



## 病態の特徴

### 1 病態生理

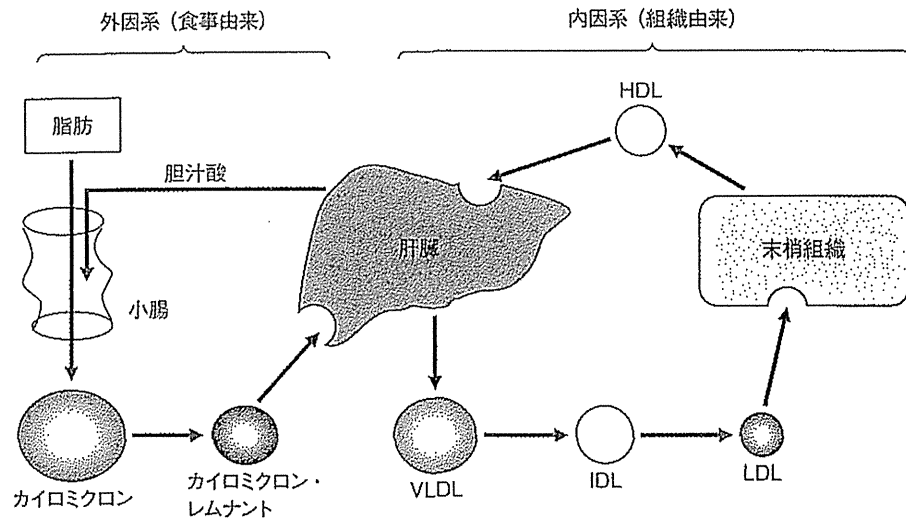
コレステロール、トリグリセライド (TG) などの脂質は、血液中をアポリポ蛋白とともにリポ蛋白粒子を形成して運搬されます。そのリポ蛋白質は、おもに粒子サイズによって表1のようなカイロミクロン、カイロミクロン・レムナント、VLDL、IDL、LDL、HDLなどに分類されます。個々のリポ蛋白質の血中での比率が高いと、たとえば、高LDL血症、高VLDL血症、高カイロミクロン血症などと呼ばれます。また、その個々のリポ蛋白質にはさまざまな比率でコレステロールやTGなどの脂質を含み、その特定のリポ蛋白が血液中に多く存在すると、その表現型として高コレステロール血症、高TG血症などと呼ばれます (表1)。

脂質の代謝は、大きく外因系と内因系とに分けることができます (図1)。食事由来の脂質は小腸で吸収され、カイロミクロンとして血液中で運搬され、おもに脂肪組織や筋肉の毛細血管内皮細胞表面のリポ蛋白リパーゼ (LPL) を介して含まれているTGが分解され、粒子が小さくなり、コレステロールに富んだカイロミクロン・レムナントになります。カイロミクロン・レムナントは、含まれているアポEというアポ蛋白を介して、レムナント受容体により肝臓に取り込まれます。一方、内因系として肝臓で作られたVLDLは、大部分がカイロミクロンと同様に、含まれているTGがLPLによって分解されてIDLになります。IDLは含まれるアポ蛋白のアポEを介して肝臓に取り込まれ、肝性トリグリセライドリパーゼ (HTGL) により分解され、LDLになります。血中LDLの3分の2は、含まれているアポB-100というアポ蛋白を介して、細胞のLDL受容体に結合して細胞内に取り込まれます。

●表1 脂質異常症の表現型分類

表現型	I	IIa	IIb	III	IV	V
増加するリポ蛋白分画	カイロミクロン	LDL	LDL VLDL	カイロミクロン ・レムナント IDL	VLDL	カイロミクロン VLDL
コレステロール	→	↑~↑↑	↑~↑↑	↑↑	→または↑	↑
トリグリセライド	↑↑↑	→	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑

VLDL: 超低比重リポ蛋白, IDL: 中間比重リポ蛋白, LDL: 低比重リポ蛋白, HDL: 高比重リポ蛋白



VLDL: 超低比重リポ蛋白, IDL: 中間比重リポ蛋白, LDL: 低比重リポ蛋白,  
HDL: 高比重リポ蛋白

●図1 リポ蛋白代謝

●表2 脂質異常症:スクリーニングのための診断基準 (空腹時採血)

LDL コレステロール	140mg/dL 以上	高 LDL コレステロール血症
	120 ~ 139mg/dL	境界域高 LDL コレステロール血症
HDL コレステロール	40mg/dL 未満	低 HDL コレステロール血症
トリグリセライド	150mg/dL 以上	高トリグリセライド血症

(文献1より引用)

## 2 診断基準

日本動脈硬化学会のガイドラインに基づく脂質異常症の診断を表2にまとめます<sup>1)</sup>。LDL コレステロール (LDL-C) 値はFriedewald式による計算値を推奨しています (LDL-C値 = 総コレステロール - HDL-C - TG値/5)。しかし、この値はTG値が400mg/dL以上ではその精度に問題が生じるため、TGが400mg/dL以上または食後採血の場合はnon HDL-C値を用います。non HDL-C値は (総コレステロール - HDL-C値) で求め、その基準値はLDL-C + 30mg/dLとします<sup>1)</sup>。

## 3 疾患と糖尿病との関係

糖尿病と脂質異常症は密接な関係にあり、とくに高LDL-C血症があると、虚血性心疾患の強いリスクになることが知られています。欧米また日本の疫学データによると糖尿病の存在は多因子で調整しても、冠動脈疾患、脳梗塞の2~3倍程度の上昇につなが

るとされています<sup>2,3)</sup>。とくに女性の場合、糖尿病患者では動脈硬化性疾患発症リスクが著しく増加します<sup>4)</sup>。したがって、日本動脈硬化学会のガイドラインでは、そのLDL管理目標において、糖尿病があれば、その他慢性腎臓病、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患と同様にカテゴリーⅢとされ、そのLDL-C管理目標値は120mg/dL未満としています。さらに糖尿病では、高TG血症、低HDL-C血症をとめないやすく、それらも動脈硬化性疾患のリスクになります。

## 4 高齢者の特徴

高齢者では糖尿病ならびに脂質異常症罹患歴が長く、すでに動脈硬化性疾患を持っている、または動脈硬化自体が進行している症例が多いと思われます。また、脂質異常症、とくに高LDL-C血症に対しては、薬物療法としてスタチンによる治療が確立され、多くのエビデンスが存在します。しかし、高齢者に対しては、日本動脈硬化学会のガイドラインにおいても、前期高齢者では成人と同様の方針での治療を勧めています。後期高齢者（75歳以上）の冠動脈疾患の一次予防に対しては、この薬剤の予防効果の意義が確立されていないことから、主治医の判断で個々の患者に対応するとしています（冠動脈疾患の二次予防に対してはスタチンの使用を勧告しています）<sup>1)</sup>。

