

サルコペニア治療を目的としたレジスタンス運動と
乳清たんぱく質の栄養摂取タイミングの有用性
— 栄養療法と運動療法のランダム化比較介入試験の検証 —

徳島大学 森 博 康
(共同研究者) J A みのり 平尾 智 洋
よつば探し南山 森 本 和 幸
兵庫大学 徳 田 泰 伸
徳島大学 松 久 宗 英

**Effect of Timing of Whey Protein Supplementation After Resistance Exercise on
The Treatment of Sarcopenia Among Elderly: A Randomized Controlled Trial**

by

Hiroyasu Mori, Munehide Matsuhisa

Tokushima University

Chihiro Hirao

JA Minori

Kazuyuki Morimoto

Yotsubasagasi Minamiyama

Yasunobu Tokuda

Hyogo University

ABSTRACT

To evaluate the effectiveness of a 24-week program of nutritional supplementation using whey protein ingested after resistance exercise, on increasing muscle mass and physical function among elderly with sarcopenia. We carried out a randomized

controlled pilot trial, in elderly with sarcopenia, aged 65-years of age or older, allocated to three groups of participants each: the exercise and whey protein supplementation group, the exercise group, and the whey protein supplementation group. A stratified randomization strategy was used for group allocation to achieve a comparable age and sex distribution among the groups. Sarcopenia was defined using the Asian Working Group for sarcopenia criteria, as follows: low hand grip strength or slow gait speed, and low skeletal muscle mass index. A 24-week program of resistance exercise, carried out twice per week, was combined with whey protein supplementation, containing 11.0g of protein and 2,300 mg of leucine. The nutrition intake for participants in all three experimental groups was adjusted to a level of at least 30.0 kcal/ kg ideal body weight/day of total energy intake, 1.2g/kg ideal body weight/day of protein intake, and more during the intervention period. Between-group differences in the pre- to post-intervention change in skeletal muscle mass and physical function were evaluated using an analysis of variance. The pre- to post-intervention increase in the skeletal muscle mass index was significantly higher for the three experimental groups (three group: $p < 0.05$). The pre- to post-intervention increase in the knee extension strength was significantly higher for the exercise and whey protein supplementation group and the exercise group, (exercise and whey protein group and exercise group: $p < 0.05$). However, We could not observed the increase in skeletal muscle mass index and knee extension strength was significantly greater for the exercise and whey protein supplementation group than for the exercise group. Whey protein supplementation, ingested after resistance exercise, could not be additional effective for the treatment of sarcopenia among elderly.

要 旨

本研究はレジスタンス運動直後の乳清たんぱく質の摂取がサルコペニアを有する高齢者の筋肉量や身体機能に与える影響を24週間の無作為化パイロット試験で検証した。サルコペニアに該当する高齢者を3群に割り当てた：レジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群、レジスタンス運動群、乳清たんぱく質摂取群。なお群分けは年齢や性別で層別化ランダム化し、各群均等に割り付けた。サルコペニアの判定はAsian Working Group for Sarcopeniaの診断基準に基づき握力または歩

行速度の低下、かつ四肢骨格筋量指数の低下ありとした。週2回のレジスタンス運動実施直後にたんぱく質が11.0g、ロイシンが2,300mg含まれた乳清たんぱく質サプリメントを摂取するよう求めた。介入期間中は各群ともに少なくとも総エネルギー摂取量が30kcal/kg標準体重/日、総たんぱく質摂取量が1.2g/kg標準体重/日以上摂取できるよう食事管理を行った。介入後、全ての群で四肢の骨格筋量指数が有意に増加した(3群共に $p < 0.05$)。介入後、レジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群とレジスタンス運動群の膝伸展筋力は有意に増加した(レジスタンス運動+乳清た

たんぱく質摂取群とレジスタンス運動群： $p<0.05$).
しかし、レジスタンス運動群と比べ、レジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群の四肢の骨格筋量指数と膝伸筋力の増加率に有意な差はなかった。本研究ではレジスタンス運動後に摂取する乳清たんぱく質の併用介入を行ったが、高齢者のサルコペニア治療を目的とした更なる改善効果が得られなかった。

緒言

我が国では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合併するリスクが高まる¹⁾。また、サルコペニアは国際疾病分類に加えられ、高齢者を対象とした診断とその原因説明、治療に関するエビデンス創出が求められている²⁾。しかし、Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) 基準³⁾をもとにサルコペニアを有する高齢者を対象に、サルコペニア治療を目的とした栄養と運動療法に関する無作為化比較介入試験の報告が少ないことが指摘されている⁴⁾。また、サルコペニア診療ガイドラインによれば、サルコペニアを有する高齢者を対象にした栄養・運動療法の介入に関するエビデンスグレードは低い⁴⁾。我が国の65歳以上の要介護者の原因として、脳卒中の他、転倒・骨折・衰弱といった身体・運動機能の低下があげられる⁵⁾。今後のわが国、要介護者を減少または予防するためにも食事や運動療法を中心としたサルコペニア治療法を確立する必要がある。

