

あり、今後エビデンスの蓄積とともに、考え直す時期にきているかもしれない。

2. アミノ酸とサルコペニア

必須アミノ酸

正常な筋肉タンパク代謝のためにはアミノ酸の筋肉への供給が不可欠である。アミノ酸は体内で合成できるか、できないかにより非必須アミノ酸と必須アミノ酸に分けるが、筋肉のタンパク同化作用はおもに必須アミノ酸によることが知られる。筋肉を構成しているアミノ酸のうち30~40%が必須アミノ酸であるともいわれている。必須アミノ酸がなぜ筋肉においてタンパク同化として機能するかはなお十分解明されていないが、必須アミノ酸の供給は単にタンパク質合成の原料として使用されるだけでなく筋肉細胞に直接働いてタンパク質合成を刺激している可能性がある。

分枝鎖アミノ酸
ロイシン

必須アミノ酸のなかでも分枝鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン、バリン）、さらにはそのなかでもロイシンがタンパク合成刺激が強いことが知られる⁷⁾。分枝鎖アミノ酸はそれ以外に筋肉エネルギー源となる唯一のアミノ酸でもある。必須アミノ酸であるロイシンによる介入の多くは体タンパク合成の増加や除脂肪体重の増加に成功している。ロイシンは70-kDa ribosomal protein S6 kinase (p70S6K) や eukaryotic initiation factor 4E binding protein-1 (4E-BP1) を含む the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway を介してタンパク同化作用を示すことが知られる（図1）。mTORの活性化経路として最近 Rag (a small subfamily of GTPases), MAP4K3 (a germinal center kinase-related kinase), 並びに Vps34 [a phosphatidylinositol 3 (PI3) kinase] などの経路が報告されている⁸⁾。

mTORの活性化
経路

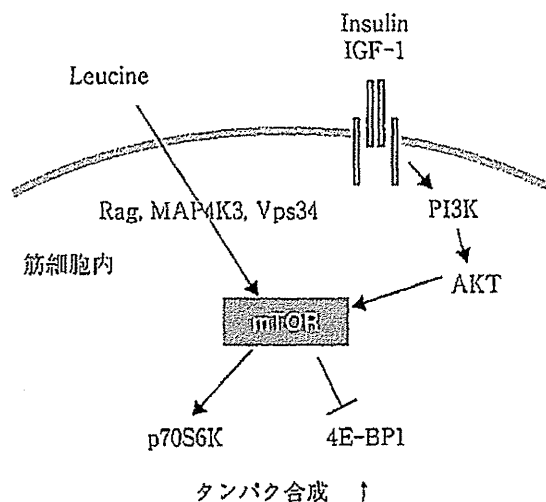


図1 ロイシンの筋肉内でのタンパク同化機構

ロイシンのタンパク同化作用と年齢

一方、高齢者では若年者と比較しロイシンのタンパク同化作用が低下しているとの報告がある。その機構としては高齢者での骨格筋では若年者と比較し mTOR 並びにその下流の S6K の経路が低下しているといわれている。しかし、十分量のロイシンに対してはタンパク同化作用は健在で筋肉タンパク質の合成に傾く。このことは高齢者の骨格筋ではロイシンが低用量だとそのタンパク質同化の刺激が弱くタンパク合成に働かない可能性がある。しかし、十分量のロイシンが加えられれば若年者と同様にタンパク合成が増加することを意味する。

3. β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) とサルコペニア

HMB

ロイシンはおもに肝臓外で可逆的アミノ基転換反応により α -ketoisocaproate (KIC) に変換される (図 2)⁹⁾。KIC は肝臓内の KIC deoxygenase によりその 5% 程度が HMB に転換される。その他 95% はミトコンドリアの dehydrogenase enzyme により isovaleryl-coenzyme A (CoA) に転換される。HMB は β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) に転換され、最終的にはコレステロール合成につながる。

近年、ロイシンの上記作用の少なくとも一部は、その代謝産物である、HMB が担っている可能性が示唆されている。実際、高齢者を対象に HMB 単独またはアルギニン、リジンとのコンビネーションによる介入試験がいくつか実施されているが、歩行速度などの身体機能の向上、筋力の増強効果が報告されている^{10), 11)}。そのメカニズムは十分解明されていないわけではないが、ロイシ

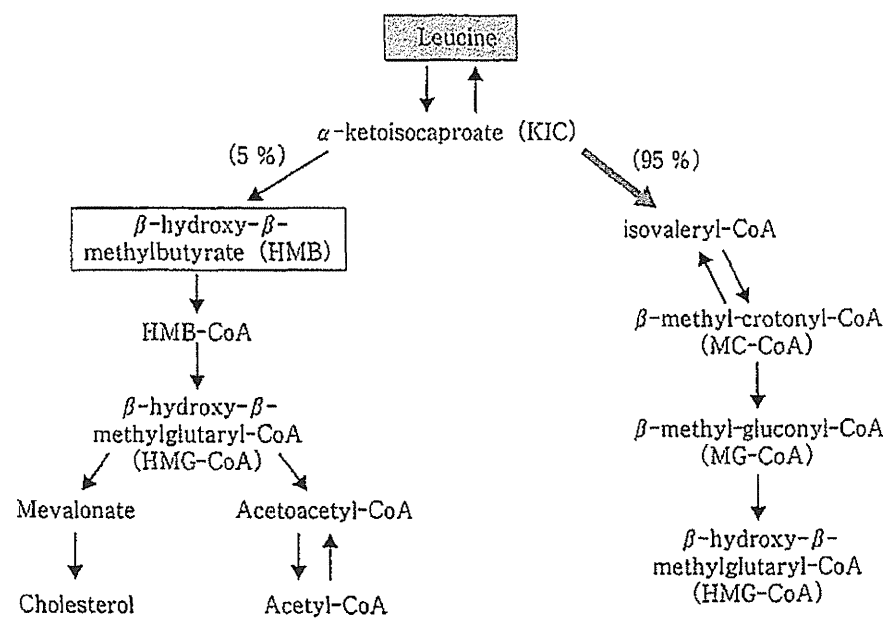


図 2 β -hydroxy- β -methylbutyrate の代謝経路

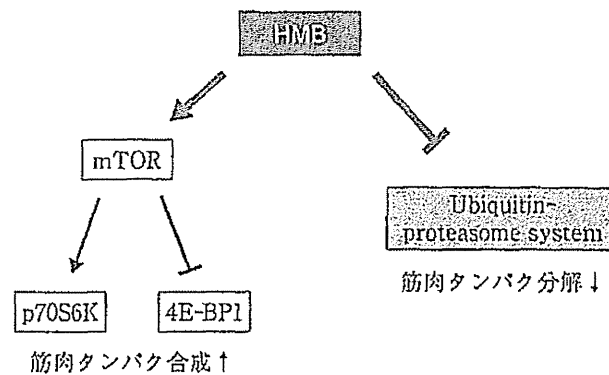


図3 β -hydroxy- β -methylbutyrate の筋タンパク増加機構

と同様 mTOR 経路の活性化を介して筋肉タンパクの合成の促進のみならず, ubiquitin-proteasome を介する分解亢進が抑制されることが関わっているとされている (図3)⁹⁾.

II. 運動と栄養

レジスタンス運動

運動, とくにレジスタンス運動のサルコペニアに対する効果がいくつか報告されている. しかし, 空腹時での運動では筋肉でのタンパク合成は誘導されるが, 同時に分解も促進されることが報告されており, 十分なタンパク質の供給がレジスタンス運動にも必要である¹²⁾. 上でも述べたが, 報告によると, 高齢者で運動とともに 1.6 g/kg/day のタンパク質摂取で筋肉量の増大を認め, 最低限 1.0 g/kg/day のタンパク質摂取が必要とされている^{3), 5)}.

