

レジスタンス運動後の乳清たんぱく質の摂取が高齢女性のサルコペニア治療と
QOLに与える効果：無作為化比較試験

森 博康^{1*}, 徳田 泰伸²

**Effect of whey protein supplementation after resistance exercise on the
treatment of sarcopenia and quality of life among older women
with sarcopenia: A randomized controlled trial**

Hiroyasu Mori^{1*} and Yasunobu Tokuda²

¹徳島大学先端酵素学研究所, 〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3丁目18番地の15 (*Institute of Advanced Medical Sciences, Tokushima University, 3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima, Tokushima 770-8503, Japan*)

²一般社団法人兵庫ロコモ・シニア・寺子屋, 〒675-0082 兵庫県明石市大久保町高丘7-26-8 (*Hyogo Locomotion-senior-tera-koya, General Incorporated Association, 7-26-8 Okubo-cho Takaoka, Akashi, Hyogo 675-0082, Japan*)

Received: February 12, 2021 / Accepted: March 9, 2021

Abstract To evaluate the effectiveness of a 24-week nutritional supplementation program involving whey protein intake after resistance exercise in treatment of sarcopenia and quality of life (QOL) among older women with sarcopenia, we carried out a pilot study, randomized controlled trial among elderly individuals with sarcopenia, aged 65-years or older, who were allocated to three groups: exercise and whey protein supplementation (Ex+Whey) group, exercise (Ex) group, and whey protein supplementation (Whey) group. Sarcopenia was defined using the Asian Working Group for sarcopenia 2014 criteria, as follows: low hand-grip strength (<18.0 kg) or slow gait speed (<0.8m/sec), and low skeletal muscle mass index (SMI, <5.7kg/m²). A 24-week program of resistance exercise, carried out twice per week, was combined with whey protein supplementation, involving 11.0 g of protein and 2,300 mg of leucine. After the 24-week intervention period, the Ex+Whey group (n=20) showed a decrease in sarcopenia, lower SMI, lower grip strength, and increase in physical QOL score (sarcopenia; p=0.004, SMI and grip strength; p=0.008, QOL; p=0.027). After the 24-week intervention period, the Whey group (n=20) showed a decrease in sarcopenia and lower SMI (all p=0.017). The Ex-group (n=19) did not show a decrease in sarcopenia, lower SMI, and lower grip strength. These results suggest that resistance exercise and whey protein intake in older women with sarcopenia, on the multiple outcome measures such as improves lower SMI, lower grip strength, and physical QOL. However, there were no between-group differences in the change from the pre- to the post-intervention period at 24 weeks in the lower SMI and lower grip strength. In this study, the intervention effect of Ex+Whey could not be clearly shown in the outcome measures.

Jpn J Phys Fitness Sports Med, 70(3): 207-218 (2021)

Keywords : sarcopenia, whey protein resistance exercise, physical function, quality of life

緒 言

我が国では超高齢化に伴い後期高齢者が著しく増加しており、低栄養や不活動を伴うことでサルコペニアを発症するリスクが高まる¹⁾。なかでも、日本人の高齢女性は、男性と比べ転倒発生リスクが高いことが報告されており²⁾、日常生活での骨格筋量や筋力、身体機能の維持・

増加を目的とした対策が重要である。

一般高齢者の骨格筋量の維持・増加のためには総エネルギーや総たんぱく質の摂取量を適切に充足した栄養療法とレジスタンス運動を中心とした運動療法が薦められている^{3,4)}。しかし、サルコペニアを発症した高齢者において栄養療法と運動療法の併用介入が各単独介入と比べ骨格筋量や筋力、身体機能が増加し、さらには生活の質(Quality of life; QOL)が改善するかについて十分なエビデンスが得られていない。

*Correspondence: hiroyam31@gmail.com

我が国で作成されたサルコペニア診療ガイドライン 2017年度版⁵⁾ではAsian Working Group for Sarcopenia (AWGS) 基準でサルコペニアをスクリーニングし、サルコペニアに該当しない健常高齢者は発症予防を目指した予防介入に関するエビデンスの創出を目指すこと、サルコペニアに該当する高齢者は寛解を目指した治療介入に関するエビデンスの創出を目指すことが示されている。さらに本ガイドラインではサルコペニア治療において、運動療法や栄養療法の介入が推奨されるが、複数の治療方法を併用介入した無作為化比較試験(Randomized Controlled Trial; RCT)によるサルコペニアの寛解とその診断構成要素(骨格筋量の低下,筋力の低下,身体機能の低下)の寛解を目指したアウトカム改善効果について明らかではないと示している。

レジスタンス運動後、24-48時間に渡り筋たんぱく合成が高まる^{6,7)}。筋たんぱく合成の増大は運動終了後、時間経過と共に低下するため、運動終了後の早急なたんぱく質摂取が必要になる⁶⁻⁸⁾。なかでも牛乳及び乳製品由来の乳清たんぱく質は分岐鎖アミノ酸が多く含まれ、カゼインたんぱく質と比べ消化吸収が早く高齢者の筋たんぱく合成量を高めることが報告されている^{3,4,8,9)}。筆者らはこれまでにフェーズ I のRCTとして、AWGS2014年基準でサルコペニアに該当していない健常高齢女性を対象に24週間に渡りレジスタンス運動後に摂取する乳清たんぱく質との併用介入が運動または乳清たんぱく質摂取の各単独介入と比べて、四肢の骨格筋量や膝伸展筋力が有意に増加したことを報告している¹⁰⁾。筆者らのフェーズ I のRCT¹⁰⁾はサルコペニアに該当していない健常高齢者を対象としたため、サルコペニア予防介入として、運動と栄養療法の併用効果の有効性を明らかにした。

これまでにサルコペニアの高齢者を対象に骨格筋量や筋力の数値をアウトカムとしたRCT研究は散見されるが、サルコペニアの寛解者数をアウトカムとしたRCTの報告はない。またサルコペニアに該当する高齢女性の身体的QOL改善をアウトカムとしたRCTの報告はない。

本研究の目的はサルコペニアに該当する高齢女性を対象とし、レジスタンス運動と乳清たんぱく質の摂取の併用介入が各単独介入群と比べ、サルコペニアとその診断構成要素(骨格筋量,筋力,身体機能の低下)の寛解、さらには身体的QOL改善に与える効果の可能性について、フェーズ II のRCTで検証する。さらに本研究では、運動と乳清たんぱく質の併用介入によってサルコペニアを寛解した高齢女性の臨床的特徴を明らかにする。

方 法

対象者 兵庫県6市在住の高齢者コミュニティ5施設(n=304)と通所介護(介護予防型も含む)が利用可能な5施設(要支援1,2と要介護1に該当する,n=63)に

通う65歳以上の女性367名を対象に募集を行った。本研究では糖尿病や慢性腎臓病等の治療や重度の認知症、摂食嚥下障害・関節障害に該当する症例(n=33)は運動及び食事制限を伴うため、サルコペニア症例のスクリーニングから除外した。その後、握力と歩行速度、四肢骨格筋量指数(Skeletal muscle mass index; SMI)の計測を行い、サルコペニア症例のスクリーニングを行った。本研究ではAsian Working Group for Sarcopenia (AWGS) 2014年基準¹⁾で握力低下あり(18 kg未満)または歩行速度低下あり(0.8 m/秒未満)、かつSMI低下あり(5.7 kg/m²未満)に該当しない症例(n=249)を除外し、サルコペニア症例85名を対象に研究参加に関する説明を行った。このうち研究参加を辞退した16名を除外し、同意を得た69名を本研究の参加対象とした。研究開始時点で、サルコペニアの寛解者数をアウトカム指標にした先行RCTが見当たらなかったため、本研究はサンプルサイズの計算を行わず、探索的試験として実施することにした。また、本研究は対象者と研究者及び研究協力者がブラインド化されていない非盲検化試験として実施した。なお本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、徳島大学病院医学系研究倫理審査委員会(3113)の承認を得て実施した(臨床試験登録番号:UMIN000030992)。本研究では年齢と募集施設(コミュニティまたは通所利用あり)をもとに層別化し以下の3群に無作為に割り付け、24週間の介入を行った。

