

地域在住高齢者におけるサルコペニア (加齢性筋肉減少症)と糖・脂質代謝異常の実態解明

(研究助成金 90万円)

代表研究者

名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学教室 飛田 哲朗

共同研究者

名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学教室 今釜 史郎
伊藤 全哉
安藤 圭

I はじめに

ヒトは70歳までに40%の筋肉量を失う¹⁾。加齢に伴う筋量の低下と定義付けられるサルコペニアは、単に筋肉量が減少するのみならず高齢者の身体活動の低下や転倒・骨折を引き起し^{2,3)}、生活機能の障害の隠れた原因として存在することが明らかになり、近年様々な医学分野で急速にクローズアップされている問題である。人口の高齢化とともに世界的にサルコペニアの患者数が急増しており2009年には全世界で50万人、2050年には2億人と推計されている⁴⁾。最近では日本においても新聞、雑誌、テレビ等様々なメディアで取り上げられるなど、医学界のみならず一般社会でも話題を集めている老年症候群の重要な要素である。

骨格筋は運動器のみならず全身の臓器に分布している。また筋肉は単に身体機能を司る運動器官のみならず、体の糖代謝の大半を占める臓器でもある。筋肉量が減ることにより、インスリン感受性の悪化を引き起こし、糖尿病⁵⁾、ひいては心血管系疾患⁶⁾の潜在的なリスク要因の可能性が指摘されてきた。

一方、近年肥満の流行する先進文明諸国において糖質代謝異常、脂質代謝異常を起因とする脳血管障害、虚血性心疾患等の動脈硬化性疾患が主要な死因となっており、これらの原因の解明と危険因子の同定のために多くの努力がなされてきた⁷⁾。動脈硬化性疾患の危険因子の主要な機序は、インスリン抵抗性、腹部肥満、運動不足が挙げられる⁸⁾。サルコペニアは筋量低下による糖代謝異常のみならず、身体活動性の減少から肥満をも惹起する。高齢者の糖・脂質代謝にサルコペニアが多大なる影響を与えており、動脈硬化性疾患の一因であることが判明しつつある⁹⁾。サルコペニアの治療がこれからの動脈硬化性疾患の予防に重大な役割を果たしている。

しかしながら日本人におけるサルコペニアと糖・脂質代謝異常との関連性の解明は未だに不十分である。そのため我々は地域在住高齢者におけるサルコペニアの実態と、糖・脂質代謝異常との関連の解明を目的とする疫学調査を行った。

II 対象と方法

【対象】名古屋大学は北海道八雲町にて30年間継続し、毎年住民健診を通じた疫学調査を実施した実績を有する¹⁰⁻¹²⁾。健診風景を示す(図1 a, b)。本健診は整形外科の他にも内科, 耳鼻科, 泌尿器科, 眼科, 医療検査部, 栄養学科が横断的に健診を実施するのが特色である。本研究は2013年度健診参加住民を対象とし, 参加者の同意と院内倫理委員会の承認のもと行われる。健診参加者のベースラインデータを示す(表1)。参加者のうち本研究の対象者は335名, 平均年齢は64.9歳であった。そのうち男性は146名, 平均年齢66.8歳 女性は189名, 平均年齢は63.4歳であった。また, 参加者全員の採血検査データを表に示す(表2)。

図1 (a) 健診風景。運動機能測定の様子。
(b) 整形外科健診会場俯瞰(個人情報保護のため写真を一部加工)。



表1 参加者の背景

		全体 (n = 335)		男性 (n = 146)		女性 (n = 189)	
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
年齢	(歳)	64.9	9.3	66.8	8.8	63.4	9.5
身長	(cm)	157.1	8.6	164.1	6.0	151.6	5.9
体重	(kg)	59.0	11.3	65.7	10.9	53.9	8.5
ウエスト	(cm)	83.3	9.5	84.1	9.3	82.6	9.6
ヒップ	(cm)	92.1	7.0	93.4	6.7	91.1	7.1
BMI	(kg/m ²)	24.0	3.6	24.0	3.7	23.1	3.5
体脂肪率	(%)	26.5	7.0	21.8	5.5	29.2	6.4
収縮期血圧	(mm/Hg)	128	19	129	18	127	19
拡張期血圧	(mm/Hg)	71	12	74	13	69	11
IMT左右平均値	(mm)	1.0	0.5	1.2	0.6	0.9	0.4
右IMT	(mm)	1.0	0.6	1.1	0.7	1.0	0.5
左IMT	(mm)	1.0	0.6	1.2	0.6	0.9	0.5

