

3. 疫学研究からのサルコペニアとそのリスク—特に栄養との関連

下方 浩史¹⁾ 安藤富士子²⁾

要約 加齢に伴って筋肉量が減少し、筋力を維持できなくなってしまうサルコペニアは高齢者の日常生活機能を低下させる。われわれは栄養摂取等の生活習慣や既往歴など、サルコペニアのリスク要因について、無作為抽出された40歳以上の地域在住男性1,783名、女性1,825名での10年間、延べ14,010回の測定データの縦断的データを用いて網羅的に検討を行った。二重エネルギー X線吸収装置 (DXA) での筋肉量から診断されたサルコペニアでは喫煙、運動不足、総エネルギー摂取量の不足、たんぱく質・分岐鎖アミノ酸不足、自覚的健康が良くないことなどがリスクになっていた。65歳以上のみを対象とした身体機能からの診断されたサルコペニアでも DXA での診断の場合と同様に検討を行った。喫煙がリスクになっており、総エネルギー摂取量、ビタミン D、たんぱく質、分岐鎖アミノ酸摂取が意にリスクを下げていたが、身体活動との関連は有意ではなかった。

Key words : サルコペニア, 栄養, 分岐鎖アミノ酸, ビタミン D, 老化

(日老医誌 2012; 49: 721-725)

はじめに

加齢に伴い筋量、筋力が低下する現象はサルコペニアと呼ばれる。このような加齢に伴う変化が避けがたいものなのか、あるいは何らかの生活習慣の改善で予防できるものか、もし予防可能ならば、どのような方法が有効なのかを検討するため、サルコペニアの危険因子を明らかにしていく研究は、老化・老年病研究の中でも極めて重要であると思われる¹⁾²⁾。サルコペニアは Baumgartner らが提唱した当時は主に筋肉量を指標として検討されていたが、近年では筋力や身体機能を指標とした研究が主流となってきている。本研究では、筋肉量を指標としたサルコペニアと身体機能・体格を指標としたサルコペニアの両者について、その危険因子を明らかにすることを目的に解析を行った。

研究方法

「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の第1次調査から第6次調査までに参加した40歳以上の無作為抽出された地域在住中

高年者3,608名(男性1,783名、女性1,825名)を対象とした²⁾。平均年齢±標準偏差は、男性57.8±13.1歳、女性56.9±12.8歳で、2年ごとに延べ14,010回の調査を行っている。検討に用いた測定項目は、身体計測値としてBMI (kg/m²) 及び下腿の最大囲 (cm)、体力指標として普通歩速度 (m/sec)、利き手握力 (kg)、栄養素摂取量は写真撮影を併用した秤量法による3日間の食事調査によってエネルギー摂取量、たんぱく質、ビタミン D、筋肉合成関連アミノ酸 (イソロイシン、ロイシン、バリン、アルギニン) 摂取量を推定した。生活習慣調査として飲酒習慣、喫煙を調査した。身体活動量は歩数の7日間測定、面接調査によるタイムスタディ及び運動習慣調査による余暇身体活動量、総身体活動量を推定した。

サルコペニアの診断は筋肉量を指標にして行われてきたが、身体機能からも診断すべきであるとの立場もあり、本研究ではこの両者について危険因子の検討を行った。筋肉量については二重エネルギー X線吸収装置 (DXA) (Hologic QDR 4500) によって四肢除脂肪・除骨重量測定し、これを四肢筋量とした。Baumgartner らの方法に準じ、四肢筋量 (kg) を身長 (m) の二乗で除した値を Skeletal Muscle Index (SMI) とし、サルコペニアの指標とした¹⁾。その判定基準には同じ Hologic QDR 4500 で測定した Sanada らによる YAM (Young Adult Mean: 18~40歳) の -2SD に相当する男性 6.87 kg/

1) H. Shimokata: 国立長寿医療研究センター予防開発部

2) F. Ando: 愛知淑徳大学健康医療科学部スポーツ・健康医科学科

表1 DXAでの診断基準によるサルコペニアの危険因子

項目	*オッズ比	95% 信頼区間	p 値
飲酒 飲まない vs 少し飲む	0.823	(0.741 ~ 0.912)	0.0002
飲酒 飲まない vs 多く飲む	0.759	(0.664 ~ 0.869)	<0.0001
喫煙 吸わない vs 吸う	1.243	(1.095 ~ 1.410)	0.0007
高血圧症 なし vs あり	0.876	(0.793 ~ 0.969)	0.0097
収縮期血圧 10 mmHg 上昇ごと	0.900	(0.881 ~ 0.920)	<0.0001
拡張期血圧 10 mmHg 上昇ごと	0.832	(0.803 ~ 0.862)	<0.0001
心疾患 なし vs あり	1.021	(0.840 ~ 1.241)	NS
脂質異常症 なし vs あり	0.956	(0.857 ~ 1.067)	NS
糖尿病 なし vs あり	1.029	(0.882 ~ 1.200)	NS
脳卒中 なし vs あり	0.959	(0.761 ~ 1.209)	NS
自覚的健康 良い vs 普通・悪い	1.179	(1.099 ~ 1.264)	<0.0001
余暇身体活動量 100,000 METS*min/y ごと	0.909	(0.844 ~ 0.979)	0.0112
総身体活動量 100,000 METS*min/y ごと	0.912	(0.868 ~ 0.958)	0.0002
歩数 1,000 歩増加ごと	0.985	(0.973 ~ 0.997)	0.0174
エネルギー摂取量 100 kcal 増加ごと	0.961	(0.952 ~ 0.970)	<0.0001
たんぱく質 10 g/日増加ごと	0.932	(0.913 ~ 0.952)	<0.0001
ビタミンD 5 µg/日増加ごと	0.984	(0.962 ~ 1.005)	NS
イソロイシン 1 g/日増加ごと	0.869	(0.829 ~ 0.910)	<0.0001
ロイシン 1 g/日増加ごと	0.918	(0.894 ~ 0.943)	<0.0001
バリン 1 g/日増加ごと	0.882	(0.847 ~ 0.918)	<0.0001
アルギニン 1 g/日増加ごと	0.908	(0.877 ~ 0.940)	<0.0001

*10年間の縦断データから一般化推定方程式で年齢、性別を調整したリスク推定を行った。カテゴリ変数に関しては前者に対する後者のオッズ比を示す。

m²、女性 5.46 kg/m²をサルコペニアの有無の判定基準とした⁴⁾。また、身体機能・体格に基づくサルコペニアの指標として、65歳以上の男女で、普通歩速度 1m/秒未満、もしくは握力が男性 25 kg 未満、女性 20 kg 未満の脆弱高齢者でありかつ BMI 18.5 kg/m²未満もしくは下腿囲 30 cm 未満をサルコペニアとした場合の検討も行った⁵⁾。この判定基準は、厚生労働科学研究費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(H22-長寿-一般-002)」での研究成果として提唱されたものである。NILS-LSAの10年間の縦断的なデータから飲酒、喫煙、既往歴、身体活動量、血圧、栄養素摂取とサルコペニア発症リスクとの関係を性別及び年齢を調整した一般化推定方程式(GEE)で推定した。

筋肉量によるサルコペニアの危険因子

DXAでの筋肉量から診断されたサルコペニアについて、10年間の縦断的なデータを用いてその危険因子を検討した。既往歴や生活習慣など様々なサルコペニア発症リスクを推定しオッズ比を求めた(表1)。嗜好習慣では飲酒をしないことと喫煙がリスクとなっていた。既往歴では高血圧症のみが有意であり、収縮期血圧、拡張期血圧も高値であるほどサルコペニアとなるリスクは下

がっていたがこれらは高血圧症と肥満との関連を反映した結果と考えられる。自覚的健康度は「普通・悪い」では「良い」に対してオッズ比は1.2倍に高くなっており、健康感との関連が示唆された。身体活動量では総身体活動量、余暇身体活動量、歩数が多いほど、サルコペニアのリスクが下がっていた。栄養素との関連では総エネルギー摂取量が多いほどサルコペニアのリスクは低くなっていたが、ビタミンDとサルコペニアとの関連は認めなかった。たんぱく質摂取量、イソロイシン、ロイシン、バリン、アルギニンの筋肉合成関連アミノ酸摂取量が多いほど、サルコペニアのリスクは下がっていた。図1にロイシンの一日摂取量の約5パーセントに当たる4 g/dayと約95パーセントに当たる8 g/dayとでのサルコペニアとなる確率を示す。両者でのオッズ比は0.71(95%信頼区間:0.64~0.79, p<0.0001)であった。

身体機能・体格によるサルコペニアの危険因子

身体機能・体格によるサルコペニアの危険因子は、NILS-LSAの65歳以上の高齢者の10年間の縦断データを用いて検討した(表2)。嗜好については飲酒との関連は見られなかったが、喫煙との関連が認められ、非喫煙者に対する喫煙者のオッズ比は3.78(95%信頼区間1.77~8.09)であった。既往歴との関連は高血圧症、脂

