

表4 研究と診療における筋肉量、筋力、身体機能の測定^a

変数	研究	臨床診療
筋肉量	コンピュータ断層撮影 (CT)	BIA
	磁気共鳴画像法 (MRI)	DXA
	二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA)	身体測定
	生体インピーダンス解析 (BIA)	
	除脂肪軟部組織当たりの体内総または部分カリウム量測定法	
筋力	握力測定	握力測定
	膝の屈曲筋力・伸展筋力	
	最大呼気流量測定	
身体能力	簡易身体能力バッテリー (SPPB)	SPPB
	通常歩行速度	通常歩行速度
	Timed get-up-and-go テスト (TUG)	TUG テスト
	階段駆け上がりパワーテスト	

^a これらの測定法に関する説明や参考資料については本文を参照のこと

キャンでは、患者は最少量の放射線被曝で済む。主な問題点としては、機器の移動が不可能であり、大規模な疫学研究には使用できない可能性があることである⁸⁾。

CTおよびMRIは、研究では筋肉量測定のゴールド・スタンダードである。DXAは研究および診療現場での使用には望ましい代替方法である。

＜生体インピーダンス分析＞生体インピーダンス分析 (BIA) は、脂肪量と除脂肪量を測定するものである。テスト自体は高価ではなく、使いやすく、再現性も高く、歩行可能な患者にも寝たきりの患者にも適している。標準条件下で用いられてきたBIA測定法は、10年以上研究されており³⁵⁾、標準条件下でのBIA結果はMRIと良好な相互関係が認められてきた³⁶⁾。予測式は、多くの民族の成人に対して妥当性が示され³⁶⁾、高齢の被験者を含む白人の男女に対する基準値が設定されている。したがって、BIAはDXAに対して、移動可能な良い代替方法であると言える。

BIAは、DXAの移動可能な代替方法と考えられる。

除脂肪軟部組織当たりの体内総/部位別カリウム量測定法 骨格筋は体内総カリウム (TKB) の50%以上を含んでいることから、TKBは骨格筋量推定のための古典的方法である。最近、上腕での部分的カリウム (PBK) 測定がより簡便な方法として提唱されてきた⁴⁰⁾。上腕PBKは安全かつ廉価な方法である。

TBKは骨格筋量推定の古典的方法であるが、一般的・日常的には用いられていない。

＜身体測定法＞歩行可能な高齢者における筋肉量の測定には、上腕中央周囲径と皮下脂肪に基づく計算が用いられてきた。ふくらはぎ周囲径も筋肉量と正の相関がある。ふくらはぎ周囲径が31 cm未満であれば身体障害と関連しているとされてきた⁴¹⁾。しかし、高齢者の場合、

加齢による脂肪沈着と皮膚弾力性の変化により測定誤差が生じる。高齢者や肥満者における身体測定法の妥当性に関する研究は非常に少なく、身体測定法は、先述の変化やその他の交絡因子によって誤差を生じやすく、単一の使用には問題があるとされている¹⁴⁾。

身体測定は誤差を生じやすく、サルコペニア診断に日常的に使用することは推奨されない。

筋力

妥当性が検証されている筋力測定法は数少ない。歩行や身体機能とは上肢よりも下肢との関連性が高いが、握力測定が広く用いられており、多くの転帰との相関も良い。これもまた、費用、利用可能性、使いやすさによって、この測定法が臨床診療により適したものか、研究に有益なものかが決まる (表4)。また、例えば真面目にやるか、認知機能など、筋肉とは関連のない要因が筋力の正確な測定の妨げとなり得ることに留意しなければならない。

＜握力測定＞等尺性握力は、下肢筋力、膝の伸展トルクあるいはふくらはぎの筋断面積と密接に関係している¹³⁾。握力の低さは移動性の低さを示す臨床的指標であり、筋肉量の低下よりも臨床的な転帰のより良い予測因子である¹³⁾。実際、初回調査での握力と日常生活動作 (ADL) の障害発生には直線関係がある⁴²⁾。異なる身体部位での筋力測定には相関があり、実現可能であれば、基準となる集団でよく研究されているモデルでの握力計を用いた標準的な条件下での握力測定は、より複雑な前腕や下肢の筋力の測定法よりも信頼性の高い代替測定法となり得る。

握力は筋力測定法としてシンプルな良いものであり、下肢筋力と相関する。

＜膝の屈伸筋力測定＞強さは生み出される力の大きさ

に関係するものであり、一方パワーは作業量に関係する(単位時間当たりに行われた作業)。健康な高齢者では、パワーの方が強さよりもより速く失われる。いずれも重要であるが、パワーの方が特定の生活機能の予測に優れている^{43)~45)}。

筋肉の力を生み出す能力は、いくつかの方法で測定できる。下腿伸筋のパワーは市販の装置で測定できる⁴⁶⁾。強さは等尺的または等速的に測定することが可能であり、後者は日常的な活動における筋肉機能をより密接に反映している。最大随意収縮の等尺的な強さの測定は、比較的シンプルなオーダーメイドの機器で可能である。通常足首にかかる力として測定され、被験者は調節できる背もたれつきの椅子に、下肢は支えなしで膝を90°に曲げた状態で行う⁴⁷⁾。最近市販されている等速性の測定装置では、様々な角速度での求心性トルクとして、強さを等尺的にも等速的にも計測することができる⁴⁸⁾⁴⁹⁾。測定は、虚弱高齢者での実施も可能である⁵⁰⁾⁵¹⁾。高齢者向けに利用可能なデータもあるが⁵⁰⁾⁵¹⁾、より幅広い年齢層や幅広い民族のデータが必要とされている。これらの方法は、研究には適しているが、特殊な装置や訓練が必要なため、日常診療での使用には限界がある。

膝伸展筋力測定は、研究調査には適しているが、特殊な装置や訓練の必要性によって、臨床診療での使用は限られたものである。

<最大呼気流量測定>肺疾患のない人では、最大呼気流量(PEF)は呼息筋の強さで決まる。低価格でシンプルかつ広く入手が可能な測定方法であり、予後予測能も高い⁵⁵⁾⁵⁶⁾。しかし、サルコペニアの測定としてのPEFを利用する研究は限定的であり、PEFは、今回筋力の測定をする単独の方法としては推奨できない。

PEFでは、呼息筋の強さを計測するが、単独の計測方法としては推奨されない。

身体能力

簡易身体能力バッテリー(Short Physical Performance Battery, SPPB)、通常歩行速度、6分間歩行テスト、階段駆け上がりパワーテストなど、幅広い身体機能テストが利用可能である(表4)⁵⁷⁾。

<簡易身体能力バッテリー>SPPBは、バランス、歩行、強さ、持久力を測定するもので、足を横並び、半縦並び(セミ・タンデム)、縦並び(タンデム)に合わせた状態で立つ能力を検査し、8フィート歩く時間を計測し、椅子から立ち上がって座っていた位置に戻る動作を5回行う時間を計測することによって行う⁵⁸⁾。これは、サルコペニアの研究において個別に使われていたいくつかの別々のテストを組み合わせたものである。これは最

近、国際的なワーキンググループによって、虚弱高齢者の臨床試験における生活機能の測定方法として推奨されてきた⁵⁷⁾。SPPBの意味のある変化も示されている⁵⁹⁾⁶⁰⁾。したがって、SPPBは研究にも臨床診療にも標準的な身体能力の測定方法として使用可能である。