BMI: body mass index,

IMT: intima-media thickness (頸動脈内膜中膜複合体厚)

表2 参加者の採血検査データ

		全体 (n = 335)		男性 (n = 146)		女性 (n = 189)	
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
HbA1c	(%)	5.9	0.6	5.9	0.7	5.8	0.6
血糖	(mg/dl)	91	15	93	16	89	15
TP	(g/dl)	7.4	0.4	7.4	0.5	7.4	0.4
Alb	(g/dl)	4.3	0.2	4.3	0.3	4.3	0.2
ALP	(U/l)	228	75	224	73	231	77
GOT	(U/l)	25	18	28	25	24	9
GPT	(U/l)	26	24	29	32	23	15
γ GTP	(U/l)	36	62	52	89	24	21
T-CHO	(mg/dl)	213	34	204	30	220	36
TG	(mg/dl)	99	61	111	78	89	40
HDL-C	(mg/dl)	63	15	57	13	68	14
LDL-C	(mg/dl)	123	31	119	28	127	33
BUN	(mg/dl)	15	4	16	5	14	4
CRE	(mg/dl)	0.7	0.2	0.8	0.2	0.6	0.1
UA	(mg/dl)	5.2	1.3	5.9	1.2	4.6	1.1
Na	(mmol/l)	142	2	141	2	142	2
Cl	(mmol/l)	103.9	2.0	103.7	1.9	104.0	2.1
K	(mmol/l)	4.1	0.3	4.2	0.3	4.1	0.3
Ca	(mmol/l)	9.4	0.3	9.4	0.3	9.5	0.3
P	(mmol/l)	3.4	0.5	3.2	0.4	3.6	0.4
hs-CRP	(mg/dl)	0.09	0.13	0.11	0.15	0.08	0.10
WBC	($10^3/\mu\text{l}$)	6.0	1.6	6.3	1.7	5.8	1.5
HgB	(g/dl)	13.5	1.2	14.3	1.0	13.0	1.0
PLT	($10^4/\mu\text{l}$)	20.0	5.1	19.0	4.7	20.8	5.2

