サルコペニアとリハビリテーション

[Sarcopenia and Rehabilitation]

千田益生* Masuo Senda 堅山佳美* Yoshimi Katayama 兼田大輔* Daisuke Kaneda

日野知仁* Tomohito Hino 池田吉宏* Yoshihiro Ikeda

岡山大学病院総合リハビリテーション部

Key words : サルコペニア／液性因子／栄養／運動／慢性炎症

サルコペニアとは

高齢になると、多くの人で筋肉はやせ、筋力の衰えを実感する。このような加齢による筋肉の減少をサルコペニアと呼ぶ。サルコペニアという言葉は、1989年 Rosenberg¹⁾によって提唱された造語であり、ギリシャ語で sarco が筋肉、penia が減少、消失という意味である。日本語訳では、加齢性筋肉減少症をはじめ、さまざま提唱されたが統一されず、現在はサルコペニアというのが一般的である。サルコペニアの定義は、2010年のヨーロッパのサルコペニア研究班において、「骨格筋量と筋力の進行性かつ全身性の低下に特徴づけられる症候群で、身体機能障害、QOLの低下、死のリスクを伴うもの」とされた²⁾。Landiら³⁾は、70歳以上のナースিংホーム居住者122名のサルコペニアの有無による死亡率を調査し、サルコペニアではない高齢者に比較し、サルコペニアでは2.34倍死亡率が高いと報告した。骨格筋量では、加齢により上肢より下肢筋肉量の低下が著明であり、85歳以上では18～24歳の成人の約60%まで低下する。筋力でも同様に、下肢で低下が著しく、70歳以上では、20歳代の約50%まで低下する⁴⁾。握力など上

肢筋力は比較的保たれる。高齢者では、身体機能としてバランス能力も著明に低下し、開眼片脚起立時間では、70歳を超えると平均で20秒、80歳で10秒になってしまう⁵⁾。サルコペニアは、高齢者の健康寿命を考えるうえで非常に重要な疾患である。

サルコペニアの疫学

世界のサルコペニアの患者数は、2009年の時点で5,000万人、2050年には2億人になると予想されている²⁾。国立長寿医療センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)による約2,400人のデータでは、筋量減少(Asian Working Group on Sarcopenia [AWGS]基準:男性7.0 kg/m² 女性5.4 kg/m²)は65歳以上で男性43.2%、女性20.2%であった。身体機能低下つまり歩行速度0.8 m/sあるいは自立歩行困難は65歳以上で男性5.4%、女性9.2%であった⁶⁾。NILS-LSAからのサルコペニア頻度報告(2015)では、サルコペニアの頻度は男性9.6%、女性7.7%であり、2014年の人口統計からみて、サルコペニアは272万人(男性132万人、女性139万人)と推定した⁶⁾。European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)からのサルコペニア頻度報告(2014)では、地域在住者では1～29%、長期療養施設入所者14～33%、急性期病院10%であった⁷⁾。ROAD (Research on Osteoarthritis/osteoporosis

* 岡山大学病院総合リハビリテーション部・リハビリテーション科
(〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1)
E-mail : senda@md.okayama-u.ac.jp

図 1 サルコペニアの診断

表 1 アジア人におけるサルコペニア診断の基準となる数値

歩行速度	0.8 m/s
筋量	男性 7.0 女性 5.4 kg/m ²
握力	男性 26 女性 18 kg

Against Disability) study では、3,040 例（平均年齢 70.3 歳）のデータから EWGSOP の基準によるサルコペニアの有病率は、65 歳以上の男性 13.8%、女性 12.4%であり、85 歳以上では男性 30%以上、女性 60%以上であった⁸⁾。サルコペニアと認知機能の関係について地域在住高齢者 1,144 名を調査し、サルコペニアの有病率は認知機能が正常群で 10.8%、軽度認知機能低下群で 16.9%、認知機能低下群で 21.1%と報告した⁹⁾。

サルコペニアの診断

2010 年の EWGSOP によるもので行う。65 歳以上で、まず 10 m 歩行時間が 12.5 秒以上かかる場合、つまり 1 秒間に 0.8 m 未満しか歩けない場合で、かつ骨格筋量が低下している場合をサルコペ