III. ビタミン D

ビタミン D とサルコペニア

高齢者ではビタミン D 欠乏に陥りやすい. ビタミン D 血中濃度とサルコペニアとの関連は横断的のみならず縦断的研究でも報告されている. たとえば 65 歳以上の高齢者で 25-hydroxyvitamin D の値と 3 年後のサルコペニアの存在との関係を検討すると, ビタミン D が低値であるとサルコペニアのリスクが増加する¹³⁾. ビタミン D は 1,25(OH)D 核内受容体を介してカルシウム・リン輸送, リン脂質代謝, 筋細胞の増殖・分化に影響を与えることが知られている. 一方, ビタミン D による筋力の増強, 転倒予防に関する介入試験の結果は一致していない¹⁴⁾. しかし, 最近のビタミン D 低値の高齢者を対象とした介入試験では筋力, 転倒に対して良好な効果が報告されている¹⁵⁾. 今後さらなるデータの蓄積が期待される.

おわりに

このように栄養とサルコペニアは密接に関連しているが、まだまだデータの蓄積は不十分であり、さらなる今後の研究が必要である。

文 献

- 1) 葛谷雅文：老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. 日老医誌 46 : 279-285, 2009
- 2) WHO/FAO/UNU : Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a joint WHO/FAO/UNU expert consultation. World Health Organization Technical Report Series 935. 2007
- 3) Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al : Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. N Engl J Med 330 : 1769-1775, 1994
- 4) Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, et al : Health ABC Study : Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults : the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. Am J Clin Nutr 87 : 150-155, 2008
- 5) Campbell WW : Synergistic use of higher-protein diets or nutritional supplements with resistance training to counter sarcopenia. Nutr Rev 65 : 416-422, 2007
- 6) 「日本人の食事摂取基準」策定検討会：日本人の食事摂取基準 (2010 年度版). 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書. 厚生労働省, 2009
- 7) Stipanuk MH : Leucine and protein synthesis : mTOR and beyond. Nutr Rev 65 : 122-129, 2007
- 8) Leenders M, van Loon LJ : Leucine as a pharmacological nutrient to prevent and treat sarcopenia and type 2 diabetes. Nutr Rev 69 : 675-689, 2011
- 9) Zanchi NE, Gerlinger-Romero F, Guimarães-Ferreira L, et al : HMB supplementation : clinical and athletic performance-related effects and mechanisms of action. Amino Acids 40 : 1015-1025, 2011
- 10) Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM : Body composition in 70-year-old adults responds to dietary beta-hydroxy-beta-methylbutyrate similarly to that of young adults. J Nutr 131 : 2049-2052, 2001
- 11) Baier S, Johannsen D, Abumrad N, et al : Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), L-arginine, and L-lysine. JPEN J Parenter Enteral Nutr 33 : 71-82, 2009
- 12) Biolo G, Tipton KD, Klein S, et al : An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. Am J Physiol 273 (1 Pt 1) : E122-E129, 1997
- 13) Visser M, Deeg DJ, Lips P : Longitudinal Aging Study Amsterdam : 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 88 : 5766-5772, 2003
- 14) Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, et al : Effect of vitamin D supplementation on muscle strength : a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 22 : 859-871, 2011
- 15) Zhu K, Austin N, Devine A, et al : A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. J Am Geriatr Soc 58 : 2063-2068, 2010

Summary

Nutrition and sarcopenia

Masafumi Kuzuya*

Prevention of sarcopenia (age-related losses in muscle mass and strength) is vital to protecting physical capability.

ities in old age and to enable patients to live independently. Although the exact mechanisms leading to sarcopenia remain unknown, existing evidence indicates the potential importance of diet which ensure sufficient intake of protein, amino acids, and vitamin D. Epidemiological studies suggest that insufficient intake of these nutrients are common in the elderly. Although much of this evidence is observational, the prevalence of low nutrient intake and poor economic status in older adults make this a concern for health care providers. Muscle mass and strength levels in later life are a reflection of both rates

of muscle loss and optimum levels attained in early life. Therefore, efforts to prevent sarcopenia must also be made in consideration of diet during the life of the patient, as well as and the potential effectiveness of early intervention. Optimising protein and nutrition intake, along with adequate lifelong exercise may be keys to preventing sarcopenia and providing physical ability in old age.

Key words : nutrition, protein, amino acid, vitamin D

* *Department of Community Healthcare & Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine*

ご案内

information

第10回「腎臓・透析医のための臨床研究デザイン塾」受講者募集要項

臨床研究を学びたい腎臓・透析医の皆さまへ

わが国の腎臓・透析医療分野において臨床家による質の高い臨床疫学研究、アウトカム研究、ヘルスサービス研究が多く発信されることを推進するため、これをキャリアとする若手研究者を育成することを目的とし、臨床研究を初歩から学べるセミナーを開催します。(6月開催「てらこ屋セミナー」も合わせてご覧ください。)

日程：2013年9月19日(木)～9月23日
(月・祝)5日間合宿形式

開催地：静岡県伊東市

定員：8名程度(申込多数の際は選考実施)

参加費：60,000円

対象：5日間全日程に参加可能で、弊機構所定の参加承諾書を提出できる方。

臨床経験満5年以上かつ40歳未満(2013年4月1日現在)で、腎臓・透析領域の診療と研究に従

事し、下記セミナーのいずれかに全日程ご参加いただいた方。

- ・2011年5月28～29日開催「第1回腎臓・透析・泌尿器領域のための臨床研究てらこ屋セミナー」
- ・2012年5月19～20日開催「第2回腎臓・透析医のための臨床研究てらこ屋セミナー」
- ・2013年6月15～16日開催「第3回腎臓・透析医のための臨床研究てらこ屋セミナー」

募集期間：2013年6月17日～7月15日

申込詳細：iHope ホームページ (<http://www.i-hope.jp/>)にてご案内いたします。

主催、問合せ：認定NPO法人健康医療評価研究機構 (iHope International) iHope イベント事務局
〒604-0847 京都市中京区烏丸通二条下ル秋野々町513 京都第一生命泉屋ビル7階

E-mail：pr@i-hope.jp FAX：075-211-4762

2

特集 高齢者における糖尿病診療—多様な病態に配慮した管理—

高齢者糖尿病における生活指導のあり方

梅垣宏行¹⁾，葛谷雅文²⁾

1) 名古屋大学大学院 医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学分野 講師

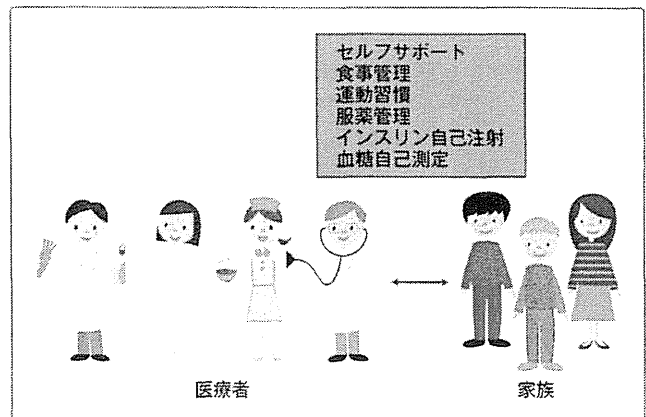
2) 名古屋大学大学院 医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学分野 教授

加齢による糖尿病の増加と高齢化の進行に伴って、高齢の糖尿病患者が増加している。糖尿病は内服薬による薬物療法のみでなく、食事療法・運動療法などの非薬物療法や血糖自己測定、インスリンの自己注射などのセルフケアが重要となる病態であり、総合的な生活指導によるセルフケアの援助が重要である。また、高齢になると糖尿病以外にも多くの疾患を持つ者や、すでに多剤を併用している者が多くなるため、できるだけ薬物治療に頼りすぎないようなセルフケアを指導する必要がある。

一方で、高齢になると、長年慣れ親しんできた生活習慣の変更を受け入れにくくなりがちになり、セルフケアの指導に困難を伴うこともまれではない。また、糖尿病は認知症のリスク因子でもあり、高齢の糖尿病患者では認知機能障害を合併することも多いため、指導の内容や指導法に考慮が必要となったり、家族の支援を求めたりしなければならないことも多い。医療者と家族が協力しあって、高齢者のセルフケアを支えていく必要がある(31)。

