

38. Poal-Manresa J, Little K, Trueta J (1970) Some observations on the effects of vitamin C deficiency on bone. *Br J Exp Pathol* 51:372–378
39. Kipp DE, McElvain M, Kimmel DB, Akhter MP, Robinson RG, Lukert BP (1996) Scurvy results in decreased collagen synthesis and bone density in the guinea pig animal model. *Bone* 18:281–288
40. Termine JD (1990) Cellular activity, matrix proteins, and aging bone. *Exp Gerontol* 25:217–221
41. Peterkofsky B (1991) Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr* 54:1135S–1140S
42. Iotsova V, Caamano J, Loy J, Yang Y, Lewin A, Bravo R (1997) Osteopetrosis in mice lacking NF-kappaB1 and NF-kappaB2. *Nat Med* 3:1285–1289
43. Bacuerle PA, Rupec RA, Pahl HL (1996) Reactive oxygen intermediates as second messengers of a general pathogen response. *Pathol Biol (Paris)* 44:29–35
44. Garrett IR, Boyce BF, Oreffo RO, Bonewald L, Poser J, Mundy GR (1996) Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 85:632–639
45. Bax BE, Alam AS, Banerji B, Bax CM, Bevis PJ, Stevens CR, Moonga BS, Blake DR, Zaidi M (1992) Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun* 183:1153–1158
46. Yamaguchi M, Uchiyama S (2003) Effect of carotenoid on calcium content and alkaline phosphatase activity in rat femoral tissues in vitro: the unique anabolic effect of beta-cryptoxanthin. *Biol Pharm Bull* 26:1188–1191
47. Yamaguchi M, Uchiyama S (2004) Beta-cryptoxanthin stimulates bone formation and inhibits bone resorption in tissue culture in vitro. *Mol Cell Biochem* 258:137–144
48. Uchiyama S, Yamaguchi M (2004) Oral administration of beta-cryptoxanthin induces anabolic effects on bone components in the femoral tissues of rats in vivo. *Biol Pharm Bull* 27:232–235
49. Hosseinimehr SJ, Nemati A (2006) Radioprotective effects of hesperidin against gamma irradiation in mouse bone marrow cells. *Br J Radiol* 79:415–418
50. Chiba H, Uehara M, Wu J, Wang X, Masuyama R, Suzuki K, Kanazawa K, Ishimi Y (2003) Hesperidin, a citrus flavonoid, inhibits bone loss and decreases serum and hepatic lipids in ovariectomized mice. *J Nutr* 133:1892–1897

## 2. サルコペニアの疫学

下方 浩史\* 安藤 富士子\*\*  
しもかた ひろし あんどう ふじこ

- サルコペニアは40歳以上の地域在住男性の25.0%、女性の24.2%に認められる。
- 加齢とともに男女で筋力は年間約1%低下する。筋量は男性のみで低下し、女性では筋量の変化は少なく、筋肉の質的な変化があるものと思われる。
- 一般の高齢者では、筋力や筋量には遺伝子多型よりも生活習慣などの影響のほうが大きい。
- サルコペニアの主な危険因子は運動不足と低栄養、特に蛋白摂取の不足、カロテノイドやビタミンDの不足である。
- 適度な運動と適切な栄養摂取に心がけることで筋量や筋力の低下を防ぐことは十分可能であると考えられる。

### Key Words

サルコペニア, 疫学研究, カロテノイド, ビタミンD, DXA,

サルコペニアは高齢者のADLを低下させ、健康長寿実現の大きな障害となる。しかし、老化に伴う筋量減少の実態は明らかでなく、また日常生活機能との関連もはっきりはしていない。特に一般地域住民での日常生活機能と骨格筋量、筋力との関連についての疫学研究は日本ではほとんどない。高齢者のサルコペニアや脆弱を予防していくためには、日本におけるサルコペニアの実態を明らかにするとともに、サルコペニアの危険因子を明らかにするような観察研究や介入研究などの疫学的研究が重要である。

### □ サルコペニアの実態

サルコペニアの頻度はその定義により異なるが、米国でのNew Mexico Elderly Health Studyからの報告<sup>1)</sup>では、二重エネルギー X 線吸収法(DXA)を用いた診断で、70歳未満では20%程度であるが、80歳以上になると50%以上がサルコペニアとなるとしている。

われわれは平成9年から、無作為抽出された地域住民を対象としたコホート研究「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」を実施しており<sup>2)</sup>、第5次調査の参加者、40~88歳の中老年者2,419名(男性1,200名、女性1,219名)を対象としてサルコペ

ニアの頻度について検討を行った。DXA(QDR 4500, Hologic)装置をと用いて四肢除脂肪・除骨重量測定し、これを四肢筋量とした。前述のNew Mexico Elderly Health Studyの方法<sup>1)</sup>に準じ、四肢筋量(kg)を身長(m)の二乗で除した値をskeletal muscle index(SMI)とし、サルコペニアの指標とした。その判定基準には同じDXAのHologic QDR 4500で測定したSanadaら<sup>3)</sup>によるYAM(young adult mean:18~40歳の若年成人平均値)から標準偏差の2倍を引いた男性6.87 kg/m<sup>2</sup>、女性5.46 kg/m<sup>2</sup>を基準値としてサルコペニアの有無を判定した。その結果、この基準値から40歳以上の男性の25.0%が、女性の24.2%がサルコペニアに分類された(図1)。

運動神経線維のうち、筋線維を支配して実際の筋収縮に関与するα運動ニューロンは、加齢とともに50%も低下するといわれる。特に下肢では軸索が長くなって障害を受けやすい。また筋の増殖に必要な骨格筋組織特異的幹細胞であるサテライト細胞も数が減少することが知られている。食欲の低下や運動不足、性ホルモンの分泌低下、炎症反応の増大などサルコペニアを引き起こすさまざまな要因が、加齢に伴って増加する<sup>4,5)</sup>。

SMIは男性年間約0.3%低下するが、女性ではSMIの低下はほとんどない。一方、筋力は男女

\*国立長寿医療研究センター予防開発部 \*\*愛知淑徳大学健康医療科学部

とも40歳以降、握力も下肢筋力も年間約1%ずつ減少する。このことは女性では筋肉の量的な変化よりも質的な変化が問題になっていることを示している。男性ではどの年代においても女性よりも筋力は強く、80代の男性の筋力は40代の女性の筋力にほぼ等しい(図2)。もともと女性は男性よりも筋力が弱いために、加齢による筋力の低

下は女性により大きな影響を与える。

### □ サルコペニアの危険因子

ヨーロッパにおける老年学、栄養学などの学会によるワーキンググループである The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)<sup>6)</sup>ではサルコペニアを、加齢以外に明らかな誘因がない原発性サルコペニア(primary sarcopenia)と、加齢以外の何らかの要因がサルコペニアを引き起こす二次性サルコペニア(secondary sarcopenia)に分類している。さらに二次性サルコペニアを、ベッド上安静、運動しない生活スタイル、廃用、無重力状態などが原因となる身体活動性サルコペニア(activity-related sarcopenia)、高度な臓器障害、炎症性疾患、悪性腫瘍に伴う悪液質、内分泌疾患などによる疾患性サルコペニア(disease-related sarcopenia)、吸収不良、胃腸疾患、食思不振を引き起こす薬剤の使用に伴うエネルギーおよび蛋白質摂取不足などによる栄養性サルコペニア(nutrition-related sarcopenia)の3つに分けている(表1)。

これまでに報告されているサルコペニアの危険因子には遺伝的素因、性別、加齢、身長、体重、BMI、閉経、エストロゲン、テストステロン、

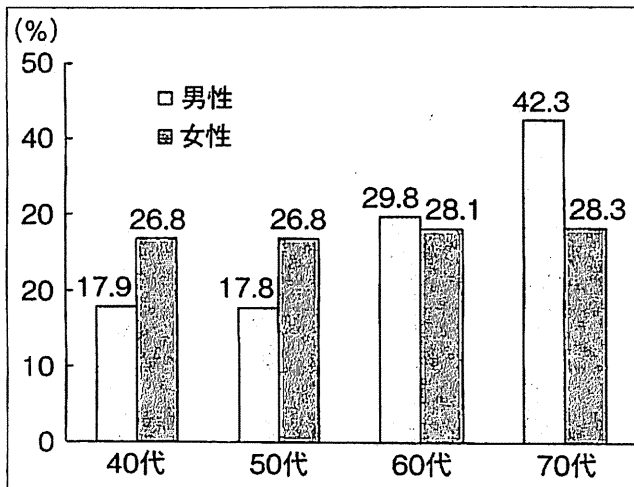


図1 年齢・性別にみたサルコペニアの頻度  
DXA法により性別の若年成人平均値(YAM)の-2SDを基準としてサルコペニアの判定を行った。女性では年齢による変化はなかったが、男性では年代上昇で割合が有意に上昇していた(Cochran-Mantel-Haenszel検定でp trend<0.001)。

