

- の病態解明. 日本基礎老化学会第35回大会, 船橋, 2012. 7. 26-27. (日本基礎老化学会大会奨励賞)
- 42) 森秀一、重本和宏. 神経筋シナプスの維持メカニズムの解明とサルコペニア研究の展開. 第67回日本体力医学会大会, 岐阜, 2012. 9. 14-16.
- 43) Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Hotta H, Desaki J, Kishi M, Konishi T, Maruyama N. and Shigemoto K. A novel murine model of myasthenia gravis with MuSK antibodies. 12th International conference on myasthenia gravis and related disorders, New York, 2012. 5. 21-23.
- 44) Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Hotta H, Desaki J, Kishi M, Konishi T, Maruyama N. and Shigemoto K. Examination of the treatment of myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies using an experimental autoimmune animal model. 12th International conference on myasthenia gravis and related disorders, New York, 2012. 5. 21-23.
- 45) 森秀一、久保幸穂、岸雅彦、小西哲郎、重本和宏. 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の発症メカニズムに基づく治療薬の検討. 第53回日本神経学会学術大会, 東京, 2012. 5. 22-25.
- 46) Mori S, Yamada S, Kubo S, Chen J, Matsuda S, Shudou M, Maruyama N. and Shigemoto K. Divalent and monovalent antibodies lead to dysfunction of MuSK via distinct mechanisms in a rabbit model of myasthenia gravis. 9th Japanese-French Symposium for ‘muscular dystrophy’, 東京, 2012. 9. 7-8.
- 47) Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Hotta H, Desaki J, Kishi M, Konishi T, Maruyama N. and Shigemoto K. A novel murine model of myasthenia gravis with MuSK antibodies. 9th Japanese-French Symposium for ‘muscular dystrophy’, 東京, 2012. 9. 7-8.
- 48) Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Hotta H, Desaki J, Kishi M, Konishi T, Maruyama N. and Shigemoto K. Examination of the treatment of myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies using an experimental autoimmune animal model. 9th Japanese-French Symposium for ‘muscular dystrophy’, 東京, 2012. 9. 7-8.
- 49) Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Kishi M. and Shigemoto K. Effectiveness of 3,4-diaminopyridine to symptomatic treatment of a MuSK antibody-induced mouse model of myasthenia gravis. 第35回日本神経学会大会, 名古屋, 2012. 9. 18-21.
- 50) Fukunaga T, Kubo S, Mori S, Miyazaki T, Higami Y. and Shigemoto K. Muscle fiber

type specific pathology in aging mouse.
第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡,
2012. 12. 11-14.

51) Kim H, Suzuki T, Saito K, Kojima N,
Kim M, Yoshida Y, Hirano H, Yoshida H.
Exercise and thermal therapy for
community-dwelling Japanese elderly
women with chronic knee pain: A
randomized controlled trial. 2012.
American Geriatrics Society Annual
Scientific Meeting, Seattle, WA, USA,
5.2-5, 2012.

52) Kim MJ, Kim H, Kojima N. Exploring
Physical Activity Patterns on Body
Composition Phenotypes of Sarcopenia and
Obesity in Older Adults. The 59th annual
meeting of American College of Sports
Medicine, San Francisco, 5.28-6.2, 2012.

53) 金憲経. サルコペニア・虚弱への介入
研究. 第 54 回日本老年医学会学術集会・総
会. 東京. 6.28-30, 2012.

54) 金憲経. 転倒予防と膝痛予防. 第 155
回日本体力医学会関東地方会. 横浜. 7.7,
2012.

55) 金憲経. 高齢者の元気長寿支援—廃用
症候群の早期予防の視点から—. 第 60 回日
本教育医学会記念大会. 茨城. 8.25-26,
2012.

56) Kim H. Intervention for chronic knee
pain in community-dwelling elderly

Japanese women. The 4th Asian
International Seminar for Geriatrics and
Gerontology, Tokyo, Japan, 9.14, 2012.

57) Kim H. State of research on and tasks
of public health organizations for the
health of the elderly. International
Symposium for Public Health, Seoul, Korea,
10.1, 2012.

58) Kim H, Yoshida H, Hu X, Saito K,
Yoshida Y, Kim M, Kojima N, Hirano H,
Suzuki T. Association between urinary
incontinence and pain in
community-dwelling elderly women. 42nd
Annual Meeting of the International
Continence Society, Beijing, China,
10.15-19, 2012.

59) 金憲経、小島成実、金美芝、山城由華
吏、須藤元喜、吉田英世、齋藤京子、吉田
祐子、平野浩彦、鈴木隆雄. 膝痛高齢者を
対象に実施した運動及び温熱療法の効果検
証（1）—体力に及ぼす影響—. 第 71 回日
本公衆衛生学会総会. 山口. 10.24-26,
2012.

60) 小島成実、金憲経、金美芝、山城由華
吏、須藤元喜. 膝痛高齢者を対象に実施し
た運動及び温熱療法の効果検証（2）—J
KOMによる評価—. 第 71 回日本公衆衛生
学会総会. 山口. 10.24-26, 2012.

