

## 男性更年期障害と筋肉減少症(サルコペニア)

国立長寿医療研究センター病院先端診療部部长 原田 敦  
 東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座特任准教授 江頭 正人

### はじめに

女性では、閉経後の性ステロイドホルモンの急減がさまざまな更年期障害を起こすことはよく知られ、骨粗鬆症はその代表的疾患である。しかし、男性でも、精巣より分泌されるテストステロンの血中濃度は、成人以降加齢とともに徐々に低下する。低下の程度には個人差が大きく、その程度が強くなった場合に男性更年期障害が出現するものと考えられる。脳を含む体中の臓器、組織、細胞にアンドロゲン受容体が存在し、テストステロンは性機能制御のほかにも多くの未知の生理機能に関与していると考えられる。特に注目されるのが骨格筋作用で、培養骨格筋細胞でアンドロゲン受容体が発現し、テストステロンが筋芽細胞から骨格筋細胞への分化を促進すると報告されている<sup>1)</sup>。

### 加齢男性性腺機能低下症候群(LOH症候群)と筋肉減少症

加齢に伴う男性の性腺機能低下症は、さまざまな名称を与えられていたが、2005年に加齢男性性腺機能低下症候群(late-onset hypogonadism syndrome; LOH症候群)と統一された。その定義は、“A clinical and biochemical syndrome associated with advancing age and characterized by typical symptoms and a deficiency in serum testosterone levels. It may result in significant detriment in the quality of life and adversely affect the function of multiple organ systems”とされている<sup>2)</sup>。これを受けた日本泌尿器科学会・日本Men's Health医学会「LOH症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会によれば、LOH症候群の症候は表1<sup>3)</sup>のごとくである。

診断は、遊離型テストステロン値が採用され、8.5pg/mLを正常下限値とした。さらに11.8pg/mL未満までをボーダーラインとするよう推奨されている。ボーダーライン例までにアンドロゲン補充療法が推奨されている。

ガイドラインには、筋量と筋力の低下が本症候群の主要症候の1つであることが記載されており、テストステロン欠乏の程度が重く、筋肉減少症(サルコペニア)の診断基準に該当するような男性も存在する可能性はあると思われる。

### サルコペニアの診断基準

2010年の欧州での合意によれば、サルコペニアの診断基準において、低筋量は必須項目で、それに低筋力あるいは低身体活動能が加わるとサルコペニアと診断される。診断アルゴリズムを図1に示す。筋量は二重エネルギーX線吸収測定法(dual-energy X-ray absorptiometry; DXA)や生体インピーダンス法で測定し、筋力は握力、身体活動性は歩行速度が採用されている。原発性と二次性に分類され、さらに二次性は身体活動性、疾患性、栄養性に分けられている<sup>4)</sup>。

### テストステロン欠乏とサルコペニア

24~90歳の男性を対象とした横断研究で、血中遊離型テストステロン濃度がDXAで求めた筋量と筋力に関連があったと報告されている<sup>5)</sup>。また、別の男性横断研究では、遊離型テストステロン濃度と歩行速度や総合的身

体機能スコアとの間に有意な関連を認めた<sup>6)</sup>など、血中テストステロン濃度と筋量や筋力が正の相関を呈することは、かなり一致して報告されており、男性ではテストステロン欠乏はサルコペニアに関連している可能性があると考えられるが、身体活動能の低下とは必ずしも明かな関連は示されていないようである。

### テストステロン補充によるサルコペニア治療

血中テストステロン濃度が低値で比較的健康な高齢男性でテストステロン補充効果を検討した無作為化対照試験によれば、テストステロン60mg/日またはプラセボを6ヵ月間投与した結果、筋量はテストステロン群で増加したが、握力や膝伸展力などの筋力とUp&Goテストなどの身体活動能は両群で改善はみられなかった<sup>7)</sup>。

このように、多くの研究でテストステロン補充が筋量増加には有効であると示されているが、より重要な筋力や身体活動能低下の防止につながらないのが大きな問題である。

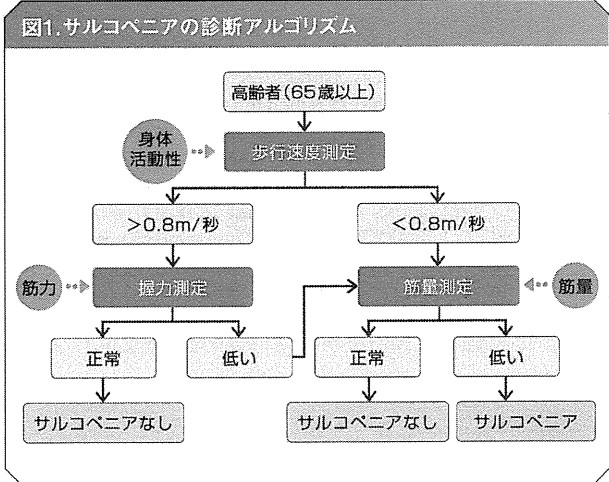
### ! ONE POINT ADVICE

女性だけでなく、男性においても、加齢とともに筋量低下と筋力あるいは身体活動能の低下がある程度以上に進むとサルコペニアとされる。テストステロン欠乏はサルコペニアに関連している可能性があると考えられ、男性でサルコペニアを疑う場合には、遊離型テストステロン濃度の低下と夜間睡眠時勃起の減退などで診断されるLOH症候群の合併も考慮する必要がある。

### 文献

- 1) Wannens F, et al : Androgen receptor expression during C2C12 skeletal muscle cell line differentiation. Mol Cell Endocrinol 292 : 11-19, 2008
- 2) Lunenfeld B, et al : ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males : scientific background and rationale. Aging Male 8 : 59-74, 2005
- 3) 日本泌尿器科学会・日本Men's Health医学会「LOH症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会 : 加齢男性性腺機能低下症候群(LOH症候群)診療の手引き 2007 (http://www.urol.or.jp/iryo/guideline/pdf/g\_LOH.pdf)
- 4) Cruz-Jentoft AJ, et al : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis ; Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 39 : 412-423, 2010
- 5) Roy TA, et al : Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. Am J Physiol Endocrinol Metab 283 : E284-E294, 2002
- 6) Krasnoff JB, et al : Free testosterone levels are associated with mobility limitation and physical performance in community-dwelling men ; the Framingham Offspring Study. J Clin Endocrinol Metab 95 : 2790-2799, 2010
- 7) Emmelot-Vonk MH, et al : Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men ; a randomized controlled trial. JAMA 299 : 39-52, 2008

①リビドー(性欲)と勃起能の質と頻度、とりわけ夜間睡眠時勃起の減退
②知的活動、認知力、見当識の低下および疲労感、抑うつ、短気などに伴う気分変動
③睡眠障害
④筋容量と筋力低下による除脂肪体重の減少
⑤内臓脂肪の増加
⑥体毛と皮膚の変化
⑦骨減少症と骨粗鬆症に伴う骨塩量の低下と骨折のリスク増加



# 高齢者の転倒と骨折 -プロテクタの効用-

原田 敦\*

## Prevention of Fractures from Falls in Elderly People - Effectiveness of Hip Protector -

Atsushi HARADA

Hip fracture usually occurs when the trochanteric region takes the impact of a fall. This confirmed in our experimental study, which showed that the fracture threshold for the hip of Japanese elderly was 2,166 N, while other researchers reported that the force exerted on the trochanter by a fall was 5,600 N. The large difference between these values explains the high incidence of hip fractures in the elderly. To prevent hip fractures, there are two major ways. First, the recent improvement of bone strength by osteoporosis medication has decreased the osteoporotic fracture risk by half. Second, hip protectors have significantly decreased the hip fracture risk in the frail elderly living at nursing homes.

**Key words:** Fall, Fracture, Prevention, Hip Protector, Osteoporosis

### 1. 緒言

この20年近くを高齢者の人体損傷の代表である大腿骨近位部骨折の予防に費やしてきた。その間に骨強度と外力の両面から高齢者にも適応ができる介入法が実用化され、欧米では大腿骨近位部骨折頻度の減少が報告されるようになり、後期高齢者数が増加する状況の本邦でも本骨折の頻度上昇が一部の年代で止まったという報告がなされている<sup>1)</sup>。

高齢期では骨折のほとんどの外力源が転倒である。従って、その予防には、骨強度と転倒外力の力学関係にかかっている。本稿ではそれに係る現状を臨床に携わる立場から報告する。

### 2. 転倒と骨折の現状

意図せずに地面や床、その他のより低いところに倒れることと定義される転倒<sup>2)</sup>は、在宅高齢者の1-2割が毎年1回以上経験し、その1割が骨折を起こし、我が国の高齢者の要介護化の原因の1割を占める<sup>3)</sup>。なかでも頻度と重篤度から最も影響が大きい大腿骨近位部骨折は、2007年の全国調査では14,810名に発生している<sup>1)</sup>。

### 3. 骨強度と転倒外力

高齢者の骨強度を知るための大腿骨近位部破壊試験がいくつかある。いずれも外力を大転子外側に加えて転倒を模擬している。新鮮屍体骨を使用した試験では、大腿骨近位部が骨折する荷重は2,100 N (平均69歳)、3,400 N (平均74歳)、4,000 N (平均69歳)と見積もられている<sup>4-6)</sup>。我々の衝撃試験では保存大腿骨を用いたが、やはり2,200 N

(平均73歳)で骨折した<sup>7)</sup>。これらは前期高齢期の結果であり、本骨折頻度が急上昇する後期高齢期女性ではさらに骨強度は低下すると想像される。

最近CT有限要素モデル解析で骨強度を予測することが可能となり、我々が健常高齢者、転倒したが骨折しなかった患者、転倒して大腿骨近位部が骨折した患者の大腿骨近位部CT(骨折患者では健側)から予測した骨折荷重は、外側0度からの衝撃で、順に1,893 N, 1,706 N, 1,472 Nであった。骨折者の骨強度は有意に健常者より低かった(Table 1)<sup>8)</sup>。

転倒外力は、転倒様式で大きく変化し、一概に言えるようなものではないが、転倒による大転子部荷重が、若年ボランティアを水平位で70 cmから落下させたときの荷重計測によれば、筋弛緩状態で5,600 N、筋緊張状態で8,600 Nと予測されている<sup>9)</sup>。もちろん若年データをそのまま高齢者に当てはめることはできないが、高齢者ではこのような試験は危険のため実施不可能であり、やはりシミュレーション方法をできる限り実際の高齢者条件に近づけて予測するしかないと考えられる。

### 4. 骨強度への介入による骨折予防

この10年で骨強度を改善して骨折を減らす骨粗鬆症治療薬が大きな成果を上げ、ビスフォスフォネートという薬剤を使用すれば、どの部位の骨折もほぼ半減させることができ、著者が取り組んできた大腿骨近位部骨折もその例外ではなく、臨床医のガイドラインにもその治療が最高グレードのエビデンスとして推奨されている<sup>3)</sup>。ただし、これらの薬剤は骨粗鬆症と診断された患者(骨量が若年成人平均値-2SDに該当する者)には前述した有効性が期待できるが、骨量が正常者にはその限りでなく、また、残り半分の骨折リスクが必ずしも下がらないことなど、骨粗鬆症治療薬だけでは限界も露呈された。課題は、骨強度を科学的に

原稿受付 2011年1月3日

\*独立行政法人 国立長寿医療研究センター病院先端診療部  
(〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35)

Table 1 Comparison of fracture load values (N) in the healthy, fragile and fracture groups differentiated by loading direction.

