 2171 participants at first wave assessment. Missing data: Smoking, *n* = 2; Alcohol (ethanol) consumption, *n* = 96; Education, *n* = 8; Annual income, *n* = 101; Grip strength, *n* = 23; Leg extension power, *n* = 111; Hypertension, *n* = 7; Heart disease, *n* = 7; Dyslipidemia, *n* = 14; Diabetes mellitus, *n* = 11; stroke, *n* = 10; Total energy intake, *n* = 96; PA, *n* = 34. Cut-offs for low muscle mass in men and women: SMI <6.87 and 5.46 kg/m², respectively. AMM, appendicular muscle mass; BMI, body mass index; NS, not significant; PA, physical activity during leisure time; SMI, skeletal muscle index calculated by appendicular muscle mass divided by height squared.

2010, and slightly but significantly decreased in all birth cohorts. No trends in the slopes by birth cohort were evident (*P* for trend, not significant).

Table 2 shows the fixed effects of birth cohorts and of interactions between time and birth cohorts in the model without the intercept and the main effect of time in men and women. In this model, each fixed effect of birth cohort was an intercept of the birth cohort; that is, the estimated SMI at time 0 (1 October 2005) of each birth cohort, and the fixed effects of the interaction between time and birth cohort were slopes (annual changes) of the birth cohorts.

Discussion

Older persons commonly lose bone and skeletal muscle mass, and gain a relative amount of fat mass. Sarcopenia

is characterized by progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and strength, and it increases the risk of disability and a poor quality of life.^{1,2,24}

Primary sarcopenia is caused by normal aging, but the manner and speed of skeletal muscle mass decrease in community-dwelling populations remain unclear. Here, we confirmed a significant decrease in skeletal muscle mass with aging except among middle-aged men. The prevalence of low muscle mass in the present study was 27.1% in men and 16.6% in women. However, the prevalence varies from 8% to 40% of people aged >60 years depending on the study sample, age, definition and assessment tool.¹¹ Values obtained using DXA comprise the most accepted method of quantifying muscle mass in research and clinical practice.⁷ The cut-off for low muscle mass ≥2 SD below the young adult mean (YAM) derived from individuals aged between 18

Age-related changed in muscle mass

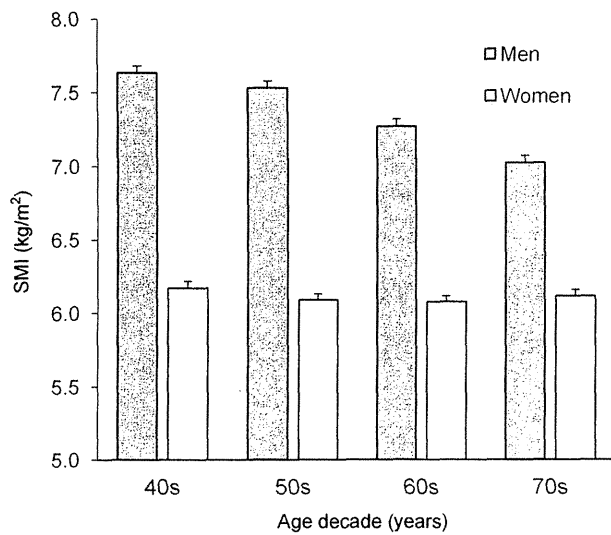


Figure 1 Skeletal muscle index (SMI) of men and women according to age decade (mean \pm standard error). SMI is lower in older than in younger men (P for trend, <0.001), but does not differ according to age among women (P for trend, not significant).

and 80 years, but obtaining reference values from relevant young, healthy, sex and ethnicity-matched populations can be challenging. Thus, some studies have used the lowest third of fat-free mass (FFM) to define low muscle mass.^{16,25}

The New Mexico Elder Health Survey defined cut-offs for SMI as 7.26 and 5.45 kg/m² for men and women, respectively, based on ≥ 2 SD below the YAM.⁹ They found that the prevalence of low muscle mass in persons aged <70 years increased from 13–24% to $>50\%$ in those aged >80 years. Although some cross-sectional studies have studied the prevalence of low muscle mass according to the same definition, the prevalence greatly differs depending on the cohort. The prevalence was 35.3% in men and 34.7% in women aged between 20 and 84 years in a Thai population,¹⁰ and 8.9% and 10.9% in women aged 76–80 years and 86–95 years in the Epidemiologie de l’Osteoporose cohort, which was an observational, prospective and multicenter cohort study of French community-dwelling women aged ≥ 75 years.^{11,12} The prevalence of low muscle mass had been reported to be 64.0% and 95.0% for female and male inpatients with hip fractures, respectively,¹⁴ 6.7% and 6.3% among healthy male and female Japanese volunteers aged 70–85 years,¹⁵ and 10.4% among female patients in an orthopedic outpatient clinic with normal lumbar spine bone mineral density.¹⁷ A cross-sectional study of a Chinese population found the prevalence of low muscle mass of 13.2% for men and 4.8% for women aged ≥ 70 years.¹⁸ The Korean National Health and Nutrition Examination