61) 須藤元喜、山城由華吏、小島成実、金
美芝、金憲経. 膝痛高齢者を対象に実施し
た運動及び温熱療法の効果検証（2）—歩

- 行解析を中心に。第 71 回日本公衆衛生学会総会。山口。10.24-26, 2012.
- 62) Tsutsumimoto K, Doi T, Shimada H, Makizako H, Yoshida D, Anan Y, Uemura K, Suzuki T. The impact of exhaustion on gait smoothness among Japanese older people. Joint World Congress of International Society for Posture and Gait Research and Gait & Mental Function, Trondheim, Norway, June 24-28, 2012.
- 63) 島田裕之、鈴木芽久美、鈴木隆雄、牧迫飛雄馬、吉田大輔、土井剛彦、堤本広大、阿南祐也、上村一貴、朴眩泰。要支援・要介護認定と身体機能。第 54 回日本老年医学会学術集会，東京，2012 年 6 月 28 日。
- 64) 牧迫飛雄馬、島田裕之、吉田大輔、土井剛彦、堤本広大、阿南祐也、上村一貴、朴眩泰、鈴木隆雄。地域高齢者における転倒と運動機能との関連－認知機能の影響－。第 54 回日本老年医学会学術集会，東京，2012 年 6 月 28 日。
- 65) 橋立博幸、島田裕之、古名丈人、潮見泰藏、笹本憲男。3 ヶ月間の機能的トレーニングが 85 歳以上の要支援高齢者の身体機能に及ぼす効果。第 54 回日本老年医学会学術集会，東京，2012 年 6 月 28 日。
- 66) 林悠太、鈴木芽久美、波戸真之介、石本麻友子、島田裕之。要介護高齢者の運動機能と運動 FIM との関連。第 47 回日本理学療法学会学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日。
- 67) 堤本広大、島田裕之、牧迫飛雄馬、土井剛彦、吉田大輔、上村一貴、阿南祐也、大矢敏久、鈴木隆雄。活力低下 (exhaustion) を有する高齢者における歩行の質的变化。第 47 回日本理学療法学会学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日。
- 68) 石本麻友子、鈴木芽久美、波戸真之介、林悠太、島田裕之。様々な環境条件下での移乗動作自立に影響を与える因子。第 47 回日本理学療法学会学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日。
- 69) 吉田大輔、島田裕之、阿南祐也、牧迫飛雄馬、土井剛彦、堤本広大、上村一貴、鈴木隆雄。肥満を伴ったサルコペニアは歩行機能と強く関連するか。第 47 回日本理学療法学会学術大会，神戸，2012 年 5 月 27 日。
- 70) 波戸真之介、鈴木芽久美、林悠太、石本麻友子、島田裕之。要支援者と要介護者間の心身機能の比較。第 47 回日本理学療法学会学術大会，神戸，2012 年 5 月 25 日。
- 71) 吉松竜貴、吉田大輔、島田裕之、小松泰貴。地域在住高齢者における皮下脂肪厚・筋厚と近赤外光吸光度との関連について。第 47 回日本理学療法学会学術大会，神戸，2012 年 5 月 25 日。
- 72) 神崎恒一。(シンポジウム)サルコペニアと転倒。第 12 回抗加齢医学会総会。横浜。2012.6.22.
- 73) 長谷川浩、永井久美子、塚原大輔、井上慎一郎、竹下実希、長田正史、佐藤道子、

神崎恒一、鳥羽研二. 中高年における脊柱矯正・柔軟体操の経年的効果(9年次報告). 第54回日本老年医学会学術集会. 東京. 2012. 6. 28.

74) 山田思鶴、小川純人、矢加部満隆、山口潔、神崎恒一、鳥羽研二、秋下雅弘、大内慰義. 地域在住高齢者における会議予防指標と転倒予防教室参加意欲との関連性. 第54回日本老年医学会学術集会. 東京. 2012. 6. 28.

75) 田中政道、長谷川浩、須藤紀子、永井久美子、神崎恒一. 高齢外来通院患者における虚弱スケールの臨床的意義に関する検討. 第54回日本老年医学会学術集会. 東京. 2012. 6. 29.

76) 神崎恒一、金信敬. 高齢者の転倒予防について. 三鷹市老人クラブ連合会講演. 三鷹. 2012. 9. 21.

77) Koichi Kozaki. Frailty in older people. 8th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society, Brussels, Belgium, 2012. 9. 27.

78) 神崎恒一. サルコペニアと転倒. 第10回埼玉整形外科トピック・リエゾンセミナー. さいたま. 2012. 10. 11.

79) 神崎恒一. サルコペニアと転倒. 第8回加齢医学研究会. 名古屋. 2013. 1. 19.

80) 神崎恒一. 認知症と転倒. 第16回認知症を語る会. 東京. 2013. 2. 23.

81) 金信敬、石黒友康. 太極拳的「気らく運動」によるサルコペニア予防効果. 第54回日本老年医学会学術大会. 東京. 6月29日-7月1日. 2012.

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

運動器疾患とサルコペニアに関する臨床疫学的研究

研究分担者 原田 敦

独立行政法人 国立長寿医療研究センター 副院長・先端診療部長

研究要旨

サルコペニアが要介護の重要要因である高齢者の運動器疾患発症にどう関連するか、また、どのような介入があるのかを明らかにすることには非常に重要である。そこで、今年度は、既存の骨粗鬆症薬剤の筋量に対する効果を検討した。骨粗鬆症患者のデータベースによる後ろ向きコホートをを用い、1年間薬剤なしで観察した患者群に比較して、筋量の標準的指標である骨格筋指標(SMI)は、アルファカルシドール単独で治療した群では、有意な差が見出せなかったが、ビスホスホネート単独で治療した群では、有意に増加していた。さらに、歩行機能に重要な下肢筋量の指標となる下肢 SMI も同様な結果であった。また、骨粗鬆症とサルコペニアの合併率は 45% と高いものであった。

A. 研究目的

超高齢社会で著しく増加する後期高齢者の生活機能を減弱させる虚弱(frailty-高齢に伴う身体機能の顕著な低下)の臨床的表現型として、サルコペニアが特筆される。そして、それが要介護の重要要因である高齢者の運動器疾患の発症にどう関連するか、また、どのような介入法があるのかを明らかにすることには非常に大きな意義がある。サルコペニアの診断や介入についての欧州基準(European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP))やその後に出された基準(Morley)でも、共通しているサルコペニアの第一の基本となっている筋量に注目して、今年度は、昨年度の活性型ビタミン D 製剤アルファカルシドール 1.0 μ g に関する検討に引き続き、骨吸収抑制による強力な骨量増加作用による骨粗鬆症治療薬の筆頭であるビスホスホネー

トについて、筋量にも増加維持効果があるのかについては、まったく検討されておらず、その点を研究した。また、アルファカルシドールについての筋量効果検討も症例を増やして継続した。さらに、扱った臨床データベースにて骨粗鬆症とサルコペニアの合併状況を検討した。

B. 研究方法

研究デザインは後ろ向きコホート研究である。骨粗鬆症診療に関する DXA データベースと診療録調査を行った。

対象選定は次のように行った。当院を受診した骨粗鬆症患者で、2004 年 10 月から 2011 年 5 月までの間に DXA により 1 骨密度と体組成を測定した延べ患者数は 5,999 名で、一方、骨粗鬆症薬を処方された延べ患者数は 33,734 名であった。