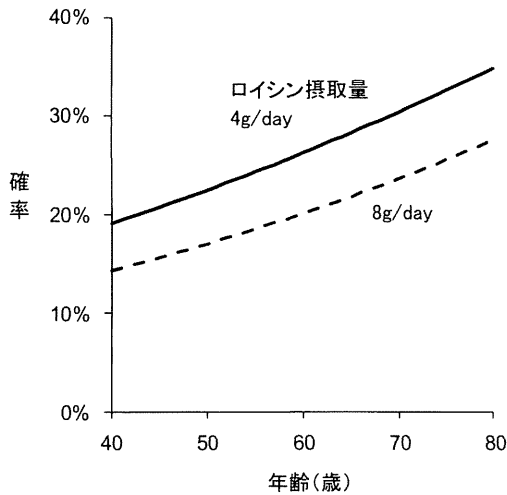


図1 ロイシン摂取量によるサルコペニアの有病確率。サルコペニアはDXAでの診断基準を用いた、10年間の縦断データから一般化推定方程式で年齢、性別及び個人内変動を調整し、一日摂取量の約5パーセントに当たる4 g/dayと約95パーセントに当たる8 g/dayとでの比較を行った。オッズ比は0.71 (95%信頼区間: 0.64 ~ 0.79, $p < 0.0001$)であった。

質異常症で有意であり、これらがあるとサルコペニアのリスクは下がっていた。また、収縮期血圧、拡張期血圧はともに高いほどサルコペニアのリスクは低下していた。自覚的健康度との関連は認められなかった。また身体活動量では、総身体活動量、余暇身体活動および歩数のいずれもサルコペニアの発症と有意な関連はなかった。栄養素摂取量との関連は強く、総エネルギー摂取量、たんぱく質摂取量、イソロイシン、ロイシン、バリン、アルギニン摂取量が多いほど、サルコペニアのリスクは下がっていた。またビタミンD摂取量もサルコペニア発症リスクを下げていた。

サルコペニアの予防研究

ヨーロッパにおける老年学、栄養学などの学会によるワーキンググループであるThe European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)は2010年にサルコペニアの定義と診断についてのヨーロッパ・コンセンサスとして報告している⁹⁾。EWGSOPではサルコペニアを、加齢以外に明らかな誘因がない原発性サルコペニア (primary sarcopenia) と、加齢以外の何らかの要因がサルコペニアを引き起こす二次性サルコペニア (secondary sarcopenia) に分類し、さらに二次性サルコペニアを、ベッド上安静、運動しない生活スタイル、廃用、無重力身体などが原因となる活動性サルコペニア (activity-related sarcopenia)、高度な臓器障害、炎症性

疾患、悪性腫瘍に伴う悪液質、内分泌疾患などによる疾患性サルコペニア (disease-related sarcopenia)、吸収不良、胃腸疾患、食思不振を引き起こす薬剤の使用に伴うエネルギーおよび蛋白質摂取不足などによる栄養性サルコペニア (nutrition-related sarcopenia) の3つに分けている。

これまでに報告されているサルコペニアの危険因子には遺伝的素因、性別、加齢、身長、体重、BMI、閉経、エストロゲン、テストステロン、総体脂肪量、身体活動、カロテノイド、ビタミンD、分岐鎖アミノ酸および蛋白質摂取量などがある。遺伝的な素因としては、myostatinのLys153Arg多型、alpha-actinin 3のR577X多型が筋量や筋力に関連しているとの報告がある⁷⁸⁾。しかし、スポーツ選手では、こうした遺伝子多型の影響があっても、一般の高齢者では、むしろ生活習慣などの影響の方が大きいと思われる。廃用性症候群による筋萎縮は、高齢者のサルコペニアの最大の要因であろう。運動不足による筋量や筋力の低下はどの年代にも起きうる。しかし高齢者では筋の再生・増殖機能が低下しており、いったん減少した筋量は回復が難しい。筋量が低下し筋力が低下すれば、運動が困難になり、さらに筋量が低下するという悪循環に陥りやすい。

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

ビタミンD受容体は筋肉中に存在し、ビタミンDが低下することが筋の同化作用が下がってしまう。またビタミンD受容体の遺伝子多型が高齢者のサルコペニアの要因のひとつであることも報告されている⁹⁾。ビタミンDの低下が高齢者の転倒や身体機能障害の要因であるとの報告がある¹⁰⁾¹¹⁾。

アムステルダム縦断加齢研究 (Longitudinal Aging Study Amsterdam)での3年間の追跡研究ではベースラインの25-OHビタミンDが低値の場合には、高値の場合に比べて3年後にサルコペニアとなるオッズ比は2.57 (95%信頼区間1.40~4.70)であった。このような結果からビタミンDの摂取の不足が、高齢者のサルコペニアを引き起こす可能性があると思われる¹²⁾。

筋肉はたんぱく質からなっており、たんぱく質摂取量、アミノ酸摂取量が低下すれば、筋量は当然低下する。1食あたりのたんぱく質量が20~25 gである時が筋たん

表2 身体機能・体格での診断基準によるサルコペニアの危険因子

項目	*オッズ比	95% 信頼区間	p 値
飲酒 飲まない vs 少し飲む	0.652	(0.398~1.069)	NS
飲酒 飲まない vs 多く飲む	1.080	(0.457~2.554)	NS
喫煙 吸わない vs 吸う	2.595	(1.543~4.363)	0.0003
高血圧症 なし vs あり	0.505	(0.375~0.680)	<0.0001
収縮期血圧 10 mmHg ごと	0.896	(0.827~0.971)	0.0076
拡張期血圧 10 mmHg ごと	0.866	(0.755~0.993)	0.0396
心疾患 なし vs あり	1.278	(0.858~1.905)	NS
脂質異常症 なし vs あり	0.677	(0.467~0.983)	0.0402
糖尿病 なし vs あり	0.829	(0.448~1.535)	NS
脳卒中 なし vs あり	1.052	(0.472~2.346)	NS
自覚的健康 良い vs 普通・悪い	1.281	(0.898~1.828)	NS
余暇身体活動量 100,000 METS*min/y ごと	0.757	(0.552~1.037)	NS
総身体活動量 100,000 METS*min/y ごと	0.863	(0.655~1.138)	NS
歩数 1,000 歩ごと	0.993	(0.938~1.050)	NS
エネルギー摂取量 100 kcal ごと	0.862	(0.822~0.822)	<0.0001
たんぱく質 10 g/日ごと	0.728	(0.650~0.814)	<0.0001
ビタミン D 5 μg/日ごと	0.853	(0.766~0.950)	0.0037
イソロイシン 1 g/日ごと	0.537	(0.424~0.681)	<0.0001
ロイシン 1 g/日ごと	0.697	(0.607~0.800)	<0.0001
バリン 1 g/日ごと	0.584	(0.476~0.717)	<0.0001
アルギニン 1 g/日ごと	0.615	(0.512~0.739)	<0.0001

*10年間の縦断データから一般化推定方程式で年齢、性別を調整したリスク推定を行った。カテゴリ変数に関しては前者に対する後者のオッズ比を示す。

ばく質の合成が最も高いとされている¹³⁾¹⁴⁾。食事摂取基準では、健康な70歳以上者に必要なたんぱく質量は1.06 g/体重 kg であり、男性60 g、女性50 g以上が必要とされている。しかし一般的な高齢者の食事では、このたんぱく質摂取量を維持することが難しい場合が多い。

体内で合成できない必須アミノ酸のうちロイシン、イソロイシン、バリンは炭素骨格が分岐した構造をもつことから分岐鎖アミノ酸と呼ばれる。これらの分岐鎖アミノ酸は筋肉をつくる主なたんぱく質であるアクチンとミオシンの主成分である。十分な分岐鎖アミノ酸を摂取することで筋肉の消耗を防ぐことができる可能性がある¹⁵⁾¹⁶⁾。分岐鎖アミノ酸は肉類、乳製品、レバーなどに多く含まれるが、高齢者ではこうした食品は敬遠されることが多いことも、高齢者のサルコペニアの要因となっている可能性がある。NILS-LSAでの検討でもロイシン、イソロイシン、バリンの分岐鎖アミノ酸はサルコペニアのリスクを下げる作用が認められ、特に高齢者での摂取が勧められよう。

まとめ

DXAでの筋肉量から診断されたサルコペニアでは喫煙、運動不足、エネルギー摂取量の不足、たんぱく質・分岐鎖アミノ酸不足、自覚的健康が良くないことなどが

リスクになっていた。65歳以上のみを対象とした身体機能から診断されたサルコペニアでもDXAでの診断のサルコペニアとほぼ同様な結果が得られたが、栄養との関連が強く、身体活動との関連は有意ではなかった。