Loading direction	Healthy group	Fragile group	Fracture group
-45	1423	1146	1126
-30	1383	1216	1265
-15	1546	1405	1356
Zero	1893	1706	1472*
15	2022	1824	1522
30	1947	1728	1444**

Multiple comparison with the healthy group by the Tukey-Kramer method. \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$

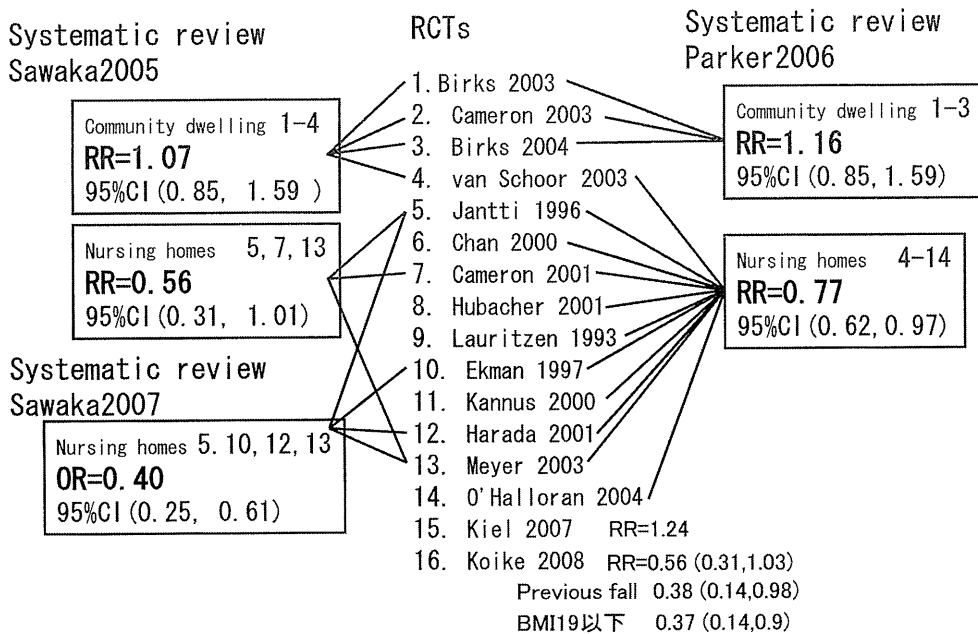


Fig.1 Systematic reviews of randomized controlled trials for hip protectors

いっそう正確に予測できるモデルの発展である。臨床では骨量と骨質で決定されると定義されているが、生体力学的に細胞分子レベルまで包含して種々の用途レベルに切り替えることが可能なものになれば、事故防止から薬剤医療機器開発や臨床試験に大きな力となると期待できる。

## 5. 結 言

外力を減らす方策もこれまで長く実践されてきた。一つは転倒頻度を減少させるもので、「転倒予防」と呼ばれ、転倒リスクとなるバランス筋力の改善や関連薬剤調整、環境整備などで、転倒リスクを評価した上でそれに合った介入を行えば、80歳以上の高齢者でも転倒頻度が減少するなどの高いグレードのエビデンスが明らかになった<sup>10)</sup>。ただし、転倒頻度は減っても肝腎な骨折リスクの有意な低下は示されていない。

課題は、転倒様式の科学的解明である。人体損傷の危険

度からみて、死に至る転倒、骨折に至る転倒、軽症で済む転倒、外傷なしの転倒と実に幅広い転倒条件に関する現場データ収集とモデル化が期待される。

一方、外力の大きさを減らす方法として、大腿骨近位部骨折に対するプロテクタが実用化され、転倒リスクの最も高い集団である介護施設高齢者ではこの骨折を減らすことが明らかとなった(Fig.1)<sup>11)</sup>。我々の介護施設試験でもヒッププロテクターによって骨折リスクは大きく低下した<sup>12)</sup>。ただし、この方法も転倒時に使用してなければ意味がなく、施設安全管理の観点から使用されてコンプライアンスが保てれば成果が上がるか、自主的な使用に頼る転倒リスクの低い在宅高齢者では無効であることも明らかとなり、いかに力学性能を上げてコンプライアンスも改善するかという課題は10年間抱えたままである。プロテクタ力学評価法の標準化は合意されている<sup>13)</sup>。

## 参考文献

- 1) Orimo, H., Yaegashi, Y., Onoda, T., Fukushima, Y., Hosoi, T. and Sakata, K.: Hip Fracture Incidence in Japan: Estimates of New Patients in 2007 and 20-year trends, *Arch Osteoporos*, 4 (2009), 71-77.
- 2) WHO: WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, (2007), 1, ([http://www.who.int/ageing/publications/Falls\\_prevention7March.pdf](http://www.who.int/ageing/publications/Falls_prevention7March.pdf)).
- 3) Matsushita, T., Itoman, M., Nakano, T., Hagino, H., Watanabe, Y., Aoyagi, K., Asayama, A., Kobayasi, A., Sawagudhi, T., Shindo, M., Hayashi, Y., Harada, A. and Yamamoto, N.: *Clinical Guideline for Diagnosis and Treatment of Hip Fracture* (in Japanese). Ed., x Committee of Clinical Guideline for Diagnosis and Treatment of Hip Fractures in Japanese Orthopaedic Associations, Nankodo, Tokyo, (2005), 37-53.
- 4) Lotz .JC. and Hayes W.C.: The Use of Quantitative Computed Tomography to Estimate Risk of Fracture of the Hip from Falls, *J Bone Joint Surg*, 72-A (1990) 689-700.
- 5) Courtney A.C., Wachtel E.F., Myers E.R. and Hayes W.C.: Age-related Reductions in the Strength of the Femur Tested in a Fall-loading Configuration, *J Bone Joint Surg*, 77-A (1995), 387-395.
- 6) Cheng X.G., Lowest G., Boonen S., Nicholson P.H., Van der Perre G. and Dequeker J.: Prediction of Vertebral and Femoral Strength in Vitro by Bone Mineral Density Measured at Different Skeletal Sites, *J Bone Miner Res*, 13 (1998), 1439-1443.
- 7) Okuizumi, H., Harada, A., Iwata, H. and Konishi, N.: Effect on the Femur of a New Hip Fracture Preventive System using Dropped-weight Impact Testing, *J Bone Miner Res*, 13 (1998), 1940-1945.
- 8) Wakao, N., Harada, A., Matsui, Y., Takemura, M., Shimokata, H., Mizuno, M., Ito, M., Matsuyama, Y. and Ishiguroa, N.: The Effect of Impact Direction on the Fracture Load of Osteoporotic Proximal Femurs, *Medical Engineering & Physics*, 31-9 (2009), 1134-1139.
- 9) Robinovitch S.N., Hayes W.C. and McMahon T.A.: Prediction of Femoral Impact Forces in Falls on the Hip, *J Biomech Eng.*, 113 (1991), 366-374.
- 10) Gillespie L.D., Robertson M.C., Gillespie W.J., Lamb S.E., Gates S., Cumming R.G. and Rowe B.H.: Interventions for Preventing Falls in Older People Living in the Community, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2009) Issue 2. Art. No.: CD007146. DOI:10.1002/14651858.CD007146.pub2.
- 11) Parker M.J., Gillespie W.J. and Gillespie L.D.: Effectiveness of Hip Protectors for Preventing Hip Fractures in Elderly People: Systematic Review, *BMJ*, 332 (2006), 571-574.
- 12) Harada, A., Matsui, Y., Mizuno, M., Tokuda, H., Nino, N. and Ohta, T.: Hip Fracture Prevention Trial using Hip Protectors in Japanese Nursing Homes, *Osteoporos Int.*, 12 (2001), 215-221.
- 13) Robinovitch S. N., Evans S. L., Minns J., Laing A. C., Kannus P., Crompton P. A., Derler S., Birge S. J., Plan D., tCameron I. D., Kiel D. P., Howland J., Khan K. and Lauritzen J. B.: Hip Protectors: Recommendations for Biomechanical Testing - an International Consensus Statement (part I), *Osteoporos Int.*, 20 (2009) , 1977-1988.

