

要に応じて H<sub>2</sub>-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<sup>25)</sup>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<sup>26)</sup>。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/m<sup>2</sup>、女性が5.46 kg/m<sup>2</sup>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<sup>1)</sup>。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<sup>2</sup>の2乗で除した値(kg m<sup>2</sup>)を骨格筋量指標(Skeletal Muscle Mass Index ; SMI)と定義した<sup>2)</sup>。

すなわち、次の式、  
骨格筋量指標(SMI) = 四肢筋量(kg) / 身長(m)<sup>2</sup>  
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/m<sup>2</sup>、女性5.45 kg/m<sup>2</sup>をサルコペニアと診断する際のカットオフ値として提案した<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>など、筋量と筋力の関係が必ずしも一定でないことも示されるようになり、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<sup>5)</sup>など、筋量に対する信頼性が揺らぐデータも多く出されてきた。

### 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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>

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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>

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

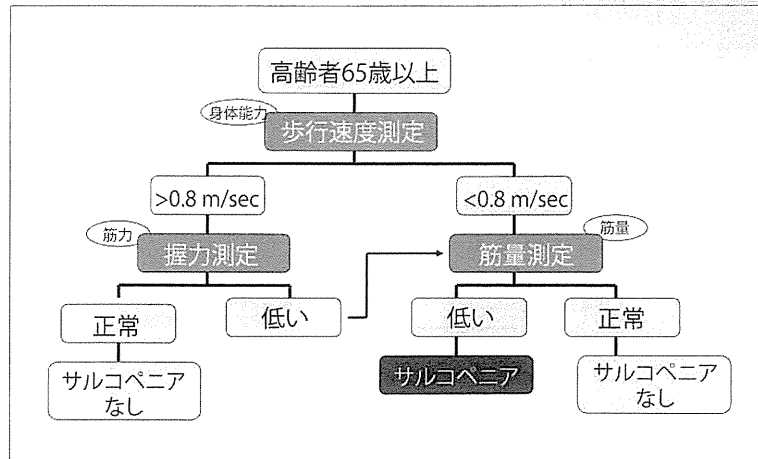


図1 The European Working Group on Sarcopenia in Older Peopleによる「サルコペニア」の診断手順(文献7から改変)

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<sup>7)</sup>

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

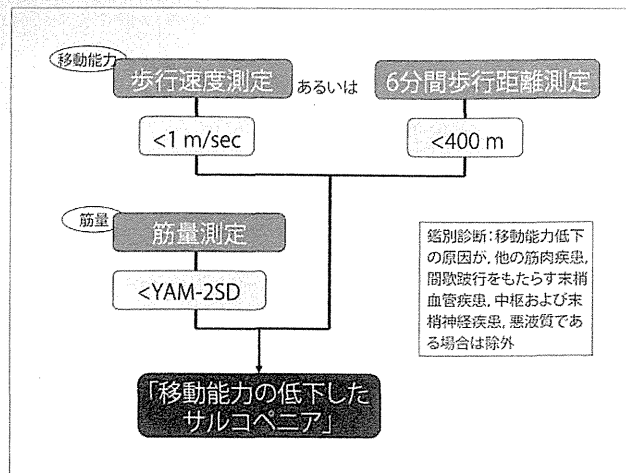


図2 The Society of Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disordersによる「移動能力の低下したサルコペニア」の診断手順(文献9から作成)

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いうとされる。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/m<sup>2</sup>、女性が5.46 kg/m<sup>2</sup>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<sup>10)</sup>。

## 2. SSCWDによるサルコペニアの治療介入基準<sup>9)</sup>

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* 305 : 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