表 2 サルコペニアの分類と原因

分類	原因
原発性サルコペニア 加齢性サルコペニア	加齢以外に原因がない
二次性サルコペニア 身体活動性サルコペニア 疾患性サルコペニア 栄養性サルコペニア	安静、不動、廃用、無重力 高度な臓器障害（心、肺、肝 etc）、炎症、悪性腫瘍 吸収不良、胃腸疾患、食欲 不振、蛋白質摂取不足

ニアと診断する。10 m 歩行時間が 12.5 秒未満の場合でも、握力の低下があり、かつ骨格筋量が低下している場合にもサルコペニアと診断する。基準となる数値として、2014 年にアジア人の基準値が示された¹⁰⁾。骨格筋量では、男性 7.0 kg/m²、女性 5.4 kg/m²、また握力では、男性 26 kg、女性 18 kg を基準値とした（図 1、表 1）。骨格筋量は、二重エネルギー X 線吸収法（DXA）で筋肉量を測定し、身長²で割った値で評価する。

サルコペニアの原因として、原発性サルコペニアと二次性サルコペニアがある。二次性サルコペニアには身体活動性、疾患性、栄養性がある（表 2）。

サルコペニアと 不活動性筋萎縮¹¹⁾

サルコペニアと不活動性による筋萎縮は異なる。両方とも筋断面積は低下するが、サルコペニアでは速筋線維優位の萎縮であり、不活動性筋萎縮では遅筋線維優位の萎縮である。また、サルコペニアでは筋線維数が減少するが、不活動性筋萎縮では筋線維数は変わらない。サルコペニアは加齢による病態であり、廃用による萎縮とは異なるということを理解すべきである。

サルコペニアと液性因子¹²⁾

1. サルコペニアとテストステロン

テストステロンは精巣から分泌される男性ホルモンであり、血中濃度は筋量・筋力と相関しているといわれている。テストステロンをサルコペニアの方に投与すると、骨格筋量はプラセボに対して増加するという報告が多いが、筋力や歩行能力といった実際の機能には効果がないとする報告が多い。2010年のThe New England Journal of Medicineには、テストステロンを投与することで心血管系のイベントが10倍も発生しやすくなるという報告¹³⁾があり、サルコペニアに対してテストステロンを用いることは危険であるといえる。

2. サルコペニアと成長ホルモン (GH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

GHは成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)に反応して脳下垂体からパルス状に分泌され、肝臓でIGF-1を産生する。IGF-1は、蛋白質合成増加、筋肉増強、骨形成促進作用があり、筋肉の増強と修復に最も重要な因子である。IGF-1は骨格筋細胞膜に存在するIGF-1受容体に結合し、tyrosine kinaseを介して筋萎縮やアポトーシスを抑える。

したがって、IGF-1の低下は筋萎縮やアポトーシスをもたらす。GHは加齢に伴い、10年に約14%低下するといわれており、そのためIGF-1も低下し筋萎縮が起こるためサルコペニアとなる。サルコペニアに対して、GHを単独で投与しても筋力増強などは起こらなかった。GHをテストステロンと一緒に投与すると、それぞれ単独で投与するより有効であった。

3. サルコペニアとサイトカイン

加齢による脂肪量の増加や性ホルモンの低下によって、interleukin (IL) -6, IL-1, tumor necrosis factor (TNF) - α などの炎症誘発性サイトカインが増加する。これらのサイトカインはカタボリック作用があり、サルコペニアの一因になる。例えば、がんの悪液質では、IL-1, IL-6, TNF- α などのサイトカインが分泌され、著しい骨格筋の減少が起こる。サイトカインによる骨格筋の減少は蛋白質合成の低下もあるが、分解増加による影響のほうが大きいと考えられている。

4. サルコペニアとグレリン、 デヒドロエピアンドロステロン (DHEA)、インスリン

グレリンは、胃で産生されるアナボリックステロイドであり、強力なGH分泌刺激作用をもち、高齢になると分泌が低下する。DHEAは、副腎皮質ホルモン系のアナボリックホルモンであり加齢と共に減少するが、高齢者に投与すると男性ではIGF-1、女性ではテストステロンが上昇する。ただ、筋肉との関係は十分検討されていない。インスリンはアナボリックホルモンであるが、筋肉合成への作用については一定の見解がない。