（葛谷 雅文）

### 文献

- 1) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化疾患予防ガイドライン 2012 年度版．東京，杏林舎，2012
- 2) Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N et al: Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375(9733): 2215-2222, 2010
- 3) Fujishima M et al: Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan. The Hisayama study. *Diabetes* 45(Supple 3): S14-S16, 1996
- 4) Huxley R et al: Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332(7533): 73-78, 2006



# フレイルとは — その概念と歴史

葛谷雅文 *Kazuya, Masafumi*

## はじめに

Frailty, frail elderly という言葉は日本の高齢者医療・福祉の研究者の間で使用されるようになってまだ日が浅いが、欧米では1980年代より盛んに使用されてきた言葉である。しかし、この言葉の意味するところは明確ではなく、さまざまな状態の高齢者をさすような状況が続いてきた。実際筆者らも米国の老年医学関連の雑誌に論文投稿をした際、調査対象を“frail elderly”としたところ、editorに「どのような対象者を“frail elderly”としているのか、明確にしろ」と指摘されたことが2000年代に入ってもあった。現在もなお単一の明確な定義は存在していないが、徐々にfrailty, frail elderlyの意味は集約されつつあるように思う。本稿ではfrailty (フレイル) の概念の変遷を中心に、文献的考察をしてみたいと思う。

## 多機能障害としてのフレイル

“Frail elderly”をPubMedで検索すると、多くは1980年代から関連論文がヒットする。80年代初期の論文にfrail elderlyの明確な定義を示している論文は見つからないが、その多くは少なくともなんらかの介護が日常生活を送るうえで必要な高齢者として

“frail elderly”が使用されている<sup>1,2)</sup>。

1981年にUCLAのRubensteinは高齢者総合機能評価が必要な対象者をfrail elderlyとし、その特徴を「多くの慢性疾患と同時に精神心理問題を抱え、社会的な孤立を併せ持つ状態」とした<sup>3)</sup>。また、Fiskはfrail elderlyを包括的な医療提供が必要となる対象者として、「著しく身体的、精神的、社会的に障害をもち、多くのサービス供給が必要な高齢者」としている<sup>4)</sup>。また老年学の分野においても、種々の障害のため施設入所が必要な高齢者を“frail elderly”と一般的に呼称されていた。実際、Knightらは“Who are the frail elderly?”の問いに対して、「心身の障害があり、既存のサポートシステムでは在宅療養が困難であるような高齢者」としている<sup>5)</sup>。1988年にWoodhouseらもfrail elderlyを「移動に関しても自立しておらず、日常生活上でなんらかの介助を要し、多くは介護施設に入所している65歳以上の高齢者。そのような対象者の多くは重篤な心肺疾患、肝腎疾患、代謝疾患に罹患しているわけではないが、検査上は軽度のさまざまな異常が観察され、定期的な投薬が必要な状態にある。一般にアルツハイマー病、多発脳梗塞、パーキンソン症候群、骨粗鬆症、変形性関節症、骨折後などを基礎疾患としてもっていることが多

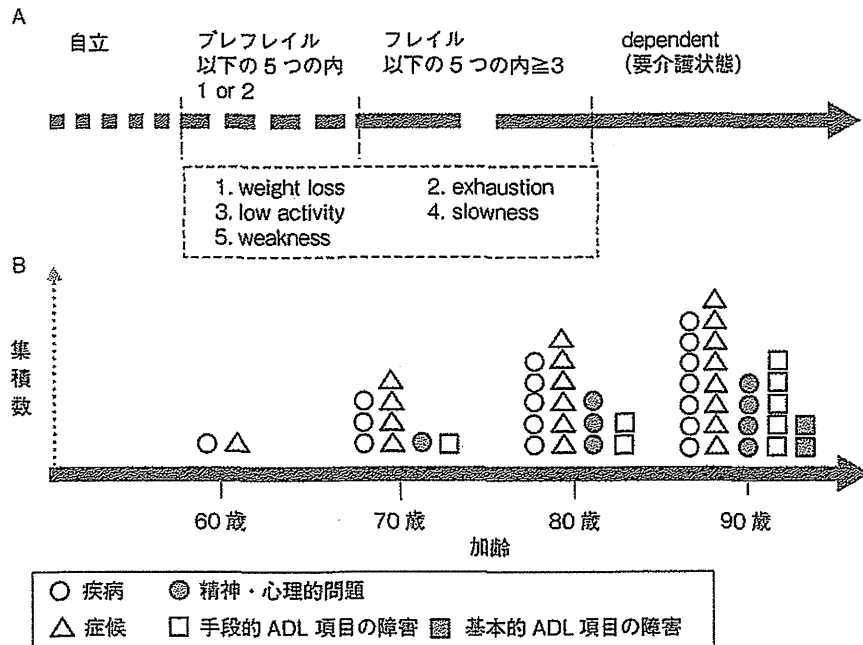


図1 2種類のフレイルの概念  
 A: Friedらの定義をもとにしたフレイルの概念  
 B: Rockwoodらの定義をもとにしたフレイルの概念

い]としている<sup>6)</sup>。

このように、当時は frailty, frail elderly を基本的日常生活動作 (ADL) 障害があり、さまざまな基礎疾患を抱え、在宅療養の継続がむずかしい高齢者としてとらえられていた。

### ストレスに対する脆弱性ならびに障害の前段階としてのフレイル

一方で、複数の老年医学者からはフレイルを「加齢にともなう症候群として、多臓器にわたる生理的機能低下やホメオスターシス (恒常性) 低下を基盤として、種々のストレスに対して身体機能障害や健康障害を起こしやすい状態」、との概念が提唱された<sup>7,8)</sup>。このコンセプトは明らかに上記の機能障害とは同一のものではなく、要因を考慮した異なる概念である。

これらの概念の提示にともない、1990年

代になりフレイルを種々の介入が可能な状況、すなわち可逆的な状態にとらえ、老年医学的な介入により恩恵を受ける対象者を frail elderly として定義づける流れが出はじめた。いい換えると、フレイルを physically independent (自立) と dependent (要介護状態) の中間に位置する状態として定義する報告が出てきた。Winogradらは病院に入院した高齢患者を「自立している高齢者」「frail elderly」「重度の障害高齢者」と分別し、フレイルの存在と在院日数の延長、生命予後との関連を報告している<sup>9)</sup>。BuchnerとWagnerは1992年にフレイルを「体の予備力が低下し、身体機能障害に陥りやすい状態」とし、障害のすでにある状態とは明確に区別し、ADL障害の前段階として定義づけた<sup>10)</sup>。さらに、彼らはフレイルに関連する3つの前駆状態として、神経系の障害 (複雑な仕事を

実行する能力の低下), 動作能力の低下 (筋力の低下), エネルギーの低下 (心肺機能の低下により運動耐容能の低下) の関与を提案した<sup>10)</sup>. フレイルの出現要素として疾病はもちろんであるが, それ以外に不活発な日常生活や疾病による過度な安静など身体活動の低下などによる要因も多く含まれている. したがって, フレイルは予防可能な要素が多く含まれ, その予防方策には 1) 身体機能の定期的モニタリング, 2) 身体機能低下に直結する急性または亜急性のエピソード (疾病を含む) の予防, 3) 身体機能の低下が出現する前にその予測をする, 4) 身体機能障害が出現した後においても, 回復を抑制する障害を排除する, としている<sup>10)</sup>.

