

Fig. 6. Two stages of clinical feedback entry.

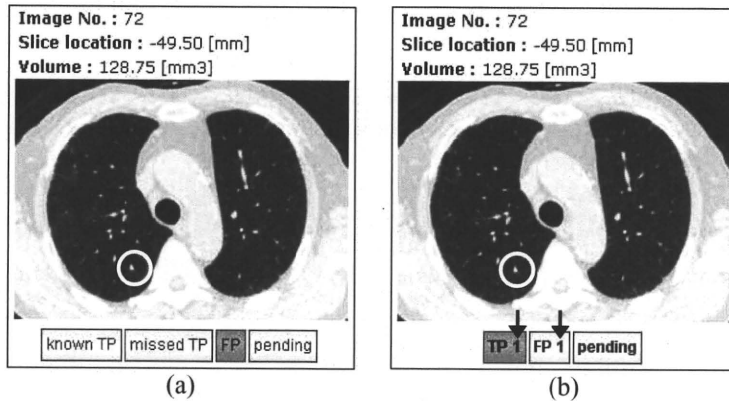
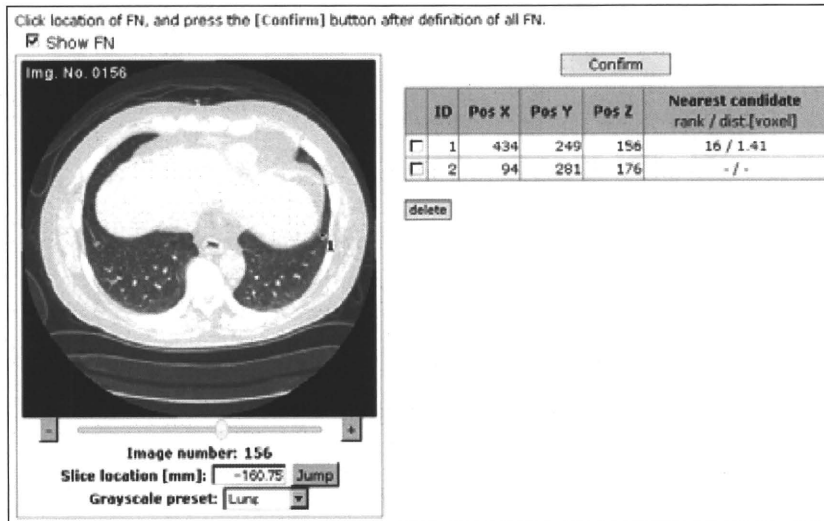


Fig. 7. Radio buttons used to classify displayed candidates. (a) Personal entry, (b) consensual entry. The arrows indicate the number of users entered in the personal entry.

displayed for each lesion candidate. Lesion candidates are displayed in descending order of likelihood, and the number of displayed lesion candidates is adjusted by each user. In Fig. 5, the top five lesion candidates are displayed. Hereafter, the displayed lesion candidates are referred to “displayed candidates”, and other potential candidates are referred to “undisplayed candidates”.

### 2.3 Interfaces for Clinical Feedback

Radiologists evaluate the results obtained from the CAD application on the basis of a diagnostic decision. The feedback entry in our system includes two stages: a personal entry and a consensual entry (Fig. 6). In the personal entry, each radiologist can evaluate the result obtained from the CAD application. Evaluations in the personal entry by two radiologists (or more) are integrated



**Fig. 8.** Interface for used entering FN locations. The location of each FN is entered by clicking on the left 2D image. The right table shows the coordinates of the FNs and the existence of undiscovered candidate.

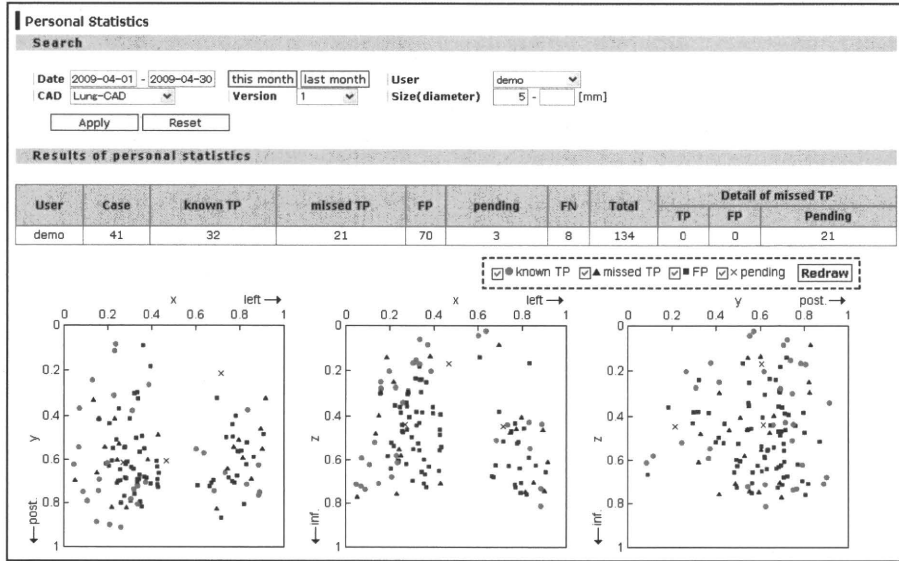
into one final decision as the consensual entry. We have implemented two types of interface for clinical feedback entry, which are for lesion detection applications and for visualization applications.

**Interfaces for Lesion Detection Applications.** The interfaces for lesion detection applications include radio buttons to classify displayed candidates and an interface for entering the locations of false negative (FN). Figure 7 (a) shows radio buttons used to classify displayed candidates in the personal entry. Each displayed candidate is classified as follows:

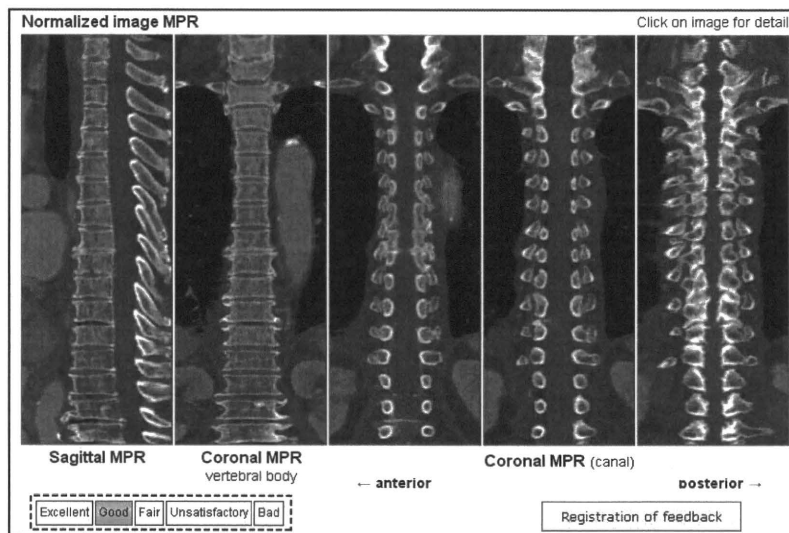
- known true positive (TP): lesion detected by radiologist's interpretation without CAD application
- missed TP: lesion missed in radiologist's interpretation without CAD application
- false positive (FP): false positive of the CAD application
- pending: difficult to classify into a TP or FP

Figure 7 (b) shows radio buttons used in the consensual entry. The number of radiologists at the personal entry is displayed in the radio buttons (arrows in Fig. 7 (b)). In the consensual entry, known TPs and missed TPs are usually integrated into TPs.