- ・レジスタンス運動群:運動群23名(コミュニティ14名,通所9名),週2回のレジスタンス運動を実践する。
- ・乳清たんぱく質摂取群:乳清群23名(コミュニティ14名,通所9名),乳清たんぱく質を週2回摂取する。
- ・レジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群:運動+乳清群23名(コミュニティ14名,通所9名),週2回のレジスタンス運動終了直後に乳清たんぱく質を摂取する。なお、本研究では介入開始前、習慣的にレジスタンス運動を実践し、たんぱく質サプリメントを摂取している症例は含まれていなかった。

本研究の主要アウトカムは介入後のサルコペニア該当者の減少(寛解)および、身体的QOLの改善とした。なお、本研究ではサルコペニア診断の構成要素であるSMI低下あり(5.7 kg/m²未満)、握力低下あり(18 kg未満)、歩行速度低下あり(0.8 m/秒未満)の減少を主要アウトカム指標として評価した。

評価項目

1) 身体計測

多周波数のインピーダンス法が内蔵された体組成計(In Body bioelectrical impedance analyzer 430, In Body ジャパン, 東京, 日本)を用いて体重, BMI, 四肢の骨格

筋量を求めた^{1,5)}。SMIは四肢の骨格筋量を身長(m)の2乗で除して算出した。なお、身長は立位で身長計を使用し、直立姿勢で計測が困難な対象者は石原式身長測定法でメジャーを使用して計測した¹¹⁾。

2) 筋力

握力はデジタル握力計(T.K.K5401, 竹井機器工業, 新潟, 日本)を用いて左右2回測定し、最大値を記録した^{1,5)}。膝伸展筋力は徒手筋力計(ミュータス, アニマ, 東京, 日本)を用いて左右2回測定し、最大値を記録した。

3) 身体機能

通常歩行速度は11 mの歩行路のうち3-8 m区間(距離5 m)を普段通りの速さで歩いたときの時間を0.01秒単位で2回実施し、最大の速度(m/秒)を記録した^{1,5)}。SMIと握力、膝伸展筋力、歩行速度は介入開始前と介入終了後の合計2回収集した。

4) 健康関連QOL

健康関連QOLは、自記式質問紙(Short form Health survey, iHope, 京都, 日本)を用いて身体的QOLをスコアリング(0-100点)した¹²⁾。QOLは介入開始前と介入終了後の合計2回収集した。

5) 総エネルギー摂取量、総たんぱく質摂取量

栄養摂取状況調査は介入開始前と介入終了前の連続した各3日間の食事について聞き取り調査を行った。また、記入漏れ等がないよう対象者本人および同居者等への食物摂取状況の聞き取り調査を個別に実施した。栄養素等摂取量の計算は、五訂増補日本食品標準成分表と日本人の食事摂取基準(2015年版)¹³⁾に準拠した栄養計算ソフト(エクセル栄養君, 建帛社, 東京, 日本)を使用した。調査項目は目標および現体重(kg)あたりのたんぱく質摂取量(g/日)と目標体重あたりの総エネルギー摂取量(g/日)とした。目標体重は身長(m)を2乗し、22を乗じて算出した。なお、本研究では介入開始時の全症例(n=69)のBMIの四分位数範囲は18.7-21.1であり、低栄養傾向(BMI \leq 20 kg/m²)であったため、目標体重をBMI22.0に設定した。栄養状態の評価はMini Nutritional Assessment-Short Form (MNA[®]-SF, Nesle Nutrition Institute)¹⁴⁾を用いた。

6) 身体活動量

加速度センサが内蔵された活動量計(EZ-063 CALORIZM, TANITA, 東京, 日本)を装着するよう求め、総歩行数(歩/日)を算出した。介入前の1週間に渡り記録した。

介入方法

1) 運動方法

レジスタンス運動は、運動群と運動+乳清群に実践するよう求めた。筆者らの先行研究¹⁰⁾を参考とし、自体重または伸縮性のあるエラスティックバンド(THERA-BAND, The Hygenic Corporation, アメリカ)を利用したレジスタンス運動の7種目(自体重2種目:スクワット[大腿部]とレッグエクステンション[大腿部]、エラスティックバンド5種目:スクワット[大腿部]、レッグエクステンション[大腿部]、ローウイング[背部, 上腕部]、アームカール[上腕部]、プッシュアップ[胸部, 上腕部, 肩部])とした。運動強度は主観的運動強度で楽~ややきつと感じる負荷とし、週2回実践した(1-6週目:自体重10回×2セット, エラスティックバンド10回×2セット, 7-12週目:自体重10回×3セット, エラスティックバンド10回×2セット, 13-18週目:自体重15回×2セット, エラスティックバンド15回×2セット, 19-24週目:自体重15回×3セット, エラスティックバンド15回×3セット)。運動実践時間は準備体操を含めて60-90分間であった。なお、レジスタンス運動は昼食2時間後から夕食の2時間前までに済ませるよう求めた。本研究は対象者の生活環境をもとにコミュニティ及び施設での参集型指導または、在宅での訪問型指導に分けて介入を行った。研究者らが作成した運動実践プログラムとリーフレットをもとに研究協力者である運動指導者や介護福祉士らが介入を行った。介入期間中、全対象者には介入前と同様の日常活動(散歩やラジオ体操, レクレーション)で過ごすよう依頼した。運動群と運動+乳清群には独自の判断でレジスタンス運動以外の運動を新たに実践しないことを求めた。

2) 乳清たんぱく質の摂取方法

乳清たんぱく質が含まれた試験食(HINEXリハデイズ, 大塚製薬工場, 徳島, 日本)は、乳清群と運動+乳清群に提供した。本試験食1回で摂取できるたんぱく質11 g, 脂質2.22 g, 炭水化物24.0 g, ロイシン2,300 mg, エネルギー165 kcalである。本研究では食事摂取量が不足している対象者が含まれることを想定し、高用量のたんぱく質量が含まれた試験食の摂取後の食事が十分に喫食できなくなる可能性があると考えた。そこで、本研究では筆者らの先行研究¹⁰⁾で使用した粉末状の乳清たんぱく質(たんぱく質量22.3 g/1回分)ではなく、低用量のたんぱく質量が含まれた清涼飲料の試験食で提供することにした。本試験食を採用した根拠として、筋たんぱく合成を高める1回あたりのロイシン量を1200 mg以上の高用量とすること¹¹⁾、レジスタンス運動に伴い消費したエネルギー量を試験食で補充し、エネルギー摂取不足を防ぐためである。運動+乳清群は試験食を週2回の運動終