Fried らは身体的フレイルの定義として, 1) 体重減少, 2) 疲労感, 3) 活動量低下, 4) 緩慢さ (歩行速度低下), 5) 虚弱 (握力低下), の 5 項目を診断基準として, 3 つ以上に当てはまる場合はフレイルとして診断し, 1 つまたは 2 つ該当する場合はプレフレイルとした<sup>11)</sup> (図 1A). このフェノタイプは明らかに先の 3 年間に起こる転倒, 移動障害, ADL 障害, 入院, 生命予後に関連していることが明らかにされた. Fried はさらにこのフレイルをサルコペニア, 予備力低下 (恒常性低下) と関連させる理論を提示した<sup>11)</sup>.

### 高齢者に出現しやすい疾病, 症候, 障害の集積としてのフレイル

一方, Rockwood らは 1999 年にフレイルを以下の 4 群 (0 ~ 3) に群分けして施設入所や生命予後のリスクとの関係を報告している<sup>12)</sup>. (0) 介助なしで歩行や ADL が実施でき, 失禁や認知機能障害がない; (1) 尿失禁のみ存在; (2) 以下のうち 1 つ以上が当

てはまる場合 (失禁の場合は尿便失禁の 2 つ), 移動, ADL になんらかの介助が必要, 認知症ではないが, 認知機能障害が存在する, 尿, 便失禁がある; (3) 2 つ以上 (失禁の場合は 3 つ) が当てはまる場合, 移動や ADL が全介助, または尿, 便失禁, 認知症が存在.

さらに Rockwood らは, フレイルを臨床的に介入法の選別, 生命予後や施設入所のリスク予測することを目的として, 包括的な因子 (30 から 70 項目で症候, 疾病, 身体機能障害, 検査異常なども含む) の存在 (異常・不能の有無) をカウントし, Frailty Index を計算することを提唱している<sup>13, 14)</sup> (図 1B). これは項目ごとに重みづけすることなく, たとえば合計 50 項目の評価で 10 項目が該当するなら Frailty Index は  $10/50 = 0.2$  となる. この評価項目のなかには当然 ADL 障害や認知機能障害は含まれるし, 慢性疾患などの疾病も含まれる. これらの能力障害, 疾病, 症候を重みづけなしに単純に加算して, フレイルの有無 (あるかなしかの二分割ではなく) ではなく, インデックスとして連続的にフレイルの集積度を数値化し評価することは, 臨床的には実際の高齢者の虚弱性評価としてわかりやすいものではある.

### 2 つの概念の相違

この Rockwood らの提唱する概念は, 明らかに上記の Buchner と Wagner が提唱した「フレイルは障害の前状態である」との概念とは異なるものでもものではあるが, 高齢者の脆弱性, 生命としての予備力の欠乏状態を評価するとの意味では理解しやすい. Rockwood らの提唱している疾患, ADL 障害を含めた多数の項目の有無または能力を評価する



Frailty Index は生命予後を含め、将来の健康障害の予測因子として有用なことは多くのデータの蓄積がある<sup>15,16)</sup>。一方で、Frailty Index は高齢者包括的総合機能評価となりが異なるのだ、という批判も出てくる。

このようにフレイルの概念としては大きく分けて2つあり、繰り返しになるが1つはフレイルを身体障害の前段階としてとらえる考え方、もう1つは疾患、機能不全も含んだ多項目の包括的な異常(不能状態)の集積を評価する考え方である。欧米においてもこの定義の相違に関しては現在もなお盛んに論争が続いている。

昨年、計6つの国際学会(International Association of Gerontology and Geriatrics, Society on Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Diseases, the International Academy of Nutrition and Aging)、ヨーロッパ内の学会(European Union Geriatric Medicine Society)、ならびに米国の学会(American Medical Directors Association と American Federation for Aging Research)ならびに有識者によりコンセンサス会議が開かれ、以下のような方針が打ち出されている<sup>17)</sup>。

まずは、フレイルを「多因子が関与する症候群で生理機能の減退、体力、持久力の低下を基盤として、身体機能障害や死に対して脆弱性が増した状態」と定義した。

また、以下の4つのキーポイントを提唱している。

1. 定義によってはフレイルにすでに身体機能障害を抱える対象者が含まれている場合も、または含まれていない場合もありうるが、できるだけ障害にいたる前で、介護に依存していない対象者をターゲットにすべきである。このような症例を

ターゲットにすることにより、要介護に陥らないような介入ができる可能性がある。

2. サルコペニアはフレイルの構成成分であり、フレイルはサルコペニアそのものよりも、より多面的な広い概念である。
3. 多くの妥当性を検討されたフレイルモデルがすでに存在しており、老年内科医によりそれぞれのモデルに沿った評価基準を用いて種々の定義によるフレイルの診断がなされるべきである。これらの異なるモデルはいずれも健康障害や生命予後を予測することがわかっている。
4. 身体的フレイルとは多病状態とは異なる。両者とも高齢者にとっては珍しいことではないが、多疾患に罹患していることは65歳を超えた高齢者なら4人に3人は当てはまりフレイルより、より一般的である。フレイルは包括的なアプローチが求められる専門性の高い領域である。多疾患も包括的に評価管理されるのは重要ではあるが、個々の疾患に対して評価、治療管理することが基本であり、多病状態とフレイルとは根本的に異なる概念である。Rockwoodらにより提唱されているようなより広範囲の臓器障害の集積としてとらえるフレイルは、軽度なストレスによっても障害を引き起こしやすくなった状態をさし、多疾患や認知機能障害や気分障害などに関連する中枢神経系の異常にも関連する。

というような報告をし、4つのフレイル評価法を提示している。この会議にはRockwoodをはじめ、その4つの評価法にかかわる研究者が参加しており、意見の集約ができなかったということだろう。4つのうち3

つは、基本的には Buchner と Wagner の考え方に沿っており、Fried の定義をサポートしているようだが Rockwood らの定義を無視できず、無理やり組み込んだ感があり、歯切れがわるく、定義の統一ができていない。

### おわりに

今後の日本においては「まえがき」で記載したように、要介護状態にいたる高齢者を少しでも減少させることがたいへん重要であり、介護予防をさらに推し進めることが喫緊の課題である。その意味で Buchner と Wagner や Fried らの提唱しているフレイルの概念が現在の日本ではフィットすると思う。すなわち、要介護にいたる前のフレイルの状態を拾い上げ、適切な介入をすることにより、要介護状態にいたるプロセスをブロックする戦略である。フレイルの問題を押し進めるには今までの既存の臓器別分野では太刀打ちできない包括的問題の集合体であり、老年医学的ストラテジーが必要である。