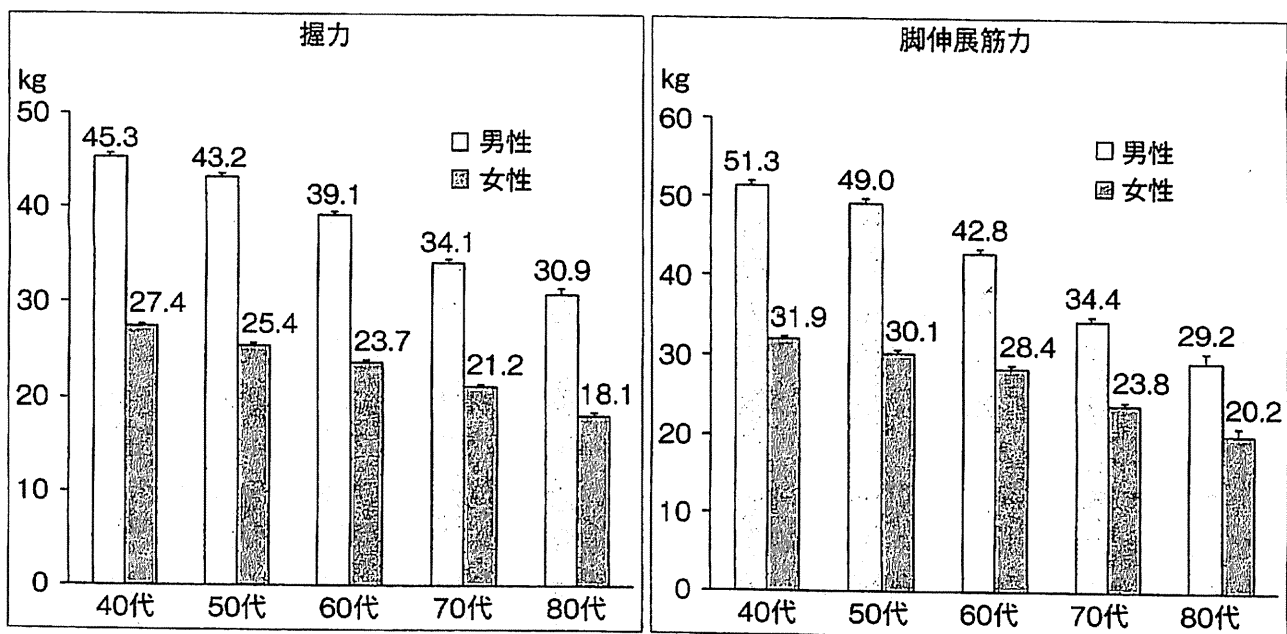


図2 年齢・性別にみた筋力  
利き手の握力および脚伸展筋力(大腿四頭筋筋力)の年代別平均値および標準誤差。握力、脚伸展筋力は男女ともに、年代上昇に伴い減少していた(p trend<0.001)。しかし、男性では握力は80代でも女性の40代よりも大きく、また男性の脚伸展筋力は80代でも女性の40代とほぼ同じ値であった。

表1 サルコペニアの分類

分類	原因
原発性サルコペニア	
加齢性サルコペニア	加齢以外の原因がない
二次性サルコペニア	
身体活動性サルコペニア	ベッド上安静, 運動しない生活スタイル, 廃用, 無重力状態
疾患性サルコペニア	高度な臓器障害 (心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 脳), 炎症性疾患, 悪性腫瘍, 内分泌疾患
栄養性サルコペニア	吸収不良, 胃腸疾患, 食思不振を引き起こす薬剤の使用に伴うエネルギー, 蛋白質摂取不足

(Cruz-Jentoft AJ, et al. : Age Ageing 39, 412-423, 2010. より引用)<sup>6)</sup>

総体脂肪量, 身体活動, カロテノイド, ビタミンD, 分岐鎖アミノ酸および蛋白摂取量などがある。遺伝的な素因としては, myostatin の Lys153Arg 多型, alpha-actinin 3 の R577X 多型が筋量や筋力に関連しているとの報告がある<sup>7,8)</sup>。しかし, レジスタンストレーニングを行うスポーツ選手ではこうした遺伝子多型の影響があるとしても, 一般の高齢者では遺伝子多型よりもむしろ生活習慣のほうが筋力や筋量への影響が大きいと思われる。

#### □ 身体活動とサルコペニア

運動不足による筋量や筋力の低下はどの年代にも起きうる。しかし高齢者では筋の再生・増殖機能が低下しており, いったん減少した筋量は回復が難しい。筋量が低下し筋力が低下すれば, 運動が困難になり, さらに筋量が低下するという悪循環に陥りやすい<sup>1)</sup>。一方, 筋力トレーニングを中心とした運動介入により高齢者でも筋力や筋量が増加するという報告は多く<sup>4,6)</sup>, 身体活動はサルコペニア予防の重要な要素であるともいえる。

#### □ 性ホルモンとサルコペニア

閉経により内臓脂肪は増加し, 骨密度が低下し, 筋量および筋力が低下する。一方, エストロゲンの投与はこれらの変化を予防する効果があるとされる。テストステロンの筋増殖効果はよく知られている<sup>9)</sup>。高齢男性のテストステロンの低下と筋量, 筋力の低下が報告されている。加齢に伴い, 性ホルモン結合グロブリン (SHBG) が増加し, 生体作用を持つ遊離テストステロンが大きく低下

する。テストステロンは蛋白合成を促進する。テストステロンの低下は蛋白合成能の低下をきたし, 筋肉を萎縮させる。さらにテストステロンの低下は筋サテライト細胞数の低下を引き起こし, 筋肉の再生・増殖能を低下させるといわれている<sup>10)</sup>。

#### □ カロテノイドとサルコペニア

高齢者の筋力低下, 身体機能低下はフリーラジカルによる酸化ストレスが原因の1つとなっている可能性が指摘されている。酸化ストレスは骨格筋のDNAを傷つけ, 蛋白質や脂質に障害を与える<sup>11,12)</sup>。

抗酸化作用を持つカロテノイドが不足すると, 高齢者では筋力低下や歩行障害をきたすことが, いくつかの疫学的研究で報告されている。米国の Women's Health and Aging Studies では, 年齢, 人種, 喫煙, 心血管性疾患, 関節炎, 血清IL-6を調整して検討したところ, 血清総カロテノイドの低下は握力, 腰や脚の筋力の低下と有意に関連していた<sup>13)</sup>。イタリア, トスカーナ州キャンティ地区の地域在住高齢者での研究でも,  $\beta$ カロテン摂取量が高齢者の脚伸展筋力と相関していた<sup>14)</sup>。

NILS-LSA のデータでは血清カロテノイドと体力・運動やADLとの関係が示されている。外出に不安がある人, 階段の昇降や長距離の歩行が困難である人では, 血清カロテノイドが低値を示した。一方, 筋力や余暇活動時間, 一日平均歩数は血清カロテノイドと正の相関を示し, 特に日常活動量を示す一日平均歩数はすべての血清カロテノイドで正の関連を示していた。摂取エネルギー

で調整したβカロテン摂取量も正の関連を示したことから、単に「元気な人がたくさん食べている」のではなく、多く摂取する人が体力的にも健康であり、また、ADLの低下している人ではカロテノイドが不足している状況が明らかになった。

## □ ビタミンDとサルコペニア

血中の25-OHビタミンDレベルは経口摂取、あるいは皮膚で産生されたビタミンDの量を反映する指標である。25-OHビタミンDは老化とともに低下することが知られている。ビタミンDはカルシウム代謝に関連するビタミンであり、摂取量の不足は骨粗鬆症などの骨疾患の要因となる。このビタミンDが筋肉とも関連することが明らかになってきた。

ビタミンD受容体は筋肉中に存在し、ビタミンDが低下することで筋肉の蛋白同化作用が下がってしまう。またビタミンD受容体の遺伝子多型が高齢者のサルコペニアの要因の1つであることも報告されている<sup>15)</sup>。ビタミンDの低下が、高齢者の転倒や身体機能障害の要因であるとの報告がある<sup>16,17)</sup>。アムステルダム縦断加齢研究(Longitudinal Aging Study Amsterdam)での3年間の追跡研究ではベースラインの25-OHビタミンDが低値の場合には、高値の場合に比べて3年後にサルコペニアとなるオッズ比は2.57(95%信頼区間1.40~4.70)であった。このような結果からビタミンDの摂取の不足が、高齢者のサルコペニアを引き起こす可能性があると思われる<sup>18)</sup>。