高齢者の筋肉量や筋力維持・増加方法として、1日に必要なエネルギーとたんぱく質の摂取を充足した栄養療法と安全かつ簡便に実践できる低・中等強度負荷の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。しかし、サルコペニアを有する高齢者において栄養と運動療法の併用介入が筋肉量や身体機能、QOLの改善効果について明らかとなっていない。一方、運動と

密接に関係しているたんぱく質やアミノ酸の栄養摂取（種類・量・摂取タイミング）を併用することでサルコペニアの最適な治療方法となる。また、The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism⁶⁾ および、PROT-AGE study⁷⁾ の見解によれば、高齢者の筋たんぱく合成量を最大限に引き出すためにはロイシン含有量が多い牛乳由来の乳清たんぱく質摂取が推奨されている。しかし、これまでにサルコペニア治療を目的とした高齢者を対象にレジスタンス運動と乳清たんぱく質摂取を併用介入し、筋肉や身体機能改善に与える効果について検証した先行研究はない。栄養と運動療法を併用介入しサルコペニア治療へ更なる相乗効果を明らかにすることで今後の我が国の介護予防・要介護対策のひとつとして貢献できるものである。そこで本研究の目的はレジスタンス運動直後に摂取する乳清たんぱく質の併用介入が筋肉や身体機能改善に与える効果が無作為化比較介入試験でパイロットスタディ検証する。

1. 方法

1.1 対象

兵庫県北播磨地域在住の65歳以上の高齢者とした。研究開始前にAWGS基準³⁾で握力または歩行速度低下あり、かつ四肢骨格筋量指数（Skeletal muscle mass index：SMI）低下ありに該当するサルコペニア症例84名を抽出した。このうち糖尿病や慢性腎臓病の治療で食事や運動制限がある症例、重度の認知症、摂食嚥下障害、関節障害を認めるサルコペニア該当者30名を除外し、本研究に参加可能な被験者54名を対象とした。本研究の介入期間は24週間とした。全ての被験者に研究の内容を説明し、事前に同意を得て実施した。なお本研究は徳島大学病院医学系研究倫理審査委員会の承認を得て実施した（3113-1）。

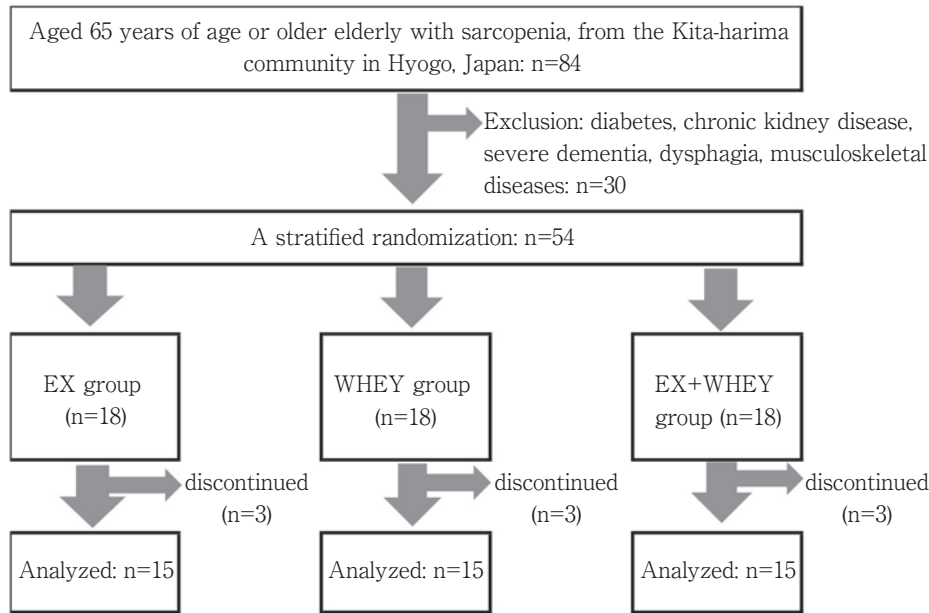


図1 Flow chart of study participants. We carried out a randomized controlled trial, with elderly with sarcopenia, aged 65-years of age or older, allocated to three groups of participants each: the exercise and whey protein supplementation group (EX + WHEY group), the exercise only group (EX group), and the whey protein supplementation only group (WHEY group)

1. 2 群分け

図1に被験者の群分け方法について示した。被験者54名を年齢と性別をもとに層別ランダム化し、以下の3群へ均等に割り付けた。

①レジスタンス運動群 (18名) : 週2回の低中等強度のレジスタンス運動を実践する。

②乳清たんぱく質摂取群 (18名) : 乳清たんぱく質サプリメントを週2回摂取する。

③レジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群 (18名) : 週2回の低中等強度のレジスタンス運動終了直後に乳清たんぱく質サプリメントを摂取する。