SPPBは、複数のテストからなる身体機能の測定法であり、研究と臨床診療のいずれにも標準的な測定方法である。

<通常歩行速度>Buchnerらはまず、脚力と通常歩行速度には直線的な関係がないことに気づき、この関係性によれば、虚弱高齢者では小さな生理的能力の変化が身体機能に大きな影響をもたらす一方、健康高齢者では大きな生理的能力の変化が生じて、身体機能にはほとんど影響がないことがわかる。続いて、Guralnikらによる研究では、通常歩行速度は障害の発生を予測する指標になると示唆されている⁶²⁾。ごく最近では、Cesariらが、健康状態の悪化(重度の移動制限、死亡)の予測因子として歩行速度(6-mコース以上)の重要性を確認しているが、その他の下肢機能テスト(立位バランスや椅子からの5回立ち上がり)での能力低下も同程度の予測値を示している。通常歩行速度は日常診療や研究においても使用することができる。

通常歩行速度はSPPBの一部であるが、日常診療や研究において1つのパラメータとして使用可能である。

<Timed get-up-and-goテスト>Timed get-up-and-go(TGUG)テストは、機能的に重要な一連のタスクを完了するのに要する時間を計測する。TGUGにおいて、被験者は、椅子から立ち上がり、短い距離を歩いて向きを変え、戻ってきてまた座るといった動作を要求される。したがって、これはダイナミックバランスの評価となる。バランス機能が観察され、5段階評価でスコアが付けられる⁶⁴⁾。

老年病の評価で用いられるTGUGは、機能測定の役割を果たす。

<階段駆け上がりパワーテスト>階段駆け上がりパワーテスト(Stair Climb Power Test, SCPT)は、脚力の障害の臨床的に関連する測定として提唱されてきた⁶⁵⁾。SCPTの結果は、脚力の測定(最大1往復の40%と70%でのダブルレッグプレス;DLP40,DLP70)や機能の測定(歩行速度、椅子からの立ち上がり時間、立位バランスを組み合わせたSPPB)などのより複雑な方法とも一致している。SCPTは研究の用途での使用が勧められている⁶⁵⁾。

SCPTは研究によっては有用だと言える。

カットオフ値の定義

カットオフ値は、計測方法と、どれだけの研究を参照できるかによって異なる。EWGSOPは、参照する平均値のマイナス2SD（標準偏差値）でのカットオフ値を用いて、他の予測される高齢集団ではなく正常な集団（健康な若年成人）を対象とするよう推奨している。世界中からの良い基準値を得るためには、さらなる研究が緊急に必要である。

サルコペニアの定義に用いる准正常値を定義するために、様々な選択肢が提唱されている。次の項では、関連する臨床的特徴との関連で、カットオフ値がどのように導かれ、検証されているかについて、いくつかの例を述べる。

Baumgartnerらは、四肢骨格筋量（Appendicular Skeletal Muscle Mass Index, ASM）としてDXAスキャンから四肢の筋肉量を合計し、これを身長²で除した値（kg/m²）を骨格筋量指標（Skeletal Muscle Mass Index, SMI）と定義した⁶⁶。若年成人男女の基準集団の平均SMI値のマイナス2標準偏差値が、性別ごとのサルコペニアのカットオフ値として定義された。このように定義されたサルコペニアは、身体障害に大きく関連するものであり、民族性、年齢、併存疾患、健康に関連する行動や脂肪量とは無関係なものとされた⁶⁶。この方法は、DXAによる四肢骨格筋量の測定方法あるいはBIAによる予測方法に依存している^{19,66}。

アメリカでの18歳以上（成人14,818人、60歳を超える高齢者4,504人を含む）の横断調査において、Janssenら⁶⁷もまた、骨格筋量指標（SMI）を測定し、標準偏差をサルコペニアの定義に用いている。この場合のSMIは、 $SMI = (\text{骨格筋量} / \text{体重}) \times 100$ としている。SMIが若年成人（18歳～39歳）の性別ごとの平均値よりもマイナス1SD以上であれば、正常なSMIと考えられた。クラスIのサルコペニアと見なされるのは、SMIが若年成人の平均値のマイナス1からマイナス2SD内であった場合で、クラスIIのサルコペニアと見なされるのは、SMIが若年成人のマイナス2SD以下であった場合である。これらの定義に従えば、アメリカではサルコペニアは60歳を超える男女ではかなり一般的なものであり、機能障害や身体障害となる可能性は、正常なSMIの高齢者に比べ、クラスIIのサルコペニアの高齢男性では2倍、高齢女性では3倍にもなる可能性がある。

Newmanら⁶⁸は、アメリカに住む高齢者（年齢70～79歳、2,984人、女性が52%、黒人が41%）の観察的コホート研究を行った。参加者はDXAを用いて評価され、除脂肪体重を2つの異なる方法を用いて調整しサルコペニ

アを分類した。ひとつは、四肢除脂肪重量を身長²で割る方法（aLM/ht²）と、身長と体脂肪量で調整した方法（残差法）である。黒人と白人それぞれについて若年成人を標準集団として利用することは現時点でできないため、各方法のカットオフ値として、性別の20パーセンタイル値が便宜的に選択された。男性では、どちらのサルコペニアの分類でも、喫煙、健康障害、活動量の低さと下肢機能の障害に関係していた。女性の場合、身長と体脂肪量を基にした分類は下肢機能障害に強く関係していたが、それ以外とはほとんど関連しなかった。これらの知見からの結論として、著者らは、女性や過体重または肥満患者のサルコペニア有病率の推定に、脂肪量を考慮すべきだと提唱した⁶⁸。

Newmanらは、BIAと筋機能の関係を調べる研究を行った⁶⁹。その研究では、身長で補正したレジスタンスおよびリアクタンス（R/HとXc/H）と、筋機能指標としての握力との関係性が調査された。調査は、平均年齢63.1歳の男女363名を対象に実施された。患者は握力測定によって五分位数でグループに分けられた。調査の結果、身長で補正したBIAレジスタンスとリアクタンスはいずれも、年齢や性別など他の握力の予測要因とは独立して握力と関連があることが明らかになった。Xc/Hは、握力と正の相関関係を持っており、一方、R/Hは筋力と負の相関を示した。五分位毎の有意な握力差はRXcグラフのベクトル移動と関連があった。この研究の研究者たちは、BIAは臨床的に意義のある筋機能の測定法であり、特に握力測定テストを行えない、もしくは行いたがらない患者に有用だろうと結論づけた。