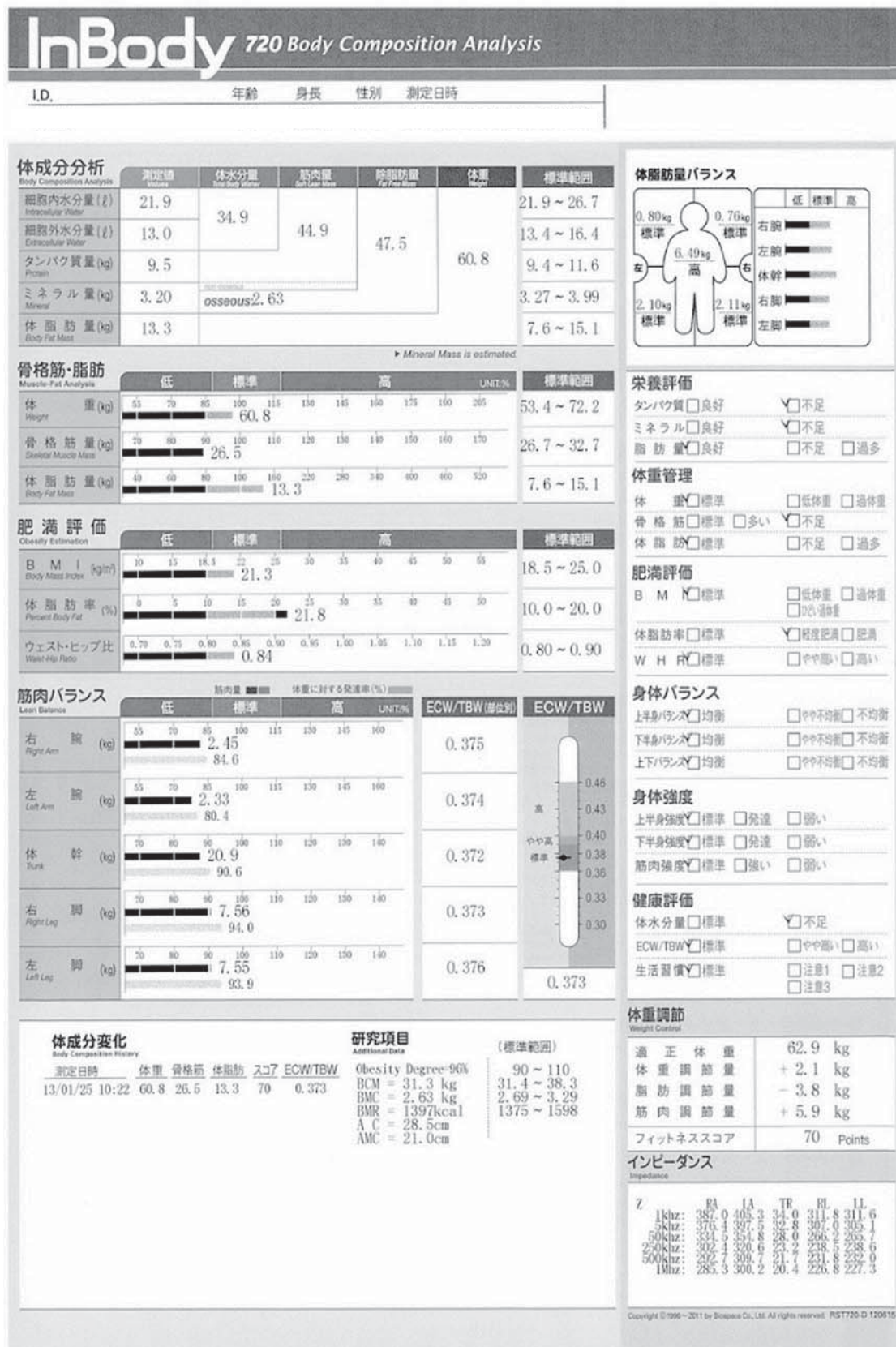
hs-CRP: high sensitive c-reactive protein, 高感度CRP

【筋量測定】 Bio-impedance analysis (BIA法) を用いて行う。BIA法は脂肪・筋肉・骨の生体組織の違いにより電気抵抗が異なる事を利用して体組成を測定する方法で¹³⁾、CT断面積法に遜色ない正確性を有し、上下肢・体幹ごとの筋量測定が可能で、簡便で無侵襲の筋量測定法である¹⁴⁾。本健診では Biospace社製Inbody720を使用した。被検者は電極を把持して大型の体重計のような外観の器械に乗る(図2)。測定時間は1分程度でその場で専用用紙に検査結果のプリントアウトを行う(図3)。測定結果を迅速に被検者にフィードバックすることが可能である。

図2 Bio-impedance analysisを用いた体組成計による筋量測定の実際。
被験者は裸足になり、両手に電極を把持して器械に乗る。約1分間で
測定が終了する。(個人情報保護のため写真を一部加工)。



図3 体組成計の出力用紙の例。
即時に四肢筋量が出力され、その場で受診者へのフィードバックが可能である。



【運動機能評価】握力，背筋力，finger floor distance (FFD)，10m最大歩行速度，3 m timed up and go test (3 mTUG)，最大歩幅テスト，2ステップテストを行う。Tanimotoらは18才-39才の若年ボランティア1719名の平均-2SD値から，BIA法による四肢骨格筋指標 (appendicular skeletal muscle mass index, ASMI) が，男性7.0kg/m²未満，女性5.8kg/m²未満をサルコペニア診断基準値と報告した¹⁵⁾。この値を用いて，欧州サルコペニア診断ガイドライン⁴⁾に準じ，サルコペニアの診断を行った。

【動脈硬化リスク因子評価】頸動脈エコーによる内膜中膜複合体厚 (intima-media thickness, IMT) を測定する。採血検査より血清HDL・LDLコレステロール，トリグリセライド，血糖，HbA1c，高感度CRPを測定する。他には血圧，BMI，腹囲を検討項目とした。

