

最大呼気流量は高齢者の呼吸筋力の低下に伴って低値を示し、筋肉量の低下と関連します。特に慢性閉塞性肺疾患や誤嚥性肺炎との関係で最大呼気流量を測定することは意義があります。したがって、慢性閉塞性肺疾患や誤嚥性肺炎に伴って現れるサルコペニアの病態の評価には向いていますが、サルコペニア全般を評価する上でルーチン検査として行うには向いていないと考えられます。また、呼出の難しさゆえ、検査の再現性に問題が生じやすい点にも注意が必要です。

E. 治療に関する Q&A

1 サルコペニアの治療に有効な食事や生活習慣について教えてください

高齢者においては、さまざまな要因が栄養障害をもたらし、その結果低栄養状態になることはサルコペニアの原因ともなります。サルコペニアの治療においては、低栄養状態の原因を突き止めて除去することが大切です。高齢者における栄養障害の要因は身体的な要因と社会・経済的要因に分類され多岐にわたります。

高齢者における筋肉量の減少や機能低下の要因として総蛋白質摂取量を保つことが重要ですが (Bartali B et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. J Gerontol A Biol Sci 2006; 61: 589-593.), 多ければ良いわけではなく、慢性腎臓病など併発する状態に合わせた対処が必要です。また、アミノ酸、とくに必須アミノ酸の補充も有効な可能性があります。

ビタミン D もサルコペニアの予防と治療に有用である可能性があります。ビタミン D とプラセボを比較した臨床試験では、ビタミン D 投与群において歩行速度や運動機能の改善が認められ (Dhesi JK et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. Age Ageing 2004; 33: 589-595.), 転倒予防に有用であることも注目されています。メカニズムについてはさらなる検討が必要です。

運動としては、「レジスタンストレーニング」が有効であるとの報告があります (Fiatarone MA et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. N Engl J Med. 1994; 330: 1769-1775, Meredith CN, et al. Body composition in elderly men: effect of dietary modification during strength training. J Am Geriatric Soc. 1992; 40: 155-162.など)。ただし、適切な栄養指導を受けながら運動療法を行うことが重要であり、車の両輪と言えます。

2 サルコペニアに効果のあるサプリメントや薬剤がありますか？

サプリメントとして必須アミノ酸、薬剤としてテスト

ステロン、成長ホルモン、ビタミン D にサルコペニアに対する効果がある可能性が示唆されています。

必須アミノ酸に関して、平均 67 歳の高齢者に対し、ロイシンを 36% 含むアミノ酸 22 g/日を 16 週間投与したところ、骨格筋量に変化はみられなかったが、下肢筋力ならびに歩行速度の有意な改善が認められたと報告されています (Børsheim E, et al. Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly Clin Nutr. 2008; 27: 189-195.)。

テストステロンの補充療法に関する研究では、血中テストステロン濃度が低い男性を対象に、テストステロン投与により有意な骨格筋量の増加が報告されています。しかし、筋力や歩行速度の改善効果は確認されませんでした (Snyder PJ, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84: 2647-2453. Emmelot-Vonk MH, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. JAMA. 2008; 299: 39-52.)。一方、成長ホルモンの補充療法については、健康高齢男性を対象としたメタ解析の結果によると有意な骨格筋量の増加が認められています。しかしながら、一方で、体液量の増加など有害事象のリスク増大も認められています (Liu H, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. Ann Intern Med. 2007; 146: 104-115.)。ビタミン D に関しては、転倒歴がありかつ血中ビタミン D 濃度低値の高齢者に対し、ビタミン D 投与群により、有意な歩行速度、運動機能の改善が認められたと報告されています (Dhesi JK, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. Age Ageing. 2004; 33: 589-595.)。一方で筋力には有意な改善はありませんでした。

いずれの研究も症例数が少なく、また短期間の検討とはいえ、サプリメントや薬剤の介入により骨格筋量、筋力または身体機能を改善、維持しうる可能性が示されています。今後は、大規模でより長期間の臨床試験により、有効性と安全性を検証することが重要と思われます。

厚生労働科学研究補助金(長寿科学総合研究事業)高齢者における加齢性筋肉減弱現象(サルコペニア)に関する予防対策確立のための包括的研究 研究班: (五十音順)

原田 敦(代表) 国立長寿医療研究センター

秋下 雅弘 東京大学

江頭 正人 東京大学

金 憲経 東京都健康長寿医療センター研究所
金 信敬 健康科学大学
神崎 恒一 杏林大学
重本 和宏 東京都健康長寿医療センター研究所
島田 裕之 国立長寿医療研究センター
下方 浩史 国立長寿医療研究センター
鈴木 隆雄 国立長寿医療研究センター
橋本 有弘 国立長寿医療研究センター
細井 孝之 国立長寿医療研究センター

秋下 雅弘 東京大学
荒井 秀典 京都大学
神崎 恒一 杏林大学
鈴木 隆雄 国立長寿医療研究センター
森本 茂人 金沢医科大学
横手 幸太郎 千葉大学
楽木 宏実 大阪大学

総監修：
日本老年医学会理事長
大内 尉義 東京大学

アドバイザーおよび査読：
日本老年医学会あり方ワーキンググループ（五十音順）

関節の老化

松井 康素^{*1)} 原田 敦^{*2)}

関節疾患は要介護の主原因の一つで、変形性関節症(OA)への対処は、高齢期の身体的自立維持に大変重要な課題である。OAで最も高頻度の膝関節にてX線変化(関節軟骨病変の存在を意味する)と痛みの関連は薄く、MRIで骨、軟骨、半月板等の病態把握が診断上有用である。OA軟骨ではⅡ型コラーゲン、アグリカンを中心とする基質の分解亢進と産生低下、細胞の肥大化やアポトーシスが起きるが、オートファジーやエネルギー代謝の変化など一般的な老化関連の変化も報告されつつある。OAの治療法は、現状は非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)や人工関節置換という対症療法である。骨や筋肉の老化、メタボリックシンドロームとの関連も含め、病態解明に基づく治療法の進歩が期待される。

Aging and Bio-motor function.

Aging of joint.

Department of Orthopaedic Surgery, National Center for Geriatrics and Gerontology, Japan.

Yasumoto Matsui, Atsushi Harada

Joint disease is one of the most frequent causes of reaching a state requiring care by others. Thus, it is very important to cope with osteoarthritis (OA) in order to maintain the physical independence of elderly people. Xp findings of OA in the knee, which is the most commonly affected joint, do not correlate well with pain; hence, on the diagnosis, MRI is useful to know the pathology of subchondral bone, cartilage or meniscus. In OA cartilage, increased degradation and decreased production of major matrix components, like type II collagen and aggrecan occur, as well as chondrocyte hypertrophy or apoptosis. In the meantime, general changes in the aging process, such as the changes of autophagy or energy metabolism, have also recently been reported. Since OA treatments at present are just against symptoms, like by NSAIDs or arthroplasty, the development of new treatment methods is expected, based on the clarification of the pathology, including consideration of the relations with aging of bone and muscles, or with metabolic syndrome.