了後10分以内に摂取するよう求めた。乳清群は試験食を週2回、昼食3時間後から夕食の2時間前までに摂取するよう求めた。

3) 介入期間中の食事管理方法

介入期間中、全被験者は総エネルギー量を30 kcal/kg 目標体重/日以上、総たんぱく質量を1.2 g/kg 目標体重/日以上を摂取できるよう食事管理を行った^{3,4)}。筆者らのフェーズ I のRCT¹⁰⁾では、介入前のBMIは22.4±2.0であったため、介入中は現体重あたりのたんぱく質1.2 g/kg 現体重/日以上摂取できるよう食事管理を行った。本研究のフェーズ II の全対象者はBMIが低く、MNA-SFは低栄養の疑いの可能性（四分位数範囲：MNA-SF 9-11点）がある症例が多いため、目標体重あたりの総エネルギーと総たんぱく質量を設定し食事管理を行うことにした。Table 1に食事管理方法を示した。本研究では被験者の目標体重をもとに給与栄養目標量を設定し、3大栄養素の各エネルギー比率は日本人の食事摂取基準2015年¹³⁾を参考にたんぱく質13~20%、脂質20~

30%、炭水化物50~65%とした。さらに各給与栄養目標量をもとに各食品構成表を作成し（Table 1）、食品ベースでの食事管理を行うと共に、個別栄養指導、モデル献立の作成、栄養管理された宅配形式での食事提供、同居者や食事提供者等を含めた食事指導を行った。

統計解析 本研究で得られたデータの統計処理はIBM SPSS Statistics 22（日本アイ・ビー・エム株式会社）を使用した。全ての評価項目において、Shapiro-Wilkの正規性の検定を行い、正規分布または非正規分布を確認した後、各統計手法を決定した。正規分布を認めた変数は平均値±標準偏差で示し、非正規分布を認めた変数は中央値（四分位区間25パーセントイル, 75パーセントイル）で示した。介入前の被験者の身体的特徴、募集施設、サルコペニアあり、SMI低下あり、握力低下あり、歩行速度低下あり、身体計測、筋力、身体機能、QOL、総エネルギー摂取量、総たんぱく質摂取量、総歩行数の群間差の比較は対応のないt-検定またはMann-WhitneyのU検定、 χ^2 検定を用いた。介入中の運動または乳清たん

Table 1. The detailed nutritional management regimen

I. Recommendation of total energy and macronutrients intake amount in this study

Total energy (kcal/day)	Total protein (kcal/day)	Total fat (kcal/day)	Total carbohydrate (kcal/day)
1450	55	37	225
1550	60	39	240
1650	65	43	250
1700	70	44	255
1750	75	46	260

II. Food group (g/day)

	1450 (kcal/day)	1550 (kcal/day)	1650 (kcal/day)	1700 (kcal/day)	1750 (kcal/day)
Cereals (g/day)	270	285	300	300	300
Potatoes (g/day)	30	30	30	50	60
Fish and shellfish (g/day)	40	40	50	60	70
Meats (g/day)	40	45	55	60	70
Eggs (g/day)	40	40	40	40	40
Milk and dairy product (g/day)	150	180	180	180	180
Bean and soybean product (g/day)	50	60	70	70	80
Vegetables (g/day)	300	300	300	300	320
Fruits (g/day)	50	60	60	70	80
Fat and oil (g/day)	10	10	13	13	13
Sugar and confectioneries (g/day)	10	10	15	15	15

ばく質摂取の実践率はMann-WhitneyのU検定を用いた。運動+乳清群及び運動群、乳清群の群内における介入後のサルコペニアあり、SMI低下あり、握力低下あり、歩行速度低下あり、身体計測、筋力、身体機能、QOL、総エネルギー摂取量、総たんぱく質摂取量の変化を検討するため、対応のある t -検定またはWilcoxonの符号付き順位和検定、 χ^2 検定を用いた。また、介入前後の身体計測、筋力、身体機能、QOL、総エネルギー摂取量、総たんぱく質摂取量の群（運動群、乳清群、運動+乳清群） \times 時間（介入前、介入後）の交互作用と主効果の検定は、繰り返しのある二元配置の分散分析を用いた。身体計測、筋力、身体機能、QOLの変化率（% Δ ：[介入後-介入前]/介入前 \times 100）の群間差の比較は、非正規分布のためMann-WhitneyのU検定を用いた。介入後のサルコペニアあり、SMI低下あり、握力低下あり、歩行速度低下ありの群間比較は χ^2 検定を用いた。介入後の運動+乳清群のサルコペニア寛解ありと寛解なしの群間差の検定は非正規分布のためMann-WhitneyのU検定を用いた。なお、有意水準は5%（両側検定）とした。

結 果

介入期間中に研究から脱落した症例（運動群：4名、乳清群：3名、運動+乳清群：3名）を除外し、運動群19名、乳清群20名、運動+乳清群20名を対象に本研究結果の分析を行った（Fig. 1）。脱落理由はFig. 1に示した。脱落理由は研究参加の意欲低下（ $n=3$ ）、連絡がつかないため追跡不能（ $n=2$ ）、試験食の嗜好が合わないため研究参加を中止した（ $n=2$ ）、転居（ $n=1$ ）、首関節の痛み（ $n=1$ ）、入院（ $n=1$ ）であった。このうち宅配形式の食事提供の履歴がある症例は運動群6名、乳清群5名、運動+乳清群7名であった。

介入前の身体特徴をTable 2に示した。介入前の身体特徴に3群間で有意な違いはなかった。介入期間中、対象者の飲み忘れや私的な都合等もあり、合計48回の運動実践または乳清たんぱく質摂取の実践率は運動群73.4 \pm 4.1%、乳清群は75.6 \pm 6.5%、運動+乳清群は74.6 \pm 6.4%であり、3群間に有意な差を認めなかった。介入前の各群のSMIや握力、膝伸展筋力、歩行速度、身体的QOLに有意な差を認めなかった。また、介入前の総エネルギーや総たんぱく質摂取量、総歩行数に有意な差を認めなかった。

サルコペニア及び各診断要素の寛解者数を介入前後で群内比較、介入後の群間比較。サルコペニア及び各診断要素の寛解者数の介入前後の群内比較及び介入後の群間比較をTable 3に示した。

介入前と比べ介入後、運動+乳清群はサルコペニアあり（ $p=0.004$ ）とSMI低下あり（ $p=0.008$ ）、握力低下あ

り（ $p=0.008$ ）が有意に減少し、乳清群はサルコペニアあり（ $p=0.017$ ）とSMI低下あり（ $p=0.017$ ）が有意に減少した。

介入後の運動+乳清群のサルコペニアあり（介入後のサルコペニアあり13名、なし7名）と運動群のサルコペニアあり（介入後のサルコペニアあり17名、なし2名）を χ^2 検定で群間比較したところ、両群間で有意な差を認める傾向があった（運動+乳清群と運動群； $p=0.070$ ）。また、介入後の運動+乳清群の握力低下あり（介入後の握力低下あり14名、なし6名）と乳清群の握力低下あり（介入後の握力低下あり19名、なし1名）を χ^2 検定で群間比較したところ、両群間で有意な差を認めた（運動+乳清群と乳清群； $p=0.037$ ）。

介入前後の身体計測、筋力、身体機能、QOL、総エネルギー摂取量、総たんぱく質摂取量を群内比較。介入前後の身体計測、筋力、身体機能、QOL、総エネルギー摂取量、総たんぱく質摂取量の比較をTable 4に示した。

介入前後の身体計測、筋力、身体機能、QOL、総エネルギー摂取量、総たんぱく質摂取量の群（運動群、乳清群、運動+乳清群） \times 時間（介入前、介入後）の交互作用と主効果を繰り返しのある二元配置の分散分析を用いて検定したところ、握力と膝伸展筋力に有意な交互作用を認め（握力； $p=0.007$ 、膝伸展筋力； $p=0.001$ ）、体重とSMI、握力、膝伸展筋力、総エネルギー摂取量、総たんぱく質摂取量に有意な主効果を認めた（体重とSMI； $p=0.001$ 、握力と膝伸展筋力； $p=0.002$ 、総エネルギー摂取量と総たんぱく質摂取量； $p<0.001$ ）。