【検討方法】男女間のサルコペニア有病率は χ^2 二乗検定で検討した。参加者をサルコペニアの有無により，サルコペニア群と正常群に分け，各種動脈硬化因子測定結果をT検定および一般線形モデル (GLM) による共分散分析を用いて比較した。補正は既知のサルコペニア関連因子である性別，年齢，BMIにより行った。サルコペニアのリスク因子の評価には各種患者背景，測定値を共変量としたロジスティック回帰分析を強制投入法により行う事により検討した。統計学的検討にはSPSS (Ver.22, IBM社) を用い， $P<0.05$ を有意水準とした。

Ⅲ 結 果

参加者全員の筋量測定結果およびASMIにより診断したサルコペニアの有病率を表3に示す。男女別のサルコペニアの有病率は男性21.2% (146名中31名)，女性30.7% (189名中58名) で女性が高い傾向だった ($P=0.052$)。

サルコペニア群および正常群の各種運動機能を示す (表4)。握力，背筋力，歩行速度，最大歩幅，2ステップテストにおいて，サルコペニア群が正常群に比して有意な運動機能の低下を示した。

GLMによる性別・年齢・BMI補正後の各種動脈硬化因子を示す (表5)。IMT左右平均値は，両群間に有意差はなく，血圧は収縮期，拡張期ともにサルコペニア群が有意に高かった。

GLMによる性別・年齢・BMI補正後の採血検査値を示す (表6)。GOT， γ GTP，T-CHO (血清総コレステロール)，LDLコレステロール，高感度CRP値，血小板数が正常群と比し，サルコペニア群で有意に高かった。血清クレアチニン値はサルコペニア群で有意に低かった。

GLM補正後の解析において有意差のあった項目のうち，サルコペニアのリスク因子を探索するために，これらの値と既知のサルコペニアに関連する因子である年齢・性別・BMIを共変量として強制投入法によるロジスティック回帰分析を行った (表7)。その結果，高感度CRP (OR285, $P<0.001$)，血小板数 (OR1.09, $P=0.020$) が有意なリスク因子であった。

表3 筋量およびサルコペニア有病率

		全体 (n=335)		男性 (n=146)		女性 (n=189)	
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	平均	標準偏差
右上肢筋量	(kg)	2.17	0.65	2.77	0.47	1.72	0.31
左上肢筋量	(kg)	2.15	0.64	2.74	0.46	1.70	0.30
右下肢筋量	(kg)	6.33	1.46	7.57	1.15	5.37	0.83
左下肢筋量	(kg)	6.32	1.45	7.57	1.11	5.37	0.82
ASMI	(kg/m ²)	6.77	1.05	7.62	0.83	6.13	0.67
arm SMI	(kg/m ²)	1.72	0.38	2.03	0.29	1.48	0.23
leg SMI	(kg/m ²)	5.05	0.70	5.59	0.58	4.65	0.48
サルコペニア有病率 (%)		26.6		30.7		30.7	

ASMI : appendicular muscle mass index, 四肢骨格筋指標

SMI : muscle mass index, 骨格筋指標

表4 サルコペニア有無と運動機能

		サルコペニア群 (n=89)		正常群 (n=246)		P値
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	
握力	(kg)	25.3	8.3	33.4	9.8	P<0.001
背筋力	(kg)	55.3	22.5	75.7	31.9	P<0.001
FFD	(cm)	1.5	10.9	2.3	10.2	0.566
歩行速度	(m/s)	1.9	0.4	2.0	0.3	0.003
3mTUG	(s)	7.1	1.7	8.1	25.5	0.709
最大歩幅	(cm)	111	18	118	14	P<0.001
2ステップテスト	(cm)	215	38	233	30	P<0.001

FFD : finger floor distance、

3mTUG : 3m timed up and go test

表5 サルコペニア有無とGLM補正後の各種動脈硬化因子

		サルコペニア群 (n=89)		正常群 (n=246)		P値
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	
IMT左右平均値	(mm)	1.073	0.052	1.023	0.029	0.432
収縮期血圧	(mm/Hg)	133.312	2.033	126.054	1.148	0.003
拡張期血圧	(mm/Hg)	74.416	1.346	69.870	0.76	0.005