*国立長寿医療研究センター整形外科 ¹⁾ 関節科医長(まつい・やすもと) ²⁾ 先端診療部長/副院長(はらだ・あつし)

はじめに

関節は、言うまでもなく骨と骨の間の繋ぎ手であるが、生体運動機能の維持のために、極めて重要な役割を果たしている。生体が円滑に運動するためには、関節部分において、生体動作に適合した必要十分な可動性を維持しつつ、かつ安定した支持性が必要とされる。関節が老化することで、運動時のこうした関節機能に障害を生じたり、運動時に関節の痛みをとまなうことで日常生活動作 (ADL) や生活の質 (QOL) の低下をきたすことになる。関節の加齢性変化の機序として、関節軟骨 (硝子軟骨) の変性・破壊変化が key になる事象であることは間違いないものの、生体運動機能に最も影響を与えるのは痛みであり、関節軟骨自体には痛みを感じる神経終末はない。また、関節を構成する要素は、関節軟骨の他にも、線維軟骨である半月板や関節唇、あるいは靱帯、腱、滑膜、さらには土台となる骨があり、また筋肉も関節を動かす力源となるなど、種々の組織が複合して働き、関節機能の維持に重要な役割を果たしている。

本稿では、疾患分類からみて関節の加齢変化としてほぼ同義と考えられる変形性関節症 (osteoarthritis : OA) について、主に臨床医の立場から紹介 (疫学、診断、治療) し、また初期の病態として知られている関節軟骨病変について、最近の基礎的研究から得られている知見の一端を概説する。そして、関節の加齢変化と骨、脂肪、筋肉との関連についても触れてみたい。

関節の老化と生体運動機能

高齢期の運動機能低下は身体の実自立度の低下に繋がる。厚生労働省の国民生活の基礎調査¹⁾によれば、要介護・要支援となる原因に占める関節疾患の割合は 10.9% (第4位) であるが、近年特に

数が増加している要支援者においては、関節疾患が2割前後で、最も多い原因であり、老化過程で関節機能を維持することの重要性がこの点からもうかがわれる。これは医療・医学者の立場で言い換えれば、OA へどう対処するかが、高齢期の身体的自立の維持に大変重要な課題であるということになる。

変形性関節症 (OA) の疫学

OA の中で最も頻度が多い部位は膝関節であり、X線診断での患者数は、わが国で約 2,500 万人との推定報告がある²⁾。次に多いのは股関節であるが、痛みなどの症状の重篤度や日常生活への障害の程度で言えば股関節の方が影響は大きい。足、肩、肘、指、手など、その他身体中のほとんどの関節にもみられるが、頻度や、障害の程度からみた重要性は、膝関節や股関節ほどではない。X線診断では、加齢にともない、変形の頻度は高まり、いずれの年代でも女性に多いが (図1)、注意すべき点は、X線変化を認める時点では、関節軟骨の変性摩耗などの病的な変化がすでに進行していることは間違いないにもかかわらず、主な症状である、痛みについては必ずしも感じている訳ではなく、またいったん痛みをとまなった状態であった後に、(進行期であっても) 痛みがなくなる場合も少なくない点である (国立長寿医療研究センターでの疫学調査の結果では、50 歳以上の女性で、痛みの経験がない人が初期の KL grade のⅡ度で 50% 前後、進行期のⅢ、Ⅳ度でも 10 ~ 25% 程存在し、かつて痛みがあっても現在ない人は初期の KL grade のⅡ度で 30% 前後、進行期のⅢ、Ⅳ度で 17 ~ 43% 程存在した)。このことは、疾患の早期発見が必ずしも容易でないことを意味すると同時に、反対に、疾患が進行した状態であっても、少なくとも痛みという主症状を除く

ADL : 日常生活動作, QOL : 生活の質, OA : osteoarthritis (変形性関節症)

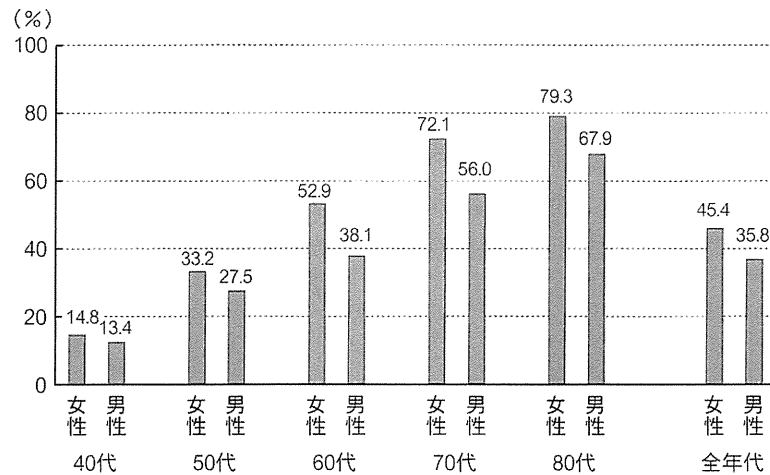


図1 性・年代別の膝関節変形を有する率

変形性関節症の中で最も頻度が多い部位は膝関節であり、X線診断では、加齢にともない変形を有する率は高まり、いずれの年代でも女性に多い。

(「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」第5次調査結果より)

という観点からすれば、その対処法が十分あると希望を持つこともできる訳である。

変形性関節症の症状と画像診断

軟骨変性と痛みとの関連が薄いことは、軟骨組織には血行がなく、また痛みを感じる自由神経終末がないためと言える（ちなみに軟骨が損傷されても、組織内に血行がないため修復機序は働かずに、損傷した状態のままである）。痛みを生じる原因となる組織として、軟骨下骨、半月板、滑膜、関節周囲の腱の付着部などがある。レントゲン所見では、骨棘の形成、関節裂隙狭小化(特に立位正面像)、軟骨下骨の硬化像、進行期には、骨内のう胞像や骨の陥凹像なども見られる(が、先に述べたようにこれらの変化と痛みは必ずしも一致しないことが多い)。MRIによる画像診断では、軟骨下骨の硬化性病変や半月板の変性や断裂、関節水腫などさら

に詳細な情報を得ることができる。

骨に関しては、特に脂肪抑制法で鋭敏に変化が捉えられる bone marrow edema が痛みや病期の進行との関連から注目されてきている^{3) 4)} (図2a)。関節軟骨についても、近年 GAG (glycosaminoglycan) の量を評価できる T1rho マッピングや dGEMRIC (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage)、またコラーゲンを評価する T2 マッピングなどの手法で、定性ならびに定量的に診断が可能となってきた⁵⁾。半月板については、軟骨変性に先立つ変性や、辺縁方向への逸脱が以前から知られており⁶⁾ (図2b)、半月板と骨髄病変との関連も報告されている⁷⁾。近年では、さらに MRI 撮影を荷重条件下で行ったり、あるいは dynamic な画像を撮る⁸⁾ など、より生体運動機能を模倣するような条件で評価する試みもなされてきている。というのも、OA の症状は非荷重下

GAG : glycosaminoglycan, dGEMRIC : delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage

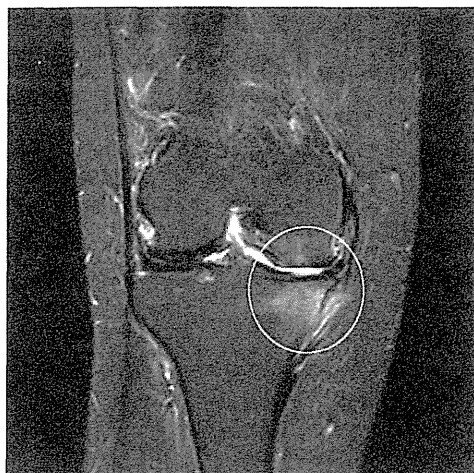


図 2a bone marrow edema
(脂肪抑制画像)