高齢者の生活指導における注意点

高齢者では、糖尿病患者に限らず、身体機能・認知機能・生活機能に個人差が大きいことが特徴である。また、家族背景・家族関係・経済状況などの個人を取り巻く状況にも個人差が非常に大きく、それぞれの事情に応じた個別の対応が求められる。こうした個人の状況を包括的に把握するためには、高齢者総合的機能評価 (comprehensive geriatric assessment ; CGA) が有用である。CGAは、高齢者を身体機能 (基本的日常生活機能 = basic activities of daily living ; BADL, 手段的日常生活機能 = instrumental activities of daily living ; IADL), 精神心理面 (認知機能, 抑うつ度), 社会的背



31 セルフケアの援助
医療者と家族が協力しあい、高齢者のセルフケアを支える必要がある。

景、などの面から包括的に評価して把握するものである(32)。代表的な評価尺度として、BADLの評価である Barthel index (33)¹⁾、IADLの評価である Lawton

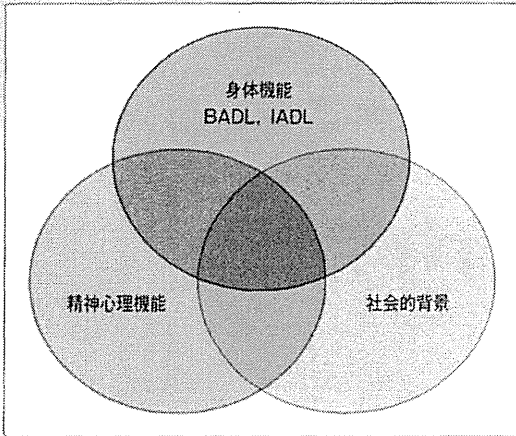


図2 CGAの概念

CGAとは、高齢者を身体機能・精神心理機能・社会的背景の面から総合的・包括的に評価し、理解するものである。

表3 BADLの評価(Barthel index) (文献1, 飯島訳)

機能	内容	スコア
食事	自立。必要に応じて自助具を使用して、食物を切ったり、調味料をかけたりできる	10
	食物を切ってもらふ必要があるなど、ある程度介助を要する	5
	上記以外	0
車いすとベッド間の移動*	移動のすべての段階が自立している(ブレーキやフットレストの操作を含む)	15
	移動の動作のいずれかの段階で、最小限の介助や、安全のための声かけ、監視を要する	10
	移動に多くの介助を要する	5
	上記以外	0
整容	手洗い、洗顔、髪梳き、歯磨き、ひげ剃りができる	5
	上記以外	0
用便動作	用便動作(便器への移動、衣服の始末、拭き取り、水洗操作)が介助なしにできる	10
	安定な姿勢保持や衣服の着脱、トイレトペーパーの使用などに介助を要する	5
	上記以外	0
入浴	すべての動作を他人の存在なしに遂行できる(浴槽使用でもシャワーでもよい)	5
	上記以外	0
平地歩行	少なくとも45 m、介助や監視なしに歩ける(補助具や杖の使用は可、車輪つき歩行器は不可)	15
	最小限の介助や監視下で少なくとも45 m歩ける	10
	歩行不可能だが、自力で車いすを駆動して少なくとも45 m進める	5
	上記以外	0
階段昇降	1階分の階段を介助や監視なしに安全に昇り降りできる(手すりや杖の使用は可)	10
	介助や監視を要する	5
	上記以外	0
更衣	すべての衣服(靴の紐結びやファスナーの上げ下ろしも含む)の着脱ができる(治療用の補装具の着脱も含む)	10
	介助を要するが、少なくとも半分以上は自分で、標準的な時間内にできる	5
	上記以外	0
排便コントロール	随意的に排便でき、失敗することはない。坐薬の使用や洗腸も自分でできる	10
	ときに失敗する。もしくは坐薬の使用や洗腸は介助を要する	5
	上記以外	0
排尿コントロール	随意的に排尿できる。必要場合は尿器も使える	10
	ときに失敗する。もしくは尿器の使用などに介助を要する	5
	上記以外	0

*車いすを使用していない場合には、ベッド脇に設置した肘かけいすとベッドとの間の移動が安全にできるかどうかを評価する。

表 32 IADLの評価(Lawton index) (文献3)

項目	項目	得点
A. 電話の使い方	1. 自由に電話をかけることができる。	1
	2. いくつかのよく知っている番号であればかけることができる。	1
	3. 電話で対応できるが電話をかけることはできない。	1
	4. まったく電話を使うことができない。	0
B. 買い物	1. ひとりで買い物ができる。	1
	2. 少額の買い物であればひとりでできる。	0
	3. だれかつきそっていれば買い物ができる。	0
	4. まったく買い物ができない。	0
C. 食事の支度 (男性の場合は「もしできれば」で、参考扱いとする)	1. 人数にあった支度をして必要十分な用意ができる。	1
	2. 材料が用意してあれば食事の支度ができる。	0
	3. 食事をつくることはできるが、人数にあった用意ができない。	0
	4. 他人に支度をしてもらう。	0
D. 家事 (男性の場合は「もしできれば」で、参考扱いとする)	1. 力仕事など以外はひとりで家事をすることができる。	1
	2. 食事のあとの食器を洗ったり布団を敷いたりするなどの簡単なことはできる。	1
	3. 簡単な家事はできるが、きちんとあるいは清潔に維持できない。	1
	4. 他人の助けがなければ家事をすることができない。	1
	5. まったく家事をすることができない。	0
E. 洗濯 (男性の場合は「もしできれば」で、参考扱いとする)	1. ひとりで洗濯できる。	1
	2. 靴下などの小さなものは洗濯できる。	1
	3. 他人に洗濯してもらう。	0
F. 移動・外出	1. 自動車を運転したり、電車・バスを利用して出かけたりすることができる。	1
	2. タクシーを自分で頼んで出かけられるが、電車やバスは利用できない。	1
	3. つきそいがあれば電車やバスを利用することができる。	1
	4. つきそわれてタクシーや自動車で出かけることができる。	1
	5. まったく出かけることができない。	0
G. 服薬の管理	1. きちんとできる。	1
	2. 前もって飲む薬が用意されていれば自分で服用できる。	0
	3. 自分ではまったく服用できない。	0
H. 金銭の管理	1. 自分でできる(家計費、家賃、請求書の支払、銀行での用事など)。	1
	2. 日常の買い物は管理できるが、大きな買い物や銀行へはつきそいが必要。	1
	3. 金銭を扱うことができない。	0
合計:		点

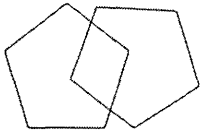
男性はA, B, F, G, Hを対象にして5点満点, 女性はA~Hすべてを対象にして8点満点とする。それぞれの項目(A~H)は0点が1点である。

index (表 32) ^{2, 3)}, 認知機能の評価である Mini-Mental State Examination (表 33) ⁴⁾, うつの評価尺度である Geriatric Depression Scale-15 (表 34) ⁵⁾ などが用いられる。これらによって、総合的かつ包括的に評価を行い、看護師、栄養士、介護士などの医療者間で情報を共有することが、有効な生活指導につながる。たとえば、荒木らの報告では、高齢糖尿病患者ではIADLに障害を持つ者がまれではなく、80歳以上になるとIADLに障害を持つ者が著しく増加することが報告されている(表 33) ⁶⁾。

食事指導

高齢者では、普段の食事の内容に個人差が大きく、低栄養と栄養過剰の両方の場合がありうる。したがって、まずは食事内容の把握が重要である。日本のコントロールの比較的不良な高齢糖尿病患者およそ1000名を対象とした臨床研究である Japanese Elderly Diabetes

【表 5】 認知機能の評価(MMSE) (文献4)