そのうち、1 年間のビスホスホネート単

独投与(35mg と 5mg)と DXA 評価がなされた患者は199名で、ビスホスホネート(A)群とした。また、1年間のアルファカルシドール単独投与(1.0 μ g と 0.5 μ g)と DXA 評価がなされた患者は156名で、アルファカルシドール(D)群とした。

一方、1年間骨粗鬆症薬なしで DXA 評価で経過観察がされた患者は233名で、これを対照(C)群とした。

主要アウトカムは、骨格筋量指標 SMI の増減としてC群と比較した。

また、骨粗鬆症とサルコペニアの合併率の検討は、対象は、DXA で骨量と筋量を同時測定した患者2,773名の運動器疾患データベースとし、サルコペニアの診断は、四肢筋量を身長で体格補正する補正四肢筋量-SMI (Skeletal muscle mass index) = (上肢筋量+下肢筋量) / 身長² (kg/m²)-にて行った(Baumgartner の補正式)。その際のカットオフ値は、日本人基準値である男性6.87 kg/m²、女性5.46 kg/m²を用いた(Sanada K, 2010)。また、骨粗鬆症は大腿骨頸部骨密度が、若年成人平均の70%未満を基準値として診断した。

(倫理面への配慮)本研究においては、過去の骨粗鬆症診療に関するDXAデータベースと診療録調査によっており、倫理面の問題は生じないと考えられる。

C. 研究結果

ビスホスホネート(A)群は、年齢平均72.4歳、女性の占める率91.5%、体重47.4kg、身長149.3cm、Lean Mass6217.0g、脂肪量13119.0g、骨量1486.0g、サルコペニアの割合38.7%であった。

アルファカルシドール(D)群は、年齢平均

73.7歳、女性の占める率90.4%、体重48.7kg、身長150.1cm、Lean Mass31721.0g、脂肪量14187.0g、骨量1489.0g、サルコペニアの割合32.7%であった。

対照(C)群は、年齢平均72.4歳、女性の占める率81.1%、体重50.1kg、身長151.4cm、Lean Mass34400.0g、脂肪量13161.0g、骨量1649.0g、サルコペニアの割合32.2%であった(表1)。

まず、対照(C)群における骨格筋指標(SMI)は、開始時6.091kg/m²、薬剤投与1年後が5.990kg/m²、その間の変化率は-1.11%であった。下肢SMIは、開始時4.636kg/m²、1年後が4.548kg/m²で、その間の変化率は-1.70%であった。

ビスホスホネート(A)群におけるSMIは、開始時5.702kg/m²、薬剤投与1年後が5.747kg/m²で対照(C)群に比して有意に増加しており(p=.017)、その間の変化率は1.20%であった。下肢SMIは、開始時4.346kg/m²、薬剤投与1年後が4.366kg/m²で対照(C)群に比して有意に増加しており(p=.008)、その間の変化率は0.94%であった。

アルファカルシドール(D)群におけるSMIは、開始時5.872kg/m²、薬剤投与1年後が5.882kg/m²で対照(C)群に比して有意差なく、その間の変化率は0.51%であった。下肢SMIは、開始時4.508kg/m²、薬剤投与1年後が4.486kg/m²で対照(C)群に比して有意差なく、その間の変化率は-0.10%であった(表2)。

骨粗鬆症とサルコペニアの合併率の検討の結果は、DXA で骨量と筋量を同時測定した患者2,773名のうち、サルコペニアは976名、35.2%で、非サルコペニアは1,797名、64.8%であった。それに対して、骨粗鬆症

は 977 名、35.2%で、非骨粗鬆症は 1,796 名、64.8%であった。詳細な内訳は、サルコペニアも骨粗鬆症もない者は 1,260 名、45.4%で、サルコペニアはないが骨粗鬆症がある者は 537 名、19.4%、サルコペニアがあるが骨粗鬆症はない者は 536 名、19.3%で、サルコペニアも骨粗鬆症もある者は 440 名、15.9%であった。

D. 考察

超高齢社会を迎えて、後期高齢者の増加の一途である今後を展望すると、心の自立を脅かす認知症と並んでサルコペニアがロコモティブシンドロームの基礎疾患の一つとして取り上げられているように体の自立を脅かす疾患概念として、その重要性への認識が高まりつつある。診断基準は介入基準が国際的に提示され、サルコペニアの診断はまだ意見の相違は残すが、標準化へ向かいつつある。しかしながら、診断されても、有効な介入の方法は、運老療法と栄養の一部に限られており、薬剤では高齢者に対して、安全に筋量、筋力、歩行機能等の身体機能を向上させるエビデンスを有するものはない。

そこで、今回の研究では、既存薬のなから関連するデータが比較的多く含まれる骨粗鬆症薬について、まず、サルコペニアの最も基本的な指標である筋量に関する有効性を検討した。2年度では、活性型ビタミンDのアルファカルシドールについて、薬剤投与前と投与1年後で筋量の変動を解析したが、薬剤使用しない対照群を設けた分析はできていなかった。そこで、3年度は、薬剤使用しない対照群を抽出し、それと比較して、骨粗鬆症治療の代表薬ビスホスホネー

トを加えて、解析したところ、対照群と有意差をもって変化した薬剤は、アルファカルシドールではなく、ビスホスホネートであった。対照群では1年の間に筋量が減少していたが、ビスホスホネートでは逆に増加していた。ビスホスホネートの筋量増加効果についてはこれが初めての報告である。ビスホスホネートは骨量を強力に増加させることでよく知られている薬剤であり、骨量と筋量には正の相関が保たれていることもよく知られているところであった。しかしながら、ビスホスホネートによって骨量が増加したときに筋量も同様に増加するのかわについては、まったく検討がなされておらず、我々の研究が世界で初めてそれを示したことになる。

本研究の問題点としては、骨格筋指標のみでの検討に留まり、筋力、歩行機能を扱っていないことと後ろ向き研究であることで、今後は前向きのRCTを考慮する必要がある。

また、サルコペニアの骨粗鬆症合併率が45.1%、骨粗鬆症のサルコペニア合併率が45.0%と両疾患が高い率で重複している患者が多いことは、骨と筋肉の量と質の病的変動に関して両者がまったく異なる疾患として捉えるのではなく、両者がリンクしている可能性を考慮する必要があると考えられる。

E. 結論

薬剤の筋量に対する効果を検討した。骨粗鬆症患者のデータベースによる後ろ向きコホートをを用い、1年間薬剤なしで観察した患者群に比較して、筋量の標準的指標であるSMIは、アルファカルシドール単独で治

療した群では、有意な差が見出せなかったが、ビスホスホネート単独で治療した群では、有意に増加していた。また、骨粗鬆症とサルコペニアの合併率は高いものであった。

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

1) Daisuke Yoshida, Hiroyuki Shimada, Atsushi Harada, Yasumoto Matsui, Yoshihito Sakai, Takao Suzuki. Estimation of appendicular muscle mass and fat mass by near infrared spectroscopy in older persons. *Geriatrics and Gerontology International* 12(4): 652-658, 2012.

