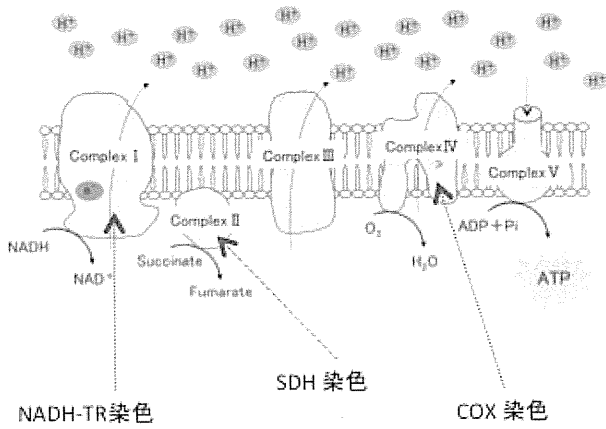


図5. ミトコンドリアの機能と組織染色の説明



活性を反映する NADH-TR (nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase-tetrazolium reductase)、呼吸鎖複合体 II の活性を反映する SDH (succinate dehydrogenase) 染色を行った (図 5)。

組織染色画像を定量的に解析した結果、老齢マウスのひらめ筋において SDH 活性は維持されていたものの COX (呼吸鎖複合体 IV) 及び NADH-TR (呼吸鎖複合体 I) 活性が有意に低下したことから、ミトコンドリア呼吸酵素活性が顕著に低下することが示された (図 6)。

ミトコンドリアバイオジェネシスやミトコンドリア呼吸機能を正に制御する PGC1 α (PPAR γ coactivator-1 α)、PGC1 α の下流でミトコンドリア DNA の転写を促進する Tfam (mitochondrial transcription factor)、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 IV (COX) の一部をコードする COXIV (COX subunit IV) の mRNA 量を定量的リアルタイム PCR 法によって解析した。その結果、老齢マウスのひらめ筋におけるミトコンドリア関連遺伝子発現の顕著な低下を確認した (図 7)。

一方で、老齢マウスの長趾伸筋では、ミトコンドリア呼吸酵素活性 (COX 活性と NADH-TR 活

図6. 組織化学染色によるひらめ筋のミトコンドリア機能の解析

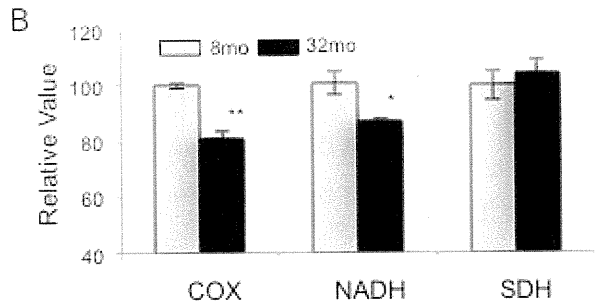
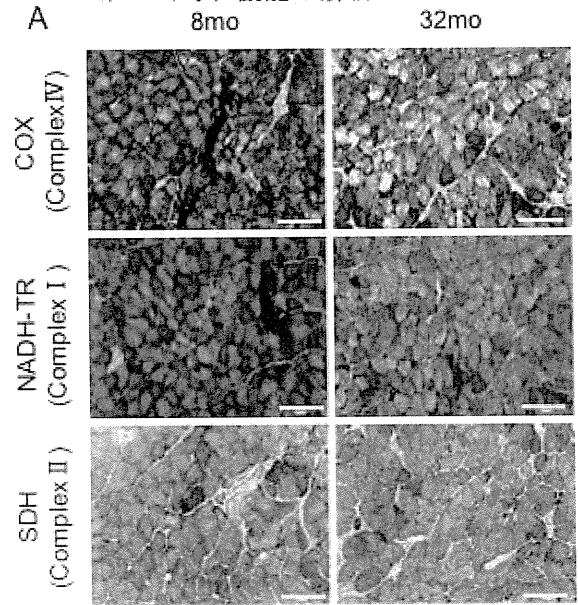
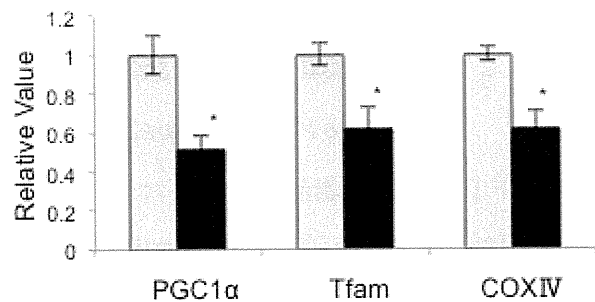


図7. ひらめ筋のミトコンドリア関連遺伝子の発現解析



性) 及び PGC1 α の mRNA 発現量に顕著な変化は認められなかった。

次に、老齢マウスのひらめ筋と長趾伸筋における筋線維タイプ特異的な筋萎縮とミトコンドリア呼吸酵素活性の変化との関連性を調べた。その結果、老齢マウスのひらめ筋における