1. 3 評価項目

1. 3. 1 SMI, 筋力, 歩行速度

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, 日本) を用いて体重, BMI, 四肢の骨格筋量を求めた。skeletal muscle

mass index : SMIは四肢の骨格筋量を身長 (m) の2乗で除して算出した。被験者へ測定開始3時間以上前に食事を済ますよう求め、体水分量の日内変動による測定誤差を考慮し、介入前後ともに同一時間帯 (朝食3時間以後) に測定した。握力はデジタル握力計 (T.K.K5401; 竹井機器工業, 日本) を用いて左右2回測定し、最大値を記録した。膝伸展筋力は徒手筋力計 (ミュータス: アニマ, 日本) を用いて左右2回測定し、最大値を記録した。なお、膝伸展筋力は現体重 (kg) で除して体重あたりの膝伸展筋力 (kgf/kg 現体重) として算出した。通常歩行速度は5mの歩行路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。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。

1. 3. 2 健康関連 QOL

自記式質問紙 SF-8 を用いて身体的 QOL および精神的 QOL をスコアリング (0 - 100 点) した。

身体的 QOL と精神的 QOL は介入開始前と介入終了後の合計 2 回収集した。

1. 3. 3 栄養摂取状況および栄養状態調査

栄養摂取状況調査は秤量法にて介入前と介入中の連続した 3 日間の食事について調査を行った。また、記入漏れ等がないよう対象者本人および同居者への食物摂取状況の聞き取り調査を個別に実施した。調査項目は標準体重 (kg) あたりの総エネルギー摂取量 (g/日) とたんぱく質摂取量 (g/日) とした。標準体重は身長 (m) を 2 乗し、22 を乗じて算出した。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)⁸⁾ に準拠した栄養計算ソフト (エクセル栄養君: 建帛社) を使用した。栄養状態の評価は Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA[®]-SF)⁹⁾ を用いた。MNA[®]-SF の点数が 11 点未満を低栄養の疑いまたは低栄養とした。MNA - SF は介入前に管理栄養士が評価した。

1. 3. 4 身体活動調査

三次元加速度センサが内蔵された活動量計 (CALORISM EZ-063: タニタ社製, 日本) を 1

週間装着するよう求め、1 日の平均総歩行数を算出した。なお、本研究では介入期間中に睡眠や入浴以外の全ての時間に活動量計を装着するよう求め、3 日間以上得られたデータを採用した。

1. 4 運動介入方法

図 2 にレジスタンス運動の方法について示した。レジスタンス運動はレジスタンス運動群とレジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取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、自体重やエラスティックバンド (REP BAND; Magister Corporation, Chattanooga, USA) を利用したレジスタンス運動とした。運動強度は低強度~中等強度 (主観的運動強度: 楽~ややきつい) の負荷とし、各 10~15 回 2 セット行った。なお、レジスタンス運動は運動指導者や介護福祉士らを介して夕食の 2 時間前までに済ませるよう求めた。