配点	質問内容	回答	得点	得点法
1. 5点	今年は何年ですか？ 今の季節は何ですか？ 今日は何曜日ですか？ 今日は何月何日ですか？	年 曜日 月 日		正答1点, 誤答0点
2. 5点	ここは何県ですか？ ここは何市ですか？ ここは何病院ですか？ ここは何階ですか？ ここは何地方ですか？	県 市 病院 階 地方		正答1点, 誤答0点
3. 3点	記憶力の検査をして良いか尋ねた後、1秒間に1つ程度の速さで互に関係のないものの名前を3個言う。その後被検者が3つとも言えるまで最高6回までくりかえさせる。			初回の復唱のみ得点(0～3点)
4. 5点	100から順に7を引くよう指示する。5つの引き算を終えたところで(93, 86, 79, 72, 65)止める。これができない場合は「フジノヤマ」を逆から言わせる。			正しい回答のみ得点。途中で「86～7」などの指示をしない
5. 3点	「先程くりかえして言って覚えていただいた3つのものの名前を思い出して言ってください」			正答ごとに1点
6. 2点	(腕時計を見せながら)これはなんですか？ (鉛筆を見せながら)これはなんですか？			正答ごとに1点
7. 1点	次の文章をくりかえして下さい。『みんなで力を合わせて綱を引きます。』			1回のみで評価、正答すれば1点
8. 3点	白紙を1枚出し、3段階の命令を与える。『この紙を右手に持って、それを半分に折り、床の上に置いて下さい』			各段階の指示が正しくできると1点
9. 1点	次の文章を読み、その指示に従って下さい。『目を閉じなさい。の文字を見せる』			文章を読み、両目を閉じたら1点
10. 1点	「なにか文章を書いて下さい」 例文を書き取らせるのではなく、自発的に書かれた文章でなくてはならない。			意味が通じる文章のみ得点を与える
11. 1点	次の図形を描いて下さい。 			10個の角があり、その2つが交差していれば可 線の震えは可
合計			／	30点

【表 6】 うつの評価(GDS-15) (文献5)

1. 毎日の生活に満足していますか	(はい・いいえ)
2. 毎日の活動力や周囲に対する興味が低下したと思いますか	(はい・いいえ)
3. 生活が空虚だと思いますか	(はい・いいえ)
4. 毎日が退屈だと思うことが多いですか	(はい・いいえ)
5. たいていは機嫌よく過ごすことが多いですか	(はい・いいえ)
6. 将来への漠然とした不安にかられることがありますか	(はい・いいえ)
7. 多くの場合は自分が幸福だと思いますか	(はい・いいえ)
8. 自分が無力だなと思うことが多いですか	(はい・いいえ)
9. 外出したりなにか新しいことをするよりも、家にいたいと思いますか	(はい・いいえ)
10. なによりもまず、物忘れが気になりますか	(はい・いいえ)
11. いま生きていることが素晴らしいと思いますか	(はい・いいえ)
12. 生きていても仕方がないという気持ちになることがありますか	(はい・いいえ)
13. 自分が活気にあふれていると思いますか	(はい・いいえ)
14. 希望がないと思うことがありますか	(はい・いいえ)
15. 周りの人が、あなたよりも幸せそうにみえますか	(はい・いいえ)
合計	
／ 15点	

1, 5, 7, 11, 13には「はい」に0点, 「いいえ」に1点を, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15には「はい」に1点, 「いいえ」に0点を配点し合計する。5点以上がうつ状態とされている。

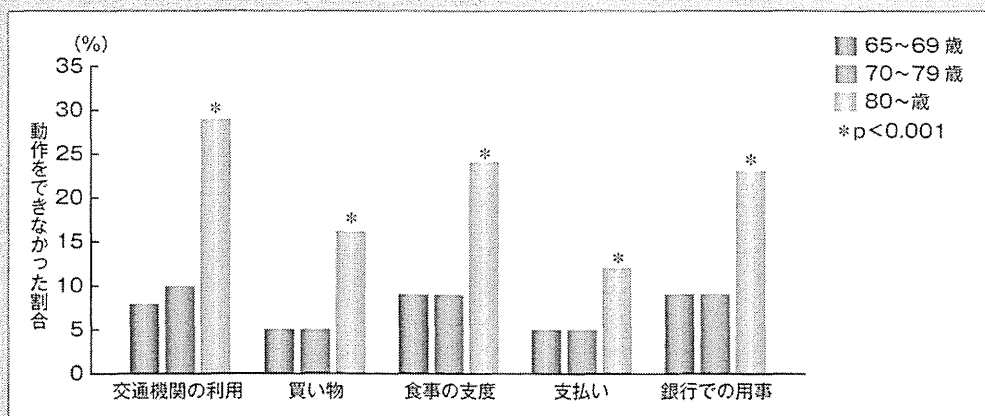


図6 高齢糖尿病患者のIADL (文献6)
80歳以上になるとIADLの障害が多くなる。

図7 簡易栄養指導 (文献8)

1. 毎日3食、主食、主菜、副菜のある食事
2. 主食は定量
3. 主菜(蛋白質、魚、肉、大豆製品、卵)は毎食1品~1品半くらい
4. 副菜(野菜)は生なら両手1杯(半分は緑黄色野菜)：1食に2皿
5. 油脂料理は1日2品以下で朝食か昼食で
6. 牛乳、ヨーグルトはコップ1杯、ヨーグルトは低糖、プレーンを
7. 果物の量を確認
 - 1日2個のもの(みかん、キウイフルーツ)
 - 1日1個のもの(バナナ、オレンジ)
 - 1日1/2個のもの(グレープフルーツ、りんご)
8. 菓子は多くても週1~2回程度、清涼飲料水はお茶に代える(はちみつ、みりん、飴に注意)
9. アルコールは1日2単位以内(ビールなら中瓶1本、日本酒1合、焼酎100cc)

高齢者にも理解しやすい栄養指導を心がける必要がある。

Intervention Study (J-EDIT) の登録時の調査では、全体の4.7%がBMI 18.5未満で、30.7%がBMI 25以上であった。日本人の高齢糖尿病患者は肥満者も多いが、「やせ」の者もまれではないことがわかる⁷⁾。また、J-EDITの食事調査では、日本人の高齢糖尿病患者の平均摂取カロリーは、男性で1802 ± 396 kcal、女性で1661 ± 337 kcalであった。標準偏差が大きいことから、摂取カロリーの個人差が大きいことがうかがえる。したがって、個人の食事摂取状況を正確に把握したうえで、的確な指導を行うことが求められる。

高齢者では、食べる生きがいになっていることも多く、一律に高圧的な食事摂取制限にならないような配慮も必要とされるであろう。また、エネルギー制限にあまりこだわりすぎず、栄養素をバランスよく摂取できるような指導が有効な場合もある。

また、認知機能の低下がある場合も多いため、あまり複雑になりすぎず、わかりやすい指導を心掛けるべきである。たとえば、荒木らの推奨する簡易な栄養指導法も参考になる(図5)⁸⁾。

高齢者では、糖質(菓子、果物)の過剰摂取が比較的多い傾向にある。J-EDITのデータでも、肥満傾向の者は、菓子類やソフトドリンク類の摂取が多い傾向が認められている。そうした場合には、おやつ・間食の減量を指導することが簡便かつ比較的効果的である。

J-EDITの解析では、野菜の摂取が多いこととHbA1cの有意な低下との間に関連を認めている⁹⁾。たとえば、1食あたり生野菜なら両手に1杯分、もしくは2皿の野菜料理を摂取するように指導するとよい。

運動指導

高齢糖尿病患者における運動療法の意義は、もちろん血糖コントロールが大きな目的ではあるが、それだけにとどまらず、健康づくり・体力づくりによってQOLの維持・向上を図ることが重要である。また、場合によっては、運動を通じて社会参加を促し、生きがいの形成にもつながるような指導が望まれる。