右膝関節の脛骨内側の軟骨下骨（および大腿骨内顆の一部）に高輝度像を認める。

こうした bone marrow edema 像は、痛みや病期の進行との関連から注目されてきている。

(筆者提供)

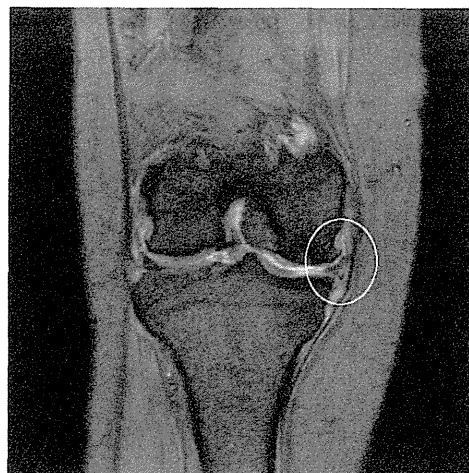


図 2b 半月板の変性・逸脱
(T2 画像：図 2a と同一症例，同一断面)

内側半月板の実質内には変性を示唆する高輝度像を認め、また辺縁方向に逸脱し、機能不全を助長している。接する軟骨の摩耗所見もあり、半月板-軟骨-骨の病変の関連がよく分かる。

(筆者提供)

で呈することは少なく（安静臥床時に痛みがある場合は、骨壊死が疑われる）、荷重時の動作時痛が主であるためである。

変形性関節症における関節軟骨の変化 (基礎研究から)

関節軟骨はその大部分が細胞外基質で構成され、唯一の細胞である軟骨細胞は体積として 10% 以下に過ぎない。基質中水分がおおよそ 7 割で数種類のコラーゲンとプロテオグリカンで主に構成される。コラーゲンはその 90% は II 型でその他 III, VI, IX, XI 型も少量含まれる。プロテオグリカンは、コア蛋白にケラタン硫酸とコンドロイチン硫酸の側鎖が多数結合したアグリカンが大部分で、アグリカンはリンク蛋白を介してヒアルロン酸と結合し、巨大なアグリカン凝集体を作るが、陰性に荷電した硫酸基の側鎖に陽性荷電した

水分子がひきつけられ膨張しようとするところを、コラーゲンのネットワーク中に存在するために抑えられることで弾性が生まれる^{9) 10)}。こうした構造により、荷重などの衝撃吸収や円滑な運動が可能になっている。

正常軟骨では基質の分解と合成のバランスが軟骨細胞によって維持されているが、OA においては蛋白分解酵素や活性酸素の関与により基質が分解され、衝撃吸収など本来の関節機能が果たせなくなっている。アグリカンのコア蛋白の分解には ADMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) 4 あるいは 5 が主に関与し¹¹⁾、また、II 型コラーゲンの分解には MMP (matrix metalloproteinase) 13 が主に関わっている¹²⁾ことが知られている。さらに、加齢による基質変化の原因の一つにコラーゲン分子の AGE (advanced glycation end-products) 化が

ADMTS : a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, MMP : matrix metalloproteinase

あげられる。AGE 化によりコラーゲンの分子間に異常な架橋構造が形成され、基質が硬く脆くなることで変性がより生じやすくなる。あるいは、AGE 化された蛋白によって軟骨細胞や滑膜細胞にある受容体 (receptors for AGEs : RAGE) が活性化され、II 型コラーゲンやプロテオグリカンの産生が低下し、また炎症性サイトカインや MMP の産生が誘導されることで、基質の劣化が進む^{10) 13)}。さらに OA において軟骨細胞に起きる特徴的な変化は、(子供の) 成長板軟骨でみられるような内軟骨性骨化の過程である細胞の肥大化やアポトーシスが起きることである。肥大軟骨細胞から ADAMTS5 や MMP-13 などの分解酵素が分泌され、基質の変性破壊を生ずるが、同時に、誘導される血管の侵入の起こる関節辺縁部では内軟骨性骨化が起こり骨棘の形成に繋がる。その一方、関節内部では血管が侵入できないために骨化することなく軟骨の破壊だけに終わると考えられている¹⁴⁾。こうした細胞の変化は過剰なメカニカルストレスにより引き起こされるが、HIF-2 α (hypoxia-inducible factor-2 α) の関与など様々なシグナル伝達過程の解明が進みつつある^{14) ~ 16)}

(過剰なメカニカルストレスの要因としては、肥満や、靱帯や半月板損傷、関節軟骨の摩耗、半月板や関節唇の変性、骨棘の形成、また股関節で多い先天的な臼蓋形成不全の場合、などがあげられる。)

一方で、老化に関連して一般的に細胞に起こる変化が、軟骨細胞についても起きることが明らかになってきている。OA や加齢軟骨では NO をはじめとする ROS (reactive oxygen species) の産生が増えており、ミトコンドリアや核の DNA を損傷し、アポトーシスを誘導する。あるいは ROS は基質合成の低下や、炎症性サイトカインの産生や MMP の活性を誘導して、基質の分解を促進する^{13) 17) 18)}。また、OA や加齢軟骨では TGF- β (transforming growth factor- β) や IGF-1 (insulin-like growth factor-1) に対する応答性の低下が知られていたが、TGF- β に対する受容体である ALK (activin receptor-like kinase) 5 の減少が ALK1 に比べて顕著となり、ALK5 を介して基質産生が促進される Smad2/3 経路より、ALK1 を介して MMP-13 の発現を促進する Smad1/5/8 経路が活性化されることが報告され

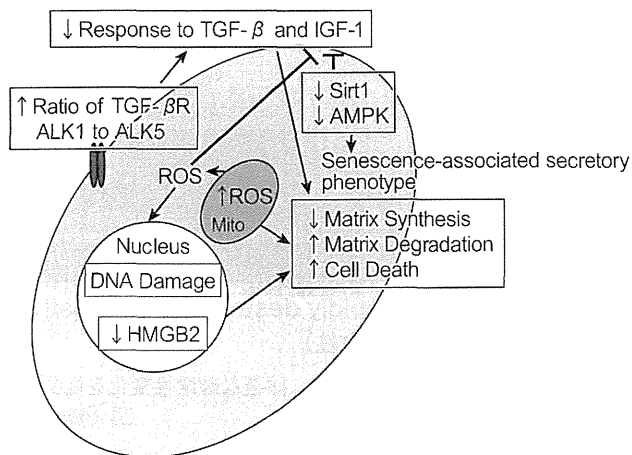


図3 OA(変形性関節症)における軟骨細胞の老化

ALK1/ALK5 比の増加による TGF- β への反応性の変化、また ROS 産生の増加により基質の合成低下や分解亢進、さらにミトコンドリアや核の DNA を損傷しアポトーシスを誘導するなどの様々な老化関連の変化が起きる。

TGF- β : transforming growth factor- β , IGF-1 : insulin-like growth factor-1, ALK : activin receptor-like kinase, AMPK : AMP-activated protein kinase, ROS : reactive oxygen species, HMGB2 : high-mobility group box 2