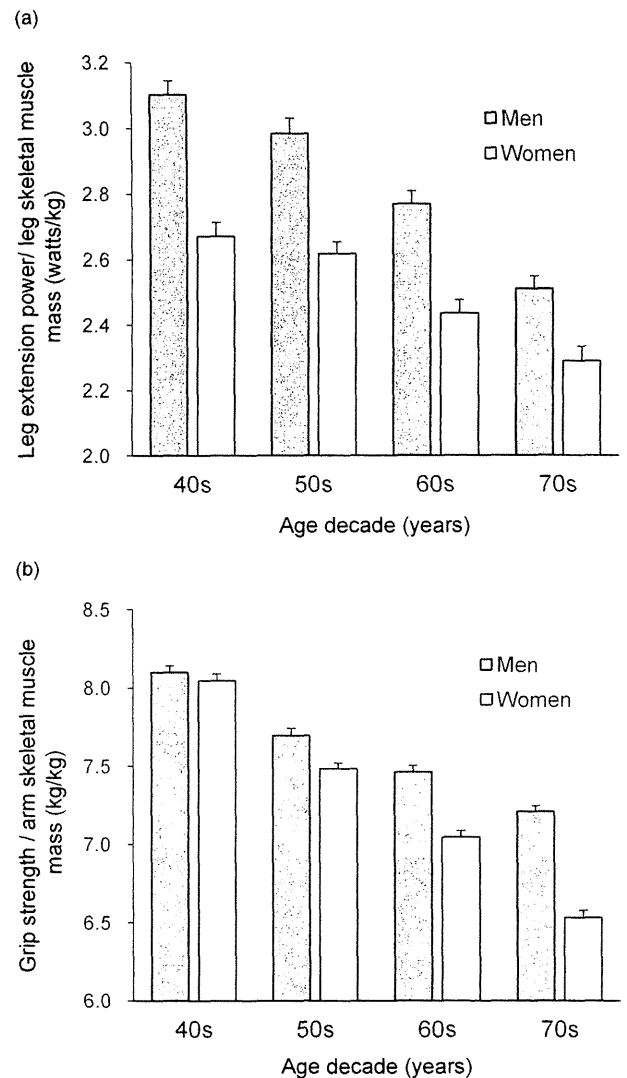


Figure 2 (a) Leg extension power/leg skeletal muscle mass and (b) grip strength/arm muscle mass according to sex and age (mean \pm standard error). Both values are significantly lower in older men and women (P for trend, <0.001 for both).

Survey identified a 9.9% prevalence of low muscle mass among men age ≥ 60 years.¹³

Cooper *et al.* stated that assessments of sarcopenia should not depend only on muscle mass, but on a combination of measures of muscle mass and physical performance.⁸ EWGSOP suggested an algorithm for sarcopenia case findings among older individuals based on measurements of gait speed, grip strength and muscle mass.⁶ We found a rather small decrease in skeletal muscle mass; however, the muscle performance was greatly reduced, especially in women, which could cause frailty and disrupted daily activities among elderly women. The prevalence of sarcopenia was also determined according to the EWGSOP algorithm

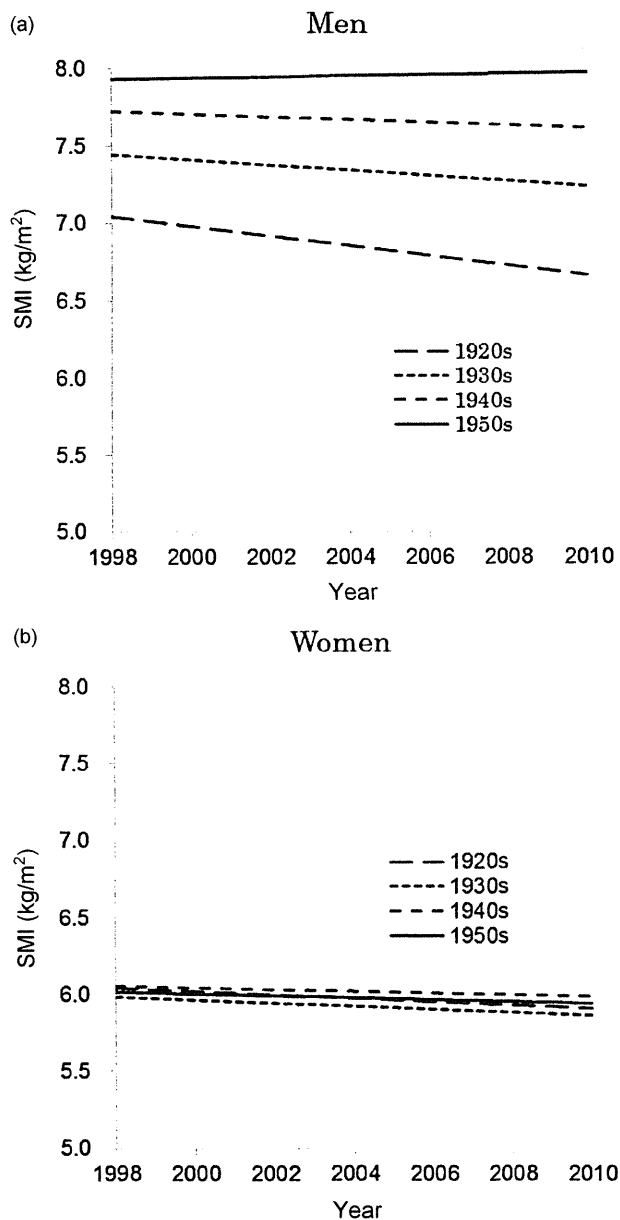


Figure 3 Estimated 12-year changes in skeletal muscle index (SMI) by birth cohort between 1998 and 2010 determined using general linear mixed-effect model controlled for smoking, alcohol consumption, years of education, annual income, and comorbidities (hypertension, heart disease, dyslipidemia, diabetes mellitus, and stroke) among (a) men and (b) women.

in our participants aged ≥ 65 years in the first wave examination.⁶ Among them, 38 (10.3%) men and 52 (14.5%) women, and 90 (12.4%) in total had sarcopenia.

The present study found that skeletal muscle mass decreased with age, except among men born in the 1950s. The examination was repeated every 2 years.

Because the participants were informed about the results of their muscle strength, they often tried to improve it by training before the next examination. This trend was particularly prevalent among middle-aged men. Although muscle mass is supposed to decrease with age, it might have indeed increased among middle-aged men in the present study.

The present study had significant strengths. The longitudinal design supported the credibility of our inferences. Repeatedly assessing the same individuals over time provided evidence of a decrease in appendicular skeletal muscle mass in men and women. Approximately 15 000 assessments of randomly selected middle-aged and elderly male and female community dwellers over a period of 12 years avoided potential bias arising from the inclusion of patients with a specific disease or volunteers recruited by advertisements.

The present study also had several limitations. We could assess only appendicular muscle mass, as DXA cannot assess the skeletal muscle mass of the trunk. We were also unable to determine the quality of skeletal mass; for example, fat infiltration into muscle, and changes in muscle innervation and capillary density.^{4,26} Another limitation was selection bias imposed by the longitudinal design of the study. Muscle mass data were obtained only from those who could be repeatedly examined, and these individuals tended to be healthier than those who dropped out of the study. Other factors besides aging that are associated with a decrease in muscle mass include nutrition and food consumption, frequency and intensity of physical activity, smoking habit, alcohol consumption, medical history, genotypes, and endocrine factors including sex hormones. However, the NLS-LSA has repeatedly examined most of these factors. Further studies of the NLS-LSA data should show associations between various factors and sarcopenia.