文 献

- 1) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1988; 147: 755-763.
- 2) Doherty TJ: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1717-1727.
- 3) Shimokata H, Ando F, Niino N: A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000; 10: S1-S9.
- 4) Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M, Yamamoto K, Murakami H, Okumura S, 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.
- 5) 下方浩史, 安藤富士子: 日常生活機能と骨格筋量, 筋力との関連. サルコペニア—研究の現状と未来への展望. *日老医誌* 2012; 49 (2): 195-198.
- 6) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age*

- Ageing 2010; 39: 412–423.
- 7) Clarkson PM, Devaney JM, Gordish-Dressman H, Gordish-Dressman H, Kearns A, Hubal M, et al.: ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J Appl Physiol* 2005; 99 (1): 154–163.
 - 8) Ivey FM, Roth SM, Ferrell RE, Tracy BL, Lemmer JT, Hurlbut DE, et al.: Effects of age, gender, and myostatin genotype on the hypertrophic response to heavy resistance strength training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M641–648.
 - 9) Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, Shea PR, Ferrell RE: Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59: 10–15.
 - 10) Suzuki T, Kwon J, Kim H, Shimada H, Yoshida Y, Iwasa H, et al.: Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1309–1317.
 - 11) Kwon J, Suzuki T, Yoshida H, Kim H, Yoshida Y, Iwasa H, et al.: Concomitant lower serum albumin and vitamin D levels are associated with decreased objective physical performance among Japanese community-dwelling elderly. *Gerontology* 2007; 53: 322–328.
 - 12) Visser M, Deeg DJ, Lips P: Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5766–5772.
 - 13) Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR: Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1562S–1566S.
 - 14) Paddon-Jones D, Rasmussen BB: Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 86–90.
 - 15) Dreyer HC, Volpi E: Role of protein and amino acids in the pathophysiology and treatment of sarcopenia. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 140S–145S.
 - 16) Fujita S, Volpi E: Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr* 2006; 136 (Suppl): 277S–280S.

Sarcopenia and its risk factors in epidemiological study

Hiroshi Shimokata¹⁾ and Fujiko Ando²⁾

Abstract

In sarcopenia, muscle volume and strength decrease with ageing, disturbing activity of daily life in the elderly. We investigated risk factors of sarcopenia including life-style, nutrition intake and past history in randomly selected community living population aged 40 years and over. The subjects were 1,783 men and 1,825 women. They were followed up 10 years and repeatedly measured, we made a total of 14,010 measurements. Smoking, lack of exercise, shortage of energy, protein, branched-chain amino acid intake, and low self-rated health were risk factors of sarcopenia determined by muscle volume in dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Risk factors of sarcopenia determined by physical performance were also investigated in subjects aged 65 years or over. Smoking increased risk of sarcopenia, and intakes of total energy, vitamin D, protein and branched-chain amino acid significantly decreased risk of sarcopenia. However, physical activity was not related to incidence of sarcopenia.

Key words: *Sarcopenia, Nutrition, Branched-chain amino acid, Vitamin D, Ageing*
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2012; 49: 721–725)

1) Department for Development of Preventive Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology

2) Faculty of Health and Medical Sciences, Department of Sports and Health Sciences, Aichi Shukutoku University

虚弱，サルコペニアの疫学—日本人データから—

The frailty and sarcopenia among Japanese elderly

幸 篤武* 安藤 富士子** 下方 浩史*
Yuki Atsumu Ando Fujiko Shimokata Hiroshi

抄録 ▶日本では、高齢者人口の約4%が虚弱の行政的定義である二次予防事業対象者に該当した。一般住民を対象とするコホートでは、筋量を指標としたサルコペニアは、65歳以上の男性の約37%、女性の約23%に認められた。筋力および運動機能を指標とするサルコペニアの有病率は、男性と比較して女性で多かった。虚弱とサルコペニアはともにパラダイムシフトが進んでおり、疾病や生活習慣などを含めた包括的な評価が必要と考えられた。

Key Words 虚弱，地域住民，四肢筋量，握力，歩行速度

*国立長寿医療研究センター 予防開発部

**愛知淑徳大学健康医療科学部

はじめに

高齢者の虚弱は、加齢に伴う種々の生理機能の低下を背景とし、ADL障害や死亡、転倒、入院、施設入所などに陥りやすい状態を意味する¹⁾。また、サルコペニアは筋量の減少や筋力の低下、歩行や立ち上がり動作などの日常生活に直結する運動機能が低下した状態を意味する²⁾。これらは、ともに運動機能の低下をその定義の範疇とし、身体的に脆弱な状態を意味するという点で類似した概念である。

少子高齢化が進む日本では、介護や支援を要するような身体的に脆弱な高齢者を減らし、健康長寿を達成することは急務であるが、虚弱やサルコペニアに関する疫学研究は日本ではほとんどなく、その実態について不明な点が多い。

本稿では、日本人の虚弱とサルコペニアの実態について紹介する。

虚弱とサルコペニア

高齢者における虚弱は、加齢に伴う心身の機能低下を広範に捉えた概念であり、骨格筋の状態を問題とするサルコペニアは、虚弱の概念に内包される(図1)¹⁾。虚弱は、加齢に伴う身体活動量の低下や低栄養状態、不健康な環境など、複数の要因の積み重ねにより出現し、やがてその過程においてサルコペニアを合併することとなる。サルコペニアによる筋の減少は、運動機能の低下を引き起こし、さらなる身体活動量の低下を引き起こすなど、虚弱を加速させる中心的要素となる。したがって、虚弱に至る過程における身体活動量や栄養状態などを正確に把握するとともに、予防改善を図ることが重要といえる。

虚弱の実態

Friedらは、1)体重減少、2)筋力の低下、3)疲労感、4)歩行速度の低下、5)活動度の低下の

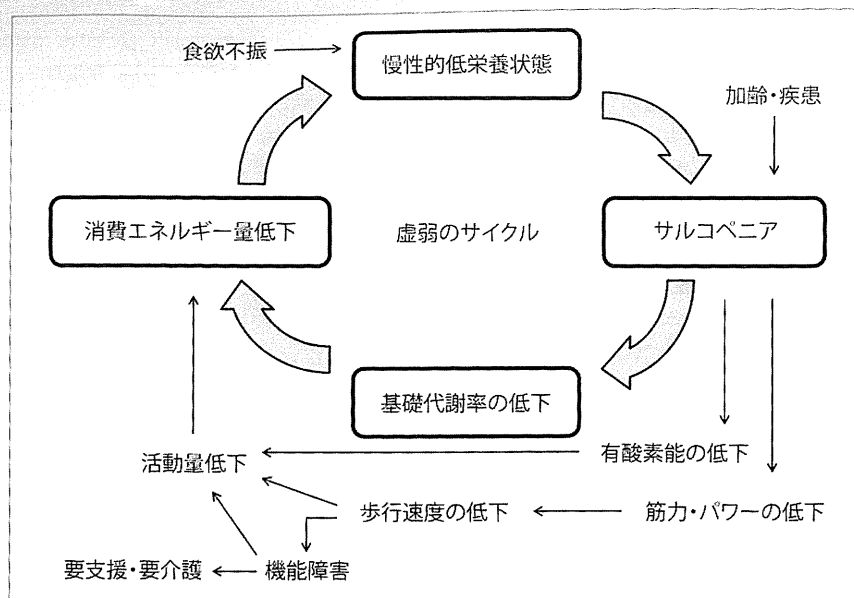


図1 虚弱化のサイクル(文献1より引用改変)

身体活動の低下によりエネルギー消費量が減少し、食欲減少から低栄養状態に陥る。その低栄養状態が筋量減少を引き起こし、筋力や有酸素能力の低下から歩行能力が低下、さらには日常の活動量を制限する結果となる。また、筋量の減少は基礎代謝量を低下させ、エネルギー消費量の減少を引き起こす。

表1 虚弱の基準(文献1より引用改変)

5項目中3項目に該当する場合を虚弱(frailty)、1または2項目に該当する場合を前虚弱(pre-frailty)とする。

項目	基準
体重減少	1年間で4.5 kg以上、または5%以上の非意図的な体重減少
筋力低下	握力下位20% (性・BMI四分位別)
疲労感	CES-D (center for epidemiologic studies depression scale)より、過去1週間の状況について質問 a) 何をすることも面倒である b) 物事が手につかない どちらか1つに該当する場合
歩行速度の低下	歩行速度下位20% (性・身長で層化)
活動度の低下	1週間のエネルギー消費量(kcal) 男性：383 kcal未満 女性：270 kcal未満

5項目のうち、3項目以上に該当する場合に虚弱と診断することを提唱している(表1)¹⁾。この診断法で判定される虚弱の頻度は、米国の地域在住の中老年者を対象とする場合、65～74歳で

3.9%、75～84歳で11.6%、85歳以上で25.0%となり、加齢に伴い増加することが示されている。また男性(5%)と比較して、女性(8%)に虚弱者が多いことが報告されている¹⁾。

表2 二次予防事業対象者・基本チェックリスト(文献3より引用改変)