表5は、可能であれば正常な集団を対照として、そうでなければ予測値を基に、サルコペニアの文献から得られたいくつかのカットオフ値を示したものである。

サルコペニアのスクリーニングと評価

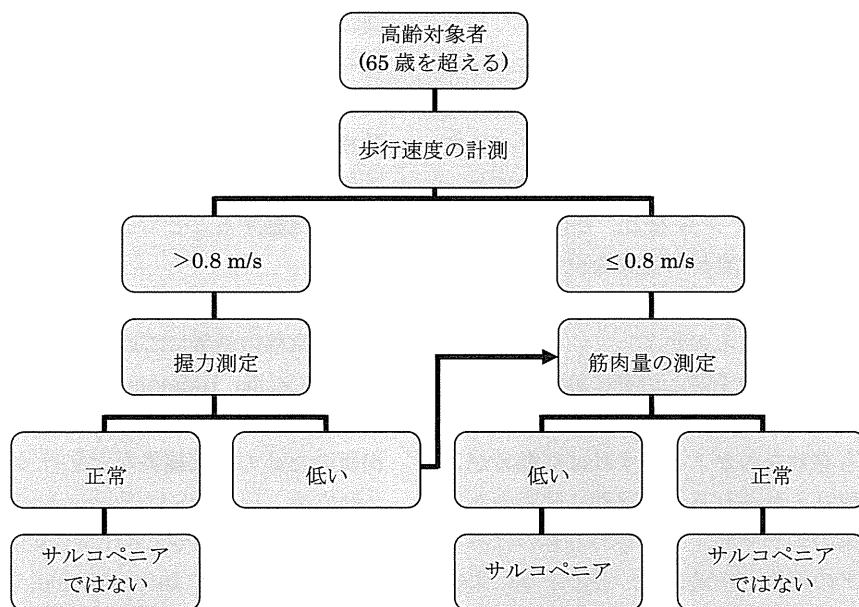
臨床もしくは研究を目的としたサルコペニアの対象者の選定は極めて重要である。EWGSOPは、サルコペニアの症例を発見する第一歩として、あるいは実際のスクリーニングのために歩行速度の測定に基づくアルゴリズムをまず最も簡易で信頼できる方法として推奨した（図2）。サルコペニアの高リスク者を選定の（歩行速度の）カットオフ値を0.8 m/secと定めた。

研究のための治療転帰

高齢者の移動や機能の低下が進行していく一方で、サルコペニア治療の有効性を検証するための臨床試験はごくわずかしかわれていない。標準化された主要な転帰

表5 サルコペニアの診断：測定可能な変数とカットオフ値

基準	測定方法	性別ごとのカットオフ値	文献
筋肉量	DXA	骨格筋量指標 (SMI) (体骨格筋量/身長 ²)	若年成人の平均値の2 SD 以下に基づく (Rosetta Study) ⁶⁶⁾
		男性：7.26 kg/m ²	
		女性：5.5 kg/m ²	
		SMI (ASM/身長 ²)	対象グループ (2,976名) の性別毎下位 20% に基づく ¹⁷⁾
		男性：7.25 kg/m ²	
	BIA	女性：5.67 kg/m ²	
		SMI (ASM/身長 ²)	性別毎下位 20% に基づく (Health ABC Study) ⁶⁸⁾
		男性：7.23 kg/m ²	
		女性：5.67 kg/m ²	
		身長と同様に脂肪量で調整した体除脂肪量線形回帰の残数	性別毎下位 20% に基づく (Health ABC Study) ⁶⁸⁾
筋力	握力測定	男性：-2.29	
		女性：-1.73	
		BIA 予測骨格筋量 (SM) の方程式 (SM/身長 ²) を用いた SMI	調査グループ (200名) の若年成人の平均値の2 SD 以下に基づく ⁸⁾
		男性：8.87 kg/m ²	
		女性：6.42 kg/m ²	
	SPPB	体骨格筋量ではなく絶対筋肉量を用いた SMI (絶対筋肉量/身長 ²)	60歳以上の男女の NHANES III データの統計分析に基づく ^{19) 17)}
		男性：	
		重症サルコペニア ≤8.20 kg/m ²	
		中度サルコペニア 8.51 ~ 10.75 kg/m ²	
		正常筋肉量 ≥10.76 kg/m ²	
身体能力	SPPB	女性：	
		重症サルコペニア ≤5.75 kg/m ²	
		中度サルコペニア 5.76 ~ 6.75 kg/m ²	
		正常筋肉量 ≥6.76 kg/m ²	
		男性：<30 kg	調査グループ (1,030名) の統計分析に基づく ¹³⁾
	歩行速度	女性：<20 kg	
		男性：	調査グループ (5,317名) の四分位数に基づく ²⁷⁾
		BMI ≤24 ≤29 kg	
		BMI 24.1 ~ 26 ≤30 kg	
		BMI 26.1 ~ 28 ≤30 kg	
歩行速度	SPPB	BMI >28 ≤32 kg	
		女性：	
		BMI ≤23 ≤17 kg	
		BMI 23.1 ~ 26 ≤17.3 kg	
		BMI 26.1 ~ 29 ≤18 kg	
	歩行速度	BMI >29 ≤21 kg	
		SPPB ≤8	SPPB スコアは次の3つのテストのスコアをまとめたものである：バランス、歩行速度、椅子からの立ち上がり。各テストは、高齢者の疫学研究に設定された集団 (EPESE) データ (6,534名) からの四分位数—0 ~ 4 のスコアで平等に測定される。SPPB の最大スコアは 12。 ⁶²⁾
		SPPB 0 ~ 6 低機能	
		SPPB 7 ~ 9 中間機能	
		SPPB 10 ~ 12 高機能	
歩行速度	6-m コース	GS >1 m/s	Health ABC 参加者データの統計分析に基づく ⁶³⁾
		6-m コース	
		GS <1.175 m/s	Health ABC データの ROC 曲線分析に基づく
		15-ft (4.572 m) コース	
		男性：	調査グループ (5,317名) の四分位数に基づく ²⁷⁾
	歩行速度	身長 ≤173 cm ≥7 s (GS <0.65 m/s)	
		身長 ≤173 cm ≥6 s (GS <0.76 m/s)	
		女性：	
		身長 ≤159 cm ≥7 s (GS <0.65 m/s)	
		身長 ≤159 cm ≥6 s (GS <0.76 m/s)	
歩行速度	4-m コース	GS <0.8 m/s	調査グループ (1,030名) の統計分析に基づく ¹³⁾
		8-ft (2.483 m) コース	
		機能の五分位数：	
		≤0.43 m/s	
		0.44 ~ 0.60 m/s	
	歩行速度	0.61 ~ 0.77 m/s	
		≥0.78 m/s	SPPB 値に基づく



* 個々の調査結果を説明する併存疾患や状況などが考慮されるものとする。

* このアルゴリズムはサルコペニアのリスクを有する若年対象者にも適応できる。

図2 EWGSOPは、高齢患者におけるサルコペニアの症例発見のためのアルゴリズムを示した。

表6 サルコペニアの介入試験に関する主要転帰と二次転帰の推奨領域

主要転帰領域
・身体能力
・筋力
・筋肉量
二次的転帰領域
・日常生活の活動 (ADL: 基本的 ADL, 手段的 ADL)
・生活の質 (QOL)
・代謝および生化学的マーカー
・炎症マーカー
・対象者や医師による変化の全体的印象
・転倒
・介護施設や病院への入所・入院
・社会的支援
・死亡率

が欠落していることが、こういった研究の計画に大きな課題となっている。介入試験のため、EWGSOPは現在、筋肉量、筋力、身体能力という3つの主要な転帰の変数を推奨している(表6)。その他の転帰は、二次的で特定の研究分野や介入試験において考慮すべきと考えられる。

