

C. 研究結果

単相関による解析にて、SMIは年齢と有意な負の相関 ($\beta = -0.25$, $P < 0.01$) が、またBMI ($\beta = 0.79$, $P < 0.01$) と正の有意な相関が認められた。

リスク数を目的変数とした重回帰分析では、BMI調整後、四肢骨格筋量とは有意な負の相関 ($\beta = -0.26$, $P = 0.04$)、VFAとは有意な正の相関 ($\beta = 0.37$, $P = 0.01$) がそれぞれ独立して認められた。

D. 考察

本研究において、我々は、比較的健康な高齢女性において、重回帰分析を行い、BMIの調整後、VFAはリスク数との有意な正の相関が、骨格筋量はリスク数との有意な負の相関がそれぞれ独立して認められた。このことから、骨格筋量低下も隠れたメタボリックシンドロームのリスク要因であり、高齢者のメタボリックシンドロームには内臓脂肪以外にも骨格筋量が重要な因子となっていることが示唆された。

今回の研究における問題点として、対象が女性のみであり、男性において検討していない点あげられる。これは、DXAをおこなった理由がもともと健康診断における骨密度の評価のためであり、対象が女性だけであったためである。今後、高齢男性においても検討をすすめる予定である。さらに、骨格筋量は評価しているが、筋力や身体機能については評価していない点あげられる。高齢者では、骨格筋組織が脂肪化している可能性もあり、DXAでもとめる四肢骨格筋量は必ずしも正確な筋線維の量(除脂肪)を反映していない可能性がある。握力や通常歩行速度などのほうが、より鋭

敏に代謝障害と関連する可能性もある。

E. 結論

高齢女性における骨格筋量減少は、内臓脂肪とは独立してリスク数を増加と関連していた。高齢者のメタボリックシンドロームの発症および進展には、筋量の減少が関係していることが示唆された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Association of polypharmacy with fall risk among geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int.* 11: 438-444, 2011.
- 2) Takemura A, Iijima K, Ota H, Son BK, Ito Y, Ogawa S, Eto M, Akishita M, Ouchi Y. Sirtuin 1 retards hyperphosphatemia-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31: 2054-2062, 2011.
- 3) Yamaguchi Y, Hibi S, Ishii M, Hanaoka Y, Kage H, Yamamoto H, Yamauchi Y, Eto M, Nagase T, Ouchi Y. Pulmonary features associated with being underweight in older men. *J Am Geriatr Soc.* 59: 1558-60, 2011.

2. 学会発表

- 1) Eto M: Appropriate decision-making in geriatric medicine: balancing effectiveness and safety in antithrombotic therapy for old patients. *International Association of Gerontology and Geriatrics Meeting 2011*, 2011.10.26, Melbourne, Australia.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究協力者

東京大学大学院医学系研究科 秋下雅弘

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

サルコペニアのバイオマーカーの開発と実用化

研究分担者 重本和宏

財団法人東京都高齢者研究・福祉振興財団 東京都老人総合研究所 研究部長

研究要旨

超高齢社会を迎えた我が国において、サルコペニア（加齢性筋肉減少症）は介護予防対策において重要かつ急務の課題である。有効な介護予防を達成するために、サルコペニアのメカニズムを解明して、科学的根拠に基づく診断・予防・治療法の開発が求められている。本研究では、筋と運動神経細胞（中枢神経）の相互作用に着目して、筋力と筋量とは全く別の次元の計測可能なパラメータの発見と、それを利用してサルコペニアの新しい診断・予防・治療法の開発の開発を目的としている。前年度には、抗 MuSK（Muscle-specific kinase）抗体で発症する重症筋無力症の動物モデルを使って筋と運動神経の相互維持作用の破綻で発症する筋萎縮のメカニズムを明らかにした。高齢者および老化マウスにおいても、このモデルマウスで観察されたシナプス形態の変化（シナプス襞の減少、運動神経終末の sprouting）があることから、MuSK の支配下にある重要な維持機構（おそらく複数）がサルコペニアの成因と強く関係していると予想している。本年度は、そのモデルマウスと電気生理学的手法を使って、シナプス伝導を顕著に改善することでモデルマウスに対して有効な薬物を見だし、さらに高齢者のリハビリテーションの促進補助薬（アジュバント治療）の可能性を提唱したので報告する。

A. 研究目的

1. 筋と運動神経の相互維持メカニズム解明

我々は、サルコペニアの主要な原因として「筋と運動神経の相互維持メカニズム」において、神経筋シナプスの筋側(後膜)に発現するリセプター型タイロシンキナーゼである MuSK の機能が重要な役割を果たすことを、抗 MuSK 抗体で発症する重症筋無力症の疾患モデルマウスを開発して証明した^{1,2)}。モデルマウスの神経筋シナプスの形態を共焦点顕微鏡で調べたところ、運動神経終末の縮小と AChR 凝集の顕著な減少が観察された。運動神経終末の sprouting も顕著であり、老化動物のシナプスでも同様に運動神経終末の sprouting が顕著に観察される。以上の結果から MuSK の支配下にある重要な維持機構(おそらく複数)がサルコペニアの成因と強く関係していると予想している³⁾。

このモデルマウスのシナプスにおいて、形態異常だけでなく伝導障害があることを電気生理学的手法で示した。そこでこのモデルマウスを使い伝導障害を改善する薬物を同定することができれば、抗 MuSK 抗体重症筋無力症だけでなく、サルコペニアの治療にも有効であると考え、シナプスの神経終末からアセチルコリン (ACh) 放出を賦活することが知られている 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) の効果を解析した⁴⁾。

B. 研究方法

1. リコンビナント蛋白の作成と免疫

補体欠損マウス (A/WySnJ) を米国ジャクソン研究所から入手して、精製した MuSK 蛋白を 8 週齢

のメスに免疫して、抗 MuSK 抗体によって発症する動物モデルを作成した¹⁾³⁾。抗原はラットの筋細胞 mRNA から細胞外ドメインの cDNA を PCR で増幅し発現ベクター内で His-tag と付加して、293T 細胞にトランスフェクションしてコンビナント蛋白を発現作成した。リコンビナント蛋白は His-tag 結合レジンで精製した。リコンビナント蛋白を、補体欠損マウス一匹あたり 20 µg をアジュバントと一緒に 2 週間おきに免疫して、体重変化を経時的に記録することで発症経過をモニターした。対照群として PBS とアジュバントを同様に免系して実験を行った。動物実験計画は実験施設(東京都健康長寿医療センター研究所)で承認された方法に従って行った。