## □ 蛋白質、アミノ酸とサルコペニア

筋肉は蛋白質からなっており、蛋白質摂取量、アミノ酸摂取量が低下すれば、筋量は当然低下する。1食あたりの蛋白質量が20~25gであるときが筋蛋白質の合成がもっとも高いとされている<sup>19,20)</sup>。食事摂取基準では、健康な70歳以上者に必要な蛋白質量は1.06g/体重kgであり、男性60g、女性50g以上が必要とされている。しかし、エネルギー消費量が減少し、食事量全体が少なくなってしまう高齢者の食事では、必要な蛋白質摂取を維持することが難しい場合もある。

体内で合成できない必須アミノ酸のうちロイシン、イソロイシン、バリンは炭素骨格が分岐した構造をもつことから分岐鎖アミノ酸と呼ばれる。これらの分岐鎖アミノ酸は筋肉をつくる主な蛋白質であるアクチンとミオシンの主成分である。十分な分岐鎖アミノ酸を摂取することで筋肉の消耗を防ぐことができる可能性がある<sup>21,22)</sup>。分岐鎖アミノ酸は肉類、乳製品、レバーなどに多く含まれるが、高齢者ではこうした食品は敬遠されることが多いことも、高齢者のサルコペニアの要因となっている可能性がある。

## まとめ

サルコペニアは40歳以上の地域在住男性の25.0%、女性の24.2%に認められ、多くの人がサルコペニアの状態にある。サルコペニアは特に高齢者に多くみられ、健康長寿達成の大きな障害となる。サルコペニアの予防が、高齢化がさらに進んでいく今後の日本にとって重要な課題である。サルコペニアの主な危険因子は運動不足と低栄養、特に蛋白質摂取の不足、カロテノイドやビタミンDの不足である。筋力や筋量の低下には、老化による避けがたい生理的な要因もあるが、適度な運動と適切な栄養摂取に心がけることで、筋量や筋力の低下を防ぐことは十分可能である。

## 文献

- 1) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al.: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147: 755-763, 1998
- 2) Shimokata H, Ando F, Niino N: A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 10: S1-S9, 2000
- 3) 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
- 4) Volpi E, Nazemi R, Fujita S: Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7: 405-410, 2004
- 5) Doherty TJ: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 95: 1717-1727, 2003
- 6) 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 Ageing* 39 : 412-423, 2010

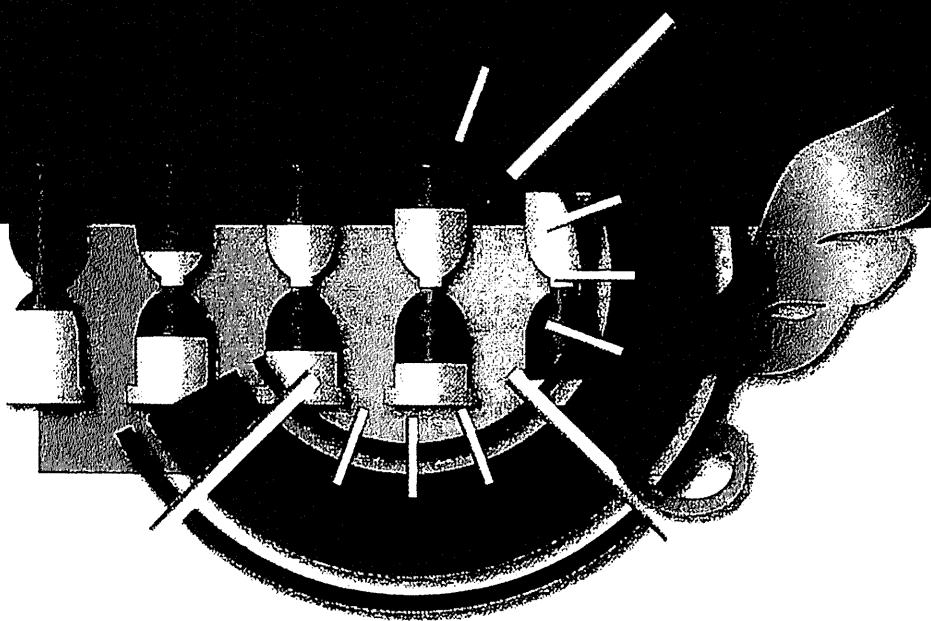
- 7) Clarkson PM, Devaney JM, Gordish-Dressman H, et al. : ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J Appl Physiol* 99(1) : 154-163, 2005 Jul
- 8) Ivey FM, Roth SM, Ferrell RE, et al. : Effects of age, gender, and myostatin genotype on the hypertrophic response to heavy resistance strength training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55 : M641-648, 2000
- 9) Maltais ML, Desroches J, Dionne IJ : Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 9 : 186-197, 2009
- 10) Solomon AM, Bouloux PM : Modifying muscle mass—the endocrine perspective. *J Endocrinol* 191 : 349-360, 2006
- 11) Semba RD, Lauretani F, Ferrucci L : Carotenoids as protection against sarcopenia in older adults. *Arch Biochem Biophys* 458 : 141-145, 2007
- 12) Weindruch R : Interventions based on the possibility that oxidative stress contributes to sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50 : 157-161, 1995
- 13) Semba RD, Blaum C, Guralnik JM, et al. : Carotenoid and vitamin E status are associated with indicators of sarcopenia among older women living in the community. *Aging Clin Exp Res* 15 : 482-487, 2003
- 14) Cesari M, Pahor M, Bartali B, et al. : Antioxidants and physical performance in elderly persons : the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study. *Am J Clin Nutr* 79 : 289-294, 2004
- 15) Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, et al. : Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59 : 10-15, 2004
- 16) Suzuki T, Kwon J, Kim H, et al. : Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res* 23 : 1309-1317, 2008
- 17) Kwon J, Suzuki T, Yoshida H, et al. : Concomitant lower serum albumin and vitamin D levels are associated with decreased objective physical performance among Japanese community-dwelling elderly. *Gerontology* 53 : 322-328, 2007
- 18) Visser M, Deeg DJ, Lips P : Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia) : the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 5766-5772, 2003
- 19) Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, et al. : Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr* 87 : 1562S-1566S, 2008
- 20) Paddon-Jones D, Rasmussen BB : Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12 : 86-90, 2009
- 21) Dreyer HC, Volpi E : Role of protein and amino acids in the pathophysiology and treatment of sarcopenia. *J Am Coll Nutr* 24 : 140S-145S, 2005
- 22) Fujita S, Volpi E : Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr* 136(Suppl) : 277S-280S, 2006

特集

# サルコペニアの診かた

企画・編集 江頭正人

- 高齢者の日常生活機能をいちじるしく損なう要因のひとつ、サルコペニアに焦点
- 解明途中であるサルコペニアの全体像にさまざまな角度からアプローチ
- そのメカニズムから診断、予防、治療法までを最新の研究成果から解説



# 11

Vol.31 No.11

## 特集：悪性リンパ腫診療実践マニュアル

### ■どのような場合に悪性リンパ腫を疑うか

- |                           |                   |
|---------------------------|-------------------|
| 1. リンパ節腫脹の診かたと鑑別          | (順天堂大学) 築根 豊      |
| 2. 悪性リンパ腫と脾腫              | (順天堂大学) 佐藤恵理子     |
| 3. 悪性リンパ腫に伴う随伴徴候と検査値異常    | (順天堂大学) 佐々木 純     |
| 4. 悪性リンパ腫診断に役立つスコアリングシステム | (順天堂大学練馬病院) 市川 訓基 |

### ■臨床医が理解すべき悪性リンパ腫の基礎知識

- |                           |                      |
|---------------------------|----------------------|
| 1. 悪性リンパ腫の WHO 分類         | (順天堂大学) 磯部 泰司        |
| 2. リンパ球の分化と悪性リンパ腫         | (順天堂大学) 杉本 耕一        |
| 3. 悪性リンパ腫にみられる染色体異常と遺伝子異常 | (日本赤十字社医療センター) 塚田 信弘 |
| 4. 免疫不全, ウイルス感染と悪性リンパ腫    | (順天堂大学) 金光奈緒子        |
| 5. 慢性炎症と悪性リンパ腫            | (栃木県立がんセンター) 田中 勝    |

### ■悪性リンパ腫の診断の進め方

- |   |               |
|---|---------------|
| 1. リンパ節・組織生検の適応と実際                        | (順天堂大学) 増田 安土 |
| 2. フローサイトメトリー (flow cytometry : FCM) の読み方 | (自治医科大学) 森 政樹 |
| 3. 臨床病期分類と病期診断に必要な検査                      | (順天堂大学) 高久 智生 |
| 4. 悪性リンパ腫の予後分類                            | (順天堂大学) 安田 登  |