(文献 18 より)

AGE : advanced glycation end-products, RAGE : receptors for AGEs, HIF2- α : hypoxia-inducible factor-2 α
 ROS : reactive oxygen species, TGF- β : transforming growth factor- β , IGF-1 : insulin-like growth factor-1
 ALK : activin receptor-like kinase

た^{18),19)}。さらにOA軟骨ではSirt1, AMPK (AMP-activated protein kinase)の発現レベルの低下などの報告もあり、エネルギー代謝の変化が示唆される。またオートファジーのマーカーがOA軟骨で減少しているとする報告や、表層軟骨におけるHMGB2 (high-mobility group box 2)の加齢による発現低下が軟骨細胞死やOAの発生へ繋がる可能性も指摘されている¹⁸⁾(図3)。

変形性関節症と全身疾患(メタボリックシンドローム、骨粗鬆症)との関連

疫学研究から肥満がOAの悪化因子であることは古くから知られ、また近年メタボリックシンドロームとの関連も明らかにされてきている²⁰⁾が、痛みのために歩行などの運動が制限され、そのためさらにメタボリックシンドロームが悪化するという悪循環に陥っている場合が多い。また、膝蓋下脂肪体が炎症の原因とする報告もある²¹⁾。

骨の脆弱性とOAの関わりについては意見が分かれているが、軟骨下骨の脆弱性が軟骨変性に先立つとするものもある^{22),23)}。また、通常OAは数年から十数年の単位で徐々に進行していくが、特に高齢者において、数カ月の間に急速に関節破壊が進む病態(股関節ではRDC [rapidly destructive coxopathy])の存在が知られており、骨の脆弱性に起因する不全骨折が原因と考えられている²⁴⁾(図4)。

変形性関節症の治療

上述のように軟骨変性の初期病態の解明は進みつつあるが、現時点では、OAの疾患そのものの進行を抑制するdisease modifying OA drugs (DMOADS)はできていない。近年盛んな宣伝に

あおられ、多くの一般人にサプリメントとして利用されているコンドロイチン、グルコサミンなどの効果については一定の見解はない。AAOS (American Academy of Orthopedic Surgeons), OARSI (Osteoarthritis Research Society International)などの海外の学会からの国際的な推奨においても、主な薬物治療はCOX-II選択的阻害剤を含めた非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)(必

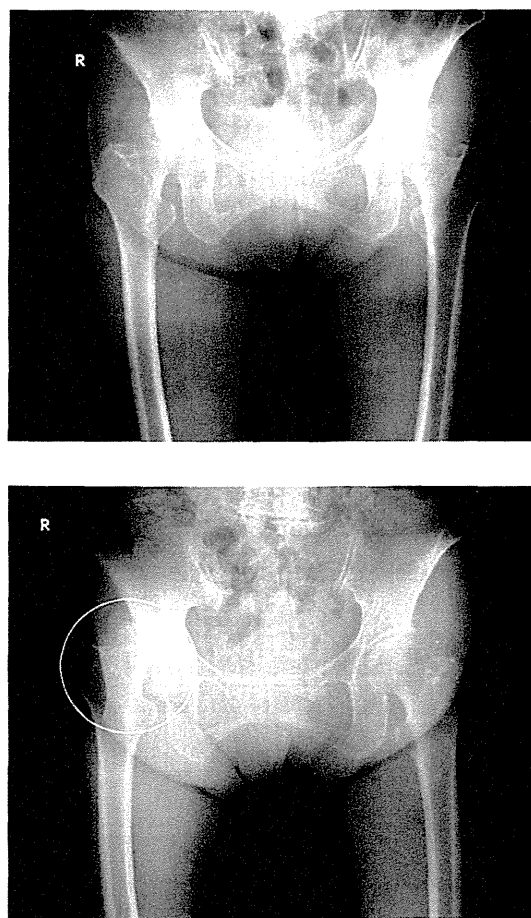


図4 RDC (rapidly destructive coxopathy) 症例(81歳女性)

2カ月後、右股関節に顕著な破壊性変化を認めた。
(筆者提供)

AMPK: AMP-activated protein kinase, HMGB2: high-mobility group box 2, RDC: rapidly destructive coxopathy
DMOADS: disease modifying OA drugs, AAOS: American Academy of Orthopedic Surgeons
OARSI: Osteoarthritis Research Society International, NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症薬
PPI: プロトンポンプ阻害薬

要に応じて H₂-blocker やプロトンポンプ阻害薬 (PPI) を併用) である。また前述のように、骨脆弱性との関連からビスホスホネートの適応が期待されている。わが国ではヒアルロン酸の関節内注射が多く用いられている。運動療法の有効性が多く報告されている²⁵⁾が、その機序としては、関節の不安定性の軽減によると推察されるも、現時点では実際には不安定性の軽減が証明できているわけではなく、不明な点が残されている。痛みを上手にコントロールしつつ筋力強化ができれば、先に述べたメタボリックシンドロームの中での悪循環の解消にもなり、継続して取り組むように指導することが重要である。

進行期の OA では、特に高齢者の QOL や ADL の低下に関連している一方で、近代医学における人工臓器の適応として最も安定して長期間の良好な成績をおさめている例として、人工関節置換手術という強力な治療手段がある。わが国の近年の人口高齢化にともない、その手術件数は最近の 10 年間で 2 倍に増加し、膝関節で年間約 7 万件、股関節で約 4.5 万件が行われ、長期の良好な成績が報告されており、健康寿命の延長に寄与するところは大きい²⁶⁾。またその一方で、頻度は低いが手術後の合併症として、深部静脈血栓症に続発する肺塞栓、人工関節の感染や、股関節では脱臼を起こすこともあり注意を要する。また膝関節では、関節可動域の改善が困難なこともあり、歩行時の除痛効果は良好であるが、術者の予想ほどは患者の満足度が高くないことも知られてきており、今後手術後の新たな評価手段の開発が必要とされる。

おわりに

関節の老化の代表的な疾患である OA について概説したが、構成要素でもある骨や、駆動源である筋肉の老化が、変形や症状の増悪因子となっている。骨や筋肉の老化防止が関節の老化防止にも

繋がり、メタボリックシンドロームの改善や要支援・要介護予防のため、今後ますます病態の解明をもとにした治療法の進歩が期待される。

文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成 24 年グラフでみる世帯の状況—国民生活基礎調査 (平成 22 年) の結果から—。統計印刷工業株式会社，東京。2010.
- 2) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al : Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women : the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. J Bone Miner Metab **27** : 620-628, 2009.
- 3) Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, et al : The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. Ann Intern Med **134** : 541-549, 2001.
- 4) Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, et al : Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. Ann Intern Med **139** : 330-336, 2003.
- 5) 渡辺淳也, 吉岡 大 : 関節軟骨, 椎間板の MRI 評価—最新の形態的・質的評価法。医学のあゆみ **236** (5) : 448-452, 2011.
- 6) 松井康素, 大石幸由, 三浦俊一 : 初期変形性関節症の膝における (MRI 上の) 特徴的变化。NEW MOOK 整形外科 No.12, 金原出版株式会社, 東京。2002, p220-227.
- 7) Lo GH, Hunter DJ, Nevitt M, et al : Strong association of MRI meniscal derangement and bone marrow lesions in knee osteoarthritis : data from the osteoarthritis initiative. Osteoarthritis Cartilage **17** (6) : 743-747, 2009.
- 8) 中田 研 : kinematic MRI による関節の評価。医学のあゆみ **236** (5) : 453-458, 2011.
- 9) 内尾祐司 : 3. ロコモティブシンドロームの発症メカニズム 2) 変形性関節症とロコモティブシンドローム。Prog Med **30** : 3031-3035, 2010.