図8. ひらめ筋のType1筋線維特異的なミトコンドリア機能低下

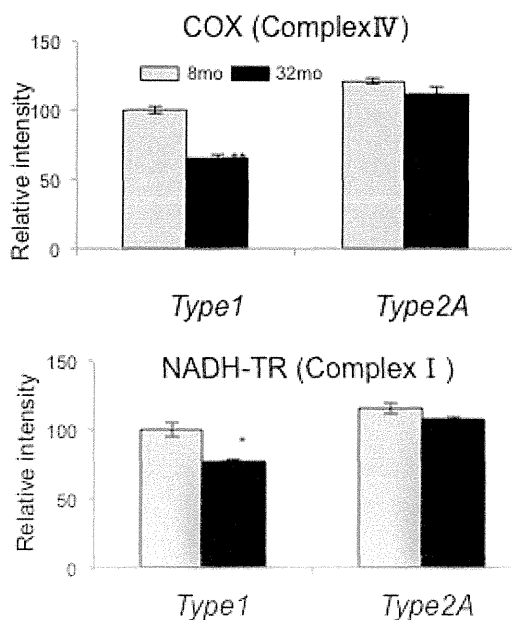
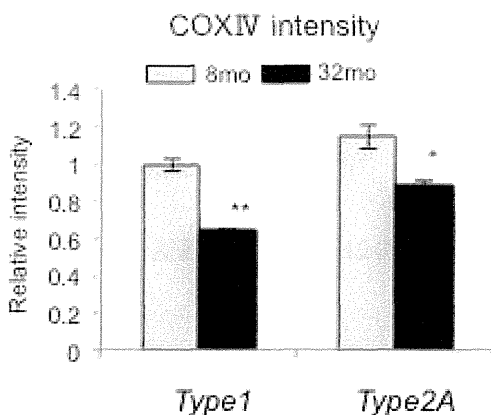


図9. 加齢によるミトコンドリア蛋白発現の減少



ミトコンドリア呼吸酵素活性の低下は、筋萎縮を呈したType2A fiberではなくType1 fiber特異的に引き起こされることが示された(図8)。老齢マウスの長趾伸筋においては、各筋線維タイプ単位でミトコンドリア呼吸酵素(COX)活性が維持されることが明らかとなった。

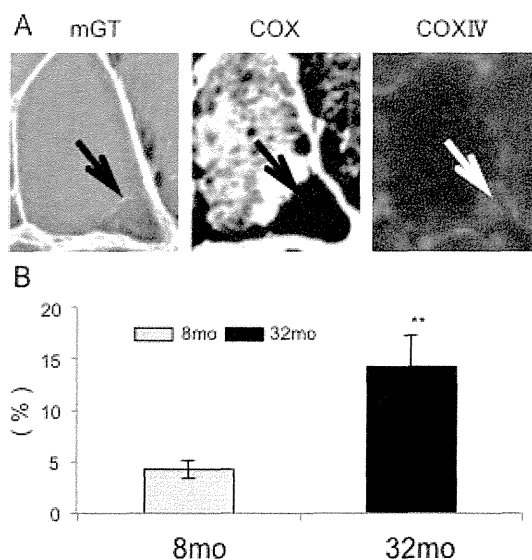
次に、ミトコンドリア呼吸酵素活性の低下とミトコンドリアの蛋白質発現変化との関連を明確にするために、COXの構成蛋白質サブユニ

ットIVであるCOXIVに対する特異抗体を用いた免疫組織染色を行うことにより、ミトコンドリア蛋白質発現の変化を筋線維タイプ単位で解析した。その結果、老齢マウスのひらめ筋では、若齢と比較してType1、Type2A fiber共にCOXIVの蛍光強度が有意に低下したが、Type1 fiberにおいて、その低下がより顕著であった(図9)。

4. ミトコンドリアの形態変化

ミトコンドリアの形態異常にも着目して、組織化学的手法であるゴモリトリクローム変法(mGT; modified Gomori trichrome)を使った。mGT染色は、ミトコンドリアミオパチー患者などの筋病理診断に用いられる染色であり、ミトコンドリア機能の低下に伴うミトコンドリア形態の異常を光学顕微鏡的に赤紫色に染出する。興味深いことに、老齢マウスのひらめ筋において筋線維膜直下に異常と考えられる集積物が観察される筋線維が有意に増加していることが認められた(図10A、B)。

図10. ひらめ筋で観察されるミトコンドリアの形態異常(sarcoplasmic mass-like fiber)



この集積物がミトコンドリアであると予想

し、作製した凍結筋連続切片にてmGT染色、COX染色、COXIVの免疫組織染色を行った。その結果、集積物はミトコンドリア呼吸酵素であるCOX活性が非常に高く、ミトコンドリア蛋白質のCOXIVの免疫組織染色像と共局在を示した(図10A)。この筋病理所見は、筋強直性ジストロフィー(myotonic dystrophy)などの患者の筋で観察される「sarcoplasmic mass」に類似する。さらに定量解析の結果、sarcoplasmic mass-like fiberの出現に筋線維タイプ特異性はなく、Type1、2A fiberともに同程度の割合で病理所見が観察された。

5. 解糖系酵素活性の解析

老齢マウスのひらめ筋と長趾伸筋における解糖系代謝機能を解析した。解糖系代謝機能の評価として、解糖系代謝酵素活性の指標とされる α -GPD(α -glycerophosphate dehydrogenase)染色を、作製した凍結筋切片に施した。その結果、老齢マウスのひらめ筋と長趾伸筋では共に α -GPD活性に顕著な変化は認められず、各筋線維タイプ単位で活性が維持されることが判明した。

D. 考察

これまで、サルコペニアのモデルとして、ヒトにおける56~69歳に相当する21~24ヶ月齢のマウスを用いた先行研究が多く、これらのマウスは筋量の減少を示さないといった報告もあるが、我々が用いた老齢マウスはサルコペニア様症状が顕在化した後期高齢者(75歳以上)における筋病態を反映する老化動物モデルであると捉えることが出来る。

解析した老齢マウスの4つの下肢骨格筋ではそれぞれ、筋線維タイプ特異的に萎縮の様式が異なることが判明した。また、ひらめ筋における加齢性筋萎縮(Type2A fiberの筋線維数減少)は、ミトコンドリア機能の異常に起因することが示唆された一方で、長趾伸筋においては、ミトコンドリア機能や解糖系代謝機能といったエネルギー代謝能の低下に起因するのではなく、むしろ、その他の要因によって筋萎縮(Type2B fiberの筋線維数減少かつ筋線維面積低下)が引き起こされることが示唆された。以上の結果から、加齢性筋萎縮は、筋を構成する筋線維タイプによって萎縮の要因が異なり、筋線維タイプ特異的で多様な原因により進行する可能性が示唆された。