2) Tetsuro Hida, Naoki Ishiguro, Hiroshi Shimokata, Yoshihito Sakai, Yasumoto Matsui, Marie Takemura, Yasuhito Terabe, Atsushi Harada. High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. *Geriatr Gerontol Int* 2012 Jul 23. doi:10.1111/j.1447-0594.2012.00918.x. [Epub ahead of print].

3) Yasumoto Matsui, Marie Takemura, Atsushi Harada, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata. Divergent significance of bone mineral density changes in aging depending on sites and sex revealed through separate analyses of bone mineral

content and area. *J Osteoporosis* 1-6, 2012.

4) Keizo Sakamoto, Naoto Endo, Atsushi Harada, Takenori Sakada, Kazuyo Tsushita, Kiyoshi Kita, Hiroshi Hagino, Akinori Sakai, Noriaki Yamamoto, Tetsunori Okamoto, Meigen Liu, Akatsuki Kokaze, Hiromichi Suzuki. Why not use your own body weight to prevent falls? A randomized, controlled trial of balance therapy to prevent falls and fractures for elderly people who can stand on one leg for ≤ 15 s. *J Orthop Sci.* 18(1): 110-120, 2013.

5) 原田敦. 巻頭言 ー運動器障害は虚弱における身体的脆弱性にどこまで関与しているのかー *CLINICAL CALCIUM* 22(4): 11-12, 2012.

6) 原田敦. 転倒・骨折患者にみられる虚弱 (Frailty) *CLINICAL CALCIUM* 22(4): 27-33, 2012.

7) 原田敦. 骨粗鬆症・骨折の合併症と QOL 1. 大腿骨近位部骨折 骨粗鬆症診療ハンドブック 改訂 5 版 編集/中村利孝、松本俊夫 医薬ジャーナル社 2012. 4. 20 発行 大阪 182-192, 2012.

8) 原田敦. 転倒リスクの評価と転倒予防 *CLINICAL CALCIUM* 22(6): 68-72, 2012.

9) 原田敦. 第 II 章 運動器の評価 2. ロコモの疑いの人の診察法 3) 主な疾患の診断

と保存治療 大腿骨近位部骨折 ロコモティブ・シンδροーム メディカルレビュー社 編集/中村耕三 2012.7.31 発行 大阪 183-191, 2012.

10) 原田敦. 骨粗鬆症性椎体骨折に対する我が国での医療行為 整形外科最小侵襲手術ジャーナル 64: 15-18, 2012.

11) 原田敦. ロコモティブシンδροームの原因疾患と治療 大腿骨近位部骨折. 臨床と研究 11: 31-34, 2012.

12) 竹村真里枝、原田敦. 高齢者の骨折. Journal of Clinical Rehabilitation 21(12): 1168-1176, 2012.

13) 原田敦、秋下雅弘、江頭正人、金憲経、金信敬、神崎恒一、重本和宏、島田裕之、下方浩史、鈴木隆雄、橋本有弘、細井孝之. 特別報告 サルコペニア：定義と診断に関する欧州関連学会のコンセンサス—高齢者のサルコペニアに関する欧州ワーキンググループの報告—の監訳と Q&A. 日本老年医学会雑誌 49(6): 788-805, 2012.

14) 細井孝之、黒田龍彦、中村利孝、白木正孝、太田博明、原田敦、森聖二郎、大橋靖雄、折茂肇. 全国的データベースを用いた骨粗鬆症性骨折の予防と治療に関する研究. Osteoporosis Japan 20(4): 661-668, 2012.

15) 原田敦他. 高齢者医療の今—運動器不安定の最新の知見— 高齢者のサルコペニア H24.10.20 土 13:00-16:00 日本医師会

館大講堂. 第14回日本医学会公開フォーラム DVD, 2012.

16) 松井康素、原田敦. 特集 老化と生体運動機能 Review 関節の老化. CLINICAL CALCIUM 23(1): 15-22, 2013.

17) 原田敦. 特集 サルコペニア—筋研究の最前線— サルコペニアの定義や診断基準. Bone Joint Nerve 3(1): 9-13, 2013.

18) 斎藤充、原田敦、村木重之、重本和宏. 特集 サルコペニア—筋研究の最前線— 座談会 サルコペニア—筋研究の最前線—. Bone Joint Nerve 3(1): 139-149, 2013.

2. 学会発表

1) 原田敦. サルコペニア(筋肉減少症)の診断と治療の現状—骨粗鬆症性骨折を防ぐために—. 第1回長久手整形外科医療連携会. 2012年4月7日. 愛知医科大学