値はGLM(general linear model)により、年齢、性別、BMIにて補正した。

表6 サルコペニア有無とGLM補正後の採血検査結果

		サルコペニア群 (n=89)		正常群 (n=246)		P値
		平均	標準偏差	平均	標準偏差	
HbA1c	(%)	5.841	0.069	5.859	0.039	0.836
血糖	(mg/dl)	90.639	1.734	90.529	0.979	0.958
TP	(g/dl)	7.418	0.049	7.423	0.028	0.938
Alb	(g/dl)	4.261	0.029	4.306	0.016	0.195
ALP	(U/l)	228.697	8.665	227.435	4.893	0.904
GOT*	(U/l)	29.123	2.024	24.183	1.143	0.044
GPT	(U/l)	29.953	2.655	24.241	1.499	0.075
γ-GTP*	(U/l)	48.840	7.06	31.725	3.987	0.045
T-CHO*	(mg/dl)	222.593	3.855	209.444	2.177	0.005
TG	(mg/dl)	100.921	6.959	97.744	3.93	0.705
HDL-C	(mg/dl)	63.818	1.548	62.712	0.874	0.554
LDL-C*	(mg/dl)	131.163	3.589	120.132	2.027	0.011
BUN	(mg/dl)	14.403	0.472	15.233	0.266	0.145
CRE*	(mg/dl)	.676	0.016	.741	0.009	0.001
UA	(mg/dl)	5.177	0.13	5.209	0.074	0.843
Na	(mmol/l)	141.421	0.198	141.640	0.112	0.358
Cl	(mmol/l)	103.706	0.232	103.915	0.131	0.455
K	(mmol/l)	4.117	0.032	4.113	0.018	0.917
Ca	(mmol/l)	9.399	0.035	9.436	0.02	0.386
P	(mmol/l)	3.460	0.048	3.440	0.027	0.735
hs-CRP*	(mg/dl)	.135	0.014	.073	0.008	P<0.001
WBC	(10 ³ /μl)	6.242	0.18	5.921	0.102	0.14
HgB	(g/dl)	13.561	0.121	13.530	0.068	0.83
PLT*	(10 ⁴ /μl)	21.275	0.57	19.587	0.322	0.015

値はGLM(general linear model)により、年齢、性別、BMIにて補正した。

* : 有意差有り (P値0.05未満)

hs-CRP : high sensitive c-reactive protein, 高感度CRP

表7 サルコペニアのリスク因子

	Odd Ratio	95%信頼区間		P値
		下限	上限	
性別	0.96	0.39	2.33	0.920
年齢*	1.15	1.09	1.21	P<0.001
BMI*	0.50	0.41	0.59	P<0.001
最高血圧	1.00	0.98	1.03	0.819
最低血圧	1.02	0.98	1.06	0.357
GOT	1.00	0.97	1.04	0.788
γ GTP	1.00	1.00	1.01	0.286
T-CHO	1.02	1.00	1.04	0.125
LDL-C	1.00	0.97	1.02	0.898
CRE	0.09	0.01	1.07	0.056
hs-CRP*	285	18	4,464	P<0.001
PLT*	1.09	1.01	1.17	0.020

ロジステック回帰分析強制投入法による。

*：有意差有り（P値0.05未満）

hs-CRP：high sensitive c-reactive protein, 高感度CRP

IV 考察

糖代謝異常・脂質代謝異常は、1988年、生活習慣病の三大要素のうちの2つとして認識され、インシュリン抵抗性を介して心血管疾患を引き起こすという学説が「Syndrome X」として報告された⁸⁾。その翌年に、男性型肥満を加えて「死の四重奏」と命名された⁷⁾。それを機に、インシュリン抵抗性症候群の研究がなされ、1993年、肥満とインシュリン抵抗性の間に炎症が介在することが指摘された¹⁶⁾。1998年にWHO（世界保健機関）が『メタボリックシンドローム』という名称でその診断基準を発表した事により、我が国においても生活習慣病が動脈硬化性疾患のリスク要因として一般社会に認知されるようになった。

一方、「筋肉の老化」は一部の栄養学や老年学の専門家の中で知られていた病態であった。1989年にRosenbergはこの現象をサルコペニアと名付け¹⁷⁾、高齢者の脆弱性の1つとして注目するように提唱した。急速な人口の高齢化とともに、サルコペニアは高齢者医療に携わる全ての医療従事者にとって無視できないキーワードとなっている。