## 骨外因子

原田 敦

骨折は、骨折指数が1を超えると起こる。骨折指数とは、骨のもつ圧縮・引っ張り強さで骨に加わる圧縮・引っ張り主応力を除した式で表され、簡単にいえば外力と骨強度の比で、骨強度が骨内因子、外力が骨外因子である（図1）。

骨強度に関しては、これまで多くの基礎、疫学、臨床の研究データの蓄積がなされており、その上に有効な薬剤が多く使用可能になってきていて、骨強度の改善を介する骨折予防は、大きな発展を遂げている。一方、外力に関しては、その発生から骨折に至るまでの過程に対して、同様な範疇の十分な科学的データが蓄積されたとはまだいえない状況である。たとえば、転倒が起こってから大腿骨近位部骨折が生じるまでのメカニズムを詳細に明瞭に示すデータはまだ乏しく、特に高齢者に限ると極めて限られている。その背景には、高齢者の転倒には多様な様式があり、そこから受ける外力の条件もごく軽度のレベルから重度のものまで幅広く、それぞれについて実際の転倒が

起こる現場のデータが必要であるにもかかわらず、その入手は困難であり、結局、転倒の有無や回数にデータ収集が留まりがちであるからである。さらに、実際の転倒や、転倒で骨折を起こす過程を実証試験で確かめることは安全面から実施不可能という状況もある。

とはいえ、橈骨遠位端、上腕骨近位部、脊椎など、各好発部位のうち、大腿骨近位部骨折に関しては上記に関する知見もある程度そろっているので、この稿では、骨外因子による大腿骨近位部骨折を中心に骨外因子による骨粗鬆症性骨折予防を取りあげる。

前述したように、骨外因子とは外力であり、その主要な力源は転倒である。したがって、転倒外力に対抗する方法に基づく骨折予防は、転倒外力の発生機会を減らす方法と、生じた転倒外力による外傷を軽減化する方法の二つに分かれる。

転倒外力の発生機会を減らす方法は、転倒予防と言い換えることができる。転倒の内的要因のう

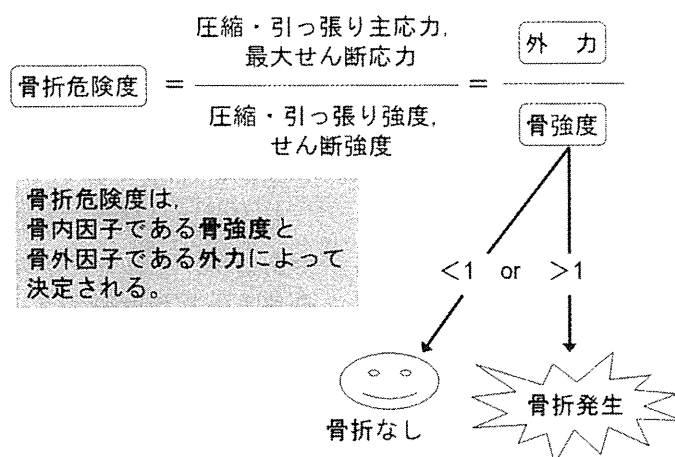


図1 骨折危険度

**Key words** : 骨強度, 転倒外力, 運動器不安定症, ヒッププロテクター

国立長寿医療研究センター先端診療部

表 1 運動器不安定症の定義と診断

定義：高齢化により、バランス能力および移動歩行能力の低下が生じ、閉じこもり、転倒リスクが高まった状態

診断：下記の運動機能低下をきたす疾患の既往・罹患がある者で、日常生活自立度あるいは運動機能が以下に示す機能評価基準 1 または 2 に該当する者

<p><b>運動機能低下をきたす疾患</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脊椎圧迫骨折および各種脊椎変形</li> <li>・ 下肢骨折</li> <li>・ 骨粗鬆症</li> <li>・ 変形性関節症</li> <li>・ 腰椎脊柱管狭窄症</li> <li>・ 脊髄障害</li> <li>・ 神経・筋疾患</li> <li>・ 関節リウマチおよび各種関節炎</li> <li>・ 下肢切断</li> <li>・ 長期臥床後の運動器廃用</li> <li>・ 高頻度転倒者</li> </ul>	<p><b>機能評価基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 日常生活自立度：ランク J または A (要支援+要介護 1, 2)</li> </ol> <p>あるいは</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. 運動機能 1) または 2)             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 開眼片足起立時間 15 秒未満</li> <li>2) 3m Timed up and go test 11 秒以上</li> </ol> </li> </ol>
---	---

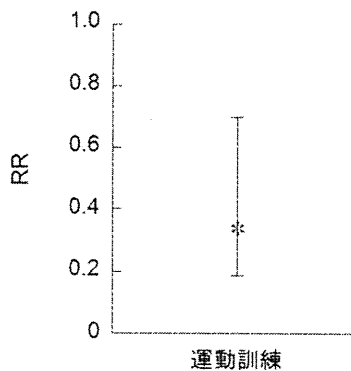


図 2 転倒予防介入試験 (RCT) による骨折予防成績<sup>3)</sup>

ち最たるものである筋力バランスの低下による易転倒性である。これは運動器不安定症という概念でまとめられ (表 1), 保険病名として扱うことができるようになってきていることは、世界に誇るべきわが国の成果であると考え。この診断基準にあてはまる高齢者に、開眼片足立ちや膝伸展訓練などの運動療法で転倒が減少することが報告されている<sup>1,2)</sup>。このように、運動器不安定症の診断に基づき、下肢の筋力バランス低下に対する運動介入が、クリニックを中心に幅広く外来治療として実践できる体制が築かれたことは、転倒予防の大きな基盤である。このような筋力強化とバラ

ンス改善のプログラムや太極拳は、複数のメタアナリシスで転倒抑制の有効性が高いレベルのエビデンスをもって示されている。家庭環境因子の評価と改善, 向精神薬中止, 心臓ペースメーカー, 多角的プログラムなども転倒を減らす高いレベルのエビデンスがあり, 転倒リスク低減を目標とする場合には, 転倒リスクに応じた介入を行えば, 高い有用性が期待できるといえる。ただ, これらが転倒による重度の外傷予防に有効であるかについては, 運動訓練 5 試験 (719 名) のメタアナリシスにおいて, 脊椎骨折を除いて解析したところ, 大腿骨近位部以外の四肢骨折が減少し, この結果はパーキンソン病患者の試験を除外しても有意であったと報告されている (図 2)<sup>3)</sup>。このように, まだ限られてはいるが, 運動訓練による骨折予防のエビデンスが示されるようになった。

生じた転倒外力による外傷を軽減化する方法としては, 転倒時のつかまりや体の回転など, 本能的な防御動作は大きな役割を果たすと考えられるが, この過程に関する解明は高齢者においては不十分で, 今後の大きな課題である。高いレベルのエビデンスを備えるのは, 目標が大腿骨近位部骨折に限られるが, 大転子部の衝撃を緩和する

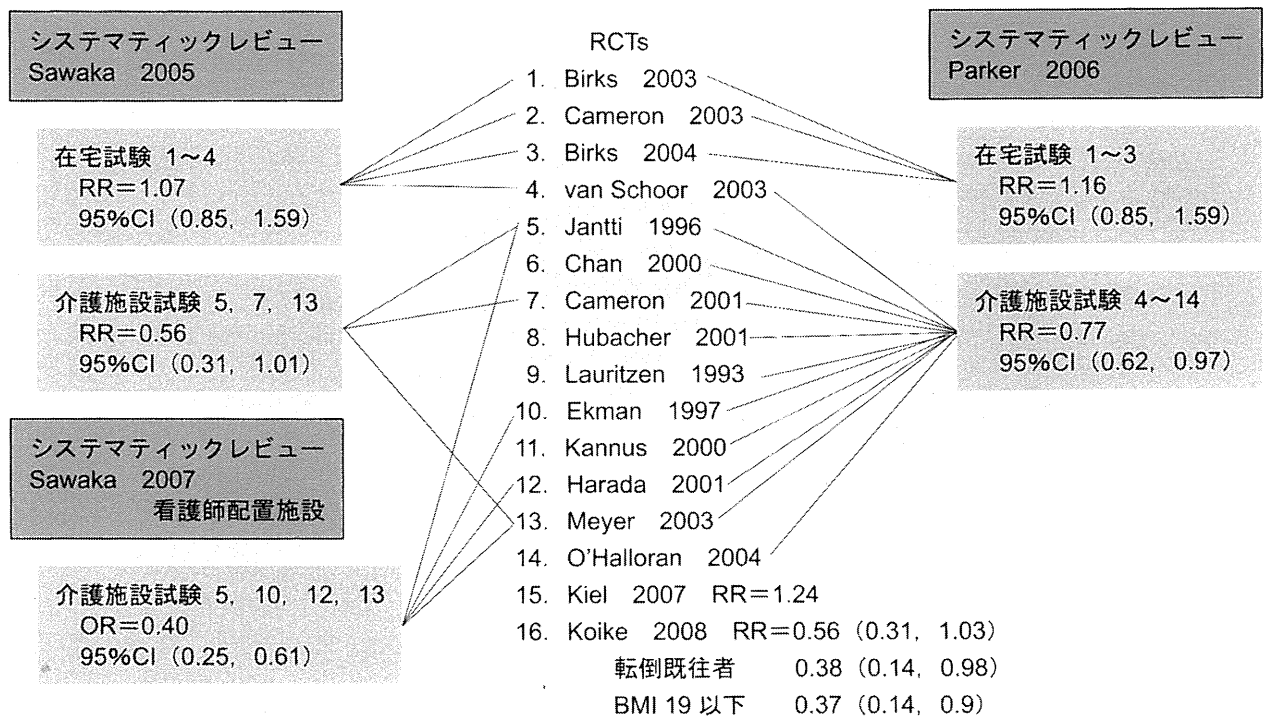


図3 ヒッププロテクターのRCTとシステマティックレビュー<sup>4)</sup>

ヒッププロテクターで、多数のRCTをまとめたいくつかのシステマティックレビューによれば、大腿骨近位部骨折は、介護施設では明らかに有意な減少を示し、看護師配置の介護施設に限ると有効性はより高くなるとされている。介護施設や病院に入院している高齢者で、いつ転んでもおかしくないような高い転倒リスク者に適応すれば高い有効性が期待できる。一方、転倒リスクの低い在宅高齢者での有効性は認められていない(図3)<sup>4)</sup>。製品の品質向上は続いており、今後のさらなる発展が期待される。

## 文 献

1) Sakamoto K, Nakamura T, Hagino H, et al; Commit-

tee on Osteoporosis of The Japanese Orthopaedic Association. Effects of unipedal standing balance exercise on the prevention of falls and hip fracture among clinically defined high-risk elderly individuals: a randomized controlled trial. *J Orthop Sci* 2006;11: 467-72.

2) Kita K, et al. A simple protocol for preventing falls and fractures in elderly individuals with musculoskeletal disease. *Osteoporos Int* 2007;18:611-9.

3) Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009; Issue 2. Art.No.: CD007146. DOI:10.1002/14651858.CD007146.pub2.

4) 原田 敦. ヒッププロテクターの骨折予防効果. *日本医師会雑誌* 2009;137:2286.