これらの各転帰については、1つ以上の変数を測定するが、研究調査のための測定ツールの選択は、その利用可能性、関係する基準集団のデータへのアクセス(年齢、性別、民族性を考慮)、研究の種類(縦断的か横断

的か)、研究の目的や費用によって異なる。

サルコペニアの管理の課題

サルコペニアの定義が文献により異なるため、60~70歳での有病率は5~13%と報告されている一方、80歳を超える高齢者での有病率は11~50%に及んでいる⁷¹⁾。世界の60歳以上の高齢者数は、2000年の時点で6億人と推定されており、2025年までに12億人、2050年までに20億人に増加すると予測されている⁷²⁾。有病率を控えるに見積もっても、現在5,000万人以上がサルコペニアを患っており、この先40年で2億人を超えると見込まれている。

サルコペニアの高齢者への影響は広範囲に渡っており、大きな被害は、移動能力⁷³⁾、身体障害⁶⁷⁾、高額な医療費⁷⁴⁾、そして死亡率⁷⁵⁾などの観点から判定されている。高齢者におけるサルコペニアの影響は深刻で人生を変えるようなものであるため、どの医療専門家にも、世界中の膨大な数の高齢者の健康と福祉を向上させるよう、増大する知識を実行に移すために協力する努力が求められている。サルコペニアの実用的な定義が採用され、総合的な老年病の評価(CGA)の中核となれば、サルコペニアの自然経過を定義し、効果的な治療法を開発し、定めることが次のステップとなる。この目標を達成するために、ESWGOP委員会のメンバーと関連組織は、医療専門家に以下の質問への回答を検討するよう奨励してい

る。

・加齢に関連するサルコペニアの予防と治療における栄養摂取の役割とは何か？どれくらいの量の主要栄養素、特にタンパク質と特定のアミノ酸が、サルコペニアを有する、あるいはそうなる危険性の高い高齢者にとって必要なのか？例えばビタミンDなど、どの主要栄養素が筋肉優位の身体づくりや維持に重要な役割を果たすのか？また、食事および/または栄養補助食品の摂取時期によって、何か違いが生じるのか？

・高齢者のサルコペニアの予防と治療において、運動の役割とは何か？どういったエクササイズが高齢者にとって最適かつ最も有効なのか？どうすれば高齢者がより習慣的な運動を取り入れられるか？運動に制限のある人々にとって、従来のエクササイズに替わるものはあるのか？サルコペニアの治療と予防には、どのように栄養療法と運動療法を組み合わせることができるか？

・サルコペニアの治療のために十分な証拠に基づく裏付けのある、特定の薬剤はあるのか？なければ、どの薬剤が現在その候補として挙げられるのか？薬剤の分類に適切した研究計画や結果判定法は何か？

まとめと結論

栄養学と老年医学に取り組む複数の欧州の機関が European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) を組織した。この最終の EWGSOP の文書により、サルコペニアの実用的定義を提示し、発症メカニズムについて、現在分かっていることをまとめ、サルコペニアに関する要因を測定する技術の検討を行った。この論文は、サルコペニアを規定し、治療の有効性を評価する方法としてのこれらのツールの使用についてのガイドラインも提示し、どのツールが日常診療と研究調査に最適であるかについてアドバイスも行っている。さらに、サルコペニアの診断のために現在使用されているカットオフ値も示している。高齢者におけるサルコペニアの重要性に関する認識の高まりと、スクリーニングと評価のためのツールの使用の広がりを踏まえ、究極の目標は、サルコペニアの発生を予防、または遅らせる食事療法、ライフスタイルの変更、治療を特定することである。

キーポイント

・加齢性サルコペニアは一般的なものであり、身体的および経済的犠牲が大きい。

・European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) により開発され、4つの専門医師

会によって承認される通り、本文書は、臨床的な定義や統一的なサルコペニアの診断基準を提案している。

・大きな目標は、加齢性サルコペニアの認識と治療を診療現場で促進する一連のツールの蓄積と、サルコペニアの原因と結果について、よく検討・準備された研究の実施を奨励することである。

謝辞

最終原稿の執筆にご助力頂いた、メディカルライター Dr. Cecilia Hofmann に感謝する。ライブラリ・参考文献管理のサポート、委員会メンバーの執筆原稿の編集、出版のための原稿編集などを行っていただいた。

助成金：EUGMS は European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) を設立するために、Abbot Nutrition International (ANI) より助成金を受けている。この助成金は、EUGMS の運営活動やワーキンググループの3回の会議を実施するために使用された。Abbot は、グループのメンバー選抜において果たす役割はなかったが、会議にオブザーバーを出席させる権利を持っていた。ワーキンググループは、本原稿に関する作業課題やグループの会議への出席に対して、EUGMS, ANI, その他の組織から給与や収益を得てはいない。

文 献

- 1) Rosenberg I: Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1231-1233.
- 2) Rosenberg IH: Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997; 127: 990S-991S.
- 3) Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, et al: Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 231-243.
- 4) Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, et al: Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 780-791.
- 5) Olde Rikkert MG, Rigaud AS, van Hoeyweghen RJ, et al: Geriatric syndromes: medical misnomer or progress in geriatrics? *Neth J Med* 2003; 61: 83-87.
- 6) Cruz-Jentoft A, Landi F, Topinková E, et al: Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 1-7.
- 7) Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM: Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M772-777.
- 8) Chien MY, Huang TY, Wu YT: Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1710-1715.

- 9) Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, et al.: Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1562S–1566S.
- 10) Sayer AA, Syddall H, Martin H, et al.: The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 427–432.
- 11) Thompson DD: Aging and sarcopenia. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7: 344–345.
- 12) Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, et al.: Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1216–1223.
- 13) Laurentani F, Russo C, Bandinelli S, et al.: Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1851–1860.
- 14) Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, et al.: Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 433–450.
- 15) Topinkova E: Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab* 2008; 526–511.
- 16) Hartman MJ, Fields DA, Byrne NM, et al.: Resistance training improves metabolic economy during functional tasks in older adults. *J Strength Cond Res* 2007; 21: 91–95.
- 17) Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, et al.: Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 769–774.
- 18) 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* 2006; 61: 1059–1064.
- 19) Janssen I, Baumgartner R, Ross R, et al.: Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 413–421.
- 20) Clark BC, Manini TM: Sarcopenia ≠ dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 829–834.
- 21) Thomas DR: Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr* 2007; 26: 389–399.
- 22) Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al.: Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793–799.
- 23) Morley JE, Anker SD, Evans WJ: Cachexia and aging: an update based on the Fourth International Cachexia Meeting. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 47–55.
- 24) Durham WJ, Dillon EL, Sheffield-Moore M: Inflammatory burden and amino acid metabolism in cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 72–77.
- 25) Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, et al.: Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr* 2010; 29: 154–159.
- 26) Bauer JM, Sieber CC: Sarcopenia and frailty: a clinician’s controversial point of view. *Exp Gerontol* 2008; 43: 674–678.
- 27) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146–156.
- 28) Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al.: Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 629–635.
- 29) Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al.: Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 693–700.
- 30) Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, et al.: Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 897–904.
- 31) Ding J, Kritchevsky SB, Newman AB, et al.: Effects of birth cohort and age on body composition in a sample of community-based elderly. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 405–410.
- 32) Hughes VA, Roubenoff R, Wood M, et al.: Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 475–482.
- 33) Song MY, Ruts E, Kim J, et al.: Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 874–880.
- 34) Lukasi H, Heymsfield M, et al. (eds): *Assessing muscle mass*, In: *Human body composition*, Human Kinetics, Champaign, IL, USA, 2005.
- 35) NIH: Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 524S–532S.
- 36) Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, et al.: Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 2000; 89: 465–471.
- 37) Kyle UG, Genton L, Slosman DO, et al.: Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition* 2001; 17: 534–541.
- 38) Roubenoff R, Baumgartner RN, Harris TB, et al.: Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52: M129–136.
- 39) Kyle UG, Genton L, Karsegard L, et al.: Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20–94 years. *Nutrition* 2001; 17: 248–253.
- 40) Wielopolski L, Ramirez LM, Gallagher D, et al.: Measuring partial body potassium in the arm versus total body potassium. *J Appl Physiol* 2006; 101: 945–949.
- 41) Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, et al.: Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1120–1124.
- 42) Al Snih S, Markides K, Ottenbacher K, et al.: Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res* 2004; 16: 481–486.