- 10) 福井尚志：加齢による関節の変化と変形性関節症。診断と治療 **98** (11) : 1791-1797, 2010.
- 11) Glasson SS, Askew R, Sheppard B, et al : Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature* **434** (7033) : 644-648, 2005.
- 12) Little CB, Barai A, Burkhardt D, et al : Matrix metalloproteinase 13-deficient mice are resistant to osteoarthritic cartilage erosion but not chondrocyte hypertrophy or osteophyte development. *Arthritis Rheum* **60** (12) : 3723-3733, 2009.
- 13) 福井尚志：変形性関節症の病態— Overview と最近の知見—。日整会誌 **81** : 5-16, 2007.
- 14) 川口 浩：変形性関節症の分子メカニズム—治療標的分子の同定をめざして。医学の歩み **236** (5) : 531-534, 2011.
- 15) Yang S, Kim J, Ryu JH, et al : Hypoxia-inducible factor-2alpha is a catabolic regulator of osteoarthritic cartilage destruction. *Nat Med* **16** (6) : 687-693, 2010.
- 16) Saito T, Fukai A, Mabuchi A, et al : Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2alpha during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nat Med* **16** (6) : 678-686, 2010.
- 17) Kim J, Xu M, Xo R, et al : Mitochondrial DNA damage is involved in apoptosis caused by pro-inflammatory cytokines in human OA chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* **18**(3) : 424-432, 2010.
- 18) Loeser RF : Aging and Osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* **23** (5) : 492-496, 2011.
- 19) Blaney Davidson EN, Remst DF, Vitters EL, et al : Increase in ALK1/ALK5 ratio as a cause for elevated MMP-13 expression in osteoarthritis in humans and mice. *J Immunol* **182** (12) : 7937-7945, 2009.
- 20) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al : Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: the ROAD study. *J Rheumatol* **38** (5) : 921-930, 2011.
- 21) Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Runhaar J, et al : The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage* **18** (7) : 876-882, 2010.
- 22) Hayami T, Pickarski M, Zhuo Y, et al : Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. *Bone* **38** (2) : 234-243, 2006.
- 23) Muraoka T, Hagino H, Okano T, et al : Role of subchondral bone in osteoarthritis development : a comparative study of two strains of guinea pigs with and without spontaneously occurring osteoarthritis. *Arthritis Rheum* **56** (10) : 3366-3374, 2007.
- 24) Yamamoto T, Bullough PG : The role of subchondral insufficiency fracture in rapid destruction of the hip joint: a preliminary report. *Arthritis Rheum* **43** (11) : 2423-2427, 2000.
- 25) 黒澤 尚：変形性膝関節症の治療：運動療法の有効性，機序とその方法。Advances in Aging and Health Research **2010** : 109-124, 2011.
- 26) 渡邊敏文，関矢一郎，宗田 大：高齢者の自立を支える人工膝関節置換術。Clin Calcium **22** (4) : 557-563, 2012.



サルコペニアの定義や診断基準

Clinical definition and diagnostic criteria for sarcopenia

原田 敦*

Harada Atsushi

抄録▶サルコペニアが筋量だけで判定される時代は過去のものとなりつつあり、最近の欧州コンセンサスの定義は、“サルコペニアは、身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転帰のリスクを伴うものであり、進行性および全身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群である”とされ、診断基準も提示された。欧州基準と最新のもう1つの基準は、筋量と歩行速度を扱うことでは共通している。筋量は四肢骨格筋量やそれを身長補正した骨格筋量指標(SMI)が信頼度の高い指標とされる。日本人SMIのYAM-2SDの値として、男性が6.87 kg/m²、女性が5.46 kg/m²が使用可能である。歩行速度は0.8 m/secから1 m/sまで、まだ一定していない。筋力も欧州基準では、スクリーニングに使用されるが、もう1つのものでは採用されていない。このようにサルコペニアの定義や診断基準はまだ流動的であるが、筋量と歩行機能が基本となる趨勢である。

Key Words

サルコペニア, 定義, 診断基準, 筋量, 歩行速度

*国立長寿医療研究センター・先端診療部

はじめに

加齢とともに筋肉が減少することは古くから知られていたが、それを病気と捉える発想は全くなく、長い間、自然な老化過程で生じる現象と受けとめられていた。高齢になって筋肉が量的、質的に低下して、その影響が歩行移動能力の低下にまで及ぶようになると、高齢者個人の自立が脅かされるのは、以前も現在も変わらないと考えられるが、その当時は、家族や社会に大きな問題とは認識されなかった。しかし、先進国を先頭に人口に占める65歳以上の高齢者が次第に増えて、後期高齢期に達してからの生存寿命が延長する傾向が続くようになると、筋肉が加齢とともに衰えて身体能力が低下して、「からだの自立」が保てなくなることも1つの病態として認識され直すようになった。

加齢に伴う筋肉の衰えに対して、1988年米国

アルバカーキーでの会議で、Rosenbergが初めて疾患概念としてサルコペニア(sarcopenia)という名称を与えた。これはsarco(ギリシャ語で“肉”)とpenia(ギリシャ語で“減少”)の組み合わせによる造語である¹⁾。その際には、まだ明確な定義や疾患として第1義的転帰が何であるかについての明瞭な記載はないままであった。

1980年代後半は、二重エネルギーX線吸収法(Dual energy X-ray absorptiometry; DXA)が開発され、それまでのsingle photon absorptiometryを凌駕し、臨床使用に耐える機器として急速に普及した時期である。このDXA法は、骨量(Bone mineral Content, g)のみでなく、脂肪量(Fat Mass, g)と軟部組織除脂肪量(Lean Body Mass, g)も高精度に測定できるので、筋量の測定にも大きな進歩が起こった。

つまり、全身のうち、四肢に限った除脂肪量は、神経や血管などの筋肉以外の組織が含まれるも

の、その量はわずかで実際の筋量に最も近似すると考えられる。1998年にBaumgartnerらは、この四肢の除脂肪量がほとんど筋量といえることに着目して、四肢骨格筋量(Appendicular Skeletal Muscle Mass Index ; ASM)としてDXA法による四肢の筋肉量を合計し、ASMの誤差が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検証したうえで、強い相関を有する身長、性差、人種差の影響を効率的に除外できる調整法として、ASMを身長²の2乗で除した値(kg m²)を骨格筋量指標(Skeletal Muscle Mass Index ; SMI)と定義した²⁾。

すなわち、次の式、
骨格筋量指標(SMI) = 四肢筋量(kg) / 身長(m)²
によって求められるSMIを指標とし、同時に、白人一般住民男女のSMI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/m²、女性5.45 kg/m²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²⁾。このSMIによって診断する考え方は、画期的で当時の学会に大きな影響を与え、筋量のみでサルコペニアを判断した研究が主流である時代が長く続いた。