サルコペニアのバイオマーカーの開発においては、老化マウスを使いその生物学的意義と評価的評価について検討する必要がある。我々は、作成した新規バイオマーカーのアッセイシステムを使い、マウスを使った動物実験とヒトの検体を使い評価を現在進めている。今回の結果から、老齢マウスを使いバイオマーカーの測定結果から、その生物学的意義と臨床評価の根拠を得るために必要不可欠なデータを得ることができた。

E. 結論

サルコペニアは複合的な原因が蓄積することで起きると考えられる。そのため、サルコペニアの新規バイオマーカーの評価において、どのような指標を使えば良いのか議論されてはいるが結論に至っていない。我々は、運動機能評価だけでなく動物モデルを使い骨格筋の病理学的変化の定量的な指標を使うことでサルコペニア

のバイオマーカーの開発を進めている。今年度の研究結果は新規バイオマーカーの開発に有用な新しい指標となるであろう。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori S, Shigemoto K. Mechanisms associated with the pathogenicity of antibodies against muscle-specific kinase in myasthenia gravis. *Autoimmun. Rev.* 12: 912-917, 2013.
- 2) 重本和宏、福永大地、森秀一. 筋肉の老化. *CLINICAL CALCIUM* 23: 23-27, 2013.
- 3) 重本和宏、森秀一、福永大地、宮崎剛. 筋肉と神経のシナプスの老化（サルコペニア）の基礎研究. *日本老年医学会雑誌* 50: 349-351, 2013.
- 4) 森秀一、重本和宏. 神経筋接合部の維持機構と筋萎縮. *医学のあゆみ* 244: 696-703, 2013.
- 5) 宮崎剛、森秀一、重本和宏. サルコペニア発症のメカニズム. *腎と骨代謝* 26: 99-107, 2013.
- 6) 重本和宏、越勝男、森秀一. サルコペニアの病因と疾患メカニズム. *アンチエイジング医学* 9: 536-540, 2013.

2. 学会発表

口頭発表（ワークショップ）

- 1) Mori S, Kubo S, Kishi M, Konishi T, Shigemoto K. Elucidation of pathogenic mechanism of myasthenia gravis with MuSK antibodies using

a novel murine model. 15th International congress of immunology, Milan, 2013.8.22-27.

ポスター発表

- 2) Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Hotta H, Desaki J, Kishi M, Konishi T, Maruyama N, Shigemoto K. A murine model of myasthenia gravis with MuSK antibodies; effect of genetic background. *Myasthenia 2013*, Paris, 2013.7.1-2.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

特願 2013-221037 「筋幹細胞又は筋芽細胞、及びそれを用いた代謝変換に関与する物質のスクリーニング方法、及びスクリーニング方法によって得られた物質を含む医薬組成物」（重本和宏）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

地域在住後期高齢者におけるsarcopenic obesityの早期予防のための包括的介入プログラムの効果検証

—Sarcopenic obesity選定基準作成および特性—

研究分担者 金 憲経 東京都健康長寿医療センター研究所研究副部長
鈴木隆雄 国立長寿医療研究センター 研究所所長

研究要旨

包括的健診に参加した地域在住高齢者 1,778 人の中から、「体脂肪率の上昇+骨格筋量の減少」、「体脂肪率の上昇+筋力の衰え」、「体脂肪率の上昇+歩行速度の低下」を SO と操作的に定義したところ、SO 有症率は男性 9.9%、女性 13.5%と女性で高かった。男性 SO 高齢者は、血清アルブミン値は低く、転倒率は有意に高かった。女性 SO 高齢者は、高血圧、高脂血症、膝 OA、転倒率が有意に高い特徴を示した。これらの結果より、SO 高齢者に対する転倒予防策の確立が今後の課題といえる。

A. 研究目的

地域在住高齢者における sarcopenic obesity (以下SO)高齢者を選定する精度の高い基準を作成し、その特徴を調べる。

B. 研究方法

H24 年度板橋区女性 575 人、H25 年度板橋区女性 638 人、H23 年度草津町 288 人（男性 107 人、女性 181 人）、H24 年鳩山町 277 人（男性 138 人、女性 139 人）、合計約 1,778 人を対象に包括的検診を実施し、身長、体重、血圧、聞き取り調査（健康度自己評価、過去 1 年間の転倒、転倒恐怖感、骨折歴、外出頻度、生活機能、運動習慣、社会活動、痛み、既往歴等々）体力（筋力、歩行機能、バランス能力）、身体組成（DXA 法による体脂肪率、筋肉量、骨密度）、血液成分（アルブミン、コレステロール、クレアチニン、HbA1c、ヘモグロビン等々）のデータを収集した。

選定基準は、①体脂肪率上昇：男性 49 人（20.0%）、女性 504 人（33.0%）、②筋肉量減少：男性 69 人（28.2%）、女性 305 人（19.9%）、③体力：通常歩行速度低下：男性 23 人（9.4%）、女性 301 人（20.1%）、握力低下：男性 67 人（27.7%）、女性 279（19.5%）より作成した。

（倫理面への配慮）

本研究のプロトコルは東京都健康長寿医療セン

ター倫理委員会の承諾を得た。また、健診参加者には個別的に調査目的、調査内容、個人情報管理、調査結果の活用、結果のフィードバックなどについて詳細に説明し、調査参加有無を自ら選択するように説明すると共に自筆の承諾書を得た上で実施した。