2. *In vivo, ex vivo* 電気生理学的解析

(1) 筋電図測定

発症したマウスとコントロールマウスから筋電図を測定するために、麻酔(トリブromoエタノール)を腹腔に投与して行った¹⁾³⁾。刺激電極を座骨神経(retroauricular branch)の近傍の筋に刺入して、3Hz の反復電気刺激を加え腓腹筋(gastrocnemius muscle)中央部に刺入した記録電極から PowerLab 4/26 を使い筋電図を測定して記録した。

(2) 微量電極法による膜電位の測定

麻酔したマウスから、左横膈膜神経を含む半側の横膈膜を摘出して、タイロッド溶液のチャンバー内にて簡便型ガラス管微小電極法による膜電位を測定した。まず静止膜電位(RMP)と微小終

板電位 (MEPPs) を測定後、骨格筋特異的 Na チャネル阻害剤である μ -conotoxin GIIIB (1 mM) を作用させ、動きを止めた状態で電気神経刺激による終板電位 (EPPs) を測定した。各電位は、RMP による補正と、non-linear summation の補正を行った後に、直接法による Quantal content (QC) を算出した。

(3) 3, 4-DAP の効果判定

① MuSK 蛋白を免疫して発症したマウスに、3, 4-DAP (PBS 溶液) を 8mg/kg になるように腹腔へ注射した。体重 20g のマウスに対して 1.6mg/ml (PBS 溶液) の 3, 4-DAP を 100ml 腹腔へ注射した。注射 20 分後に筋電図測定は前述と同じ方法で行った。

② サンプルを含むタイロート溶液に、3, 4-DAP を 100 μ M になるように加え、20 分後に前述の微小電極法で RMP, MEPPs, EPPs を測定して QC を算出した。

3. 結果の統計解析

正常コントロールと発症マウス間のグループ解析は unpaired t-test、Mann-Whitney U-test を使った。3, 4-DAP 投与による筋電図の解析には paired t-test を用いた。ガラス微笑電極法には one-way ANOVAs を用いた。統計的な有意を $P < 0.005$ と設定した。

C. 研究結果

1. 3, 4-DAP は神経筋シナプス伝導を顕著に改善する。

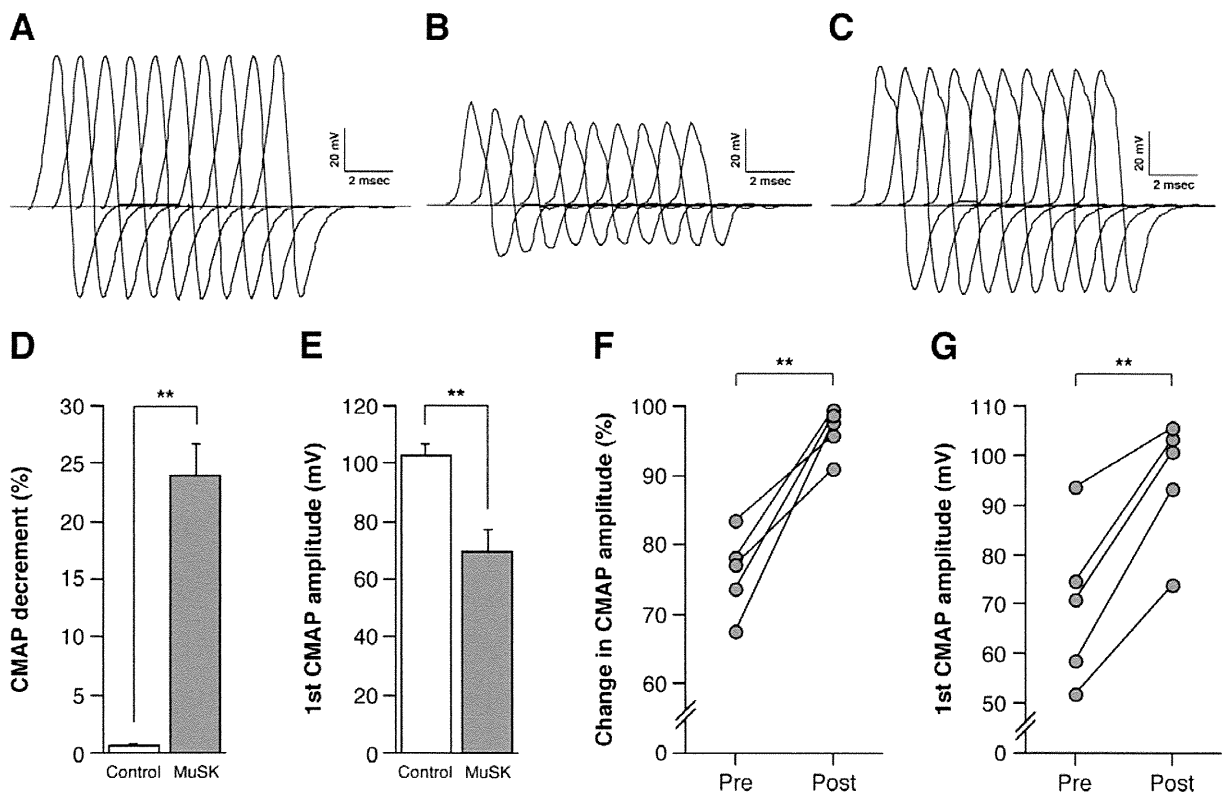


Figure 1.

補体欠損マウスに、MuSK 蛋白の2回目の免疫後に全てのマウスが、筋力低下と筋萎縮を発症した¹⁾³⁾。これらのマウスは100%の確率で同調して重篤な症状を示すだけでなく、神経筋シナプスの形態異常を示すことを2012年に当該課題の成果として論文発表した¹⁾。正常マウスでは座骨神経を3Hzで刺激して得られた筋電図で、compound muscle action potential (CMAP)の波形パターンにおいて漸減反応は全く観察されない(図1A, D) ($0.26 \pm 0.14\%$; range 0-0.76%)。一方、抗 MuSK 抗体で発症したマウスでは異常の基準値10%以上の典型的な漸減反応がおきる ($24.0 \pm 2.62\%$; range 16.6-32.4%) (図1B, F)。ところで、発症したマウスに3,4-DAPを腹腔投与すると、漸減反応を示していた CMAP が顕著に改善される(図1C と F) ($3.45 \pm 1.51\%$; range 0.6-8.9%)。さらに、発症したマウスで一番目の CMAP が 12mV から最大 34.7mV ($25.4 \pm 3.93 \text{ mV}$; 図1G)、正常マウスにおいても ($15.3 \pm 3.45 \text{ mV}$) 上昇することを明らかにした³⁾。

1. 3,4-DAP はプレシナプス機能を賦活する。

3,4-DAP の作用機序を明らかにするために、ガラス微小電極法によりマウスの横隔膜の膜電位を測定した。発症したマウスでは微小終板電位 (MEPPs) と終板電位 (EPPs) および Quantal content (QC) の有意な低下が測定された (表1)。MEPPs の低下はシナプス後膜に伝導障害が存在することを示す。QC の低下は、プレシナプスからの ACh の放出も障害されていることを示す。次に、3,4-DAP を発症したマウスから摘出した横