サルコペニアと遺伝子¹⁴⁾

老化に伴う筋量・筋力の低下には個人差があり、

この個人差には遺伝子の異常が関与しているといわれている。遺伝子の異常のうち、母集団において1%以上の頻度で生じた場合を遺伝子多型と呼び、1%未満のまれなものは変異と定義されている。サルコペニアに関連した重要な遺伝子としては、 α -actinin-3 遺伝子多型、vitamin D receptor 遺伝子多型などがあり、トレーニング効果と関連する遺伝子多型では、IL-15 受容体遺伝子多型、アンギオテンシン変換酵素遺伝多型などが報告されている。遺伝的体質を知ることによって、予防につながる可能性はあるが、まだよく解明されていないのが現状である。

サルコペニアと骨格筋細胞¹⁵⁾

骨格筋細胞には「筋サテライト細胞」と呼ばれる組織幹細胞が存在する。骨格筋が損傷を受けると筋サテライト細胞は活性化され、細胞分裂を繰り返し損傷箇所まで遊走し、筋線維を再生する。老化により再生過程が遅延するとされている。加齢に伴って筋サテライト数は減少するが、筋サテライト細胞自体の増殖・分化能は低下しない。筋再生能力の低下は筋組織内の微小環境の変化によると考えられている。微小環境の変化としては、サテライト細胞の増殖を抑制する物質の存在、神経筋接合部の加齢性変化などがある。筋再生メカニズムに基づく新しい治療法として、抗ミオスタチン抗体による筋萎縮の抑制、筋再生の促進がある。ミオスタチンというのは、強力な筋サテライト細胞の分裂・増殖抑制作用があり、ミオスタチンを抑制することで筋肉の増殖を図る方法である。しかし、筋ジストロフィーに対するミオスタチン抑制治療は失敗した。筋量は増加するも筋力・機能の向上は証明できなかった。ミオスタチン抑制療法により、拡張型心筋症の徴候があったという報告もあり、サルコペニアに用いるには危険を伴う。

サルコペニアと栄養¹⁶⁾

高齢者の骨格筋蛋白質代謝の特徴として、空腹・安静時の骨格筋蛋白合成速度・分解速度は若年者と変わらないが、食後ではアミノ酸による骨格筋蛋白合成促進作用が減弱している。また、インスリンによる筋蛋白質合成促進が高齢者では起こりにくく、インスリン抵抗性がある。血中ビタミンD濃度の低下とII型筋線維の萎縮が関連していたという報告や、ビタミンD群ではプラセボ群と比較して歩行速度など身体機能の改善が認められたという報告があり、ビタミンDが低下すると筋の同化作用が低下し、転倒や身体機能障害の要因になる。ビタミンDの摂取不足がサルコペニアを引き起こす可能性がある。また、緑黄色野菜に含まれるカロテノイドには抗酸化作用があり、酸化ストレスにより骨格筋のDNAが傷つくことを予防する。血清カロテノイドの低下は、腰、膝の筋力低下と関連しており、外出に不安がある人、階段の昇降や長距離の歩行が困難な人では血清カロテノイドが低下しているという報告がある。

サルコペニアとアミノ酸の関連は重要である¹⁷⁾。健康な70歳以上の人に必要なたんぱく質は1日に男性60g、女性50g以上とされている。体内で合成できない必須アミノ酸のうち、ロイシン、イソロイシン、バリンは、分岐型アミノ酸であり、またアクチンとミオシンの主成分であるため特に重要である。分岐型アミノ酸は、肉類、乳製品、レバーなどに多く、高齢者で摂取が少ない場合、サルコペニアになりやすいといわれている。高齢者に高ロイシン必須アミノ酸混合物11gr 1日2回4ヵ月投与した結果、筋力向上、歩行機能改善を認めたという報告があり、アミノ酸供給を伴ったレジスタンス運動が最も効果的という意見もある。運動を行う場合でも、栄養にも考慮する必要がある。