In the interface used for entering the location of FN, a 2D image including an FN is first selected using a slider control (Fig. 8). After clicking on the location



**Fig. 9.** Interface showing interpretation characteristics in lung nodule detection. The interface shows a table of classifications of lesion candidates and scatter plots of the classification results. Each classification in the scatter plots can be shown or hidden using check boxes (dashed box).



**Fig. 10.** Result of virtual straightening of spine in whole-body CT images with feedback interface for entering visual score (dashed box).

**Table 1.** Average times required for data retrieval at research site.

Type of database	Image type	Size	Time [sec]	File size [MB]	
				original image	gold standard
Cerebral aneurysm	MR(A)	512×512×132	45	69.2	34.6
Lung nodule	CT	512×512×250	80	131.0	65.5
Skin lesion	CT*	512×512×275	95	144.2	72.1
	CT**	512×512×717	180	375.9	-
	PET	128×128×275	10	9.0	-
Visceral space	CT	512×512×717	240	375.9	375.9

\* Slice thickness: 3.75mm (for gold standard labeling)

\*\* Slice thickness: 1.25mm (for processing)

of FN, its coordinates and the existence of undisplayed candidate are added to a table.

Accumulated clinical feedback, which includes the classification of displayed candidates and the locations of FNs, can be used to evaluate the performance of the CAD software and to refine the software. For radiologists, collecting data on personal entry including the number of missed lesions makes it possible to investigate individual differences in interpretation performance. We have also implemented an interface showing the interpretation characteristics of each user based on his/her clinical feedback (Fig. 9). The interface shows a table of clas-

**Table 2.** Average times required for transfer of image files and processing of CAD applications.

CAD application	Image type	Size	No. of images	Time for transfer [sec]	Time for processing [sec]	Total [sec]
Cerebral aneurysm detection	MR(A)	512×512	152	15	45	60
Lung nodule detection	CT	512×512	250	20	185	205
Skin lesion detection	CT	512×512	717	50	270	330
	PET	128×128	275	10		
Vertebral deformity analysis	CT	512×512	717	50	220	270
Volumetry of VAT and SAT	CT	512×512	717	50	380	430

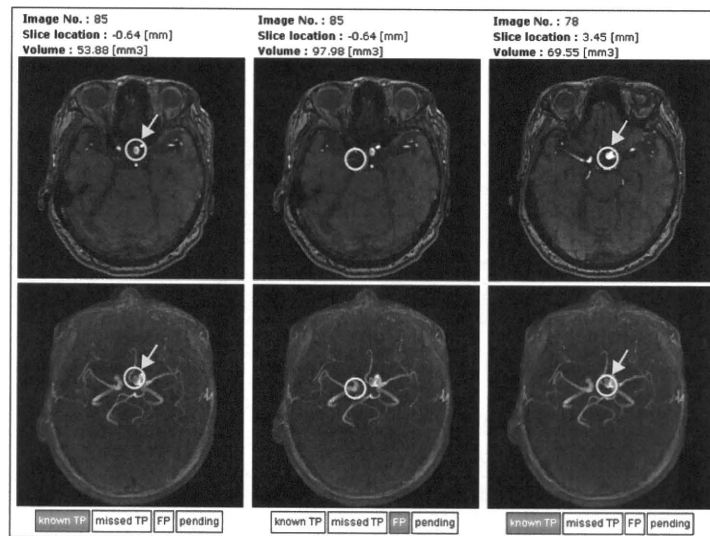
sifications of lesion candidates and scatter plots of the classification results. The coordinates of the scatter plots are normalized by target volumes. Each classification in the scatter plots can be shown or hidden using check boxes.

**Interface for Visualization Applications.** Figure 10 shows an example of a feedback interface for visualization applications. The user enters a visual score using radio buttons. The visual score is divided into five levels: excellent, good, fair, unsatisfactory, and bad.

### 3 Results

The specifications of our platform including the databases and servers are shown below.

- Gateway: Intel Dual Xeon 1.86 GHz dual processor with 3 GB RAM, and Microsoft Windows Server 2003 operating system
- Database registration terminal: Intel Pentium D 3.40 GHz with 2 GB RAM, and Microsoft Windows XP Professional operating system
- Database server: Intel Dual Xeon 1.86 GHz dual processor with 3 GB RAM, Microsoft Windows Server 2003 operating system, and MySQL 5.0.45
- Clinical server: Intel Quad Xeon 2.0 GHz with 4 GB RAM, Microsoft Windows Server 2003 operating system, Apache 2.2.15, Open SSL 0.9.8m, PostgreSQL 8.4.4, and DCMTK 3.5.4 [10]



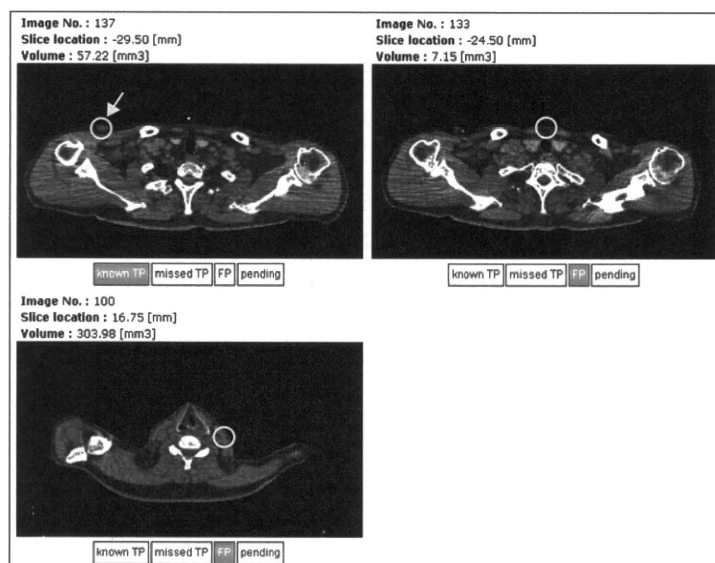
**Fig. 11.** Result of cerebral aneurysm detection in MR angiograms. The upper images show the center slice of the displayed candidate, the lower images show the maximum-intensity projection. The circles indicate the location of the lesion candidate, and the circles with an arrow indicate the detected cerebral aneurysm.