**原田 敦 先生**

国立長寿医療研究センター・先端診療部

# 談



**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

# 会

2012 年 9 月 9 日

東京にて収録

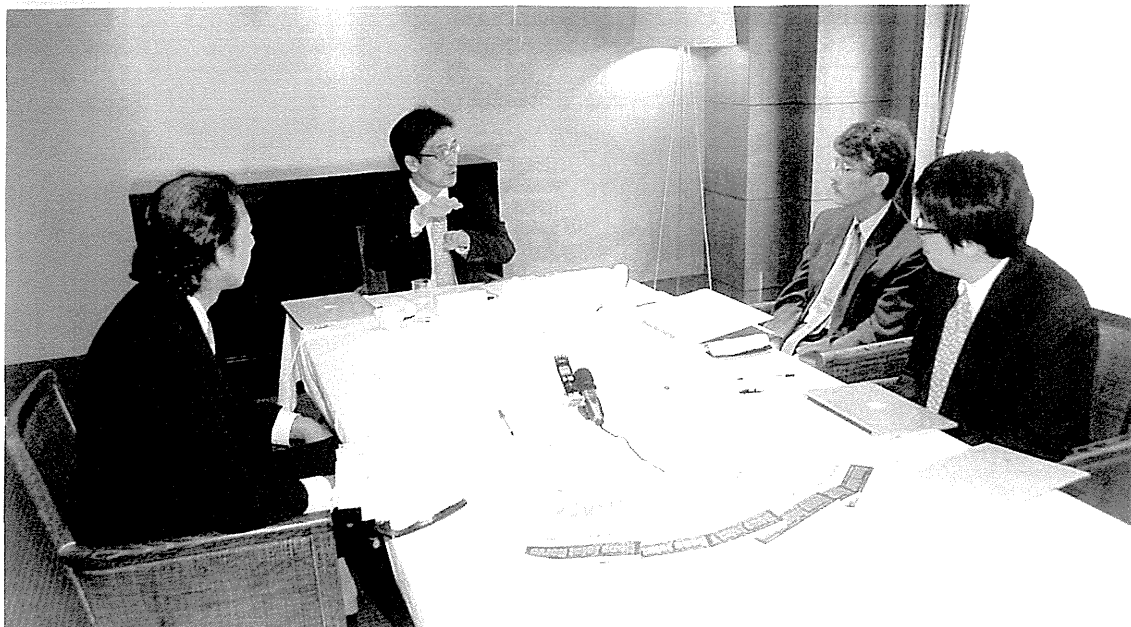


**重本 和宏 先生**

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っており、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っています。

### 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が減り、質的にも低下して筋肉の機能が落ちることによって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が、筋肉が年齢とともに量が減り、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 最近では老人性虚弱(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とすると同時に、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にはできないでしょう。

齋藤 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

齋藤 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出ています。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してしまうようです。今回の特集では慢性炎症、TNF $\alpha$ 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。齋藤先生のご指摘のように、IL-6とか、TNF $\alpha$ 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。

齋藤 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いけ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。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るとは思いつながり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

齋藤 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。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、単純に筋量だけを見ると、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。

齋藤 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

# サルコペニア—筋研究の最前線—



村木 重之先生

は測れていないです。今筋量はインピーダンス法です。

齋藤 そうしますと握力とか下肢筋力は評価できるということですね。サルコペニアが起きて関節などの痛みが生じ、QOLが低下する。レントゲン上はOAの変化があっても痛みがない人はたくさんいらっしゃいます。また一方で、OA症例に運動療法を行うと臨床症状がよくなるという報告が散見されますが、ロードスタディからみても同じ方向性の結果がでていうことですね。1998年に行われたDEXAをもとにしたサルコペニアの年代別罹患率についての報告をみてみますと、60歳代で20%前後ですが、80歳以降は50%に増えてくるということです。国立長寿医療研究センターのデータでは男性は年齢とともにサルコペニアの罹患率が増えてきますが、女性では、80代になってから増えてくるようです。男性のほうがサルコペニアになりやすいのでしょうか。男女差というのはいかがでしょうか。

原田 私どもの施設の周辺で住民票から無作為にとってきていただいた方では、それほど偏りがないと思いますが、おっしゃるように男女差は介護の状況とかバランスなどで、どの年代でも男女差があります。女性のほうが落ちている状況で低下していきますね。それは厳然した