2) 原田敦. 骨強度と転倒の両面から骨折リスクを軽減. H24年度第1回香川県臨床整形外科医会学術講演会. 2012年6月12日. 高松市

3) 原田敦. サルコペニアに対する薬物治療の可能性—骨粗鬆症薬の検討から—. 第54回日本老年医学会学術集会. 2012年6月28日. 東京

4) 原田敦. 骨強度と外力から考える骨粗鬆症性骨折の予防. 瑞穂区医師会学術講演会. 2012年7月25日. 名古屋

- 5) 原田敦. 骨折は寿命を縮める?～骨粗しょう症～. 健康ワンダフル テレビ愛知 7:00-7:30. 2012年7月28日. 名古屋
- 6) 紙田正博、尾野雅哉、山田哲司、五十嵐文子、新飯田俊平、龔建生、原田敦、伊藤研悠、酒井義人. 2DICAL を用いた腰部脊柱管狭窄症のプロテオーム解析. 第8回日本臨床プロテオーム研究会. 2012年8月8日.
- 7) 原田敦. 骨強度と外力から考える骨折予防. 愛媛骨粗鬆症治療学術講演会. 2012年8月24日. 愛媛
- 8) 原田敦. 転倒リスクと転倒骨折リスク. 第35回三河関節外科懇話会. 2012年9月6日. 知立市
- 9) 久保田怜、根本哲也、伊藤安海、鳥本聡、松浦弘幸、原田敦. 転倒時に外力を免ずる材料が骨に与える緩衝性の評価 日本ロボット学会第30回記念学術講演会. 2012年9月20日. 札幌
- 10) 原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝、寺部靖人、伊藤定之、細井孝之、徳田治彦、飛田哲朗、伊藤研悠. サルコペニアに対する活性型ビタミンD剤の治療効果-筋量増強効果に関する骨粗鬆症患者における検討-. 第14回日本骨粗鬆症学会. 2012年9月29日. 新潟
- 11) 原田敦. ためしてガッテン「女性の5割が危険領域 謎の足腰フラフラ病!」. NHKためしてガッテン ビタミンD. 2012年10月3日.
- 12) 原田敦. 高齢者のサルコペニア. 第14回日本医学会公開フォーラム. 2012年10月20日. 東京
- 13) 原田敦. 転倒骨折リスクとその軽減. 第4回富士・富士宮整形外科懇話会. 2012年10月23日. 富山市
- 14) Jian-Sheng Gong、紙田正博、東祥子、伊藤研悠、酒井義人、五十嵐文子、渡辺研、山田哲司、尾野雅哉、原田敦、新飯田俊平. プロテオミクスを基盤とした脊柱管狭窄症肥厚靭帯のタンパク質局在. 第27回日本整形外科学会基礎学術集会. 2012年10月26日. 名古屋
- 15) 渡辺研、酒井義人、伊藤研悠、新飯田俊平、原田敦. 腰部脊柱管狭窄症肥厚黄色靭帯由来再銅における転写因子の探索. 第27回日本整形外科学会基礎学術集会. 2012年10月27日. 名古屋
- 16) 原田敦. 高齢期の骨折の予防と治療-骨の寿命は延びています-. 運動器の10年・骨と関節の日 市民公開講座. 2012年10月29日. 名古屋
- 17) 原田敦. 加齢性筋肉減少症(サルコペニア)の臨床. 第84回医協メディカルフォーラム「老年医学のパラダイムシフト」. 2012年11月17日. 名古屋
- 18) 原田敦. 高齢者における転倒による骨折. 第25回日本機械学会 バイオエンジニアリング講演会. 2013年1月9日. つくば

19) 原田敦. 骨と筋肉から考える高齢者の骨折予防. 第1回城東ロコモティブ・シンδροーム懇話会. 2013年1月30日. 東京

20) 原田敦. 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. 平成24年度厚生労働科学研究 長寿科学総合研究及び認知症対策総合研究 成果発表会. 2013年2月1日. 東京

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究協力者

- ・酒井義人（国立長寿医療研究センター）
- ・竹村真里枝（国立長寿医療研究センター）
- ・伊藤定之（国立長寿医療研究センター）
- ・笠井健広（国立長寿医療研究センター）
- ・伊藤研悠（名古屋大学 整形外科）

表 1 開始時データ

	C 群	A 群	p	D 群	p
N	233	199		156	
年齢	72.4	72.4	NS	73.7	NS
女性割合(%)	81.1	91.5	0.002	90.4	.012
体重(kg)	50.1	47.4	0.005	48.7	NS
身長(cm)	151.4	149.3	0.011	150.1	NS
Lean Mass(g)	34400.0	6217.0	.000	31721.0	.000
脂肪量(g)	13161.0	13119.0	NS	14187.0	NS
骨量(g)	1649.0	1486.0	.000	1489.0	.000
サルコペニア割合(%)	32.2	38.7	NS	32.7	NS

表 2 薬剤使用前後の骨格筋指標(SMI)

SMI (kg/m ²)	C 群	A 群	p	D 群	p
開始時	6.091	5.702		5.872	
1 年後	5.990	5.747	.017	5.882	NS
変化率(%)	-1.11%	1.20%		0.51%	
下肢 SMI (kg/m ²)					
開始時	4.636	4.346		4.508	
1 年後	4.548	4.366	.008	4.486	NS
変化率(%)	-1.70%	0.94%		-0.10%	

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

体組成に関連する栄養因子に関する検討

—ビタミンD摂取量と血清骨代謝パラメータとの関連—

研究分担者 細井孝之 国立長寿医療研究センター 臨床研究推進部長

研究要旨

筋肉量を含めた体組成に影響を及ぼす栄養因子の検討として、ビタミンDに注目し、ビタミンDの摂取量と血清25水酸化ビタミンD(25OHD)との関連、血清25OHDと血清intact parathyroid hormone (iPTH)との関連、血清25OHDと血清骨特異型アルカリフォスファターゼ (BAP)との関連を検討した。若年者の集団において、ビタミンDの摂取量が基準値を下回る者が多く、血清25OHDの濃度からビタミンD不足状態にある者が多かった。一方、ビタミンD摂取が極めて少ない集団においても血清25OHDはビタミンD欠乏のレベルまでは低下せず、日光によるビタミンDの産生が寄与していることが示唆された。

A. 研究目的

さまざまな要因が高齢者における低栄養をもたらすとともに、低栄養状態が、高齢者における機能障害の原因となる。低栄養状態は、「衰弱」のみならず、免疫力の低下、骨の脆弱性、そしてサルコペニアをもたらす。一方、サルコペニアの評価が低栄養状態の指標ともなるため、筋肉量の簡易的評価は栄養管理の現場でも活用されている。一方、筋肉量を規定する栄養因子に関する検討も積み重ねられ、蛋白質、とくにアミノ酸の重要性は確立されたもの考えられる。また、ビタミンの中ではビタミンDの不足状態が転倒のリスクを上昇されることや介入研究によって転倒頻度を低下させることなどから、筋肉量やその機能に影響を与える

ものとして注目されている。ビタミンDは骨粗鬆症の予防に重要なビタミンであるのみならず、サルコペニアの予防や転倒リスクの軽減にも重要なビタミンであると言える。平成24年度はビタミンDの摂取量とビタミンDの充足状況について検討した。