1. 5 乳清たんぱく質サプリメント

乳清たんぱく質サプリメント (HINEX[®] リハ

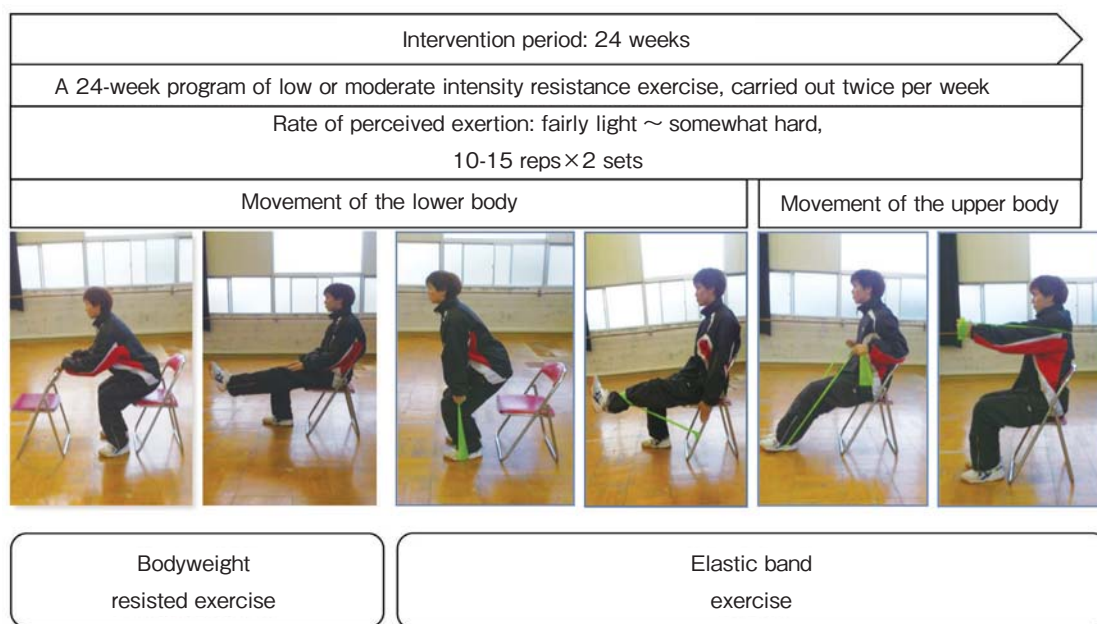


図2 The detailed exercise regimen

デイズ®；大塚製薬工場，日本）は，乳清たんぱく質摂取群とレジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群に提供した．本製品1回で摂取できるエネルギー・栄養素量は，総エネルギー 160kcal，たんぱく質 11.0g，脂質 2.2g，炭水化物 24.0g，ロイシン 2,300 mgである．なお，管理栄養士や介護福祉士らを介してレジスタンス運動終了直後に経口摂取するよう求めた．

1. 6 食事管理方法

筆者らの先行研究¹⁰⁾を参考に介入期間中，全被験者は総エネルギー量を 30kcal/kg 標準体重/日以上，総たんぱく質量を 1.2g/kg 標準体重/日以上を摂取できるよう食事管理を行った^{6,7)}．表 1 に食事管理方法を示した．本研究では被験者の標準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，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，同居者を含めた食事指導を行った．なお，食材での食事摂取が困難な場合は，管理栄養士がエネルギーや植物由来のたんぱく質が含まれたエネルギー・栄養補助食品等を提供し，給与栄養目標量を充足できるよう計画した．

図 3 にレジスタンス運動と乳清たんぱく質の摂取時間帯について示した．レジスタンス運動群とレジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群はレジスタンス運動を夕食 2 時間前までに実施するよう求めた．乳清たんぱく質摂取群は乳清たんぱく質サプリメントを夕食 2 時間前までに摂取するよう求め，レジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群はレジスタンス運動終了直後に摂取するよう求めた．

表 1 The detailed nutritional management regimen

| | Estimated energy intake requirement (kcal/day) | | | | | |
|-------|--|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | Total energy intake (kcal/day) | Total fat intake (g/day) | Total carbohydrate intake (g/day) | Total carbohydrate intake (g/day) | Total carbohydrate intake (g/day) | Total carbohydrate intake (g/day) |
| I . | 1450 | 55 | 37 | | 225 | |
| II . | 1550 | 60 | 39 | | 240 | |
| III . | 1650 | 65 | 43 | | 250 | |
| IV . | 1700 | 70 | 44 | | 255 | |
| V . | 1750 | 75 | 46 | | 260 | |
| VI . | 1850 | 80 | 46 | | 280 | |

| | Food group (g/day) | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 1450 kcal/day | 1550 kcal/day | 1650 kcal/day | 1700 kcal/day | 1750 kcal/day | 1850 kcal/day |
| Cereals (g/day) | 270 | 285 | 300 | 300 | 300 | 300 |
| Potatoes (g/day) | 30 | 30 | 30 | 50 | 60 | 80 |
| Fish and shellfish (g/day) | 40 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 |
| Meats (g/day) | 40 | 45 | 55 | 60 | 70 | 80 |
| Eggs (g/day) | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 | 40 |
| Milk and dairy product (g/day) | 150 | 180 | 180 | 180 | 180 | 200 |
| Bean and soybean product (g/day) | 50 | 60 | 70 | 70 | 80 | 80 |
| Vegetables (g/day) | 300 | 300 | 300 | 300 | 320 | 320 |
| Fruits (g/day) | 50 | 60 | 60 | 70 | 80 | 80 |
| Fat and oil (g/day) | 10 | 10 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Sugar and confectioneries (g/day) | 10 | 10 | 15 | 15 | 15 | 15 |

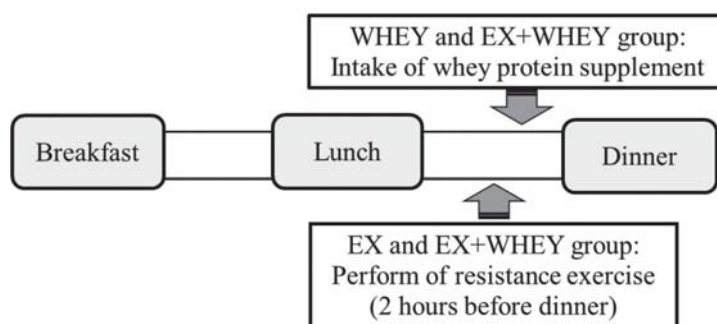


図3 Exercise and nutritional management.