事実だと思います。ところがサルコペニアをDEXAで測ったデータで判定しますと、筋量で判定すると女性は最初から男性よりやや低いのですが、落ち方が緩やかであまり有意差がでない感じ。男性はトレンドがあって落ちる。男女の現れ方というのがずいぶん違う。そこに筋力とかパフォーマンスを合わせるとどうかわかりませんが。

齋藤 筋力自体も関連した動きですか。

原田 筋力はやはり落ちてきます。

齋藤 筋量と筋力のパフォーマンスに関する傾向は男女とも同じと考えていいですか。

原田 筋量とパフォーマンスはあまり合わないのです。筋力とパフォーマンスは合いますが、筋量の示す意味は何だろうと考えさせられるところがありますね。

## サルコペニア診断の現況と今後

齋藤 一般的にサルコペニアというと1998年に報告されたニューメキシコでの疫学データが用いられていますね。同研究では全身DEXAで測定した筋量のデータがよく用いられています。それを診断基準としていいかというのは今後の課題かもしれないですね。

原田 そうですね。ヨーロッパでの合意でも、アメリカでもスクリーニングのところで他の因子を入れてみますが、最終的な判定は筋量なのです。診断基準の最後にある確定診断に至るところでは筋量は必ず評価するので、そこと現実の結果が合わないのもそのまま進んでいいのだろうかと思っているところです。

齋藤 確かにやせ細っていてもパワフルなお年寄りはいますね。そういう人たちは筋肉量が少ないからといって「あなたはサルコペニアです」といわれても「失礼な」と叱られるという感じでしょうね。

## THE ROUND TABLE MEETING 座談会

原田 そうです。先ほどのようなわれわれの近くの住民で24%ぐらいの受診者。男女両方とも25:25で変わっていないですね。

齋藤 全身DEXAからの筋肉量の評価と質的な評価、例えば簡便なインピーダンス法で評価することも重要と思います。また、握力測定も代用して、これらを総合評価してサルコペニアと診断するのが理想かもしれませんね。

原田 今はそのような流れは増えてきていますね。

齋藤 国内で診断といますとどういったかたちでしていますか。

原田 日本ではそこはまだですね。

齋藤 国際的なコンセンサスはどうですか。

原田 ヨーロッパでは最初にパフォーマンスでスクリーニングして、それが落ちている人は筋量を測って診断する一方、あまり落ちていない人は握力など筋力を測って、カットオフ以下であれば筋量測定で診断するという仕組みです。最終的な判定は筋量というようになっています。

齋藤 筋力のパフォーマンスというのは具体的にどういったものですか。

原田 歩行速度などです。村木先生が詳しいと思います。

村木 ヨーロッパのコンセンサスでは歩行速度が0.8m/秒以上か以下でまず入り口で分けて、それ以上だとその時点でサルコペニアではない。それ以下になるとまず握力を測って、握力が低い場合に次にさらに筋量を測って、筋量が低かったらサルコペニアと診断することになっています。

齋藤 ヨーロッパでこれだけしっかりしているということは、ヨーロッパではサルコペニアに関する研究が進んでいるということですか。

村木 進んでいるといっても本当に最近ですか

らね。ヨーロッパでもわれわれと同様に着目し始めたというところではないでしょうか。

齋藤 まさにこれからというところですね。今後具体的に健診レベルでサルコペニアをスクリーニングする。例えばパフォーマンス評価として歩行能力や握力、インピーダンス法を行い、骨密度測定で筋量を測るというようにシフトしていくといいですね。今後、サルコペニアもひとつの運動疾患として啓蒙していくべきだと思います。健診レベルでサルコペニアを拾い上げるにはどうしていったらいいと思われませんか。

村木 健診レベルでは握力が簡便、かつ非常にいろいろなものにかかわっています。握力は全身筋力と相関が高いことも報告されていますので握力がスクリーニングとしてはいいと思います。握力というのも限界がありますので、そこからさらにスクリーニングで拾い上げたものを下肢筋力とか歩行速度、われわれは「片足立ち」や「椅子立ち上がり」などでみていますが、歩行速度が運動機能をみるうえではいろいろな意味で有効であるということがわかっています。将来の転倒しやすさなども歩行速度が非常に絡んできます。歩行速度をみて評価していただくことが必要だろうと思います。