魚油に含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸(α リ

ノレン酸), エイコサペンタエン酸 (EPA), ドコサヘキサエン酸 (DHA) などには抗炎症作用があり, サルコペニアに有効な可能性がある。高齢女性に筋力増強訓練に魚油を併用すると訓練単独より筋力, 身体機能が改善したという報告や, 健康高齢者に魚油を6ヵ月投与したところコーン油と比較して, 筋肉量, 筋力が増加したという報告がある。

活動によるサルコペニア(不活動, 安静臥床, 無重力などの原因による廃用性筋萎縮)と栄養の関連¹⁸⁾では, 廃用期間中に蛋白質を十分摂取することで廃用性筋萎縮を緩和できるとした報告や, 蛋白質と必須アミノ酸のサプリメントで廃用性筋萎縮を緩和できる可能性があるとした報告がある。栄養不良によるサルコペニア¹⁸⁾では, 栄養不良状態でのレジスタンストレーニングは禁忌であるが, 安静も禁忌であり, 2~3 METsの運動は行うべきである。1日エネルギー必要量=1日エネルギー消費量+エネルギー蓄積量(200~750 kcal)に設定して栄養改善を図る必要がある。手術, 外傷, 骨折, 感染症, 熱傷などの侵襲では, 一時的に代謝が低下する障害期, 代謝が亢進して骨格筋の分解が増加する異化期, 骨格筋や脂肪を増加できる同化期に分類され, CRP 3以上を異化期と判断する。侵襲時の過栄養はノルエピネフリンの分泌増加, 栄養ストレスとして骨格筋の分解を促進する可能性があり, 異化期の栄養管理として, 6~25 kcal/kg/日とする¹⁸⁾。

サルコペニアと運動¹⁹⁾

高齢者に中等度のレジスタンス運動, エアロビク運動をさせると, 運動後に骨格筋蛋白合成・分解とも増加するとした報告や, 高齢者にレジスタンス運動, エアロビク運動で骨格筋蛋白合成速度が増加する, またインスリン抵抗性はエアロビク運動で正常化できるとした報告もあり, 高齢者に運動を行うことで, 骨格筋蛋白代謝が改善される

ことがわかる。高齢者に対する60% 1RM以上のジスタンストレーニングを行った場合, 筋力は増加し, 除脂肪体重も増加するとした報告は多く, 高齢者であってもレジスタンストレーニングは効果的である。Wolfら²⁰⁾は, 自立した生活, 歩行可能な70歳以上の対象者に, 訓練群72例に太極拳を週2回15週行い, コンピュータ群としてPCによるバランストレーニングを64例に, また談話群として看護師と週1回健康談話を64例に行うrandomized controlled trial (RCT)を行った結果, 訓練群(太極拳)において有意に転倒リスクが減少したと報告した。

Kimら²¹⁾は, サルコペニアと判定された304名を対象として, 週2回60分間の筋力強化, 歩行機能訓練を行う運動群と, ロイシン高配合アミノ酸3grを1日2回3ヵ月行う栄養群を比較するRCTを行い, 除脂肪組織量では運動群2.4%, 栄養群4.6%向上し, 歩行速度では運動群18.6%, 栄養群10.3%向上したが, 尿失禁に関しては運動群で改善したが, 栄養群では改善せず, 老年症候群の改善には運動群のほうが効果的であると報告した。運動器の健康を保つ(特に骨粗鬆症, サルコペニアを予防する)ためには, 少なくとも7,000~8,000歩/日, かつ/または, 15~20分/日の適度な(時速約5km相当)活動が必要であるとした報告や, exerciseやdietを単独で行うより, dietを伴ったexerciseを行うほうがsarcopenic obesityや高齢者の機能改善には有効であるとする報告もある。

サルコペニアでは中年期の運動習慣が低く, 中年期の運動習慣はサルコペニアと有意な関連を認め, そのオッズ比は0.53(95%信頼区間0.31~0.90)であったという報告もあり, 若い時期からの運動週間の重要性を認識すべきである。安静臥床により筋肉量は1日約0.5%減少し, 筋力は1日0.3~4.2%減少する。手術後などにおいても, 不要な安静臥床, 禁食を避け, 早期離床, 早期経口摂取を