介入前と比べ介入後、運動群、乳清群、運動+乳清群共にSMIは有意に増加し（運動群； $p=0.024$ 、乳清群と運動+乳清群； $p=0.003$ ）、運動群と運動+乳清群は握力（運動群； $p=0.015$ 、運動+乳清群； $p=0.010$ ）と膝伸展筋力（運動群； $p=0.012$ 、運動+乳清群； $p=0.001$ ）が有意に増加した。介入前と比べ介入後、運動+乳清群は身体的QOLが有意に増加していた（ $p=0.027$ ）が、運動群と乳清群の身体的QOLは有意な増加を認めなかった。一方で、介入前と比べ介入後、乳清群は歩行速度が有意に低下していた（ $p=0.048$ ）。

介入前と比べ介入後、運動群、乳清群、運動+乳清群共に総エネルギー摂取量（各群共に $p<0.001$ ）と総たんぱく質摂取量（各群共に $p<0.001$ ）が有意に増加した。

介入後の身体計測、筋力、身体機能、QOLの変化率を群間比較。介入前後の身体計測、筋力、身体機能、QOLの変化率の群間比較をTable 5に示した。運動+乳清群は乳清群と比べて% Δ 握力、% Δ 膝伸展筋力、% Δ 歩行速度が有意に高値であった（% Δ 握力； $p=0.007$ 、% Δ 膝伸展筋力； $p=0.002$ 、% Δ 歩行速度； $p=0.045$ ）。運動+乳

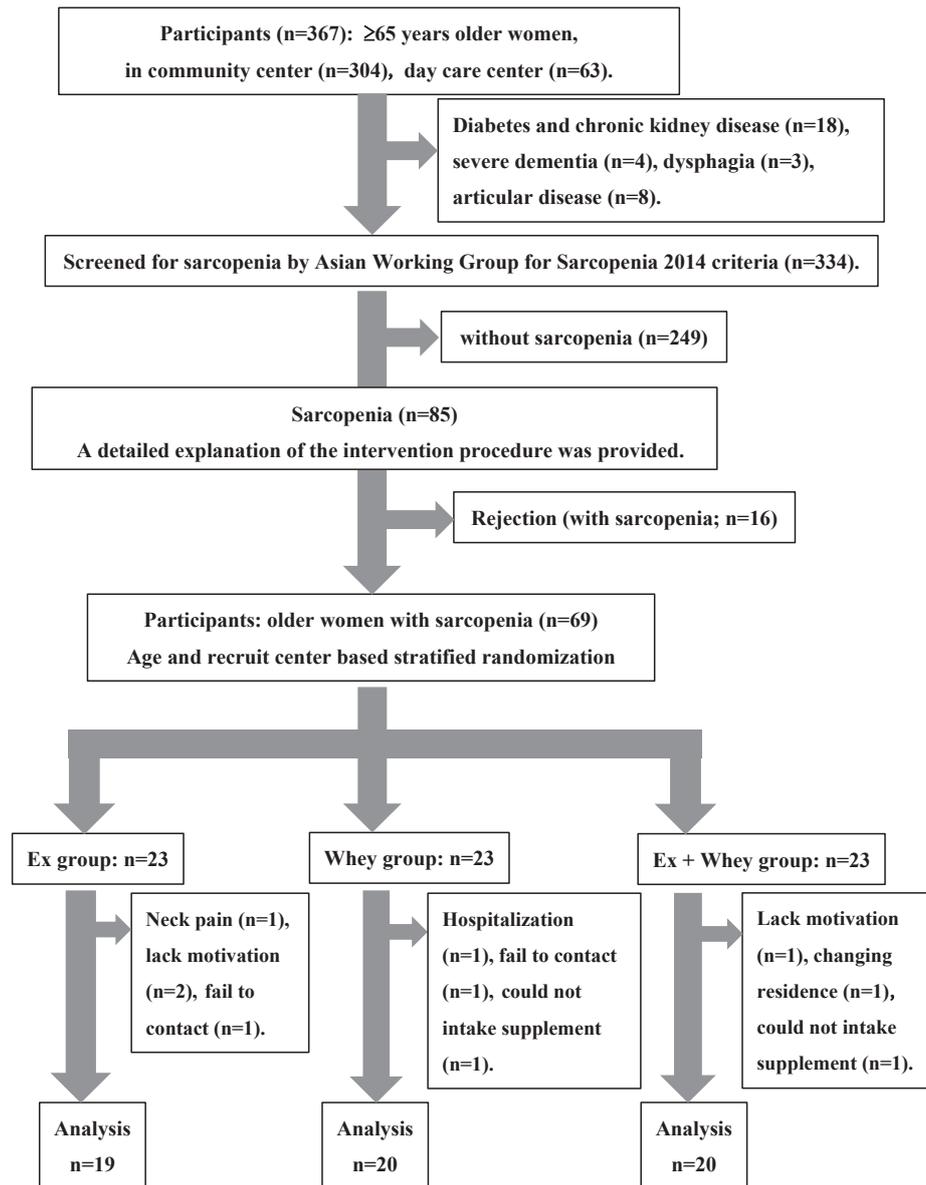


Fig. 1 Flow chart of study participants

Participants with older women with sarcopenia were randomly allocated to one of the three experimental groups: completing the exercise intervention with whey protein supplementation following (Ex + Whey), completing only the exercise intervention (Ex group) and ingestion of the whey protein supplementation only (Whey group).

清群は運動群と比べて、 $\% \Delta$ SMI、 $\% \Delta$ 握力、 $\% \Delta$ 膝伸展筋力、 $\% \Delta$ 歩行速度に有意な差を認めなかった。また、乳清群は運動群と比べて $\% \Delta$ 握力、 $\% \Delta$ 膝伸展筋力が有意に低値であった ($\% \Delta$ 握力: $p=0.006$, $\% \Delta$ 膝伸展筋力: $p=0.005$)。 $\% \Delta$ 体重、 $\% \Delta$ SMI、 $\% \Delta$ 歩行速度、 $\% \Delta$ 身体的QOLはいずれも群間差を認めなかった。

運動+乳清群の介入後のサルコペニア寛解ありと寛解なしの比較 介入後、サルコペニアを寛解した7名と寛解しなかった13名の臨床的特徴を群間比較したところ、サルコペニアを寛解した7名は、運動実践と乳清たんぱく質摂取の遵守率 (%) が有意に高値であり (中央値 [25

パーセントイル, 75パーセントイル]: 寛解あり 80.0 [70.3, 83.3] %, 寛解なし 72.9 [60.4, 83.3] %, 寛解あり7名となし13名の比較 $p=0.046$) 介入終了時の総たんぱく質摂取量が有意に高値であった (中央値 [25パーセントイル, 75パーセントイル]: 寛解あり 1.25 [1.23, 1.28] g/kg 目標体重/日, 寛解なし 1.20 [1.05, 1.28] g/kg 目標体重/日, 寛解あり7名となし13名の比較 $p=0.037$)。

考 察

これまでに筆者らはフェーズ I の RCT として、AWGS2014 基準でサルコペニアに該当しない健常高齢女性を対象に24週間に渡るレジスタンス運動と乳清たん

Table 2. Physical characteristics of participants, pre-intervention

	Ex group (n=19)	Whey group (n=20)	P-value ExvsWhey	Ex+Whey group (n=20)	P-value Ex+Whey vsEx	P-value Ex+Whey vsWhey
Age (years)	78.1±4.6	77.0±4.5	0.432	78.1±2.7	0.748	0.331
Body height (cm)	149.0(143.5,152.0)	149.0(143.8,150.8)	0.672	151.5(144.0,153.3)	0.555	0.432
BMI (kg/m ²)	19.6±2.2	19.6±3.0	0.944	20.3±2.5	0.381	0.409
Total step (count/day)	4045(3029,5486)	3962(2790,4649)	0.674	3828(3448,5053)	0.811	0.871
MNA-SF (score)	10.0(9.0,11.5)	11.0(9.0,11.3)	0.607	10.5(10.0,11.0)	0.288	0.782
Recruit from community/day services center (n)	12/7	12/8	0.839	12/8	0.839	Non analysis

Average ±standard deviation, or median (interquartile range). The results of a non-paired t-test, χ^2 test, or Mann-Whitney U test showed no differences in the characteristics of the two groups pre-intervention.