その後から現在まで、筋量と筋力の扱いでは筋量が優先される傾向は継続しているが、筋量を増加する介入が必ずしも筋力をも増加させるとは限らないという報告³⁾や、高齢者では、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という報告⁴⁾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り、その一定性を欠く理由の1つとして、来肉の代表的な質的変性である筋内脂肪浸潤があり、Sarcopenic obesityと命名されて注目されるようになった⁵⁾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きた。

サルコペニアの定義

このように筋量のみでサルコペニアを定義し

た研究が主流である時代が続いたが、筋量だけでは不十分であるという認識が臨床医、製薬会社、行政機関に次第に広まり、サルコペニアの関連する転帰は、歩行や日常生活動作の障害などの身体的障害と死であるが、筋量がこれらの転帰の予測因子であることを多くの研究が示す一方で、筋量は弱い予測因子にすぎないという指摘もなされた⁶⁾。そこで、筋量以外の項目を考慮した定義が2つ提示された。

1. European Working Group on Sarcopenia in Older People (以下、EWGSOPと略す)の定義⁷⁾

EWGSOPは欧州関連学会のコンセンサスをまとめ、定義は、“サルコペニアは、身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転帰のリスクを伴うものであり、進行性および全身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群である”とされた。この論文は厚生労働科学研究補助金(長寿科学総合研究事業)高齢者における加齢性筋肉減弱現象(サルコペニア)に関する予防対策確立のための包括的研究研究班と日本老年医学会によりQ&Aの解説つきで監訳されている⁸⁾。この欧州関連学会によるコンセンサスでは、筋量低下と筋機能(筋力あるいは身体能力)低下の存在をサルコペニアの診断に用いることが推奨された。この定義からは、サルコペニアは全身性疾患で筋量と筋力の低下によって有害転帰のリスクがもたらされると解釈されるが、後述するように、診断基準の組み立てにおいては、筋量と筋力は同列でなく、身体能力も同様であり、最終判定項目には筋量が当てられている。

2. Society for Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders (以下、SSCWDと略す)の定義⁹⁾

SSCWDでは、サルコペニア疾患概念の定義は古典的な“筋肉量の低下”のままで単一疾患ではなく症候群とし、それとは別に、何らかの治

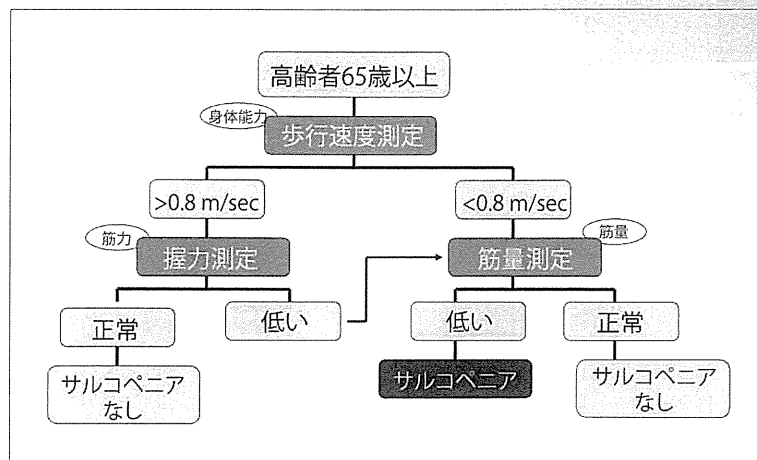


図1 The European Working Group on Sarcopenia in Older Peopleによる「サルコペニア」の診断手順(文献7から改変)

療介入が必要なサルコペニアを“Sarcopenia with limited mobility (移動能力の低下したサルコペニア)”という表現で定義した。つまり、移動能力にカットオフ値を設定して、それ以下の移動能力に陥ったサルコペニア患者には積極的な治療介入が必要とする考えである。逆に筋量が低下しているだけで移動能力にある程度以上の支障をきたさない状態には、治療介入は不要とするものである。この治療介入基準が、日常生活動作(ADL)の低下、入院、介護施設入居、外傷性転倒、死など、サルコペニアにとっての有意義な臨床的エンドポイントにとって、意味のある代替指標であることが期待されている。

骨粗鬆症の治療介入がその主要エンドポイントである骨折リスクを予測する代替指標で判定されるのと同様に、この論文には、単一に絞ったサルコペニアの主要エンドポイントの直接的記載はされていないものの、それが、limited mobility, mobility disability, mobility impairmentなどが意味する移動能力障害リスクにあるものと考えられる。したがって、サルコペニアが日本整形外科学会の提唱するロコモティブシンドローム(運動器症候群)の関節症や骨粗鬆症と並ぶ基礎疾患であることが明らかと思われる。

なお、後述するように、移動能力障害リスクの評価には、歩行速度、あるいは時間内歩行距離が採り上げられている。

サルコペニアの診断

1. EWGSOPによるサルコペニアの診断基準⁷⁾

EWGSOPでは、筋量と筋力の低下が身体活動障害をもたらす症候群と定義されたのに合わせて、診断基準は、古典的な筋量に加え、筋力、身体能力の3項目から構成される。筋量の減少は必須条件とされ、一方、筋力低下や身体能力低下は必須ではなく、そのどちらかが加われば、サルコペニアと診断するという仕組みが提示された。

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能力低下がない場合は“前サルコペニア”，筋量減少に、筋力減少、あるいは身体能力低下があれば“サルコペニア”，筋量減少、筋力低下、身体能力低下が3つともそろえば“重症サルコペニア”と分類された。

診断アルゴリズム(図1)は、対象は65歳以上に限定され、身体能力からスクリーニングを開始し、その具体的評価項目として歩行速度が

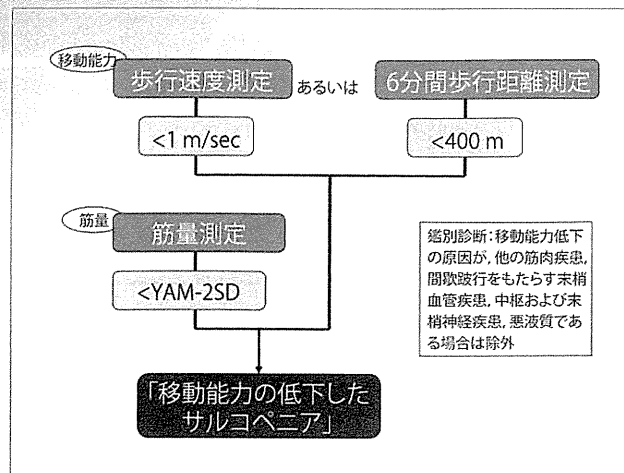


図2 The Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disordersによる「移動能力の低下したサルコペニア」の診断手順(文献9から作成)

選定され、カットオフ値は0.8 m/secとかなり遅い値になった。さらに、筋力に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的評価項目であ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、身体能力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とされる。また、人種や機種の違いなどによりわが国にそのままあ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6.87 kg/m²、女性が5.46 kg/m²と発表されており、当面はこのカットオフ値を使用するのが妥当と思われる¹⁰⁾。