B. 方法

健常若年者集団(175名)についてビタミンD摂取量を3日間の食事記録から算定した。血清25水酸化ビタミンD(25OHD)濃度、血清副甲状腺ホルモン(iPTH)、骨特異的アルカリフォスファターゼ(BAP)を測定し、ビタミンD摂取量との関連や、それぞれの想定値との関連を検討した。なお、血清25水酸化ビタミンD濃度はRIA

法にて測定した。なお、本研究は日本女子大学家政学部の五関正江博士らとの共同研究として行われたものである。

(倫理面への配慮)

研究の倫理的側面については日本女子大学における倫理委員会で審議され、研究参加からは書面による承諾を得た。

C. 研究結果

男女合計 193 名 (平均年齢 22 歳) の協力を得て研究が進められた。ビタミン D の摂取量は広く分布し、摂取基準の 1 日 5.5 μg を下回っている者も多く認められた (図 1)。ビタミン D の充足状態を示す代表的な生物学的指標である血清 25OHD とビタミン D との関連をみると、弱い正の相関が認められた (図 1)。図が示すように、ビタミン D 摂取量が極めて少ない集団においても血清 25OHD が 10ng/ml を下回る例は認められなかった。これは、今回の対象において血清 25OHD 濃度がビタミン D 欠乏の領域に達するものがいなかったことを示し、経口摂取以外の供給源から得られるビタミン D、すなわち皮膚における紫外線の影響下で産生されるビタミン D の寄与が示唆される。

ビタミン D の充足状態をカルシウム代謝の観点からうかがう時に用いられるのが血清の副甲状腺ホルモンであり、とくに intact parathyroid hormone (iPTH) が汎用される。ビタミン D 摂取量と血清 iPTH との関連をみると、負の相関をしめすサブグループが存在するかにも見えたが、今回の対象者全体で検討すると有意な関連は認められなかった (図 2)。血清 25OHD と血清 iPTH との関連も同様であった (図 3)。

一方、骨形成を反映する生化学パラメータである血清 BAP と血清 25OHD との関連には弱い正の相関が認められた (図 4)。

図1 ビタミンD摂取量と血清25(OH)D度との関連

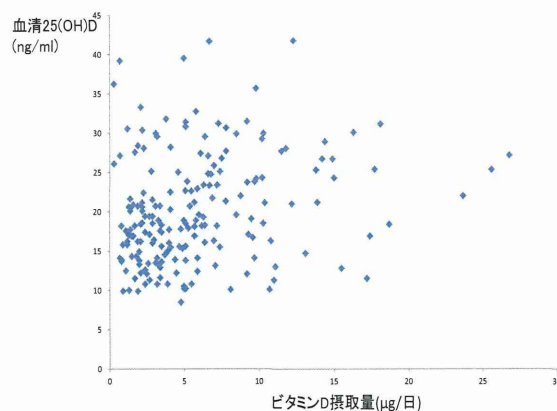


図2 ビタミンD摂取量と血清iPTHとの関連

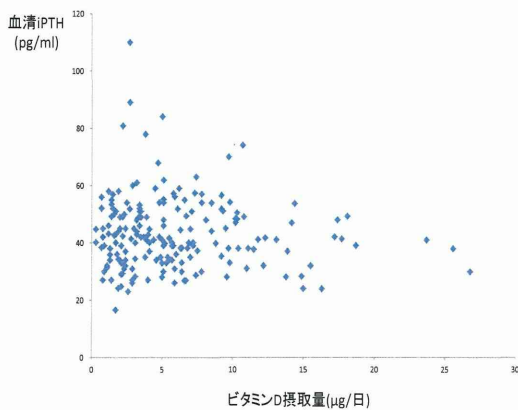


図3 血清25(OH)Dと血清iPTHとの関連

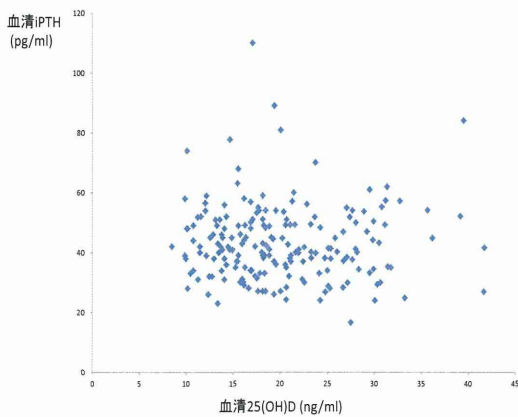
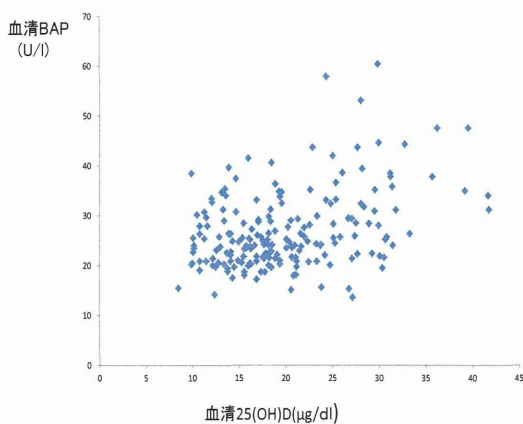


図4 血清25(OH)Dと血清BAPとの関連



D. 考察

ビタミン D の充足状態、言い換えればビタミン D 不足状態の定義はこれまでに変遷がある(図 5)。現在では血清 25OHD をもとに議論されることが多く、30ng/ml または 20ng/ml 以下を不足状態、10ng/ml 以下を欠乏状態とすることが一般的である。しかしながら、不足状態と判定された者の中にも血清副甲状腺ホルモン濃度が高まっていない場合も多く、ビタミン D 充足状態の定義とともにその判定基準については未だ検討の余地が残っている。サルコペニア予防の観点からみたビタミン D 充足の目安は骨粗鬆症の予防と治療の観点から場合と同じように考えてよいのか、別の尺度が必要であるのか、今後の検討課題である。