隔膜に対して投与すると、EPPs は136%、面積では259%も増強することがわかった (図2, 表1)。さらに、QC の平均値は3,4-DAP の処理後に141%増強することも明らかとなった(表1)。また、正常コントロールにおいても増強作用があることがわかった。以上の結果から、3,4-DAP は発症したマウスにおいて、プレシナプスの機能を賦活することで、CMAP の漸減反応を改善し、さらに CMAP を増強することがわかった。さらに、正常コントロールマウスの MEPPs も増強することから(36%)、3,4-DAP はポストシナプスの機能も亢進する可能性を見いだした。

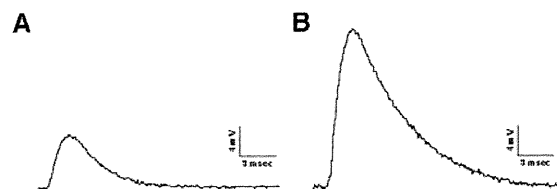


Figure 2.

D. 考察

我々は、サルコペニアのメカニズムに基づく新しい診断・予防・治療法の開発を目的として本課題を推進している。健康な若年者において運動神経終末を含む筋は、修復力が強く筋萎縮に対して抵抗性である。そして、神経筋シナプスの筋側に限局して発現している MuSK が筋と運動神経終末を含むシナプスの機能維持に重要な役割を果たしており、その機構が破綻すると筋力低下・萎縮を誘導することを、疾患モデルマウスを開発して昨年度報告して、2012年に当該課題の成果として論文発表することができた²⁾。このモデルマウスは、神経筋シナプスの機能を

Table 1
Effect of 3,4-DAP on synaptic event parameters in control and MuSK-injected diaphragms.

		No. of NMJs (no. of mice)	MEPP amplitude (mV)	EPP amplitude (mV)	EPP area (mV × ms)	Quantal content
Control	Before 3,4-DAP	52 (5)	0.91 ± 0.05	25.5 ± 1.22	139.5 ± 7.72	41.5 ± 1.85
	After 3,4-DAP	69 (5)	1.08 ± 0.04	38.9 ± 1.23	436.7 ± 17.7	70.5 ± 3.03
MuSK-MG	Before 3,4-DAP	35 (4)	0.47 ± 0.03	11.4 ± 1.47	49.7 ± 5.73	30.1 ± 2.83
	After 3,4-DAP	54 (4)	0.64 ± 0.04	26.9 ± 1.73	178.7 ± 0.16	72.4 ± 4.30
*P, Control before 3,4-DAP vs. MuSK-MG before 3,4-DAP			<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.001
**P, Control before 3,4-DAP vs. Control after 3,4-DAP			<0.01	<0.0001	<0.0001	<0.0001
**P, MuSK-MG before 3,4-DAP vs. MuSK-MG after 3,4-DAP			<0.01	<0.0001	<0.0001	<0.0001

亢進する薬物の探索に有用であることから、我々は 3, 4-DAP を有効な治療薬の候補として、その有効性と機序を本年度に解析を行った。3, 4-DAP はカリウムチャンネル阻害剤として分類されプレシナプスの機能を亢進すると考えられてきたが、それに加えてポストシナプスに対しても未知の機能があることを我々は示した。

3, 4-DAP は欧米では別疾患 (Lambert-Eaton 症候群) に対して 2 年程前に認可されているが、我が国では未認可である。我々は、難治性の症例の頻度が高い抗 MuSK 抗体重症筋無力症に対し、3, 4-DAP が有効でありその科学的根拠を世界で初めて示した。今後、少なくとも欧米ではその臨床研究が進められると予想される。一方で、我々は今回の結果から、3, 4-DAP が高齢者のリハビリテーションの促進補助薬 (アジュバント治療) としての可能性を見いだした。

ところで我々は、MuSK の機能が単純に減弱することでサルコペニアが発症するとは考えていない。その根拠は、抗 MuSK 抗体重症筋無力症のモデルマウスと全く同じ病態が高齢者や老化動物で観察されるわけではない。例えば、MG の特徴である筋電図 (漸減反応) はサルコペニアでは計測されない。しかしシナプス形態の変化 (シナプス襲の減少、運動神経終末の sprouting) はサルコペニアでも観察される。さらに高齢マウス (生後 25 ヶ月以上) の神経筋シナプスの機能が低下していることを、電気生理学的解析で観察している。従って MuSK の支配下にある重要な維持

機構 (おそらく複数) がサルコペニアの成因と強く関係していると予想している。

サルコペニアは多様な原因により筋萎縮へ収束する病態の大きな集合群であり、まだ単一の概念として捉えているだけであるが、高齢者が何らかの疾患で、運動障害を回復するためにリハビリを行って改善される群とされない群に分かれることが経験的にわかっているが、その診断・予防法は全く確立されていないのが現状である。そのような背景において、高齢者のリハビリテーションの促進補助薬 (アジュバント治療) という発想はこれまで無かった。これは、いわば微少な生体内の神経筋シナプスを標的としたリハビリという新しい考え方である。欧米においては 3, 4-DAP が LEMS に対する治療薬として認可されていることから、他疾患への適応は新薬の開発に比べハードルはかなり低い。今後、我々は老化マウスを使って 3, 4-DAP がサルコペニアの予防・治療に有効であるかどうか検討を行う必要がある。

E. 結論

我々の結果は、3, 4-DAP が抗 MuSK 抗体重症筋無力症に顕著に有効であるだけでなく、高齢者のリハビリテーションの促進補助薬 (アジュバント治療) 高齢リハビリ患者に対して、リハビリ効果を高めることでサルコペニア予防薬の可能性を示した。3, 4-DAP は欧米で既に認可されていることから、有効な場合は認可に向けてのハ