1. 7 統計処理

本研究で得られたデータの統計処理は IBM SPSS Statistics26 (日本アイ・ピー・エム株式会社) を使用した。介入前の年齢, 体重, SMI, 握力, 膝伸展筋力, 歩行速度, 身体的 QOL, 精神的 QOL, 総エネルギー量/標準体重, 総たんぱく質量/標準体重, MNA-SF および, 介入中の総歩数の各群間差の比較は一元配置分散分析を用いた。体重, SMI, 握力, 膝伸展筋力, 歩行速度, 身体的 QOL, 精神的 QOL, 総エネルギー量/標準体重, 総たんぱく質量/標準体重の介入前後の各群内差の比較は対応のある t 検定を用いた。介入後のサルコペニア該当率の群間差の比較は χ^2 検定を用いた。介入前後の体重, SMI, 握力, 膝伸展筋力, 歩行速度, 身体的 QOL, 精神的 QOL の変化率 (% Δ) の各群間差の比較は対応のない一元配置分散分析を用いた。なお, 有意

水準は 5% (両側検定) とした。

2. 結果

介入期間中, 各群共に 3 名が介入継続困難のため途中辞退した。その結果, 本研究の分析対象はレジスタンス運動群 15 名 (年齢 77.7 ± 6.4 歳, 女性の割合が 86.7%, BMI 20.8 ± 3.5 kg/m²), 乳清たんぱく質摂取群 15 名 (年齢 77.2 ± 5.2 歳, 女性の割合が 86.7%, BMI 20.2 ± 3.8 kg/m²), レジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群 15 名 (年齢 77.7 ± 3.9 歳, 女性の割合が 86.7%, BMI 20.6 ± 2.9 kg/m²) となった (図 1)。

2. 1 身体活動量と栄養摂取状況の介入前と介入中 24 週目の比較

表 2 に身体活動量と栄養摂取状況の介入前と介入中の比較を示した。介入前の総エネルギー量/

表 2 Comparison of physical activity and nutritional intake pre- and during the intervention

| | EX group (n=15) | | | WHEY group (n=15) | | | EX+WHEY group (n=15) | | |
|-------------------------------------|-----------------|-------------|---------|-------------------|-------------|---------|----------------------|-------------|---------|
| | Pre | 24 weeks | p value | Pre | 24 weeks | p value | Pre | 24 weeks | p value |
| Age (years) | 77.7 ± 6.4 | - | - | 77.2 ± 5.2 | - | - | 77.7 ± 3.9 | - | - |
| Steps counts (step) | 4,828 ± 2,140 | | | 4,543 ± 2,038 | | | 4,721 ± 2,004 | | |
| MNA-SF (score) | 10.7 ± 1.3 | - | - | 10.4 ± 1.9 | - | - | 10.9 ± 1.3 | - | - |
| MNA-SF <11 score (%) | 66.7 | - | - | 60 | - | - | 60 | - | - |
| Energy intake (kcal/kgIBW) | 29.5 ± 3.0 | 31.6 ± 2.8 | ** | 29.6 ± 1.2 | 31.4 ± 1.2 | ** | 29.6 ± 3.1 | 31.0 ± 2.4 | ** |
| Protein intake/IBW (g/kgIBW) | 1.06 ± 0.10 | 1.20 ± 0.11 | * | 1.07 ± 0.13 | 1.20 ± 0.09 | * | 1.10 ± 0.13 | 1.21 ± 0.05 | * |
| Energy intake <30.0 kcal/kg IBW (%) | 53.3 | 26.7 | ** | 66.7 | 13.3 | ** | 53.3 | 13.3 | ** |
| Protein intake <1.20 g/kg IBW (%) | 86.7 | 33.3 | ** | 86.7 | 40 | * | 73.3 | 40 | * |

Mean value ± standard deviation. Ex, resistance exercise group; WHEY, whey protein supplementation group; EX+WHEY, resistance exercise and whey protein supplementation group; MNA-SF, mini nutritional assessment short form; IBW, ideal body weight. Pre vs During-intervention : paired t-test ; *p<0.05, **p<0.01

表3 Comparison of physical activity and nutritional intake pre- and during the intervention

| | EX group (n=15) | | | WHEY group (n=15) | | | EX+WHEY group (n=15) | | |
|--------------------------------------|-----------------|-------------|---------|-------------------|-------------|---------|----------------------|-------------|---------|
| | Pre | 24 weeks | p value | Pre | 24 weeks | p value | Pre | 24 weeks | p value |
| Prevalence of sarcopenia (%) | 100 | 73.3 | | 100 | 80 | | 100 | 73.3 | |
| Body weight (kg) | 46.5 ± 11.0 | 47.1 ± 11.2 | | 41.7 ± 9.0 | 42.2 ± 8.5 | * | 45.6 ± 7.5 | 46.3 ± 7.5 | * |
| SMI (kg/m ²) | 5.31 ± 1.05 | 5.41 ± 1.14 | * | 5.39 ± 0.69 | 5.46 ± 0.63 | * | 5.43 ± 0.70 | 5.54 ± 0.69 | * |
| Grip strength (kgf) | 16.8 ± 3.5 | 17.2 ± 3.3 | | 17.1 ± 2.9 | 16.9 ± 2.9 | | 17.1 ± 3.2 | 17.5 ± 3.1 | |
| Knee extension strength (kgf/kg CBW) | 0.30 ± 0.12 | 0.31 ± 0.12 | * | 0.34 ± 0.08 | 0.32 ± 0.07 | * | 0.29 ± 0.06 | 0.30 ± 0.06 | * |
| Gait speed (m/sec) | 1.02 ± 0.29 | 1.02 ± 0.33 | | 1.00 ± 0.22 | 0.98 ± 0.26 | | 1.03 ± 0.30 | 1.02 ± 0.28 | |
| Physical QOL (score) | 43.6 ± 2.4 | 44.8 ± 2.3 | | 40.6 ± 4.1 | 40.3 ± 4.0 | | 42.8 ± 4.1 | 44.5 ± 3.6 | |
| Mental QOL (score) | 47.8 ± 2.5 | 46.1 ± 2.8 | | 48.5 ± 3.2 | 46.3 ± 4.1 | ** | 48.5 ± 5.1 | 48.4 ± 4.4 | |