C. 研究結果

SO 該当者は、男性 24 人（9.9%）、女性 201 人（13.5%）であった。男性 SO 高齢者の特徴は、年齢、BMI、体脂肪率は高く、骨格筋量は有意に低かった。また、握力、通常歩行速度、血清アルブミン値は有意に低かったが、転倒率は有意に高かった。女性男性 SO 高齢者の特徴は、男性 SO と同様、年齢、BMI、体脂肪率は高く、筋肉量は少なかった。また、握力、通常歩行速度、HDL コレステロールは有意に低い値を示した。さらに、高血圧、高脂血症、膝 OA の既往は多く、転倒率も有意に高い値を示した。

D. 考察

加齢とともに変化する筋肉量の減少と脂肪量の上昇はからだの諸機能に様々な影響を及ぼすことはよく知られている。今日までは、骨格筋量の減少に伴う筋力や歩行機能の低下を指す sarcopenia あるいは脂肪の過剰蓄積である肥満それぞれ単独

徴候に焦点を当てた研究は数多く報告されている。最近、骨格筋量の減少に脂肪の過剰蓄積が重なる SO に関心が高まり、Baumgartner(2000)によれば、SO は sarcopenia 単独あるいは肥満単独より歩行障害、転倒率の高いことを、LEE ら(2012)は肥満に比べて SO は膝 OA(OR=3.51)の危険性の上昇を、Prado ら(2012)は下肢機能の障害、死亡率の上昇を、LIM ら(2010)は metabolic syndrome (OR=8.28)の上昇を、Levine ら(2012)はインシュリン抵抗性の上昇を指摘し、SO 対策研究の必要性を強調している。今日まで報告されている肥満の判定基準は男 20.2~37.16%、女 31.7~42.9%の広範囲であり、SO の有症率は男性 4.4~84.0%、女性 3.6~94.0%と選定基準によって大きく異なる(Batis ら, 2013)。これらの諸外国の基準が日本人に当てはまるかは疑問であり、日本人用の判定基準の作成が必要と言える。

これらの背景を踏まえて、体脂肪率の上昇に伴う筋肉量の減少あるいは体脂肪率の上昇に伴う筋力の衰え、歩行速度の低下を SO と操作的に定義したところ、出現率は男性 9.9%、女性 13.5%であった。SO 高齢者の特徴は、男女によって若干異なる傾向が観察されたが、転倒率は男女ともに有意に高いことが確認され、SO 高齢者における転倒は大きな問題であることが浮き彫りになった。今後、SO 高齢者の転倒予防策に確立が必要といえる。

E. 結論

地域在住高齢者における SO 有症率は男性より女性で高かった。男性 SO 高齢者で、血清アルブミン値は低く、転倒率は有意に高かった。女性 SO 高齢者は高血圧、高脂血症、膝 OA、転倒率は有意に高かったことから、SO 高齢者に対する転倒予防策の確立が今後の課題といえる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kim H, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kojima N, Kim M, Sudo M, Yamashiro Y, Tokimitsu I.

Effects of exercise and tea catechins on muscle mass, strength and walking ability in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: A randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int* 13: 458-465, 2013.

- 2) Kim M, Kim H. Accuracy of segmental multi-frequency bioelectrical impedance analysis for whole-body and appendicular fat mass and lean soft tissue mass in frail women aged 75 years and older. *Eur J Clin Nutr* 67: 395-400, 2013.
- 3) Sakurai R, Fujiwara Y, Saito K, Fukuya T, Kim MJ, Yasunaga M, Kim H, Ogawa K, Tanaka C, Tsunoda N, Muraki E, Suzuki K, Shinkai S, Watanabe S. Effects of a comprehensive intervention program including hot bathing, on overweight adults: A randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int* 13: 638-645, 2013.
- 4) 金憲経, 鈴木隆雄, 吉田英世, 島田裕之, 山城由華吏, 須藤元喜, 仁木佳文. 都市部在住高齢女性の膝痛、尿失禁、転倒に関連する歩行要因. *日老医誌* 50: 528-535, 2013.
- 5) Iwasa H, Kai I, Yoshida Y, Suzuki T, Kim H, Yoshida H. Global cognition and 8-year survival among Japanese community-dwelling older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 28: 841-849, 2013.
- 6) 須藤元喜, 山城由華吏, 上野加奈子, 金憲経. シート式圧力センサーを用いて計測した歩容左右差による年齢推定. *日生理人類会誌* 18: 125-132, 2013.
- 7) 金憲経. サルコペニア予防と健康増進. *Geriatr Med* 51: 937-940, 2013.
- 8) Kim H, Suzuki T, Saito K, Kim M, Kojima N, Ishizaki T, Yamashiro Y, Hosoi E, Yoshida H. Effectiveness of exercise with or without thermal therapy for community-dwelling elderly Japanese women with non-specific knee pain: A randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr* 57: 352-359, 2013.