- 43) Bean JF, Kiely DK, Herman S, et al.: The relationship between leg power and physical performance in mobility-limited older people. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 461-467.
- 44) Suzuki T, Bean JF, Fielding RA: Muscle power of the ankle flexors predicts functional performance in community-dwelling older women. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1161-1167.
- 45) Foldvari M, Clark M, Laviolette LC, et al.: Association of muscle power with functional status in community-dwelling elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M192-199.
- 46) Bassey EJ, Short AH: A new method for measuring power output in a single leg extension: feasibility, reliability and validity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990; 60: 385-390.
- 47) Edwards RH, Young A, Hosking GP, et al.: Human skeletal muscle function: description of tests and normal values. *Clin Sci Mol Med* 1977; 52: 283-290.
- 48) Feiring DC, Ellenbecker TS, Derscheid GL: Test-retest reliability of the biodex isokinetic dynamometer. *J Orthop Sports Phys Ther* 1990; 11: 298-300.
- 49) Hartmann A, Knols R, Murer K, et al.: Reproducibility of an isokinetic strength-testing protocol of the knee and ankle in older adults. *Gerontology* 2009; 55: 259-268.
- 50) Brown M, Sinacore DR, Binder EF, et al.: Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M350-355.
- 51) Callahan D, Phillips E, Carabello R, et al.: Assessment of lower extremity muscle power in functionally-limited elders. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: 194-199.
- 52) Neder JA, Nery LE, Shinzato GT, et al.: Reference values for concentric knee isokinetic strength and power in nonathletic men and women from 20 to 80 years old. *J Orthop Sports Phys Ther* 1999; 29: 116-126.
- 53) Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M, et al.: Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. *J Appl Physiol* 2001; 90: 2157-2165.
- 54) Newman AB, Haggerty CL, Goodpaster B, et al.: Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: The health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 323-330.
- 55) Chen HI, Kuo CS: Relationship between respiratory muscle function and age, sex, and other factors. *J Appl Physiol* 1989; 66: 943-948.
- 56) Kim J, Davenport P, Sapienza C: Effect of expiratory muscle strength training on elderly cough function. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48: 361-366.
- 57) Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials: Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 160-164.
- 58) Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al.: A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49: M85-94.
- 59) Perera S, Mody SH, Woodman RC, et al.: Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 743-749.
- 60) Kwon S, Perera S, Pahor M, et al.: What is a meaningful change in physical performance? Findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study). *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 538-544.
- 61) Buchner DM, Larson EB, Wagner EH, et al.: Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age Ageing* 1996; 25: 386-391.
- 62) Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al.: Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M221-231.
- 63) Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, et al.: Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 251-259.
- 64) Mathias S, Nayak US, Isaacs B: Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67: 387-389.
- 65) Bean JF, Kiely DK, LaRose S, et al.: Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 604-609.
- 66) Baumgartner R, Koehler K, Gallagher D, et al.: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 755-763.
- 67) Janssen I, Heymsfield SB, Ross R: Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 889-896.
- 68) Newman A, Kupelian V, Visser M, et al.: Sarcopenia: alternative definitions and association with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1602-1609.
- 69) Norman K, Pirlich M, Sorensen J, et al.: Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr* 2009; 28: 78-82.
- 70) Abellan van Kan G, Rolland Y, Onder G, et al.: Gait speed as a marker of adverse outcomes. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 881-889.
- 71) Morley JE: Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 452-456.
- 72) World Health Organization. Ageing and life course. 2009 [cited 2009 April 30]; Available from: <http://www.who.int/ageing/en/>.
- 73) Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, et al.: Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? *Diabetes Care* 2005; 28: 2541-2542.
- 74) Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, et al.: The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 80-85.
- 75) Gale CR, Martyn CN, Cooper C, et al.: Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 228-235.

本論文に対する Q&A

A. 定義と用語に関する Q&A

1 サルコペニアの疾病としての意義をもう少し整理して教えてください。

今回の EWGSOP によるサルコペニアの定義には、それともなう有害な転帰として、身体機能障害や QOL の低下、および死亡などが明記されました。一方、研究のための主要転帰として、身体能力、筋力、筋肉量があげられ、ADL、QOL、死亡などは二次的転帰とすることが推奨されているため、サルコペニアの転帰として意義が大きいのが、身体能力、筋力、筋肉量であると考えがちです。

しかし、定義にある通り、サルコペニアの転帰として最も重要なのは、骨格筋量および骨格筋力の低下によって引き起こされる身体機能障害であり、「移動能力低下」がその代表と考えられます。この「移動能力低下」が中心となって、QOL の低下、そして、死亡率上昇という深刻な転帰を招くことになると思われます。

2 サルコペニア肥満の呼称ならびに定義をどうするか？

Sarcopenic Obesity の日本語呼称はすでに「サルコペニア肥満」という語が、マスコミでの紹介や、インターネット上の記事等に多く使われています。英文をそのままカタカナにした「サルコベニック・オベシティ」という呼称も頻度は少ないが使用されています。「サルコペニア」という語は最近では一般的に使用されるようになってきましたが、「オベシティ」についてはほとんど使われることはなく、Sarcopenic Obesity の日本語呼称は「サルコペニア肥満」とするのが良いと思われます。

DXA で測定した筋肉量の指標である SMI を用いて、若年成人の -2 SD 以下である場合をサルコペニアにすることは広く採用されています。一方、肥満の指標は、日本では「BMI が 25 以上」が広く使われています。しかし、BMI は体格の指標であって脂肪量の指標ではなく、サルコペニア肥満の判定のためには、DXA での SMI 測定と同時に求められる体脂肪率を指標にするべきでしょう。New Mexico Aging Process Study (2000) では体脂肪率は対象集団の中央値をカットオフとし、男性で 27%、女性で 38% としています (Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 904: 437-448.). NHANES III (2002) では 5 分位の上位 2 番目のカットオフ値に当たる男性で 37%、女性で 40% を採用しています (Davison KK, et al. Percentage of body fat and body mass index are associated with

mobility limitations in people aged 70 and older from NHANES III. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1802-1809.).