65歳以上の者を対象とし、基本チェックリストに回答を求め、以下に該当する者を二次予防事業の対象者とする。
 1.No.1～20までの20項目のうち10項目以上に該当。2.No.6～10までの5項目のうち3項目以上に該当。
 3.No.11およびNo.12の2項目すべてに該当。4.No.13～15までの3項目のうち2項目以上に該当。
 また基本チェックリストのNo.16に該当する者、No.18～20のいずれかに該当する者、No.21～25までの項目のうち2項目以上に該当する者については、それぞれ、閉じこもり、認知機能の低下、うつの予防や支援を考慮する必要がある。

No.	質問項目	回答	
1	バスや電車で1人で外出していますか？	0. はい	1. いいえ
2	日用品の買い物をしていますか？	0. はい	1. いいえ
3	預貯金の出し入れをしていますか？	0. はい	1. いいえ
4	友人の家を訪ねていますか？	0. はい	1. いいえ
5	家族や友人の相談にのっていますか？	0. はい	1. いいえ
6	階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか？	0. はい	1. いいえ
7	椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか？	0. はい	1. いいえ
8	15分位続けて歩いていますか？	0. はい	1. いいえ
9	この1年間に転んだことがありますか？	1. はい	0. いいえ
10	転倒に対する不安は大きいですか？	1. はい	0. いいえ
11	6カ月間で2～3kg以上の体重減少がありましたか？	1. はい	0. いいえ
12	BMIはいくつですか？	18.5 kg/m ² 未満を該当	
13	半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか？	1. はい	0. いいえ
14	お茶や汁物でむせることがありますか？	1. はい	0. いいえ
15	口の湯きが気になりますか？	1. はい	0. いいえ
16	週に1回以上は外出していますか？	0. はい	1. いいえ
17	昨年と比べて外出の回数が減っていますか？	1. はい	0. いいえ
18	周りの人から「いつも同じことを聞く」などの物忘れがあるとされますか？	1. はい	0. いいえ
19	自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか？	0. はい	1. いいえ
20	今日が何月何日かわからない時がありますか？	1. はい	0. いいえ
21	(ここ2週間)毎日の生活に充実感がない	1. はい	0. いいえ
22	(ここ2週間)これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった	1. はい	0. いいえ
23	(ここ2週間)以前は楽にできていたことが今ではおっくうに感じられる	1. はい	0. いいえ
24	(ここ2週間)自分が役に立つ人間だと思えない	1. はい	0. いいえ
25	(ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがする	1. はい	0. いいえ

日本人を対象とする場合、介護保険制度の中の地域支援事業(介護予防)において、将来要介護となる可能性の高い高齢者である「二次予防事業対象者(旧：特定高齢者)」をスクリーニングするためのツールである「基本チェックリス

ト」を虚弱高齢者の判定に用いることが多い(表2)³⁾。基本チェックリストは、手段的ADL(5項目)、運動機能(5項目)、栄養(2項目)、口腔機能(3項目)、閉じこもり(2項目)、認知症(3項目)、うつ(5項目)の合計25項目の質問から構成

され、各項目に関してリスクの高い高齢者を抽出する内容となっている。厚生労働省の全国調査では、平成22年度における二次予防事業の対象者数は累計で約123万人とされており⁴⁾、高齢者人口(約2,900万人)の約4.2%がこの基準に該当することとなる。一方、同調査では基本チェックリストの実施者数は高齢者人口の約30%にとどまっており、実施率は低い水準にある。基本チェックリストの実施率が約70%と高い水準にある自治体の調査では、高齢者人口の約14.3%が二次予防事業対象者に該当するとされており⁵⁾、二次予防事業の対象者数はさらに多い可能性がある。

基本チェックリストにより二次予防事業の対象に該当するものは、各自治体が行う介護予防事業への参加が勧められることとなるが、二次予防事業の対象者はそれぞれが上記の項目において問題とされた項目に関する予防プログラムを受けることとなる。平成22年度の全国調査では、二次予防事業の新規対象者(約94万人)における基本チェックリストの該当項目は、運動機能(57.2%)、口腔機能(51.3%)、認知症(39.9%)、うつ(37.8%)、閉じこもり(14.2%)、栄養(8.6%)の順で割合が高いことが報告されており⁴⁾、運動機能の低下が高齢期における虚弱発生の引き金となっていることがうかがえる。

基本チェックリストにおける感度はおおむね良好とされるが、特異度は58～63%にとどまっている点に注意が必要である³⁾。実際に、地域在住の高齢者を対象に基本チェックリストにおける運動器の機能向上に関する項目を用いて、虚弱高齢者を選定し、運動機能特性を測定した報告では、基本チェックリストにより虚弱として判定された者の実際の運動機能特性は個人差が大きいことを報告している⁶⁾。さらに同報告では、虚弱の正確な診断には基本チェックリストに加えて、握力の測定などを組み合わせることで、判定精度が改善することを報告してい

る⁶⁾。基本チェックリストは、要介護への転落リスクが高い二次予防事業対象者のスクリーニングを目的として作成されたものであるが、妥当性の検証とさらなる精度の向上が必要と考えられる。

日本人のサルコペニアの実態

サルコペニアに関する研究は、筋量の評価を中心としたものが多く、筋力や運動機能に関する知見は少ない。しかしながら、筋量の減少が必ずしも筋力の低下と平行な変化を示すわけではない⁷⁾。この点を考慮すると日常生活動作に必要な筋力や、歩行や立ち上がり動作などの運動機能に関する評価も必要不可欠と思われる。実際に、先に欧州において策定されたサルコペニアの診断に関するガイドラインでは²⁾、筋量の低下のみを認める場合を「前サルコペニア」とし、低筋量に加えて低筋力または運動機能障害のどちらかを認める場合を「サルコペニア」、低筋量、低筋力、運動機能障害のすべてを認める場合を「重度サルコペニア」とした複合的なサルコペニア診断法を提唱している。

本稿では、サルコペニアを筋量、筋力、運動機能から捉えることとし、地域から無作為に抽出された一般住民におけるサルコペニアの実態について述べる。

1. 地域住民におけるデータの収集

一般の地域住民を対象とするコホート研究である「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」は、平成9年より開始された⁸⁾。NILS-LSAは日本人の老化および老年病に関する詳細な縦断的データを収集し、日本人の老化像を明らかにするとともに、老化および老年病に関する危険因子を解明することを目的としている。対象者は長寿医療研究センター周辺の、観察開始時年齢が40～79歳までの地域住民であり、地方自治体の協力を得て、住民台帳から年齢・性別に層化した無作為

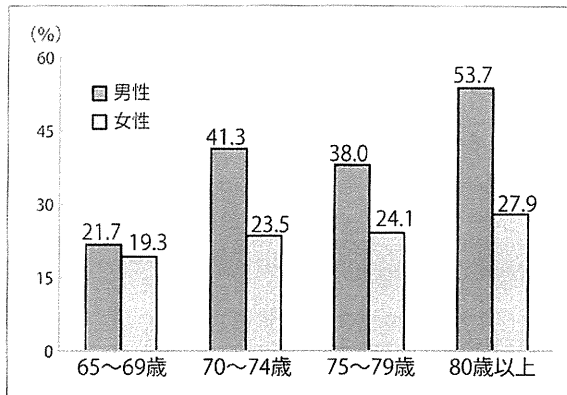


図2 性・年代別にみた筋量サルコペニアの有病率

DXA法により算出した四肢筋量の若年成人平均値の-2SDを基準としてサルコペニアの判定を行った。女性では年代による増減傾向は認められなかったが、男性では年代上昇で割合が有意に上昇していた(Cochran-Mantel-Haenszel 検定で p trend < 0.0001)

抽出によって選定された。選定された者を説明会に招き、調査の目的や方法などを十分に説明し、インフォームド・コンセントを得たうえで調査は実施された。

NILS-LSAは同一人物を対象に、医学、運動生理学、身体組成、栄養学、遺伝子解析などの調査を2年ごとに繰り返し行う縦断調査であった。NILS-LSAにおけるサルコペニアの評価に関連する調査としては、二重エネルギーX線吸収法(Dual energy X-ray Absorptiometry: DXA)による全身の筋量測定、形態計測、筋力測定、転倒調査、ADL低下に関する調査などを実施してきた。また、日常の身体活動量調査や食事・栄養摂取量調査、さらには遺伝子多型調査についても実施されている。

本稿では、NILS-LSAの第5次調査に参加した65～88歳までの中高年者944名(男性472名、女性472名)を対象に、筋量、筋力、運動機能をそれぞれ指標とするサルコペニアの有病率についてデータ解析を行った。