- 9) 金憲経. サルコペニアに対する運動・栄養による介入効果. 医学の歩み. 248: 747-752, 2014.
- 10) Kim H, Yoshida H, Suzuki T. Falls and fractures in participants and excluded non-participants of a fall prevention exercise program for elderly women with a history of falls: 1-year follow-up study. Geriatr Gerontol Int, in press, 2014.
- 11) Kim H, Yoshida H, Hu X, Saito K, Yoshida Y, Kim M, Hirano H, Kojima N, Hosoi E, Suzuki T. Association between self-reported urinary incontinence and musculoskeletal conditions in community-dwelling elderly women: A cross-sectional study. Neurorol Urodyn, in press, 2014.
2. 学会発表
- 1) Kim H. Symposium: Interventional outcomes on chronic knee pain. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, 6.23-27, 2013.
- 2) Kim H. Symposium: Association between urinary incontinence and pain in community-dwelling elderly women. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, 6.23-27, 2013.
- 3) Kim M, Saito K, Hosoi E, Kim H, Kojima N. Relationship between serum brain-derived neurotrophic factor and physical activity patterns in frail elderly women: A preliminary study. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, 6.23-27, 2013.
- 4) Saito K, Ishigami A, Kishimoto Y, Maruyama N, Obuchi S, Kim M, Yoshida H, Kim H, Hirano H, Fujiwara Y, Kojima M, Kawai H, Ihara K. Relationship between plasma carotenoid levels and physical performance among Japanese elderly. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, 6.23-27, 2013.
- 5) Kim H. Symposium: Long-term effects of an RCT intervention for sarcopenic elderly women: 4 year follow-up. 15th Japan-Korea Health Education Symposium and 61st Conference of the Japanese Society of Education and Health Science, Cheju, Korea, 8.20-21, 2013.
- 6) Mizohata J, Nakadomo F, Ohgawara K, Kim H, Tanaka K. New assessment of body composition by bioelectrical impedance method in Japanese children. 第15回日・韓健康教育シンポジウム兼 第61回日本教育医学会大会, 済州, 韓国, 8.20-21, 2013.
- 7) 金憲経. 運動主体プログラムの効果検証. 転倒予防医学研究会第10回研究集会, 東京, 10.6, 2013.
- 8) 金憲経. 都市部在住高齢女性の転倒に関連する歩行要因の検討. 転倒予防医学研究会第10回研究集会, 東京, 10.6, 2013.
- 9) 宮永真澄, 山城由華吏, 須藤元喜, 仁木佳文, 金憲経. 虚弱高齢女性を対象とした歩容より推定される転倒リスク式の妥当性検討. 転倒予防医学研究会第10回研究集会, 東京, 10.6, 2013.
- 10) 金憲経. 虚弱高齢者の骨密度・骨格筋量低下の実態とリスク要因. 第15回日本骨粗鬆症学会, 大阪, 10.11-13, 2013.
- 11) 金憲経, 小島成実, 金美芝, 吉田英世, 齋藤京子, 吉田祐子, 平野浩彦, 須藤元喜, 山城由華吏, 鈴木隆雄. 高齢女性におけるダイナペニックオベシティと老年症候群との関連. 第72回日本公衆衛生学会総会, 三重県, 10.23-25, 2013.
- 12) 小島成実, 金憲経, 金美芝, 吉田英世, 齋藤京子, 吉田祐子, 平野浩彦, 鈴木隆雄. 後期高齢女性におけるサルコペニアと老年症候群・体力指標との関連. 第72回日本公衆衛生学会総会, 三重県, 10.23-25, 2013.

- 13) 吉田英世、金憲経、小島成実、吉田祐子、齋藤京子、金美芝、平野浩彦、岩佐一、島田裕之、鈴木隆雄。地域在住高齢女性の基礎的運動能力からみた要介護化の危険因子の検討。第72回日本公衆衛生学会総会，三重県，10.23-25，2013。
- 14) Kim M, Kim H, Yoshida H, Kojima N, Saito K, Yoshida Y, Suzuki T. Association between Sarcopenia, Obesity, and Frailty Status in Community-Dwelling Older Women. The Gerontological Society of America 66th Annual Scientific Meeting, New Orleans. LA, 11.20-24, 2013.
- 15) 金憲経。都市部在住後期高齢者における歩行機能低下者の発生率と予知因子について—4年間の縦断データを用いて—。第15回日本健康支援学会年次学術体会，東京，3.8-9，2014。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

サルコペニアを有する高齢者の神経筋協調機能

研究分担者 島田 裕之 自立支援システム開発室 室長

研究要旨

地域在住高齢者 10,331 名を対象とした疫学調査を実施し、その結果を基に日本人高齢者におけるサルコペニアの有症率を算出し、手段的 ADL との関連性を検討した。EWGSOP で提唱されたアルゴリズムに従うと、地域在住高齢者におけるサルコペニアの有症率は 11.6%であった。サルコペニアの有症率は女性が男性より高く、高齢になるほど高かった。また、サルコペニアは手段的 ADL の低下と有意な関連性を示すことが明らかとなった。

A. 研究目的

高齢期における生活障害の危険因子として、近年注目されているのがサルコペニアであり、その中核症状は骨格筋量あるいは筋力の低下である。このような骨格筋の器質的あるいは機能的変化は加齢に伴って加速し、基本的ならびに手段的な日常生活活動（activities of daily living: ADL）の低下を引き起こすことが報告されている。日本は世界一の長寿大国であり、サルコペニアの問題は諸外国に比して重要となる。また、人種による体格の違いを考慮すると、欧米の研究結果をそのまま日本人に当てはめることは適当ではないと考えられる。

サルコペニアの研究は未だ緒についたばかりであり、サルコペニアの実態やその影響に関する知見は不足している。サルコペニアの予防戦略を確立するためには、まず

日本人高齢者におけるサルコペニアの実態を把握し、スクリーニング法を確立したうえで、ADL 障害に対する影響について検証する必要がある。本研究では日本人高齢者を対象とした大規模調査の結果から、地域在住高齢者におけるサルコペニアの実態を把握するとともに、サルコペニアと手段的 ADL との関連性を検討し、サルコペニアが日常生活機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

大府市に在住する 65 歳以上の高齢者および名古屋市緑区在住の 70 歳以上高齢者 10,331 名を対象として、筋力、筋量、歩行機能の評価を行った。このうち、要介護認定（要支援 1～要介護 5）を受けていた 208 名を分析対象から除外し、筋力、歩行機能、