The present study mainly analyzed age-related changes in muscle mass. However, poor physical function among the elderly is more important as a geriatric syndrome, and the definition of sarcopenia has gradually shifted from a decrease in muscle mass alone to poor physical performance with low muscle mass. We plan to determine age-related changes in physical performance including walking speed and muscle strength using the NLS-LSA data in a future study.

In summary, we applied a longitudinal design to evaluate changes in skeletal muscle mass with aging among community-dwelling, middle-aged, and elderly Japanese men and women over a period of 12 years. Our data confirmed that skeletal muscle mass decreases with advancing age except in middle-age men. The decrease was large among elderly men and small, but significant, among women. Although a cross-sectional analysis showed that SMI did not differ according to age in

Table 2 Fixed effects of birth cohort and interaction between time and birth cohort according to sex in general linear mixed-effect model of SMI

	Fixed effect	Estimated parameter	SE	P
Men	BC 1920s	6.842	0.057	<0.001
	BC 1930s	7.195	0.056	<0.001
	BC 1940s	7.465	0.061	<0.001
	BC 1950s	7.658	0.058	<0.001
	Time × BC 1920s	-0.033	0.004	<0.001
	Time × BC 1930s	-0.015	0.002	<0.001
	Time × BC 1940s	-0.006	0.002	<0.01
Women	Time × BC 1950s	0.008	0.002	<0.001
	BC 1920s	6.080	0.054	<0.001
	BC 1930s	6.061	0.053	<0.001
	BC 1940s	6.148	0.059	<0.001
	BC 1950s	6.115	0.058	<0.001
	Time × BC 1920s	-0.012	0.004	<0.001
	Time × BC 1930s	-0.011	0.002	<0.001
Time × BC 1940s	-0.007	0.002	<0.01	
Time × BC 1950s	-0.007	0.002	<0.01	

Smoking, alcohol drinking, years of education, annual income and comorbidities (hypertension, heart disease, dyslipidemia, diabetes mellitus and stroke) were controlled in the model. BC, birth cohort; SMI, skeletal muscle index.

women, leg extension power per leg muscle mass, which is an index of muscle quality, was significantly lower in older women. The age-related decrease muscle mass was very small in women, but the muscle quality decreased with aging in both men and women. Our findings should provide useful basic data for assessments and the development of strategies to prevent sarcopenia.

Acknowledgments

We thank all the participants, health professionals and investigators at the Department for Development, the Japan Society for the Promotion of Science of Preventive Medicine, and the National Center for Geriatrics and Gerontology who were involved in data collection and analyses.

This work was supported by a grant from the Japan Society for the Promotion of Science KAKENHI (Grant-in-Aid for Scientific Research (A) 24249044) and by Research Funding for Longevity Sciences (25-22) from the National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG), Japan.

Disclosure statement

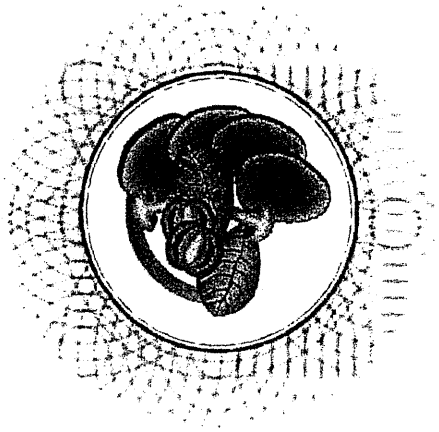
The authors declare no conflict of interest.

References

- 1 Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; **95**: 1717–1727.
- 2 Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS *et al*. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007; **55**: 769–774.
- 3 Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2009; **13**: 708–712.
- 4 Vittone JL, Bailor DL, Nair KS. Muscle wasting in the elderly. *Age Nutr* 1996; **7**: 96–105.
- 5 Janssen I, Heymsfield S, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002; **50**: 889–896.
- 6 Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM *et al*. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; **39**: 412–423.
- 7 Rolland Y, Czerwinski S, Abellan van Kan G *et al*. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008; **12**: 433–450.
- 8 Cooper C, Fielding R, Visser M *et al*. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 2013; **93**: 201–210.
- 9 Baumgartner R, Koehler K, Gallagher D *et al*. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; **147**: 755–763.
- 10 Pongchaiyakul C, Limpawattana P, Kotruchin P, Rajatanavin R. Prevalence of sarcopenia and associated factors among Thai population. *J Bone Miner Metab* 2013; **31**: 346–350.

- 11 Abellan van Kan G, Cesari M *et al.* Sarcopenia and cognitive impairment in elderly women: results from the EPIDOS cohort. *Age Ageing* 2013; **42**: 196–202.
- 12 Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S *et al.* Body composition in French women 75+ years of age: the EPIDOS study. *Mech Ageing Dev* 2003; **124**: 311–316.
- 13 Kim SH, Kim TH, Hwang HJ. The relationship of physical activity (PA) and walking with sarcopenia in Korean males aged 60 years and older using the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-2, 3), 2008–2009. *Arch Gerontol Geriatr* 2013; **56**: 472–477.
- 14 Di Monaco M, Castiglioni C, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Sarcopenia is more prevalent in men than in women after hip fracture: a cross-sectional study of 591 inpatients. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; **55**: e48–e52.
- 15 Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M *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* 2010; **110**: 57–65.
- 16 Patel HP, Syddall HE, Jameson K *et al.* Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age Ageing* 2013; **42**: 378–384.
- 17 Miyakoshi N, Hongo M, Mizutani Y, Shimada Y. Prevalence of sarcopenia in Japanese women with osteopenia and osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2013; **31**: 556–561.
- 18 Cheng Q, Zhu X, Zhang X *et al.* A cross-sectional study of loss of muscle mass corresponding to sarcopenia in healthy Chinese men and women: reference values, prevalence, and association with bone mass. *J Bone Miner Metab* 2013 doi: 10.1007/s0077-013-0468-3.
- 19 Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging – the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000; **10**: S1–S9.
- 20 Kozakai R, Ando F, Kim H, Rantanen T, Shimokata H. Regular exercise history as a predictor of exercise in community-dwelling older Japanese people. *J Phys Fitness Sports Med* 2012; **1**: 167–174.
- 21 Imai T, Otsuka R, Kato Y, Nakamura M, Ando F, Shimokata H. Advantages of taking photographs with the 3-day dietary record. *J Integr Stud Diet Habits* 2009; **20**: 203–210.
- 22 Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982; **38**: 963–974.
- 23 Morrell CH, Brant LJ, Ferrucci L. Model choice can obscure results in longitudinal studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; **64**: 215–222.
- 24 Goodpaster BH, Park SW, Harris TB *et al.* The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; **61**: 1059–1064.
- 25 Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D, Morton DJ, Wingard DL, Barrett-Connor E. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *Am J Prev Med* 2003; **25**: 226–231.
- 26 Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; **50**: 11–16.