体脂肪率に関しては日本人での基準値は、はっきり定められてはいませんが、男性で 25%、女性で 30% が採用されることが多いようです。

これらを用いて、わが国では SMI が若年成人の -2 SD 以下かつ体脂肪率が男性で 25%、女性で 30% 以上である場合をサルコペニア肥満とすることが適切であると思われる。

3 サルコペニアと虚弱の違いは？

両者とも加齢に伴う機能低下を意味していますが、サルコペニアが筋肉量減少を主体として筋力、身体機能の低下を主要因として扱うのに対して、虚弱には移動能力、筋力、バランス、運動処理能力、認知機能、栄養状態、持久力、日常生活の活動性、疲労感 (Ferrucci L, et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 625-34.) など、サルコペニアで扱われる要因以外の広範な要素が含まれている点が大きな違いです。しかしながら、サルコペニアも虚弱も定義付けはされておらず、厳密な違いは分かっていないのが実際です。

4 サルコペニアの定義として、若年者の -2 SD でよいか？対象者自身の変化を考慮しなくてもよいか？

若年者の -2 SD という基準は Baumgartner らが最初に提案したもので、男性 7.26 kg/m^2 、女性 5.45 kg/m^2 となっています (Baumgartner RN, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998; 147: 755-63.). 日本では Sanada らが、同じく若年者の -2 SD という基準で、男性 6.87 kg/m^2 、女性 5.46 kg/m^2 というカットオフ値を示しています (Sanada K, 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*. 2010; 110: 57-65.). 二つの基準値をみてわかるように、男性では白人と日本人で値が大きく異なりますが、女性はほとんど同じです。さらに、下方らは、Sanada らの基準を用いて、40 歳代から 70 歳代の日本人男女における筋肉量減少者の年代別変化を調べた結果、男性では高齢になるにしたがって頻度が上昇する一方、女性では年代による変化はほとんどないことを報告しています。このように本基準には人種差、性差、男女間での年齢による変化の違いなど考慮すべき点がいくつも残っています。

そもそも若年者の $-2SD$ という基準は臨床的意義に基づいて決められたものではないことも知っておく必要があります。たとえばこの基準を満たす者は将来要介護に陥りやすい、入院率が高い、施設入所率が高い、QOLが低下しやすいなどのデータはありません。したがって、今後、本基準値の臨床的、社会的妥当性を検証する必要があります。

5 一次性サルコペニアと二次性サルコペニアを同義に扱ってよいか？

サルコペニアは一次性（原発性）サルコペニアと二次性（続発性）サルコペニアに分類することができます。一次性サルコペニアとは、加齢以外に特定の原因が見当たらないサルコペニアであり、二次性サルコペニアとは、特定の原因が特定できるサルコペニアです。二次性サルコペニアは原因によってさらに3種類に分類されています。それらは、①活動性に関連するサルコペニア、②疾患に関連するサルコペニア、③栄養に関連するサルコペニア、です。二次性サルコペニアの場合はその原因を取り除くことが対処にあたっての第一歩である点が特徴です。

筋肉の量や機能に及ぼす影響や評価方法については一次性と二次性サルコペニアの間に差を設ける必要はないと考えられますが、診断にあたってはこれらの鑑別診断が必要です。

B. 発症機序と基礎研究に関する Q&A

1 骨格筋は再生できると聞きましたが、サルコペニアの進行した筋肉も再生できるのでしょうか？

骨格筋には、筋組織特異的な幹細胞が存在し、傷ついた筋肉を再生することができます。高齢者の骨格筋にも再生能力を有する筋幹細胞が存在することは、明らかにされています。しかし、サルコペニアの発症に筋幹細胞の減少や機能低下が関与しているか否かは、未だ明らかではありません。したがって、進行したサルコペニアの筋肉が再生するかどうかは不明です。

加齢によって筋幹細胞の再生能力がどのように変化するのか、を解明するために基礎的な研究が進められています。発症メカニズムの解明が進めば、筋幹細胞の機能低下を防ぐ予防法・治療法あるいはサルコペニアの進行した筋を再生させる方法（再生治療）の開発が可能になるかもしれません。

2 サルコペニアの発症メカニズムはどの程度わかっているのでしょうか？

臨床で有用なサルコペニアの定義や診断基準がこれまでになかったため、その発症メカニズムの研究は認知症に比べ、かなり遅れています。また、サルコペニアの多く

は遺伝因子と環境要因に加えて、エピジェネティックの変化など多様な老化促進因子が長時間蓄積して発症すると考えられており、その発症メカニズムを解明することは、大変困難です。本編では、原因不明の一次性サルコペニアと、原因が明らかな二次性サルコペニアに分類することが臨床的に有効的であるとしています。しかしながら、サルコペニアの早期予防・診断を将来可能にするためには、一次性と二次性サルコペニアの両方について、科学的根拠に基づく発症メカニズムを明らかにする必要があります。

3 サルコペニアのモデル動物はいるのでしょうか？

サルコペニアには、がんや糖尿病など、他の疾患が原因となって筋量が減少する「二次性サルコペニア」と、他の病気を伴うことなく筋量が減少する「一次性サルコペニア」があります。

「二次性サルコペニア」については、担がん動物や糖尿病マウスなどが、モデル動物となる可能性があります。

一方、「一次性サルコペニア」については、適切なモデル動物が見つかっていません。老化マウスやラットは、「一次性サルコペニア」のモデル動物とは考えられませんが、ヒトの筋肉における加齢の仕組みを解明する糸口を見つけようと詳しい研究が進められています。また、「一次性サルコペニア」の発症には、他の動物種とは異なるヒト固有の加齢変化（ホルモンやサイトカインに対する筋細胞の応答性など）が関与している可能性があります。

4 ホルモンとサルコペニアについて

加齢にともなう機能変化のなかで、生殖内分泌器官の加齢変化は重要と考えられています。一般に、甲状腺ホルモンやグルココルチコイドなどは、加齢に対して比較的一定レベルを維持するのに対し、アンドロゲンなどの性ステロイドホルモンの血中濃度は、成人以降加齢とともに低下することが知られています。加齢にともなう血中テストステロン濃度の低下は、多くの老年疾患や認知症や寝たきりなどの日常生活機能障害と関連すると考えられています。実際に、24~90歳の男性を対象とした横断研究において、血中テストステロン濃度が、全身ならびに四肢の骨格筋量とともに、筋力と正の相関があったと報告されています (Roy TA, et al. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E284-294.)。男性におけるテストステロンと異なり、女性におけるエストロゲンの減少がサルコペニアと関連するかどうかについては、今のところ一定の見解が得られていないようです。

5 炎症性サイトカインとサルコペニアについて

最近の知見から、加齢、個体老化にともなって慢性炎症が誘導されることが次第に明らかとなってきています。加齢にともない炎症性サイトカインである IL-6、IL-1、TNF- α などの産生が増加することも指摘されており、老年疾患や老化との関連性が示唆されています。例えば、高齢者を対象とした縦断研究では血中 IL-6 濃度は筋力と負の相関を示し、IL-6 高値群では3年間の追跡期間の筋力低下リスクが2~3倍であったと報告されています (Schaap LA, et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med.* 2006; 119: e9-17.)。また、健康高齢者を対象とした5年間の縦断研究においても血中 TNF- α 濃度と握力低下の関連が認められています (Schragaer MA, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol.* 2007; 102: 919-925.)。このように炎症性サイトカインは、サルコペニアのバイオマーカーや治療標的となる可能性が示唆されており、さらなる臨床への展開が期待されています。