原田 私もそう思いますね。歩行速度は非常に重要な指標にもうすでになっていると思います。ヨーロッパも歩行速度でスクリーニングをしますし、アメリカでも歩行速度や歩行距離を取り上げていますね。私どもが今までそれを臨床でやれてこなかったのは10メートルの歩行速度です。助走とか入れると16メートル要のです。そういうスペースを特別に設けるのは病院やクリニックでは大変です。そこに専従の人を置くというのも難しい。その点「開眼片足立ち」はスペース、人手的には容易にできますから、運動器機能判定で、片足立ちとTUG (Timed Up

# サルコペニア—筋研究の最前線—

& Go Test)が議論されたときには、歩行速度も重要な候補としてあがっていたようですが、やはり実用性の問題があって開眼片足立ちとTUGが残ったと聞いています。

齋藤 サルコペニアに関連するバイオマーカーの可能性というのはどうでしょう。

重本 今後、サルコペニアの指標に使えるバイオマーカーはおそらくいくつかでてくるだろうと期待しています。私たちもバイオマーカーの研究を進めています。臨床的に定義ができる3つのファクター、つまり筋力、筋量、パフォーマンス、これらの測定値を直接対象にしたバイオマーカーの探索はなかなか難しいと思います。研究サイドから考えると、筋組織の維持に関連した生物学的な可塑性の指標が有効なバイオマーカーになる可能性が高いでしょう。サルコペニアを含めて、エイジングは可塑性を失っていく過程であろうと私は捉えています。この可塑性を理解するには、神経筋シナプスがよい例です。マウスモデルを使い、ある一定の月齢まではシナプスの形態は保たれているのですが、エイジングに伴い形態が顕著に変化します。食事制限でエイジングによるシナプスの形態変化を予防できることや、また運動をさせればシナプスの形態が若い状態に戻るといった報告があります。その分子メカニズムとして、シナプスを介して筋と運動神経の間で相互作用があることがわかってきています。もうひとつ私が注目していることは、筋肉の代謝調節機能です。今年、ハーバード大のSpiegelman教授のグループがアイリシンという新しいホルモンを報告しています。これは、筋肉から分泌され脂肪細胞に作用してエネルギー消費を誘導すると報告しています。私の知る限りではアイリシンというのは筋特異的に発現されますので、IL-6だとかTNF $\alpha$ というような非特異的な炎症性マーカー

とは異なります。筋は運動機能だけでなく、環境変化に伴う代謝制御をしていますので、この点に着目したサルコペニアの指標も可能性があるのではないでしょうか。

齋藤 非常にprimitiveな質問で恐縮ですが、筋肉組織というのはニッチである基底膜も含めて新陳代謝が活発に行われているのでしょうか。

重本 筋線維単位でみれば比較的stableな状態にありますが、分子レベル、蛋白とかというレベルでは非常にactiveに代謝しています。

齋藤 骨などでは海綿骨では年間40%は新陳代謝により入れ替わりますが、マクロな視点からみた筋肉の新陳代謝というのはどうでしょう。

重本 それはもちろん、サテライト細胞が筋線維に分化して補充をしているということが起きていると思います。しかし、疾患のない正常な筋組織で、サテライト細胞が筋に分化する過程をリアルタイムイメージングで直接みたという報告を私はまだみたことがありません。興味あるポイントです。

齋藤 新陳代謝が止まった組織というのは薬剤で介入してもなかなか若い頃の状態に戻すチャンスは少ないわけですが、筋肉では新陳代謝が旺盛に行われているのであれば、どの時点から治療介入をしても改善し得ると考えてよろしいですか。

重本 筋肉は、筋だけでなく由来の異なるさまざまな細胞が非常に複雑な相互作用を行うことで維持されています。サルコペニアの初期の段階ではそれぞれの変化は大きくないかもしれませんが、筋萎縮に進むと修復するのは非常に難しい臓器であると思います。