栄養・運動で予防する サルコペニア



編集

葛谷雅文
雨海照祥



医歯薬出版株式会社

栄養・運動で予防するサルコペニア

CONTENTS

まえがき	葛谷雅文	v
------	------	---

Part 1

サルコペニアとは

サルコペニアの定義	葛谷雅文	2
サルコペニアの成因	雨海照祥・一丸智美	6
サルコペニアと虚弱—臨床上的重要性	葛谷雅文	16

Part 2

わが国におけるサルコペニアの診断と実態

日本人の骨格筋指数 (DXA)	真田樹義	22
日本人の骨格筋指数 (BIA)	谷本芳美	29
日本人における診断	幸 篤武・安藤富士子・下方浩史	35

Part 3

サルコペニアの早期発見・治療

病院—急性期病院	若林秀隆	42
病院—回復期リハビリテーション病棟	吉村芳弘	48
高齢者施設・療養病床	吉田貞夫	56
在宅	佐竹昭介	60
Topics : がん患者におけるカヘキシアとサルコペニア	土師誠二	68
Topics : サルコペニアと摂食・嚥下障害	國枝顕二郎・藤島一郎	73

Part 4

サルコペニック・オベシティとその考え方

代謝・栄養との関連	荒木 厚	80
診断法・頻度とその臨床的意義	伊賀瀬道也	87

S 日本人における診断

S はじめに

加齢ともなう筋量の減少や筋力の低下は、運動機能を低下させ、転倒・骨折や寝たきりの一因となる。また寝たきりに至らずとも、日常生活動作や生活の質を悪化させるなど、サルコペニアは健康長寿の実現に対する大きな障害となる。

臨床や保健活動における治療や予防策の提供には、診断基準の確立が前提となる。現在サルコペニアの標準的診断基準として、二重エネルギーX線吸収法 (dual energy X-ray absorptiometry: DXA) によって算出される四肢の筋量 (kg) を身長 (m) の2乗で除して求める補正四肢筋量 (appendicular skeletal muscle index: ASMI, kg/m^2) を指標とするものがある。この基準では、ASMIの若年成人 (18~40歳) の平均値マイナス2標準偏差の値を下回るとサルコペニアとして判定される¹⁾。日本人を対象とする同様の値についても報告されている²⁾。

しかしながら、筋量の減少が必ずしも筋力の

幸 篤武 *Yuki, Atsumu*
安藤富士子 *Ando, Fujiko*
下方浩史 *Shimokata, Hiroshi*

低下と平行な変化を示すわけではない³⁾。この点を考慮すると日常生活動作に必要な筋力や、歩行や立ち上がり動作などの運動機能に関する評価も必要不可欠と思われる。実際に、2010年には、欧州の老年医学や栄養学などの学会を中心としたワーキンググループである The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) によって、サルコペニアの診断に関する初の国際的なガイドラインが発表された⁴⁾。このガイドラインでは、筋量、筋力、運動機能障害を組み合わせたサルコペニアの診断法を提唱しており、その基準値を示している (表1)。一方、日本人を対象とした、筋力や運動機能とサルコペニアの関連性についての検討は遅れており、これらを含めたサルコペニア判定の基準について明確化されていないのが現状である。

そこで本稿では、サルコペニアを筋量だけでなく、筋力、運動機能からとらえることとし、日本人を対象とするサルコペニアの診断基準について述べる。また日常生活動作に支障が生じ

表1 欧州におけるサルコペニアの診断基準

対象	測定方法	基準値	
		男性	女性
筋量	DXA	7.23~7.26 kg/m^2	5.5~5.67 kg/m^2
	BIA	8.87 kg/m^2	6.42 kg/m^2
筋力	握力	30kg	20kg
運動機能	普通歩行速度	0.8m/sec	
	SPPB (最高12点)	8点	

(文献2より改変)

る可能性のある集団をとらえることを目的とする。サルコペニアの簡易判定法についても紹介する。

S 筋量の評価

DXA法による測定は短時間で簡便に実施可能であり、その確度も高いことから筋量の評価法として推奨される。一方で、少量の放射線被曝をとまなうことや、高額な機器であることがデメリットとなる。日本人を対象とする筋量のカットオフ値として、男性 $6.87\text{kg}/\text{m}^2$ 、女性 $5.46\text{kg}/\text{m}^2$ が提示されており²⁾、無作為抽出された一般住民を対象とするコホート研究「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」のデータでは、40歳以上の男性の約25.0%が、女性では約24.2%がこの基準に該当した⁵⁾。

生体インピーダンス法(bioelectrical impedance analysis: BIA)による筋量の測定はDXA法と比較して安価であることや移動可能であること、また放射線被曝がないことなどが利点としてあげられ、筋量のスクリーニングに適した評価法といえる。その反面、電気的な検査であることから体内水分量の影響を強く受け、日内変動が大きい。また測定機器によって筋量算出のアルゴリズムが異なり、測定機器間のバラツキが大きいことにも注意が必要である。BIA法から推定された筋量は、DXA法と同様に身長で補正したASMIで評価するが、残念ながら日本人を対象としたカットオフ値は示されておらず、今後の報告が期待される。

MRIやCTによる筋量の推定は確度が高いが、機器が高額である点や、体内金属の問題、画像処理に関する技術的課題などもあり、一定規模以上の集団を対象とする保健活動などでの実地使用には限界がある。