高齢者では、多くの疾患が併存していることが多く、

【表16】メディカルチェック

1. 問診*	自覚症状, 既往歴, 家族歴, 日常生活状態(食生活・運動など)
2. 診察*	身長, 体重, 血圧, 脈拍数 内科診察 整形外科の診察(骨, 関節など) 眼科診察(眼底検査, 白内障の有無)
3. 胸部X線*	立位正面像および側面像
4. 心電図	安静時12誘導心電図* 運動負荷試験** (マスター法負荷, トレッドミル負荷, 自転車エルゴメーター)
5. 血圧検査	白血球, 赤血球, Ht, Hb, 血小板, GOT, GPT, γ -GTP, LDH BUN*, クレアチニン*, 尿酸*, Na, K, CT, 血糖値*, グリコヘモグロビン (HbA1c)*, 総コレステロール*, TG*, HDL-C*, リポ蛋白プロファイル
6. 尿検査	糖*, ケトン体*, 蛋白*, 潜血*, 沈澱, 微量アルブミン*
7. その他	腹部超音波検査(腹部エコー), 心臓超音波検査(心エコー)**, 心筋シンチグラフィ, 肺機能検査, 動脈血ガス分析など

* 必須項目: 糖尿病合併症や他の慢性疾患(虚血性心疾患)の有無の確認のために必要な検査。
** 高齢者には実施が望ましい検査。
高齢糖尿病患者では, 心血管疾患や整形外科の疾患を持つ者も多く, 運動の指導の前にはメディカルチェックが欠かせない。

【表17】Borg Scale

	英訳	日本語訳
19	very very hard	非常にきつい
18		
17	very hard	かなりきつい
16		
15	hard	きつい
14		
13	somewhat hard	ややきつい
12		
11	light	楽である
10		
9	very light	かなり楽である
8		
7	very very light	非常に楽である
6		

主観的な運動強度の目安としてはBorg Scaleが用いられる。9～12程度の強度を目安とするとい

糖尿病の合併症も進行していることが多い。また、恒常性維持の機構の機能低下もあり、水・電解質代謝などの異常をきたしやすい。そのため、運動指導の前には、メディカルチェックが必要である。一般的なメディカルチェックの項目を表に掲げる(【表16】)。

運動の強度が強すぎると無酸素的な代謝となり、かえって脂肪分解が抑制されるだけでなく、血圧上昇などの危険も伴いやすい。したがって、中等度以下の強度の運動を指導する。具体的には、最大酸素消費量の40～50%(60～70歳代では、脈拍数100/分以下程度を目安)の運動を1回10～30分、週3～5回程度実施することを勧めるのがよい。主観的な運動強度の指標であるBorg Scaleでは、9(かなり楽である)～12(ややきつい)程度とする(【表17】)。運動の種類としては、ウォーキング、ジョギング、自転車、水泳、体操など、全身の筋肉を使う有酸素運動が勧められる。また、筋力が低下した高齢者に対しては、軽いダンベル、タイヤチューブや、自重を用いた軽いレジスタンストレーニングなども併せるとより有効である。

運動前の準備体操や運動後のストレッチなども欠かさず実施するように指導する。運動中の低血糖に備えたグルコースの携帯、さらに脱水やこむらえりを予防するための水分摂取についても説明すべきである。

介護保険を利用している患者の場合には、デイケアへの参加や、ヘルパーつきそいの散歩なども有効であろう。

薬物療法

高齢者では、服薬やインスリンの自己注射においても若年者とは異なる問題を抱える者が多く、高齢者に独特のさまざまな病態・背景因子を理解したうえで指導にあたる必要がある(表2)。

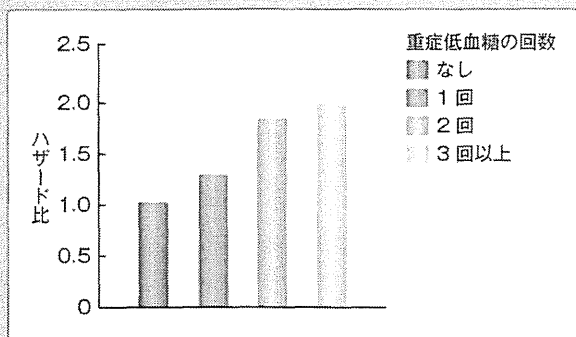
高齢者に独特な因子としては、①身体機能の低下、②認知機能の低下、③多病による多剤併用、④心理的特性、などが挙げられる。

身体機能の低下

加齢に伴って、手指の巧緻性の低下とともに、視力も低下する。また、脳血管障害による麻痺や感覚障害を持つ患者も多くなる。そのために、小さな錠剤などをつまみにくくなり、落としやすくなる。インスリンの自己注射には、単位数のみにくさや注射器の押しにくさなどの問題が生じやすい。より患者の使いやすいデバイスの選択も重要であろう。さらに、嚥下に問題を持つ者も増えてくることに注意を要する。

認知機能の低下

糖尿病は認知機能の低下および認知症のリスク因子で



重症低血糖の頻度と認知症発症の関係
重症低血糖の経験回数が多いほど、認知症発症のリスクが上昇する。

あり¹⁰⁾、認知機能が低下している高齢糖尿病患者は多い。J-EDITでは多くの調査項目があるために、認知機能が比較的保たれていると主治医が判断した患者を登録したと思われるが、それでも、全体の6.5%がMMSE 24点未満であった¹¹⁾。また、筆者らの外来通院患者を対象とした調査では、65～74歳の糖尿病患者の24%、75歳以上の患者の47.4%が、MMSE 24点未満であった¹⁰⁾。したがって、服薬・インスリン自己注射・血糖自己測定などを指導する際は、患者の認知機能低下の有無を評価したうえで、その患者にあわせた指導が必要である。認知機能の低下した患者には、できるだけ一包化した服薬、服薬カレンダーや服薬ボックスの利用、家族や介護・看護サービスによる服薬確認、などを提案・指導する。

多病による多剤併用

高齢者では、糖尿病だけにとどまらず多くの疾患を持つ者が多く、薬剤も多種になる。糖尿病治療薬は服薬法が複雑になりがちであるが、できるだけ単純で遵守しやすい処方 considering して指導にあたるべきである。

多剤併用は、薬物相互作用による副作用を引き起こしやすい。そのため、処方の変更になった際には副作用の可能性を十分に説明するだけでなく、その対応法の説明も求められる。

心理的特性

高齢者には、医療者に対して遠慮してしまう者もいるため、医療者になかなか本音をいえないことがある。たとえば、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI) の内服により腹満が強くなり服用を中止したとしても、医療者への遠慮からなかなか

かいいだせず、服用を中止したまま処方を受けつづけるようなケースも見受けられる。また、家族にも遠慮してしまい、食事の内容を変更するように医療者から指導を受けても、食事の用意をしている家族に対して、自分のために特別な配慮を求めることをいいだせないようなケースもある。こうした心理的な背景に気づき、配慮をすることが重要である。

また、糖尿病患者には抑うつを伴うことがまれではない¹²⁾。抑うつはセルフケアの阻害因子であり、高齢者の生活指導においては常に配慮が求められる。

こうした高齢者に特有な因子を十分に理解したうえで、患者のQOLに配慮した薬物治療の指導が必要であろう。

低血糖対策

高齢者では、多剤併用や腎機能などの低下による薬剤代謝の遅延による効果の増強・遅延などのために、糖尿病治療薬による低血糖を起こしやすい。低血糖は、転倒・骨折の原因となり、認知症発症^(図2)¹³⁾、心血管イベント発症¹⁴⁾のリスクを上昇させる。また、低血糖の症状が非典型的になり、発見が遅れることも多い。重症低血糖のリスク因子は、腎不全、多剤併用、インスリン使用、食事摂取の低下、認知症、退院直後などであり、これらの因子を持つ患者には一層の注意が必要である。患者には低血糖を起こしやすい時間帯や行動などを理解してもらい、グルコースなどによる対処の仕方を十分に説明する必要がある。

口腔ケア

糖尿病では歯周病が多くなるため、口腔ケアも重要である。高齢者にとって、残存歯を維持することは咀嚼能

力を保つうえでも重要であり、栄養の摂取にも関連する問題である。

また、糖尿病患者は免疫力の低下をきたすため、肺炎などの感染症のリスクも高い。口腔ケアは、誤嚥などをもとにした高齢者の肺炎の発症を減らす効果もあり¹⁵⁾、口腔ケアの指導も重要である。

フットケア

高齢者では、身体の柔軟性がなくなるため前屈みの姿勢がとりづらくなるうえに、視力の低下などによって自分の足の観察がしづらくなり、足の変化がみすごされる。できるだけ毎日足を観察するように指導するとともに、家族にもフットケアの重要性の指導が必要となる場合が多い。