ードルは低い。今後我々は、老化マウスを使いサルコペニアの予防に有効かどうか検討を行う。

文献

- 1) Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, et al. Antibodies against muscle-specific kinase impair both presynaptic and postsynaptic functions in a murine model of myasthenia gravis. *Am J Pathol* 180: 798-810, 2012.
- 2) Mori S, Yamada S, Kubo S, et al. Divalent and monovalent autoantibodies cause dysfunction of MuSK by distinct mechanisms in a rabbit model of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2012.
- 3) Mori S, Kishi M, Kubo S, et al. 3,4-Diaminopyridine improves neuromuscular transmission in a MuSK antibody-induced mouse model of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol In Press*. 2012.
- 4) Wu Z, Z, Li D, P, Chen S, R, et al. Aminopyridines potentiate synaptic and neuromuscular transmission by targeting the voltage-activated calcium channel beta subunit. *J Biol Chem* 284: 36453-61, 2009.
- Konishi T, Nishino Y, Miyazawa A, Maruyama N, Shigemoto K. Antibodies against muscle-specific kinase impair both presynaptic and postsynaptic functions in a murine model of myasthenia gravis. *Am J Pathol* 180: 798-810, 2012.
- 2) Mori S, Yamada S, Kubo S, Chen J, Matsuda S, Shudou M, Maruyama N, Shigemoto K. Divalent and monovalent autoantibodies cause dysfunction of MuSK by distinct mechanisms in a rabbit model of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*, in press 2012.
- 3) Mori S, Kishi M, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Konishi T, Maruyama N, Shigemoto K. 3,4-diaminopyridine improves neuromuscular transmission in a MuSK antibodies-induced mouse model of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*, in press 2012.
- 4) 重本和宏, 森秀一, 宮崎剛, 久保幸穂. 運動神経細胞とサルコペニア. *新興医学出版社 Modern Physician* 31: p1308-p1311, 2011.
- 5) 重本和宏, 森秀一, 宮崎剛, 久保幸穂. サルコペニアの発症機構. *神経内科* 75(6): 584-588, 2011.

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Hotta H, Desaki J, Kishi M,

2. 学会発表

- 1) 森秀一, 重本和宏. MuSK と Dok-7 の相互作用は神経筋シナプスの維持に重要である. 第66回日本体力医学会大会, 2011, 9/17 下関.
- 2) 重本和宏. サルコペニアのメカニズム解明に向けて. 第33回日本基礎老化学会シンポ

ジウム. 2011. 10. 8-9. 野田.

- 3) Mori S, Kubo S, Yamada S, Miyazaki T, Shigemoto K. Distinct mechanisms between divalent and monovalent MuSK antibodies involved with dysfunction of MuSK leading to myasthenia gravis. Society for Neuroscience 2011, 2011, 11/15 Washington, D. C.
- 4) Shigemoto K. : A new synchronized model of myasthenia gravis caused by anti-MuSK antibodies. *International Conference on Nervous System Autoimmunity*. Bangalore, India January 27-30, 2012. (招待講演)
- 5) Miyazaki T, Mori S, Shigemoto K, Larsson N, Nakashima T, Takayanagi H, Tanaka S: Maintenance of mitochondrial DNA copy number is essential for osteoclast survival and bone resorption. 1st Bio-Rheumatology International Congress Tokyo 8th GARN meeting Tokyo. 2011. 11. 14-16. Maihama.

H. 知的財産権・財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

地域在住サルコペニア高齢者を対象とした運動・栄養補充効果に関する研究

研究分担者 金 憲経 東京都健康長寿医療センター研究所研究副部長
鈴木隆雄 国立長寿医療研究センター 研究所長

研究要旨

地域在住75歳以上の後期サルコペニア高齢者の体力や身体組成の改善に及ぼす運動、栄養補充の効果を検証するために、介入参加者155名をRCTにより運動+栄養群38名、運動群39名、栄養群39名、健康教育群39名の4群に分け、運動群には週2回、1回当たり60分の筋力強化運動を、栄養群はロイシン42.0%含有の必須アミノ酸3gを1日2回（一日総補充量6g）補充する指導を3か月間行った。その結果、運動あるいは栄養補充による単独介入は不十分であり、「運動+栄養補充」の複合的介入が有効であることが明らかになった。

A. 研究目的

地域在住サルコペニア高齢者を対象に3か月間行った運動、栄養補充が体力や体組成の変化に及ぼす影響を検討する。

B. 研究方法

地域在住75歳以上の高齢者1,377名を調査し、筋肉量の減少、筋力低下、BMI減少、歩行機能の低下者をサルコペニアと操作的に定義し、該当者304名（22.1%）を選定した。304名を対象にサルコペニア改善教室参加者を募集したところ、155名が参加を希望し、149名が不参加であった。参加希望者155名をRCTにより、運動+栄養群38名、運動群39名、栄養群39名、健康教育群39名の4群に分けた。運動群には週2回、1回当たり60分の筋力強化運動を3か月間指導した。栄養群にはロイシン42.0%含有の必須アミノ酸3gを1日2回（一日総補充量6g）補充する指導を3か月間行った。

（倫理面への配慮）

本研究のプロトコルは東京都健康長寿医療センター倫理委員会の承諾を得た。また、介入参加者にはプログラムの内容、指導期間、指導効果などについて詳細に説明し、介入参加有無を自ら選択するように指導すると共に自筆の承諾書を得た上で実施した。

C. 研究結果

4群間の初期値を比較した。年齢、身長、体重、BMI、筋肉量、骨格筋量、歩行速度、膝伸展力、運動習慣、尿失禁、骨粗鬆症既往、糖尿病既往等々全項目で有意差はなかった。

3か月間の変化を群間で比較した。足の筋肉量($F=4.253$, $P=0.007$)、通常歩行速度($F=4.213$, $P=0.007$)、最大歩行速度($F=9.374$, $P<0.001$)、膝伸展力($F=3.558$, $P=0.020$)で有意差が見られ、運動+アミノ酸補充群の変化が有意に大であった。介入前後における足の筋肉変化量は、運動群と運動+アミノ酸補充群で、通常歩行速度の変化量は、アミノ酸補充群、運動群、運動+アミノ酸補充群で、膝伸展力の変化量は運動+アミノ酸補充群で有意な変化を示した。一方、「足の筋肉量+膝伸展力」の変化は「運動+アミノ酸補充群」でOR=4.89 (95% CI=1.89-11.27)、「足の筋肉量+通常歩行速度」の変化は「運動+アミノ酸補充群」でOR=4.11 (95% CI=1.33-13.68)で有意に高かった。

D. 考察

サルコペニアは筋肉量の減少を意味する概念であるが、最近の研究では筋肉量の減少のみならず筋肉量の減少に伴う筋力あるいは歩行機能の低下を意味する概念として採用されている。本研究でも、筋肉量あるいはBMIの減少に伴う筋力（膝伸展力）あるいは歩行機能（通常歩行速度）の低下をサルコペニアと操作的に定義し、運動、栄養補充がサルコ