### ■治療方針と治療成績

- |                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| 1. 化学療法           | (自治医科大学) 大嶺 謙     |
| 2. 放射線療法          | (順天堂大学浦安病院) 野口 雅章 |
| 3. 造血幹細胞移植        | (順天堂大学) 浜埜 康晴     |
| 4. 治癒を目指した病型別治療選択 | (順天堂大学) 磯部 泰司     |

### ■専門医からのワンポイントアドバイス

- |                          |               |
|--------------------------|---------------|
| 1. がん化学療法と生殖機能           | (自治医科大学) 森 政樹 |
| 2. 外来治療および治療終了後の留意点      | (順天堂大学) 稲垣 直子 |
| 3. 悪性リンパ腫患者の診療・検査チェックリスト | (順天堂大学) 磯部 泰司 |

内科系総合雑誌 モダンフィジシャン  
**Modern Physician**

定価は表紙に表示してあります。

年間予約購読料 33,000 円 (特大号・消費税含)  
(送料小社負担)  
年間予約購読は前金にて医学書販売店または  
小社に直接お申し込み下さい。

Vol. 31 No. 11 (2011)

2011 年 11 月 1 日発行

発行所 **株式会社 新興医学出版社**  
編集代表人 服 部 治 夫

〒113-0033 東京都文京区本郷 6-26-8

電話 (03) 3816-2853 FAX (03) 3816-2895

メールアドレス: info@shinkoh-igaku.jp

ホームページ: http://shinkoh-igaku.jp

振替口座 00120-8-191625

印刷所 三報社印刷株式会社 Printed in Japan.©

・本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社新興医学出版社が保有します。

・本誌を無断で複製する行為 (コピー、スキャン、デジタルデータ化など) は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き禁じられています。研究活動、診療を含み業務上使用する目的で上記の行為を行うことは大学、病院、企業などにおける内部的な利用であっても、私的使用には該当せず、違法です。また、私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

・**JCOPY** (社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本誌の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。



特集 高齢者の虚弱—評価と対策—

Seminar

# 2. 虚弱の危険因子

下方 浩史 安藤富士子

KEY WORD

- 虚弱
- 高齢者
- 危険因子
- 体力
- 老化

SUMMARY

■ 高齢者の虚弱は年齢が高いほど割合が高くなり、また男性よりも女性で割合が高い。虚弱の要因としては、低栄養、喫煙、慢性疾患への罹患、慢性炎症、性ホルモンの減少などの身体的要因に加えて、世帯の年収や教育歴、人種、生活空間など社会的な因子も重要である。高齢者ではこれらの多くの要因が重積し、虚弱を引き起こすものと考えられる。高齢者の虚弱に対しての運動や栄養による介入研究が数多く行われているが、その効果ははっきりしていない。運動介入や栄養の単独の介入では虚弱の予防は難しく、生活全般のサポートでの対応が望まれる。

## はじめに

日本人の平均寿命は年々長くなり、高齢者、特に後期高齢者の人口が急増している。しかし、高齢になるほど虚弱な高齢者は増加する。一方で少子化が進み、今後は若い労働力が不足していくことが予想される。そのような状況で、介護のために若い人材の労力が費やされるようでは、日本の国が成り立っていかなくなってしまうだろう。高齢化する日本の社会で、介護や支援を要するような虚弱な高齢者を減らし、健康長寿を達成することは急務となっている。本稿では、高齢者の虚弱の要因を明らかにし、その予防法を探る。

## 性別、加齢と虚弱

虚弱は男性よりも女性に多い。日本では平均寿命は女性の方が男性よりも7歳近く長い。寝たきりの期間も女性の方が長く、虚弱の女性の数は男性よりも多い。しかし年齢を調整しても

虚弱のリスクは男性よりも女性の方が高い<sup>1)</sup>。また、虚弱な女性の死亡率は男性よりも高いという報告もある<sup>2)</sup>。

虚弱の定義にもよるが、虚弱は75歳以上の20~30%に認められ、高齢になるほどその割合は高くなる<sup>3)</sup>。多くの研究で、加齢は虚弱の最も強い危険因子の1つに挙げられている。しかし、加齢そのものが虚弱の要因なのか、加齢に伴って生じる様々な障害や疾病が虚弱の要因であって、これらの要因をすべて除いても加齢が虚弱の要因であるかどうかについては、まだ十分には明らかにされていない。

## 生活習慣と虚弱

高齢者では一般に身体活動量が減り、また歯の脱落、嗅覚や味覚の低下、消化機能の低下など生理学的な要因に加えて、抑うつなどの精神的な要因のため食欲が低下する。こうした生活習慣の変化が高齢者の虚弱を引き起こす可能性が高い。虚弱の栄養学的要因として低栄養、瘦

■ 読みかた ひろし(国立長寿医療研究センター予防開発部長) / あんどう ふじこ(愛知淑徳大学健康医療科学部教授)

せが重要である。特に摂取エネルギー、蛋白質や必須アミノ酸摂取の低下、ビタミンやミネラル、特にビタミンD、カロテン、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸の摂取不足は高齢者の虚弱と関連が深いといわれている<sup>4)</sup>。

虚弱における栄養の指標としてアルブミン、コレステロールが使われてきた。横断的な解析では、低アルブミン血症(血清アルブミン3.5 g/dL未満)は地域在住高齢者の身体機能やADL障害に関連していた<sup>5, 6)</sup>。縦断的研究では、3.8 g/dL以下の低アルブミン血症が3年後の身体機能低下と関連していたが、7年後の身体機能低下とは関連をしていなかった。170 mg/dL未満の低コレステロール血症は死亡のリスクにはなっていたが、虚弱のリスクにはなっていなかった<sup>7)</sup>。コレステロールとアルブミンを組み合わせた縦断的な検討では、血清総コレステロールが5.2 mmol/L(201 mg/dL)以下で女性での虚弱危険因子となっていたが、血清アルブミンが4.3 g/dL以下での判定では男女とも虚弱危険因子とはならなかった。しかし、コレステロールとアルブミンの両方を組み合わせたところ、男性での虚弱危険因子となった<sup>8)</sup>。HDLコレステロールについても施設入所の高齢者の2年間の追跡で、身体機能低下の重要なリスクファクターになっていることが示されている<sup>9)</sup>。虚弱の栄養指標は、単独では虚弱を見逃してしまうこともある。いくつかの指標を組み合わせで判断することも重要であろう。

高齢者の虚弱についての大規模な縦断研究として、米国の40,657人の65~79歳の女性を対象とした3年間の追跡研究Women's Health Initiative Observational Study(WHI-OS)がある<sup>10)</sup>。WHI-OSではベースライン調査で16.3%が虚弱と判断され、さらに3年間の追跡で14.8%が新たに虚弱となった。虚弱の要因として生活習慣についても詳細な調査が行われているが、その結果では喫煙は虚弱の危険因子であるが、飲酒は少量ならばむしろ虚弱を予防するという結果が出ている。また、体重は低体重も肥満もともに正常体重に比べて虚弱の要因となっていた。

## 慢性疾患と虚弱

WHI-OSの報告では慢性疾患やうつ症状が虚弱の要因であり、一方、自覚的健康度が高いことは虚弱を防ぐ要因であった。虚弱との関連が認められた慢性疾患は、冠動脈疾患、脳血管障害、糖尿病、高血圧症、大腿骨頸部骨折、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、転倒、抑うつ、関節炎であった<sup>10)</sup>。さらに認知症や認知機能障害が、高齢者の虚弱と関連しているとする報告もある<sup>11, 12)</sup>。

慢性の炎症も虚弱の要因となる。IL-6が3.8 pg/mLを超える場合、CRPが2.65 mg/Lを超える場合には、3年間の追跡で有意に身体機能が低下していた<sup>7)</sup>。男性ホルモンの低下についても、高齢男性の虚弱の要因であるとの報告がある。米国での1,469名の65歳以上高齢男性の検討では、血清テストステロン濃度が低いほど虚弱の割合が多く、4年間の縦断的追跡でも血清テストステロン濃度が低いほど虚弱となるリスクが高かった<sup>13)</sup>。男性高齢者の場合、アンドロポーズと呼ばれる加齢に伴う男性ホルモンの低下が、虚弱の要因として重要である。副腎や性腺で産生される男性ホルモンの1種であるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)も低値であることが、高齢男女で虚弱と関連していた<sup>14)</sup>。これら様々な慢性疾患や病態が重積することで、さらに虚弱の危険が増加する。