2. SSCWDによるサルコペニアの治療介入基準⁹⁾

SSCWDが治療介入の必要性和判定するために明確にした“移動能力の低下したサルコペニア”の基準は、SMIが同一人種のYAM(20～30歳)より2SD以上低い筋量減少を有する者で、かつ、歩行速度が1 m/s未満、あるいは、6分間歩行距離が400 m未満の者と決定された(図2)。歩行速度はEWGSOPの0.8 m/secより速い。筋

力は評価項目として採用されなかった。移動能力低下に関しては、他の既知の筋肉疾患、間歇跛行を起こす末梢血管疾患、中枢および末梢神経疾患(脳卒中、パーキンソン病、脊髄疾患、運動ニューロン疾患など)、認知症、悪液質によるものは除外することが明記されている。EWGSOPとは、主要エンドポイントを移動能力障害リスクとした点、筋力を定義に含めず、サルコペニアは筋量の減少であるとする古典的考えを継続した点、それに移動能力障害が加わった場合に介入するとした点などで異なっている。また、EWGSOPでも、鑑別診断は前提となっていると思われるが、具体的記載はなかったが、SSCWDでは移動能力障害の原因となる他病態を鑑別することが明記されている。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ことも大きな相違点である。しかしながら、移動能力障害の大きな原因である関節疾患も鑑別疾患に記載されるべきと思われるが、見あたらない。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。

おわりに

最近の2つのサルコペニアの定義と診断基準

では、筋量と歩行速度を扱うことが大きな共通点である。大きな相違点は、筋力の取り扱いと歩行速度のカットオフ値である。EWGSOPでは歩行速度カットオフ値が0.8 m/secなので、0.8 m/sec以上の場合には、筋力でスクリーニングするという重要な評価項目として扱われている。一方、SSCWDでは、歩行速度のカットオフ値を1 m/sとし、筋力評価は採用されていない。

筋量に関しては両者とも古典的重視の立場を維持し、その基準は四肢筋量調整値に相当するSMIで行うことが共通するが、SSCWDはSMIのみとしているが、EWGSOPは補正全身筋量も使うとしている。今後は、この2つ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、なかでも筋量と歩行速度は必須項目として、これからの研究と臨床の発展を注意深く見守ることが求められる。

文 献

- 1) Rosenberg IH : Sarcopenia: origins and clinical relevance. J Nutr 127 : 990S-991S, 1997
- 2) Baumgartner R, Koehler K, Gallagher D et al : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol 147 : 755-763, 1998
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Definition of Sarcopenia : SARCOPENIA edited by Cruz-Jentoft AJ and Morley JE. Wiley-Blackwell, 2012, pp8-19
- 7) 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 1-12, 2010
- 8) 原田 敦, 秋下雅弘, 江頭正人, 他 : 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—の監訳と本論文に対するQ&A. 日老医誌, 49, 2012 in print
- 9) Morley JE, Abbatecola AM, Bauer JM et al : Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. J Am Med Assoc 304 : 403-409, 2011
- 10) 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

*

*

*

特集●サルコペニア—筋研究の最前線—

THE ROUND TABLE MEETING

サルコペニア —筋研究の最前線—

〈ご出席者〉



斎藤 充 先生

東京慈恵会医科大学・整形外科
(本誌・編集委員)

座

談

会

2012年9月9日

東京にて収録



原田 敦 先生

国立長寿医療研究センター・先端診療部



村木 重之 先生

東京大学 22 世紀医療センター・
臨床運動器医学講座



重本 和宏 先生

東京都健康長寿医療センター研究所・
老年病研究チーム

サルコペニア—筋研究の最前線—



齋藤 今日はお忙しい中お集まりいただきましてありがとうございます。近年、老人性の虚弱の要因として筋肉の問題、特にサルコペニアが大きな課題と思ひまして、この企画を組ませていただきました。サルコペニアという言葉自体、意外と知られていないと思います。そこで、病態や診断基準、そして治療の可能性についてご意見をいただければと思います。早速ですが、サルコペニアという病態の概要について原田先生からご説明いただきたいと思います。

サルコペニアの病態

原田 サルコペニアという言葉はあまり知られていないと思います。その名称なしでその概念を説明すると、それは昔からよく知られている状態と思われる方も多いと思います。骨の量と質が低下し、骨折率が上がるというのが骨粗鬆症ですが、筋肉も同じように加齢とともに量も減るし、質的にも低下して筋肉の機能が落ちることで何らかのイベントや歩行能力低下が起こ

る。それが昔から「いつまでも健脚でいたい」とか、「足腰が弱った」とかいろいろな表現をされていて、身近にお年寄りがおられれば自然と理解されていたと思います。それを昔は病気とは捉えなかったですね。「骨がもろくなって骨粗鬆症」といわれても「年のせいだ」という感じ。医者の中にもそう考えていた方も多くおられたと思います。筋肉はいまだにそんな感じです。筋肉が年齢とともに量が減る、質が落ち、筋肉の機能が低下することに関しては単に歳のせいだけでなく、いろいろな基礎疾患があって病的な低下における場合はもちろん、特に原因がなくてもその方の自立した生活に支障が大きくなってくれば筋肉をなんとかして健康長寿を少しでも長く保ちたい。誰でも死ぬわけですが、その前の要介護期間をできるだけ短くしたいと考えると、やはり筋肉に頼っている部分が実はすごく大きいと見直されて注目されるようになったものと思います。加齢とともに筋肉量と筋力が落ちて身体能力が低下する状態をサルコペニアと

THE ROUND TABLE MEETING 座談会



斎藤 充先生（本誌編集委員）

呼ぶようになった。1989年にそういう造語ができました。それにはDEXAの進歩が裏にあって、骨粗鬆症の分野では骨量測定が盛んに行われましたが、同時に筋量測定を熱心に研究した研究者たちがいらして筋量の定量的評価が正確にできるようになったため、筋量でサルコペニアを評価する時代が10年ぐらい続きました。そこから筋肉の量だけではなくて、パフォーマンスはどうか、筋力はどうかというところまできちんとした合意はなかったわけです。この3～4年間でヨーロッパやアメリカでやっと合意がなされてきて、それが日本でも知られるようになったという経過だと思います。

斎藤 最近は老人性虚弱(frailty)が注目されています。骨粗鬆症で骨密度や骨質が悪くなるだけではfrailtyにはつながらないと思います。圧迫骨折で円背になることもあります。圧迫骨折がなくても「先生、最近、背中が丸くなってきてますけど、骨折ですか？」と聞かれることがあります。これは、筋肉の問題が大きいのではないかと思います。同じ80歳でも痩せていてもしっかりしている人もいれば、歩行のバランスも悪く今にも転倒しそうな方もいらっしゃいます。70～80歳を超えてくると半分近くの方々が加齢に伴う筋力量の減少、質の低下、パフォーマンスの低下が目立ってくるように思います。このような過度な筋の量・質の低下は単なる老化現象ではなくて病気として捉えるべきだと思います。老人性虚弱、そしてサルコペニアを浸透させるためにはDEXAを中心としたすでに普及しているもので診断をしっかりすると同時に、病態を解明していくことが重要だと思います。そういった観点から、サルコペニアの病態に関して、重本先生がご研究をされていらっしゃいます。現在サルコペニアについて基礎的な病態解明はどの程度進んでいるのでしょうか。