ペニアの改善に及ぼす影響について検討した。多くの研究で筋力強化運動 (progressive resistance training) は高齢者の筋力向上のみならず筋肉量の上昇に有効であることが指摘されている。本研究でも運動指導によって、足の筋肉量、歩行速度の改善が観察されたが下肢筋力の有意な増加は見られなかった。一方、筋肉筋量減少原因の一つは、筋タンパク質の分解量が合成量を上回る状態が長期間持続することに起因することが指摘されている。骨格筋量の減少を抑制するためには筋タンパク質の合成を促進するか分解を抑制することが有効と考えられる。その手法として、ロイシン高配合の必須アミノ酸補充が有効であることが多く提案されている。本研究で検討したアミノ酸補充の効果は、通常歩行速度の有意な増加効果は検証されたが、筋肉量あるいは筋力の改善効果は見られなかった。以上の結果を踏まえると地域在住サルコペニア高齢者の体力や身体組成の改善には運動あるいは栄養補充の単独介入によっては改善が不十分であることが示唆された。しかし、運動とアミノ酸補充の複合的介入によって筋肉量の増加、歩行速度の改善、膝伸展力の上昇効果が観察されたことは、都市部在住75歳以上の後期サルコペニア高齢者の体力や身体組成の改善のためには運動と栄養補充の複合的介入が有効であることを意味すると推察される。

E. 結論

地域在住後期サルコペニア高齢者の体力や身体組成の改善のためには、運動あるいは栄養補充による単独介入は不十分であり、運動+栄養補充の複合的介入が有効であることが証明された。

F. 健康危険情報 総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kim H, Yoshida H, Suzuki T: The effects of multidimensional exercise treatment on community-dwelling elderly Japanese women with stress, urge, and mixed urinary incontinence: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 48:

1165-1172, 2011.

- 2) Kim H, Yoshida H, Suzuki T: Effects of exercise treatment with or without heat and steam generating sheet on urine loss in community-dwelling Japanese elderly women with urinary incontinence. *Geriatr Gerontol Int* 11: 452-459, 2011.
 - 3) 桜井良太、藤原佳典、金憲経、齋藤京子、安永正史、野中久美子、小林和成、小川貴志子、吉田裕人、田中千晶、内田勇人、鈴木克彦、渡辺修一郎、新開省二: 温泉施設を用いた複合的介入プログラムの有効性に関する研究—無作為化比較試験による検討—。日本老年医学会雑誌 48: 352-360, 2011.
 - 4) Shimada H, Suzukawa M, Ishizaki T, Kobayashi K, Kim H, Suzuki T: Relationship between subjective fall risk assessment and falls and fall-related fractures in frail elderly people. *BMC Geriatrics* 11: 40-48, 2011.
 - 5) Kim H, 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.
 - 6) Ogawa K, Kim H, Shimizu T, Abe S, Shiga Y, Calderwood SK: Plasma heat shock protein 72 as a biomarker of sarcopenia in elderly people. *Cell Stress Chaperones* DOI 10.1007/s12192-011-0310-6 In Press, 2012.
2. 学会発表
- 1) 渡辺修一郎、兔澤恵子、藤原佳典、安永正史、桜井良太、齋藤京子、金美芝、金憲経、新開省二、田中千明晶：3カ月運動訓練が運動及び入浴前の血圧変動に及ぼす影響。第53回日本老年医学会学術。東京。6月15-17日，2011.
 - 2) 金憲経、吉田英世、吉田祐子、齋藤京子、小林成実、平野造彦、島田裕之、鈴木隆雄：地域在住高齢者における膝痛の実態及び生活機能との関連性について。第53回日本老年医学会学術。東京。6月15-17日，2011.

- 3) 金憲経：サルコペニア予防のための包括的介入。第 53 回日本老年医学会学術。東京。6 月 15-17 日，2011。
- 4) Kim H, Yoshida H, Yoshida Y, Saito K, Kojima N, Kim M, Hirano H, and Suzuki T: Prevalence and factors associated with urinary incontinence in community-dwelling elderly Japanese men. Annual Meeting of the International Continence Society, Glasgow, UK, August 29-September 2, 2011.
- 5) 齋藤京子、藤原佳典、桜井良太、金憲経、他 10 人：温泉施設を活用した複合的介入プログラム"すぷりんぐ"(1)－メタボ予防効果の検証－。第 70 回日本公衆衛生学会。秋田。10 月 19-21 日，2011。
- 6) 桜井良太、藤原佳典、金憲経、齋藤京子、他 11 人：温泉施設を活用した複合的介入プログラム"すぷりんぐ"(2)－介護予防効果の検証－。第 70 回日本公衆衛生学会。秋田。10 月 19-21 日，2011。
- 7) 深谷太郎、藤原佳典、金憲経、齋藤京子、他 11 人：温泉施設を活用した複合的介入プログラム「すぷりんぐ」－介入終了一年後の状況－。第 70 回日本公衆衛生学会。秋田。10 月 19-21 日，2011。
- 8) 金憲経、小島成実、齋藤京子、吉田祐子、吉田英世、平野浩彦、金美芝、山城由華吏、須藤元喜、鈴木隆雄：地域在住膝痛高齢者を対象とした運動介入の効果検証（1）－体力変化介入の効果検証（1）－体力変化。第 70 回日本公衆衛生学会。秋田。10 月 19-21 日，2011。
- 9) 小島成実、金憲経、山城由華吏、須藤元喜、吉田英世、吉田祐子、金美芝、齋藤京子、平野浩彦、鈴木隆雄：運動介入が地域在住膝痛高齢者の QOL に及ぼす効果（2）－SF-36 を用いた評価－。第 70 回日本公衆衛生学会。秋田。10 月 19-21 日，2011。
- 10) 須藤元喜、山城由華吏、小島成実、金憲経：地域在住膝痛高齢者を対象とした運動介入の効果検証（3）－歩行解析を中心に－。第 70 回日本公衆衛生学会。秋田。10 月 19-21 日，2011。
- 11) 金憲経：サルコペニアとロコモティブシンドローム。第 48 回日本リハビリテーション医学会学術集会。千葉。11 月 2-3 日，2011。
- 12) 金憲経：サルコペニア予防のための包括的介入。第 18 回日本未病システム学会学術総会。名古屋。11 月 19-20 日，2011。
- 13) Kim H: Prevention strategy for sarcopenia: Effects of exercise and nutrition supplementation. The 3rd Asian International Seminar for Geriatrics and Gerontology. Seoul, Korea, January 14, 2012.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

施設高齢者におけるサルコペニアの実態と予防対策

研究分担者 島田 裕之 自立支援システム開発室 室長

研究要旨

地域在住高齢者 5,111 名を対象とした疫学調査を実施し、その結果を基に日本人高齢者におけるサルコペニアの有症率を算出し、手段的 ADL との関連性を検討した。EWGSOP で提唱されたアルゴリズムに従うと、地域在住高齢者におけるサルコペニアの有症率は 11.4% であった。この有症率は、握力と筋量のみによって判定するアルゴリズムの結果と完全に一致した。サルコペニアの有症率を性別あるいは年齢階級別に比較すると、とりわけ男性、高齢になるほどその有症率が高かった。また、サルコペニアは手段的 ADL の低下と有意な関連性を示すことが明らかとなった。