## 序文

原田 敦

骨粗鬆症の最大の合併症である骨折は、高齢者の機能予後および QOL を悪化させ、さらに生命予後も低下させていることが最近判明している<sup>1)</sup>。そこに示される大腿骨近位部骨折に限らず、高齢者がいったん骨粗鬆症性骨折を起こすと、その後の骨折リスクはさらに大きく上昇し、骨折治療後も少なくとも一部の患者は“虚弱”に陥り、先死期に入っていく状況が示唆されるものである。しかしながら、近年の骨粗鬆症の診療の大いなる進歩によって、高齢者の骨折発生、機能低下、QOL 低下、生命予後悪化の悪循環を止めて、その扉を開く骨折発生を防ぐことが可能になりつつある。

骨粗鬆症診療は、この 20 年間ほどにわたり、飛躍的進歩を遂げてきた。その発展に最も寄与した礎は、定義の進歩である。「低骨密度と構造の異常により骨折危険性が増した状態」という定義を 1994 年に WHO が決定し、骨粗鬆症診療の最終目標が、骨密度や骨代謝の改善ではなく、骨折危険性の低下にあることが共通認識となった。さらに、「骨強度の低下を特徴とし、骨折危険性が増大しやすくなる骨格疾患」と 2000 年に NIH コンセンサス会議が修正し、骨強度という極めて妥当な概念を定着させ、骨粗鬆症診療は骨強度の維持・改善を通じて骨折危険性の低下を図る医療であることが明確化された。したがって、骨粗鬆症の診断＝骨強度の評価による骨折リスクの予測、骨粗鬆症の治療＝骨強度への有効な介入による骨折リスクの低減という図式が成り立って、現在に至っている。

さらに、NIH コンセンサスで記述された骨強度は、70%が骨密度、30%が骨質(微細構造、骨代謝回転、微小骨折、石灰化など)によって規定されるという説明が普及した。つまり、骨折リスクを正しく把握するためには、骨密度だけでは不十分であるという認識で、骨粗鬆症の診断手段上、それを補う手段として日常診療で実施可能なものは、骨吸収および骨形成に関する各種骨代謝マーカーによって骨代謝回転の動向を推定したり、日本人長期縦断疫学データから得られた大腿骨近位部骨折などの骨粗鬆症性骨折の頻度を根拠として、既往歴などの臨床危険因子を使用して、たとえ骨密度データがなくても 10 年間の骨折確率推定値を得られる FRAX である。さらに、骨の 3 次元構造や骨密度分布を骨強度計算に反映させた測定(CT 有限要素法は先進医療に認定)が、2 次元骨密度を超える方法として登場している。さらに、大きな注目を浴びているのが、骨コラーゲンへの終末糖化・酸化産物の過形成をペントシジンやホモシステインで評価して骨質異常を判定して、骨密度診断と合わせて骨折リスクをより精度を高く予測しようとする方法で、その研究がわが国で大きく進展した。



一方、骨粗鬆症診療は治療面でも大きな前進が重ねられ、元々、わが国独自の発展がみられた活性型ビタミンD製剤やビタミンK<sub>2</sub>製剤に加えて、強力な骨折予防エビデンスを備えた第2世代以降のビスフォスフォネート製剤と、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)が日常診療で使える薬剤として普及定着し、その後、しばらく新薬は登場しなかったが、この3年ほどで、わが国で開発されたビスフォスフォネート製剤と新型活性型ビタミンD製剤が新しく臨床で使用できる薬剤として加わり、さらに新型SERMとこれまでの骨吸収抑制が主体の薬剤体系に骨形成促進が期待できるPHTが登場したことで、患者の有する多様な骨折リスク条件を考慮しながら、新しい薬剤治療を組み立てることが以前と比べて容易になってきた。さらに、まだ市販には至らないものの、いっそう強力な有効性が期待できる抗RANKL抗体なども控えている。

本特集では、骨粗鬆症の診断と治療の最近の発展について、総論と各論に分けて、読者にそれぞれの最新の情報をわかりやすくお届けすることができるようにするとともに、老年医学分野で非常に重要な位置を占める虚弱という病態に骨粗鬆症がどう関連するかについて、そして、薬剤以外の骨粗鬆症診療として欠かせない運動療法や大腿骨近位部骨折の予防エビデンスのあるプロテクターについての解説を、各分野における第一人者をお願いした。本特集が老年医療に関わっておられる皆様に少しでもお役に立てば幸いである。

#### 文 献

- 1) Tsuboi M et al : Mortality and mobility after hip fracture in Japan : a ten-year follow-up. J Bone Joint Surg Br 89 : 461-466, 2007.

# 1. サルコペニアの定義, 診断基準

原田 敦\*  
はらだ あつし

- 加齢に伴う筋量と筋力の低下は、サルコペニアと呼ばれ、補正四肢筋量による診断がスタンダードとされていた。
- サルコペニアは、The European Working Group on Sarcopenia in Older People によって、「筋量と筋力の進行性かつ全身性の減少に特徴づけられる症候群で、身体機能障害、QOL 低下、死のリスクを伴うもの」とされた。
- そこでは、筋量だけでなく、筋力、身体機能から診断するアルゴリズムが提示された。
- 別グループからは、筋量と移動能力が基準値より低下したサルコペニアに、介入するという提案もなされている。
- 定義、診断基準ともにまだ流動的である。

Key Words サルコペニア, 筋量, 筋力, 身体機能

## □ サルコペニアの定義,

### 診断基準に関する歴史的経緯

サルコペニアの定義にはまだ確定したものはない。診断基準も流動的であることを最初にお断りする。本稿ではこの2年ほどの間で新しく国際的に提案されたものを中心に記載する。

最初に骨粗鬆症の定義の経緯に触れる。骨粗鬆症は定義が病理学的概念に留まっていた時期が長くあり、疾患として高い注目を浴びる存在ではなく、社会のニーズも高くはなかった。しかし、高齢社会の到来とともに重要性は増し、骨粗鬆症は骨折の危険が高まった状態とされ、WHO（世界保健機関）は、「全身疾患であり、骨量の減少と構造の異常により骨の強度が減少し、骨折の危険性が高まった状態」とした<sup>1)</sup>。そこから診断治療の目標は明瞭に骨折の危険性の減少とされ、カットオフ値も若年成人平均値（young adult mean：YAM）から2標準偏差（standard deviation：SD）を引いた値と明記され、この値は骨折リスク上昇とよく一致し、その後の大きな骨粗鬆症医学の発展のゆるぎない土台となった。

次に筋肉に関しても、加齢とともに減少することは古くから知られ、老化によるもので自然な現象と受け入れられ、初期の骨粗鬆症に似た捉え方

がされていたが、加齢に伴う筋力と筋量の低下という疾患概念にサルコペニア（sarcopenia）という名称を与えたのは Rosenberg で 1989 年のことである。その由来は、sarco（ギリシャ語の肉）と penia（ギリシャ語の減少）の組み合わせである<sup>2)</sup>。ただ、定義の根幹となる疾患の一義的アウトカムが何であるかについての明瞭な記載はなく、曖昧であった。

一方、その頃、急速に普及しつつあった骨粗鬆症診断で有力な二重エネルギー X 線吸収法（dual energy x-ray absorptiometry：DXA）は、骨量測定だけでなく、筋量測定にも大きな進歩をもたらした。全身および各部位における脂肪量の高精度の算定によって、骨量と軟部組織量の計測能が大きく向上し、DXA 全身モードによって容易に正確で再現性のよい筋量測定ができるようになった<sup>3)</sup>。その測定は簡便で、検者間誤差が少なく、信頼性が高い測定値が得られる。筋量に対する変動係数は 0.6～1.6%とされている<sup>4)</sup>。

全身各部位のうち、四肢筋量なら神経や血管等の筋以外の組織が含まれるものの、その量はわずかであり、実際の筋量にもっとも近似すると考えられる。そこで、両側の上肢と下肢の和を四肢筋量とする概念が提示された<sup>5)</sup>。さらに Baumgart-

\*国立長寿医療研究センター病院 機能回復診療部

ner が DXA による四肢筋量が、誤差 3.0% で CT や MRI で測定した場合と 5% 以下の高い信頼性を有することを確認したうえで、強く相関する身長・性差・人種差の影響を効率的に除外できる調整法として、下記の式によって求められる補正四肢筋量を提唱した。同時に、白人一般住民男女の補正四肢筋量の若年成人（18～40 歳）平均値（YAM）から 2SD を引いた値である男性 7.26 kg/m<sup>2</sup>、女性 5.45 kg/m<sup>2</sup> をサルコペニアと診断する際のカットオフ値として提案した<sup>6)</sup>。

$$\text{補正四肢筋量} = \text{四肢筋量 (kg)} / \text{身長 (m)}^2$$

この補正四肢筋量の考え方は画期的で、当時の学会に大きな影響を与え、この手法でサルコペニアの有病率などを検討する研究が続いた。ただ、サルコペニアの定義や治療目標について新たな言及はされないまま、診断に際して補正四肢筋量による筋量が重要視される傾向が次第に形成された。しかし、何よりも一義的アウトカムが明確でないまま設定されたので、診断で使用するカットオフ値である YAM-2SD の正当性の検証が困難だったことも大きい。しかも、白人のカットオフ値は決められたが、他の人種についてはデータが乏しいままに経過し、その間白人以外の診断はあきらめざるを得なかった。

一方、筋量と筋力の扱いでは筋量が優先される傾向が続いているが、筋量を増強させる介入は必ずしも筋力を増やすとは限らない<sup>7)</sup>。さらに、高齢者においては、筋量変化と筋力変化の相関は一定でなく、それほど強いものではないこと<sup>8)</sup>など、筋量と筋力の関係が必ずしも一定でないことも示されるようになった。その一定性を欠く理由の 1 つとして、筋内脂肪浸潤で sarcopenic obesity と命名されたこと<sup>9)</sup>など、筋量に対する信頼性が揺らぐデータも多く出されている。

#### □ The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) のコンセンサスによるサルコペニアの定義

このように、この 10 年ほどは十分な定義がないままに推移したが、2010 年に EWGSOP によるコンセンサスが発表され、サルコペニアの定義や診断基準に関して、現時点で可能な範囲の整理

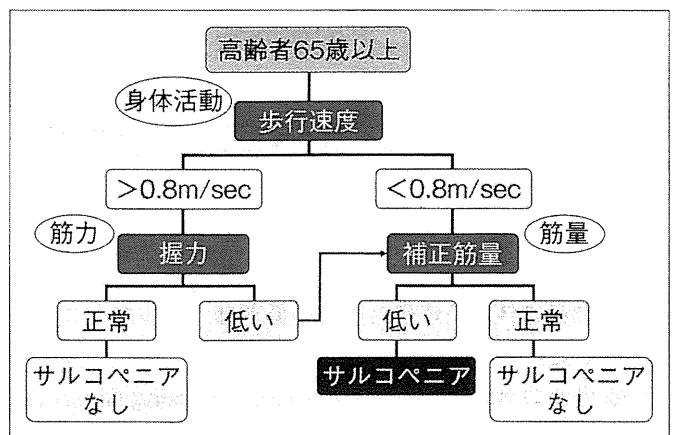


図1 EWGSOP のコンセンサスによる「サルコペニア」の診断手順  
(Cruz-Jentoft AJ, et al.: Age and Ageing 39: 412-423, 2010 より引用して改変)<sup>10)</sup>