We built four types of image databases: 1) cerebral aneurysms in MR angiograms, 2) lung nodules in chest CT images, 3) skin lesions detection in whole-body FDG-PET/CT images, and 4) visceral spaces in whole-body CT images. The present databases included 1,061 cases of cerebral aneurysms, 111 cases of lung nodules, 37 cases of skin lesions, and 26 cases of visceral spaces. In the database for lesion detection applications, the average time required for gold standard labeling,

data transfer, and registration was 1.5 to 8 minutes per case, depending on the number, size, and shape of lesions. In contrast, it took about eight hours to enter the gold standard of a visceral space, since the labeling of gold standard data includes that of regions of the diaphragm, liver, spleen, abdominal aorta, kidney, and other regions as well as those of the visceral space.

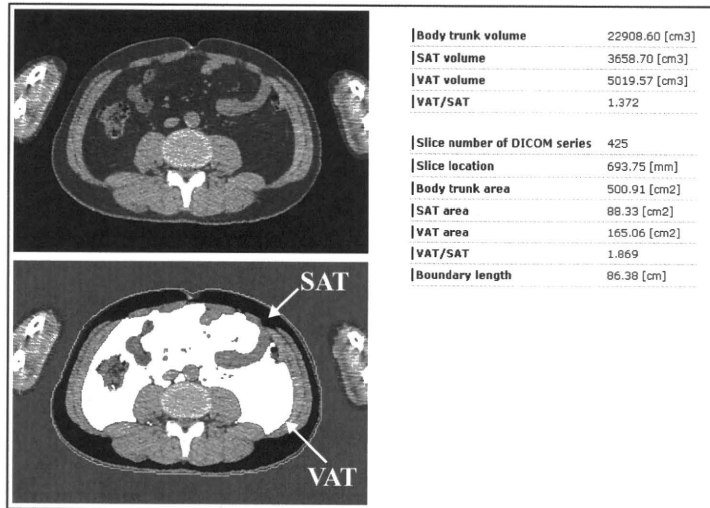
At the research site, the average time required for data retrieval was 1 to 5 minutes per case (Table 1). We developed CAD applications based on clinical cases registered in CIRCUS DB. The applications were cerebral aneurysm detection in MR angiograms (Fig. 11), lung nodule detection in chest CT images (Fig. 5), skin lesion detection in whole-body FDG-PET/CT images (Fig. 12), virtual straightening of spine in whole-body CT images (Fig. 10), and volumetry of VAT and SAT in whole-body CT images (Fig. 13).

The clinical server with our CAD applications was utilized in our hospital. The time required for the transfer of image files and the processing of CAD applications ranged from 1 to 7 minutes per case, depending on the number of image files and the type of CAD application (Table 2). Table 3 shows the



**Fig. 12.** Result of skin lesion detection in whole-body FDG-PET/CT images. The center slice of the displayed candidate is displayed in a CT image. The circles indicate the location of the lesion candidate, and the circle with an arrow indicates the detected skin lesion.

number of cases processed using CIRCUS CS. At present, the feedback database includes 2,308 cases of cerebral aneurysm detection and 2,311 cases of lung nodule detection. Figure 14 shows an example of a free-response receiver operating

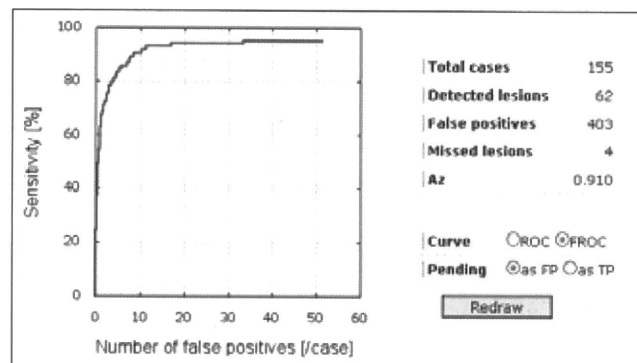


**Fig. 13.** Result of volumetry of VAT and SAT in whole-body CT images. The upper image shows a CT image in an umbilical slice, and the lower image shows extracted fat regions. The black area represents SAT, and the white area represents VAT. The right table shows measurement results.

**Table 3.** Number of cases processed using CIRCUS CS (13 Jan. 2009 - 15 Aug. 2010).

CAD application	No. of cases
Cerebral aneurysm detection	2,564
Lung nodule detection	2,682
Skin lesion detection	7*
Vertebral deformity analysis	67*
Volumetry of VAT and SAT	654*

\* Retrospective study



**Fig. 14.** Example of FROC curve for cerebral aneurysm detection.

characteristic (FROC) curve for cerebral aneurysm detection on the basis of accumulated clinical feedback. The number of FPs was 4.0 per case at 80% sensitivity. Figure 15 shows examples of scatter plots in lung nodule detection. From Fig. 15, individual differences in interpretation characteristics can be observed between two radiologists.

## 4 Discussion

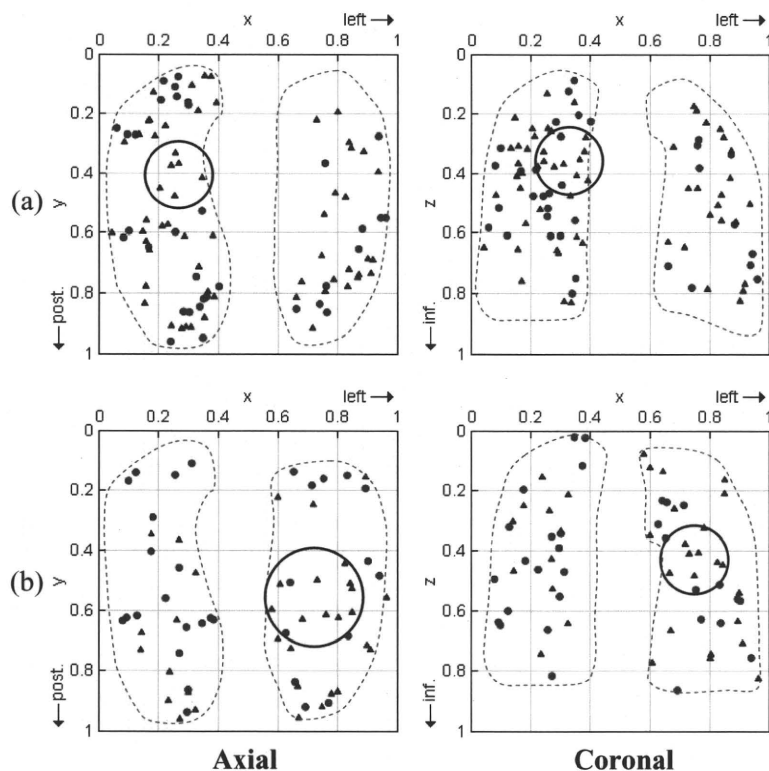
The results show that CIRCUS DB has the potential to collect and register a sufficient number of clinical cases for CAD software development in a short period. However, the gold standard labeling of a large organ or region is still time-consuming. To reduce the time required for labeling a large organ or region, a labeling interface with interactive segmentation algorithms, such as the level set method [11] and graph cuts [12], is required.