C. 予防に関する Q&A

1 地域在宅高齢者におけるサルコペニア予防のためには、どのような運動が有効ですか？

サルコペニアの危険因子の一つである「廃用」を改善するための手法として運動が勧められていますが、運動の中でも漸増負荷筋力強化運動 (progressive resistance training) が最も効果です。先行研究では高強度 (higher intensity)・多量 (high volume) の運動が高齢者で有効であると提案されていますが、骨格筋量の減少に伴う筋力の衰えや歩行機能が低下してくるサルコペニア予防のためには軽い運動あるいは中程度の運動強度でも十分な効果が得られますので、自覚的運動強度で「ややきつい」と感じる程度の筋力強化運動を継続的に実践するのが有効です。

2 地域在宅高齢者におけるサルコペニア予防のためには、どのような栄養補充が有効ですか？

骨格筋量が減少する原因の一つとして、筋タンパク質の分解量が合成量を上回る状態が長期間持続することが指摘されています。したがって、筋タンパク質の合成を促進するか分解を抑制することがサルコペニア予防策として有効といえます。必須アミノ酸補充によって筋タンパク質の合成は促進されますが、中でもロイシン高配合 (42%) の必須アミノ酸は少量を補充 (1日3gを2回補充、一日総補充量6g) しても有効です (Kim H, et al. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical func-

tion in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60: 16-23).

3 高齢者がサルコペニアを心配して運動をする場合にどんな注意が必要ですか？

まず、運動の種類を選択が重要です。一般的にサルコペニア予防の運動として、効果的に筋量や筋力を増加するためには高強度負荷が必要とされていますが、無理な高負荷運動を続けることは、高齢者の運動器や循環器に過度のストレスをもたらす危険を伴うことがあります。そのため、「運動はとにかく激しく体を動かす方がよい」との認識を改め、自分に合った、自重で行える運動内容を選択すべきです。

次は、運動の時間の調整です。つまり、低強度負荷の運動でも一回の持続時間を短く、回数を多くすれば効果が得られます。

最後は、運動の環境です。できれば自宅や屋内など安全な場所を利用して、運動内容を日常生活の中に取り入れて行い、音楽などを使って楽しく毎日気楽にできる運動を行うよう工夫をすることが大事です。サルコペニアの予防には、筋量だけではなく、筋力や身体機能も考慮した全身運動を行った方が良いと考えられます。

D. 診断に関する Q&A

1 筋量、筋力の基準値は、日本も欧米と同じでよいのでしょうか？日本人の歩行速度、握力、筋量のカットポイントは？

日本人と欧米人の高齢者では、体格が大きく異なり、また生活習慣も異なります。このため筋量や筋力の基準値を欧米と同基準で定めるのではなく、特に筋力や歩行速度に関しては日本人高齢者の ADL に障害を来すようなカットオフポイントを決定すべきです。ADL の低下に関しては下肢筋力、特に大腿四頭筋の筋力評価がもっとも鋭敏ではありますが、測定のためには特別な機器が必要です。簡便に測定できる筋力の指標としては握力があり、生活活動に何らかの支援を必要とするような障害を引き起こすリスクが高くなる握力のカットオフ値は男性で 25 kg、女性で 20 kg であると推定されます。また、通常の歩行速度については ADL の障害のない地域住民では 0.8 m/sec 以下の歩行速度である者はほとんど存在しません。日本人で要支援となるリスクを判定するためには、歩行速度 1.0 m/sec 以下を採用した方がよいかもしれません。

筋量評価に関しては一般的に行われる検査のうち最も精度の高いのは、DXA による評価指標です。その基準値は、その人種の若年成人の測定平均値 (YAM) の-2

SDとすべきであり、日本人では、男性 6.87 kg/m²、女性 5.46 kg/m² (Sanada K, 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 2010; 110: 57-65.) を用いるのがよいとされます。

2 歩行速度 0.8 m/s の目安となるものはありますか？

交通量によっても信号の時間は違いますが、横断歩道の青信号は歩行速度 1.0 m/s で渡りきれないように設計されています。つまり、短めの青信号で横断歩道を渡りきれないような方は、歩行速度 0.8 m/s 以下の可能性大です。また、若い方の横断歩道の平均歩行速度は 1.5~1.6 m/s 程度なので (今中祐介. 横断歩道における歩行者の歩行速度と挙動に関する研究. 平成 15 年度日本大学理工学部交通土木工学科 卒業論文概要集), 0.8 m/s はその半分のスピード、つまり若い方が渡りきったときに中央に達しているかどうかで判断できます。

3 鑑別診断について、脳血管障害による麻痺や下肢切断などのある人では、どのように評価したらよいでしょうか？

脳血管障害や神経変性疾患、外傷など、他の原因により麻痺や歩行障害のある方では、同じ基準で評価することはできません。また、サルコペニアは本来、他に神経疾患や運動器疾患が無い方を対象とした疾患概念なので、適応することは妥当でもありません。ただし、片麻痺の場合は対側、上下肢一方の障害では障害の無い部位で筋量・筋力を測定して、参考にすることは可能です。

4 筋力は診断に必須ですか？

EWGSOP による定義でサルコペニアの特徴として、骨格筋量および骨格筋力の低下を両者並列で挙げていますが、診断基準では、筋肉量の低下に加えて、筋力と身体能力のどちらかでも低下していれば、サルコペニアと診断されることになっています。つまり、筋力は (身体能力も同じですが)、診断における絶対的必須項目ではありません。これに対して、筋肉量は絶対に必要な評価項目とされています。また、診断のアルゴリズムをみれば、身体能力の方が筋力より優先された扱いを受けていますので、これに従えば、筋肉量と身体能力が実質的な必須項目で、筋力はそれに次ぐものとなります。EWGSOP の後で発表された別のコンセンサスレポート (John E. Morley, et al. Sarcopenia with Limited Mobility: An International Consensus. J Am Med Dir Assoc 2011; 12: 403-409.) でも、筋肉量と身体能力 (歩行速度) だけで診断するように提唱されており、筋力は評価項目に

含まれていません。筋力の扱いは今後も検討を要する課題と思われます。

5 ロコモや運動器不安定症との違いは？

ロコモティブシンドロームは、「運動器の障害による要介護の状態や要介護リスクの高い状態」と定義され、その主要転帰は、要介護化というサルコペニアより狭い領域に限定されます。要因となる運動器の障害としては、骨では骨粗鬆症、軟骨では変形性関節症、脊柱管狭窄症など、筋肉以外の疾患が多く含まれますが、サルコペニアも、筋肉減少による移動能力低下から要介護化する場合のロコモティブシンドロームにおける重要な基礎疾患と位置づけられます (中村耕三. 超高齢社会とロコモティブシンドローム. 日整会誌. 2011; 85: 1-2)。

一方、運動器不安定症は、「高齢化により、バランス能力および移動歩行能力の低下が生じ、閉じこもり、転倒リスクが高まった状態」と定義され、その主要転帰は、転倒というサルコペニアより狭い領域に限定されます。その診断基準では、変形性関節症などの一定の疾患を基礎に、日常生活自立度あるいは開眼片足立ちなどの運動機能が一定の基準以下になると、運動器不安定症とされます。サルコペニアは基礎疾患になっておらず、バランス能力を重視する点で異なりますが、サルコペニアは、転倒をその主要転帰として捉えた場合、この運動器不安定症とかなり重複するものと考えられます (伊藤博元. 運動器不安定症の診断基準. CLINICIAN 2007; 559: 587-595)。