筋量の全ての測定に参加した 9735 (男性: 4749、女性: 4986) 名を対象にサルコペニアの有症率を算出した (表 1)。サルコペニアの判定には、the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) で提唱されたアルゴリズムを用いた。なお、このアルゴリズムでは歩行速度 (0.8 m/s) 以外のカットオフ値が明記されていないため、筋量 (skeletal muscle index: SMI) と握力については Yoshida et al (2012) 報告を参考にした。男性の握力は 28.8kg 以下、女性の場合は 18.2kg 以下を筋力低下ありとした。また、筋量は、男性 7.09kg/m² 以下、女性 5.91 kg/m² 以下を筋量低下とした。

身体組成は、多周波体組成計 (MC-980A、TANITA 社製) を用いて全身ならびに部位別の筋量と脂肪量を測定し、四肢筋量を身長²で補正した SMI (kg/m²) によって評価した。握力は、利き手で測定した最大値 (kg) を採用した。歩行速度は、2.5m の歩行路の前後に 2.0m の加速ならびに減速路を設けた全 6.5m の歩行路を通常速度で 5 回歩き、その際の平均速度 (m/s) を算出した。手段的 ADL は基本チェックリストの 5 項目 (公共交通機関の利用、日用品の買い物、預貯金の管理、階段利用、椅子から立ち上がり) を用いて評価した。手段的 ADL 低下の有無を従属変数、サルコペニアの有無と潜在的な交絡因子 (年齢、性別、高血圧、脳血管疾患、心臓病、糖尿病、高脂血症、骨粗鬆症) を独立変数に投入した多重ロジスティック回帰分析を用いて、手段的

ADL の低下とサルコペニアの関連性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反審査の承認を得て実施した。

C. 研究結果

EWGSOP が提唱するアルゴリズムに従うと、日本人高齢者におけるサルコペニアの有症率は 11.6% (1132 名) であった (図 1)。サルコペニアの有症率を性別で比較すると男性が 10.9% (515 名)、女性が 12.5% (617 名) で、女性の方が高い有症率を示した (表 2)。また、サルコペニアの有症率を年齢階級別に算出すると、男女とも高齢であるほど有症率が高く、80 歳以上におけるサルコペニア有症率は 38.6% に達した (表 2)。

非サルコペニアとサルコペニア高齢者の身体特性を表 1 に示した。多重ロジスティック回帰分析の結果、サルコペニアの有無は交絡因子による調整後も手段的 ADL の低下と有意な関連性を認めた。サルコペニア高齢者は非サルコペニア高齢者に対して、手段的 ADL (公共交通機関の利用、日用品の買い物、預貯金の管理、階段利用、椅子から立ち上がり) 障害を有するオッズ比が 1.354 ~ 1.844 ($p < 0.01$) となった (表 3)。

D. 考察

欧米諸国で報告されているサルコペニアの有症率は、概ね 10~30% である。例えば、Baumgartner et al. が実施した New Mexico

Elderly survey の調査結果によれば、メキシコにおけるサルコペニアの有症率は男性が 28.5%、女性が 33.9%であったと報告されている。また、Janssen et al. が実施した Third National Health and Nutrition Examination Survey の調査結果によれば、アメリカにおけるサルコペニアの有症率は男性 11.2%、女性 9.4%であったと報告されている。同じく、アメリカ人を対象とした Iannuzzi-Sucich et al. の報告では男性 26.8%、女性 22.6%であった。アジアにおけるサルコペニアの有症率については Lau et al. の報告があり、香港における中国人高齢者のサルコペニア有症率は男性 12.3%、7.6%であった。また、Chien et al. の報告では、台湾におけるサルコペニア有症率が男性 23.6%、女性 18.6%であったとされている。

このように、世界各国で報告されているサルコペニアの有症率は調査によって異なっているが、本研究では 11.6%を示しており有症率は欧米に比べやや低い傾向を示している。

サルコペニアの有症率の性差については、研究によって結果が分かれるが、男性において高い有症率を認めるとした研究が多い。その理由として、高齢期における筋量の低下率は、女性より男性の方が大きく、若年者の平均値を基準にカットオフ値を設定すると、男性の方が女性よりサルコペニアと判定されやすくなるとしている。しかし、本研究においては女性の方が男性よりサルコペニア有症率が高い結果であった。これはサンプリングバイアスの影響が考えられ、

さらなる検討が必要であると思われる。

サルコペニアと手段的 ADL との関連を検討した結果、交絡因子による調整後も両者間の有意な関連性が認められた。この結果は、先行研究の結果を支持している。Baumgartner et al.によると、男性では過去 1 年間の転倒経験、杖や歩行器の使用、バランス機能低下、手段的 ADL の低下、女性では手段的 ADL の低下のみがサルコペニアと関連を認めた。また、Janssen et al. の報告においても、ほぼ同様の結果が得られている。手段的 ADL は基本的 ADL より高次な生活機能として位置づけられており、手段的 ADL の低下は将来の基本的 ADL 障害、ひいては要介護状態を招く危険性がある。今回の結果は、サルコペニアが高齢期の生活障害を引き起こす危険因子の 1 つである可能性を示唆している。ただし、本研究は横断研究であるため因果関係の説明はできない。

一方で、手段的 ADL の低下がサルコペニアを引き起こす可能性も指摘されており、このような悪循環を断ち切ることがサルコペニアの予防戦略にとって極めて重要だと考える。今後は縦断的な観察研究、あるいは介入研究によって、サルコペニアの危険因子の同定ならびにその予防プログラムの開発や効果検証が求められる。

E. 結論

今回、地域在住高齢者 9,735 名を対象とした疫学調査を実施し、その結果を基に日本人高齢者におけるサルコペニアの有症率

を算出し、手段的 ADL との関連性を検討した。EWGSOP で提唱されたアルゴリズムに従うと、地域在住高齢者におけるサルコペニアの有症率は 11.6%であった。サルコペニアの有症率を性別あるいは年齢階級別に比較すると、とりわけ女性、高齢になるほどその有症率が高かった。また、サルコペニアは手段的 ADL の低下と有意な関連性を示すことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshida D, Suzuki T, Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, Anan Y, Tsutsumimoto K, Uemura K, Ito T, Lee S. Using two different algorithms to determine the prevalence of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int*, 14(suppl. 1): 46-51, 2014.
2. Yoshida D, Shimada H, Park H, Anan Y, Ito T, Harada A, Suzuki T. Development of an equation for estimating appendicular skeletal muscle mass in Japanese older adults using bioelectrical impedance analysis. *Geriatr Gerontol Int* (in press).