四肢や体幹部の周径囲長などの形態から筋量を推定する方法は古くから行われている。測定

は巻き尺一つで簡便に行えるが、肥満や加齢の影響も受けやすく、再現性のある測定には習熟が必要となる。

S 筋力の評価

下肢筋力は膝関節伸展動作を対象に、等尺性収縮または等速性収縮によって評価される。下肢筋力の測定には、大型の特殊な機器を必要とするが、加齢にともなう筋力の低下は下肢において顕著であること、また下肢の筋力低下は歩行や立ち上がり動作などの運動機能の低下と強く関連することから、サルコペニアの診断において下肢筋力の評価は重要である。等尺性の膝伸展筋力と日常生活動作との関連を検討した報告では、男性では有意な関連が認められないが、女性では27kgを下回るとSF36(MOS 36-item Short Form Health Survey)における身体機能得点低下のリスクが高まることが報告されている⁶⁾。

握力は小型の検査器具で測定可能であり、文部科学省の実施する新体力テストの測定項目に含まれるなど、一般に広く知られた検査である。握力は下肢の筋力や筋量とよく関連することから、欧州におけるサルコペニア診断基準にも用いられている⁴⁾。NILS-LSAでは調査に参加した65歳以上の男女944名のデータを用いて、握力とSF36の身体活動項目における「数百メートル以上歩くこと」に困難がともなうと感じる者の割合との関連を検討し、カットオフ値を求めている⁵⁾。それによると男性では握力が25kgを下回ると、「数百メートル以上歩くこと」に困難がともなうと感じる者の割合が急激に増加することが報告されている(図1)⁵⁾。また女性では明確なカットオフ値は示されなかったが、先行研究や男性の結果を考慮して⁴⁾⁷⁾、20kgに設定している⁵⁾。同じく日本の地域在住の一般高齢者を対象に、移動能力制限と握力との関連を検討した報告では、男性31.0kg、女性19.6kg

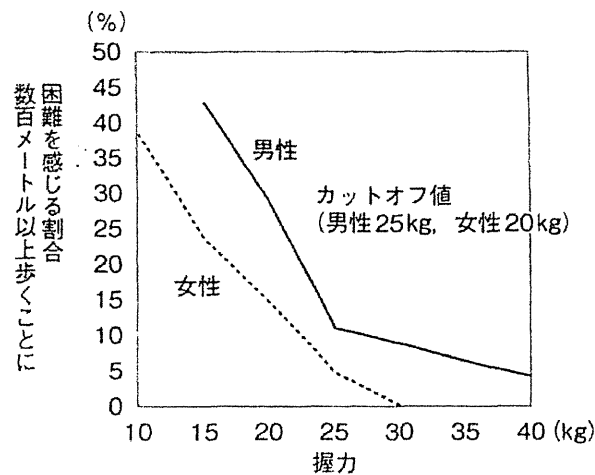


図1 握力と数百メートル以上歩くことに困難を感じる割合 (65歳以上)

NILS-LSA・第5次調査(2006～2008年)に参加した65歳以上の高齢者944名のデータを用いた。SF36の身体活動項目における「数百メートル以上歩くこと」について、「困難を感じる」または「少し困難を感じる」と回答した者を日常生活動作低下者とみなし、その割合に変化がみられる握力の値をカットオフ値としている。男性では握力が25kgを下回ると、「数百メートル以上歩くこと」に困難がともなうと感じる者の割合が増加した。また女性では明確なカットオフ値は示されなかったが、先行研究や男性の結果を考慮して20kgに設定している。

が移動能力制限のカットオフ値として提示されている⁷⁾。後者の報告では階段昇段、歩行、立ち上がり動作のうち一つでも困難を感じる場合は、移動能力の制限ありとして評価しており、前者の報告と比較して男性でやや高い値となっている。握力を指標とする際のサルコペニアの基準として、男性では25～31kg、女性では20kgが妥当と思われる。NILS-LSAのデータでは、男性において握力25kgをカットオフ値とする場合、65歳以上の5.6%が該当した。また女性では65歳以上の35.8%がこの基準に該当し、女性でその割合が高くなっていた。

S 運動機能の評価

歩行速度は筋力低下の影響を強く受け、加齢にともない低下する。また、歩行速度の低下は転倒の発生と関連するなど、歩行速度の測定はサルコペニアの評価において重要である。歩行速度は、床面が水平であれば病棟の廊下などでも測定可能であり、さまざまな現場で簡便に実

施できる。日本人を対象とする普通歩行速度のカットオフ値として、NILS-LSAの参加者のデータ解析では、普通歩行速度が1m/secを下回ると、「数百メートル以上歩くこと」に困難がともなうと感じる者の割合が男女ともに増加することが示されている(図2)⁵⁾。1m/secは横断歩道の横断に必要な速度であり⁸⁾、日常生活によく関連したカットオフ値と思われる。NILS-LSAのデータでは、65歳以上の男性の3.0%が、女性では8.1%がこの基準に該当し、握力と同様に女性でその割合が高くなっていた。

運動機能の評価法としてほかにも、立ち上がり、歩行、回転動作を含むTimed up & go (TUG)テストや、立位バランス能力、歩行、立ち上がり動作から総合的に評価するShort physical performance battery (SPPB)などがある。TUGテストは日本では運動器不安定症の診断基準として用いられており、11秒がカットオフ値に設定されている⁸⁾。一方SPPBは日本では一般

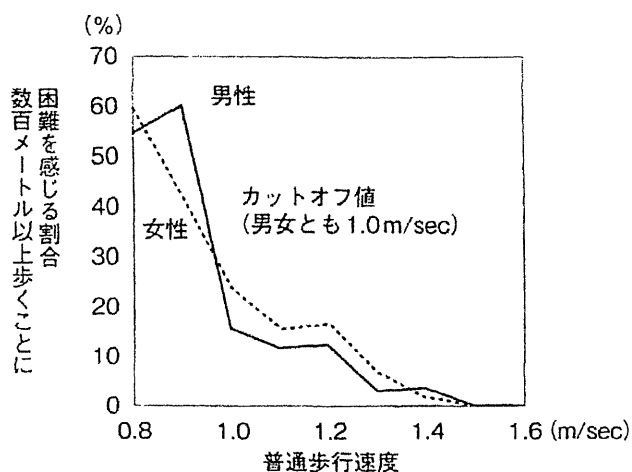


図2 普通歩行速度と数百メートル以上歩くことに困難を感じる割合 (65歳以上)
 NILS-LSA・第5次調査(2006~2008年)に参加した65歳以上の高齢者944名のデータを用いた。握力と同様に、SF36の身体活動項目における「数百メートル以上歩くこと」について、「困難を感じる」または「少し困難を感じる」と回答した者を日常生活動作低下者とみなし、その割合に変化がみられる普通歩行速度の値をカットオフ値としている。