2. 筋量サルコペニア

筋量はDXA (Hologic QDR4500)による評価を用いた。DXA法により算出される四肢の除骨・

除脂肪量を四肢筋量とみなし、四肢筋量(kg)を身長(m)の2乗で除した補正四肢筋量(appendicular skeletal muscle index: ASMI, kg/m^2)をサルコペニアの指標とした⁹⁾。サルコペニアの判定には、ADL低下のリスクと関連を示すASMIの若年成人(18～40歳)平均値マイナス2標準偏差の値に相当する、男性 $6.87 \text{ kg}/\text{m}^2$ 、女性 $5.46 \text{ kg}/\text{m}^2$ をカットオフ値とし¹⁰⁾、性年代別にサルコペニアの有無を判定した。

解析の結果、65歳以上の男性の36.9%が、女性の23.1%がそれぞれサルコペニアに分類された。70～85歳の日本人集団を対象に、NILS-LSAと同じくDXA法を用いてASMIを求め、サルコペニアの有病率(カットオフ値: 男性 $6.87 \text{ kg}/\text{m}^2$ 、女性 $5.46 \text{ kg}/\text{m}^2$)を検討した報告では、サルコペニア有病率は男性が56.7%、女性が33.6%とされており¹⁰⁾、NILS-LSAの解析の結果はおおむね一致する。NILS-LSAの解析の結果をもとに、総務省統計局発表の5歳階級別人口推計(平成23年6月時点)¹¹⁾を用いて、全国サルコペニア有病者数推計を行ったところ、65歳以上のサルコペニア有病者数は男性462万人、女性390万2千人となり、合計850万人を超えると算出された。

また、年代上昇の影響を検討したところ、女性では年代上昇の影響は認められなかったが、男性では年代上昇に伴ってサルコペニアの有病率は上昇する傾向を示し(Cochran-Mantel-Haenszel 検定; p trend < 0.0001)、80歳以上の男性におけるサルコペニア有病率は53.7%にのぼった(図2)。診断基準や評価手法にもよるが、これらは筋量をサルコペニアの指標とする場合、加齢によるサルコペニアの進行に性差があることを示唆する結果といえる。一般的に筋量は、女性と比較して男性で多いことから、筋量の減少は男性で顕在化しやすい。さらに男性では、生理活性を有する遊離テストステロンの分泌量は加齢に伴い減少する。テストステロン

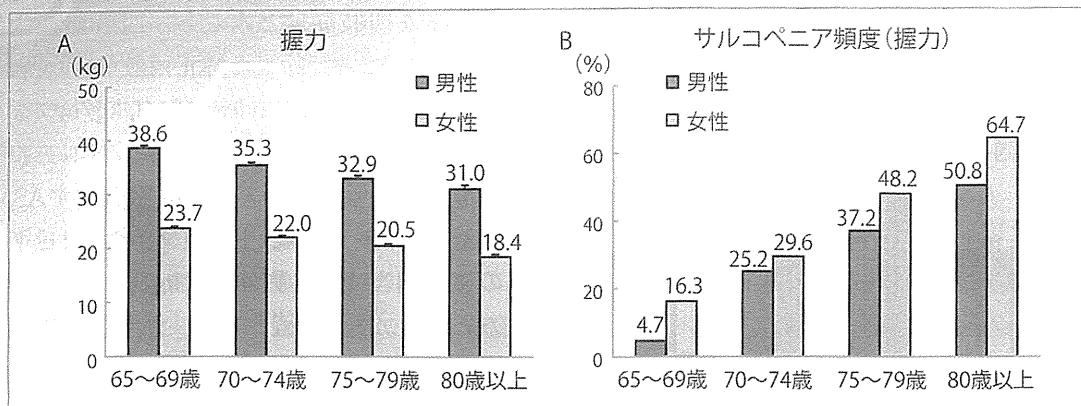


図3 性・年代別にみた握力とサルコペニアの有病率

握力の年代別平均値および標準誤差を示す(A)。握力は、男女ともに年代上昇による減少を認めた(p trend < 0.0001)。また握力を男性31 kg、女性20 kgをそれぞれサルコペニアのカットオフとし、その有病率を性年代別に求めた(B)。男女とも年代上昇で割合が有意に上昇していた(Cochran-Mantel-Haenszel 検定で p trend < 0.0001)。

は、筋タンパク合成の促進や筋タンパク分解の抑制、筋の増殖や再生に関与する骨格筋組織特異的幹細胞である筋サテライト細胞の増殖を調整することなどが知られており、遊離テストステロンの加齢による低下は男性において筋量の減少を加速させる。

3. 筋力サルコペニア

筋力の評価は握力を指標とした。握力は下肢筋力の測定と比較して簡便に測定が可能であり、全身の筋量や筋力の指標となる。NILS-LSAにおける握力の測定は、スمدレー式握力計(竹井機器工業TK.K.5101)を用いて行い、利き手握力の値を用いてサルコペニアの判定を行った。サルコペニア判定における握力のカットオフ値として、ADLの低下と関連を示す男性31 kg、女性20 kgに設定し¹²⁾、サルコペニアの有無について性年代別に判定を行った。

図3に各年代別の握力の値と、握力を指標としたサルコペニア有病率を示す。握力は男女いずれも年代上昇に伴って低下した(p trend < 0.0001)。サルコペニアの有病率は、65歳以上の男性では26.3%、女性では36.2%となり、5歳階級別人口推計をもとにした全国サルコペニア有病者数の推計値は¹¹⁾、男性329万3千人、女性

612万4千人となった。また、年代上昇に伴う握力の低下により、サルコペニア有病率も上昇を示した(Cochran-Mantel-Haenszel 検定; p trend < 0.0001)。特に70歳以降ではサルコペニアの有病率は上昇し、80歳以上では男性の約50.8%、女性の約64.7%がサルコペニアと判定されるなど、多くの人で筋力が低下した状態にあることがうかがえる結果であった。

4. 運動機能サルコペニア

運動機能は歩行速度を指標としてサルコペニアの判定を行った。歩行速度は筋力低下の影響を強く受け、加齢に伴い低下する。また、歩行速度の低下は転倒とも関連するなど、歩行速度の測定はサルコペニアの評価において重要である。本稿では、欧州のサルコペニア診断のガイドラインにおいても用いられている普段通りの歩き方による、普通歩行速度をサルコペニアの指標とした。NILS-LSAにおける普通歩行速度の測定は、10mの歩行路を設定し、光電センサーと足圧マットからなる歩行測定器(ヤガミYW-3)を用いて行った。サルコペニア判定における普通歩行速度のカットオフ値は、男女ともにADLの低下と関連を示す1 m/sec未満に設定し¹³⁾、サルコペニアの有無について性年代別に

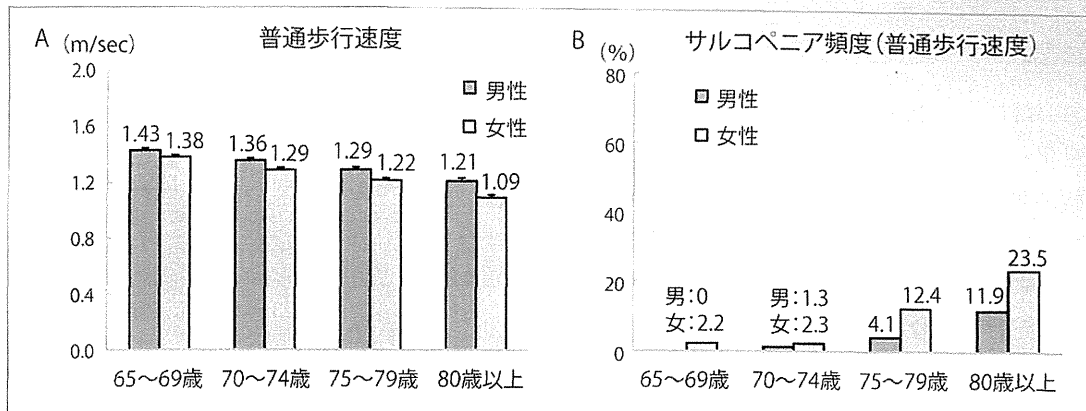


図4 性・年代別にみた歩行速度とサルコペニアの有病率

普通歩行速度の年代別平均値および標準誤差を示す(A)。普通歩行速度は、男女ともに年代上昇による減少を認めたと(p trend < 0.0001)。また普通歩行速度1 m/sec (男女とも)をサルコペニアのカットオフとし、その有病率を性年代別に求めた(B)。男女とも年代上昇で割合が有意に上昇していた(Cochran-Mantel-Haenszel 検定で p trend < 0.0001)。

判定を行った。

図4に年代別の普通歩行速度の値と、普通歩行速度を指標とするサルコペニアの有病率を示す。普通歩行速度は、握力と同様に男女いずれも年代上昇に伴って低下した(p trend < 0.0001)。サルコペニアの有病率は、65歳以上の男性では3.2%、女性では8.3%となり、5歳階級別人口推計をもとにした全国サルコペニア有病者数の推計値は¹¹⁾、男性39万9千人、女性139万6千人となった。また、歩行速度の年代上昇に伴う低下により、サルコペニア有病率も上昇を示している(Cochran-Mantel-Haenszel 検定; p trend < 0.0001)。普通歩行速度を指標とするサルコペニアの有病率は、握力を指標とした場合ほど高くはなく、70代前半まで比較的よく保たれているといえる。しかしながら75歳以降その有病率は上昇し、80歳以上では男性の11.9%、女性の23.5%がサルコペニアと判定された。1 m/secは横断歩道の横断に必要な速度であり、75歳以上の後期高齢者では、外出時などにおいて日常生活に支障が生じていることが推察される。