今回の対象集団では、ビタミン D 摂取が極めて少ない集団においても血清 25OHD はビタミン D 欠乏のレベルまでは低下せず、日光によるビタミン D の産生が寄与していることが示唆された。今回の対象集団は若年者であり、高齢者では同様の結果が得られない可能性が高い。加齢にともない皮膚での紫外線影響下でのビタミン D 産生能力は低下することが知られているからである。

ビタミン D 摂取量と血清 25OHD との関連、さらには血清 25OHD と iPTH や BAP との関連にはおおきなばらつきがあり、個人差を決定する因子に関する検討も必要である。我々は遺伝的素因の影響をビタミン D 受容体遺伝子における多型性の一つである *Fok I* 多型 (start codon における多型) を用いて検討し、現在論文投稿中である。

図5 ビタミンD不足の定義に関する変遷

Peacock et al. (1985)

ビタミン欠乏状態の軽症型であり、低カルシウム血症や骨軟化症は認めないが、二次性の副甲状腺機能亢進症や骨量低下をきたすもの。

Heaney et al. (2003)

血清25(OH)Dの濃度が30ng/ml以下。血清PTHレベルは問わない。

→ ○閉経後骨粗鬆症患者の半数以上があてはまる。

○血清25(OH)Dが30ng/ml以下の患者のうち、16-33%にのみ、二次性副甲状腺機能亢進症が認められる。

E. 結論

若年者の集団についてビタミン D 摂取量と血清 25OHD ならびにカルシウム・骨関連パラメータとの関連を検討した。

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

<英文原著>

1. Furuya T, Hosoi T, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Prevalence of and Factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 2013 in Press.

2. Haraikawa M, Tsugawa N, Sogabe N, Tanabe R, Kawamura Y, Okano T, Hosoi T, Goseki - Sone M. Effect of gamma-glutamyl carboxylase gene polymorphism(R325Q) on the association between dietary vitamin K intake and

gamma-carboxylation of osteocalcin in young men and women. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2012 in Press.

3. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, Iki M, Uenishi K, Endo N, Ohta H, Shiraki M, Sugimoto T, Suzuki T, Soen S, Nishizawa Y, Hagino H, Fukunaga M, Fujiwara S. Japanese 2011 Guidelines for prevention and treatment of osteoporosis—executive summary. *Arch Osteoporos*, 2012, in press (Hosoi T as corresponding author).

4. Furuya T, Inoue E, Hosoi T, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Risk factors associated with the occurrence of hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Osteoporosis Int.* 2012.7.17. (Epub)

5. Koudu Y, Onouchi T, Hosoi T, Horiuchi T. Association of CYP19 Gene Polymorphism with Vertebral Fractures in Japanese Postmenopausal. *Biochemical Genetics* 50: 389-396, 2012.

<和文原著>

1. 細井孝之、黒田龍彦、中村利孝、白木正孝、太田博明、原田敦、森聖二郎、大橋靖雄、折茂肇. 全国データベースを用いた骨粗鬆症性骨折の予防と治療に関する研究. *Osteoporosis Japan*, 2012.10.31,

vol. 20, No. 4, 661-668, ライフサイエンス出版株式会社.

<和文総説>

1. 細井孝之. 骨粗鬆症講座 Q&A ガイドラインの改訂. O. li. v. e. -骨代謝と生活習慣病の連関- Vol. 2 (No. 2): 20-25, 2012.
2. 細井孝之. 特集 骨粗鬆症の薬物療法の新戦略 アレンドロネート. 関節外科 基礎と臨床 Vol. 31 (No. 6): 48-52, 2012.
3. 細井孝之. 19 骨粗鬆症. Medical Practice Vol. 29: 252-256, 2012.
4. 細井孝之. 骨粗鬆症. 青淵 No. 755: 14-16, 2012.
5. 細井孝之. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版. Ortho community 2012 No. 43: 11-12, 2012.
6. 細井孝之. 臨床 骨折リスク評価ツール「FRAX®」の日本人への応用. ORTHO-VIEWS No. 15: 6-7, 2012.
7. 細井孝之. 特集 骨粗鬆症診療に関する新しい展開 骨粗鬆症診療における薬物治療介入のポイント (2011 年改訂版ガイドラインの考え方). 内分泌・糖尿病・代謝内科 Vol. 34 (No. 5): 410-414, 2012.
8. 細井孝之. 5. 特集 骨粗鬆症治療薬の Breakthrough-ガイドライン 2011 年版を踏まえて-骨折リスク評価の実際と FRAX®. MEDICINAL Vol. 2 (No. 8): 43-48, 2012.
9. 細井孝之. 特集: 知っておきたい最新骨粗鬆症診療マニュアル骨折危険因子から. Orthopaedics Vol. 25 (No. 5): 25-30, 2012.
10. 細井孝之. マンスリーレクチャー老年内科 標榜をめざして. 週刊 日本医事新報 No. 4605: 41-45, 2012.
11. 細井孝之. 骨粗鬆症の治療-新たな薬物治療開始基準. CLINICAL Vol. 598 (No. 610): 38-43, 2012.
12. 細井孝之. 特集: 骨密度測定の再考 MD 法 (最新の +DIP システムについて). 骨粗鬆症治療 Vol. 11 (No. 1): 14-18, 2012.
13. 細井孝之. 特集: 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版」を踏まえた今後の骨粗鬆症治療. 骨粗鬆症治療 Vol. 10 (No. 4): 10-14, 2012.
14. 細井孝之. 特集: 変わる骨粗鬆症治療-内科医が知っておきたい最新トピックから基本的知識まで-骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版. Mebio Vol. 29 (No. 5): 41-46, 2012.
15. 細井孝之. 特集「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011」をめぐって FRAX® のわが国での活用. CLINICAL CALCIUM Vol. 22 (No. 6): 73-79, 2012.

16. 細井孝之. シリーズ よく使う日常治療薬の正しい使い方骨粗鬆症に対する薬の使い方. レジデントノート Vol. 14 (No. 10): 1927-1930, 2012.

17. 細井孝之. 骨折リスクに基づいた骨粗鬆症の診断と対策の実際 既存骨折と骨折リスク. Medical Practice Vol. 29 (No. 11): 1886-1890, 2012.

18. 細井孝之. ロコモティブシンドロームの予防と骨粗鬆症. 日本未病システム学会 Vol. 18 (No. 3): 74-78, 2012.