2. 学会発表

1. 吉田大輔、阿南祐也、伊藤 忠、島田裕之、牧迫飛雄馬、朴 眩泰、李相侖、土井剛彦、堤本広大、上村一貴、鈴木隆雄. 生体インピーダンス値によって高齢者の四肢筋量を推定する回帰式の作成. 第 48 回日本理学療法学会大会. 名古屋. 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 対象者の身体特性 (n = 9735)

項目		男		女	
		非サルコペニア	サルコペニア	非サルコペニア	サルコペニア
		ア (n = 4,234)	(n = 515)	ア (n = 4,369)	(n = 617)
年齢	year	73.6 ± 5.0	78.0 ± 6.1	73.5 ± 5.0	77.0 ± 5.9
身長	cm	163.5 ± 5.7	160.5 ± 6.0	150.3 ± 5.4	147.9 ± 5.4
体重	kg	63.8 ± 8.2	52.9 ± 6.4	52.4 ± 7.7	44.5 ± 5.9
BMI	kg/m ²	23.8 ± 2.7	20.5 ± 2.1	23.2 ± 3.2	20.3 ± 2.3
SMI	kg/m ²	7.82 ± 0.82	6.48 ± 0.50	6.27 ± 0.63	5.46 ± 0.35
診断	n (%)				
	高血圧	2131 (50.3%)	209 (40.3%)	1994 (45.6%)	261 (41.9%)
	糖尿病	690 (16.3%)	97 (18.7%)	438 (10.0)	56 (9.0%)
	脳血管疾患	307 (7.2%)	48 (9.3%)	184 (4.2%)	37 (6.0%)
	心疾患	883 (20.9%)	116 (22.4%)	600 (13.7%)	109 (17.5%)
	脂質異常症	1467 (34.6%)	127 (24.5%)	2111 (48.3%)	285 (45.7%)
	骨粗しょう症	56 (1.3%)	28 (5.4%)	1019 (23.3)	224 (36.0%)
歩行速度	m/s	1.28 ± 0.21	1.01 ± 0.23	1.28 ± 0.22	1.15 ± 0.27
握力	kg	33.9 ± 6.0	24.8 ± 3.2	21.4 ± 4.0	16.9 ± 2.6

BMI: body mass index, SMI: skeletal muscle index.

表 2. 性別と年齢階級別にみたサルコペニアの有症率

項目	n	男性	女性
全対象者	1137	515 (10.9%)	617(12.5%)
65-69 歳	138	56 (10.9%)	82 (13.3%)
70-74 歳	233	95 (18.4%)	137 (22.2%)
75-79 歳	340	150 (29.1%)	188 (30.5%)
80-84 歳	291	142 (27.6%)	146 (23.7%)
85 歳以上	135	69 (13.4 %)	62 (10.0%)

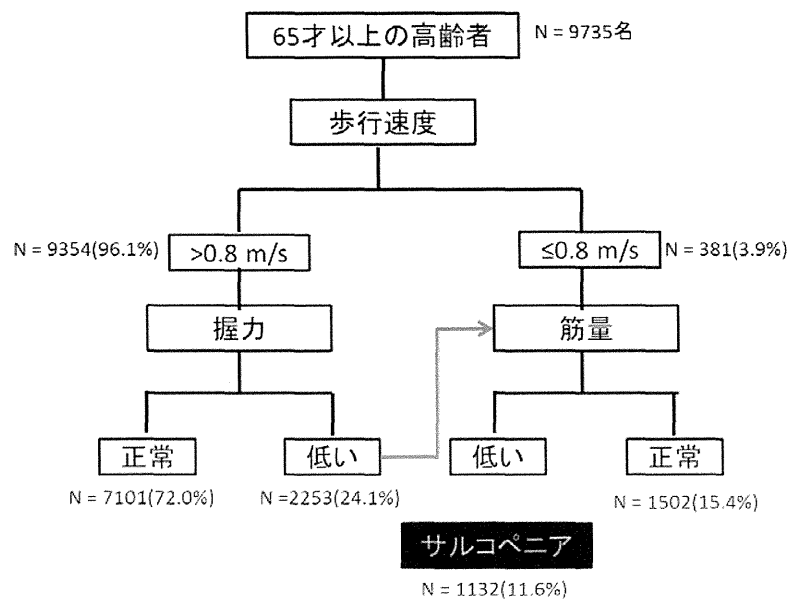


図 1. EWGSOP のアルゴリズムによって判定されたサルコペニアの有症率

表 3. 手段的 ADL の項目とサルコペニアの関連

項目	n (%)	オッズ比 (95%信頼区間)
公共交通機関の利用	69 (6.1)	1.509 (1.283 - 1.774)
日用品の買い物	89 (7.9)	1.844 (1.448 - 2.347)
預貯金の管理	147 (13.0)	1.354 (1.258 - 1.369)
階段利用	427 (37.9)	1.448 (1.268 - 1.654)
椅子から立ち上がり	197 (17.4)	1.531 (1.285 - 1.825)

Notes: モデルは BMI、高血圧、脂質異常症、糖尿病、脳血管疾患、骨粗鬆症、心疾患を調整した。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