高齢者では白癬の合併も多く、とくに爪白癬患者が多

いために、爪切り法の指導も必要である。また、加齢とともに皮膚が乾燥しやすくなるうえに、神経障害を合併すると発汗機能が低下してさらに乾燥しやすくなり、踵周囲などの皮膚のひび割れなどが増えてくるため、保湿の指導も必要となる。足にあった靴を選ぶこと、清潔を保持するために毎日靴下を交換するなどの指導が必要であろう。

まとめ

高齢糖尿病患者の生活指導においては、糖尿病の状態のみでなく、身体機能(BADL, IADL)の評価、認知機能、抑うつなどを含む精神心理面の評価、家族状況などの評価を包括的に行う高齢者総合機能評価(CGA)が有用である。患者本人の状況にあわせ、QOLを維持・向上させることを目標とした生活指導を行うことが重要である。

文献

- 1) Mahoney FI *et al.*, *Md State Med J*. 1965; 14: 61-5.
- 2) Lawton MP *et al.*, *J Gerontol*. 1982; 37(1): 91-9.
- 3) Lawton MP *et al.*, *Gerontologist*. 1969; 9(3): 179-86.
- 4) Folstein MF *et al.*, *J Psychiatr Res*. 1975; 12(3): 189-98.
- 5) Yesavage JA *et al.*, *J Psychiatr Res*. 1982-1983; 17(1): 37-49.
- 6) Araki A *et al.*, *Geriatr Gerontol Int*. 2009; 9(2): 105-14.
- 7) Yoshimura Y *et al.*, *Geriatr Gerontol Int*. 2012; 12 Suppl 1: 29-40.
- 8) 荒木 厚, *日本臨床*. 2006; 64: 134-9.
- 9) Takahashi K *et al.*, *Geriatr Gerontol Int*. 2012; 12 Suppl 1: 50-8.
- 10) Umegaki H *et al.*, *Geriatr Gerontol Int*. 2012; doi:10.1111/j.1447-0594.2012.00922.x.
- 11) Umegaki H *et al.*, *Neurobiol Aging*. 2008; 29(7): 1022-6.
- 12) Anderson RJ *et al.*, *Diabetes Care*. 2001; 24(6): 1069-78.
- 13) Whitmer RA *et al.*, *JAMA*. 2009; 301(15): 1565-72.
- 14) Zhao Y *et al.*, *Diabetes Care*. 2012; 35(5): 1126-32.
- 15) Tada A *et al.*, *Arch Gerontol Geriatr*. 2012; 55(1): 16-21.

Profile

梅垣宏行 (うめがき ひろゆき)

1990年 名古屋大学 医学部 卒業
 1990～1993年 市立四日市病院 研修
 1993年 名古屋大学医学部大学院 入学
 1995～1997年 米国 NIH 老化研究所
 1998年 医学博士 取得
 2002年 名古屋大学大学院 医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学分野 助手
 2007年 同 助教
 2012年 同 講師、現在に至る

葛谷雅文 (くずや まさふみ)

1983年 大阪医科大学 卒業
 1989年 名古屋大学大学院 医学研究科 (内科系老年医学) 卒業
 1996年 名古屋大学医学部附属病院 老年科 助手
 1999年 同 講師
 2002年 名古屋大学大学院 医学系研究科 老年科学分野 助教授
 2007年 同 准教授
 2011年 名古屋大学大学院 医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学分野 教授、現在に至る

サルコペニアおよびロコモティブシンドロームにおける栄養の重要性



名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学

葛谷雅文 *Kuzuya, Masafumi*



サルコペニア, ロコモティブシンドローム, 運動器症候群, 運動器不安定症

サルコペニアとは

サルコペニア (sarcopenia) とは「加齢にともなう筋力の低下, または老化にともなう筋肉量の減少」をさし, Rosenberg により提唱された比較的新しい造語である¹⁾. 一般的に 70 歳までに, 20 歳代に比較すると骨格筋面積は 25~30%, 筋力は 30~40% 減少し, 50 歳以降毎年 1~2% 程度筋肉量は減少するといわれている. サルコペニアの存在は, 高齢者では「ふらつき」, 「転倒」, さらに「虚弱 (frailty)」に密接に関連し, その先には要介護状態が待ち受けている²⁾.

サルコペニアの定義と分類

骨格筋量の低下は, 四肢骨格筋量を身長 (m) の 2 乗で除した骨格筋指数 (skeletal muscle index : SMI = 四肢除脂肪軟組織量 / 身長²) を使用し, 健康な 18~40 歳未満の SMI の 2 標準偏差 (2 SD) 未満を有意な骨格筋量低下と定義することが多い³⁾. 2010 年に欧州老年医学会, さらに栄養学に関連す

る 4 つの欧州または国際学会が共同で European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) を立ち上げ, 表 1 のようなサルコペニアの定義を提唱した⁴⁾. すなわち, 骨格筋量の低下を必須として, それ以外に筋力または運動機能の低下のいずれかが存在すればサルコペニアと診断するという定義である.

また, 筋肉量低下, 筋力低下, 運動機能低下の組み合わせにより, 前サルコペニア, サルコペニア, 重度サルコペニアに分類した (表 2).

さらに EWGSOP では, サルコペニアを原発性と二次性とに分割することを提唱した⁴⁾.

表 1 サルコペニアの診断

1. 筋肉量の低下
2. 筋力低下
3. 運動機能の低下

項目 1 に加え項目 2 あるいは 3 を併せもつ場合サルコペニアとする

(Cruz-Jentoft AJ, et al. Age Ageing 2010 ; 39 : 412-23⁴⁾より)

表 2 サルコペニアのステージ

	筋肉量	筋力	or	運動機能
前サルコペニア	↓			
サルコペニア	↓	↓	or	↓
重度サルコペニア	↓	↓		↓

(Cruz-Jentoft AJ, et al. Age Ageing 2010 ; 39 : 412-23⁴⁾より)

表3 サルコペニアの分類

●原発性サルコペニア	
・年齢が関与したサルコペニア	年齢以外明らかな原因なし
●二次性サルコペニア	
・活動量に関連したサルコペニア	ベッド上安静, 不活発な生活習慣, 体調不良, 無重力状態
・疾病が関与するサルコペニア	進行した臓器不全 (心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 脳), 炎症性疾患, 悪性腫瘍, 内分泌疾患
・栄養が関与するサルコペニア	摂食不良, 吸収不良, 食思不振

(Cruz-Jentoft AJ, et al. Age Ageing 2010 ; 39 : 412-23⁹⁾より)

すなわち、サルコペニアは元々は「加齢とともに出現する骨格筋量ならびに筋力の低下」とされていたが、それを原発性とし、そのほか、廃用、疾病起因性、低栄養によるものを二次性サルコペニアとすることを提唱した(表3)。しかし、以下に記載するが加齢ともなうサルコペニアは多因子によって引き起こされることが推測されており、そのなかには二次性サルコペニアとして定義されている因子も少なからず関連していると思われる。したがって、厳密に原発性と二次性を分けることは困難な場合がある。

さて、骨格筋指数の若年者の平均の2 SD未滿を骨格筋萎縮と定義すると述べたが、骨格筋の定量法はDXA法(二重エネルギーX線吸収測定法)やBIA法(バイオインピーダンス法)、MRI、CTなど多くの測定法があり、さらには体格の異なる欧米の基準値が日本人には使用しにくいこともある。したがって、日本人のデータの蓄積がまずは必要である。最近、大規模なDXA法やBIA法による日本人の報告が増加しつつある。

サルコペニアの要因

加齢とともに骨格筋は、筋線維数の減少だけでなく、一つひとつの筋線維自体も萎縮する。主に減少する筋線維はタイプII筋線維で、速筋といわれるものである。しかし、

最近ではタイプIIだけではなく、80歳を超えるとタイプI筋線維も同様に減少してくるとする報告も多い⁵⁾。興味あることに、四肢骨格筋の加齢にともなう減少は、上肢よりも下肢でより著しいと報告されている⁶⁾。