なお、今回は physical frailty (身体的フレイル) にフォーカスして議論を進めたが、これまた解決していない問題として、フレイルには身体的のみならず、精神心理的さらには社会的フレイル、たとえば認知機能障害、社会的孤立、家縛りなどの問題があり、今後フレイルをさらに広くとらえる必要性がある。

### 参考文献

- 1) O'Brien JE, Wagner DL. Help seeking by the frail elderly : problems in network analysis. *Gerontologist* 1980 ; 20 : 78-83.
- 2) Sherman SR, Snider DA. Social participation in adult homes : deinstitutionalized mental patients

- and the frail elderly. *Gerontologist* 1981 ; 21 : 545-550.
- 3) Rubenstein LZ. Specialized geriatric assessment units and their clinical implications. *West J Med* 1981 ; 135 : 497-502.
- 4) Fisk AA. Comprehensive health care for the elderly. *JAMA* 1983 ; 249 : 230-236.
- 5) Knight B, Walker DL. Toward a definition of alternatives to institutionalization for the frail elderly. *Gerontologist* 1985 ; 25 : 358-363.
- 6) Woodhouse KW, Wynne H, Baillie S, et al. Who are the frail elderly? *Q J Med* 1988 ; 68 : 505-506.
- 7) Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing* 1997 ; 26 : 315-318.
- 8) Hamerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 945-950.
- 9) Winograd CH, Gerety MB, Chung M, et al. Screening for frailty : criteria and predictors of outcomes. *J Am Geriatr Soc* 1991 ; 39 : 778-784.
- 10) Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med* 1992 ; 8 : 1-17.
- 11) 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 : M146-156.
- 12) Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999 ; 353 : 205-206.
- 13) Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005 ; 173 : 489-495.
- 14) Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007 ; 62 : 722-727.
- 15) Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc* 2010 ; 58 : 681-687.
- 16) Rockwood K, Mitnitski A, Song X, et al. Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. *J Am Geriatr Soc* 2006 ; 54 : 975-979.
- 17) Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus : a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013 ; 14 : 392-397.





## ORIGINAL ARTICLE

# Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese: A 12-year longitudinal study

Hiroshi Shimokata,<sup>1</sup> Fujiko Ando,<sup>2</sup> Atsumu Yuki<sup>3</sup> and Rei Otsuka<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Arts and Sciences, <sup>2</sup>Faculty of Health and Medical Sciences, Aichi Shukutoku University, Nisshin, <sup>3</sup>Faculty of Education, Kochi University, Kochi, and <sup>4</sup>Section of the NILS-LSA, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan

**Aim:** The present study aimed to evaluate age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling middle-aged and elderly Japanese.

**Methods:** This 12-year longitudinal study of a community-dwelling population in Japan included 15 948 examinations of 1962 men and 1990 women. We assessed appendicular muscle mass (AMM) using dual X-ray absorptiometry and calculated the skeletal muscle index (SMI) using the AMM divided by height squared ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Low muscle mass was defined as muscle mass minus two standard deviations below the mean for young healthy adults. Leg extension power (watts) was measured as an index of muscle function. Longitudinal data of skeletal muscle mass were analyzed using a general linear mixed-effect model.

**Results:** The prevalence of low muscle mass at the first wave of examinations was 27.1% in men and 16.4% in women. Longitudinal analysis showed that skeletal muscle mass decreased with aging during the 12-year study period except in middle-aged men, and to a greater extent in elderly men ( $P$  for trend,  $<0.001$ ). Skeletal muscle mass decreased slightly, but significantly, in women. Although a cross-sectional analysis showed that SMI did not differ with age in women, leg extension power per leg muscle mass and grip strength per arm muscle mass as indices of muscle quality were significantly lower in older women ( $P$  for trend,  $<0.001$  for both).

**Conclusion:** Age-related decreases in muscle mass were trivial, especially in women, but the quality of muscle decreased with aging in both sexes. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14 (Suppl. 1): 85–92.

**Keywords:** aging, epidemiology, longitudinal study, sarcopenia, skeletal muscle.

## Introduction

Aging is associated with a progressive loss of neuromuscular function that often leads to progressive disability and loss of independence along with a reduced quality of life among the elderly.<sup>1–6</sup> The loss of skeletal muscle mass and strength with biological and pathological aging is now commonly described as sarcopenia.<sup>1</sup> This decline of skeletal muscle is thought to be inevitable even among healthy older adults. The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) assumed that muscle loss is a required com-

ponent for a diagnosis of sarcopenia, as well as low muscle strength and/or low physical performance.<sup>6</sup>

However, the rate at which community-dwelling populations lose skeletal muscle mass with aging is unclear, because accurate assessments of muscle mass can be challenging. Skeletal muscle mass can be determined by anthropometric measurements, bioelectrical impedance analysis and dual X-ray absorptiometry (DXA),<sup>7,8</sup> and DXA is the most effective method recommended for clinical practice.<sup>7</sup> However, DXA is usually impractical for epidemiological surveys, because it is costly and it involves exposure to radiation, although minimal.

The definition of low muscle mass (sarcopenia by muscle mass) proposed by Baumgartner in the Population of New Mexico Elder Health Survey has been widely applied.<sup>9</sup> This definition uses the ratio between appendicular skeletal muscle mass (ASM) of the upper and lower limbs (kg) and height squared ( $\text{m}^2$ ; ASM/

Accepted for publication 22 November 2013.

Correspondence: Professor Hiroshi Shimokata MD PhD, Graduate School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Arts and Sciences, 57 Takenoyama, Iwasaki-cho, Nisshin City, Aichi 470-0196, Japan. Email: simokata@nuas.ac.jp

height<sup>2</sup>), which is known as the skeletal muscle mass index (SMI). Thus, low muscle mass is defined as SMI  $\geq 2$  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.<sup>6,10–18</sup> 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.<sup>19</sup> 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  $4.04 \pm 2.25$  and  $6.56 \pm 2.25$  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 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).<sup>5</sup> Low muscle mass was defined as muscle mass minus two SD below the mean for young healthy adults.<sup>9</sup> 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.<sup>15</sup>

### Other parameters

Height and weight were measured using a digital scale. Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) 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.<sup>20</sup> 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.<sup>21</sup> 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 ( $\text{kcal}/\text{day}$ ) 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  $\chi^2$ -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.<sup>22,23</sup> 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/ $\chi^2$ 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 <sup>2</sup> )	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%)	$\chi^2$ (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%)	$\chi^2$ (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%)	$\chi^2$ (1) = 1.33	NS
Heart Disease, <i>n</i> (%)	71 (6.5%)	65 (6.0%)	$\chi^2$ (1) = 0.23	NS
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	55 (5.1%)	98 (9.1%)	$\chi^2$ (1) = 13.40	***
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	71 (6.5%)	41 (3.8%)	$\chi^2$ (1) = 8.24	**
Stroke, <i>n</i> (%)	23 (2.1%)	8 (0.7%)	$\chi^2$ (1) = 7.27	*
AMM (kg)	20.0 ± 2.8	14.0 ± 2.0	<i>t</i> (2169) = 57.76	***
SMI (kg/m <sup>2</sup> )	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%)	$\chi^2$ (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/m<sup>2</sup>, 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.