## 社会経済的要因と虚弱

同じ定義を用いても、虚弱高齢者の分布には地域差があるといわれている。ヨーロッパ10カ国の調査では、65歳以上の虚弱高齢者の割合はスイスの5.8%からスペインの27.3%までと異なっており、同じヨーロッパでも概して南欧は北欧よりも虚弱な高齢者が多いと結果であった<sup>15)</sup>。この地域差には教育など社会経済的な要因が関与しているという。

米国のWHI-OSでは社会経済的要因として、世帯年収が高いほど、教育が長いほど、白人に比べむしろ黒人やアジア人でリスクが低かつ

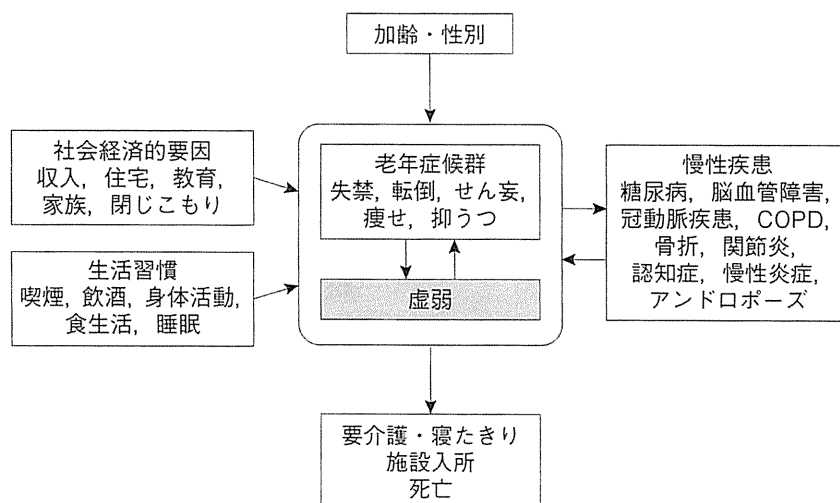


図1 高齢者の虚弱的要因と老年症候群

た<sup>10)</sup>。また、一人暮らしは虚弱となるリスクを20%下げていた。一人暮らしは、他の家族に依存できず自立が必要なためと思われる。一方で、3年間にわたる縦断的研究で、外出頻度が少ない、いわゆる「閉じこもり」で虚弱の発生率が高かったとの報告もある<sup>16)</sup>。

### ■ 虚弱高齢者への介入研究 ■

虚弱の予防を目指しての介入研究が繰り返行われている。1994年に『New England Journal of Medicine』に掲載されたFiataroneらによる虚弱高齢者への古典的な介入研究がある<sup>17)</sup>。施設入所中の高齢者に対する無作為割付研究で、筋肉トレーニングにより虚弱の有意な改善が認められている。運動による介入の虚弱の改善効果については、ほかのよくデザインされた研究でも認められているが<sup>18)</sup>、否定的な結果の研究もある<sup>19)</sup>。

栄養での介入でも虚弱の改善効果ははっきりしない。Fiataroneらによる無作為割付研究でのビタミン、ミネラル、蛋白質、脂質、炭水化物による栄養介入では、虚弱の改善効果は認められなかった<sup>17)</sup>。必須アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシンの3つを分岐鎖アミノ酸という。筋肉を構成している必須アミノ酸の約35~40%がこの分岐鎖アミノ酸であり、筋肉

の蛋白質分解を抑制する。高齢者の筋量維持、増加にこの分岐鎖アミノ酸が有効だとする報告は多い<sup>20)</sup>。しかし、実際に無作為割付研究を行っても、ロイシンをサプリメントとして3カ月間にわたって高齢男性に投与した介入試験では、筋肉量や筋力への影響はなかったという<sup>21)</sup>。このほかにもビタミンDの投与による栄養介入の研究などもあるが<sup>19)</sup>、虚弱の改善効果は認められていない。

### ■ おわりに ■

老年症候群は高齢者に特有のあるいは高頻度にみられる諸症状であり、高齢者のADLやQOLを阻害する。老年症候群には、めまい、息切れ、痩せ、食欲不振、抑うつ、転倒、関節痛、視力低下、聴力低下などが含まれる。これらの老年症候群の諸症状は、高齢者虚弱との関わりが強い。図1に示すように、加齢、性別は高齢者の虚弱の要因として重要であるが、世帯年収や教育、住宅環境、家族構成などの社会経済的要因、喫煙、飲酒、身体活動、食生活などの生活習慣、糖尿病、脳血管障害、冠動脈疾患、COPD、骨折、関節炎、認知症、慢性炎症、アンドロポーズなどの慢性疾患や慢性的な病態が、高齢者の虚弱を引き起こす。これらの要因は同時に様々な老年症候群の要因にもなる。さらに

高齢者の虚弱が老年症候群の原因ともなる。そして要介護や寝たきり、施設入所、最終的には死に至る。このように、多くの要因が重積し虚弱を引き起こす。運動介入や栄養の単独の介入では虚弱の予防は難しい。高齢者に対しての生活全般のサポートによる対応が望まれる。

## 文 献

- 1) Mor V et al : Functional transitions among the elderly : patterns, predictors, and related hospital use. *Am J Public Health* **84** : 1274-1280, 1994.
- 2) Puts MT et al : Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases. *J Am Geriatr Soc* **53** : 40-47, 2005.
- 3) Topinkova E : Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab* **52**(Suppl 1) : 6-11, 2008.
- 4) Bartali B et al : Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **61** : 589-593, 2006.
- 5) Salive ME et al : Serum albumin in older persons : relationship with age and health status. *J Clin Epidemiol* **45** : 213-221, 1992.
- 6) Jensen GL et al : Nutrition risk screening characteristics of rural older persons : relation to functional limitations and health care charges. *Am J Clin Nutr* **66** : 819-828, 1997.
- 7) Reuben DB et al : Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* **50** : 638-644, 2002.
- 8) Schalk BW et al : Lower levels of serum albumin and total cholesterol and future decline in functional performance in older persons : the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Age Ageing* **33** : 266-272, 2004.
- 9) Zuliani G et al : Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are a marker of disability in the elderly. *Gerontology* **45** : 317-322, 1999.
- 10) Woods NF et al : Women's Health Initiative : Frailty : emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* **53** : 1321-1330, 2005.
- 11) Black SA and Rush RD : Cognitive and functional decline in adults aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* **50** : 1978-1986, 2002.
- 12) Buchman AS et al : Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med* **69** : 483-489, 2007.
- 13) Cawthon PM et al : Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group : Sex hormones and frailty in older men : the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* **94** : 3806-3815, 2009.
- 14) Voznesensky M et al : The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing* **38** : 401-406, 2009.
- 15) Santos-Eggimann B et al : Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **64** : 675-681, 2009.
- 16) Xue QL et al : Life-space constriction, development of frailty, and the competing risk of mortality : the Women's Health And Aging Study I. *Am J Epidemiol* **167** : 240-248, 2008.
- 17) Fiatarone MA et al : Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* **330** : 1769-1775, 1994.
- 18) Gill TM et al : A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med* **347** : 1068-1074, 2002.
- 19) Latham NK et al : A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people : the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* **51** : 291-299, 2003.
- 20) Fujita S and Volpi E : Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr* **136**(Suppl) : 277S-280S, 2006.
- 21) Verhoeven S et al : Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men. *Am J Clin Nutr* **89** : 1468-1475, 2003.