図2 無活動、肥満が全身の慢性炎症を起こし、慢性炎症が原因となってさまざまな病態が起こる

行うべきである。適切な栄養管理で、レジスタンストレーニング、持久性トレーニングも有効である。栄養の項でも述べたが、異化期では廃用筋萎縮を予防するために2~3 METS 以下の活動は制限しない、同化期になれば筋肉量増加目的のレジスタンストレーニングを開始する¹⁸⁾。Yamada らは、フレイルな高齢者を対象としレジスタンストレーニング+栄養群とレジスタンストレーニング単独群をRCT で比較し、レジスタンストレーニング+栄養群で骨格筋指数、最大歩行速度が有意に改善し、サルコペニア有病率が減少したが、レジスタンストレーニング単独群は不変であったと報告した²²⁾。Cruz-Jentoft ら⁷⁾は、サルコペニアに対する介入に関する systematic review で、exercise は筋力や

機能向上に有用であるとし、EAA、ロイシン、HMB といったサプリメントは筋量や機能にいくらかの効果を認めるとした。

サルコペニアと認知機能

サルコペニアと認知症に共通した背景因子としては、① IGF-1 の減少、② DHEA の減少、③炎症性サイトカインの増加、④酸化ストレスの増加、⑤ビタミン D 濃度の低下、⑥食事摂取量の減少、⑦身体活動量の減少、⑧抑うつ傾向などがある。初期アルツハイマー型認知症において、脳容量と除脂肪量が正の相関関係にあるとした報告や 65 歳以上の地域在住高齢者で、認知機能は骨格筋量および運動機能と関連していたとする報告がある。

地域在住高齢者 1,144 名において、サルコペニアの有病率は、正常群 10.8%、軽度認知機能低下群 16.9%、認知機能低下群 21.1%であり⁹⁾、サルコペニアと認知症は関連していた。地域在住高齢者に歩数計を配布し、積極的なウォーキングを 6 カ月間行う介入では、IGF-1、DHEA の血中濃度が上昇した²³⁾と報告され、運動療法がサルコペニアと認知症を共に改善する可能性がある。

サルコペニアと慢性炎症

不活動、肥満といった運動を行わない状態により、全身は慢性炎症状態になるといわれている。慢性炎症状態が継続することで、脂肪細胞に作用すればインスリン抵抗性、糖尿病になり、免疫細胞に作用すれば動脈硬化症になりやすくなり、脳細胞に作用すればアルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病になりやすくなり、全身あるいは局所においてサイトカイン濃度が上昇すればがんになりやすくなる。運動を行うことで、筋肉から PGC-1 α という物質が放出され、PGC-1 α が全身性慢性炎症を抑制する (図 2)²⁴⁾。慢性炎症状態が継続することで老化現象が顕在化する。サルコペニアはミトコンドリア機能と関連しており、PGC-1 α はミトコンドリア機能を正に調節する。サルコペニアと慢性炎症は大変密接な関係にある。

サルコペニアとリハビリテーション

今までの項において、それぞれの病態でリハビリテーションに関して記載してきた。サルコペニアに対する予防・治療では、原因を究明し、まず原因があるのであればそれを治療する必要がある。サルコペニアに対して、運動療法、栄養管理、薬物療法などを組み合わせた介入が必要であることが理解できた。ただ、サルコペニアに対する研究では筋量を測定する必要がある、なかなか難しい。簡便な

方法も報告されているが、研究する場合には適切ではない。サルコペニア群を作成して RCT を行っていく研究がまだまだ必要である。治療が重要であることは当然であるが、若年期から運動習慣を身につけ、栄養管理を行っていくことが、サルコペニア予防には重要である。