(文献4より改変)

的ではなく、カットオフ値は示されていない。

S サルコペニアの簡易判定法

臨床や保健活動において、安価で簡便にサルコペニアの判定が可能となる意義は大きい。EWGSOPによるガイドラインでは、歩行速度と握力、筋量の測定からなるサルコペニア判定法についても示されている(p3参照)。NILS-LSAではEWGSOPのサルコペニア判定法を参考に、日本人を対象としたサルコペニア簡易判定法(案)を作成した⁵⁾。これは日常生活動作に支障が生じる可能性のある集団をとらえることを目的としたもので、NILS-LSA第5次調査に参加した65歳以上の高齢者944名のデータをもとに作成している。作成にあたっては、臨床や保健活動での有用性を考慮して、特殊な器具を使用せず簡便に測定できるものを判定項目に用いた。さらに筋量と、筋機能(すなわち筋力と運動機能)を分けて考えることとし、筋量は測定が困難なASMIの代わりとして、BMIと下腿の最大囲で評価し、筋機能は利き手握力と

普通歩行速度で評価した。各評価項目のカットオフ値は、SF36の中程度強度の身体活動項目(「数百メートル以上歩くこと」に困難を感じるか否か)との関連により決定した。なお女性では、BMIと下腿囲については上記の基準と明確な関連を示さなかったため、従来のやせの基準値や、下腿囲では男性の値を参考に決定した。

サルコペニアの簡易判定法は、まず普通歩行速度が秒速1m未満、もしくは握力が男性25kg未満、女性20kg未満である場合を脆弱高齢者と判断し、そのうち、BMIが18.5kg/m²未満、もしくは下腿囲30cm未満である場合をサルコペニアとしている(図3)。今回の検討での対象者について、この簡易判定法を当てはめると、65歳以上の男女944名のうち、223名(23.6%)が脆弱高齢者となった。さらに全体の5.3%にあたる50名がサルコペニアと判定され、その内訳は男性9名、女性41名であり、女性においてその割合が高くなっていた。

われわれの作成したサルコペニア簡易判定法は、身長、体重、握力計と巻き尺、ストップ

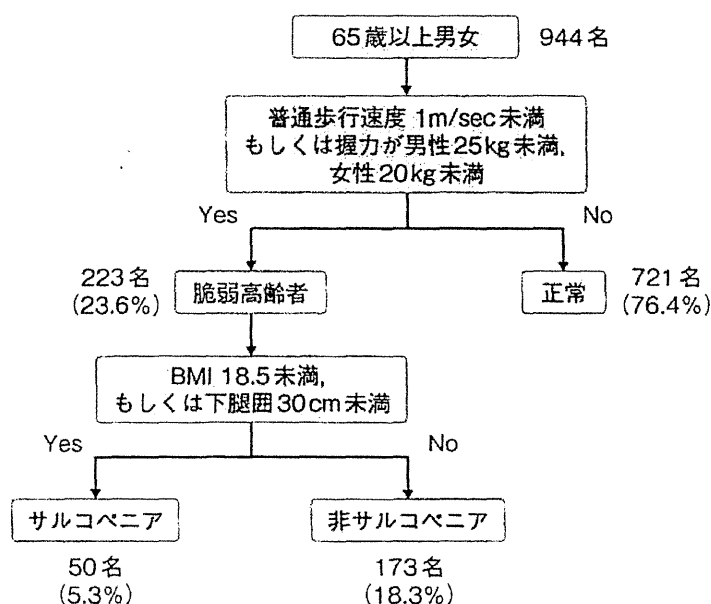


図3 サルコペニアの簡易判定法(案)とNILS-LSAの対象者における人数分布
ここに示すサルコペニア簡易判定法は、身長、体重、握力計と巻き尺、ストップウォッチがあれば実施可能である。
NILS-LSA・第5次調査(2006～2008年)に参加した65歳以上の高齢者944名を対象に、サルコペニアの簡易判定を行った。その結果、全体の5.3%にあたる50名がサルコペニアと判定され、その内訳は男性9名、女性41名であり、女性においてその割合が高くなっていた。

(文献4より改変)

ウォッチがあれば実施可能であり、臨床や保健活動におけるサルコペニアのスクリーニング検査として有用と思われる。今後は縦断的なデータを用いて、妥当性の検討を行う必要がある。

このほかに、形態測定と簡易体力測定の結果から、四肢筋量を推定する方法についても報告がある⁹⁾。

5 おわりに

サルコペニア診断に関して定型のものではなく、それぞれの検査手法に長・短所がある。また筋力や運動機能測定では、認知症や対象者自身の意欲などの影響を受けることなどを考慮する必要がある。臨床や保健活動など個々の現場に即した検査項目を選択することが肝要である。

日本人を対象とするサルコペニアの診断法として、現時点でのエビデンスの有無や簡便性を考慮するに、握力と歩行速度測定は最低限実施

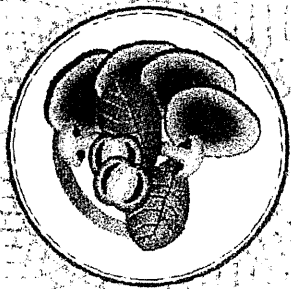
し、可能であればDXA法による筋量の評価を追加的に実施することが望ましいかもしれない。

参考文献

- 1) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147 : 755-763, 1998.
- 2) Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M, 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.
- 3) Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al : The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults : the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61 : 1059-1064, 2006.
- 4) 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* 39 : 412-423, 2010.