(執筆者連絡先) 下方浩史 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35 番地 国立長寿医療研究センター予防開発部

Seminar

# 3. 虚弱のバイオマーカーとその応用

小川 純人 大内 尉義

### KEY WORD

- 虚弱
- サルコペニア
- 性ホルモン

### SUMMARY

■ 高齢者の虚弱は、身体機能、臓器機能の低下など、加齢に伴う要因によって生じる老年症候群の1つであり、生命予後やADLに及ぼす影響が大きく、その予防はわが国において重要な課題となっている。虚弱の重要な要因、背景としてサルコペニアの存在が知られているが、加齢に伴うホルモン、サイトカインなどの液性因子の変化が、虚弱やサルコペニアの発症、進展に関与している可能性が明らかになってきている。本稿では、加齢に伴うホルモン、サイトカインなどの液性因子の加齢変化、動態と虚弱、サルコペニアとの関連性、バイオマーカーとしての可能性について概説する。

### はじめに

加齢に伴う様々な機能変化の中でも、歩行能力、運動機能、視力、記憶力、腎機能をはじめとした人間の身体機能、生理機能は年齢とともに低下していくことが知られている。加齢に伴う生殖内分泌器官の機能低下により、性ステロイドなどのホルモン動態にも大きな変化が生じ、menopause, andropause, somatopause, adrenopauseとして理解されている。また、加齢に伴う性ホルモンの低下とは対照的に、Interleukin-6(IL-6), IL-1, tumor necrosis factor-alpha(TNF- $\alpha$ )などの炎症性サイトカインの産生増大が指摘されており、慢性炎症と老化、老年病との関連性が示唆されている<sup>1)</sup>。加齢に伴い筋肉量の減少、筋力低下(サルコペニア)も認められ、高齢者の身体機能、臓器予備能、activities of daily life(ADL)の低下によって虚弱(frailty)、要介護状態に陥る場合も少なくない。Frailtyは栄養障害、移動能力低下、筋力低下、活力低下、

活動度低下をその評価指標としてFriedらにより提唱されているが、サルコペニアはfrailtyの主な要因と考えられる<sup>2)</sup>。

このように複合的な成因、背景が想定される高齢者の虚弱、サルコペニアでは、高齢者の運動機能、身体機能を低下させるばかりでなく、生命予後、ADLを規定し、高齢者本人、介護者のquality of life(QOL)を低下させてしまう場合が多く、その対策は重要である。その際、虚弱予防の観点からサルコペニアを予防、改善することの重要性がより認識されるようになってきており、最近では性腺系、副腎系の加齢変化、サイトカイン動態と筋肉量、サルコペニアとの関連性についても知見が得られるようになってきている(表1)。

### ホルモンの動態、加齢変化

加齢に伴う機能変化の中で生殖内分泌器官の老化は重要であり、特に女性においては平均寿

■おがわ すみと, おおうち やすよし(東京大学大学院医学系研究科加齢医学)

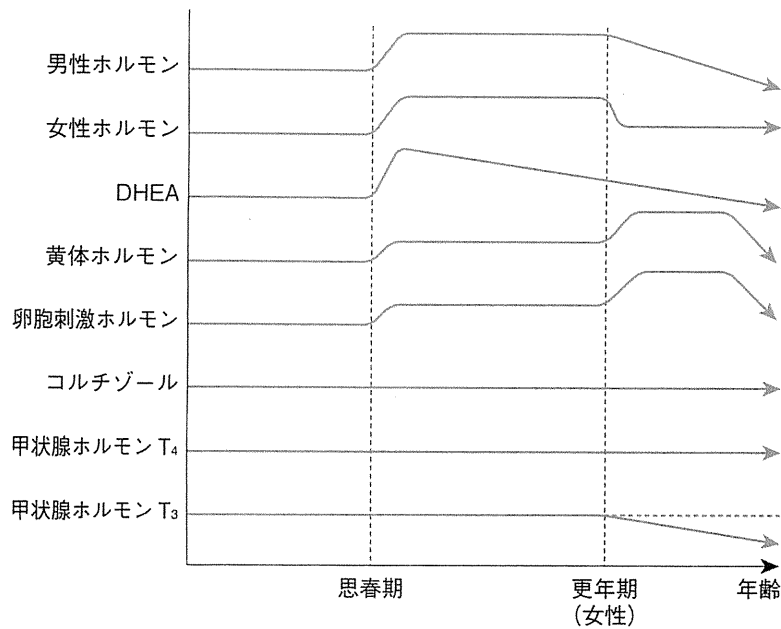


図1 加齢に伴う血中ホルモン濃度の変化

表1 サルコペニア関連因子の例

Testosterone	IL-6
Estrogen	TNF- $\alpha$
DHEA	CRP
DHEA-S	$\alpha$ 1-antichymotrypsin
SHBG	Wnt
Vitamin D	Notch
Cortisol	MuRF1
Growth hormone	TGF- $\beta$
IGF-1	Smad3

命が80歳を超えるのに対し、50歳前後で閉経を迎えるようになる。このように加齢とともに変動する内的環境のうち重要なものとして、個体の恒常性維持に必要なホルモンが挙げられる。一般に、甲状腺ホルモンやグルココルチコイドなど生命維持に不可欠と考えられるホルモンは、加齢に際し比較的一定レベルを維持するのに対し、血中性ホルモン濃度は加齢に伴い特異的変動を示すことが明らかになってきている(図1)。血中エストロゲン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)はいずれも小児期から思春期にかけて著増し、その後は各性ステロイドホルモンに特徴的な加齢性変動のパターンを示す。女性で

は閉経を機に血中エストロゲン濃度が顕著に低下することに伴って、フィードバック抑制が起これず下垂体からの分泌上昇により血中黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)値は高値となる。

男性の場合、加齢に伴いテストステロンの低下を認めることが知られており、高齢男性では1年に1%程度血中濃度が低下するといわれている<sup>3)</sup>。また、性ステロイド前駆体であるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)は、その硫酸包合体であるDHEA-Sとともにそのほとんどが副腎で産生され、それ自体が弱いアンドロゲン活性を有することから副腎アンドロゲンといわれている。DHEA、DHEA-Sは6~7歳頃から増加し始め、13歳前後でピークに達してしばらく高値を持続し、20歳代以後加齢とともに直線的に減少することが明らかとなってきている。高齢男性における低テストステロン状態については、身体機能、転倒リスクなどとの関連性が明らかになってきた。米国における約6,000名の地域在住高齢男性を対象とした観察研究(4年間)では、当初の活性型テストステロン値と転倒リスク、身体機能との間に負の相関が認められた<sup>4)</sup>。また、テストステロン低下に

伴う筋量減少、および補充によるタンパク同化、筋量増加作用が転倒リスクに大きく関与することも明らかになってきており、ホルモン補充や運動に伴う筋力、筋量、体組成の改善によって転倒リスクの軽減も期待される<sup>5-7)</sup>。65歳以上の男性に3年間パッチによるテストステロン補充を行った米国の研究では、筋肉量の増加、脂肪量の減少といった体組成の改善効果が認められた<sup>8)</sup>。

テストステロン値は男性だけでなく女性でも加齢とともに低下することが知られており<sup>9)</sup>、女性においてもテストステロンレベルと転倒リスクとの関連について一部示唆されている<sup>10,11)</sup>。その一方で、高齢者に対して女性ホルモン補充を行った際に、筋力増強を認め、転倒リスクを軽減させるかどうかについては一定の結論が得られていない<sup>12,13)</sup>。

DHEA-Sは末梢組織で男性ホルモン、女性ホルモンに変換されることで間接的に作用することが知られているが、これまでの観察研究などから、高齢者においてDHEA-S値と転倒リスクとの間に負の相関を認める可能性が示唆されている。

性ホルモン結合タンパク(SHBG)については、性ホルモンの動態とは異なり、加齢に伴って増加することが知られており<sup>14)</sup>、SHBGの増加に伴い、遊離テストステロン値はむしろ低下し、体内におけるテストステロン活性も低下する可能性が指摘されている。また、insulin-like growth factor-1(IGF-1)は成長ホルモンにより肝臓、筋肉で産生される一方で、その血中濃度は加齢に伴って低下することが知られている<sup>15)</sup>。IGF-1は筋細胞の増殖、タンパク合成に重要とされるほか、IGF-1によるPI3K/Akt経路の活性化は、骨格筋ユビキチンリガーゼであるmuscle ring-finger 1(MuRF1)などの発現抑制によってサルコペニアの防止につながる可能性が示されている<sup>15)</sup>。

## ■ サイトカインの動態とサルコペニア ■

加齢に伴うホルモン動態の変化、身体組成の

変化などによって、IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$ をはじめとする炎症性サイトカイン産生が増大することが知られており、高齢者における血中サイトカインの上昇は、老年病、老年症候群の発症、進展に関与している可能性が示唆されている。また、サイトカインが有する異化作用により、骨格筋タンパク分解が亢進し、結果としてサルコペニアをもたらす可能性も考えられる。実際、加齢に伴う血清、筋組織中でのIL-6、TNF- $\alpha$ 増加と筋量低下との関連性が指摘され、IL-6、CRP、 $\alpha$ 1-antichymotrypsinとサルコペニアの間では、血中IL-6濃度と筋力、筋量との間に逆相関が示された<sup>16,17)</sup>。またIL-6過剰発現マウスの表現型として、骨格筋萎縮が認められている<sup>18)</sup>。このほか、骨格筋タンパクの分解機序としてユビキチン依存性経路が知られているが、TNF- $\alpha$ などのサイトカインがNF- $\kappa$ Bの活性化を介してMuRF1発現を誘導し、サルコペニアを引き起こす可能性が示されている<sup>19)</sup>。