6 DXA に代わる筋量測定の方法は？

簡便かつ正確に筋量を測定するためには DXA が妥当と考えられますが、病院以外では DXA で測定を実施することが困難な場合が多いと考えられます。そのような場合には、バイオインピーダンス法により筋量を推定することが可能です。近年では多周波の微弱電流によって四肢筋量を推定することができ、DXA による測定値との相関も高いことが確認されています。インピーダンス測定以外にも、形態計測、MR や CT 画像解析によって筋量を推定することが可能です。

7 除脂肪軟部組織当たりの体内総または部分カリウム量測定法、最大呼気流量測定はサルコペニアの診断ツールとして必要ですか？

体脂肪量の測定には本論文で紹介されているように様々な方法があります。その中で、体内カリウム測定法は体内のカリウムが脂肪組織には含まれないことを応用した方法で、放射線装置を利用して体内全カリウム量を測定し、そこから体脂肪量を求める方法です。特殊な装置を利用するため汎用性に欠けます。

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 (Fatarone 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はありますか？

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も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、あるいは靭帯、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も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)

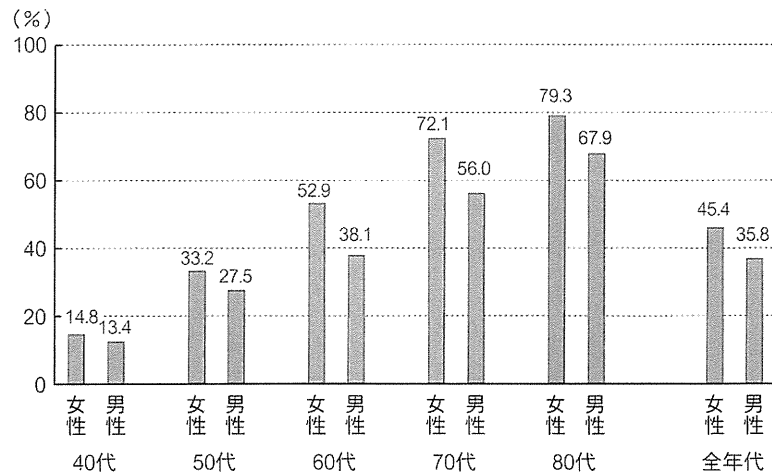


図1 性・年代別の膝関節変形を有する率

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、その対処法が十分で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(か³、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³¹⁻⁴¹⁾ (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

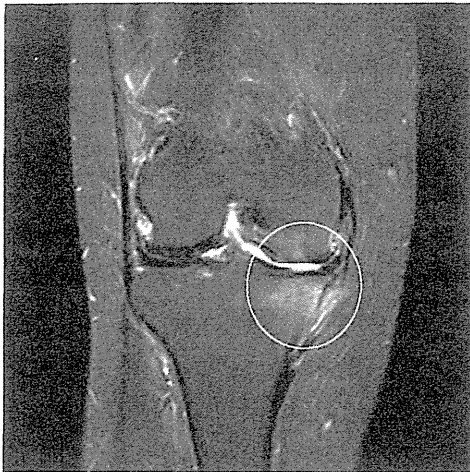


図 2a bone marrow edema
(脂肪抑制画像)

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)

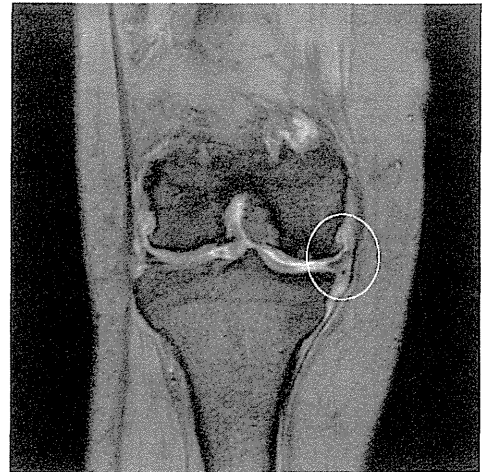


図 2b 半月板の変性・逸脱
(T2 画像：図 2a と同一症例，同一断面)

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^{91) 100)}。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、靭帯や半月板損傷、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性の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

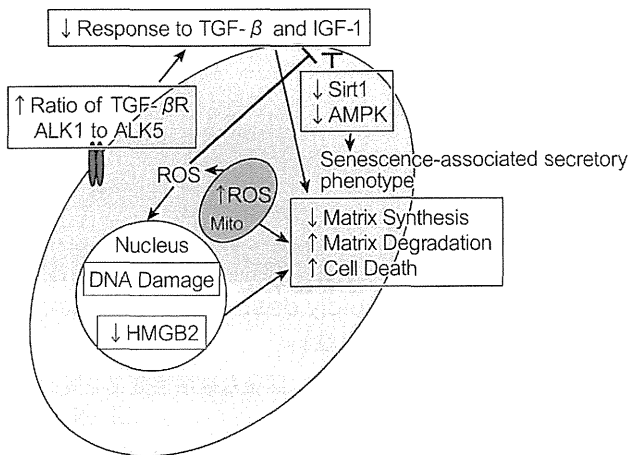


図3 OA(変形性関節症)における軟骨細胞の老化

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

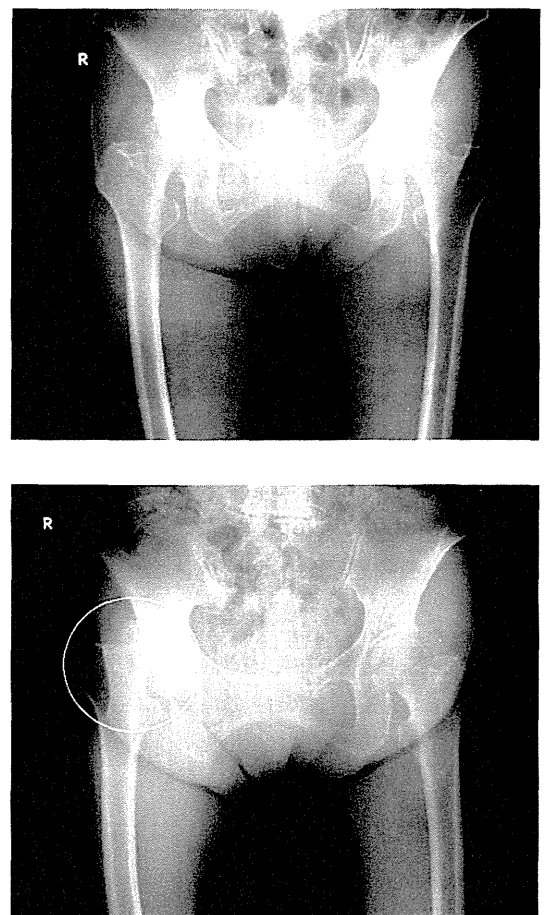


図4 RDC (rapidly destructive coxopathy) 症例 (81歳女性)

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