Mean value ± standard deviation. Ex, resistance exercise group; WHEY, whey protein supplementation group; EX+WHEY, resistance exercise and whey protein supplementation group; SMI, skeletal muscle mass index; CBW, current body weight; QOL, quality of life. Pre vs Post-intervention : paired chi-squared test or t-test : *p<0.05, **p<0.01

標準体重と総たんぱく質量/標準体重, MNA-SF に群間差を認めなかった. 介入中の総歩数に群間差を認めなかった. 介入後, 3 群共に総エネルギー量/標準体重と総たんぱく質量/標準体重は有意に増加したが (3 群共に総エネルギー量/標準体重 : p<0.01, 総たんぱく質量/標準体重 : p<0.05), 各変化率に群間差を認めなかった.

2. 2 筋肉と身体機能, 健康関連 QOL の介入前と介入後の比較

表2に筋肉と身体機能, 健康関連 QOL の介入前と介入後の比較を示した. 介入前の体重, SMI, 握力, 膝伸展筋力, 歩行速度, 身体的 QOL, 精神的 QOL に群間差を認めなかった. 介入後, レジスタンス運動群とレジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群で15名中4名(26.7%)がサルコペニアを寛解し, 乳清たんぱく質摂取群は15名中3名(20.0%)がサルコペニアを寛解したが, サルコペニア該当率に有意な群間差を認めなかった. (レジスタンス運動群は SMI の寛解が2名, 握力の寛解が2名であった. レジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群は SMI の寛解が4名, 握力の寛解が3名であった. 乳清たんぱく質摂取群は SMI の寛解が3名であった. 介入後, レジスタンス運動群は SMI と膝伸展筋力が有意に増加し (SMI と膝伸展筋力 : p<0.05), 乳清たんぱく質摂取群とレジスタンス運動+乳清たんぱく

く質摂取群は体重と SMI, 膝伸展筋力が増加した (乳清たんぱく質摂取群とレジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群共に体重, SMI, 膝伸展筋力 : p<0.05). SMI と膝伸展筋力の変化率に群間差を認めなかった (図4).

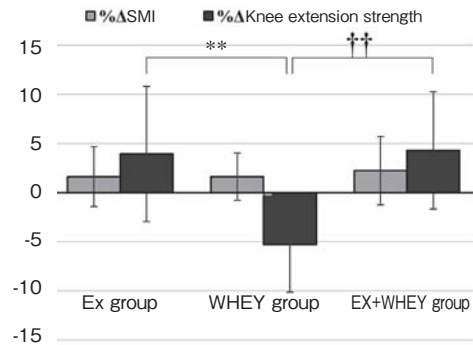


図4 Mean (±SD) change in skeletal muscle mass index (SMI) and knee extension strength from baseline to the end of the 24-week intervention period, for the three experimental groups (Completing the exercise intervention with supplementation following resistance exercise group [EX], whey protein supplementation group [WHEY], and resistance exercise and whey protein supplementation group [EX+WHEY]). Between-group differences were evaluated using a non-paired t-test. Vs EX group; **p<0.01, vs EX + WHEY group; † †p<0.01

介入後の乳清たんぱく質摂取群の精神的 QOL が有意に低下していた (p<0.05).

3. 考察

本研究の目的はレジスタンス運動直後に摂取する乳清たんぱく質の併用介入が筋肉や身体機能改

善に与える効果は無作為化比較介入試験でパイロット的に検証することである。介入後、レジスタンス運動実施群、乳清たんぱく質摂取群、レジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群共に SMI と膝伸展筋力が有意に増加したが、身体的 QOL や精神的 QOL の増加に至らなかった。一方、レジスタンス運動群と比べ、レジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群の介入前後の SMI や膝伸展筋力の変化率に有意な増加を認めなかった。また、介入後、レジスタンス運動群とレジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群は 15 名中 4 名 (26.7%) がサルコペニアを寛解し、乳清たんぱく質摂取群は 15 名中 3 名 (20.0%) がサルコペニアを寛解したが、介入後のサルコペニア該当率に有意な違いを認めなかった。従って本研究ではレジスタンス運動後に摂取する乳清たんぱく質の併用介入を行ったが、レジスタンス運動の単独介入を上回る筋肉や身体機能の改善効果を明らかにすることができなかった。