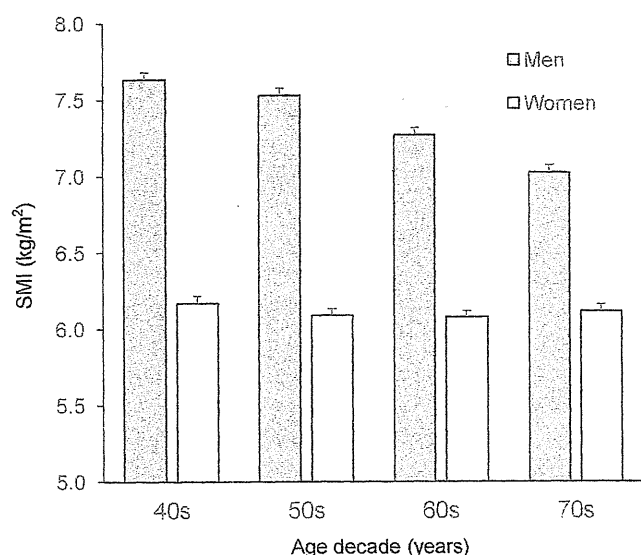
## Discussion

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.<sup>1,2,24</sup>

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.<sup>11</sup> Values obtained using DXA comprise the most accepted method of quantifying muscle mass in research and clinical practice.<sup>7</sup> The cut-off for low muscle mass ≥2 SD below the young adult mean (YAM) derived from individuals aged between 18

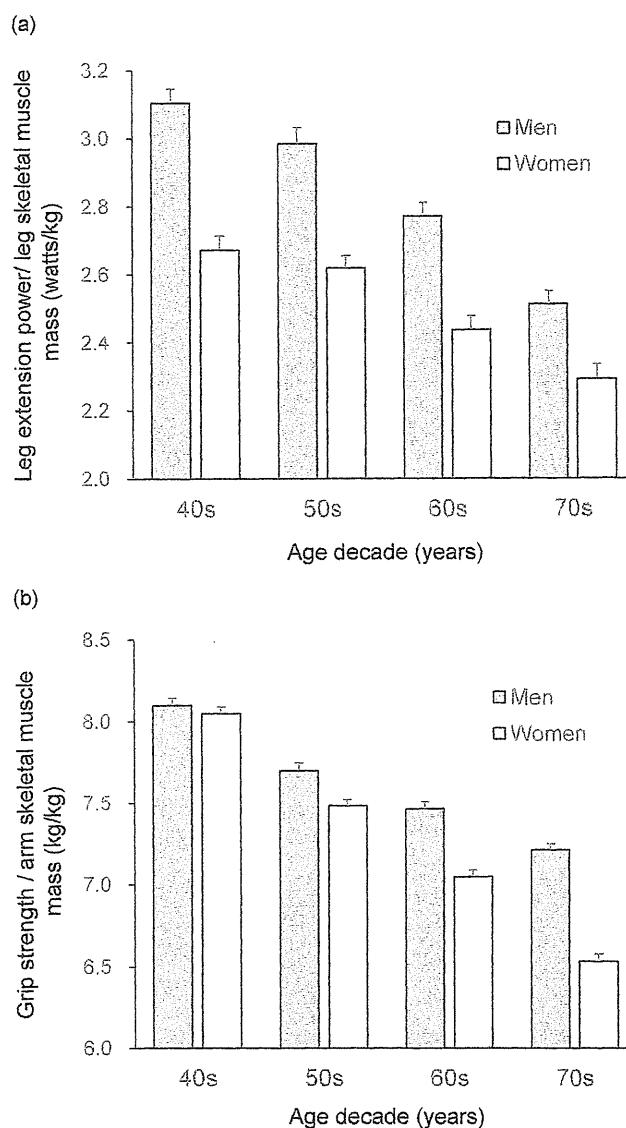
## Age-related changed in muscle mass



**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.<sup>16,25</sup>

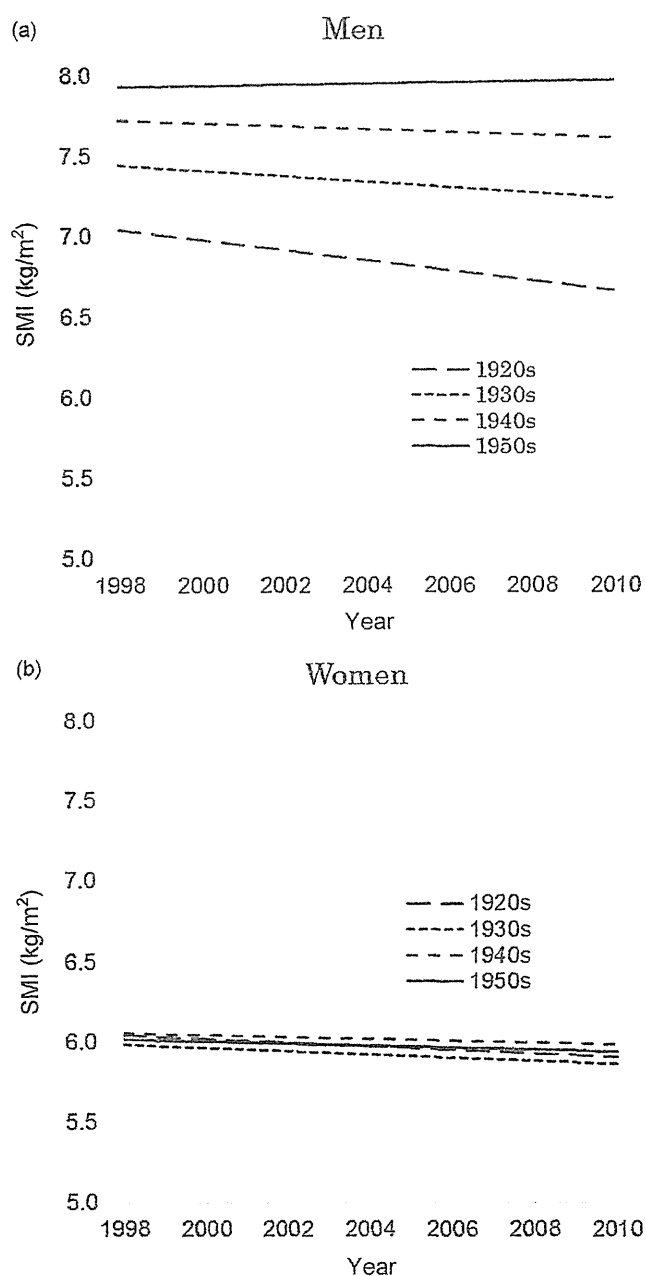
The New Mexico Elder Health Survey defined cut-offs for SMI as 7.26 and 5.45 kg/m<sup>2</sup> for men and women, respectively, based on  $\geq 2$  SD below the YAM.<sup>9</sup> They found that the prevalence of low muscle mass in persons aged  $<70$  years increased from 13–24% to  $>50\%$  in those 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,<sup>10</sup> 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  $\geq 75$  years.<sup>11,12</sup> 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,<sup>14</sup> 6.7% and 6.3% among healthy male and female Japanese volunteers aged 70–85 years,<sup>15</sup> and 10.4% among female patients in an orthopedic outpatient clinic with normal lumbar spine bone mineral density.<sup>17</sup> 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  $\geq 70$  years.<sup>18</sup> 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  $\geq 60$  years.<sup>13</sup>