重本 サルコペニアという言葉は最近注目されていますが、エイジングによって筋肉が萎縮してパフォーマンスが落ちるということは老化動物モデル、マウスやラットを使ったさまざまな研究でこれまでもやられているわけです。最近、特にヒトのサルコペニアが大きく取り上げられ注目されており、動物モデルとヒトのサルコペニアについて改めて見直さなければいけないという段階にきていると思います。老化動物モデルを観察すると筋萎縮が起きるというのは厳然たる事実なわけですが、ヒトのモデルを反映しているかどうかというのが問われると思います。サルコペニアは多因子の原因が重なって起きると予想されますが、老化動物を使うことでその一端を知ることができるだろうというのが私の立場です。特に原因のはっきりしない一次性サルコペニアによる筋萎縮がなぜ起こるのかを解析するためには、まず老化動物を使って調べる必要があります。例えば筋肉の質的变化、代謝能の変化、サテライト細胞とそれを取り巻くNicheの変化、運動神経細胞の変化についてなど高齢者を対象にして研究するのは非常に困難ですが、老化動物を使うことでサルコペニアの成因について仮説の検証が可能となります。具体的には、神経と筋肉のつなぎである神経筋シナプスの加齢変化とサルコペニアとの因果関

サルコペニア—筋研究の最前線—

係について最近注目されていますが、筋肉や運動神経細胞の加齢変化との関連性について老化動物モデルを使って調べることが可能です。さらに血管であるとか、運動神経以外の自律神経の加齢変化も視野に入れて老化動物を使った研究をしなければ、サルコペニアの本態を知ることとはできないでしょう。

斎藤 筋には多核性の筋線維細胞や、サテライト細胞が存在し、神経が存在します。さまざまな段階でそれぞれの病態が絡まっていると思います。特に加齢によって骨粗鬆症や血管が悪くなってくるという病態は、サルコペニアでもいわれているようですが慢性炎症の問題とか、成長因子(IGF)が少なくなるなどさまざまなことがいわれているようです。動物モデルなどでもいわれているようですが、ヒトのデータというのは筋線維、サテライト細胞についてはどのへんまでわかっているのでしょうか。

重本 私の知る限りにおいてはヒトのエイジングによってサテライト細胞がどれくらい機能しているかというデータはないと思います。マウスの老化モデルを使った研究から、サテライト細胞の機能は老化動物でも比較的保たれていますが、サテライト細胞を維持する周辺環境が阻害されるという報告があります。最近では、血中の補体のC1qが高齢になると増加してサテライト細胞の増殖を抑えるという報告が注目されています。一方で、サテライト細胞自体が老化により変化するという報告もあり、未解決の問題です。

基礎科学的観点からみたサルコペニア

斎藤 今回の特集では、私どもの教室の宇高潤先生に、筋線維の質的劣化の機序について書いてもらっています。これはあくまで不動性のモデルですが、不動によりサルコペニアの構造が崩

れてしまって全く引き寄せる力がない。そこにタイチンとかコネクチンの異常も相まって、単位体積あたりの収縮力が落ちてしまう。さらにサテライト細胞の機能異常の関与も報告されています。最近では、加齢に伴って増える終末糖化産物(advanced glycation end products (AGE))が筋肉の間質にも増加することが報告され、筋肉の量や強さと反比例するという報告もでています。やはり加齢、老化にまつわる因子というのは筋肉のNicheである基底膜にも異常を起こしてしまうようです。今回の特集では慢性炎症、TNF α とかIL-6の問題が取り上げられています。フォーカスをどこに絞って基礎研究を行うのがよいのでしょうか。

重本 サルコペニアの研究というのは、認知症の研究と同じように研究の対象をはっきりする必要があります。そのためには、サルコペニアの病理学的変化を定義しなくてはなりません。認知症の基礎研究は病理学的に定義された明確な病変を対象にして進められています。また、臨床的に有用な早期診断や治療の研究が進められていますが、病理学的なエビデンスは真に有効であるかどうかの判定基準になります。サルコペニアでは筋線維数の減少だけでなくミトコンドリアの変化ですとか、筋線維タイプの変化が老化動物や高齢者の筋で観察されています。私たちは、老化マウスの萎縮筋で筋線維数の減少を伴わない特徴的な病理変化を発見していますが、果たしてサルコペニアの直接原因となるかどうかはまだわかりません。斎藤先生のご指摘のように、IL-6とか、TNF α などはサルコペニアに伴って確かに増えるようですし、加齢による筋代謝能の変化との関連性で注目されています。ただし、高齢者の筋組織や脊髄の病理学的な情報はまだまだ不十分ですので、サルコペニアの原因に関して新たな仮説が出てくる可能

THE ROUND TABLE MEETING 座談会



原田 敦先生

性が十分あると思います。

斎藤 そうですね。なかなかヒトからサンプルを採るというのは難しいですね。この分野は基礎的なエビデンスが十分集積されていないと思います。種々の動物モデルを使って萎縮のメカニズムを1つ1つ解明して、ヒトのサルコペニアの病態に迫っていければよいですね。原田先生、臨床でサルコペニアの研究をされていますが、基礎的な病態解明の現状と現実の臨床との連関はいかがでしょうか。

原田 やはり筋肉の組織収集が重要なポイントを占めると思います。それを目的にした臨床や基礎での共同研究チームを立ち上げないとできないと長く思っています。最近、サルコペニアの手術のときの筋組織を少量採取してそれを組織的なバイオバンクにして集積していくという作業をわれわれ施設の倫理委員会に通したところですが、本当にこれから進んでいくというところでいままではそういうことができればいいかなかなかできませんでしたね。

臨床・疫学的観点からみたサルコペニア

斎藤 臨床的、疫学的な観点から村木先生のところはロードスタディで数多くのデータをとっておられると思います。先生のご意見をいただきたいと思います。

村木 われわれのほうでもロードスタディというコホート調査を2005年から開始して、初期はOAなどをターゲットにしてやってきましたが、OAと痛みという相関が思ったほど高くないということで、これは何か他の部分もきっちり調べなくてはいけないということで、第2次調査から筋力、筋量に着目して調査しているわけですが、筋力というのは筋量だけでなく、いろいろなファクターが絡んでいて、実際、筋力と筋量には年代間差にかなり差異がある。例え

ば50代の人と80代の人と比べると筋力というのは大体半分くらい落ちてしまうことがわれわれのスタディでわかっています。同じように筋量をみても7～8割ぐらい保たれています。そういうことを考えると筋力と筋量というのはちょっと違う。筋量だけでは説明できない。それとわれわれはOAと筋力、痛みと筋力というのがどう関連しているかということを見ますと、OAと筋力、痛みと筋力というのはかなり関連が高くて、単純に筋量だけをみると、OA、痛みとそれほど強い関連はないことがわかりました。やはり筋力をしっかりみるのが大事ではないかといまは考えています。筋力もどの部位を測るかというのが大事で、1番簡便なのが握力だと思います。実際に握力とわれわれがとったSF-8などのQOLの指標はかなり相関が高いので、握力でもある程度代用できると思います。握力と下肢筋力の両方をみた場合に下肢筋力のほうが膝のOAとか、QOL、痛み、要介護というものに対しては鋭敏にでていることがわかっていますので、下肢筋力をどうやって上手く測っていくかというのが今後の課題になると思います。

斎藤 ロードスタディでは骨密度は全身を測っているのですか。

村木 全身を測っていますが、DEXAでの筋量