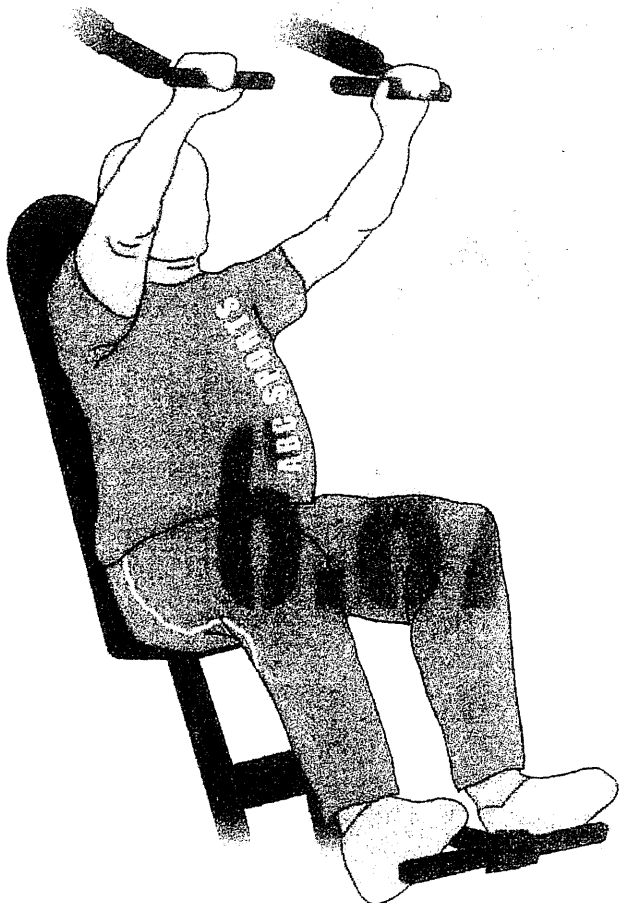
- 5) 下方浩史, 安藤富士子: 日常生活機能と骨格筋量, 筋力との関連. 日本老年医学会雑誌 49: 195-198, 2012.
- 6) 小坂井留美, 北村伊都子, 道用亘, ほか: 中高年者における日常生活活動度と筋力との関連. 体力科学 56: 715, 2007.
- 7) 清野諭, 金美芝, 藪下典子, ほか: 地域在住高齢者の握力による移動能力制限の識別. 体力科学 60: 259-268, 2011.
- 8) 日本整形外科学会ホームページ; <http://www.joa.or.jp/jp/index.html>
- 9) 真田樹義, 宮地元彦, 山元健太, ほか: 日本人成人男女を対象としたサルコペニア簡易評価法の開発. 体力科学 59: 291-302, 2010.

栄養・運動で予防する サルコペニア



編集

葛谷雅文
雨海照祥



医歯薬出版株式会社

CONTENTS

まえがき	葛谷雅文	v
------	------	---

目次

サルコペニアとは

サルコペニアの定義	葛谷雅文	2
サルコペニアの成因	南海照祥・一丸智美	6
サルコペニアと虚弱—臨床上の重要性	葛谷雅文	16

目次

わが国におけるサルコペニアの診断と実態

日本人の骨格筋指数 (DXA)	真田樹義	22
日本人の骨格筋指数 (BIA)	谷本芳美	29
日本人における診断	幸 篤武・安藤富士子・下方浩史	35

目次

サルコペニアの早期発見・治療

病院—急性期病院	若林秀隆	42
病院—回復期リハビリテーション病棟	吉村芳弘	48
高齢者施設・療養病床	吉田貞夫	56
在宅	佐竹昭介	60
Topics : がん患者におけるカヘキシアとサルコペニア	土師誠二	68
Topics : サルコペニアと摂食・嚥下障害	國枝顕二郎・藤島一郎	73

目次

サルコペニック・オベシティとその考え方

代謝・栄養との関連	荒木 厚	80
診断法・頻度とその臨床的意義	伊賀瀬道也	87



Part 5

サルコペニアの栄養療法

たんぱく質・アミノ酸	雨海照祥・大西泉澄	96
脂肪酸	雨海照祥・林田美香子	109
分岐鎖アミノ酸 (BCAA) によるサルコペニアの予防・改善の可能性	加藤友紀・安藤富士子・下方浩史	116
サルコペニアにおけるビタミンDの意義	細井孝之	122
Topics : 低栄養症候群とサルコペニア	林田美香子	128
Topics : サルコペニアと抗酸化物質	雨海照祥	131

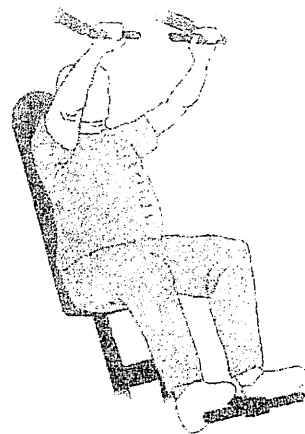


Part 6

その他の介入法

運動	島田裕之	134
複合介入	金 憲経	140
ホルモン	小川純人・大内尉義	147
グレリン	有村保次・松元信弘・中里雅光	152

索引	158
----------	-----



S 分岐鎖アミノ酸(BCAA)による サルコペニアの予防・改善の可能性

加藤友紀 Kato, Yuki

安藤富士子 Ando, Fujiko

下方浩史 Shimokata, Hiroshi

S はじめに

高齢者におけるサルコペニア改善、予防にとって、栄養は運動と並ぶ重要な要因である。栄養のなかでもアミノ酸、とくにイソロイシン、ロイシン、バリンのような分岐鎖アミノ酸(BCAA: branched-chain amino acids)は骨格筋での蛋白質代謝に大きな影響を与えており、近年、BCAAによるサルコペニアの改善、予防の可能性について多数報告されている。ここではBCAAと筋肉代謝のメカニズムについて概説するとともに、BCAAによるサルコペニアの予防・改善の可能性についての報告をまとめた。

S BCAAの生体における意義

ヒトの生命活動に必要なたんぱく質は、約20種のアミノ酸から構成されている。そのうち9種は必須アミノ酸(不可欠アミノ酸)と呼ばれ、体内で合成できない、もしくは合成量が必要量に満たないもので、食事から摂取する必要がある。必須アミノ酸のなかでも骨格筋蛋白