## サルコペニア治療の現況と今後

齋藤 サルコペニアになる方をなるべく早くみつけて、将来のリスクを評価するバイオマー

## THE ROUND TABLE MEETING 座談会



重本 和宏先生

カーや非侵襲的な検査方法を確立して、早期介入することが大事ということになりますね。治療という面では研究はどこまで進んでいるのでしょうか。

重本 臨床の先生が運動と栄養に着目して予防や治療に関する研究を実際に精力的に進めておられると思いますが、私も同じ考えです。ただし、運動のプロトコールについて、いろいろな考え方があるようです。栄養については、ロイシンやバリンなどの分枝アミノ酸による筋の代謝制御の機構がわかってきており、その成果に基づく予防法の開発が行われています。例えば、分枝アミノ酸の投与方法については、シグナル伝達の解析からパルス投与がよいとっておられる研究者もおられます。運動、栄養による新しい予防の開発の可能性は十分残されていると思います。しかし、先ほど申しましたように可塑性をいったん失ってしまった場合には何をいくらやっても難しいと思います。

齋藤 できるだけ早く介入しなくてはいけないということですね。男性例に対してはアンドロゲン投与により筋力是不変ながら筋量が増えたとする報告があります。また、ミオスタチン(アンドロゲン受容体モジュレーター)を使うと筋量が増えるといったようなデータもあるようですが、これらの薬剤介入は可塑性が失われてからでも効果は期待できるのでしょうか。

重本 これはいってみれば“鶏が先か卵が先か”という話ですが、私たちは可塑性に関する生物学的なメカニズムをもっと知らなくてはなりません。老化マウスを観察すると、ある月齢から筋肉や運動神経細胞の顕著な病理学的変化が起きます。臨床の先生たちとお話をしてもお年寄りの方も急激にパフォーマンスが落ちてくるということをおっしゃっています。何か可塑性を失ってしまう臨界点のようなものがあるのでは

ないかと考えています。

齋藤 村木先生にお伺いしたいのですが、多くの患者さんを診ておられて運動習慣のある人といいたいでしょうか、日常生活を活発にしてもサルコペニアにはなってしまうのでしょうか。

村木 それは防ぎ得ると思います。患者さんに運動習慣を聞いていますが、普段から運動習慣のある人は明らかに筋力があるし、元気だから運動しているということもあると思います。防ぎ得るし、運動と栄養で防ぐしかないと思いますので、しっかり運動するということが予防につながる唯一の方法ではないかと思えます。

齋藤 原田先生は整形外科医の立場から運動や栄養以外に薬剤なども視野にあると思います。先生の率直なお考えは運動、栄養を早めに介入することがベストというお考えでしょうか。

原田 運動、栄養で予防できればそれが一番いいと思います。しかし、積極的に治療介入となってくると、薬剤の候補がでてきつつあるようですから、そういう面では今後はかなり発展してくるのではないのでしょうか。それと、転倒をひとつのイベントとしてサルコペニアの評価としている場合もかなりあります。それをみますと高齢者の方でも、一定の筋力バランス運動をした場合に転倒をアウトカムにおいて解析すると、運動療法は高いレベルで有効性があると



# サルコペニア—筋研究の最前線—

思います。薬剤になると難しいところがあります。筋力に対してビタミンDを投与するようなRCT（無作為化比較試験）もたくさんあります。それは上肢の筋力も下肢の筋力にも全体的にはあまり有効でなかったという結果だったと思います。

齋藤 論文などによるとビタミンDの貯蔵状態を反映する25ビタミンDの数値が20を切っていると将来の筋力減少のリスクが高いといった報告もあります。ロードスタディでは、ビタミンDを含めた栄養指標やバイオマーカーがサルコペニアの評価、また予測に役立つそうだという結果は得ていますでしょうか。