本研究では、地域在住中高齢者を対象とした疫学調査で、初めて糖代謝異常・脂質代謝異常とサルコペニアの関連を検討した。

本研究におけるサルコペニアの有病率は、平均年齢65歳の健診参加者全体で26.6%であった。この値はこれまでの国内外の諸家の報告（22.7%-35.7%，70代，80代女性¹⁸⁾や、我々が以前行った外来患者の調査結果（22.7%，70代女性¹⁹⁾とは矛盾しないものであった。一般住民においてもサルコペニアの有病率は高く、疾患の啓蒙の重要性は高い。

運動機能とサルコペニアの関連において、サルコペニアに罹患した参加者は、運動器機能検査の多くの項目（握力、背筋力、最大歩幅、2ステップテスト）の結果が正常の参加者よりも劣っていた。このことは従来の諸家の報告と一致する^{20,21)}。筋量の低下による運動機能の障害は、移動能力の低下ひいては転倒・骨折を引き起こし、高齢者寝たきりの一因である。サルコペニアの予防と治療が高齢者の運動機能改善の鍵となり得る。

動脈硬化因子に関して、サルコペニアに罹患した住民は、IMTに差はなかったものの、収縮期血圧、拡張血圧、ともに高かった。また血清学的検討にて血清総コレステロール値、いわゆる「悪玉コレステロール」であるLDLコレステロール値が有意に高かった。これらの結果から、サルコペニア患者の潜在的な動脈硬化リスクが初めて明らかになった。反面、今回の研究ではサルコペニアに罹患した住民とサルコペニアの無い住民の間にHbA1cの値および血清血糖値に差がなかった。諸家の報告ではHbA1cの値と筋肉量は相関するとするものが多く、従来とは異なる結果であった²²⁾。本健診のコホートの潜在的な性質が影響している可能性は否定出来ない。

特筆すべきは本研究参加者において、高感度CRPがサルコペニア罹患住民で有意に高かったことである。また、多変量解析においても高感度CRP値は独立したサルコペニアのリスク因子であった。運動不足や加齢、または糖尿病や肥満などにより慢性炎症が生じると、その影響は骨格筋にも及ぶ。炎症性細胞や脂肪組織で生成されたTNF α やIL-6などの炎症性サイトカインは、骨格筋に存在する各受容体を介してNF κ Bを活性化し、骨格筋の主要なタンパク分解系であるユビキチン・プロテオソーム系のユビキチンリガーゼ（MuRF1, Atrogin 1）を増加させることにより筋分解を促進させることが知られている²³⁾。すなわち、炎症性サイトカインはサルコペニアの原因の一つであるといえ、本研究の結果から潜在的な慢性炎症がサルコペニアの直接的な原因である可能性を示している。

また、動脈硬化に慢性炎症は深く関連しており、動脈硬化性疾患患者は血清中炎症性サイトカインが高値であることが知られている²⁴⁾。高血圧、糖尿病、高脂血症といった危険因子が血管内皮を傷害し、内皮から各種の炎症性サイトカインが産生される。この炎症性サイトカインにより、血中のモノサイトを中心とする血球細胞が内皮に接着し、内皮下に浸潤してマクロファージに泡沫化する。この炎症のプロセスが、動脈硬化性病変、すなわちプラークの形成に関与しているとされる。今回の結果から、慢性炎症が動脈硬化およびサルコペニアの共通した原因である可能性が示唆された。アスピリンやスタチンの投与など慢性炎症に対する治療が動脈硬化のみならずサルコペニアの治療にも有用かもしれない。

V 結 語

今回の疫学調査では、サルコペニア罹患住民において血圧が高く、血清総コレステロール値、LDLコレステロール値、高感度CRP値が高値であった。多変量解析において血清高感度CRP値がサルコペニアの独立した危険因子であった。慢性炎症が動脈硬化とサルコペニアを同時に引き起こしている事が初めて示唆された。また、血清高感度CRP値測定は動脈硬化のリスク評価のみならず、サルコペニア患者のスクリーニング検査としても有用である可能性がある。

VI 謝 辞

本研究の主旨にご理解いただき本研究助成を授与していただいた総合健康推進財団 玉木 武理事長をはじめとする関係者の方々，および住民健診に参加され膨大な項目の調査にご協力いただいた八雲町民の方々，健診の設備運営にあたられた八雲町職員の方々に深く感謝しここに御礼申し上げます。

VII 研究発表

本研究に関連する成果を下記の論文に報告した。

Hida T, Harada A, Imagama S, Ishiguro N. Managing Sarcopenia and Its Related-Fractures to Improve Quality of Life in Geriatric Populations. Aging Dis 2013;Epub ahead of print.