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^{11,12)}、なかでも消化吸収の早い牛乳由来の乳清たんぱく質の早急な摂取が高齢者の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^{11,13)}。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、高齢者の筋肉増加を目的とした理想的な栄養療法として挙げられる¹⁴⁻¹⁸⁾。ロイシンは mTORC 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^{14,15,17,18)}。The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism⁶⁾ および、PROT-AGE study⁷⁾ の見解によれば、高齢者の筋たんぱく合成量を最大限に引き出すためには 1 回あたりのロイシン摂取量を 2,000-2,500 mg 程度が推奨されている。これまでに筆者らはサルコペニアに該当しない健常高齢者を対象とした 24 週間のランダム

化比較試験の結果¹⁰⁾では、レジスタンス運動後にロイシン高配合の乳清たんぱく質を摂取した群の SMI や膝伸展筋力の変化率はレジスタンス運動の単独介入群と比べ有意に高値であった (レジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群: SMI 変化率は 4.3%, 膝伸展筋力の変化率は 14.1%, レジスタンス運動群: SMI 変化率は 1.9%, 膝伸展筋力の変化率は 4.0%)。サルコペニアに該当する高齢者を対象とした本研究結果では、レジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群の SMI 変化率は 2.2%, 膝伸展筋力の変化率は 4.3%, レジスタンス運動群の SMI 変化率は 1.6%, 膝伸展筋力の変化率は 3.9% であった。筆者らの先行研究¹⁰⁾と本研究結果を比べると、サルコペニア該当の有無に関わらずレジスタンス運動の単独介入では SMI と膝伸展筋力/体重は 24 週間で同等の増加を示した。しかし、レジスタンス運動後に摂取するホエイたんぱく質の併用効果はサルコペニアに該当しない健常高齢者を対象とした筆者らの先行研究と比べ¹⁰⁾、本研究では SMI と膝伸展筋力の増加率は少ない値であった。レジスタンス運動後に摂取するホエイたんぱく質の併用効果を認めなかった要因として少なくとも 2 つ挙げられる。

要因の 1 つめは本研究で使用した乳清たんぱく質サプリメントに含まれるたんぱく質量が少ないことである。Breen L らのレビュー¹⁹⁾によれば、筋たんぱく合成を高めるには 1 回に摂取するたんぱく質量は 20g 程度必要であると示しており、筆者らの先行研究では 1 回あたりのたんぱく質摂取量を 22.3g としている。本研究の対象者は習慣的に摂取しているたんぱく質量が少ない集団であり、1 回あたりのたんぱく質を 20g 以上摂取することは困難と考え、たんぱく質 11.0 含まれる乳清たんぱく質サプリメントを選択した。推測の域に留まるがロイシン以外の必須アミノ酸量が少量の場合、骨格筋への筋たんぱく蓄積量も少なくなる可能性が示唆される。

要因の2つめは介入前と介入中の総エネルギーやたんぱく質摂取量が少なく、低栄養の疑いまたは低栄養に該当する被験者が含まれていることである。本研究では介入期間前のエネルギー・栄養摂取状況を調査したところ習慣的に摂取している総たんぱく質が1.0g/kg標準体重未満の被験者がレジスタンス運動群で46.7%、乳清たんぱく質摂取群とレジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群で40.0%に認めた。また、介入前の栄養状態を調査したところ、低栄養の疑いまたは低栄養(MNA-SF < 11点)の被験者が、レジスタンス運動群で66.7%、乳清たんぱく質摂取群とレジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群で60.0%に認めた。そのため介入中は給与栄養目標量を充足できるよう食事管理を行い、その結果介入中の総エネルギー量および総たんぱく質摂取量ともに有意に増加し、レジスタンス運動群、乳清たんぱく質摂取群、レジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群ともに介入後のSMIが有意に増加した。しかし、給与栄養目標量を充足できていない被験者も散見され、総エネルギー摂取量が30kcal/kg標準体重未満の被験者はレジスタンス運動群で26.7%、乳清たんぱく質摂取群とレジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群で13.3%に認め、さらに総たんぱく質は1.2g/kg標準体重未満の被験者はレジスタンス運動群で33.3%、乳清たんぱく質摂取群とレジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群で40.0%に認めた。総エネルギーが不足することで筋たんぱく質分解が亢進し、総たんぱく質摂取量が適切に充足されないことでレジスタンス運動後の乳清たんぱく質の摂取効果が軽減され、骨格筋への筋たんぱく質蓄積量が少なくなったことが推測される。従って本研究では介入中の総エネルギーや総たんぱく質の給与栄養目標量が適切に充足していない被験者が散見されたことが要因でレジスタンス運動後の乳清たんぱく質の併用効果が得られなかった可能性が示唆される。