A. 研究目的

高齢期における生活障害の危険因子として、近年注目されているのがサルコペニアであり、その中核症状は骨格筋量あるいは筋力の低下である。このような骨格筋の器質的あるいは機能的変化は加齢に伴って加速し、基本的ならびに手段的日常生活活動（activities of daily living: ADL）の低下を引き起こすことが報告されている。日本は世界一の長寿大国であり、サルコペニアの問題は諸外国に比して重要となる。また、人種による体格の違いを考慮すると、欧米の研究結果をそのまま日本人に当てはめることは適当ではないと考えられる。

サルコペニアの研究は未だ緒についたばかりであり、サルコペニアの実態やその影響に関する知見は不足している。サルコペ

ニアの予防戦略を確立するためには、まず日本人高齢者におけるサルコペニアの実態を把握し、スクリーニング法を確立したうえで、ADL 障害に対する影響について検証する必要がある。本研究では日本人高齢者を対象とした大規模調査の結果から、地域在住高齢者におけるサルコペニアの実態を把握するとともに、サルコペニアの判定基準を検討した。また、サルコペニアと手段的 ADL との関連性を検討し、サルコペニアが日常生活機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

大府市に在住する 65 歳以上の高齢者にダイレクトメールを送付し、調査参加の意思を示した計 5,111 名に対して身体組成、筋

力、歩行機能の評価を行った。このうち、要介護認定（要支援 1～要介護 5）を受けていた 250 名を分析対象から除外し、最終的に計 4,590 名（男性：2,297 名、女性：2,293 名）のデータから、サルコペニアの有症率を算出した。サルコペニアの判定には、the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) で提唱されたアルゴリズムを用いた。なお、このアルゴリズムでは歩行速度 (0.8 m/s) 以外のカットオフ値が明記されていないため、筋量 (skeletal muscle index: SMI) と握力については Baumgartner et al. の報告を参考にして、日本人若年者の平均 SMI (18～40 歳) または平均握力 (20～39 歳) の 2 標準偏差以下を“筋量低下あり”あるいは“筋力低下あり”と判定した。日本人若年者の参照値は、真田ら (2010) の報告と新・日本人の体力標準値 2000 (東京都立大学体力標準値研究会編集、不昧堂出版) から算出した。また、サルコペニアを判定するもう 1 つの方法として、握力と筋量のみを用いた独自のアルゴリズムを作成し、EWGSOP のアルゴリズムによる判定結果と比較した。

身体組成は、多周波体組成計 (MC-980A、TANITA 社製) を用いて全身ならびに部位別の筋量と脂肪量を測定し、四肢筋量を身長²で補正した SMI (kg/m²) によって評価した。握力は、利き手で測定した最大値 (kg) を採用した。歩行速度は、前後に 2.0m の加速ならびに減速路を設けた全 7.5m の歩行路を通常速度で 5 回歩き、その際の平均速度 (m/s) を算出した。手段的

ADL は基本チェックリストの 3 項目 (公共交通機関の利用、日用品の買い物、預貯金の管理) を用いて評価し、このうち 1 項目以上で“いいえ (していない)”と回答した場合を“手段的 ADL の低下あり”と判定した。手段的 ADL 低下の有無を従属変数、サルコペニアの有無と潜在的な交絡因子 (年齢、性別、疾患の有無、視力・聴力障害、転倒恐怖感、職業、家族構成) を独立変数に投入した多重ロジスティック回帰分析を用いて、手段的 ADL の低下とサルコペニアの関連性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反審査の承認を得て実施した。

C. 研究結果

非サルコペニアとサルコペニア高齢者の身体特性を表 1 に示した。多重ロジスティック回帰分析の結果、サルコペニアの有無は交絡因子による調整後も手段的 ADL の低下と有意な関連性を認めた。非サルコペニアに対してサルコペニア高齢者は手段的 ADL 障害を有するオッズ比が 1.29 (95%信頼区間：1.02-1.64、 $p < 0.03$) となった。

EWGSOP が提唱するアルゴリズムに従うと、日本人高齢者におけるサルコペニアの有症率は 11.4% (521 名) であった (図 1)。一方、握力と筋量によって判定されたサルコペニアの有症率も 11.4% (512 名) で、両者の結果は完全に一致した (図 2)。EWGSOP のアルゴリズムで歩行速度が 0.8m/s 以下の高齢者 121 名中、筋量の低下

を認めてサルコペニアと判定されたのは32名(26%)であった。

次に、サルコペニアの有症率を性別に比較すると男性が15.0%(344名)、女性が7.7%(177名)で、男性の方が高い有症率を示した。また、サルコペニアの有症率を年齢階級別に算出すると、男女とも高齢であるほど有症率が高く、80歳以上におけるサルコペニア有症率は30.4%に達した(図3)。

D. 考察

欧米諸国で報告されているサルコペニアの有症率は、概ね10~30%である。例えば、Baumgartner et al. が実施した New Mexico Elderly survey の調査結果によれば、メキシコにおけるサルコペニアの有症率は男性が28.5%、女性が33.9%であったと報告されている。また、Janssen et al. が実施した Third National Health and Nutrition Examination Survey の調査結果によれば、アメリカにおけるサルコペニアの有症率は男性11.2%、女性9.4%であったと報告されている。同じく、アメリカ人を対象とした Iannuzzi-Sucich et al. の報告では男性26.8%、女性22.6%であった。アジアにおけるサルコペニアの有症率については Lau et al. の報告があるが、香港における中国人高齢者のサルコペニア有症率は男性12.3%、7.6%であった。また、Chien et al. の報告では、台湾におけるサルコペニア有症率が男性23.6%、女性18.6%であったとされている。

このように、世界各国で報告されているサルコペニアの有症率は調査によって異なる

が、アジアにおけるサルコペニアの有症率は欧米に比べやや低い傾向を示している。本研究では、EWGSOP が提唱するアルゴリズムと握力と筋量で判定するアルゴリズムの2つを用いてサルコペニアを判定したが、両者の有症率は完全に一致した。この結果は、サルコペニアの判定基準の中に歩行速度を含めること、あるいはその基準値の妥当性について再検討する必要があることを示唆している。

サルコペニアの有症率の性差については、研究によって結果が分かれるが、男性において高い有症率を認めるとした研究が多く、本研究においても同様の結果となった。しかし、高齢期における筋量の低下率は、女性より男性の方が大きく、若年者の平均値を基準にカットオフ値を設定すると、男性の方が女性よりサルコペニアと判定されやすくなる。そのため、成人を基準としたカットオフ値の設定が妥当であるかどうか、今後さらに検証する必要がある。