村木 今のところ筋量とマーカーについてはいろいろやっていますが、積極的なデータはできていないのが現状です。今後さらに追っていくことでまた新たなことがいえるかもしれませんが、現状では残念ながらないですね。

齋藤 栄養摂取の問題も重要に思いますが、特にビタミンDと転倒リスク、筋力の問題は注目すべきと思いますが、何かその点で原田先生、データはございますでしょうか。

原田 その点に対するひとつのヒントになるかどうかわかりませんが、私どものところでは全身骨で骨量測定を続けていまして、骨粗鬆症を患者の筋量の経年的データがあります。それをレトロスペクティブに解析すると、活性型ビタミンDの投与が1年間で筋量が上昇する群がありました。筋力は測定できていません。サルコペニアの範疇に入るような患者がそのような増加を示しました。ビタミンD不足が背景としてあるのかもしれませんが。

齋藤 ビタミンD (25OH D)の測定は保険適応の一手前までできているようですね。骨の評価だけではなく、サルコペニアを評価するうえで広い意味でのサロゲートマーカーとして使える

可能性があるということですね。

原田 評価できるようになるといいと思います。いままでの患者さんもD不足かどうか判定できていないですね。

## まとめ

齋藤 今後の予防や治療法の確立という観点でお考えがありましたらお願いします。

重本 基礎研究の立場から、筋萎縮の原因疾患によって筋線維タイプの変化が異なる点に興味があります。サルコペニアでは遅筋が増えるということがわかっています。画像診断で筋量だけでなく筋肉の質的な変化を定量するなんらかの方法があれば、診断や予防に役立つのではないかと考えています。

齋藤 そうですね。量の変化と質の変化をMRIやエコーで評価できるとよいですね。同時にバイオマーカー、これらが揃うといいのではないかと思います。

原田 歩行速度は非常に重要ですが、臨床に取り入れる際に難点があります。そのような運動機能を測定しやすい診療環境を整えることが今後重要と考えます。ちょうど明日からですが、ロコモ外来という名称の外來整備をして、その一角に運動機能検査室を作りました。筋力、歩行速度などを測定する予定です。

齋藤 村木先生はいかがでしょうか。

村木 運動の評価として、歩行速度、片足立ちも40～50歳代の若い人だとほとんど60秒台ですね。早期に見極める早期診断が大事ということで、片足立ち以外に何かとわれわれが考えているのは「立ち上がり」です。椅子から立ち上がるというのは以前から評価しています。例えば40 cmぐらいから両足で立ち上がれるか。片足で立ち上がれるか。40 cmで大丈夫なら30 cm、20 cmという具合に。これからやっていく話で

## THE ROUND TABLE MEETING 座談会



左より、齋藤充先生、村木重之先生、原田敦先生、重本和宏先生

すが若年者でも良い人と悪い人がでてくるのではないか。そういうところで見極めて早期の評価ができるのではないかと考えて今後考えています。

齋藤 今後サルコペニアという疾患概念を全国的に普及しなくてはと思いましたが、将来的にはガイドラインといったものをつくらなければいけないかと思っています。サルコペニアの診断基準が海外には存在するという事は以外と知られていません。私も勉強不足で知りませんでした。しかし全身DEXAで評価できるというのであれば、過去のデータにさかのぼり研究して下さる先生方も増えるように思います。

原田 ロコモの有用性は認識され始めていますが、筋肉の機能低下がどんなロコモに結びつくのかなど、筋肉については整形外科医の認知は

低いと思います。そこにサルコペニアが潜んでいるという見方がもう少し広がれば、筋量測定はDXAやバイオインピーダンス法で可能なので、興味を持って取り組んでくださる先生方もこれから増えるのではと期待しています。その際に、骨粗鬆症と同じく、多くの診療などの学際的な取り込みになるとと思います。

齋藤 今日は先生方からさまざまなご意見をいただいて大変勉強になりました。サルコペニアの概念を知っていただき、老人性虚弱の撲滅を目指したいと思う整形外科医が増えてくれることを祈ってやみません。今回はゲストエディターとして原田先生をお招きし、この分野でトップランナーの先生方にお話いただきました。今日はありがとうございました。