5. 虚弱とサルコペニアにみられる性差

女性は男性と比較して、虚弱や二次予防事業の対象者として判定される者が多い¹⁴⁾。また

NILS-LSAの解析では、握力および歩行速度を指標とするサルコペニアの有病率は、男性と比較して女性で高い結果となった。一般的に、女性の筋力は男性と比較して低いため、加齢に伴う筋力低下の影響を強く受けることになる。虚弱や二次予防事業の対象者判定や、握力、普通歩行速度を指標とするサルコペニア有病率にみられる性差は、このことを反映した結果と思われる。日本では平均寿命は女性の方が男性よりも7歳近く長い、虚弱女性の死亡率は同じ虚弱男性よりも高いという報告もあり¹⁴⁾、女性を対象とした虚弱やサルコペニアの予防や改善の取り組みは、より重要といえるかもしれない。

また興味深いのは、ASMIは男性では年間約0.3%低下するが、女性ではASMIの低下はほとんどない。一方、男女ともに握力は年間約0.8%、普通歩行速度は年間約0.5%ずつ低下する。これらは、女性では筋の量的変化よりも、脂肪変性や運動神経の減退、速筋線維の萎縮など、筋の質的变化の影響の方が大きいことを示唆している。女性を対象にサルコペニアの治療および介入を行う際は、筋量のみで評価するのではなく、筋力または運動機能の評価を組み合わせる必要があると思われる。

おわりに

虚弱は低栄養状態，サルコペニア，精神状態の悪化を含む概念であったが¹⁾，近年では，認知機能低下や社会的支援の不足，多剤併用などを含めた多次元的な概念として考えられている¹⁵⁾。またサルコペニアも同様に，筋量や筋力の低下だけではなく，ADLの低下をその概念に含め，加齢以外にも疾病や不活動，低栄養などさまざまなリスク因子が同定されるなど²⁾，エビデンスの集積とともにパラダイムシフトが進んでいる。虚弱とサルコペニアの予防と改善に際しては，栄養状態や運動機能に関する検査，また生理・生化学的検査や身体活動量やADLに関する調査などを含めた包括的な評価と，多面的なアプローチが必要といえる。

高齢化が急速に進む日本の社会において，高齢者の健康維持・増進は極めて重要な課題である。虚弱やサルコペニアは高齢者におけるADLやQOLの低下要因であり，寝たきりや廃用症候群の原因ともなることから，虚弱やサルコペニアの予防と改善は，高齢者の健康長寿を考える場合には不可欠といえる。そのためのエビデンスを集積する研究として，疾患そのものだけでなく，栄養，運動などの生活習慣から遺伝的素因までを含めた学際的な長期縦断疫学研究の進展が望まれる。

文 献

- 1) Fried LP, Tangen CM, Walston J et al : Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56 : M146-156, 2001
- 2) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al : Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39 : 412-423, 2010
- 3) 介護予防マニュアル改訂委員会：介護予防マニュアル改訂版. 2012; 厚生労働省ホームページ：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2009/05/tp0501-1.html>
- 4) 厚生労働省老健局老人保健課：平成 22 年度 介護予防事業（地域支援事業）の実施状況に関する調査結果. 2012; 厚生労働省ホームページ：www.mhlw.go.jp/topics/2012/02/tp0222-1.html
- 5) 下方浩史：介護予防の効果検証のための研究：長期コホート研究によるリスク評価と介入研究による検証. 厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）平成 23 年度研究報告書. 2012
- 6) 根本みゆき，藪下典子，清野 論，他：虚弱高齢者の身体機能の把握および基本チェックリストの有効性. *体力科学* 60 : 413-422, 2011
- 7) 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
- 8) Shimokata H, Ando F, Niino N : A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 10 : S1-9, 2000
- 9) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D et al : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147 : 755-763, 1998
- 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
- 11) 総務省統計局：人口推計，平成 22 年国勢調査結果確定人口に基づく改定数値. <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/index.htm>
- 12) 清野 論，金 美芝，藪下典子，他：地域在住高齢者の握力による移動能力制限の識別. *体力科学* 60 : 259-268, 2011
- 13) 下方浩史，安藤富士子：日常生活機能と骨格筋量，筋力との関連. *日本老年医学会雑誌* 49 : 195-198, 2012
- 14) Puts MT, Lips P, Deeg DJ : Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases. *J Am Geriatr Soc* 53 : 40-47, 2005
- 15) Pilotto A, Rengo F, Marchionni N et al : FIRI-SIGG Study Group. Comparing the prognostic accuracy for all-cause mortality of frailty instruments: a multicentre 1-year follow-up in hospitalized older patients. *PLoS One* 7 : e29090, 2012

骨格筋幹細胞—最新基礎知見を踏まえて

Muscle satellite cells: Possible role in sarcopenia

橋本 有弘*

Hashimoto Naohiro

抄録 ▶ 加齢依存的筋量減少症(サルコペニア)の発症機序については、まだ不明の点が多く、科学的証拠に基づいた予防法・治療法の開発は、今後の大きな課題である。最近、サルコペニアの発症に骨格筋に存在する組織幹細胞「筋サテライト細胞」が関与している可能性が議論され、サルコペニアにおける筋幹細胞の役割が注目されている。最新の知見を踏まえて、サルコペニアにおける筋サテライト細胞の役割について解説する。

Key Words

筋サテライト細胞, 筋再生, サルコペニア, 筋線維

*国立長寿医療研究センター再生再建医学研究部

はじめに

加齢に伴って骨格筋量が減少する傾向は、広く知られており、それ自体は必ずしも疾患とはいえない。しかし、筋量の減少が著しい場合には、運動機能の低下が著しく、日常的な生活や活動を行うことが困難になる。日常生活に支障をもたらすほどの筋量減少は、「サルコペニア(sarcopenia, 筋肉減少症)」と呼ばれ、加齢に伴って発症する疾患として定義されるに至った¹⁾。著しい筋量の減少は、高齢者の「生活の質(QOL)」を規定する要因であり、かつ高齢者の転倒事故の主な原因のひとつであると考えられている²⁾。しかし、サルコペニアの発症機序については、まだ不明の点が多く、科学的証拠(scientific evidence)に基づいた予防法・治療法の開発は、今後の大きな課題である。最近、サルコペニアの発症に骨格筋に存在する組織幹細胞「筋サテライト細胞」が関与している可能性が議論され、サルコペニアにおける筋幹細胞の役

割が注目されている。

骨格筋(横紋筋)は、成人においても高い再生能力を保持していることが知られている。近年、従来再生しないと考えられてきた心筋組織においても再生が報告されているが、実験的に証明された横紋筋の再生能力は、飛び抜けて高い。マウスやラットの骨格筋に物理的傷害あるいは化学的傷害を与えた場合、おおむね2~3週間後には再生筋線維が形成され、4~8週間後にはほぼ完全に組織修復が終了する。このような骨格筋の再生能力は、トレーニングやリハビリテーションによる筋力増進の機序と密接に関わっていると考えられている。

本稿では、運動機能の低下に直接関係する骨格筋の筋サテライト細胞について議論するが、その内容は骨格に結合していない横紋筋についてもあてはまると考えて差し支えない。

骨格筋の構造と筋サテライト細胞の特性

骨格筋の機能を担っている最終分化細胞は、

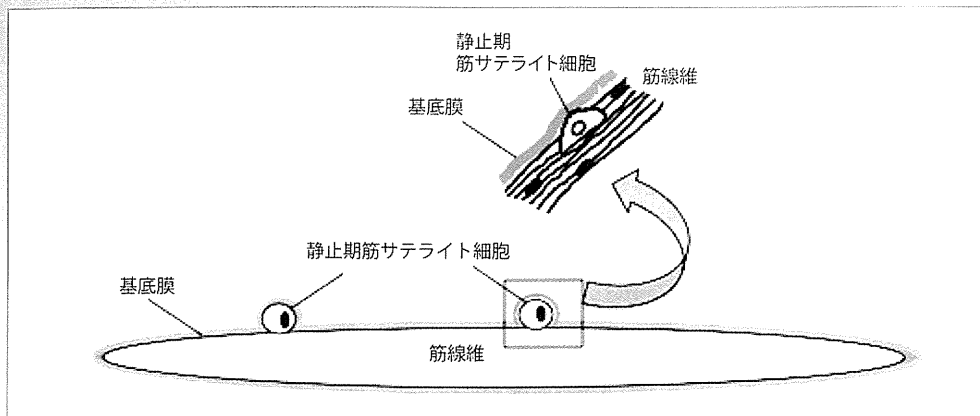


図1 筋線維とサテライト細胞

筋線維と筋サテライト細胞は、基底膜によって包み込まれており、非筋細胞と区画化されている。

「筋線維(myofiber)」と呼ばれる巨大な多核細胞である。筋線維は、未分化な筋細胞(筋芽細胞, 筋前駆細胞)が細胞融合することによって形成される。骨格筋組織は、この筋線維が束状に詰め込まれた袋にたとえることができ、その両端は腱によって骨につながれている。病理学的解析によって、筋線維の細胞膜上には単核の細胞が接着していることが知られていた。これが骨格筋組織の特異的な幹細胞、「筋サテライト細胞」である。筋サテライト細胞は、M-cadherinなどの接着分子を介して筋線維と接着している。また、筋線維と筋サテライト細胞は基底膜によって包み込まれており、線維芽細胞や血球系細胞などの非筋細胞とは空間的に明確に区画化されている(図1)。すなわち、筋サテライト細胞は基底膜と筋線維の細胞膜に挟まれて存在しており、この場所は幹細胞の維持に必要な条件を満たす特殊な場所「ニッシュ (niche)」であると考えられ、「satellite cell position」とも呼ばれている。筋組織に含まれる筋サテライト細胞数は、極めて少なく、高々全核数の1~5%あるいはそれ以下である。