24-week intervention period, for the three experimental groups (completing the exercise intervention with whey protein supplementation following [Ex + whey], completing only the exercise intervention [Ex group] and ingestion of the whey protein supplementation only [Whey group]).

BMI, Body Mass Index; MNA-SF, Mini Nutritional Assessment-Short Form.

Table 3. Comparison of sarcopenia, low SMI, low grip strength, and slow gait speed, pre- and post-intervention, within- and between-group.

	Ex group (n=19)			Whey group (n=20)			Ex+Whey group (n=20)			Ex vs Whey	Ex vs Ex+Whey	Whey vs Ex+Whey
	Pre-intervention	Post-intervention	P-value vs within	Pre-intervention	Post-intervention	P-value vs within	Pre-intervention	Post-intervention	P-value vs within	P-value vs between	P-value vs between	P-value vs between
Sarcopenia (n)	19	17	0.146	20	15	0.017	20	13	0.004	0.239	0.070	0.490
Low SMI (n)	19	17	0.146	20	15	0.017	20	14	0.008	0.239	0.132	0.723
Low grip strength (n)	19	16	0.071	19	19	1.000	20	14	0.008	0.267	0.292	0.037
Slow gait speed (n)	1	2	0.515	2	5	0.212	3	3	1.000	0.239	0.676	0.429

Number of sarcopenia, low SMI, low grip strength, slow gait speed. Within and between-group differences were evaluated using a χ^2 test; the P-value is shown.

24-week intervention period, for the three experimental groups (completing the exercise intervention with whey protein supplementation following [Ex + whey], completing only the exercise intervention [Ex group] and ingestion of the whey protein supplementation only [Whey group]).

SMI, Skeletal muscle mass index.

ばく質の併用介入が各単独介入と比べて、介入後のSMIや膝伸展筋力の変化率が有意に高値であったことを報告している¹⁰⁾。これまでにサルコペニアの寛解者数の減少や身体的QOL改善をアウトカムとしたRCTの報告はない。そこで本研究の目的はサルコペニアに該当する高齢女性を対象とし、レジスタンス運動と乳清たんぱく質の摂取の併用介入が各単独介入群と比べ、サルコペニアとその診断構成要素の寛解、さらには身体的QOL改善に与える効果の可能性について、フェーズIIのRCTで検証することである。

本研究の結果、レジスタンス運動と乳清たんぱく質を

併用介入することで高齢女性のSMI低下と握力低下ありを有意に減少させ、その結果サルコペニアの寛解者数が有意に減少し、身体的QOLを改善することができた。一方で、レジスタンス運動群は介入後、骨格筋量や筋力の値が有意に増加したが、サルコペニアの寛解と身体的QOLを改善することができなかった。また、乳清群は介入後、身体的QOLの改善を認めず、歩行速度が有意に低下した。従って、レジスタンス運動と乳清たんぱく質の摂取を併用介入することで高齢女性のSMI低下と握力低下、サルコペニアの寛解、身体的QOLが高まり、複数のアウトカム改善に貢献できることが示された。し

Table 4. Comparison of physical characteristics and nutritional intake pre- and post-intervention

	Ex group (n=19)			Whey group (n=20)			Ex+Whey group (n=20)		
	Pre-intervention	Post-intervention	<i>P</i> -value vs within	Pre-intervention	Post-intervention	<i>P</i> -value vs within	Pre-intervention	Post-intervention	<i>P</i> -value vs within
Body weight (kg)	43.4(41.5,41.3)	44.5(41.3,46.5)	0.020	44.5(40.7,47.7)	45.2(41.7,48.0)	0.009	45.0(42.6,46.9)	45.5(43.0,48.2)	0.002
SMI (kg/m ²)	5.23(4.81,5.51)	5.31(4.77,5.62)	0.024	5.43(4.99,5.59)	5.50(5.04,5.65)	0.003	5.39(5.06,5.58)	5.46(5.12,5.71)	0.003
Grip strength (kg)	16.1(14.5,17.1)	17.0(14.7,17.8)	0.015	15.9(15.0,16.8)	15.8(14.8,17.0)	0.305	16.5(15.5,17.0)	17.4(15.4,18.0)	0.010
Knee extension strength (kg)	13.0±5.2	13.5±5.2	0.012	13.2±2.5	13.0±2.7	0.167	13.8±2.5	14.4±2.6	0.001
Gait speed (m/sec)	1.04±0.21	1.04±0.22	0.722	0.98±0.17	0.96±0.19	0.048	1.03±0.25	1.02±0.24	0.607
QOL (score)	44.0±2.3	44.4±2.4	0.324	41.7±3.9	41.7±3.8	0.996	42.6±3.8	44.3±3.3	0.027
Total energy intake/ target IBW (kcal/target BW kcal)	28.4(27.3,31.0)	31.7(30.6,32.9)	<0.001	29.2(27.7,30.3)	31.3(30.3,32.0)	<0.001	28.8(27.0,31.5)	31.0(30.2,32.5)	<0.001
Total protein intake/ target BW (g/ target BW kg)	1.05(0.98,1.15)	1.22(1.19,1.27)	<0.001	1.02(0.91,1.11)	1.24(1.15,1.26)	<0.001	1.07(0.99,1.18)	1.23(1.18,1.25)	<0.001
Total protein intake/ actual BW (g/ actual BW kg)	1.18(1.13,1.26)	1.37(1.28,1.43)	<0.001	1.19(0.98,1.29)	1.31(1.21,1.52)	<0.001	1.20(1.07,1.23)	1.30(1.27,1.39)	0.002

Average±standard deviation, or median (interquartile range). Between-group differences were Paired t-test and Wilcoxon signed rank test.

24-week intervention period, for the three experimental groups (completing the exercise intervention with whey protein supplementation following [Ex+whey], completing only the exercise intervention [Ex group] and ingestion of the whey protein only [Whey group]). SMI, Skeletal muscle mass index; QOL, Quality of life; BW, the body weight

Table 5. Change in physical characteristics from baseline to the post of the 24-week intervention period

	Ex group (n=19)	Whey group (n=20)	<i>P</i> -value ExvsWhey	Ex+Whey group (n=20)	<i>P</i> -value Ex+Whey vsEx	<i>P</i> -value Ex+Whey vsWhey
%Δ body weight (kg)	1.65(-0.12,3.05)	1.47(0.30,2.27)	0.888	1.99(0.88,3.00)	0.704	0.344
%Δ SMI (kg/m ²)	1.58(-0.61,2.77)	2.18(0.78,2.67)	0.518	2.48(0.26,4.11)	0.339	0.449
%Δ grip strength (kg)	3.57(1.74,6.42)	-1.37(-3.18,1.42)	0.006	5.29(1.33,6.87)	0.663	0.007
%Δ knee extension strength (kg)	3.45(0.75,7.59)	-2.54(-5.77,3.06)	0.005	4.48(-7.75,6.68)	0.663	0.002
%Δ gait speed (m/sec)	0.54(-1.09,2.38)	-1.97(-3.48,0.66)	0.136	2.13(-2.88,4.00)	0.715	0.045
%Δ QOL (score)	1.54(-2.10,3.25)	-1.52(-4.61,4.02)	0.563	4.20(-1.25,8.16)	0.181	0.123

Median (interquartile range). Between-group differences were evaluated using a Mann-Whitney U test; the *P*-value is shown. 24-week intervention period, for the three experimental groups (completing the exercise intervention with whey protein supplementation following [Ex+whey], completing only the exercise intervention [Ex group] and ingestion of the whey protein supplementation only [Whey group]).