本研究の介入期間後、乳清たんぱく質摂取群のSMIは有意に増加していたが、膝伸展筋力と精神的QOLが有意に低下していた。一方でレジスタンス運動群とレジスタンス運動+乳清たんぱく質摂取群の膝伸展筋力は有意に増加しており、食事療法の単独介入では筋力は増加せず、運動介入を取り入れることで筋力増加を認めることが明らかとなった。高齢者は筋肉と比べ筋力低下の方が身体機能障害のリスクを高める可能性があり^{20,21)}、サルコペニア治療において運動療法の介入は必須となるであろう。

本研究ではいくつかの限界点がある。限界点の1つ目は、サンプルサイズが各群15名と少ないことである。これまでの先行研究ではサルコペニア治療を目的としたレジスタンス運動と乳清たんぱく質の併用介入に関する先行研究がないためパイロット研究として探索的に実施したが、サンプルサイズ数を増やして検証する必要がある。また、男女差が介入前のBMIの違い等が介入効果に与える影響について明らかに出来なかった。限界点の2つ目は、筋肉量や筋力の増加に伴う血液バイオマーカー(血清IGF-1やアルブミン等)の変化を調査できていないことである。本研究の被験者はBMIが18.5未満または低栄養を認める症例が多く、血液分析に必要な血清量を採取できず、筋たんぱく質合成や分解の変動に関する詳細な調査ができなかった。限界点の3つ目は身体組成を多周波数の生体電気インピーダンス法にて評価したことである。筋肉量を精度高く評価する方法としてDXA法が挙げられるが²²⁾、少量の放射線被曝をともなうことや高額な機器であることがデメリットとなり、一定規模以上の集団を対象とする介護・福祉領域ではDXA法を実地使用するには限界がみられる。

4. 結 論

介入後、レジスタンス運動群とレジスタンス運

動+乳清たんぱく質摂取群共に四肢の骨格筋量指数と膝伸展筋力/現体重が有意に増加したが、介入前後の変化率に有意な群間差を認めなかった。従って本研究ではレジスタンス運動後に摂取する乳清たんぱく質の併用介入を行ったが筋肉や筋力、QOLの更なる改善効果を明らかにすることができず、レジスタンス運動の単独介入と同等の改善効果であった。本研究では運動と乳清たんぱく質摂取を併用したサルコペニア治療方法を確立することができなかった。

謝 辞

本研究を進めるにあたり研究助成を賜りました石本記念デサントスポーツ科学振興財団に心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) 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)
- 2) Anker S.D., Morley J.E., von Haehling S., Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia., *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.*, **7**: 512-514(2016)
- 3) Chen L.K., Liu L.K., Woo J. et al., Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia., *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, **15**: 95-101(2014)
- 4) Arai H., Wakabayashi H., Yoshimura Y. et al., Chapter 4 Treatment of sarcopenia., *Geriatr. Gerontol. Int.*, **18** Suppl 1:28-44(2018)
- 5) 厚生労働省. 平成 28年国民生活基礎調査の概要. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/dl/16.pdf>
- 6) Deutz N.E., Bauer J.M., Barazzoni R. et al., Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group., *Clin. Nutr.*, Dec;33(6) :929-936(2014)
- 7) Bauer J., Biolo G., Cederholm T. et al., 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)
- 8) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2015年版) <https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000041955.pdf>
- 9) Rubenstein L.Z., Harker J.O., Salva A. et al., Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **56**: M366-72(2001)
- 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)
- 11) Kramer I.F., Verdijk L.B., Hamer H.M. et al., 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)
- 12) Shad B.J., Thompson J.L., 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**: E803-E817(2014)
- 13) Jordan L.Y., Melanson E.L., Melby C.L., Hickey M.S., Miller B.F., 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)
- 14) Paddon-Jones D., Short K.R., Campbell W.W., Volpi E., Wolfe R.R., Role of dietary protein in the sarcopenia of aging., *Am. J. Clin. Nutr.*, **87**: 1562S-1566S(2008)
- 15) Paddon-Jones D., Rasmussen B.B., Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia., *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, **12**: 86-90(2009)
- 16) Paddon-Jones D., Van L.J., Nutritional approaches to treating sarcopenia. In: Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, eds. Sarcopenia. Chichester: Wiley-Blackwell, 275-295(2012)
- 17) Katsanos C.S., Kobayashi H., Sheffield-Moore M., Aarsland A., Wolfe R.R., 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**: E381-E387(2006)

- 18) Dillon E.L., Sheffield-Moore M., Paddon-Jones D. et al., Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **94**: 1630–1637 (2009)
- 19) Breen L., Phillips S.M., Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: interventions to counteract the 'anabolic resistance' of ageing., *Nutr. Metab.*, **8**:68 (2011)
- 20) Manini T.M., Clark B.C., Dynapenia and aging: an update., *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **67**:28-40 (2012)
- 21) Manini T.M., Visser M., Won Park S., et al., Knee extension strength cutpoints for maintaining mobility., *J. Am. Geriatr. Soc.*, **55**: 451– 457 (2007)
- 22) Ling C.H., de Craen A.J., Slagboom P.E. et al., 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)