筋サテライト細胞を識別することのできるさまざまなマーカー・タンパク質が発見され、動態解析に用いられている。なかでもペアード・

ホメオボックス転写因子Pax7は、最も広く用いられている。しかし、いずれのマーカーに関してもすべての筋サテライト細胞が発現しているわけではないという批判的報告がある。また、筋サテライト細胞特異的な表面抗原として、マウスではVCAM、ヒトではNCAM (CD56)という接着分子が同定され、筋サテライト細胞の分離に用いられている。しかし、VCAMはヒト筋サテライト細胞、NCAMはマウス筋サテライト細胞のマーカーとはならない。マウス筋サテライト細胞に関する解析結果を、単純にヒト筋サテライト細胞に外挿することの危険性には留意しなければならない。

筋再生機序と筋サテライト細胞

成体筋組織中に存在する筋サテライト細胞は、休止期にあって分裂増殖しない、あるいは極めてゆっくり細胞周期を進行しているものと考えられている。骨格筋が重篤な傷害(実験的な筋傷害がこれにあたる)を受けた場合、損傷領域の筋サテライト細胞は、筋線維とともに死滅する。一方、同じ筋組織中に含まれる損傷を受けていない筋線維上の筋サテライト細胞は、筋損傷によって生じる未知の刺激によって活性化され、細胞分裂を開始する。筋サテライト細胞は、

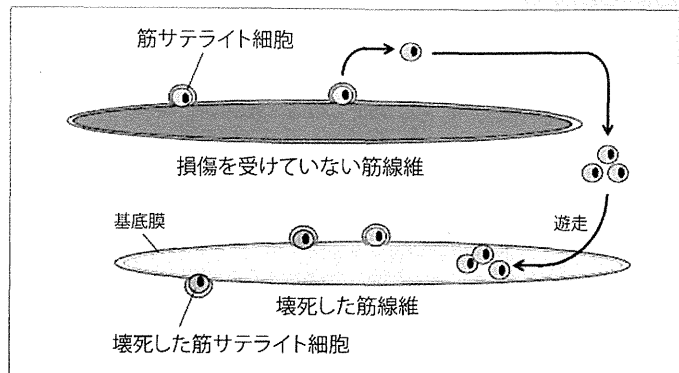


図2 筋再生における筋サテライト細胞の役割

骨格筋が損傷を受けると、筋サテライト細胞は活性化され、細胞分裂を繰り返しつつ、損傷箇所まで遊走し、筋線維を再生する。

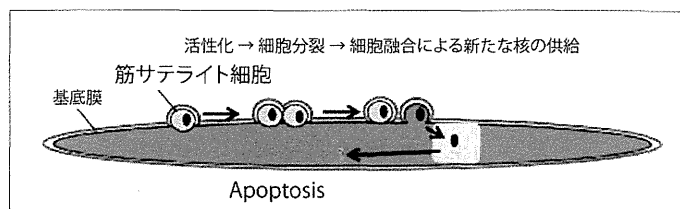


図3 筋線維核のターンオーバー・サイクル

筋サテライト細胞は、筋線維へ新たな核を供給し、筋線維の核数が減少し、筋萎縮に至ることがないように恒常性を担保している。

さらに分裂を繰り返しつつ、MyoD陽性の筋前駆細胞(筋芽細胞)となり、損傷箇所まで遊走する。筋芽細胞は、残存する基底膜を通り抜け、部分的に壊死した残存筋線維と融合して再生するか、あるいは他の筋芽細胞と融合して新たな筋線維をつくる(図2)。これまでに蓄積された病理学的、分子生物学的解析の結果は、再生筋線維のほとんどが筋サテライト細胞に由来するものであることを示している。

実験的筋再生の結果は、骨格筋および筋サテライト細胞の潜在的な筋再生能力を明瞭に示している。しかし、実験的に示された筋サテライト細胞の潜在的再生能力は、必ずしも生理的役割を反映しているとは限らない可能性がある。

筋サテライト細胞の生理的機能と筋線維の維持

私たちは、休止期にあると思われていた「sat-

ellite cell position」にあるラット筋サテライト細胞の約15%が細胞分裂周期を回っていることを示す知見を得ている(梅田, 橋本, 未発表)。すなわち、筋再生時に限らず、筋サテライト細胞は、常時、一定頻度で活性化されている。しかし、正常筋組織を組織学的に検索しても、筋サテライト細胞(あるいは筋前駆細胞)が分裂増殖して3個以上の細胞集団(クラスター)を形成している組織像は、ほとんどみられない。したがって、正常筋組織における筋サテライト細胞の細胞増殖は、1~2回の分裂で終わる単発的な現象であり、分裂によって生じた子孫細胞は、直ちに筋線維と融合してしまうものと推定される。それゆえ、私たちは、「筋サテライト細胞の本来の役割は、(筋組織の再生ではなく)恒常的に低頻度で細胞分裂することによって筋線維に新たな核を供給し、筋線維の機能を維持することにあ

る」という仮説を提唱してきた(図3)。

筋線維は、数百以上の核を含む、巨大な多核細胞である。組織病理学的解析の結果から、筋線維は、「細胞」として置き換わることはないと考えられてきた。しかし、筋線維の個々の核には寿命があり、ラット骨格筋では1週間に1～2%の核がターンオーバーしていることが示唆されている³⁾。これは、上記の仮説を支持する。一方、最近、遺伝子改変マウスを用いて、細胞の運命を前向きにたどる「cell lineage tracing」という解析方法を用いて、実験的筋損傷後の再生筋線維の核は、筋サテライト細胞に由来する⁴⁾が、生理的な刺激を与えただけでは、成体マウスの筋サテライト細胞から筋線維に新たな核が供給されることはないことが示唆された。

筋線維核の増減は、現象としては報告されているが、その機構については明らかになっていない。何を原因として、どのような機序で筋線維核が増減するのか、新たな核はどのようにして供給されるのかなど、未解決の課題が残されている。

筋再生能力の加齢変化とサルコペニア

老化マウスあるいはラットの骨格筋に損傷を与えて実験的に再生を誘導した場合、筋組織は若い個体の場合と同様に、ほぼ完全に再構築される。しかし、筋再生過程を詳細に検討すると、老化個体では再生過程に明らかな遅延が認められる⁵⁾。

このような加齢に伴う筋再生能力の低下は、サルコペニアの発症と、どのように関わっているのでしょうか。サルコペニア筋においては、廃用性筋萎縮にみられるような筋線維細胞内の構造異常は少なく、筋線維の縮小(横断面積の縮小)および筋線維数の減少が認められる⁶⁾、といわれている。しかし、筋線維の壊死や損傷がサルコペニア発症の原因であることを示す知見は得られていない。すなわち、老化に伴う筋再生

能力の低下によって筋線維の壊死が誘導され、それを再生が補いきれなくなる結果、サルコペニアが発症するとは考え難い。

サルコペニアの発症をもたらす要因としては、生理的要因(生体からみた内的要因)、環境要因(外的要因)などがあり、サルコペニアの発症に至る経路は多様である。筋量減少をもたらす筋線維の加齢変化として、筋線維の萎縮(径の縮小)、筋線維核数の減少および筋線維数の減少が報告されている。このような筋線維の加齢変化に対して、筋サテライト細胞は、細胞融合を介して抑制的に働くものと考えられる。「筋再生能力の低下」は、「加齢による筋サテライト細胞-筋再生系の機能低下」を示唆しており、その結果、加齢に伴う筋量減少が加速化されるのではないかと考えられる。