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.<sup>8</sup> EWGSOP suggested an algorithm for sarcopenia case findings among older individuals based on measurements of gait speed, grip strength and muscle mass.<sup>6</sup> 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  $\geq 65$  years in the first wave examination.<sup>6</sup> 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.<sup>4,26</sup> 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 NILS-LSA has repeatedly examined most of these factors. Further studies of the NILS-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 NILS-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
	Time × BC 1950s	0.008	0.002	<0.001
Women	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, Bailer 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, Kritiz-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.



## 高齢者における知能と抑うつとの相互関係：交差遅延効果モデルによる検討

西田 裕紀子

(独立行政法人国立長寿医療研究センター NILS-LSA 活用研究室)

丹下 智香子

(独立行政法人国立長寿医療研究センター NILS-LSA 活用研究室)

富田 真紀子

(独立行政法人国立長寿医療研究センター NILS-LSA 活用研究室)

安藤 富士子

(愛知淑徳大学健康医療科学部)

下方 浩史

(名古屋学芸大学大学院栄養科学研究所)

本研究では、地域在住高齢者の知能と抑うつとの経時的な相互関係について、交差遅延効果モデルを用いて検討することを目的とした。分析対象者は「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)」の第1次調査に参加した、65~79歳の地域在住高齢者725名(平均年齢71.19歳;男性390名,女性335名)であった。第1次調査及び、その後、約2年間隔で4年間にわたって行われた、第2次調査、第3次調査において、知能をウェクスラー成人知能検査改訂版の簡易実施法(WAIS-R-SF)、抑うつをCenter for Epidemiologic Studies Depression (CES-D)尺度を用いて評価した。知能と抑うつとの双方向の因果関係を同時に組み込んだ交差遅延効果モデルを用いた共分散構造分析の結果、知能は2年後の抑うつに負の有意な影響を及ぼすことが示された。一方、抑うつから2年後の知能への影響は認められなかった。以上の結果から、地域在住高齢者における知能の水準は、約2年後の抑うつ状態に影響する可能性が示された。

【キーワード】 知能, 抑うつ, 高齢者, 交差遅延効果モデル

### 問題と目的

知能と抑うつは、ともに高齢者のQOL (Quality of Life) に関わる重要な心理的側面である。高齢期の知能は、日常的な問題を解決したり、生産的な活動を行ったり、他者に助言したりする能力と関連する (Newman & Newman, 2009; Baltes & Lang, 1997)。また、高齢者の知的水準は、自分の心身状態の理解やそのマネジメントとも関連し、健康や寿命にも重大な影響を及ぼすことが指摘されている (Gottfredson & Deary, 2004)。一方、高齢期には、家族や親しい知人との死別、社会活動からの引退などの大きな環境の変化を体験する機会が多く、他の年代と比較して抑うつ状態が出現しやすいことが報告されている (Fiske, Wetherell, & Gatz, 2009)。高齢者の抑うつは、身体的な疾患を悪化させるなど身体的健康にも影響し (Baldwin, Chiu, Katona, & Graham, 2002)、自殺の主要な原因にもなっている。すなわち、高齢者における知能の低下や抑うつ状態の罹患を予防することは、社会的にも学術的にも重要な関心事となっている。

ところで、地域在住の高齢者を対象とした多くの先行研究において、知的な能力と抑うつとの横断的な関連が見出されており、高齢期における認知機能の低さと、抑

うつの高さや抑うつ状態の出現とは相互に密接に関わっていることが報告されている (e.g., Baune, Suslow, Arolt, & Berger, 2007; Ganguli, Du, Dodge, Ratcliff, & Chang, 2006)。さらに最近では、高齢期における知的な能力と抑うつとの関連のメカニズムの解明に向けて、経時的な因果関係を検討する縦断的な検討も行われている。特に、高齢者の抑うつがその後の認知機能の低下のリスク因子となるかどうかに着目した縦断研究は多く行われているが、その結果は一貫していない。例えば、Köhler et al. (2010) は、60歳以上の地域在住高齢者を対象とする6年間の追跡調査を行い、ベースラインの抑うつはその後6年間の認知機能の低下を招くことを明らかにしている。Barnes, Alexopoulos, Lopez, Williamson, & Yaffe (2006) も、65歳以上の高齢者を対象とした6年間の追跡調査において、抑うつが6年後の認知機能の障害を引き起こす可能性を指摘している。同様に、Wilson, Mendes, Bennett, Bienias, & Evans (2004)、西田・丹下・富田・安藤・下方 (2012) においても、高齢者の抑うつがその4~8年後の認知機能や知能の低下のリスク因子となる可能性が示されている。しかしながら、Ganguli et al. (2006) は、67歳以上の地域在住高齢者を対象とした縦断調査の結果から、抑うつがその後の認知

機能の低下に及ぼす影響は確認できなかったことを報告し、Vinkers, Gussekloo, Stek, Westendorp, & van der Mast (2004), Dufouil, Fuhrer, Dartigues, & Alperovitch (1996) においても、抑うつと認知機能との横断的な関連は頑健であるものの、抑うつがその後の認知機能低下に及ぼす縦断的な影響は認めていない。さらに着目すべきは、これらの文献では、逆の因果関係、すなわち、認知機能の低さがその後の抑うつ状態に及ぼす影響に関する言及や追加の解析がなされていることである。例えば、Vinkers et al. (2004) は、85歳の地域在住高齢者を対象とした4年間の縦断データを用いて、「抑うつがその後の認知機能に影響を及ぼす」という仮説に加えて、「認知機能がその後の抑うつに影響を及ぼす」という仮説も検討している。その結果、後者のみ、すなわち、ベースラインにおける認知機能の低さがその後4年間の抑うつ増大に有意な影響を及ぼすという結果が認められたことを報告し、高齢者が認知機能の低下を自覚することにより、抑うつが生じる可能性を指摘している。また、Dufouil et al. (1996) も、65歳以上の健康高齢者を対象とした3年間の縦断データを用いた解析から、最初に想定した結果と逆の因果関係、すなわち、認知機能の低さは3年後の抑うつ出現のリスク因子となるという結論を得ている。