質合成に大きな影響を与えるものがBCAAであり、イソロイシン、ロイシン、バリンが含まれる(図1)。ロイシンは主鎖(α 炭素)から離れた γ 炭素で分岐しており、イソロイシン、バリンは主鎖(α 炭素)に隣接した β 炭素で分岐している。この化学構造の差が蛋白質代謝に対してどのような影響を与えているか注目されているが明確になっていない。

ヒトの身体を構成する蛋白質中のアミノ酸は、摂取したたんぱく質中のアミノ酸と絶えず入れ替わっている。これを「動的平衡」と呼ぶ。同位体で標識したロイシンをラットに経口摂取させ、生体内での挙動を調べたところ、摂取したロイシンの約65%が体蛋白質に組み込まれ、組み込まれたもののうち約66%が骨格筋に入れ替わっていた¹⁾。ヒトでも、食事に含まれるBCAAは、消化酵素によってアミノ酸単体へと分解され、小腸で吸収された後、肝臓で分解を受けず²⁾そのまま末梢に運ばれて骨格筋組織中に蓄えられる。主として、BCAAは筋蛋白質合成や筋蛋白質分解抑制に関与している。さらにBCAAは筋肉中でグルコースへと代謝

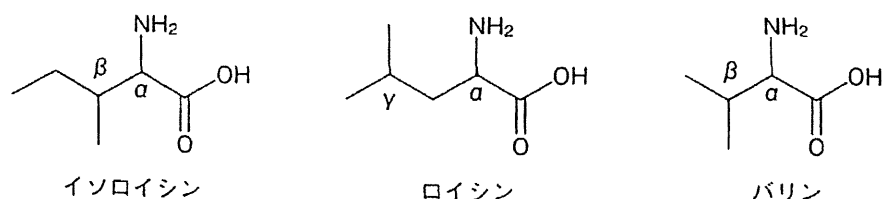


図1 BCAAの化学構造式

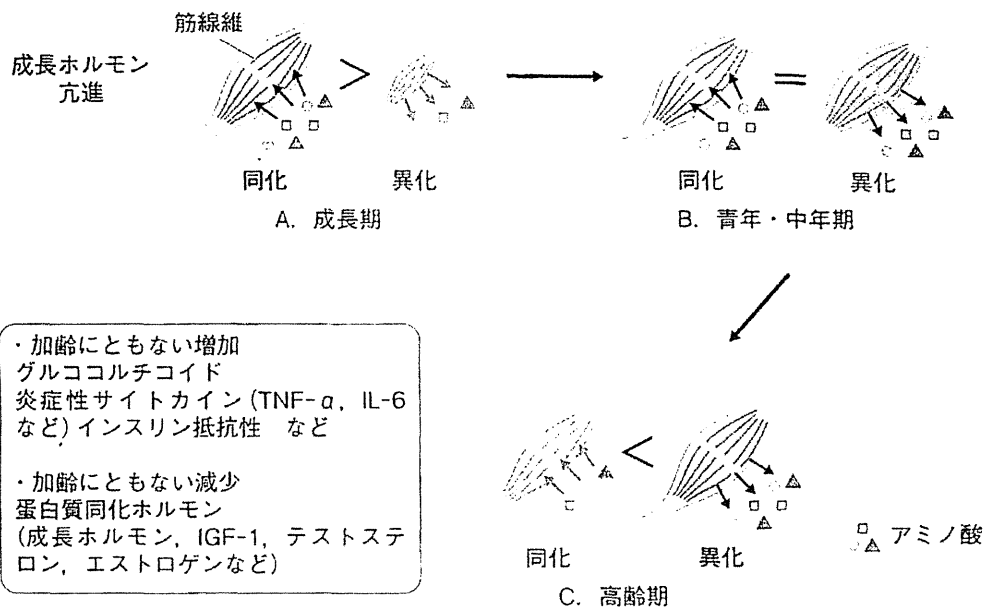


図2 骨格筋蛋白質の同化，異化作用の模式図

A：成長期は成長ホルモンの作用により同化が優先的に進む。

B：成長期以降は同化，異化の速度は平衡状態を保つ。

C：高齢期は加齢により多くのホルモンや成長因子，サイトカインが影響し，高齢期では加齢にともない異化が同化を上回る。

され，筋肉活動時のエネルギー源となる性質をもっている。これはBCAAのみの特徴であり，グルコースなどのエネルギー源不足時には，筋蛋白質が分解され，BCAAのグルコースへの変換が促進される。しかし，外因性のBCAAが血中に十分量存在すれば，蛋白質合成やエネルギー源として利用ができ，筋蛋白質分解が抑制されると考えられる。しかし，この機序については結論に至っていない。

S 骨格筋蛋白質代謝とBCAA

■ 骨格筋蛋白質代謝の加齢による変化

骨格筋蛋白質での合成(同化)，分解(異化)のネットバランスが，加齢による筋再生能力の低下と筋蛋白質合成作用の低下により負に傾き，サルコペニア(筋量減少)を引き起こしている。20～92歳の健康な男女の下肢筋肉細胞より，筋原線維蛋白質の合成量を算出したところ，年齢依存的に筋蛋白質に取り込まれるロイ

シン量が低下し，蛋白質の同化作用が低下することがわかっている³⁾。この原因として高齢者では，インスリンによる血管拡張作用が加齢にともない弱まり，筋の血流量が増えず，骨格筋蛋白質合成に十分なアミノ酸が供給できず，骨格筋の同化作用が障害されること^{4,5)}，高齢者では，蛋白質同化を促進するテストステロンやエストロゲン，グレリン，成長ホルモン，インスリン様成長因子(IGF-1)の血中濃度が低下するだけでなく，骨格筋細胞中のそれらの受容体も減少し，蛋白質異化ホルモンであるグルココルチコイドや，TNF- α (腫瘍壊死因子- α)，IL-6(インターロイキン-6)といった炎症性サイトカインが増加し，筋量減少を引き起こすことが報告されている⁶⁾。このように多くのホルモンや成長因子，サイトカインが影響し，高齢期では加齢にともない異化が同化を上回る状態となる(図2)。しかし，それぞれの蛋白質同化・異化因子の代謝経路の相互関連については