筋サテライト細胞の加齢変化

加齢に伴う筋線維の変化として、筋線維核数の減少が報告されている^{7,8)}。筋線維における核数の減少は、筋タンパク質の総合成量の低下をもたらすため、筋線維の縮小および筋量減少に直結すると考えられる。筋線維における核数の減少は、筋サテライト細胞から筋線維への核の供給が滞ることを示唆している。老化によって筋線維核のターンオーバー機構が破綻すれば、筋線維は矮小化し、筋量減少を導く可能性がある。

加齢に伴う筋サテライト細胞数の変化については、従来、相反する結果が報告されてきた。しかし、遺伝子改変マウスや優れた表面抗原マーカーが導入された結果、老化マウスでは筋サテライト細胞が1/2～1/3に減少することが複数の研究者によって確認された。

数的減少以外に、筋サテライト細胞には、加齢に伴う何らかの機能低下が生じているのだろうか。従来、初代培養の結果から高齢者由来筋細胞の増殖能は、低下していると結論されてい

た。しかし、私たちは、培養条件を至適化し、高齢者の筋サテライト細胞の増殖・分化能には、加齢による低下が認められないことを確認した(橋本, 岡村ら, 未発表)。マウスでの解析では、筋サテライト細胞の中に増殖特性の異なる2群が存在し^{9,10)}, それらの比率は加齢に伴って変化するという。ヒトにおいても、高齢者の筋サテライト細胞の中に、増殖・分化能の低下した細胞が存在する可能性があり、今後の検討課題である。

筋サテライト細胞の数的・質的加齢変化以上に、加齢に伴う筋組織内の微小環境(内分泌因子など)の変化が、筋再生能力の低下に大きな影響を与えることが報告されている。老化ラット筋組織を若いラット骨格筋へ移植すると高い再生能力を示すこと¹¹⁾, 老化マウス由来サテライト細胞を若いマウスの筋組織へ移植すると若いマウス由来のサテライト細胞と同程度の筋再生能力を示すこと(上住-池本, 橋本, 未発表)から、微小環境の加齢変化は、筋サテライト細胞の増殖・分化に対して抑制的に作用する可能性が高い。

マウスにおいては、加齢に伴う内分泌因子の低下が、筋サテライト細胞のNotchシグナル系の低下をもたらし、筋再生を抑制する、といわれている^{12,13)}。動物実験の結果は、『加齢に伴う筋組織内微小環境の変化が原因となって引き起こされる筋サテライト細胞の増殖・分化抑制』が、筋再生能力の低下の主な原因であり、加齢に伴う筋サテライト細胞の数的減少と質的变化は、筋再生能力の低下を加速化する可能性を示している。しかし、これらの結果をヒト骨格筋の加齢変化に外挿することが妥当であるか否かについては、今後の検討を待たねばならない。

動物モデルとヒト・サルコペニア

サルコペニアの発症機序を解明し、科学的証拠に基づいた予防法・治療法を開発するうえ

で、動物モデルは必須である。しかし、現時点では、サルコペニアの適切な動物モデルは確立されていない。老化マウスやラットにみられる筋量減少は、わずかであり、組織病理学的変化も極めて軽微である。一方、筋力が低下した高齢者の筋組織を解析すると、極めて著しい筋線維数の減少と脂肪化が認められる。また、マイクロアレイ解析の結果は、ヒト骨格筋とマウス骨格筋では、老化に伴って変化する遺伝子群にかなり大きな違いがあることを示している^{14,15)}。これらのことから、そもそも、60~70歳のヒトで発症する筋量減少という慢性的な加齢変化が、寿命が2~3年しかないマウスやラットでも再現されるだろうという前提自体に無理があるのではないかとも考えられる。まず、ヒト・サルコペニア筋の詳細な解析を行い、その結果を基盤として、「筋量減少」そのものではなく、サルコペニア発症に至る素過程を反映した現象(例えば、あるホルモンに対する応答変化など)に着目して動物モデルを構築することが、遠回りに見えて実は近道なのかもしれない。

文 献

- 1) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al : Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 39 : 412-423, 2010
- 2) 鈴木隆雄 : 高齢者に特有な症候—転倒骨折. 老年医学テキスト, 日本老年医学会編, メディカルビュー社, 東京, 2003, pp73-75
- 3) Schmalbruch H, Lewis DM : Dynamics of nuclei of muscle fibers and connective tissue cells in normal and denervated rat muscles. *Muscle Nerve* 23 : 617-626, 2000
- 4) Lepper C, Partridge TA, Fan CM : An absolute requirement for Pax7-positive satellite cells in acute injury-induced skeletal muscle regeneration. *Development* 138 : 3639-3646, 2011
- 5) Musarò A, McCullagh K, Paul A et al : Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet* 27 : 195-200, 2001
- 6) 壺中征哉 : 筋病理学からみた萎縮筋の構造. *医学のあゆみ* 193 : 625-626, 2000

- 7) Leeuwenburgh C : Role of apoptosis in sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58 : 999–1001, 2003
- 8) Brack AS, Bildsoe H, Hughes SM : Evidence that satellite cell decrement contributes to preferential decline in nuclear number from large fibres during murine age-related muscle atrophy. *J Cell Sci* 118 (Pt 20) : 4813–4821, 2005
- 9) Ono Y, Masuda S, Nam HS et al : Slow-dividing satellite cells retain long-term self-renewal ability in adult muscle. *J Cell Sci* 125 (Pt 5) : 1309–1317, 2012
- 10) Chakkalakal JV, Jones KM, Basson MA et al : The aged niche disrupts muscle stem cell quiescence. *Nature* 490 : 355–360, 2012
- 11) Carlson BM, Faulkner JA : Muscle transplantation between young and old rats: age of host determines recovery. *Am J Physiol* 256 : C1262–1266, 1989
- 12) Conboy IM, Conboy MJ, Smythe GM et al : Notch-mediated restoration of regenerative potential to aged muscle. *Science* 302 : 1575–1577, 2003
- 13) Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ et al : Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 433 : 760–764, 2005.
- 14) Giresi PG, Stevenson EJ, Theilhaber J et al : Identification of a molecular signature of sarcopenia. *Physiol Genomics* 21 : 253–263, 2005
- 15) Lee CK, Klopp RG, Weindruch R et al : Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science* 285 : 1390–1393, 1999

* * *

ORIGINAL ARTICLE: EPIDEMIOLOGY,
CLINICAL PRACTICE AND HEALTH

Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients

Taro Kojima,¹ Masahiro Akishita,¹ Tetsuro Nakamura,² Kazushi Nomura,¹ Sumito Ogawa,¹ Katsuya Iijima,¹ Masato Eto¹ and Yasuyoshi Ouchi¹¹Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, and ²Research Institute of Aging Science, Tokyo, Japan

Objective: To investigate the predictors of falls, such as comorbidity and medication, in geriatric outpatients in a longitudinal observational study.

Methods: A total of 172 outpatients (45 men and 126 women, mean age 76.9 ± 7.0 years) were evaluated. Physical examination, clinical history and medication profile were obtained from each patient at baseline. These patients were followed for up to 2 years and falls were self-reported to their physicians. The factors associated with falls were analyzed statistically.

Results: A total of 32 patients experienced falls within 2 years. On univariate analysis, older age, osteoporosis, number of comorbid conditions and number of drugs were significantly associated with falls within 2 years. On multiple logistic regression analysis, the number of drugs was associated with falls, independent of age, sex, number of comorbid conditions and other factors that were significantly associated in univariate analysis. A receiver–operator curve evaluating the optimal cut-off value for the number of drugs showed that taking five or more drugs was a significant risk.

Conclusion: In geriatric outpatients, polypharmacy is associated with falls. Intervention studies are needed to clarify the causal relationship between polypharmacy, comorbidity and falls. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 425–430.

Keywords: bone/musculo-skeletal, elderly, falls, geriatric medicine, internal medicine, polypharmacy.

Introduction

Previous studies have assessed the risk factors for falls in community-dwelling elderly,^{1–3} but not in geriatric outpatients, and history of falls, physical ability and living environment were found to be predictors of falls. Outpatients have different characteristics from community-dwelling elderly, and previous studies have not assessed whether medical comorbidity and therapeutic drugs

might be risk factors for falls. Falls in patients on medication are complicated, because some drugs, such as aspirin, can cause serious bleeding when they have injurious falls, and others, such as antihypertensive⁴ and hypoglycemic^{5,6} agents, can cause falls.

Previously, we reported that polypharmacy was associated with the tendency for falls using four indices of fall tendency in a cross-sectional setting in geriatric outpatients,⁷ though that study did not evaluate fall occurrences, and also not in a longitudinal manner. Therefore, we aimed at investigating whether polypharmacy was predictive of fall occurrences in a prospective fashion. For this purpose, we followed geriatric outpatients for up to 2 years, and assessed whether polypharmacy is a risk for fall occurrence, together with other risks.

Accepted for publication 19 October 2011.

Correspondence: Dr Masahiro Akishita MD PhD, Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. Email: akishita-tky@umin.ac.jp