統合を行うとともに新しい分類の提唱がなされ、サルコペニアの診療と研究に新しい流れをもたらすきっかけとなった<sup>10)</sup>。

EWGSOP コンセンサスでは、サルコペニアとは「筋量と筋力の進行性かつ全身性の減少に特徴づけられる症候群で、身体機能障害、QOL 低下、死のリスクを伴うもの」とされた<sup>10)</sup>。つまり、ここで初めて、幅広い有識者の合意として、サルコペニアが、身体機能障害、QOL 低下、そして死の 3 つのリスクに影響するものと記載された。見方を変えれば、1 つのリスクに絞れなかったとも読める結果であった。いずれにしてもサルコペニアは、進行すれば、高齢者に虚弱 (frailty) や移動能力低下などをもたらす、身体的自立喪失、すなわち、要介護化の危険性を上昇させる。また、定義には加齢や年齢という用語は使われていない。

#### □ EWGSOP のコンセンサスによる

##### サルコペニアの診断基準

EWGSOP コンセンサスでは、筋量の減少と筋力の減少が身体活動障害をもたらす症候群と定義されたので、診断基準も筋量、筋力、身体活動の三要素から構成された。つまり、筋量の減少は必須条件とされ、それに筋力の減少か、または身体活動低下のどちらかが加われば、サルコペニアと診断される<sup>10)</sup>。

また、病期分類も新しく設定され、筋量減少の

みで筋力低下や身体活動低下がみられない場合は“前サルコペニア”，筋量の減少に，筋力の減少，あるいは身体活動低下がみられれば“サルコペニア”，筋量減少，筋力低下，身体活動低下が3つともそろえば“重度サルコペニア”と分類された<sup>10)</sup>。

EWGSOP コンセンサスによる診断手順 (図1) によれば，実際のスクリーニングでは，対象は65歳以上に限られ，身体活動から評価し，その測定項目として歩行速度が選定され，基準値は0.8m/secとかなり遅い値になった。さらに，診断手順には，筋力は握力が選ばれたがカットオフ値は記載されず，筋量は診断に必須で基本となることは示されたが，具体的測定法やカットオフ値は記載されなかった。別に筋量，筋力，身体活動のカットオフ値が列記されているが，筋量は身長補正されたものを扱うが，部位は四肢あるいは全身のどちらかを用いる。また，人種や機種の違い等により我が国にそのまま当てはめることができるものは少ない。Sanadaによって日本人のYAM-2SDの値として，男性が6.87kg/m<sup>2</sup>，女性が5.46kg/m<sup>2</sup>と発表されており，このカットオフ値を使用するのが妥当と思われる<sup>11)</sup>。

## □ The Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders (SSCWD) のコンセンサスによる移動能力の低下したサルコペニアの定義と診断基準

ごく最近のSSCWDによるコンセンサスは，「移動能力の低下したサルコペニア (筋量減少)」という概念を提示し，治療介入を必要とするのは移動能力が低下したサルコペニアであると決定された<sup>12)</sup>。これは明らかな筋量減少と移動能力という明らかな介入目標を有する明確な状態である。「移動能力の低下したサルコペニア」とは，補正四肢筋量が同一人種のYAM (20~30歳) より2SD以上低い筋肉減少を有する者で，かつ，歩行速度が1m/sec以下，あるいは，6分間歩行距離が400m未満の者と定義された (図2)。歩行速度はEWGSOPコンセンサスよりやや速い。移動能力低下に関しては，他の既知の筋肉疾患，間歇跛行をもたらす末梢血管疾患，中枢および末梢神

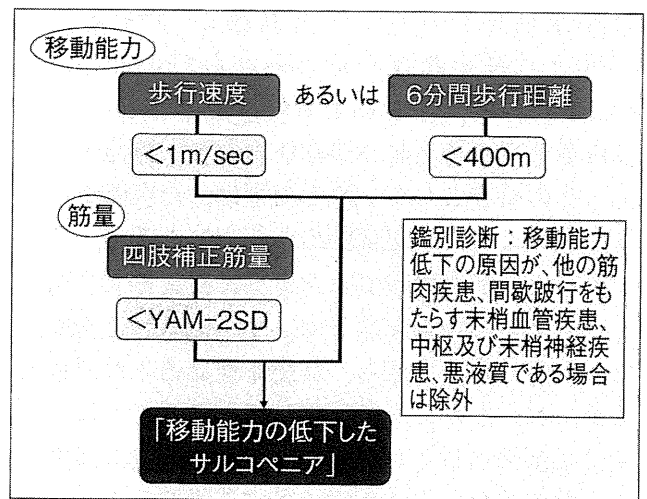


図2 SSCWDのコンセンサスによる「移動能力の低下したサルコペニア」の診断手順 (Morley JE, et al. : J Am Med Dir Assoc Jun 2, 2011 [Epub ahead of print]より引用して改変)<sup>12)</sup>

経疾患，悪液質によるものは明瞭に除外するなどとしている<sup>12)</sup>。EWGSOPコンセンサスと異なる点は，第一にもっとも重要な一義的アウトカムを移動能力の1つとしたことで，QOLや死を含めることはせず，症候群としてより純化された。一義的アウトカムを移動能力としたことは日本で提唱されたロコモティブシンドロームと共通している。第二に筋力は定義に入れず，サルコペニアは筋量の減少であるとする古典的考えを復活させ，それに移動能力の低下が加わった場合に介入しようという考えである。そして，第三にEWGSOPコンセンサスでは，鑑別診断の観点はずっと抜けていたが，ここでは移動能力低下の原因となるほかの病態を鑑別してそれらはサルコペニアから除外することを明記している。その際に悪液質は鑑別対象としてサルコペニアから切り離れた。一方，移動能力低下の大きな原因である関節疾患にはまったく触れていないのは疑問である。EWGSOPと同様に年齢についてのコンセンサスは得られていない。

## □ 当面の対処

これまでみてきたように，最近のコンセンサス会議を経て提案された2つのサルコペニアの定義と診断基準では，両者とも筋量を重視し，その基

準は補正筋量で行うことが共通し（ただし、SSCWDは補正四肢筋量のみとしているが、EWGSOPは補正全身筋量も使う点は相違）、さらに両者とも身体活動や移動能力などの機能を重視し、その基準として一致して選ばれた機能が歩行速度であった。まだ変動のただ中であるが、それでも徐々に形が整ってきたように見える。当面は、この2つの大きなコンセンサスの診断基準のどちらかで対応しながら、診断を進めるのが妥当と考えられ、なかでも共通部分である筋量と歩行速度は必須の項目としながら、今後の研究と臨床という両面の発展を注意深く見守る必要がある。

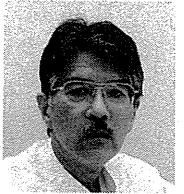
### 文 献

- 1) Anonymous : Consensus development conference : diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94 : 646-650, 1993
- 2) Rosenberg IW : Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. (summary comment). *Am J Clin Nutr* 50 (Suppl) : 1231-1233, 1989
- 3) 原田 敦 : 骨密度測定の実用 軟部組織量の測定. 福永仁夫編 : 骨粗鬆症の診断と鑑別—骨密度測定と脊椎画像診断—. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2005, pp144-147
- 4) Lohman TG : Dual energy x-ray absorptiometry. Human body composition. Human Kinetics, P. O. Box 5076, Champaign, IL, USA, 1966, p63-78
- 5) Heymsfield SB, Smith R, Aulet A, et al. : Appendicular skeletal muscle mass : measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 52 : 214-218, 1990
- 6) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147 : 755-763, 1998
- 7) Wittert GA, Chapman IM, Haren MT, et al. : Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in health elderly males with low-normal gonadal status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58 : 618-625, 2003
- 8) Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. : The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults : The health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61 : 1059-1064, 2006
- 9) Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, et al. : Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 12 : 1995-2004, 2004
- 10) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing* 39 : 412-423, 2010
- 11) Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M, et al. : A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women : reference values and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Appl Physiol* 110 : 57-65, 2010
- 12) Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, et al. : The Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders Trialist Workshop. Sarcopenia with Limited Mobility : An International Consensus. *J Am Med Dir Assoc* Jun 2, 2011 [Epub ahead of print]



# 長寿医療研究としての取り組み

ロコモティブシンドローム(以下、ロコモ)は、運動器の障害による要介護の状態や要介護リスクの高い状態を表す新しい概念であるが、実際に要介護となる要因としては、変形性関節症や脊柱管狭窄症、骨粗鬆症・サルコペニアを基盤として発生する転倒・骨折が大きな割合を占めている。国立長寿医療研究センター病院(愛知県)では、老化・老年病に関する基礎データの収集のために長期にわたる集団の大規模な縦断研究「老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」を1997年から実施している。その一環として、同院先端診療部の原田敦副院長は予防開発部などと協力し、ロコモの発症要因についても多角的に検討している。同副院長にその検討成績の一部を紹介してもらうとともに、それに基づくロコモ発症予防の方向性について聞いた。



国立長寿医療研究センター病院  
先端診療部  
副院長  
原田敦氏

## ■ 2,400人を対象に老化・老年病に関する基礎データを収集

ロコモの効果的な予防方法を開発するためには、そのリスク要因を詳細に解明することが重要である。ランダムに抽出された一般住民を対象とした長期にわたる観察研究は、一般住民のロコモ罹患の実態を明らかにするとともに、生活習慣や遺伝的素因、合併症などとロコモ罹患との関連を解明するために不可欠である。そこで、NILS-LSAでは、その一環として、ロコモ罹患のリスク要因についても詳細な検討を行っている。

NILS-LSAの対象は、愛知県大府市を中心とする地域住民から年齢・性別で層別化しランダムに抽出された、観察開始時年齢が40~79歳の男女。2000年4月に2,267人の基礎集団が完成して以降、ドロップアウト例が出ると同数の新たな補充を行い、常に約2,400人のコホートを維持することを目指している。1回の調査は全員が2年以内に終了することとし、現在は第7次調査を実施している最中である。

調査項目は栄養、運動、心理、形態・身体組成、遺伝子、医学検査など極めて広範にわたる。医学検査では頭部MRI、超音波断層、腹部CTなど、最新の機器を用いた詳細な検査を行っている。運動器に関する検査は、二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)による全身骨、腰椎、左右大腿骨頸部の4スキャンでの骨密度(BMD)測定、末梢骨定量CT検査法(pQCT)による橈骨16スキャン、左右膝X線撮影、胸椎腰椎X線撮影など。なお原田副院長は、CT有限要素モデル解析も先進医療として行