\* \* \*

# Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis

Takefumi Furuya & Takayuki Hosoi & Eiichi Tanaka & Ayako Nakajima & Atsuo Taniguchi & Shigeki Momohara & Hisashi Yamanaka

Received: 1 October 2012 / Revised: 1 February 2013 / Accepted: 7 February 2013  
# Clinical Rheumatology 2013

**Abstract** To determine the prevalence of vitamin D deficiency and associations with clinical characteristics in Japanese patients with rheumatoid arthritis (RA), serum 25(OH)D levels, laboratory data, and clinical data were obtained from 4,793 patients with RA (4,075 women, 718 men, mean age 59.7 years) who participated in the Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis observational cohort study in April and May of 2011. Serum vitamin D levels were evaluated using a radioimmunoassay. We defined vitamin D deficiency as <20 ng/mL and severe deficiency as <10 ng/mL. Associations of vitamin D deficiency with patient characteristics were examined using multivariate logistic regression. Among all patients, the mean (SD) serum 25(OH)D level was 16.9 ng/mL (6.1), and the prevalence of vitamin D deficiency and severe deficiency were 71.8 and 11.5 %, respectively. In multivariate analysis, female gender, younger age, high Japanese version of health assessment questionnaire (HAQ) disability score, low serum total protein levels, low serum total cholesterol levels, high serum alkaline phosphate (ALP) levels, and non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use were significantly associated with vitamin D deficiency

( $P < 0.01$ ). Vitamin D deficiency appears to be common in Japanese patients with RA, as previously reported for patients of other ethnicities. Female gender, younger age, high HAQ disability score, low serum levels of total protein and total cholesterol, high serum ALP levels, and NSAID use appear to be associated with vitamin D deficiency in Japanese patients with RA.

**Keywords** Disability · Japanese · Rheumatoid arthritis · Vitamin D deficiency

## Introduction

Vitamin D (25[OH]D) deficiency is reported to be common in patients with rheumatoid arthritis (RA) [1–9]. Low vitamin D (25[OH]D) levels are also reported to be associated with disease activity [3–7, 10], physical disability [4, 6, 7, 10], and cardiometabolic intermediates [11] in patients with RA. Recent meta-analysis suggests that low vitamin D intake is associated with an elevated risk of RA development [12].

Among Japanese patients with RA, mean serum 25(OH)D levels of 80 patients were reported [13]. However, there are limited reports concerning prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in the literature on Japanese patients with RA.

Previously, we utilized data from our prospective, observational study of RA in Japan (IORRA, Institute of Rheumatology Rheumatoid Arthritis) to report clinical risk factors for fractures [14–16] and falls [17] in Japanese patients with RA. In this study, we examined the prevalence of 25(OH)D deficiency and associations with clinical characteristics in Japanese patients with RA.

T. Furuya (\*), E. Tanaka, A. Nakajima, A. Taniguchi, S. Momohara, H. Yamanaka  
Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University,  
10-22 Kawada-cho,  
Shinjuku-ku 162-0054, Tokyo, Japan  
e-mail: furuyat@ior.twmu.ac.jp

T. Hosoi  
Department of Clinical Research and Development, National  
Center for Geriatrics and Gerontology, 35 Gengo, Morioka-machi,  
Obu City 474-8511, Aichi, Japan

## Materials and methods

### Patients

The IORRA cohort was established in October 2000 as a single institute-based large observational cohort of Japanese RA patients conducted at the Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University. Details regarding the study's purpose and methodology have been reported previously [14–18]. In this study, we analyzed patients who participated in the 22nd IORRA survey in April and May 2011. In brief, patients diagnosed with RA were registered into the IORRA cohort after informed consent was obtained, and they were required to complete and submit a survey biannually. Evaluated parameters included 28-joint disease activity score (DAS28), patient assessment of pain and global evaluation by the visual analogue scale (VAS) and disability measured by the Japanese health assessment questionnaire (J-HAQ) disability score [18]; physician evaluation of disease activity (swollen joint count, tender joint count, and physician's assessment by VAS); and the following clinical parameters: erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum levels of C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), total protein, creatinine, alkaline phosphatase (ALP), and total cholesterol. Patients also self-reported the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), methotrexate (MTX), biologics, corticosteroids, bisphosphonates, and active vitamin D<sub>3</sub> analogues.