また、高齢、若齢マウス間の血管縫合(parabiotic pairings)実験により、高齢マウスでの筋再生能増強、若年マウスでの筋再生能低下、筋線維化が認められ、筋衛星細胞の機能低下、筋線維化にWnt、Notchシグナル系が重要であることが最近明らかにされた<sup>20-22)</sup>。また、筋衛星細胞の微少環境(ニッチ)の老化と筋再生能低下との関連も明らかになりつつあり、TGF- $\beta$ シグナル系の関与が明らかになってきている<sup>23)</sup>。こうした知見や高齢者由来骨格筋でのNotch発現低下<sup>24)</sup>などからも、加齢性変化を伴う液性因子によって骨格筋細胞活性が制御される可能性も考えられる。

## ■ おわりに ■

本稿では、虚弱のバイオマーカーについて、特にサルコペニアと関連性のある液性因子を取り上げ、加齢に伴う性ステロイド、サイトカインの動態、筋肉サルコペニアとの関連性などについて概説した。性ステロイドを含めた各種ホルモンやサイトカインなどの液性因子の制御が、虚弱、サルコペニアの予防、発症、進展防止に

有用である可能性が次第に明らかにされつつあり、虚弱、サルコペニアの発症基盤の解明、バイオマーカーとしての診断的有用性、臨床応用にも発展するものと期待される。

## 文 献

- 1) Roubenoff R et al : Monocyte cytokine production in an elderly population : effect of age and inflammation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **53** : M20-M26, 1998.
- 2) Bandeen-Roche K et al : Phenotype of frailty : characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **61** : 262-266, 2006.
- 3) Morley JE et al : Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* **46** : 410-413, 1997.
- 4) Orwell E et al : Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older man. *Arch Intern Med* **23** : 2124-2131, 2006.
- 5) Bhasin S : Testosterone supplementation for aging-associated sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **58** : 1002-1008, 2003.
- 6) Ottenbacher KJ et al : Androgen treatment and muscle strength in elderly men : A meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* **54** : 1666-1673, 2006.
- 7) Rolland Y et al : Sarcopenia : its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* **12** : 433-450, 2008.
- 8) Synder PJ et al : Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* **84** : 2647-2653, 1999.
- 9) Pfeilschifter J et al : Relationship between circulating insulin-like growth factor components and sex hormones in a population-based sample of 50- to 80-year-old men and women. *J Clin Endocrinol Metab* **81** : 2534-2540, 1996.
- 10) Riggs BL et al : Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* **23** : 279-302, 2002.
- 11) Schaap LA et al : The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* **63** : 152-160, 2005.
- 12) Taaffe DR et al : Estrogen replacement, muscle composition, and physical function : The Health ABC Study. *Med Sci Sports Exerc* **37** : 1741-1747, 2005.
- 13) Kenny AM et al : Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in non-obese women who are long-term users of estrogen-replacement therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **58** : M436-M440, 2003.
- 14) Vermeulen A et al : Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab* **81** : 1821-1826, 1996.
- 15) Sherlock M et al : Aging and the growth hormone/insulin like growth factor-T axis. *Pituitary* **10** : 189-203, 2007.
- 16) Lee CE et al : The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. *Clin Nutr* **26** : 524-534, 2007.
- 17) Schaap LA et al : Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* **119** : e9-e17, 2006.
- 18) Tsujinaka T et al : Muscle undergoes atrophy in association with increase of lysosomal cathepsin activity in interleukin-6 transgenic mouse. *Biochem Biophys Res Commun* **207** : 168-174, 1995.
- 19) Adams V et al : Induction of MuRF1 is essential for TNF-alpha-induced loss of muscle function in mice. *J Mol Biol* **384** : 48-59, 2008.
- 20) Brack AS et al : Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science* **317** : 807-810, 2007.
- 21) Liu H et al : Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. *Science* **317** : 803-806, 2007.
- 22) Conboy TM et al : Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* **433** : 760-764, 2005.
- 23) Carlson ME et al : Imbalance between pSmad3 and Notch induces CDK inhibitors in old muscle stem cells. *Nature* **454** : 528-532, 2008.
- 24) Carey KA et al : Impaired expression of Notch signaling genes in aged human skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **62** : 9-17, 2007.



特集：軽度～中等度認知症医療における問題点と課題

## 2. 疫学からみる日本の現状

Shimokata Hiroshi  
下方 浩史

Ando Fujiko  
安藤富士子

ライフ・サイエンス



## 軽度～中等度認知症医療における問題点と課題



下方 浩史

## 2. 疫学からみる日本の現状

Shimokata Hiroshi  
下方 浩史<sup>1)</sup>

Ando Fujiko  
安藤富士子<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センター予防開発部 <sup>2)</sup>愛知淑徳大学健康医療科学部スポーツ・健康医科学科

### はじめに

認知症には根本的な治療法、予防法がなく、病状は長期にわたって慢性に進行して、重症に至ることが多い。このため、介護や医療に対する負担が大きい。認知症の出現頻度は高齢になるほど高くなるので、日本の社会の高齢化に伴って今後急速に患者数が増大し、介護や医療のための費用負担が急騰することが予想される。認知症の有病率や発症率についての疫学統計が、今後の医療費予測や高齢者の介護・福祉のあり方に関して、極めて重要な意味をもつ。

### 日本における認知症有病率調査の問題点

認知症の有病率調査はその重要性にかかわらず、いままですら十分には行われず、特に全国規模の調査については最近までまったく行われていなかった。その理由は、認知症の疫学統計調査を行う場合に、認知症という疾患のもつ特殊性により、以下のような多くの困難があるためである<sup>1-3)</sup>。

#### 1. 対象者の確保

認知症の有病率についての正確な統計データを得るためには、対象人数を多くしなければならない。65歳以上の高齢者は、日本全体では現在約3,000万人であり、推定有病率の1%の違いが患者数推計では30万人の差となる。例えば、有病率15%を14~16%の信頼区間で得るためには、4,898人の対象者が必要である。また、単に認知症全体の有病率だけでなく、アルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉

脳変性などの病型別有病率についての検討を加えるためにも、多数の対象者が必要である。一般に認知症有病率調査を実施するためには、5,000人以上の対象者が必要であると思われる。

#### 2. 地域差

認知症の有病率を調べる場合、調査地域の住民の年齢分布によって有病率が異なってしまう。人口の年齢構成を、例えば日本全体の人口構成に変換するような年齢調整をして比較する必要がある。また、都会と僻地、農村、漁村と山村、気候の寒暖などで生活習慣が異なり、年齢調整をしても調査結果が異なっている可能性がある。全国各地での調査が必要となるが、都会での調査は僻地での調査に比して難しいことが多く、調査結果は僻地のデータが多くなってしまふ。しかし、人口は都会の方が多く、都会の特性を過小評価することになる。

#### 3. 無作為抽出

有病率を求めるためには、理想としては地域住民の全員を対象にした悉皆調査を行うことが必要であるが、悉皆調査は大きな地域では事実上、実施は不可能である。小さな限られた地域で調査を行うことになり、その地域の特性の影響が大きくなってしまふ。悉皆調査が行えない場合には、調査対象となった地域の住民から年齢、性別に層化し、無作為に抽出をして調査を行う。抽出には5歳ごと、あるいは10歳ごとの性別の年齢群から、それぞれに一定の割合で抽出する方法、すべての性別年齢群から同じ人数だけ抽出する方法がある。悉皆調査では地域住民全員の名簿が必要であり、また無作為抽出調査でも、選挙人名簿、住民基本台帳

の閲覧などが必要となり、自治体の協力が欠かせない。

#### 4. 調査参加率

認知症患者やその家族は、世間体などにより調査に対して消極的なことが多い。調査への参加率は70%以上が望ましいが、実際にはこの参加率を達成するのは極めて難しい。参加率が低いと、有病率は低く出ることになる。認知症は高齢者に多いため、身体機能の低下のある者がいて、会場に集まっていたらいいの調査が難しい。少なくともスクリーニングには訪問による調査が必要であるが、地域に詳しい訪問調査員の選定と募集をどうするのか、調査員へのスクリーニング検査法の教育、拒否、非協力への対応方法など問題点がある。学生アルバイトなどでは、調査が思うようにいかないことも多い。民生委員や地域の訪問介護ヘルパーの協力依頼などが必要になってくる。訪問を行っても対象者や家族が不在のこともあり、繰り返しの訪問の実施が必要である。また、調査への協力を得るために、かさのある実用品などの謝礼の品を用意するなどの工夫も必要となる。しかし、訪問にて地域在住者を調査しても、重症者や問題行動のある認知症患者は施設に入所していることが多く、地域在住者のみの調査では、認知症の有病率が低く出てしまうと考えられる。全国の医療機関、施設の調査による認知症患者数の把握が必要となる。