っているという。これは骨量ファンクトムを用いてCT撮影を行い、そのデータを有限要素解析ソフトで処理するというもの。「3次元の骨形態と骨量分布から、より正確な骨強度の予測が可能になる」と同副院長。そのほか、膝関節機能検査、膝痛・腰痛調査、転倒・骨折調査、骨代謝マーカー検査なども実施している。

## ■ 有病率は女性で高く年齢とともに上昇

高齢者が要介護となる大きな要因である変形性関節症と骨粗鬆症の、わが国での患者数はどれくらいなのか。NILS-LSAの第5次調査に参加した40~88歳の2,419人(男性1,200人、女性1,219人)を対象とした調査結果では、変形性関節症(Kellgren-Lawrence分類のgradeⅡ以上)の有病率は、男性で43.5%、女性で52.3%。男女ともに年齢とともに上昇し、いずれの年齢層でも男性より女性で高いことが示されている。この有病率を用いて日本人全体の人口構成から変形性関節症の患者数を計算すると、男性1,278万人、女性1,950万人となる。

NILS-LSA第5次調査の結果では、骨粗鬆症(日本骨代謝学会診断基準による)の50歳以上での有病率は、腰椎BMDで判定すると男性で7.6%、女性で26.1%、大腿骨頸部BMDで判定すると男性で10.3%、女性で21.3%。どちらの部位でも男女とも年齢とともに上昇し、いずれの年齢層でも男性より女性で高いことが示されている。この有病率を用いて計算した日本人の骨粗鬆症の患者数は、腰椎BMDで判定すると、男性189万人、女性811万人、大腿骨頸部BMDで判定すると、それぞれ250万人、685万

人となる。

## ■ 骨粗鬆症、サルコペニアは歩調を合わせて進行

骨粗鬆症が要介護の大きなリスクとなるのは、同症により転倒・骨折事故の頻度が急増するためであるが、では、骨粗鬆症と転倒・骨折の具体的な関連とはどのようなものか。これについても、原田副院長は詳細な解析を加えている。例えば、骨折で最も重大な大腿骨近位部骨折を起こした患者のうち骨粗鬆症と診断された割合は、腰椎BMDでは74.3%、大腿骨頸部BMDでは89.4%であったという(図1)。

サルコペニアによる筋力低下も転倒・骨折の原因になる。同副院長らは大腿骨近位部骨折とサルコペニアとの関連についても解析した結果、頸部骨折患者のサルコペニア(Baumgartnerの基準による)合併率は85%で、脊椎骨折患者の77%に比べて有意ではないが、対照群(非骨折患者)の67%に比べて有意に高いとする成績が示されたという(図2)。なお同副院長の解析では、これら対象では筋量とBMDとの間に有意な正相関が認められていることから、「骨粗鬆症とサルコペニアは、歩調を合わせて進行することがわかれる」としている。

運動器の障害ではないが転倒・骨折のリスク要因としては、もう1つ認知症も重要である。同副院長らの解析では、大腿骨近位部骨折患者の約50%は認知症と診断され、中でもアルツハイマー病は最多で、その53%を占めていることが示されている。さらに、骨折前に脳疾患を指摘されていない患者群も、Mini-Mental State Examination(MMSE)は平均

21.6点と低く、「認知機能の衰えが見て取れる」という。

## ■ ビタミンDが骨粗鬆症とサルコペニアに有効な可能性

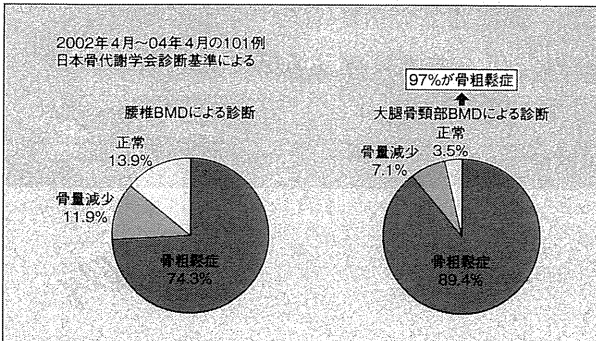
骨粗鬆症、サルコペニア、認知症などは、それぞれが加齢とともに進行するため、相互に関連があるように見えているのか。それとも、加齢以外にも相互に関連するメカニズムが存在するのか。原田副院長は「このことに関してはいまだほとんど解明は進んでいない」と話す。しかし、最近の興味深い知見として「ビタミンDの活性不足が骨粗鬆症とサルコペニアの両方の進行に関与することが示唆されている」と言う。

ビタミンDが骨代謝に関連し、その活性不足が骨粗鬆症の発症と進展に関連することはこれまでも知られてきた。しかし、最近では筋にもビタミンDの受容体があり、その機能に影響することが分かってきた。こうしたことから「現在、骨粗鬆症の治療薬として投与されているビタミンDは、骨代謝に対する影響だけでなく、筋の機能への影響を介して転倒・骨折を予防している可能性もある」と同副院長は指摘する。

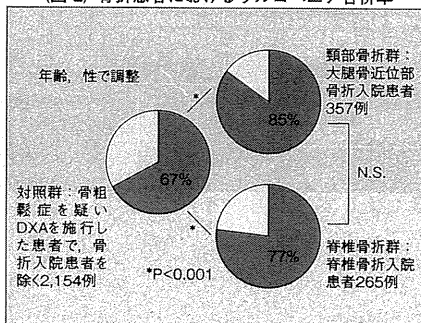
ロコモが問題となる世代では、他の合併症に対して治療薬を投与されていることが少なくない。したがって、ロコモ予防のための薬剤を開発するとすれば、できるだけ有害事象がなく、しかも単剤で種々の危険因子に対する是正効果のあるものが望ましい。「そのような薬剤の候補として、差し当たってはビタミンD製剤が挙げられるかもしれない」と同副院長。

薬剤以外にも、例えば大腿骨骨折のリスクの高い患者には、ヒッププロテクターの装着を勧めることなどが要介護の抑制につながる。同副院長らは、種々の素材によるヒッププロテクターを開発し、その骨折予防効果の検討なども行っているという。「NILS-LSAは一見すると気の長い疫学研究のように思われるかもしれないが、われわれは直ちにロコモ対策につながることを目指して研究を推進している。なぜなら、高齢化社会が急速に進展する日本では、ロコモ対策は待たなしの課題となってきたからである」と同副院長は結んだ。

〈図1〉 大腿骨近位部骨折患者のうち骨粗鬆症と診断された割合



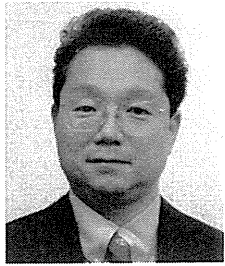
〈図2〉 骨折患者におけるサルコペニア合併率



(図1、2とも原田敦氏提供)

# サルコペニアと慢性全身性炎症性疾患としてのCOPD

Sarcopenia and chronic obstructive pulmonary disease as a chronic systemic inflammatory syndrome



千田一嘉(写真) 原田 敦

Kazuyoshi SENDA<sup>1</sup> and Atsushi HARADA<sup>2</sup>

国立長寿医療研究センター病院呼吸器科<sup>1</sup>, 同整形外科<sup>2</sup>

◎サルコペニア(sarcopenia)とは、加齢に伴う骨格筋量と筋力・身体機能の低下を指し、全身性に進行し、要介護さらには死に至る危険が高まる症候群である。2010年にEuropean Working Grope on Sarcopenia in Older Peopleは、筋量低下を必須とし、筋力と歩行速度の低下をみるサルコペニアの臨床的診断アルゴリズムを発表した。サルコペニアには加齢に伴う原発性、廃用性、低栄養性、疾患随伴性のものがあり、虚弱(frailty)や転倒・骨折などの老年症候群と関連が深い。高齢者総合的機能評価におけるサルコペニアの検討に基づく、最適な栄養・運動・ホルモン療法プログラムの確立が期待される。二次性サルコペニアをきたす代表的疾患である慢性閉塞性肺疾患(COPD)は進行性の慢性全身性炎症性疾患であり、サルコペニアがADL, QOLや死亡と関連することから、多職種が原疾患と全身併存症を合わせてケアする包括的呼吸リハビリテーションが有用である。



サルコペニア, サルコペニック肥満, COPD, 慢性炎症, 全身併存症

サルコペニア(sarcopenia)とは、1988年にRosenbergが提唱した、ギリシャ語の“sarx(肉)”と“penia(喪失)”を組み合わせた造語で<sup>1)</sup>、加齢に伴う骨格筋量と筋力・身体機能(とくに移動などの運動機能)の低下を指している。全身性に進行し、要介護さらには死亡に至る危険が高まる症候群で、“加齢性筋肉減少症”とも訳される。

1998年にはBaumgartnerらが、dual energy X-ray absorption(DXA)法による四肢の除脂肪筋量を身長<sup>2</sup>で除した appendicular skeletal muscle mass index(ASMI)が健常成人の2標準偏差(SD)未満(男性:7.26 kg/m<sup>2</sup>, 女性:5.45 kg/m<sup>2</sup>)のものをサルコペニアと定義し、70歳以下の高齢者の約20%、80歳以上では約50%がサルコペニアであると報告した<sup>2)</sup>。人種間の体格差から、2010年に真田らは日本人のサルコペニアのcut-off値を男性:6.87 kg/m<sup>2</sup>, 女性:5.46 kg/m<sup>2</sup>と報告した<sup>3)</sup>。しかし、筋量は筋力、運動機能や身体的自立度を反映しない場合もあり、問題を残していた。

2010年にEuropean Society for Clinical Nutrition and Metabolismが慢性消耗性疾患と高齢者栄養学の観点からサルコペニアの診断基準を、「筋量は健常成人の2SD未満で、かつ低歩行速度(4m歩行で0.8 m/sec未満)」と報告した<sup>4)</sup>。また2010年にEuropean Working Grope on Sarcopenia in Older People(EWGSOP)は、筋量低下を必須とし、筋力(握力:男性<30 kg, 女性<20 kg)と身体機能(歩行速度≤0.8 m/sec)の低下をみる、サルコペニアの臨床的診断アルゴリズムを発表した<sup>5)</sup>(図1)。