文 献

- 1) Rosenberg IH : Sarcopenia : origins and clinical relevance. J Nutr 1997 ; **127** (5 Supple) : 990S-991S
- 2) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vande-
woude M, Zamboni M : European Working Group on Sarcopenia in Older People : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010 ; **39** : 412-423
- 3) Landi F, Liperoti R, Fusco D, Mastropaolo S, Quattrociochi D, Proia A, Tosato M, Bernabei R, Onder G : Sarcopenia and mortality among older nursing home residents. J Am Med Dir Assoc 2012 ; **13** : 121-126
- 4) 日本整形外科学会 編 : 筋力低下、ロコモティブシンドローム診療ガイド 2010. 文光堂、東京、2010 ; pp83-87
- 5) 日本整形外科学会 編 : バランス機能の低下、ロコモティブシンドローム診療ガイド 2010. 文光堂、東京、2010 ; pp77-82
- 6) 幸 篤武, 安藤富士子, 下方浩史 : サルコペニアの疫学Ⅱ. 最新医学 2015 ; **70** : 37-43
- 7) Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, Chen LK, Fielding RA, Martin FC, Michel JP, Sieber C, Stout JR, Studenski SA, Vellas B, Woo J, Zamboni M, Cederholm T : Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults : a systemic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IEGS). Age Ageing 2014 ; **43** : 748-759
- 8) Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N : Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia : the ROAD study. Osteoporosis Int 2014 ; **25** : 1081-1088
- 9) 山田 実 : サルコペニアと認知機能. The Lipid 2016 ; **27** : 41-47
- 10) Chen LK, Liu LK, Woo J, et al : Sarcopenia in Asia : consensus report of Asian Working Group for Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 2014 ; **15** : 95-101
- 11) 町田修一, 黒坂光寿 : サルコペニアのメカニズム. サルコペニアの基礎と臨床 (鈴木隆雄 監, 島田裕之 編). 真興交易医書出版部, 東京, 2011 ; pp22-31

- 12) 赤水尚史：液性因子とサルコペニア。サルコペニアの基礎と臨床（鈴木隆雄 監，島田裕之 編）。真興交易医書出版部，東京，2011；pp49-54
- 13) Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ulloor J, Zhang A, Choong K, Lakshman KM, Mazer NA, Miciek R, Krasnoff J, Elmi A, Knapp PE, Brooks B, Appleman E, Aggarwal S, Bhasin G, Hede-Brierley L, Bhatia A, Collins L, LeBrasseur N, Fiore LD, Bhasin S : Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010 ; **363** : 109-122
- 14) 福 典之，三上恵里：遺伝子多型とサルコペニア。サルコペニアの基礎と臨床（鈴木隆雄 監，島田裕之 編）。真興交易医書出版部，東京，2011；pp32-41
- 15) 橋本有弘：骨格筋幹細胞とサルコペニア。サルコペニアの基礎と臨床（鈴木隆雄 監，島田裕之 編）。真興交易医書出版部，東京，2011；pp42-48
- 16) 細井孝之：栄養とサルコペニア。サルコペニアの基礎と臨床（鈴木隆雄 監，島田裕之 編）。真興交易医書出版部，東京，2011；pp140-154
- 17) 葛谷雅文：サルコペニア予防と治療における栄養の役割。 *The Lipid* 2016 ; **27** : 61-66
- 18) 若林秀隆：サルコペニアの予防と治療：運動と栄養の成績，日常診療に役立つサルコペニアの知識。 *Monthly Book Orthopaedics* 2015 ; **28** : 41-49
- 19) 石井直方：運動とサルコペニア予防の関係。サルコペニアの基礎と臨床（鈴木隆雄 監，島田裕之 編）。真興交易医書出版部，東京，2011；pp 156-162
- 20) Wolf SL, Barnhart HX, Kutner NG, McNeely E, Coogler C, Xu T : Reducing frailty and falls in older persons : an investigation of Tai Chi and computerized balance training. Atlanta FICSIT Group. *J Am Geriatr Soc* 1996 ; **44** : 489-497
- 21) 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* 2012 ; **60** : 16-23
- 22) Yamada M, Arai H, Yoshimura K, Kajiwar Y, Sonoda T, Nishiguchi S, Aoyama T : Nutritional supplementation during resistance training improved skeletal muscle mass in community-dwelling frail older adults. *J Frailty Ageing* 2012 ; **1** : 64-70
- 23) Yamada M, Nishiguti S, Fukutani N, Aoyama T, Arai H : Mail-based intervention for sarcopenia prevention increased anabolic hormone and skeletal muscle mass in community-dwelling Japanese older adults. The INE (Intervention by Nutrition and Exercise) Study. *J Am Med Dir Assoc* 2015 ; **16** : 654-660
- 24) Handschin C, Spiegelman BM : The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008 ; **454** : 463-469