次に、サルコペニアと手段的ADLとの関連を検討した結果、交絡因子による調整後も両者間の有意な関連性は認められた。この結果は、先行研究の結果を支持している。Baumgartner et al. は、二重エネルギーX線吸収法(dual energy X-ray absorptiometry: DXA)で計測された筋量からSMIを算出し、若年者の-2標準偏差以下をサルコペニアと定義したうえで、手段的ADLとの関連性について検討している。これによると、男性では過去1年間の転倒経験、杖や歩行器の使用、バランス機能低下、手段的ADLの

低下、女性では手段的 ADL の低下のみがサルコペニアと関連を認めた。また、筋量測定に生体電気インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis: BIA) を用いた Janssen et al. の報告においても、ほぼ同様の結果が得られている。手段的 ADL は基本的 ADL より高次な生活機能として位置づけられており、手段的 ADL の低下は将来の基本的 ADL 障害、ひいては要介護状態を招く危険性がある。今回の結果は、サルコペニアが高齢期の生活障害を引き起こす危険因子の 1 つである可能性を示唆している。

一方で、手段的 ADL の低下がサルコペニアを引き起こす可能性も指摘されており、このような悪循環を断ち切ることがサルコペニアの予防戦略にとって極めて重要だと考える。今後は縦断的な観察研究、あるいは介入研究によって、サルコペニアの危険因子の同定ならびにその予防プログラムの開発や効果検証が求められる。

E. 結論

今回、地域在住高齢者 5,111 名を対象とした疫学調査を実施し、その結果を基に日本人高齢者におけるサルコペニアの有症率を算出し、手段的 ADL との関連性を検討した。EWGSOP で提唱されたアルゴリズムに従うと、地域在住高齢者におけるサルコペニアの有症率は 11.4%であった。この有症率は、握力と筋量のみによって判定するアルゴリズムの結果と完全に一致した。サルコペニアの有症率を性別あるいは年齢階級別に比較すると、とりわけ男性、高齢にな

るほどその有症率が高かった。また、サルコペニアは手段的 ADL の低下と有意な関連性を示すことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshida D, Shimada H, Harada A, Matsui Y, Sakai Y, Suzuki T. Estimation of appendicular muscle mass and fat mass by near infrared spectroscopy in older persons. *Geriatr Gerontol Int*. 2012 (ahead of print).

2. 学会発表

吉田大輔, 島田裕之, 牧迫飛雄馬, 土井剛彦, 鈴木隆雄. 近赤外線分光法 (NIRS) を用いた高齢者の四肢筋量ならびに脂肪量の推定. 第 1 回日本基礎理学療法学会学術集会, 宮崎, 2011.5.26.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 対象者の身体特性

Variables		Men		Women	
		Normal (n = 1,953)	Sarcopenia (n = 344)	Normal (n = 2,116)	Sarcopenia (n = 177)
Age	year	71.5 ± 5.0	75.1 ± 6.4	71.5 ± 5.2	75.5 ± 6.8
Height	cm	163.2 ± 5.9	161.2 ± 6.0	149.8 ± 5.5	148.2 ± 5.7
Weight	kg	64.7 ± 8.1	53.0 ± 5.9	52.7 ± 7.8	42.0 ± 5.1
BMI	kg/m ²	24.3 ± 2.6	20.4 ± 1.9	23.5 ± 3.2	19.1 ± 2.1
AMM	kg	21.0 ± 2.5	16.5 ± 1.7	14.1 ± 1.6	11.3 ± 1.1
FFM	kg	49.1 ± 4.6	41.2 ± 3.9	34.7 ± 3.0	30.1 ± 2.7
SMI	kg/m ²	7.88 ± 0.74	6.36 ± 0.44	6.28 ± 0.60	5.12 ± 0.28
Diagnosis	n (%)				
	Hypertension	981 (50.2%)	113 (32.8%)	932 (44.0%)	65 (36.7%)
	Diabetes Mellitus	311 (15.9%)	57 (16.6%)	231 (10.9%)	9 (5.1%)
	Stroke	134 (6.9%)	24 (7.0%)	74 (3.5%)	9 (5.1%)
	Heart disease	387 (19.8%)	49 (14.2%)	293 (13.9%)	26 (14.7%)
	Respiratory disease	235 (12.0%)	68 (19.8%)	176 (8.3%)	28 (15.8%)
	Cancer	213 (10.9%)	53 (15.4%)	173 (8.2%)	16 (9.0%)
	Osteoporosis	18 (0.9%)	12 (3.5%)	388 (18.4%)	56 (31.6%)
Gait speed	m/s	1.28 ± 0.21	1.21 ± 0.22	1.28 ± 0.22	1.15 ± 0.27
Grip strength	kg	33.9 ± 6.0	28.2 ± 4.7	21.4 ± 4.0	16.9 ± 2.6

BMI: body mass index, AMM: appendicular muscle mass, FFM: fat-free mass, SMI: skeletal muscle index.

表 2. 性別と年齢階級別にみたサルコペニアの有症率

Variables		men	women
All participants	% (n)	15.0% (344)	7.7% (177)
65-69 year	% (n)	8.7% (78)	4.1% (39)
70-74 year	% (n)	12.5% (93)	6.5% (45)
75-79 year	% (n)	18.6% (76)	10.5% (43)
>80 year	% (n)	38.8% (97)	21.5% (50)