Change (%Δ) in bodyweight, skeletal muscle mass index (SMI), grip strength, knee extension strength, gait speed, and physical QOL (quality of life) from baseline to the end of the 24-week intervention period, for the three experimental groups (completing the exercise intervention with whey protein supplementation following [Ex+Whey], completing only the exercise intervention [Ex group] and ingestion of the whey protein supplementation only [Whey group]).

かし、従来の標準的な治療法である運動群と比べ、介入後の運動+乳清群はサルコペニアの寛解者数が有意に少ない傾向 ($p=0.070$) にあるものの、統計学的な有意差を認めなかった。また、介入後の%ΔSMIや%Δ握力、%Δ膝伸展筋力の増加に群間差を認めなかった。従って、本研究では併用介入の明らかな有効性を示すことはできなかった。

これまでにサルコペニアを発症した高齢者を対象とした骨格筋量、筋力、身体機能に対する運動療法と乳清たんぱく質摂取との併用介入の効果に関するエビデンスは限られている。最近のシステムティックレビューおよびメタアナリシスでは、サルコペニアの寛解とQOLを改善さ

せるための運動療法と栄養療法との併用介入に関する長期的アウトカムの改善効果は明らかとなっていない^{5,15)}。本研究では、AWGS2014年基準¹⁾によって定義され、サルコペニアと診断された高齢女性を抽出した。我々の知る限りでは、本邦におけるサルコペニア寛解者の減少と身体的QOLの改善をアウトカムとし、運動療法と乳清たんぱく質の併用が各単独介入と比較検証したRCTはない。2019年に公開されたAWGSのコンセンサスでは、介入に対する望ましい治療結果及び指標のゴールはサルコペニアを寛解できるか、またはサルコペニア診断の個々の構成要素 (SMI, 握力, 歩行速度) をカットオフ値以上に寛解できるかであることが示されている¹⁶⁾。従っ

て、サルコペニアと各構成要素の寛解者数をアウトカムとした本研究は、我が国のサルコペニア治療におけるエビデンス創出に関わるRCT結果のひとつとして重要な意味を持つ。

PROT-AGE study³⁾および、The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism⁴⁾の見解によれば、高齢者の筋たんぱく合成量を高めるためには牛乳由来の乳清たんぱく質摂取が推奨されている。筋たんぱく合成はレジスタンス運動終了1-3時間後に最も高まるため、消化吸收の早い牛乳由来の乳清たんぱく質の早急な摂取が骨格筋への筋たんぱく蓄積に効率よく寄与できると考えられている^{6,8,17)}。さらに乳清たんぱく質には、筋たんぱく合成を高める分岐鎖アミノ酸の1つであるロイシンが多く含まれており、高齢者の骨格筋量の増加にはロイシン摂取量は1食あたり2,500 mg程度必要である³⁾。ロイシンは哺乳類ラパマイシン標的蛋白質シグナル経路を活性化させ、mRNAの翻訳調節を介してたんぱく質同化作用に関連している^{6,18)}。筆者らの先行研究結果では、サルコペニアやフレイルティを併発した高齢者の食習慣の特徴として、総エネルギーや総たんぱく質摂取量が不足していることを明らかにしており¹⁹⁾、骨格筋量を維持するためには食事からたんぱく質やロイシンを適切に摂取する必要がある。Yoshimuraら²⁰⁾の報告によれば、脳卒中の既往を認めるサルコペニア患者を対象に8週間に渡りレジスタンス運動とロイシン1,200 mgが含まれた必須アミノ酸(たんぱく質3.0 g)サプリメントの摂取を併用介入したところ、レジスタンス運動単独介入と比べSMIや握力が有意に増加したことを報告している。従って、サルコペニア治療を目的としたレジスタンス運動の介入を行う際、ロイシンや必須アミノ酸が多く含まれる乳清たんぱく質と併用介入の方がサルコペニア寛解へ与える効果は高いと考えられている。

一般高齢者において骨格筋量や筋力を増加させ、身体機能を向上させるためには、レジスタンス運動を中心とした運動療法が標準的な介入方法と考えられている。本研究では、介入前と比べ介入後、運動群の握力は3.57%増加し、膝伸展筋力は3.45%増加していた。本研究は前腕部を意識したレジスタンス運動を採用してはいないが、上腕部のアームカールやプッシュアップを反復する際にエラスティックバンドを握り締めるため、運動介入した群は握力が増加した可能性がある。AWGS2014年の基準でサルコペニアに該当する香港地域在住高齢者を対象としたZHUらのRCTの報告によれば²¹⁾、40%RMの負荷で自体重やエラスティックバンドを利用したレジスタンス運動を24週間に渡り実践したところ、握力が3.53%、膝伸展筋力が2.32%有意に増加しており、本研究と同等の増加率を示している。ZHUら²¹⁾や本研究で採用したレジスタンス運動方法でも握力や膝伸展筋力

が増加し、サルコペニア治療に期待できる可能性がある。本研究のサルコペニア高齢者のレジスタンス運動の実践率は運動群73.4±4.1%、運動+乳清群は74.6±6.4%であった。Kimらの虚弱高齢女性を対象としたRCT²²⁾ではアンクルウエイトや自体重、エラスティックバンドを利用した運動とアミノ酸摂取を介入した群の運動実践率は70.3%であり、本研究の運動実践率と同等であった。健常高齢女性を対象とした筆者らのフェーズIのRCT¹⁰⁾では24週間の介入中の運動実践率は、運動群で90.1%、運動+乳清群で86.6%であった。本研究では、筆者らのフェーズI¹⁰⁾と同様に安全かつ簡便に実践できる自体重やラバーバンドを活用した運動方法を採用したが、本研究の対象者は高齢かつサルコペニアを伴うため実践頻度が少なかった可能性がある。また、フェーズIのRCT¹⁰⁾では24週間後の運動群の%ΔSMIは中央値で2.0%、%Δ膝伸展筋力は5.5%、運動+乳清群の%ΔSMIは3.7%、%Δ膝伸展筋力は7.2%に対して、本研究のフェーズIIのRCTでは運動群の%ΔSMIは1.58%、%Δ膝伸展筋力は3.45%、運動+乳清群の%ΔSMIは2.48%、%Δ膝伸展筋力は4.48%であった。フェーズI¹⁰⁾と比べ本研究では骨格筋量や筋力の増加率は少なかった要因のひとつとして、運動実践率が少なかったことが挙げられる。