CIRCUS CS makes it possible to use our CAD software in the daily clinical routine and to obtain feedback from radiologists. The method of clinical feedback in our system, which includes the classification of displayed candidates and the locations of FNs, makes it possible not only to evaluate the performance of the CAD software but also to improve the software. A few similar systems can be found in the literature such as in the report by Pietka et al. [13], which includes a workflow of the development, evaluation, and implementation of CAD software including an image database. One of the important original features of our platform is the function for collecting the personal diagnostic decisions of each radiologist, which is realized by the individual login. Collected data enable radiologists to check their own interpretation characteristics. In addition, it is possible to adjust the set of displayed candidates adaptively for each radiologist, such as by changing the criteria for displaying lesion candidates based on the tendency of radiologists to overlook lesions in specific regions. That is, a personalized CAD system optimized for each radiologist's interpretation characteristics can be realized. This aspect is as important as improving the performance of the CAD software.

## 5 Conclusion

We have built an integrated platform for the development and assessment of various types of image analysis software, named CIRCUS. Our current works cover the implementation of an interface for the on-line learning of CAD software, and the tracking of longitudinal changes in performance by the refinement or adaptation of the CAD software in our system. A software toolkit of the web-based clinical server (CIRCUS CS) will be made publicly available after multicenter trials.





**Fig. 15.** Example of scatter plots in lung nodule detection. (a) Radiologist A with 14 years of experience; 125 cases, number of lesion candidates: 625. A higher tendency to overlook can be observed in the right pulmonary hilum (circle). (b) Radiologist B with 8 years of experience; 38 cases, number of lesion candidates: 190. A higher tendency to overlook can be observed in the left pulmonary hilum (circle). Dots represent known TPs, and triangles represent missed TPs.

### Acknowledgment

This study was partially supported by a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare, and a Grant-in-Aid and for Comprehensive Research on Aging and Health from the Ministry of Health, Labour and Welfare.

### References

1. Pietka, E., Kawa, J.: Web oriented CAD architecture, *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 3, S161–S162 (2008)
2. Le, A.H.T., Liu, B., Huang, H.K.: Integration of computer-aided diagnosis/detection (CAD) results in a PACS environment using CAD-PACS toolkit and

- DICOM SR. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 4, 317–329 (2009)
3. Azevedo-Marques, P., Salomao, S.C., Traina, A.J.M., da Silva, M.P., Macedo, A.A., Pessotti, H.C.: CAD-PACS integration: a framework for pattern recognition of diffuse lung disease in HRCT. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 4, S180–S181 (2009)
  4. Martinelli, M., Moroni, D., Salvetti, O., Tampucci, M.: A knowledge-based infrastructure for the management of diagnostic imaging procedures in the heart failure domain. *Transactions on Mass-Data Analysis of Images and Signals* 2, 3–18 (2010)
  5. Winter, L., Motal, Y., Docef, A.: On-line versus off-line accelerated kernel feature analysis: Application to computer-aided detection of polyps in CT colonography. *Signal Processing* 90, 2456–2467 (2010)
  6. Masumoto, T., Masutani, Y., Hayashi, N., Aoki, S., Mori H., Abe, O.: Automated detection system for cerebral aneurysm in magnetic resonance angiography: development and initial clinical experiences in multiple MRI scanners. In: *RSNA 2004 90th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America*, 2227NR-p (2004)
  7. Nomura, Y., Nemoto, M., Masutani, Y., Maeda, E., Itoh, H., Hanaoka, S., Yoshikawa, T., Hayashi, N., Yoshioka, N., Ohtomo, K.: Computerized detection of pulmonary nodules based on dual classifiers for juxta-pleural and non-pleural nodules. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 3, S186–S187 (2008)
  8. Nemoto, M., Nomura, Y., Masutani, Y., Hanaoka, S., Yoshikawa, T., Hayashi, N., Yoshioka, N., Ohtomo, K.: Development of ensemble based lesion detection method for body trunk FDG-PET/CT images. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 4, S190–S191 (2009)
  9. Hanaoka, S., Nomura, Y., Nemoto, M., Masutani, Y., Maeda, E., Yoshikawa, T., Hayashi, N., Yoshioka, N., Ohtomo, K.: Automated segmentation method for spinal column based on a dual elliptic column model and its application for virtual spinal straightening. *Journal of Computer Assisted Tomography* 34, 156–162 (2010)
  10. DCMTK – DICOM Toolkit, <http://dicom.offis.de/dcmtoolkit.php.en>
  11. Yang, J., Staib, L., Duncan, J.: Neighbor-constrained segmentation with level set based 3-D deformable models. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 23, 940–948 (2004)
  12. Boykov, Y., Funka-Lea, G.: Graph cuts and efficient n-d image segmentation. *International Journal of Computer Vision* 70, 109–131 (2006)
  13. Pietka, E., Kawa, J., Spinczyk, D., Badura, P., Wieclawek, W., Czajkowska, J., Rudzki, M.: Role of radiologists in CAD life-cycle. *European Journal of Radiology* (2009), doi:10.1016/j.ejrad.2009.08.015

# 地域在住高齢者におけるサルコペニア改善のための運動, アミノ酸補充の効果

<sup>1</sup>東京都健康長寿医療センター研究所, <sup>2</sup>味の素株式会社,

<sup>3</sup>国立長寿医療センター研究所

金 憲経<sup>1</sup>, 齋藤京子<sup>1</sup>, 吉田英世<sup>1</sup>, 加藤弘之<sup>2</sup>, 小林久峰<sup>2</sup>, 片山美和<sup>2</sup>, 鈴木隆雄<sup>3</sup>

## **Effects of exercise and amino acid supplementation for sarcopenia in community-dwelling elderly people**

Hun-kyung Kim<sup>1</sup>, Kyoko Saito<sup>1</sup>, Hideyo Yoshida<sup>1</sup>, Hiroyuki Kobayashi<sup>2</sup>,  
Hisamine Kato<sup>2</sup>, Miwa Katayama<sup>2</sup> and Takao Suzuki<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Ajinomoto Co. Inc., Kawasaki, Japan

<sup>3</sup>National Institute for Longevity Sciences, Aichi, Japan

## 地域在住高齢者におけるサルコペニア改善のための運動、アミノ酸補充の効果

<sup>1</sup>東京都健康長寿医療センター研究所, <sup>2</sup>味の素株式会社,

<sup>3</sup>国立長寿医療センター研究所

金 憲経<sup>1</sup>, 齋藤京子<sup>1</sup>, 吉田英世<sup>1</sup>, 加藤弘之<sup>2</sup>, 小林久峰<sup>2</sup>, 片山美和<sup>2</sup>, 鈴木隆雄<sup>3</sup>