#### 5. スクリーニング検査

調査員による自宅への訪問調査では、時間的制約から実施できる検査項目が限られてしまう。このため、スクリーニング検査として簡便で正確な検査項目の選定が必要となる。一般的な認知症スクリーニング検査として、mini mental state examination (MMSE), geriatric depression scale (GDS) などのうつ状態の把握のための抑うつ検査、ウェクスラー記憶検査 (WMS-R) の論理記憶検査、生活全般の機能水準の評価のための clinical dementia rating (CDR), 日常生活機能評価のための instrumental activity of daily living (IADL) 検査などの実施が望ましい。しかし、これらの検査をすべて訪問調査で実施することは難しい。特に CDR については、検査結果が極めて有用ではあるが、家族からの聞き取りも必要となり、判定も難しく調査員への十分な教育が欠かせない。また、スクリーニング検査項目の選定方法やカットオフ値の設定で、最終的に得られる有病率が大きく異なってしまう可能性がある。

#### 6. 認知症の診断

認知症の診断は、スクリーニング検査で認知症が疑

われた対象者に医療機関に来院していただいた二次調査で行われることが多い。しかし、認知症の診断を行うためには専門的知識をもつ医師の協力が不可欠である。正確な診断のためには、頭部CT, MRI, PET などの臨床検査が、そして最終的には剖検が必要となる。診断基準の設定も重要である。特に、アルツハイマー病と血管性認知症の鑑別は難しいことが多く、例えば脳卒中の既往に関しても、家族や本人からの聞き取りだけでははっきりしないことが多い。CTやMRIで脳梗塞像が認められていても、それだけでは認知症の原因と確定することはできない。また、軽度の認知機能障害のどこまでを認知症と判断するのかなど、認知症の重症度に関しての基準も調査によって一定せず、調査間の比較検討が難しい。

#### 7. 倫理的問題

認知症は根本的な治療法がない進行性の疾患であり、また遺伝的な要因の関与の可能性もあって、有病率調査には倫理的問題が伴う。調査には説明と同意(インフォームド・コンセント)が必要である。本人もしくは家族などの代諾者からの文書による同意を得なければならない。認知症検査を受けた場合には、ほとんどの対象者やその家族は、検査結果を知りたいと希望する。本人への告知方法をどうするか、家族への告知方法をどうするか、その方法は慎重に決めなければならない。また、認知症検査の1つとして、アポタンパクE4 遺伝子多型解析などを行った場合、その結果を開示する際には、専門家による遺伝カウンセリング実施が必要となる。認知症と診断された場合には、治療の必要性と予後の判定、治療機関への紹介をどうするかなども決めておく必要がある。

#### 8. 発症率調査

認知症の年間発症率を調べる際には、縦断的な追跡が必要であり、また追跡を行っても認知症が発症すれば調査を継続して受けなくなり、調査対象者から認知症発症者が脱落してしまうという場合が少なくない。このため発症率は低めに出てしまうことが多い。さらに、認知症は一般に経過が長期にわたるため、疾患の予後を明らかにするような統計が得られにくい。

#### 9. 認知症有病率調査のあり方

以上のように、認知症の有病率調査には、無作為抽出で選ばれた5,000人以上の地域住民を対象とした訪問調査を、商業地、工業地、農村、漁村、山村、離島などを含む全国調査として実施する必要がある。加えて、施設や病院への調査も必要である。調査参加率は

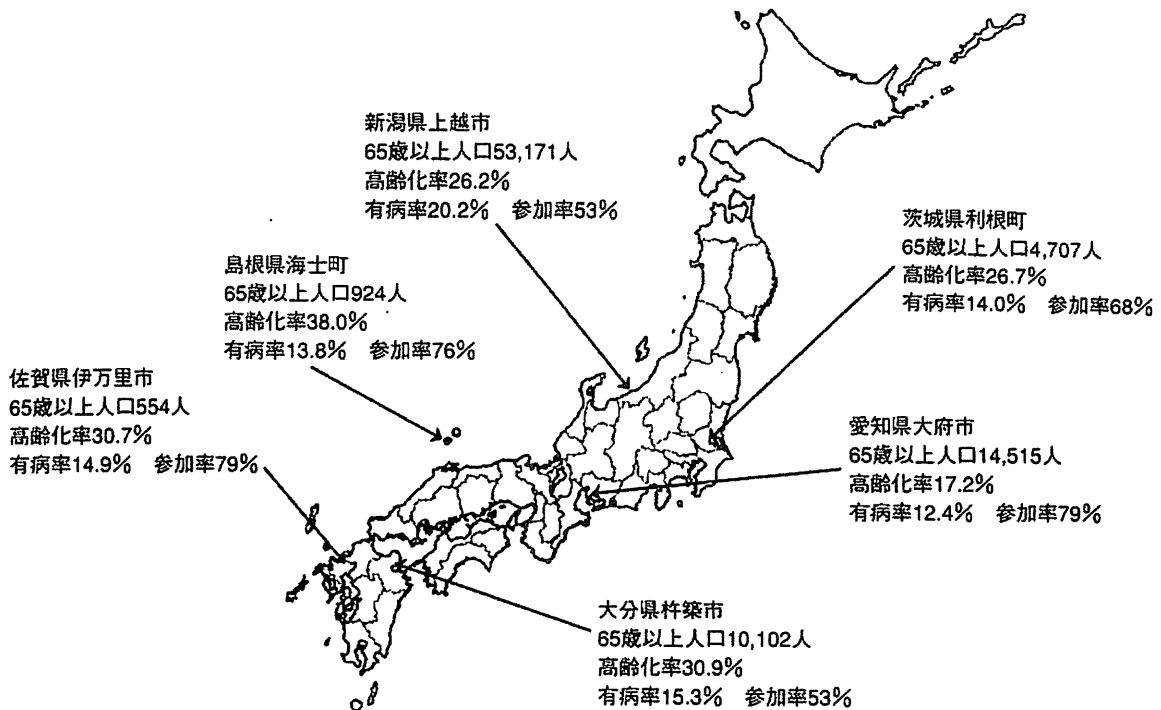


図1 認知症有病率全国調査結果  
2008年度日本全国の人口構成に基づく。

70%以上とし、参加率を上げるための様々な工夫を行う。このような調査には膨大な費用がかかり、研究者、調査員、専門医、統計学者などを含むマンパワー、詳細なプロトコル作り、調査実施責任者の統制力、自治体の協力が欠かせない

調査参加率が低ければ、認知機能の低下している者の調査が少なくなってしまう。特に施設入所した者の調査は難しく、施設入所中の認知症患者の多くが脱落してしまう結果、有病率は低くなる傾向が強い。全国をすべてカバーするのは事実上不可能であり、特に、大都市での調査が困難である。地域によって自治体や研究者の熱意が異なることも問題である。

以上のような多くの疫学統計上の限界を踏まえた上で、日本における認知症の有病率、発症率、将来患者数推計などの疫学的統計について述べる。

### ●●● 認知症の有病率

認知症の有病率については、1970年代から全国の様々な地域において疫学調査が行われてきた<sup>3)</sup>。調査は県や市町村の地域ごとに行われており、最近まで全国規模での調査は行われていなかった。日本初の全国調査は、厚生労働科学研究費認知症対策総合研究事業「認知症の実態把握に向けた総合的研究」の一部として、

2009年から2010年にかけて全国7カ所(宮城県栗原市、茨城県利根町、愛知県大府市、島根県海士町、大分県杵築市、佐賀県伊万里市、新潟県上越市)で、65歳以上の住民を対象として行われた。訪問調査員による一次調査と専門医による二次調査を基本として、さらに頭部MRIによる脳萎縮や血管性病変の評価なども行い、精度の高い診断を目指した。7カ所で合計約5,000人を住民基本台帳から抽出して調査候補とし、60%以上の参加率を目指した。65歳以上、100歳までの住民を5歳幅の7階層に分けて、2008年現在の階層別人口に応じて各年齢層別に抽出率を定めた。

愛知県大府市での調査はわれわれが担当した。65歳から99歳の地域住民より、性別および5歳階級ごとの層化無作為抽出を行い、実際に地域在住であった580人について自宅への訪問調査を実施した(図1)。461人について訪問調査が実施でき、参加率は79.5%であった。在宅高齢者の認知症有病率は、男性11.0%、女性13.8%、全体では12.4%と推定された。認知症と診断された者の68.7%が要支援要介護と認定されており、病型診断で81.3%がアルツハイマー病であった。

全国調査7カ所のうち、宮城県栗原市を除く6カ所での同様の調査結果から、2008年の日本の人口を基準にして推定された有病率は12.4～20.2%(平均14.4%)であった(図1)。調査が行われた6地域全体での有病