筋肉自体の減少にともない、脂肪や細胞間質が増加する。実際CTやMRI検査では筋肉組織の減少にともない、脂肪や細胞外線維などが筋肉間に浸潤しているのが観察される。したがって、DXA法などで計測される四肢骨格筋量よりも、実際の骨格筋量はさらに減少していることが多い。後述するように、筋肉間ならびに筋肉内の脂肪の沈着は炎症の引き金になる可能性もあり、さらに骨格筋萎縮を加速するかもしれない。筋線維を支配している運動神経細胞(運動ニューロン)は脊髄にあって、ここから出た神経線維は幾重にも分枝して筋線維に到達する。運動ニューロンとそれが支配している筋線維をまとめて運動単位というが、加齢とともに、この運動単位が減少することが知られている⁷⁾。さらに、骨格筋再生に重要で骨格筋細胞周囲に存在する筋芽細胞に分化する衛星細胞自体の数も、減少すると報告されている。さらに、加齢により筋衛星細胞の筋芽細胞への分化は抑制されているとの報告が多い⁸⁾。また、上記のように筋肉細胞自体の萎縮は筋肉たんぱく質の減少をともなっており、筋肉たんぱく質の同化・

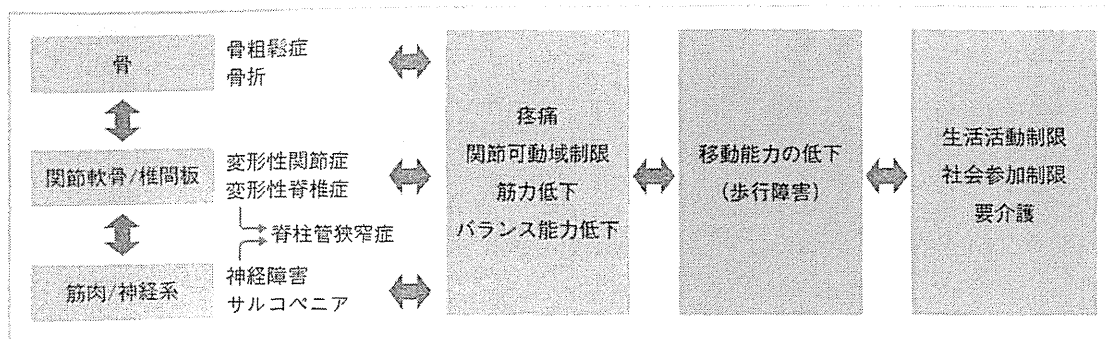


図 ロコモティブシンドロームの概念図 (日本整形外科学会公認ロコモティブシンドローム予防啓発公式サイト「ロコモ チャレンジ」より)

異化バランスがこの病態にかかわっている可能性が高い。このように、サルコペニアは多因子がかかわっている病態である可能性が高い。

サルコペニアと栄養

骨格筋細胞の萎縮または肥大は、そのたんぱく質量に依存している。すなわち、筋肉たんぱくの合成が増加し、分解が抑制されれば理論上筋肉は肥大し、逆に分解が亢進し、合成が抑制されれば筋肉は萎縮する。以前は加齢とともに筋肉でのたんぱく合成能は低下し、分解能は亢進しているとされた時期もあったが、現在ではそれらの能力は、少なくとも未刺激の状態では加齢の影響を比較的受けにくいとされている。しかし、インスリン刺激による食後の筋肉たんぱく合成能は加齢により低下しており、加齢に関連する筋肉でのインスリン抵抗性との関連が指摘されている⁹⁾。

筋肉たんぱくの原料はアミノ酸である。高齢者でも筋肉でのたんぱく合成能は低下していないとされるが、アミノ酸の原料であるたんぱく質摂取量が不十分である可能性が指摘されている。また必須アミノ酸、とくにロイシンは直接筋肉細胞に働き、筋肉たんぱく合

成シグナルを促進させる作用があることも知られる。実際、食事中のたんぱく質摂取量が骨格筋量に関係していることは多くの報告がある。たとえば、地域在住の70歳代の高齢者を3年間観察し、3年間の除脂肪体重の減少が登録時の総摂取エネルギー当たりのたんぱく質摂取量に依存し、5分位でもっとも摂取エネルギー当たりのたんぱく質摂取が多い群(平均91.0 g/日, 1.2 g/kg 体重/日)ではもっとも低い群(平均56.0 g/日, 0.8 g/kg 体重/日)に比較し、交絡因子で調整後においても除脂肪体重の減少が40%抑制されていた¹⁰⁾。高齢者ではたんぱく質同化抵抗性があり、若年者に比較してもさらに多くのアミノ酸が必要であるとの報告もある¹¹⁾。実際にどれほどのたんぱく質の摂取が必要かは未確定であるが、一般的には少なくとも1.0 g/kg 体重/日以上必要であるとの報告が多い。日本では男性で60 g/日、女性で50 g/日が推奨量とされているが、実際にはこれに到達できていない高齢者が多いことも報告されている。また、インスリン様成長因子(insulin-like growth factor-I: IGF-1)は筋肉細胞に存在するその受容体に結合し、筋肉たんぱく合成にかかわるシグナルを誘導する。IGF-1

表 4 運動機能低下をきたす疾患

脊椎圧迫骨折および各種脊柱変形（亀背、高度腰椎後彎・側彎など）
下肢骨折（大腿骨頸部骨折など）
骨粗鬆症
変形性関節症（股関節、膝関節など）
腰部脊柱管狭窄症
脊髄障害（頸部脊髄症、脊髄損傷など）
神経・筋疾患
関節リウマチおよび各種関節炎
下肢切断
長期臥床後の運動器廃用
高頻度転倒者

の上流には成長ホルモンが存在し、IGF-1は主に肝臓で合成されるが、骨格筋でも合成されることが知られる。このIGF-1の合成自体が加齢とともに低下していることが報告されている。

本稿では記載しないが、最近ビタミンDなどの微量栄養素がサルコペニアに関連しているとの報告も多くあり、他稿を参考にしたい。

ロコモティブシンドロームとは

ロコモティブシンドローム（運動器症候群）とは「運動器の障害による要介護の状態および、要介護リスクの高い状態」をいい、2007年に日本整形外科学会が提唱した。ロコモティブシンドロームは、筋肉、骨、関節、軟骨、椎間板といった運動器のいずれか、もしくは複数に障害が起き、歩行や日常生活になんらかの障害をきたしている状態をさす（図）。したがって、サルコペニアはロコモティブシンドロームに含まれることになる。

一方、運動器不安定症という言葉（疾患名）も存在し、これは保険収載された疾患概念である。その定義は「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」で、診

表 5 運動器不安定症の診断基準

1 日常生活自立度判定基準ランクJまたはA（要支援+要介護1, 2）
2 運動機能評価1）または2）
1）バランス能力：閉眼片脚起立時間 15秒未満
2）移動歩行能力：3 m timed up and go test 11秒以上

断には表4の疾患の既往があるか、または罹患している者で、日常生活自立度あるいは運動機能が表5に示す評価基準1または2に該当する者としている。

ロコモティブシンドロームと栄養の視点

骨格筋に関してはサルコペニアと同様と考えるが、骨粗鬆症などの骨の問題がそれに加わる。骨粗鬆症と栄養といえばカルシウムとビタミンD、さらにはビタミンKが有名だが、実はたんぱく質不足も骨粗鬆症のリスクとなる。詳細は他稿を参照いただきたい。

おわりに

サルコペニア、ロコモティブシンドロームも栄養欠乏がその病態を促進させることは間違いないと思われるが、その予防、また治療に関しては不足している栄養素を追加投与するだけでは、十分でない可能性がある。すなわち、その他のレジスタンス運動などとの併用がより効果的との報告も多い。

文献

- 1) Rosenberg IH. Summary comments. Am J Clin Nutr 1989; 50: 1231-3.
- 2) 葛谷雅文. 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. 日本老年医学会雑誌 2009; 46: 279-85.
- 3) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol 1998; 147: 755-63.