EWGSOPの定義はサルコペニアと生活機能障害の関連を示し、臨床と保健活動での有用性が高い。また、筋量低下のみのものを“pre-sarcopenia”, さらに握力か歩行速度の低下のどちらか一方を伴うものを“sarcopenia”, 三者合併を“severe sarcopenia”と、3段階のステージに分類した。2008年には筋力低下のみの場合を“dynapenia”として区別した報告もある<sup>6)</sup>。

## サルコペニアのメカニズム

サルコペニアでは筋肉の収縮蛋白と構造蛋白の合成/分解のバランスが負となることで筋蛋白が減少し、それぞれの運動ニューロンが支配する筋線維群である運動単位の減少や、筋線維の萎縮(断面積の減少)をきたす。加齢性サルコペニアは速筋(type 2)線維が選択的に萎縮し筋線維数が減少するため、立ち上りや昇段動作の障害につながる。

2010年 EWGSOP のコンセンサスレポートは、サルコペニアのメカニズムを、加齢に伴う性ホルモン分泌低下、ミトコンドリアにおけるDNA変異の蓄積による機能不全やアポトーシスによる筋線維核数の減少に起因する加齢性(原発性)サルコペニアと、二次性サルコペニアに大別した<sup>5)</sup>。二次性サルコペニアは高齢以前にも発症し、①寝たきり、不活動性や無重力など廃用によるもの、②低栄養や栄養吸収不全によるもの、③基礎疾患によるもの、に分類される。

サルコペニアの基礎疾患には、①神経変性疾患、②心・肺・肝・腎・脳機能不全、③悪性腫瘍、④副腎皮質ステロイド、成長ホルモン、insulin-like growth factor-1(IGF-1)、甲状腺ホルモンの障害やインスリン抵抗性などの内分泌疾患、⑤慢性炎症を伴う“cachexia(悪液質)”などがあげられる。

併存症により interleukin-6(IL-6) や tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) などの炎症性サイトカインの産生が亢進して筋萎縮とともに脂肪量も減少する cachexia と、サルコペニアとを明確に区別することは困難とされる。多くの cachexia 患者はサルコペニアをきたしている<sup>7)</sup>。また併存症、低栄養と廃用は加齢性サルコペニアを加速させる。

## 慢性炎症とサルコペニア

慢性炎症(「サイドメモ」参照)では全身で nuclear factor- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) などの転写因子が活性化され、IL-6 や TNF- $\alpha$  などのサイトカインが産生されて全身が消耗し、筋肉や体重が減少する。NF- $\kappa$ B の阻害による実験的治療法も提案されている。2008年に Handschin らは、不活動性(不活発)自体が peroxisome proliferator-acti-

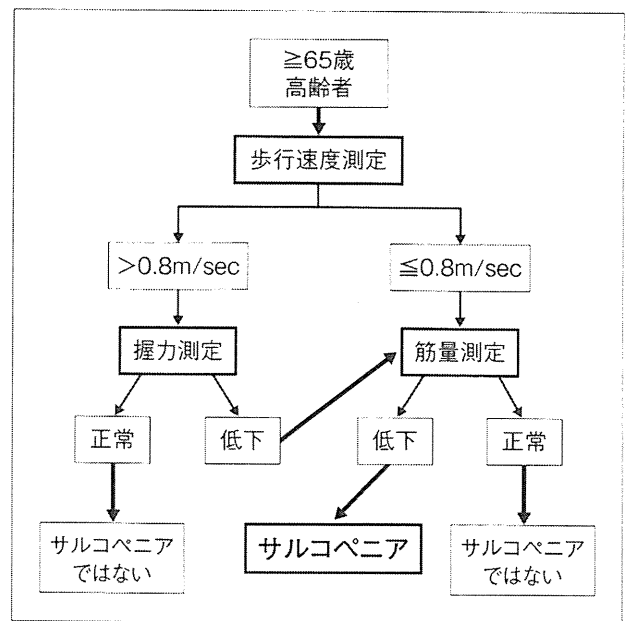


図1 サルコペニアの臨床的診断アルゴリズム<sup>5)</sup>

vated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) という転写因子の機能低下により慢性炎症をきたすことを報告し、廃用とサルコペニアの関連についてあらたな視点を示した<sup>8)</sup>。

## サルコペニック肥満 (sarcopenic obesity)

2000年に Baumgartner らは、サルコペニアと内臓脂肪の増加である肥満が併存する“サルコペニック肥満(sarcopenic obesity)”というあらたな病態を提唱した<sup>9)</sup>。サルコペニック肥満は悪性腫瘍やリウマチ性疾患に伴う除脂肪体重の減少に比べて、脂肪量が減少しない場合がある。また、しばしば加齢に伴う筋量と筋力の低下は体重と相関しない。筋肉に脂肪が“霜降り”状に浸潤して筋肉の質や機能を低下させることから、筋肉の組成が重要視される。サルコペニック肥満の生活指導では減量でさらに筋量が減少する危険があり、とくに注意が必要である。

## サルコペニアの診断

① 筋量はCTやMRIによる計測が基本であるが、費用や放射線被曝の問題から、臨床の場では骨密度の測定にも用いられるDXA法による、内臓重量の影響を受けない四肢の除脂肪量が標準である。簡便な微弱電流の筋肉と脂肪の抵抗差を利



用した body impedance 法が普及しつつあるが、体内水分量や骨量の影響があり、注意が必要である。体格測定では上腕中央、大腿・下腿周囲径が筋量と相関するが、加齢や肥満の影響を受けやすい。皮下脂肪厚を計測して体脂肪率を推定する簡便な筋量評価は再現性に乏しい<sup>5)</sup>。

② 筋力は握力計の普及と下肢筋力、筋断面積や移動能力とよく相関することから、握力で評価されることが多い。下肢筋力は移動能力に直結するが、簡便・確実な測定方法が確立していない。研究レベルでは、膝進展屈曲力が測定可能である<sup>5)</sup>。

③ 運動機能は立位バランス能力、8ft(2.4 m)歩行時間、椅子から5回立ち上がる時間の3項目からなる Short Physical Performance Battery が2010年 WGSOP レポートに記載されたが<sup>5)</sup>、わが国では普及していない。歩行速度や椅子から立ち上がり3m歩行した後折り返し再度座るまでの時間をみる3m Timed Up and Go test(3mTUG)

が用いられる。

## サルコペニアと老年症候群

老年症候群(geriatric syndrome)とは、高齢者にみられるさまざまな原因による複数の臓器・器官の機能低下による多彩な症状・所見を指し、ADLやQOLの低下をきたしやすく、治療と同時に介護・ケアが必要である。老年症候群のなかでもサルコペニアと関連が深いものとして虚弱(frailty)、歩行障害、転倒・骨折、体重減少、摂食嚥下障害、関節痛、身体痛、尿失禁などがあげられ、複数の視点から同時にアプローチする高齢者総合的機能評価(comprehensive geriatric assessment: CGA)が重要である<sup>5)</sup>。

### 1. サルコペニアと虚弱(frailty)

虚弱(frailty)とは、加齢に伴い累積的に複合的な生体機能が低下していくことで、外界からのストレスに適応して身体の恒常性を維持していけなくなり、入院・施設入所、さらには死亡の可能性が高くなる。2001年にFriedらが虚弱を、①体重減少、②疲労感、③筋力低下、④歩行速度低下、⑤身体活動低下の5項目のうち3項目以上を満たすものと定義した<sup>10)</sup>。虚弱の高齢者の大部分はサルコペニアをきたしていて、サルコペニアの高齢者には虚弱を示す者がいる。虚弱はサルコペニアと重なりあう部分も大きい。身体的な要因を超えて認知機能、抑うつなどの精神的・社会的な要因も加味した<sup>5)</sup>、臓器や疾患にとられない包括的な視点である。

### 2. 基本チェックリストとサルコペニア

2006年の改正介護保険法で介護予防特定高齢者施策(2010年8月から二次予防にかかわる事業)が創設され、生活機能評価のための基本チェックリストで特定高齢者(二次予防事業対象者)を選別し、運動機能回復、口腔機能改善、低栄養改善のリハビリテーションが実施されるようになった<sup>11)</sup>。25項目の基本チェックリストのうち運動機能の5項目、栄養の2項目、外出(閉じこもり)の2項目がサルコペニアと密接に関連し、介護予防でのサルコペニア対策の重要性が示唆される。

### 3. 転倒とサルコペニア

脳血管障害・衰弱に続く寝たきり・要介護の原

#### サイド メモ

#### 慢性炎症

サルコペニア、2型糖尿病、動脈硬化、COPD、認知症、癌などのさまざまな慢性疾患に共通する病態として、非感染性かつ持続的な低強度の慢性炎症があげられる。長期間にわたり低強度で持続するストレスにより、筋細胞、脂肪細胞や肺胞上皮細胞などの実質細胞と、免疫細胞、血管内皮細胞や線維芽細胞などの間質細胞の間でサイトカインなどにより炎症が遷延し慢性化するため、組織リモデリングをきたして臓器機能不全となる。たとえば、肥満の脂肪細胞では tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )やinterleukin-6(IL-6)などの炎症性サイトカインの産生が亢進して慢性炎症をきたすことにより脂肪組織のリモデリングが生じ、インスリン抵抗性をきたし、さらに動脈硬化や2型糖尿病へと進展する。2008年の『Nature』<sup>9)</sup>に、運動により骨格筋での peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )が増加することで筋力が向上し、全身の慢性炎症が軽減することが報告された。COPDでは、このPGC-1 $\alpha$ が作用する peroxisome proliferator-activated receptorsが治療薬の標的として期待されている<sup>22)</sup>。

因となる転倒・骨折の背景にサルコペニアが大きく関与する。2004年 Moreland らのメタアナリシスでは、下肢筋力低下群の骨折のオッズ比は1.76、上肢筋力低下群は1.53と報告された<sup>12)</sup>。骨折による身体活動性の低下でサルコペニアがさらに加速する悪循環に陥る。

#### 4. ロコモティブ症候群とサルコペニア

高齢者の運動器障害は複数の病態が複合・連鎖していて、進行するまで自覚されにくい。運動器障害を移動能力に注目して総合的に考えるロコモティブ(運動器)症候群(以下、ロコモ)が2007年に提唱された<sup>13)</sup>。ロコモとは運動器障害で日常生活の自立度が低下して要介護の危険がある状態を指し、サルコペニアのほかに骨粗鬆症と関節・椎間板の障害が原因となる。日本整形外科学会はロコモのチェックリストと運動療法(ロコトレ)の『ロコモパンフレット 2010年度版』を発行している。