本研究に関連する成果は下記学会で採択された。

第87回日本整形外科学会学術総会（2014年5月，神戸）

演題名：一般住民におけるサルコペニア肥満と運動機能への影響

筆頭演者名：飛田 哲朗

演題名：一般住民の骨粗鬆症患者におけるサルコペニアの実態とQOL への影響の検討

筆頭演者名：飛田 哲朗

演題名：一般住民における腰部脊柱管狭窄症罹患率と神経障害性疼痛，QOLの検討

筆頭演者名：今釜 史郎

共同演者名：飛田 哲朗

第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会（2014年4月，京都）

演題名：変形性腰椎症とサルコペニア-地域在住中高齢者における検討

筆頭演者名：飛田 哲朗

参考文献

- 1) Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 2000;89-2:465-71.
- 2) Hida T, Harada A, Imagama S, Ishiguro N. Managing Sarcopenia and Its Related-Fractures to Improve Quality of Life in Geriatric Populations. *Aging Dis* 2013;Epub ahead of print.
- 3) Hida T, Ishiguro N, Sakai Y, Ito K, Harada A. Sarcopenia as a Potential Risk Factor for Osteoporotic Vertebral Compression Fracture in Japanese Elderly Individuals. *J Spine Res* 2012;3-3:357.
- 4) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinkova E, Vandewoude M, Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39-4:412-23.
- 5) Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS. Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS ONE* 2010;5-5:e10805.
- 6) Aubertin-Leheudre M, Lord C, Goulet ED, Khalil A, Dionne IJ. Effect of sarcopenia on cardiovascular disease risk factors in obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14-12:2277-83.
- 7) Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149-7:1514-20.
- 8) Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition* 1997;13-1:65; discussion 4, 6.
- 9) Waters DL, Hale L, Grant AM, Herbison P, Goulding A. Osteoporosis and gait and balance disturbances in older sarcopenic obese New Zealanders. *Osteoporos Int* 2010;21-2:351-7.
- 10) Tsuboi M, Hasegawa Y, Matsuyama Y, Suzuki S, Suzuki K, Imagama S. Do musculoskeletal degenerative diseases affect mortality and cause of death after 10 years in Japan? *J Bone Miner Metab* 2011;29-2:217-23.
- 11) Hirano K, Imagama S, Hasegawa Y, Ito Z, Muramoto A, Ishiguro N. The influence of locomotive syndrome on health-related quality of life in a community-living population. *Mod Rheumatol* 2013;23-5:939-44.
- 12) Muramoto A, Imagama S, Ito Z, Hirano K, Tauchi R, Ishiguro N, Hasegawa Y. Threshold values of physical performance tests for locomotive syndrome. *J Orthop Sci* 2013;18-4:618-26.

- 13) Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol* 1969;27-4:531-4.
- 14) Roubenoff R, Baumgartner RN, Harris TB, Dallal GE, Hannan MT, Economos CD, Stauber PM, Wilson PW, Kiel DP. Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997;52-3:M129-36.
- 15) Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, Hirota C, Sugiura Y, Kono R, Saito M, Kono K. Association between muscle mass and disability in performing instrumental activities of daily living (IADL) in community-dwelling elderly in Japan. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54-2:e230-e3.
- 16) Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259-5091:87-91.
- 17) Rosenberg I. Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1231-3.
- 18) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147-8:755-63.
- 19) Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, Sakai Y, Matsui Y, Takemura M, Terabe Y, Harada A. High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13-2:413-20.
- 20) Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashemi F, Reynish W, Riviere D, Vellas B, Grandjean H. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51-8:1120-4.
- 21) Visser M, Deeg DJ, Lips P, Harris TB, Bouter LM. Skeletal muscle mass and muscle strength in relation to lower-extremity performance in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2000;48-4:381-6.
- 22) Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M, Yamamoto K, Murakami H, Okumura S, Gando Y, Suzuki K, Tabata I, Higuchi M. A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women: reference values and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Appl Physiol* 2010;110-1:57-65.
- 23) Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol (1985)* 2005;98-4:1154-62.
- 24) Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101-15:1767-72.