### Effects of exercise and amino acid supplementation for sarcopenia in community-dwelling elderly people

Hun-kyung Kim<sup>1</sup>, Kyoko Saito<sup>1</sup>, Hideyo Yoshida<sup>1</sup>, Hiroyuki Kobayashi<sup>2</sup>, Hisamine Kato<sup>2</sup>, Miwa Katayama<sup>2</sup> and Takao Suzuki<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Ajinomoto Co. Inc., Kawasaki, Japan

<sup>3</sup>National Institute for Longevity Sciences, Aichi, Japan

#### はじめに

人間の緒機能は、常に変化する属性を持ち、個体の潜在能力が効率よく発揮できる方向へ変えていくのが一般的である。しかし、中年期を過ぎると様々な組織の機能が十分発揮できなくなり、環境変化への適応能力の低下ないしは機能喪失が徐々に増してくる。その背景要因の一つに、体脂肪やLBM (lean body mass) の変化が挙げられる<sup>1)</sup>。中でも、骨格筋量の減少 (Sarcopenia)<sup>2)</sup> は、筋力の衰え、身体機能の低下をもたらし、身体的障害あるいは老年症候群の発症と密接に関わっていることが多くの疫学調査で指摘されている。骨格筋量の減少には性、年齢、身長、体重、BMI、テストステロン、脂肪量、不活動、ビタミンD、低栄養など様々な要因が複雑に関わっている<sup>3,4)</sup>。サルコペニア予防策を構築するためには、多くの危険因子の中で、可変因子の改善を目的とした取り組みが有効であり、Fiataroneら (1994) は、骨格筋の不使用と低栄養の改善に焦点を当てた介入が有効であると指摘している<sup>5)</sup>。

#### サルコペニア予防のための戦略

加齢に伴う骨格筋量の減少を予防したり、委縮した骨格筋の機能を回復させるためには、筋に適当な刺激を与えるトレーニングが有効的と考える。しかし、虚弱高齢者を対象とする場合には、筋力発揮に伴うメカニカルストレスの増大や循環器への負担が懸念され、無理のないトレーニングが原則である。運動効果について調べた研究によれば、日常的活動レベルが低く、筋力低下が進んでしまった虚弱高齢者であっても筋力増大の効果が報告されている。虚弱高齢者における著しい筋力増大効果は、筋肥大よりも神経系の機能改善に起因するものと考えられてきた。しかし、最近の研究により高齢者でも筋

肥大が起こることが確かめられている<sup>5)</sup>。

Fiataroneら (1994) は、72~98歳の長期施設入所者100名を対象に、筋力強化運動、栄養補充効果を検証した。その結果、筋力強化運動群では筋力113% (P<0.01)、歩行速度11.8% (P=0.02)、階段昇降機能28.4% (P=0.01)と有意に上昇したが、太腿の筋断面積2.7% (P=0.11)増加に止まった。一方、240mlの栄養補充 (炭水化物60%、脂肪23%、タンパク質17%) の効果は検証されなかったと指摘している<sup>6)</sup>。これらの結果は、サルコペニアの改善のためには単なる栄養補充ではなくて、骨格筋量の減少メカニズムを把握した上での処置が必要であることを示唆する試験である。高齢者における骨格筋量の減少 (サルコペニア) 背景は、高齢者では、筋タンパク質の合成と分解が減弱し、その結果としてサルコペニアが起こるということである。よって、骨格筋量の予防・改善には筋タンパク質合成促進が有効と考える。骨格筋タンパク質合成は血液中のアミノ酸濃度に影響され、血液中のアミノ酸濃度が上昇すると筋タンパク質合成速度が速やかに増加するが、分解速度は変化しないことが指摘されている<sup>7)</sup>。特に、高ロイシン含量の必須アミノ酸は比較的少量で筋タンパク質合成が促進されることを検証したことから、その長期摂取による骨格筋量の改善が期待できる<sup>8)</sup>。

#### サルコペニア改善のための運動、アミノ酸補充の効果

##### 1) サルコペニア高齢者の特徴

これらの背景を踏まえて、筆者は、サルコペニアと判定された304名と正常者1,095名の調査項目を比較し、サルコペニア高齢者の特徴を調べた。その結果、サルコペニア群は正常群に比べて、年齢が高く、下腿三頭筋周囲、BMI、筋肉量が有意に低値を示すとともに、健康度自己

表1. サルコペニア群と正常群の調査項目の比較

項目	サルコペニア群	正常群	p値
年齢(歳)	79.49 ± 2.93	78.51 ± 2.77	<0.001
下腿三頭筋周囲(cm)	30.17 ± 2.03	33.92 ± 2.60	<0.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	18.98 ± 2.01	23.74 ± 2.84	<0.001
筋肉量(kg)	26.92 ± 2.61	31.73 ± 3.16	<0.001
健康度自己評価, 健康(%)	75.7	85.8	<0.001
外出頻度, 少ない(%)	4.6	2.5	0.051
運動習慣, 有(%)	27.3	33.5	0.039
既往歴, 有(%)			
高血圧	51.0	58.0	0.029
高脂血症	32.2	40.5	0.009
貧血症	4.6	2.2	0.022
骨粗鬆症	38.2	30.7	0.014
骨折	28.6	22.9	0.038

評価, 定期的な運動習慣を持っている者の割合は低かったが, 外出頻度低下者の割合は高かった。一方, 既往歴においては, 貧血症, 骨粗鬆症, 骨折歴は有意に高かったが, 高血圧症, 高脂血症は正常群より低かった(表1)。

## 2) 運動, アミノ酸補充の効果

サルコペニア改善のための運動, アミノ酸補充の効果を検証するために, 介入参加希望者をRCTにより運動群と栄養群に分け, 運動群には週2回, 1回当たり60分間の筋力強化と歩行機能の改善を目的とした包括的運

動指導を, 栄養群にはロイシン高配合のアミノ酸3gを1日2回補充する指導を, 3ヶ月間実施した。介入前後における身体組成, 体力, 老年症候群の改善の度合いを検討した。その結果, LBMは運動群で2.4%, 栄養群で4.6%の有意な向上が, 歩行速度は, 運動群で18.6%, 栄養群で10.3%の顕著な向上が確認され(図1), 地域在住サルコペニアの改善には運動のみならずアミノ酸補充も有効であることが示唆された。しかし, サルコペニア高齢者に多く観察される尿失禁は, 運動群で38.9%から