- 4) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010 ; 39 : 412-23.
- 5) Andersen JL. Muscle fibre type adaptation in the elderly human muscle. *Scand J Med Sci Sports* 2003 ; 13 : 40-7.
- 6) Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 2000 ; 89 : 81-8.
- 7) Lexell J, Henriksson-Larsen K, Winblad B, et al. Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle Nerve* 1983 ; 6 : 588-95.
- 8) Bigot A, Jacquemin V, Debacq-Chainiaux F, et al. Replicative aging down regulates the myogenic regulatory factors in human myoblasts. *Biol Cell* 2008, 100 : 189-99.
- 9) Guillet C, Prod'homme M, Balage M, et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J* 2004 ; 18 : 1586-7.
- 10) Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, et al. Health ABC Study. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults : the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 87 : 150-5.
- 11) Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, et al. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 4481-90.

原発性ならびに二次性サルコペニアと動物モデル

Animal models of sarcopenia



葛谷 雅文

Masafumi KUZUYA

名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学老年科学

◎サルコペニアはここ10年ほど前より高齢者医療の現場で、また研究テーマとして注目されてきた高齢者にとってたいへん重要な疾患である。これは加齢とともにその有病率は上がることが想像できるが、高齢者がだれもが普遍的に陥るものではない。この病態を明らかにし、予防や治療的介入が今後求められるが、なおそのメカニズムが明らかにされていないわけではない。したがって、その機構を明らかにするうえでも動物モデルが存在すれば、その解明に対して有効なツールとなりうる。いまのところ、秀でたモデルがあるわけではないし、どのモデルにも利点・欠点が存在するが、基礎研究として使用され出した動物モデル、とくにマウスを使用したモデルについて言及する。

Key word サルコペニア, マウス, 動物モデル

サルコペニアは1989年にIrwin Rosenbergにより名づけられた造語であり、加齢により誘導される骨格筋量の減少を意味する言葉である¹⁾。しかし、近年このサルコペニアは拡大解釈され、疾病に伴う骨格筋萎縮に関してもこの言葉が使用され、加齢という範疇から逸脱して使用されるケースが増加している。実際、2010年にヨーロッパのグループ(The European Working Group on Sarcopenia in Older People)が加齢に伴うサルコペニアを原発性とよび、それ以外の不活発(disused)によるもの、悪性腫瘍、臓器不全など疾病が背景にある(cachexia)もの、さらには栄養障害(malnutrition)によるものを二次性サルコペニアとして区別した²⁾。

ただ、加齢によるサルコペニアの原因がまだ明確に解明されているわけではないが、よりマイルドな二次性の要因が複数かかわりあって起こっている可能性も否定できないし、加齢に伴う本来のサルコペニアはこれらの二次性サルコペニアの要因とはまったく別の要因によって起こっている可能性もいまだ否定できない。

現在のサルコペニアに関連する基礎医学の研究は、加齢に伴うサルコペニアの要因、治療の研究よりは、それ以前に疾病に伴う筋肉萎縮の基本的なメカニズムが明確でないため、さまざまな病態における筋肉萎縮の機構の解明にむしろターゲットが絞られている感もある。これはこれで重要ではあるが、これらの疾病などによる筋萎縮のメカニズムは原発性サルコペニアのメカニズムとは異なる可能性が高いことを前提にしておく必要がある。

たとえば加齢とともに骨格筋の筋線維サイズのheterogeneityが出現し、組織上さまざまなサイズの筋線維を観察することができる^{3,4)}。この現象が悪性腫瘍による悪液質(cachexia)による二次性サルコペニアには出現しない⁵⁾。さらに、ヒトでは加齢とともにType II fiber(速筋)の減少が観察され、比率としてはType I線維が多くなり、Type IIからType Iへのシフトが観察される⁶⁾。しかし、この比率はさまざまな二次性サルコペニアで異なると報告されている⁷⁾。

したがって、さまざまな病態に伴う二次性サル

表 1 老化に伴うサルコペニア

	遺伝子欠損	寿命	サルコペニア 評価時期	関連文献
C57BL/6mice	野生型	24~28 月齢	24 月齢	Sheard, P. W. ら ⁸⁾
senescence-accelerated mouse P8	不明	45~60 週齢	60 週齢	Derave, W. ら ⁹⁾
senescence-accelerated mouse P6	不明	45~60 週齢	50~60 週齢	藤田慎一 ^ら ¹⁰⁾
Klotho mutant (kl/kl)mice	klotho	8~9 週齢	4 週齢	Iida, R. H. ら ¹¹⁾
D257A mice	mitochondrial DNA mutation	12~14 月齢	11 月齢	Hiona, A. ら ¹²⁾
Zmpste 24 ^{-/-} mouse	zinc metalloproteinase	20 週齢	15 週齢	Greising, S. M. ら ¹³⁾
Ku80 ^{+/-} mouse	Ku80		6 月齢	Didier, N. ら ¹⁴⁾

コペニアと称する実験結果を原発性サルコペニアにあてはめることに関しては注意を要する。

サルコペニア研究、とくに原発性サルコペニア研究の難しさは加齢現象の過程で出現するため、動物を使用するにしても実験期間が長くなるということが背景にある。実際マウスを使用した加齢実験でさえ最低2年は必要であるし、霊長類を使用すると20年以上の観察が必要になり、極端な例ではひとりの研究者では研究が完結できないことになる。

種々の動物においても加齢ならびに疾病罹患により骨格筋萎縮は起こるが、本稿では現実的に実験動物として汎用されているマウスに焦点を当てて概説する。

正常マウスモデルの問題

人間におけるサルコペニアは30~40年かけて徐々に進行する。したがって、マウスにおいては野生型を使用したとしても数カ月のオーダーで筋肉萎縮が起こるため、人間におけるイベントを真に反映するかは不明である。また、ヒト骨格筋におけるType I、IIの比率はマウスとはかなり相違がある。筋肉部位にもよるが、一般的にマウスの場合はType Iの比率が高いと報告されている。

正常マウスの加齢による筋肉変化

いままでに多くの報告があるが、最近またC57Bl/6Jを使用した詳細な報告がされている⁸⁾。その報告によると、6カ月齢と24カ月齢との比較で、性差はあるが総じて長趾伸筋やひらめ筋のような下肢の筋肉では24カ月齢で重量も減少し、筋細胞数も減少するが、胸鎖乳突筋や鎖骨乳突筋では加齢の差がほとんどない。一方、slow type I

myosinならびにfast type II isoformsに対する抗体で染色したところ、速筋である長趾伸筋や胸鎖乳突筋ではfast type II isoformsで染色される速筋の割合(すべて96%以上)はほとんど加齢変化を受けないか、さらに増加し、slow type I myosinで染色される遅筋の割合は減少した。一方、ひらめ筋では速筋の割合は24月齢では減少し、遅筋の割合は増加していた。この研究結果がヒトにあてはまるかどうかは別として、筋肉の加齢変化はすべての筋肉に起こっているわけではないことは明らかである。

老化促進マウス⁹⁻¹⁴⁾

変異遺伝子が明確な場合もあるが、遺伝子変異が明確でない老化促進マウスもいくつか存在し、それらのマウスにおいても骨格筋萎縮が起こることが複数報告されており、表1にまとめた。正常マウスではマウスといえども老化には時間がかかり、サルコペニアを評価するにも時間が必要である。その意味で、これらの老化促進マウスを使用するのは有効である。しかし、それぞれの遺伝子変異が老化とは別の要因で骨格筋萎縮に関連している可能性は否定できず、解釈には注意を要する。

二次性サルコペニアモデル¹⁵⁻²⁶⁾

老化以外の原因で骨格筋萎縮を起こすモデルも数多く報告されている。これらは正常老化の過程で起こる骨格筋萎縮よりもはるかに短い時間で誘導することができるので、種々の病態における骨格筋萎縮のメカニズムを検討するには有効である。

表2に代表的モデルをあげた。後肢懸垂モデルは著者らの研究室でも使用した経験があるが、後肢を浮かせるために尻尾をケージの上面に固定す