19. 宗圓聰、福永仁夫、杉本利嗣、曾根照喜、細井孝之. 診断基準の改定に向けて—骨粗鬆症診療の新たな展開をめざして. Osteoporosis Japan vol. 20 (No. 4): 629-32, 2012.

<和文著書>

1. 細井孝之. II. 運動器の評価 2. ロコモの疑いの人の診察法 3) 主な疾患の診断と保存治療⑧骨粗鬆症. ロコモティブシンドローム, 167-175, メディカルレビュー社, 2012.

2. 細井孝之. II. 病態・疾患別のガイドライン 代謝性骨疾患 1 (骨粗鬆症) 骨粗鬆症の評価・治療指針. 運動器診療 最新ガイドライン, 182-187, 総合医学社, 2012.

3. 細井孝之. 第1章 高齢者に多い疾患に対する薬の使い方 1) 骨粗鬆症 (Q13~Q16), 高齢者の薬よろずお助け Q&A100, 39-50, 羊土社, 2012.

4. 細井孝之. 第4章 ロコモティブシンドロームと遺伝子多型性. ロコモティブシンドロームと栄養, 55-64, 建帛社, 2012.

5. 細井孝之. VI 骨粗鬆症の治療 2. 骨粗鬆症の治療薬 6) その他 (カルシトニン、ビタミンK、イプリフラボン). 骨粗鬆症診療ハンドブック改訂5版, 320-330, 医薬ジャーナル社, 2012.

6. 細井孝之. 4. 骨粗鬆症 4.1 骨粗鬆症の概念と分類. 高齢者用食品の開発と展望, 23-28, 株式会社シーエムシー出版, 2012.

7. 細井孝之. A. 骨粗鬆症の評価と指針 1. 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版」の概要とおもな改訂点. 新しい骨粗鬆症治療, 2-4, 診断と治療社, 2012.

8. 細井孝之. 第13章 骨・運動器疾患. 標準理学療法学・作業療法学 専門基礎分野 老年学 第3版, 146-158, 医学書院, 2012.

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

分担研究報告書

サルコペニアに関する危険因子の解明と簡便な診断法の確立

研究分担者 下方 浩史

国立長寿医療研究センター予防開発部長

研究要旨 今年度は、65 歳以上の地域住民を対象に、サルコペニアと 6 年後までの ADL 低下リスクについて検討した。サルコペニアは歩行速度が毎秒 1 m 未満あるいは握力が男性 25kg 未満、女性 20kg 未満で、DXA による判定で四肢筋量の低下が認められるものとした。サルコペニアを有する高齢者は男性では 4.6 パーセント、女性では 11.8 パーセントであった。6 年間の追跡での ADL 低下のオッズ比が 1.54 (95%CI:1.16-2.06, p=0.003) と有意に高くなっていた。男性の握力の基準値を 30kg 未満とした場合にはサルコペニアの有病率は、男性で 13.5 パーセント、女性で 11.8 パーセントであり、6 年間の追跡での ADL 低下のオッズ比は 1.31 (95%CI: 1.03-1.67, p=0.028) であった。

A. 研究目的

老化に伴う筋量減少（サルコペニア）は、高齢者の ADL を低下させ、健康長寿を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、サルコペニア自体の簡便な基準がない。臨床の現場や住民調査などで使用できる簡便なサルコペニアの基準が必要である。またサルコペニアを予防するためには、その危険因子を明らかにしていく必要がある。さらにサルコペニアが ADL の低下を引き起こすかどうかを明らかにする縦断的な検討も必要である。これらの検討を長期にわたって継続されている一般住民のコホートのデータを使用して

解明する。

今年度は、65 歳以上の地域住民を対象に、サルコペニアと 6 年後までの ADL 低下リスクについて検討した。

B. 研究方法

1. 対象

「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)」第 4 次調査から第 7 次調査までに参加した 65 歳以上の地域在住高齢者 1,413 人（男性 694 人、女性 719 人）を対象とした。平均年齢は、男性 71.3±5.3 歳、女性 71.6±5.3 歳で、延べ 3,561 回の測定

結果を用いた。これらの参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民からの無作為抽出者である。

NILS-LSAは平成9年度に開始された、老化および老年病の実態と要因を明らかにするための疫学研究である。平成11年度に第1次調査を終了し、以後2年ごとに追跡調査を行っている。調査は無作為抽出された地域住民(観察開始時年齢40歳から79歳まで)を対象に施設内に設けた検査センターで年間を通して毎日7名に対し、医学・心理学・運動生理学・栄養学・遺伝子解析などの千項目以上にも及ぶ学際的かつ詳細な検査・調査を行うものである。平成24年7月は第7次調査を終了している。

2. 測定項目

今回の検討に用いた測定項目は以下の通りである。

①体力

- ・普通歩速度 (m/sec)
- ・握力 (kg) 利き手

②ADL低下

SF36 Physical Performance Scoreについて調査し、要支援・要介護となる場合に相当するが75点以下をADL低下ありとした。

③筋肉量指標

Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) (QDR 4500, Hologic)によって四肢除脂肪・除骨重量測定し、これを四肢筋量とした。Baumgartnerら(1998)の方法に準じ、四肢筋量(kg)を身長(m)の二乗で除した値を Skeletal Muscle

Index(SMI)とし、筋肉量の指標とした。その判定基準には同じ QDR 4500, Hologic で測定した Sanadaら(2010)によるYAM(Young Adult Mean: 18~40歳)の-2SD: 男性 6.87 kg/m²、女性 5.46kg/m²を判定基準とした。

3. 解析方法

サルコペニアの判定は、2010年の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)による定義と診断についてのヨーロッパ・コンセンサスに基づいて行った。ただし、一般住民に適應できるように、歩行速度は1m/秒未満、握力は男性25kg未満、女性20kg未満を基準とした(図1)。また、握力の男性の基準値を30kgとした場合の検討も行った。

6年間の縦断データによる一般化推定方程式(GEE)での性別・年齢調整済みリスクを推定した。リスクはサルコペニア群と非サルコペニア群で比較し、オッズ比を求めた。統計学的検討はSAS(Ver.9.3)を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究における倫理指針」を遵守して行った。地域住民無作為抽出コホート(NILS-LSA)に関しては国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。調査に参加する際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報保護などについて半日をかけて十