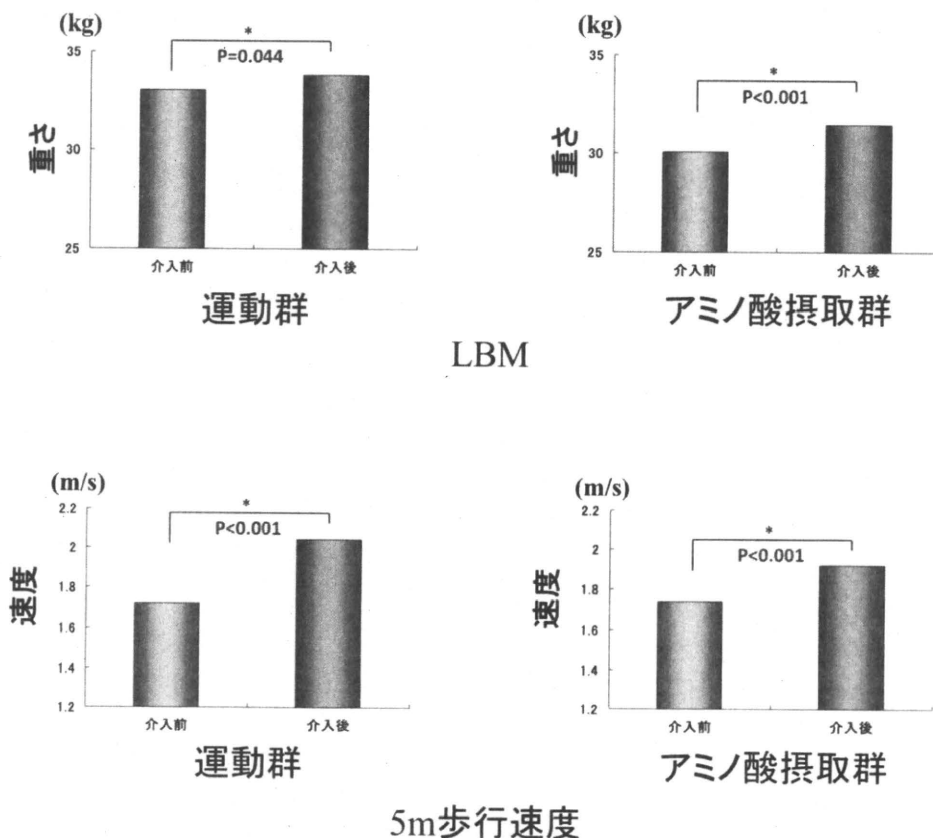


図1. 3ヶ月間の運動, アミノ酸摂取の介入がLBMおよび歩行速度に及ぼす影響

19.4% (P=0.021) と有意に改善されたが、栄養群では有意な改善が見られなかった。以上のことから、サルコペニア高齢者のLBMあるいは体力の改善を目的とした場合には、運動指導あるいは栄養補充の両方とも有効な手法であることが確認されたが、サルコペニア高齢者に有症率の高い老年症候群の改善のためには、運動介入の効果が優れる可能性が示唆された。

#### おわりに

骨格筋量の減少に伴う筋力の衰えを意味するサルコペニアは後期高齢者において有症率が上昇し、身体機能の障害や死亡と強く関連していることが指摘されている。サルコペニアと関連する要因は様々で複雑であるが、不活動や栄養など可変要因の改善に焦点を当てた予防策の効果を検討したところ、骨格筋量の増加、体力の向上には、運動指導、栄養指導ともに有効であった。しかし、サルコペニア高齢者に多く見られる老年症候群の解消には、運動指導がより有効であることを検証した。

#### 文献

- 1) 金憲経, 田中喜代次, 天貝均, 鈴木隆雄 (1999) 身体組成の加齢に伴う変化: DXA法による検討. *体育学研究* **44**: 500-509.
- 2) Rossenbergh IH (1989) Summary comments. *Am J Clin Nutr* **50**: 1231-1233.
- 3) Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ (1999) Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* **107**: 123-136.
- 4) 金憲経, 吉田英世 (2010) 高齢者におけるサルコペニア発生の現状と関連要因. *Geriatr Med* **48**: 191-195.
- 5) Frontera WR, Meredith CN, O'reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ (1988) Strength conditioning in older men: Skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol*, **64**: 1038-1044.
- 6) Fiatarone MA, O' Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ (1994) Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* **330**: 1769-1775.
- 7) Bohe J, Low A, Wolfe RR, Rennie MJ (2003) Human muscle protein synthesis is modulated by extracellular, not intramuscular amino acid availability: A dose-response study. *J Physiol* **552**: 315-324.
- 8) Borsheim E, Bui QT, Tissier S, Kobayashi H, Ferrando AA, Wolfe RR (2008) Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clin Nutr* **27**: 189-195.

特集：ロコモティブシンドロームと生活習慣病

3. ロコモティブシンドロームの発症メカニズム

4) サルコペニアと  
ロコモティブシンドローム

Kim Hunkyung  
金 憲経

ライフ・サイエンス

Kim Hunkyung  
金 憲経\*

\*東京都健康長寿医療センター研究所

### 3. ロコモティブシンドロームの発症メカニズム

## 4) サルコペニアと ロコモティブシンドローム

#### はじめに

人間の諸機能は、中年期を過ぎると低下ないしは喪失が徐々に増してくる。その背景要因の1つに、体組成の変化が挙げられる。加齢に伴う体組成の変化の中で、最も特徴的なのは脂肪組織量の増加と、骨や骨格筋を含んだ徐脂肪組織量(fat-free mass: FFM)の低下である。加齢に伴うFFMの変化は、男性で0.34 kg/yr、女性で0.22 kg/yr減少することが<sup>1)</sup>、筋肉量は、男性で0.19 kg/yr、女性で0.11 kg/yr減少するが<sup>2)</sup>、50歳代以降では下肢骨格筋量の減少が顕著であることが指摘されている<sup>2)</sup>。加齢に伴って筋肉量や骨格筋量が減少すると、筋の質を表す筋力の衰弱をもたらし、特に下肢筋力の衰えは歩行機能を著しく低下させ、ひいては転倒・骨折の原因となるなど、高齢者の移動能力を制限してしまう重大な要因である。

一般的にロコモティブシンドローム(以下、ロコモ)は、運動器の障害のため移動能力の低下を来し要介護状態になっていたり、要介護状態になる危険性の高い状態を指す概念である。身体活動は骨、筋肉、関節、神経などの組織や器官の機能的連合によって産出される結果であり、どれか1つ不具合になっても上手く働かない。

ここでは、ロコモとサルコペニア(sarcopenia)に共通の媒介要因として考えられる筋力の衰えという観点から、ロコモとサルコペニアの関連性や位置づけについて簡単に紹介する。

表1 性・年齢・人種別にみたサルコペニアの有症率

年齢群 (歳)	男性		女性	
	ヒスパ ニック (n=221)	白人 (n=205)	ヒスパ ニック (n=209)	白人 (n=173)
<70	16.9	13.5	24.1	23.1
70~74	18.3	19.8	35.1	33.3
75~80	36.4	26.7	35.3	35.9
>80	57.6	52.6	60.0	43.2

(文献4より引用)

#### サルコペニアの定義および有症率

加齢に伴って徐々に起こり得る筋肉量の減少や筋力の衰えを表す言葉として「sarcopenia」が1989年以降使用され<sup>3)</sup>、老年症候群の発症と深く関わっていることから注目されるようになっていく。