#### 5. 運動器不安定症とサルコペニア

運動器不安定症(musculoskeletal ambulation disability symptom complex: MADS)とは、バランス能力および移動・歩行能力が低下することで、閉じこもり・転倒のリスクが高まった状態を指す<sup>14)</sup>。運動機能の低下をきたす疾患と、日常生活で介助があれば外出できる程度の自立、あるいは腰に手をあて5 cm片脚を上げていられる開眼片脚起立時間が15秒未満か、3mTUGが11秒以上であることが診断基準である。運動器不安定症の背景に加齢に伴うサルコペニア(とくに下肢筋力の低下)とバランス機能の低下が関与し、運動器リハビリテーションが適用される。

#### ● サルコペニアの治療

サルコペニアの治療のエビデンスとしては、転倒防止をアウトカムとした筋力低下例での筋力トレーニング、バランス訓練<sup>15)</sup>や太極拳、またビタミンDレベルの低下群のビタミンD補給があげられる<sup>16)</sup>。今後はサルコペニア自体の治療法として、蛋白質、分枝鎖アミノ酸補充などの栄養療法のレジメン、運動療法のプログラム整備や薬物療法(とくにホルモン療法)の研究成果が待たれる。そのゴール設定として2010年 EWGSO レポートでは、①筋量、②筋力、③身体機能を三大治療目

標とし、ADL、QOL、バイオマーカー(炎症反応を含む)、転倒率、入院・施設入所率、介護・福祉サービス利用率や死亡率を二次的な治療評価基準としている。

サルコペニアの定義を採用したCGAを実施してサルコペニアの自然経過を明らかにすることにより、有効な治療法が検討できるようになる<sup>5)</sup>。運動療法にはエアロビクスとレジスタンストレーニングの可能性が示唆されている。身体活動性が高いことがサルコペニアの進行を遅らせるとの報告があり<sup>17)</sup>、階段昇降、散歩などの自発的な活動が推奨される。ホルモン療法にはテストステロン補充、蛋白同化ステロイドのナンドロロン、選択的アンドロゲン受容体モデュレーターのアスタリン、成長ホルモンや胃から産生され成長ホルモン分泌と食欲を刺激するグレリンが候補である。

#### ● 慢性閉塞性肺疾患(COPD)

慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)とは、タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺と全身の炎症性疾患である<sup>18)</sup>。死因としては世界第4位とされ、日本人の有病率は8.6%と報告されている。気管支拡張剤にも不可逆な気流閉塞と動的肺過膨張により体動時の呼吸困難をきたし、気道粘液の過剰分泌による慢性の咳・痰を伴う。COPDを進行性の慢性全身性炎症性疾患(chronic systemic inflammatory syndrome)ととらえて包括的・全人的な重症度の評価や治療を行う必要がある<sup>19)</sup>。COPDの慢性炎症は、増悪時やそれに続く活動低下時のみならず安定期にも存在し、COPD自体と併存症としてのサルコペニア、運動耐用能の低下、骨粗鬆症、高血圧、糖尿病、高脂血症、メタボリック症候群、心・血管病、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、貧血、不安・抑うつなどを悪化させる<sup>20)</sup>(図2)。

COPDの診断はスパイロメータを用いた1秒間の呼気量(FEV<sub>1.0</sub>)と努力性肺活量の比である一秒率(FEV<sub>1.0</sub>% < 70%)でなされ、病期分類には一秒量(FEV<sub>1.0</sub>)が用いられている。しかし、COPDが全身に与える影響が大きいため、包括的・全人的な病態把握には肺機能のみでは不十分である。重

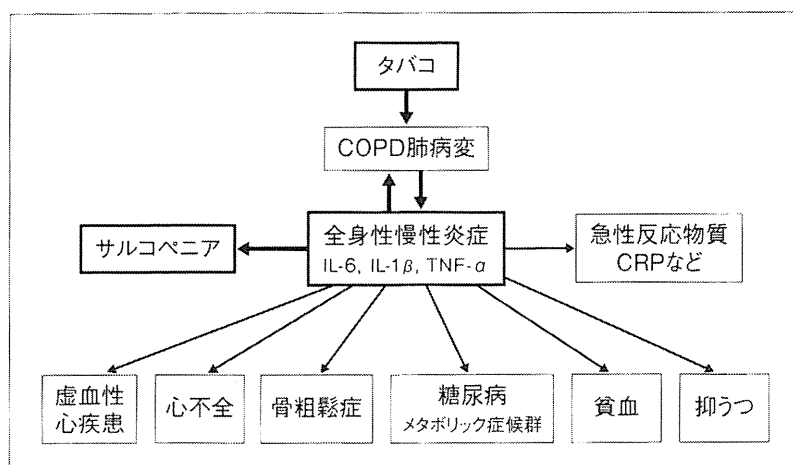


図 2 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の全身性慢性炎症による併存症<sup>20)</sup>

症度分類や予後予測には体組成(栄養障害), 運動耐用能(筋量・筋力)や全身併存症が重視される<sup>18)</sup>. 2004年に Celli らが, COPD 患者の予後予測のために BMI, FEV<sub>1.0</sub>(Obstruction), 息切れの自己評価指数(Dyspnea), 6分間歩行距離(Exercise, 6-minute walk distance: 6MD)を組み合わせた“BODE index”を報告し<sup>21)</sup>, それに続く BODE index を用いた研究も多い. BODE index の4項目のうち BMI と 6MD がサルコペニアと深く関連し, サルコペニアが COPD 患者に及ぼす影響の大きさがうかがわれる.

### ● COPDの全身併存症としてのサルコペニア

サルコペニアは COPD のおもな全身症状のひとつで, 関連する研究報告も多い<sup>20)</sup>. 重症 COPD ではサルコペニアと低栄養・cachexia をきたすものがあり, サルコペニアが cachexia に先行することもある. COPD では, 全身炎症と日常生活活動量の低下による廃用で, 6MD や運動時最大酸素消費量の低下で示されるように運動耐用能が悪化する. 重症 COPD では FEV<sub>1.0</sub> に減少の余地が少なく, 6MD がより有用な臨床指標とされる. COPD のサルコペニアは徐々に進行し, 肺機能, 運動耐用能, QOL, 死亡や医療費と関連している. 重症 COPD ではサルコペニアが人口呼吸器の適応や急性増悪後の再入院率と深い相関がある. 筋量は肺機能, 喫煙歴や BMI とは独立した COPD の重大な予後因子とされている. COPD の急性増悪時には炎症と廃用のためにサルコペニアがさらに加速

するが, 筋量・筋力の回復は困難なことが多い. COPD におけるサルコペニアのメカニズムとして, 全身炎症による筋肉での NF-κB の活性化に伴う慢性炎症の亢進と, 活性化酸素産生増加と抗酸化物質の減少による酸化ストレスの増強があげられている<sup>20)</sup>.

### ● 包括的呼吸リハビリテーション

包括的呼吸リハビリテーション(呼吸リハ)は, 多職種協働による下肢筋トレーニングを主とした運動療法, 栄養療法, 呼吸法習得を含む疾患教育, 薬剤指導や口腔ケアなどからなり, ADL, QOL の改善, 入院の減少, 延命効果が示されている<sup>18)</sup>. 呼吸リハによる筋肉内ミトコンドリアの酸化酵素量の増加に伴う, COPD 患者の運動耐用能の向上が報告されている<sup>20)</sup>.

### ● おわりに

高齢者の転倒・骨折, さらに寝たきりの大きな原因となるサルコペニアの診療・研究が, 2010年の EWGSOP のコンセンサスレポートによって加速することが期待される. 超高齢化社会のわが国では人種差・体格差の問題から, 従来の欧米のデータをそのままあてはめることには無理がある. 日本人の体格データに基づくサルコペニアを予防し, 発症を遅らせる診断と栄養・生活習慣改善, 薬物治療体制の確立が急務といえる. また, 二次性サルコペニアの代表例ともいえる COPD 患者のサルコペニアを, 積極的にスクリーニング

してケアする呼吸リハビリプログラムの確立・普及が待たれる。

#### 文献/URL

- 1) Rosenberg, I. H.: *J. Nutr.*, **127** (Suppl. 5): 990S-991S, 1997.
- 2) Baumgartner, R. N. et al.: *Am. J. Epidemiol.*, **147**: 755-763, 1998.
- 3) Sanada, K. et al.: *Eur. J. Appl. Physiol.*, **110**: 57-65, 2010.
- 4) Muscaritoli, M. et al.: *Clin. Nutr.*, **29**: 154-159, 2010.
- 5) Cruz-Jentoft, A. J. et al.: *Age Ageing*, **39**: 412-423, 2010.
- 6) Clark, B. C. and Manini, T. M.: *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **63**: 829-834, 2008.
- 7) 葛谷雅文: 日本老年医学会誌, **46**: 279-285, 2009.
- 8) Handschin, C. and Spiegelman, B. M.: *Nature*, **454**: 463-469, 2008.
- 9) Baumgartner, R. N.: *Ann. NY Acad. Sci. USA*, **904**: 437-448, 2000.
- 10) Fried, L. P. et al.: *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **56**: M146-M156, 2001.
- 11) 健康長寿ネット: 健康度評価のための質問票, 特定高齢者把握事業, (<http://www.tyoju.or.jp/hp/page000000800/hpg000000790.htm>)
- 12) Moreland, J. D. et al.: *J. Am. Geriatr. Soc.*, **52**: 1121-1129, 2004.
- 13) 中村耕三: 医学のあゆみ, **236**: 347-352, 2011.
- 14) 日本整形外科学会ホームページ: 「運動器不安定症」とは, (<http://www.joa.or.jp/jp/public/locomo/mads.html>)
- 15) Province, M. A. et al.: *JAMA*, **273**: 1341-1347, 1995.
- 16) Bischoff-Ferrari, H. A. et al.: *JAMA*, **291**: 1999-2006, 2004.
- 17) Hughes, V. A. et al.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **80**: 475-482, 2004.
- 18) 日本呼吸器学会(編): COPD 診断と治療のためのガイドライン第3版. メディカルレビュー社, 2009.
- 19) Fabbri, L. M. and Rabe, K. F.: *Lancet*, **370**: 797-799, 2007.
- 20) Barnes, P. J. and Celli, B. R.: *Eur. Respir. J.*, **33**: 1165-1185, 2009.
- 21) Celli, B. R. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **350**: 1005-1012, 2004.
- 22) Remels, A. H. et al.: *Eur. Respir. J.*, **31**: 502-508, 2008.

\* \* \*