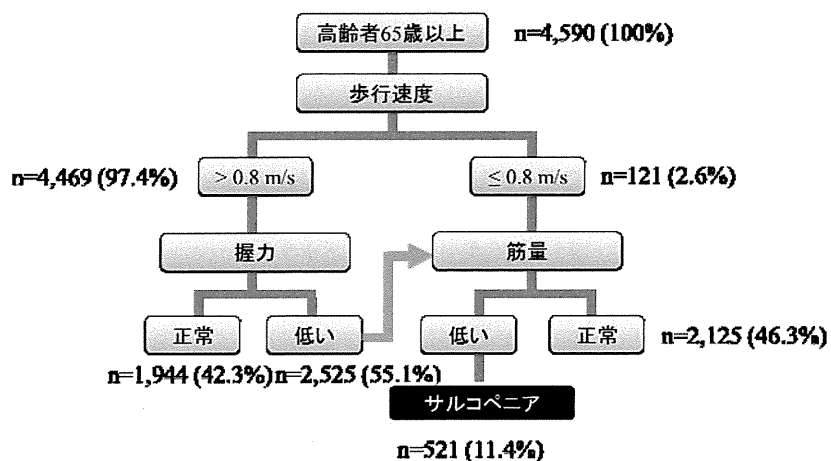


図 1. EWGSOP のアルゴリズムによって判定されたサルコペニアの有症率

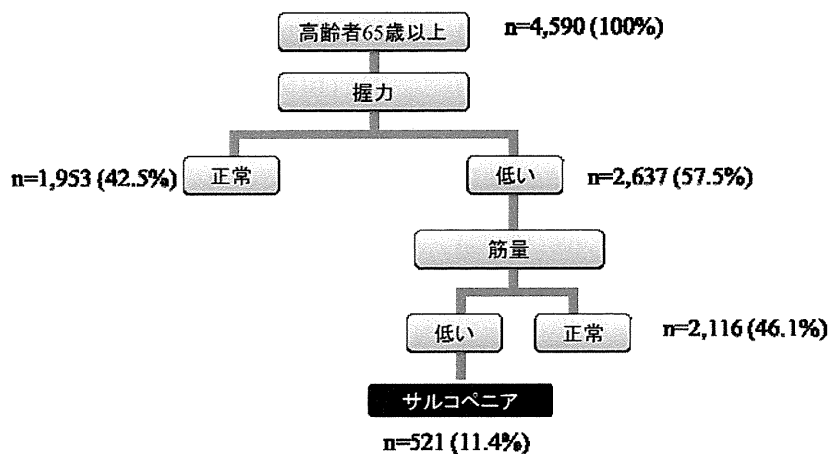


図 2. 筋力（握力）と筋量（SMI）によって判定されたサルコペニアの有症率

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
高齢者における加齢性筋肉減弱現象（サルコペニア）に関する
予防対策確立のための包括的研究（H22-長寿-一般-002）

分担研究報告書

外来通院高齢患者におけるサルコペニアの実態調査
研究分担者 神崎恒一 杏林大学医学部高齢医学（教授）

研究要旨：杏林大学病院高齢診療科ならびにもの忘れセンターの通院中の65歳以上の患者のうち61名（男性29名、女性32名、平均年齢 81.4 ± 4.9 歳）を対象として、European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) で提案されているサルコペニア診断フローチャートにしたがってサルコペニアの頻度を調査した。その結果、男性では20名中14名（70%）が、女性では30名中12名（40%）がサルコペニアの基準を満たした。地域在住高齢者との比較が必要だが、この数値はかなり高いと想定される。男性の方が高頻度である点を考慮しても日本人での基準を設ける必要があると考えられる。また、サルコペニアと関連が深い転倒（転倒の既往）と、サルコペニアもしくはその判断要因となっている筋肉量（インピーダンス法による補正四肢筋量）、筋力（握力）、身体機能（歩行速度）との関係を調べたところ、筋力のみが有意な関連要因となっていた。今後、横断調査の拡大ならびに縦断調査を行い、病院通院患者のサルコペニアの実態を明らかにしていく予定である。

A. 研究目的

高齢者の要介護状態招来の最大の原因は衰弱（虚弱）であり、虚弱の最大の原因は加齢性筋肉減少症（サルコペニア）である。したがって、サルコペニアの病態を理解し、適切な対策を講ずることは我が国の要介護高齢者増加抑止のために重要である。サルコペニアの定義として1988年に発表された Baumgartner らの方法が長く用いられてきた。その他、サルコペニアに関して様々な定義とそれに基づくコホート解析が行われてきたが、2010年に European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) からコンセンサスレポートが発表された。同報告ではサルコペニアを歩行速度、筋力、身体機能を指標としてフローチャートにしたがってスクリーニング判定

するよう提案している。なお、身体機能は通常歩行速度、Up&Goテストなどで、筋力は握力、膝屈伸力などで、筋肉量はDXA、生体インピーダンス法、CT、MRIなどを用いて計測するよう紹介している。また、サルコペニアに帰結する事象として、日常生活活動度（基本的ADL、手段的ADL）、生活の質（QOL）、代謝・炎症マーカー、対象者や医師による印象、転倒、施設や病院への入所・入院、社会的支援の必要性、死亡率などに注意を払うよう勧告している。本研究では杏林大学病院もの忘れセンターに通院中の患者を対象にEWGSOPの基準に照らし合わせて、どの程度の患者がサルコペニアに当てはまるか、また、帰結事象として転倒を選択した場合、転倒とサルコペニアもしくは転倒と歩行速度、筋力、身体機能

との関係を調べることを目的とした。

B. 研究方法

対象は杏林大学病院高齢診療科ならびにもの忘れセンターの通院中の65歳以上の患者のうち61名（男性29名、女性32名、72～93歳：平均年齢81.4±4.9歳）。測定項目は以下の通り：身体測定：身長、体重、BMI、筋肉量：DXA法とインピーダンス法（タニタ体組成計BC-118E使用して四肢別に測定）、身体機能：歩行速度、3m Up&Goテスト（TUG）、タンデム歩行、ファンクショナルリーチ、筋力：握力、老年症候群：幻覚、妄想、不眠、めまい、麻痺、痺れ、歩行障害、つまずき、頻尿、尿失禁、便秘、食欲低下、体重減少の13項目について有無を調査、過去1年間の転倒歴以上の測定値をもとに、EWGSOPのサルコペニア診断フローチャートにしたがってサルコペニア患者を選定し、過去1年間の転倒歴と筋力（握力）、身体機能（歩行速度）、筋肉量（身長補正した四肢筋肉量）との関係（t検定と多重ロジスティック解析）を解析した。

（倫理面への配慮）本研究は、杏林大学医学部医の倫理委員会の承認のもと、実施した。

C. 研究結果

対象患者61名での測定値は以下の通り。BMI：21.9±3.0 kg/m²、DXA法による補正四肢筋量：6.1±0.9（男性6.7±0.8、女性5.6±0.6）kg/m²、インピーダンス法による補正四肢筋量：7.6±1.1（男性8.3±1.2、女性7.0±0.7）kg/m²、歩行速度：0.82±0.15 m/sec、TUG：11.5±2.6 sec、タンデム歩行：

4.4±3.6 歩、ファンクショナルリーチ：24.4±4.9 cm、握力：19.0±6.6（男性23.1±5.2、女性15.1±5.3）kg、老年症候群の保有数：2.4±1.9 個、過去1年間の転倒経験者：18人（30%）。男女差が認められた項目はDXA法による補正四肢筋量、インピーダンス法による補正四肢筋量、握力の3項目であった。

昨年度本研究報告でDXA法による補正四肢筋量とインピーダンス法による補正四肢筋量には高い相関が認められることを報告した。これとSanadaらが示したDXA法による補正四肢筋量の日本人でのサルコペニアのカットオフ値（男性6.87 kg/m²、女性5.46 kg/m²）をもとに、インピーダンス法による補正四肢筋量の日本人でのサルコペニアのカットオフ値を求めたところ男性8.87 kg/m²、女性7.0 kg/m²と算出された。これとEWGSOPで提唱されている歩行速度0.8 m/sec、握力男性30 kg、女性20 kgをそれぞれカットオフ値と定め、EWGSOPのサルコペニア診断フローチャートにしたがって男女で基準を満たす患者の選定を行った。結果を図に示す。