現在サルコペニアの操作的定義として広く用いられているものの1つとしては、Baumgartnerらの定義がある。この定義は、二重エネルギー X線吸収法(dual energy x-ray absorptiometry, DXA)から求めた四肢の筋量(appendicular skeletal muscle mass: ASM)を身長(m<sup>2</sup>)で除したskeletal muscle mass index (SMI)を指標としたものである。サルコペニアの定義は、18~40歳成人のSMI平均より2 SD以下の場合とされている。この定義に基づく有症率は、70歳以下の高齢者で13.5~24.1%の範囲であるが、80歳以上になると43.2~60.0%に上昇する(表1)。さらに、サルコペニアのカットポイントは、SMIが男性で7.26 kh/m<sup>2</sup>、5.45 kg/m<sup>2</sup>と



表2 サルコペニア選定に用いた骨格筋量のカットポイント

報告者	筋量の測定法	定義	男性	女性
Baumgartner, et al	DEXA	ASM/Ht <sup>2</sup> , 若年成人2SD ↓	7.26	5.45
Tanko, et al	DEXA	ASM/Ht <sup>2</sup> , 若年成人2SD ↓	*	5.40
Janssen, et al	BI	SMI	8.50	5.75
Chien, et al	BI	SMI, 若年成人2SD ↓	8.87	6.42
Sanada, et al	DEXA	ASM/Ht <sup>2</sup> , 若年成人2SD ↓	6.87	5.46

ASM(kg) = appendicular skeletal muscle mass estimated by DXA.  
 SM(kg) = skeletal muscle mass estimated by BI.  
 SMI = SM/Ht<sup>2</sup>, Ht = height.

(文献4より引用)

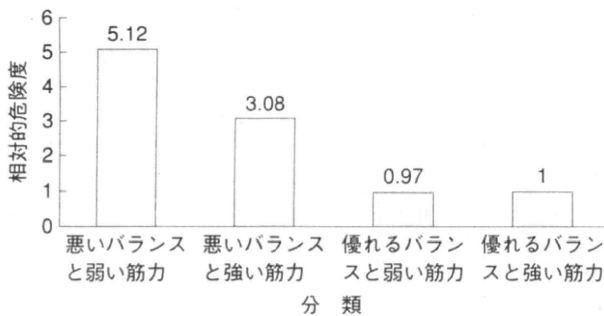


図1 歩行障害の予知因子 (文献5より引用)

提案するとともに, disabilityと密接に関連する(表2)ことから, サルコペニアは高齢期の大きな健康問題としてとらえるべきであると強調している<sup>4)</sup>.

### 歩行機能には筋力とバランスが密接に関わっている

歩行機能は, 体力全般の代表的な指標である。外出を楽にし, 活動範囲を広げ, 元気で長生きを実現するためには, 歩行機能の維持・向上は不可欠な要素である。高齢者歩行パターンの特徴は, 歩行速度の低下, 歩幅の短縮, 歩隔の増大, 両脚支持時間の延長, 遊脚期での足の挙上の低下, 腕の振りの減少, 不安定な方向転換などである。高齢者に多くみられる歩行機能の低下は, 死亡率の上昇, 転倒率の増加, 生活機能の障害など, 様々な指標と密接に関わっていることが多くの研究で指摘されている。

Rantanenらが<sup>5)</sup>, 65歳以上の高齢女性758名を対象に3年間追跡調査し, 歩行障害の発生と関連する要因について検討した結果によれば, 「筋力の減少とバランス能力の低下」という条件の対象者は「優れる筋力とバランス機能」を有する対象者に比べて, 歩行障害発生の危険性の高いことを指摘し(RR = 5.12, 95% CI =

2.68-9.80), 歩行機能を維持するためには筋力向上とバランス機能の改善が必要であると強調している(図1)<sup>5)</sup>。

### サルコペニアの高齢者の特徴

筆者は, 大都市部在住の75歳以上の後期高齢女性1,399名を対象に, 「四肢の骨格筋量が少ない」「BMIが低い」「膝伸展力が低い」3つの基準に該当する場合をサルコペニアと定義し, 該当者304名(21.7%)を抽出し, 特徴を調べている。その結果によれば, サルコペニア高齢者は, 年齢が高く, 下腿三頭筋周囲, BMI, 筋肉量は低値を示すとともに健康度自己評価, 定期的な運動習慣をもっている者の割合も低いという傾向である。しかし, 外出頻度が少ない者の割合は高値を示し, サルコペニアと判定された高齢者は活動量が少なく, 自分の健康に対する自信感を喪失している者が多いと推測できる。一方, 既往歴においては, 貧血症, 骨粗鬆症, 骨折歴は有意に高い割合を示しているが, 高血圧症, 脂質異常症は正常群より低い割合を示していることから, サルコペニア高齢者の場合, 骨粗鬆症に伴う骨折危険性が高いことが示唆されている(表3)。さらに, サルコペニア高齢者の歩行機能を調べるために, 5mの最大歩行速度を計測し, サルコペニア群と正常群を比較したところ, 図2に示した通りに, サルコペニア群は1.58 ± 0.34 m/sec, 正常群は1.71 ± 0.36 m/secとして, サルコペニア群の歩行速度が有意に低いことが確認されている<sup>6)</sup>。

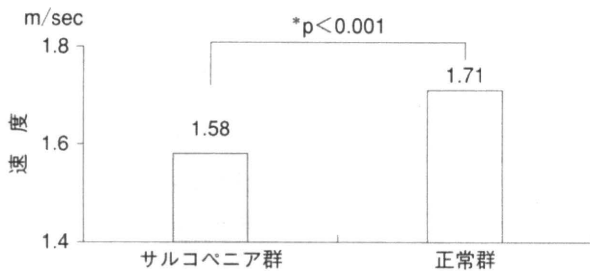
### サルコペニアと関連する要因

老化に伴う筋骨格筋量減少の原因としては, 加齢, IGF-1の分泌減少, 慢性疾患, アンドロゲン・エストロゲン分泌の減少, 炎症性サイトカインの増加, 身体活

表3 サルコペニア群と正常群の調査項目の比較

項目	サルコペニア群	正常群	p値
年齢(歳)	79.49±2.93	78.51±2.77	<0.001
下腿三頭筋周囲(cm)	30.17±2.03	33.92±2.60	<0.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	18.98±2.01	23.74±2.84	<0.001
筋肉量(kg)	26.92±2.61	31.73±3.16	<0.001
健康度自己評価, 健康(%)	75.7	85.8	<0.001
外出頻度, 少ない(%)	4.6	2.5	0.051
運動習慣, 有(%)	27.3	33.5	0.039
既往歴, 有(%)			
高血圧	51.0	58.0	0.029
高脂血症	32.2	40.5	0.009
貧血症	4.6	2.2	0.022
骨粗鬆症	38.2	30.7	0.014
骨折	28.6	22.9	0.038

(文献6より引用)

図2 サルコペニア判定者と通常者の最大歩行速度の比較  
(文献6より引用)