これらの知能と抑うつとの因果関係に関する結果の混在に関して、Ferrino, Mason, Brown, Spokane, & Szapocznik (2008) は、70歳以上の地域在住高齢者を対象とした縦断データを用いて、抑うつがその後の認知機能に影響するのか、あるいは認知機能がその後の抑うつに影響するのかを明らかにするために、双方向の因果関係を同時に含む交差遅延効果モデル (Finkel, 1995) を検討し、認知機能からその後の抑うつへの有意な影響のみを認めている。また、Bielak, Gerstorff, Kiely, Anstey, & Luszcz (2011) も、認知機能と抑うつとの経時的な関連は、抑うつからその後の認知機能へ、あるいは認知機能からその後の抑うつへという、単一方向でモデルを設定できる単純なものではないと指摘し、認知機能と抑うつとの経時的な変化を同時に組み込んだ Dual Change Score Model (McArdle & Hamagami, 2001) を用いた検討を行い、抑うつからその後の認知機能低下へのより強い影響を見出している。このような知的な能力と抑うつとの経時的な相互関係を明らかにするための試みは、高齢者のQOLを育かす重要な心理的側面である知的な能力の低下と抑うつ状態が、どのように相互に関わり合いながら進行していくかを理解する一助として有意義であり (Bielak et al., 2011)、抑うつから知能低下への単一方向の影響のみを検討した西田ほか (2012) でも、今後の課題として、知能と抑うつが双方向に影響を及ぼし合う可能性をモデルに取り込んで相互関係を分析する必要性が

強調されている。しかしながら、上述の文献以外には先行の知見がほとんどなく、本邦でも研究が蓄積されていない。

そこで本研究では、地域在住の高齢者を対象とした縦断データを用いた交差遅延効果モデル (Finkel, 1995) により、知能と抑うつとの経時的な相互関係について検討する。交差遅延効果モデルは、縦断データを用いて2つの変数が双方向に影響を及ぼし合う可能性をモデルに取り込んだ上で、因果関係を分析する統計的手法であり (Finkel, 1995)、その有用性が指摘されている (岡林, 2006; 高比良・安藤・坂元, 2006)。今回は、抑うつから2年後の知能への影響、知能から2年後の抑うつへの影響の双方向の因果関係をモデルに組み込むことにより、それらの経時的な相互関係について明らかにすることを試みる。なお、高比良ほか (2006) は、2時点のデータがあれば交差遅延効果モデルを用いることは可能だが、測定時点を追加することにより、変数間の因果関係に関してより精度の高い推定を引き出すことができると指摘している。従って、本研究では、2年間隔で3回行われた4年間の縦断調査のデータを用いることにする。

また、先行研究では、知的な能力の評価の仕方が多様であり、その選択の基準について明示されていないことが多い。特に、地域在住高齢者を対象とする場合、知的な能力の測定法を選択する際には、以下の点に留意する必要がある。例えば、Dufouil et al. (1996) では、知的な能力を評価する際に、認知機能障害のスクリーニングテストである Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) を用いている。しかしながら、MMSEのような基本的な認知機能を測定する検査の測定値は天井効果を示す傾向があり、地域在住高齢者の知的な能力の個人差を正確に捉えることは難しいと指摘されている (Tucker-Drob, Johnson, & Jones, 2009)。また、Ferrino et al. (2008) は、認知機能を連続変数として捉えるか、あるいは cut-off point によるカテゴリを用いるかによって結果が異なる可能性を指摘し、地域在住者を対象とする研究では、より小さな変化を評価するために連続変数として扱うことが望ましいと述べている。これらの点を考慮して、今回、知的な能力の評価には、「知能とは、目的的に行動し、合理的に思考し、効果的に環境を処理する個人の総体的能力である」と定義 (Wechsler, 1944, p.3) し、その明確な理論的原理に基づき標準化された知能検査である、ウェクスラー成人知能検査改訂版 (品川・小林・藤田・前川, 1990) の簡易実施法 (WAIS-RSF; 小林・藤田・前川・大六, 1993) を用いる。WAIS-RSFは、健康高齢者を含む成人の無作為抽出サンプルを用いて正規分布を示すように標準化 (品川ほか, 1990) されていることから、知的な能力の個人差を評価しやすく、地域在住の高齢者を

対象とする本研究に適していると考えられる。

## 方 法

### 1. 分析対象者

本研究のデータは、「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 (National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging: NILS-LSA)」の一部である。NILS-LSAは、国立長寿医療研究センター近隣の2自治体の住民台帳から、年齢と性により層化無作為抽出された地域住民を対象とした、老化と老年病に関する学際的な縦断研究である (Shimokata, Ando, & Niino, 2000)。第1次調査 (Wave 1) は1997年11月~2000年4月にかけて、40歳~79歳の中高年齢者2267名を対象として行われた。その後、第2次調査 (Wave 2: 2000年4月~2002年5月)、第3次調査 (Wave 3: 2002年5月~2004年5月) と、約2年間隔の追跡調査が行われている。なお、調査の実施にあたっては、独立行政法人国立長寿医療研究センター倫理委員会の承認と、全対象者の「調査への参加の文書による同意」を得ている。

本研究では、Wave 1に参加した65歳~79歳の高齢者816名のデータを用いた。ただし、Wave 1で認知症の既往を報告した者 (3名) 及び、Wave 1の抑うつ、知能検査、教育歴、年収のデータに欠損のある者 (各11名、4名、6名、67名) は分析から除くこととした。従って、最終的な分析対象者数は、725名 (平均年齢71.19,  $SD$ 3.88: 男性390名・女性335名) である。分析対象者の基本属性をTable 1に示す。

追跡調査であるWave 2, Wave 3には、それぞれ533名 (Wave 1からの平均追跡年数2.05,  $SD$ 0.11)、418名 (Wave 1からの平均追跡年数4.08,  $SD$ 0.18) が参加した。なお、Wave 2に参加しなかった192名のうち、その理由が死亡による者は14名、Wave 3に参加しなかった307名のうち、その理由が死亡による者は37名であった。また、Wave 2・Wave 3に少なくとも1回参加した者 (553名) と、Wave 1のみに参加した者 (172名) において、基本属性を比較すると、年齢、性において有意な相違があり、2回以上の参加者はWave 1のみの参加者よりも年齢が若く ( $t(723)=4.18, p<.001$ )、その割合は女性よりも男性が高かった ( $\chi^2(1)=6.47, p<.05$ )。一方、教育歴、年収と、追跡調査への参加状況には、関連が認められなかった ( $\chi^2(3)=2.34, ns$ ;  $\chi^2(3)=2.53, ns$ )