本研究では乳清たんぱく質の単独介入は筋肉量を増やしサルコペニアを寛解できたが、握力の低下を寛解できず、さらには膝伸展筋力の増加を認めなかった。健常高齢女性を対象とした筆者らのフェーズIのRCT検証では¹⁰⁾、乳清たんぱく質の単独摂取では握力や膝伸展筋力の増加を認めなかった。従って、サルコペニアおよび健常高齢女性共に乳清たんぱくの単独介入だけでは、筋力の改善を見込めない可能性が示唆される。これまでの先行研究では、骨格筋肉量の低下と比べ、筋力低下の方が高齢者の日常生活機能や転倒再発、死亡リスクに大きく影響する因子であることが報告されており²³⁾、サルコペニア治療の主要アウトカムとして、介入後の筋力増加が重要な意味を持つ。骨格筋力の質的向上には運動療法の介入が必須であろう。また、レジスタンス運動と乳清たんぱくの併用介入した群は介入後の身体的QOLが有意に改善したが、一方で各単独介入群において身体的QOLの改善を認めなかった。これまでの先行研究によればサルコペニアの高齢者は健常高齢者と比べ、歩行機能や身体機能等の低下に伴う身体的QOLが低下していることが報告されており、サルコペニア寛解の臨床型アウトカムとQOL等の患者立脚型のアウトカムの収集が要求される^{16,24)}。これまでにサルコペニア治療を目的とした先行研究ではQOLの改善をアウトカムとした無作為化比較試験は少ない。2019年のAWGSコンセンサスではQOLの測定や主観的な健康指標といった、患者立脚型アウトカムの評価が重要であると示されている¹⁶⁾。

我が国の身体的QOLの標準化得点である50.0点と比べると¹²⁾, 本研究では対象者の介入前のQOLスコアが下回っており, 運動と栄養療法の併用介入を行うことで改善する余地があると考えられる. 本研究では, 運動と乳清たんぱく質の併用介入が臨床的アウトカムと患者立脚型アウトカムの両アウトカムへ与える効果検証することができたため, 本結果は我が国のサルコペニア治療に重要な意味を持つ.

本研究では, 運動+乳清群は運動群と比べ, 介入後のサルコペニア寛解者数に有意な違いはなく, 介入後のSMI, 握力, 膝伸展筋力, 歩行速度の変化率も有意な群間差を認めなかった. 介入後, 運動+乳清群でサルコペニアを寛解した7名の高齢女性の臨床的特徴を比較したところ, 介入中の運動実践と乳清たんぱく質摂取の遵守率と介入終了時の総たんぱく質摂取量が高値であった. 本研究では全症例共に介入期間中に総たんぱく質摂取量を1.2 g/kg目標体重/日以上摂取できるような食事管理を乳清たんぱく質のサプリメント介入と同時並行して行ったため, 乳清たんぱく質サプリメントの明らかな効果が得られなかった可能性がある. 筆者らのフェーズIのRCT¹⁰⁾では, 運動+乳清群は各単独群と比べて%ΔSMIや%Δ筋力の変化率が有意に高く有意な群間差を認めている. 本研究(フェーズII)とは異なり, フェーズIでは介入前と介入中共に総たんぱく質を適切に充足できた条件下でRCT検証を行っており, 運動後の乳清たんぱく質のサプリメント効果を実アウトカムに直接反映することができたと予想される. 従って, サルコペニアの治療介入において, 運動実践頻度や乳清たんぱく質のサプリメント摂取頻度を高めるだけではなく, 毎食の食事に含まれるたんぱく質を不足することなく適切に摂取することもサルコペニア治療に重要である.

運動群, 乳清群, 運動+乳清群は介入前と比べ介入後の総エネルギーや総たんぱく質摂取量の増加を認め, SMIや体重が有意に増加していた. 本研究より体重やSMI値の増加において, 日常生活で総エネルギーや総たんぱく質摂取量を増加させた食事管理の果たす役割が大きいことが示唆される. 一方, ZHUらの報告によれば²¹⁾, 介入期間の総エネルギーや総たんぱく質摂取量を充足させた食事管理は不明であり, レジスタンス運動の単独介入ではSMI増加を認めていない. 従って, 乳清たんぱく質のサプリメントを併用しなくても, 本研究のように不足した総エネルギーや総たんぱく質を充足した条件下でレジスタンス運動を行えば, サルコペニア寛解に至らないが, SMI値や体重値の増加が期待できる可能性がある.

フェーズIのRCT¹⁰⁾では1回あたりの試験食のたんぱく質量は22.3 g (1.36±0.04 g/kg現体重), ロイシン

2,950 mg (58.7±8.0 mg/kg現体重)であったが, 本研究では1回あたりのたんぱく質量は11.0 g (1.21±0.06 g/kg現体重), 2,300 mg (54.4±6.8 mg/kg現体重)であった. フェーズI¹⁰⁾と本研究のフェーズIIにおいて, 試験食1食で摂取できる現体重当たりのロイシン量に差はみられないが, フェーズIIはたんぱく質量を低用量に設定したため, 運動+乳清群は運動群と比べ明らかな併用効果が得られなかったことも要因のひとつとして挙げられる. 一方, フェーズIIでは試験食摂取に伴い乳清群と運動+乳清群共に総エネルギー摂取量や総たんぱく質摂取量が減ることはなかったため, サプリメンテーションによる食事量の減少の影響は少ないと考えられる. また, 乳清たんぱく質のサプリメントに伴う明らかな有害事象は発生しなかったため, 今後はたんぱく質量を高用量に設定した条件下での介入研究も検証すべきであろう.

本研究の限界点を以下に示す. 本研究はサンプル数が少ない探索的試験であった. 今後サンプル数を増やし, 運動及び乳清たんぱく質摂取の有効性について明らかにしていく必要がある. 本研究では, 評価項目に血清IGF-1などの筋たんぱく合成のバイオマーカー等を収集できなかった. 本研究では乳清群, 運動群, 運動+乳清群ともに歩行速度の改善を認めなかったため, レジスタンス運動以外の複合的な運動介入方法も検討する必要がある. 本研究では, レジスタンス運動を対象者の主観的運動強度で負荷設定を行っており, 被験者間での強度設定の誤差の可能性を排除できず大きな限界点として挙げられる. 本研究では多周波数のインピーダンス法を用いてSMIを算出しており, 二重エネルギーX線吸収測定法とくらべて精度が劣る可能性がある²⁵⁾. AWGS2019年のコンセンサスでは多周波数のインピーダンス法でのSMI測定を推奨しているが¹⁶⁾, 測定結果の解釈に注意が必要である. また, 本研究では研究デザインの設定に複数の課題が挙げられる. 本研究は対象者には男性が含まれておらず性差による違いを検証できていない. 対象者の生活環境の属性が異なる集団を対象としており, 介入の実践方法や実践率に影響があった可能性もある. さらに研究デザインとして, 介入中の参集及び訪問型指導の導入率に有意な違いはないが, 非盲検法であるため介入期間中の対象者や研究者及び研究協力者の行動や介入等にバイアスが生じている可能性が危惧される. 本研究は運動と乳清たんぱく質の併用療法の有用性を明らかにするため, 研究デザインとして運動または乳清たんぱく質の単独群と併用群の3群を設定したが, 介入を行わない対照群を設定しなかった. 今後, 各単独介入の有用性について明らかにするためにも対照群を設定した研究デザインでRCT検証する必要もあるだろう. そして, 介入前の身体活動量を収集できたが, 介入中の身体活動量を収集で

きなかった。石原式身長測定法で身長を計測したサルコペニア症例は13名であった。最後に本研究では目標体重あたりの総エネルギーと総たんぱく質量を設定し食事管理を行うことにしたが、近年では高齢者の目標BMIは、BMI21.5-24.9の範囲から個別に算出する方法が推奨されている²⁶⁾。一律に目標BMIを22.0に設定することなく、最適なBMIを個別に設定し、食事管理を行う必要がある。