動量の減少, 栄養摂取量の不足が指摘されているが, そのメカニズムは未だ完全には解明されていない。しかし, これらの要因が複合的に作用した結果, 筋タンパク質の分解量が合成量を上回ることによって, 骨格筋量は徐々に減少するのである。しかし, 骨格筋タンパク質合成を促進することができれば, 筋量の減少を抑制し, 有効なサルコペニア対策として考えられる。

高齢者においても, レジスタンス運動によって, 筋肉量や筋力の増大効果が確認されている<sup>7)</sup>。さらに, 必須アミノ酸の投与によって骨格筋タンパク質の合成促進も認められている<sup>8)</sup>ことから, 運動と必須アミノ酸補充は有効なサルコペニア対策として注目されている。

### ●●●サルコペニア改善のための運動, ●●●アミノ酸補充の効果

地域在住サルコペニア高齢者の筋力向上や歩行機能の改善には, どのような取り組みが有効であるかに対する答えを得るために行った介入について, 簡単に紹

介する。

介入効果を確実に得るためには, サルコペニアと関連する様々な要因の中で, 可変因子を見出すことが必要である。筆者は, サルコペニアには不活動と筋タンパク質合成能力の低下が密接に関わっているとの先行研究に着目し, 不活動を解消するための運動指導, 筋タンパク質の合成を促進するための必須アミノ酸補充の効果について調べている。

介入効果を客観的に検証するために, 介入参加希望者をRCTにより運動群と栄養群に分け, 運動群には週2回, 1回当たり60分間の筋力強化と歩行機能の改善を目的とした包括的運動指導を, 栄養群にはロイシン高配合のアミノ酸3gを1日2回補充する指導を, 3カ月間実施した。介入前後における身体組成, 体力, 老年症候群の改善の度合いを検討した。その結果, LBMは運動群で2.4%, 栄養群で4.6%の有意な向上が, 歩行速度は, 運動群で18.6%, 栄養群で10.3%の顕著な向上が確認され(図3), 地域在住サルコペニア高齢者の身体組成や体力を改善するためには, 運動指導のみならずアミノ酸補充も有効であることが示唆されている。しかし, サルコペニア高齢者に多く観察される尿失禁は, 運動群で38.9%から19.4%( $P=0.021$ )と有意に改善されたが, 栄養群では有意な改善が認められてない。以上のことから, サルコペニア高齢者のLBMあるいは体力の改善を目的とした場合には, 運動指導のみならず栄養補充も有効な手法であることが確認されたが, サルコペニア高齢者に有症率の高い老年症候群の改善には, 運動介入の効果が優れる可能性が示唆されている。

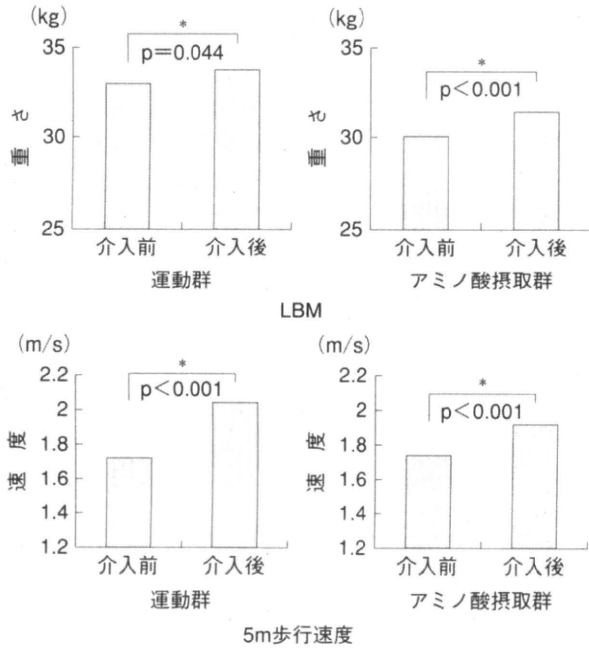


図3 3カ月間の運動、アミノ酸摂取の介入がLBMおよび歩行速度に及ぼす影響

(文献9より引用)

骨格筋量の減少や筋力の衰えと定義されるサルコペニアの改善に効果的な取り組みは、ロコモの改善にも応用できると考えられる。なぜならば、筋力の低下はロコモティブシンドローム出現と強く関わっているからである。

### ●●●おわりに

骨格筋量の減少に伴う筋力の衰えを意味するサルコペニアは後期高齢者において有症率が上昇し、身体機能の障害や死亡と強く関連していることが指摘されている。サルコペニアと関連する要因は様々で複雑であ

るが、不活動や栄養など可変要因の改善に焦点を当てた改善策の効果を検討したところ、骨格筋量の増加、体力の向上には、運動指導、栄養指導ともに有効であった。しかし、サルコペニア高齢者に多くみられる老年症候群の解消には、運動指導がより有効であることを検証した。

### ●●●文献

- 1) Forbes GB: The adult decline in lean body mass. Hum Biol 1976; 48: 161-173.
- 2) Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, et al: Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. J Appl Physiol 2000; 89: 81-88.
- 3) Rosenberg IH: Summary comments. Am J Clin Nutr 1989; 50: 1231-1233.
- 4) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol 1998; 147: 755-763.
- 5) Rantanen T, Guralnik JM, Ferrucci L, et al: Coimpairments as predictors of severe walking disability in older women. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 21-27.
- 6) 金 憲経, 吉田英世: 高齢者におけるサルコペニア発生の現状と関連要因. Geriatr Med 2010; 48: 191-195.
- 7) Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al: Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. N Engl J Med 1994; 330: 1769-1775.
- 8) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, et al: 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 2006; 291: E381-E387.
- 9) 金 憲経, 齋藤京子, 吉田英世ほか: 地域在住高齢者におけるサルコペニア改善のための運動、アミノ酸補充の効果. アミノ酸研究 2010; 4: 55-57.

## The Relationship between Sarcopenia and Locomotive Syndrome in Elderly People

Hunkyung Kim\*

\*Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

The prevalence of sarcopenia, which is the loss of skeletal muscle mass and muscle strength, has increased among the elderly and it has been indicated that sarcopenia is strongly related to functional disability, falls, morbidity, and mortality. Locomotive syndrome is a musculoskeletal disorder which decreases mobility and increases the risk of admission to long-term care. Physical activity

is the result of the combination of structures and organs such as bones, muscles, joints and nerves functioning together, and smooth movement is difficult when one of these structures disorder. Here we have assumed that the potentially preventable factor relating locomotion and sarcopenia is the decrease in muscle strength, and we have also described effective interventions to improve walking ability.

Although there are many complex factors related to locomotion and sarcopenia, but we have focused on the examination of reversible factors such as inactivity and nutrition. As a result, guidance and direction in both exercise and nutrition supplementation were effective in increasing skeletal muscle mass and muscle strength. However, exercise was more effective in reducing geriatric syndrome such as urinarg incontinence often seen in sarcopenic older adults.