### 2. 分析項目

知能 (全調査) 個別面接により、ウェクスラー成人知能検査改訂版 (品川ほか, 1990) の簡易実施法 (WAIS-R-SF; 小林ほか, 1993) を施行した。WAIS-R-SFは、高齢あるいは疾患があるなど、受検者のさまざまな状況から正規に実施することが困難な場合に、少数の検

Table 1 分析対象者 (N=725) の基本属性

年齢 (Wave 1) <sup>a)</sup>	71.19±3.88
性 <sup>b)</sup>	
男性	390(53.79)
女性	335(46.21)
教育歴 <sup>b)</sup>	
小学校・新制中学校	353(48.69)
旧制中学校・新制高校	252(34.76)
専修学校・短大・専門学校	77(10.62)
大学・大学院	43(5.93)
年収 (Wave 1) <sup>b)</sup>	
~3,500,000	262(36.13)
3,500,000~6,490,000	257(35.45)
6,500,000~9,990,000	115(15.86)
10,000,000~	91(12.55)

注. <sup>a)</sup>平均± $SD$ , <sup>b)</sup>人数 (%) を示す。

査を用いた短時間の施行により、成人の知的水準を総合的に把握できるように標準化された方法である。簡易実施法には、2下位検査法、3下位検査法、4下位検査法があるが、本研究では4下位検査法を用いて、「知識」、「類似」、「絵画完成」、「符号」の検査を施行して各粗点を求めた。得点範囲は「知識」が0~29点、「類似」が0~28点、「絵画完成」が0~21点、「符号」は0~93点である。これらの下位検査は、各々が異なる知的能力を測定しながら、個人の全体的能力を反映する (Wechsler, 1997/2006) ことから、今回の分析では、4下位検査の粗点を観測変数とし、「知能」という潜在変数を構成することを試みる。なお、WAIS-R-SFでは、知能指数 (IQ: Intelligence Quotient) の推定が可能である (小林ほか, 1993)。しかしながら、適用年齢の上限が74歳であり分析対象者の年齢を網羅していないこと、縦断データにおけるIQは推定する際に用いる年齢群の移行による影響を受けやすいことなどから、本研究ではIQを用いずに、潜在変数を仮定することとした。面接は、検査の訓練を受けた臨床心理士あるいは心理学専攻の大学院生、大学院修了生が行った。

抑うつ (全調査) 自記式の調査票により、Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D; Radloff, 1977) の日本語版20項目 (鳥・鹿野・北村・浅井, 1985) への回答を求めた。CES-Dは、米国国立精神衛生研究所において、一般の成人を対象とする疫学研究のために開発された抑うつ尺度である。各項目の評定は「ほとんどなかった」から「たいていそうだった」の4

件法で、順に0点から3点として得点化した(逆転項目については、3点から0点とした)。なお、CES-Dは「身体的症状」、「うつ感情」、「ポジティブ感情(の弱さ)」、「対人関係」の4下位尺度(各7項目、7項目、4項目、2項目)から構成される。分析の際には、下位尺度得点として当該項目の合計得点を算出し、それらを観測変数として「抑うつ」という潜在変数を構成することとする。各下位尺度の得点範囲は「身体的症状」が0~21点、「うつ感情」が0~21点、「ポジティブ感情」が0~12点、「対人関係」が0~6点であり、得点が高いほど、その下位領域における抑うつの傾向が強いことを示す。なお、Wave 1におけるCronbachの $\alpha$ 係数は、「身体的症状」が.80、「うつ感情」が.79、「ポジティブ感情」が.64、「対人関係」が.57であった。

基本属性(Wave 1) 自記式の調査票により、年齢(歳)、性(男性=1, 女性=2)、教育歴(小学校・新制中学校=1, 旧制中学校・新制高校=2, 専修学校・短大・専門学校=3, 大学・大学院=4)、年収(150万円以下=1~2,000万円以上=11)について、回答を求めた。

## 結 果

分析には統計プログラムパッケージSAS (Ver. 9.1.3)とAMOS (Ver. 19.0)を用い、 $p < .05$ を統計的有意とした。

### 1. 知能と抑うつの基礎統計量

全ての調査時点における、知能の下位検査得点及び抑うつの下位尺度得点の平均値と標準偏差をTable 2に示す。

知能の下位検査得点、抑うつの下位尺度得点は、Wave 1からWave 3にかけて、比較的安定した数値を示していた。さらに、知能と抑うつの経時変化を確認するために、潜在成長曲線モデルを用いた分析を行った。まず、知能の下位検査得点を観測変数として、「知能(Wave 1)」、「知能(Wave 2)」、「知能(Wave 3)」という潜在変数を構成し、それに対する「切片」と「傾き」の平均値を推定すると、「切片」は13.137 ( $SE.182, p < .001$ )、「傾き」は $-.078 (SE.038, p < .05)$ であった( $RMSEA=.089, CFI=.938$ )。次に、抑うつの下位尺度得点により、「抑うつ(Wave 1)」、「抑うつ(Wave 2)」、「抑うつ(Wave 3)」という潜在変数を構成し、同様の分析を行ったところ、「切片」は3.073 ( $SE.112, p$

Table 2 知能と抑うつの基礎統計量, 平均 (SD)

変数	Wave 1	Wave 2	Wave 3
知能			
知識	12.76( 5.46) <i>n</i> =725	13.73(5.43) <i>n</i> =532	13.51( 5.60) <i>n</i> =416
類似	10.94( 5.62) <i>n</i> =725	11.51(5.36) <i>n</i> =532	11.05( 5.23) <i>n</i> =416
絵画完成	9.36( 3.71) <i>n</i> =725	9.79(3.73) <i>n</i> =532	10.38( 3.42) <i>n</i> =415
符号	38.99(10.42) <i>n</i> =725	38.79(9.99) <i>n</i> =530	39.82(10.39) <i>n</i> =414
抑うつ			
身体的症状	3.07( 3.18) <i>n</i> =725	2.97(3.17) <i>n</i> =523	2.98( 3.28) <i>n</i> =412
うつ感情	1.90( 2.66) <i>n</i> =725	1.78(2.54) <i>n</i> =527	1.78( 2.38) <i>n</i> =407
ポジティブ感情 <sup>a)</sup>	2.73( 2.59) <i>n</i> =725	2.87(2.71) <i>n</i> =527	3.01( 2.76) <i>n</i> =417
対人関係	0.33( 0.74) <i>n</i> =725	0.33(0.81) <i>n</i> =527	0.33( 0.79) <i>n</i> =414

注. <sup>a)</sup>逆転項目の処理を行っているため、ポジティブ感情の「弱さ」を示す値である。  
得点範囲は以下のとおりである。  
知能：知識 0-29, 類似 0-28, 絵画完成 0-21, 符号 0-93  
抑うつ：身体的症状 0-21, うつ感情 0-21, ポジティブ感情 0-21, 対人関係 0-6