### 25(OH)D measurement

Patients were asked to undergo measurement of their serum levels of 25(OH)D vitamin D in the 22nd IORRA survey in April and May 2011. Patients who did not participate were excluded from this study. The DiaSorin 25(OH)D <sup>125</sup>I radioimmunoassay kit was used for quantitative determination of 25(OH)D in serum [1, 2, 5]. We defined vitamin D deficiency and severe deficiency as 25(OH)D serum level less than 20 ng/mL [19] and 10 ng/mL, respectively. A total of 5,162 patients with inflammatory polyarthritis were enrolled into this 22nd IORRA survey. Among these, 227 patients were excluded from this study because they did not want to undergo measurement of serum vitamin D levels, and 142 were excluded because they did not meet the 1987 classification criteria for RA developed by the American College of Rheumatology.

### Statistical analysis

Chi-square tests and Wilcoxon rank-sum tests were used to compare categorical and continuous variables.

Spearman's rank correlation coefficient was used to find correlations between continuous variables. Associations of

25(OH)D levels below 20 ng/mL with patient characteristics were examined using multivariate logistic regression with stepwise regression models. Gender, age, body mass index (BMI), disease duration of RA, present or past smoking, J-HAQ disability score, DAS28, patient general VAS, patient pain VAS, physician global VAS, swollen joint counts, tender joint counts, ESR, RF positivity, serum levels of CRP, RF, total protein, creatinine, ALP, and total cholesterol, uses of NSAIDs, MTX, biologics, bisphosphonates, and active vitamin D<sub>3</sub> analogues, daily prednisolone dose, and weekly MTX dose were considered in the multivariate logistic regression analysis.  $P < 0.01$  was considered significant. All statistical analyses were conducted using JMP statistical software (Japanese version 7, SAS Institute, NC, USA).

### Results

Demographic and disease-specific characteristics of all study participants (and patients with and without vitamin D deficiency) are shown in Table 1. Overall, 71.8 % ( $n = 3,443$ ) and 11.5 % ( $n = 552$ ) of participants were deficient ( $< 20$  ng/mL) and severe deficient ( $< 10$  ng/mL), respectively. The mean (SD) vitamin D level for the entire group was 16.9 ng/mL (6.1). Patients with vitamin D deficiency were significantly younger, more likely to be female, had lower body weight and BMI, higher J-HAQ disability scores, patient pain VAS, patient general VAS, physician global VAS, lower total cholesterol levels, lower serum creatinine levels, tended to take NSAIDs, MTX, biologics, corticosteroid, and had higher daily prednisolone doses and weekly MTX doses, compared with those with vitamin D  $\geq 20$  ng/mL. DAS28 and active vitamin D<sub>3</sub> use were not significantly different between the two groups.

Table 2 shows vitamin D levels and prevalence of vitamin D deficiency ( $< 20$  ng/mL) by age and gender. Female patients had significantly lower vitamin D levels and were more likely to be vitamin D deficient in all age groups. In men and women with RA, younger patients tended to have lower vitamin D levels and greater prevalence of deficiency. In men, serum vitamin D levels were significantly different among patients in their 60s compared to those in their 70s. Among women, serum vitamin D levels were significantly different between patients in their 40s and those in their 50s, and between patients in their 50s and those in their 60s.

Spearman correlations between serum vitamin D levels and continuous variables are shown in Table 3. In unadjusted analysis, vitamin D levels were significantly associated with age, BMI, ESR serum levels of total cholesterol, and creatinine, and significantly inversely correlated with J-HAQ disability score, patient pain VAS, general VAS, physician global VAS, daily prednisolone dose, and weekly MTX dose among all patients, and