結 論

本研究の結果、レジスタンス運動と乳清たんぱく質の各単独での介入と比べ、運動+乳清群はサルコペニアありとSMI低下あり、握力低下ありのいずれも寛解することができ、さらには運動+乳清群のみ身体的QOLが高まり、複数のアウトカム改善に貢献できることが明らかとなった。しかし、運動+乳清群は運動群また乳清群と比べて、各アウトカムの寛解者数と変化率に有意な群間差を認めず、本研究では運動と乳清たんぱく質摂取の併用介入が単独介入と比べ、明らかな有効性を示すことができなかった。

謝 辞

本研究にご参加・ご協力・ご助言頂いたJAグループ兵庫関連事業所の皆さま、参加施設の皆さま、NPO法人姫路こころの事業団の皆さまには心より感謝申し上げます。

資 金

本研究は一般財団法人糧食研究会の研究助成金（一般公募研究）を使用して行った。

利益相反

著者、森博康は一般財団法人糧食研究会の研究助成金（一般公募研究）の提供を受けた。共著者、徳田泰伸は申告すべき利益相反はない。

著者貢献

著者HMと共著者YTは研究デザインとプロトコルを概念化し、研究計画を決定した。著者HMはデータ収集と組み立て、データの分析と解釈を担当した。草稿は著者HMが担当した。著者HMと共著者YTは、原稿を批判的にレビューし、修正し、投稿を承認した。

引用文献

- 1) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 15: 95-101, 2014. doi: 10.1016/j.jamda.2013.11.025.
- 2) 榎本妙子, 山田陽介, 山田 実, 中谷友樹, 三宅基子, 渡邊裕也, 吉田 司, 横山慶一, 山縣恵美, 伊達平和, 南里妃名子, 小松光代, 吉中康子, 藤原佳典, 岡山寧子, 木村みさか: 地域在住自立高齢者における転倒リスクの関連要因とその性差 亀岡スタディ, 日本公衆衛生学雑誌, 62: 390-401, 2015. doi: 10.11236/jph.62.8_390.
- 3) Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, Phillips S, Sieber C, Stehle P, Teta D, Visvanathan R, Volpi E, Boirie Y. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 14: 542-559, 2013. doi: 10.1016/j.jamda.2013.05.021.
- 4) Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, Kiesswetter E, Maggio M, Raynaud-Simon A, Sieber CC, Sobotka L, van Asselt D, Wirth R, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 38: 10-47, 2019. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.024.
- 5) 日本サルコペニア・フレイル学会編, サルコペニア診療ガイドライン2017年版, ライフサイエンス出版, 東京, 54-66, 2017.
- 6) Jordan LY, Melanson EL, Melby CL, Hickey MS, Miller BF. Nitrogen balance in older individuals in energy balance depends on timing of protein intake. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 65: 1068-1076, 2010. doi: 10.1093/gerona/glq123.
- 7) Kramer IF, Verdijk LB, Hamer HM, Verlaan S, Luiking Y, Kouw IW, Senden JM, van Kranenburg J, Gijsen AP, Poeze M, van Loon LJ. Impact of the macronutrient composition of a nutritional supplement on muscle protein synthesis rates in older men: a randomized, double blind, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 4124-4132, 2015. doi: 10.1210/jc.2015-2352.
- 8) Shad BJ, Thompson JL, Breen L. Does the muscle protein synthetic response to exercise and amino acid-based nutrition diminish with advancing age? A systematic review. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 311: 803-817, 2016. doi: 10.1152/ajpendo.00213.2016.
- 9) Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr* 87: 1562-1566, 2008. doi: 10.1093/ajcn/87.5.1562S.
- 10) Mori H, Tokuda Y. Effect of whey protein supplementation after resistance exercise on the muscle mass and physical function of healthy older women: A randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int* 18: 1398-1404, 2018. doi: 10.1111/ggi.13499.
- 11) 望月弘彦: 総論 身体計測の方法, 日本静脈経腸栄養学会雑誌, 32: 1137-1141, 2017. doi: 10.11244/jспен.32.1137.
- 12) 福原俊一, 鈴鴨よしみ. SF-36v2[TM] 日本語版マニュアル: 健康関連QOL尺度, 健康医療評価研究機構, 東京, 123, 2011.
- 13) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2015年版) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 第一出版, 東京, 2015.
- 14) Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: de-

- veloping the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Geront A Biol Sci Med Sci* 56: 366-372, 2001. doi: 10.1093/gerona/56.6.m366.
- 15) Yoshimura Y, Wakabayashi H, Yamada M, Kim H, Harada A, Arai H. Interventions for Treating Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Am Med Dir Assoc* 18: 553.e1-553.e16, 2017. doi: 10.1016/j.jamda.2017.03.019.
 - 16) Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, Jang HC, Kang L, Kim M, Kim S, Kojima T, Kuzuya M, Lee JSW, Lee SY, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Lim JY, Lim WS, Peng LN, Sugimoto K, Tanaka T, Won CW, Yamada M, Zhang T, Akishita M, Arai H. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* 21: 752-758, 2020. doi: 10.1016/j.jamda.2020.03.018.
 - 17) Børsheim E, Bui QT, Tissier S, Kobayashi H, Ferrando AA, Wolfe RR. Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clin Nutr* 27: 189-195, 2008. doi: 10.1016/j.clnu.2008.01.001.
 - 18) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291: 381-387, 2006. doi: 10.1152/ajpendo.00488.2005.
 - 19) Mori H, Tokuda Y. Differences and overlap between sarcopenia and physical frailty in older community-dwelling Japanese. *Asia Pac J Clin Nutr* 28: 157-165, 2019. doi: 10.6133/apjcn.201903_28(1).0021.
 - 20) Yoshimura Y, Bise T, Shimazu S, Tanoue M, Tomioka Y, Araki M, Nishino T, Kuzuhara A, Takatsuki F. Effects of a leucine-enriched amino acid supplement on muscle mass, muscle strength, and physical function in post-stroke patients with sarcopenia: A randomized controlled trial. *Nutrition* 58: 1-6, 2019. doi: 10.1016/j.nut.2018.05.028.
 - 21) Zhu LY, Chan R, Kwok T, Cheng KCC, Ha A, Woo J. Effects of exercise and nutrition supplementation in community-dwelling older Chinese people with sarcopenia: a randomized controlled trial. *Age Ageing* 48: 220-228, 2019. doi: 10.1093/ageing/afy179.
 - 22) Kim HK, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kobayashi H, Kato H, Katayama M. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 60: 16-23, 2012. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03776.x.
 - 23) Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tyllavsky FA, Rubin SM, Harris TB. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61: 72-77, 2006. doi: 10.1093/gerona/61.1.72.
 - 24) Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, Bautmans I, Beaudart C, Bischoff-Ferrari H, Biver E, Boonen S, Brandi ML, Chines A, Cooper C, Epstein S, Fielding RA, Goodpaster B, Kanis JA, Kaufman JM, Laslop A, Malafarina V, Mañas LR, Mitlak BH, Oreffo RO, Petermans J, Reid K, Rolland Y, Sayer AA, Tsouderos Y, Visser M, Bruyère O. Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int* 93: 101-120, 2013. doi: 10.1007/s00223-013-9758-y.
 - 25) Ling CH, de Craen AJ, Slagboom PE, Gunn DA, Stokkel MP, Westendorp RG, Maier AB. Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. *Clin Nutr* 30: 610-615, 2011. doi: 10.1016/j.clnu.2011.04.001.
 - 26) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2020年版) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 第一出版, 東京, 2020.