もの忘れ外来通院患者を対象としたサルコペニアの実態調査と
サルコペニア臨床的意義解明の研究

研究分担者 神崎恒一 杏林大学医学部高齢医学（教授）

研究要旨：【方法】杏林大学病院高齢診療科ならびにももの忘れセンターの通院中の65歳以上の患者のうち、初回と1年後の調査が可能であった64名（男性25名、女性39名、平均年齢83歳）を対象として、サルコペニアの頻度、各種測定値の変化量同士の関連について調査、解析した。【結果】EWGSOPに基づくサルコペニアの頻度は初回評価時57%、1年後評価時46%で減少傾向であった。そのうち、回評価時も1年後もサルコペニアであった者の頻度は22例（39%）、初回評価時にサルコペニアで1年後には非サルコペニアと判定された者の頻度は10例（18%）、初回評価時に非サルコペニアで1年後にはサルコペニアと判定された者の頻度は4例（7%）、初回評価時も1年後も非サルコペニアであった者の頻度は20例（36%）であった。サルコペニアを規定する3要因について、①筋肉量の減少と、体重、BMI、握力の低下、老年症候群の増加との間に相関がみられた。②握力の低下と筋肉量の低下、老年症候群（傾向）の増加との間に相関がみられた。③歩行速度の低下とIADLの低下との間に相関がみられた。【考察】今後、①サルコペニアから非サルコペニアに戻った症例の分析、②症例数を増やして再解析すること、③経過観察を行うことができなかった症例について、初回評価時のサルコペニアの頻度はどうであったか、各種測定値がどうであったか、どのような要因で追跡できなくなったか、について調査を続けていく予定である。

A. 研究目的

高齢者が要介護状態になる重要な原因のひとつに加齢性筋肉減少症（サルコペニア）がある。サルコペニアの定義に関して2010年にEuropean Working Group on Sarcopenia in Older People（EWGSOP）からコンセンサスレポートが発表された。同報告ではサルコペニアを歩行速度、筋力、身体機能を指標として流れ図にしたがってスクリーニングするよう提唱している。なお、身体機能は通常歩行速度など、筋力は握力など、筋

肉量はDXA、生体インピーダンス法などを用いて計測するよう紹介している。また、サルコペニアの結果、日常生活活動度（基本的ADL、手段的ADL）、生活の質（QOL）、代謝・炎症マーカー、転倒、施設や病院への入所・入院、社会的支援の必要性、死亡率などをアウトカムとすることが推奨されている。

昨年、本班研究報告で、EWGSOPの流れ図にしたがって判定した場合、①男性では52名中35名（67%）が、女性では85名中42

名 (49%) がサルコペニアと判定されること、②転倒 (既往) とサルコペニアの関連要因として、筋力のみ有意差が認められ、筋肉量には全く差が認められないことを報告した。

本年は同じ対象者で、1年後の追跡を行った64名の患者を対象に、各測定値の変化について調査した。

B. 研究方法

対象は杏林大学病院高齢診療科ならびにももの忘れセンターの通院中の65歳以上の患者のうち、初回と1年後の調査が可能であった64名 (男性25名、女性39名、平均年齢83歳)。測定項目は以下の通り：身体測定：身長、体重、BMI、筋肉量：インピーダンス法 (タニタ体組成計 BC-118E 使用して四肢別に測定)、身体機能：歩行速度、3m Up&Go テスト (TUG)、タンデム歩行、ファンクショナルリーチ、筋力：握力、老年症候群：幻覚、妄想、不眠、めまい、麻痺、痺れ、歩行障害、つまずき、頻尿、尿失禁、便秘、食欲低下、体重減少の13項目について有無を調査、過去1年間の転倒歴

以上の測定値をもとに、EWGSOPのサルコペニア診断フローチャートにしたがってサルコペニア患者を識別し、過去1年間の転倒歴と筋力 (握力)、身体機能 (歩行速度)、筋肉量 (身長補正した四肢筋肉量) との関係解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、杏林大学医学部医の倫理委員会の承認のもと、実施した。

C. 研究結果

対象者64名 (男性25名、女性39名) の

初回評価時と1年後の体重、BMI、MMSE、老年症候群 (13項目中)、IADL (%表示)、歩行速度、握力、筋肉量、脂肪量、転倒歴を表に示す。転倒歴について初回評価時はその

対象：1年後のフォローが可能であった64名
男性25名 女性39名 平均年齢83歳

	初回評価時	1年後
体重 (kg)	52.2	51.4
BMI	22.2	22.0
MMSE	23.1	22.4
老年症候群 (/13)	2.5	2.8
IADL (%)	0.80	0.75
歩行速度 (m/sec)	0.80	0.80
握力 (kg)	18.7	19.1
筋肉量 (kg)	36.5	35.6
脂肪量 (kg)	13.9	13.9
転倒歴 (%)	31%	27%
		(初回評価時の転倒者7例 11%)
サルコペニア (%)	57%	46%

サルコペニア ⇒ サルコペニア	22例 (39%)
サルコペニア ⇒ 非サルコペニア	10例 (16%)
非サルコペニア ⇒ サルコペニア	4例 (7%)
非サルコペニア ⇒ 非サルコペニア	20例 (36%)

1年前からの1年間 (振り返り)、1年後の評価については、初回評価時から1年間の観察期間となっている。転倒歴の数値は31%と27%で大きな違いはなかった。ちなみに、1年後評価時の転倒者のうち初回評価時にも転倒した者は7例 (11%) であった。EWGSOPに基づくサルコペニアの頻度は初回評価時57%、1年後評価時46%で減少傾向であった。また、初回評価時も1年後もサルコペニアであった者の頻度は22例 (39%)、初回評価時にサルコペニアで1年後には非サルコペニアと判定された者の頻度は10例 (18%)、初回評価時に非サルコペニアで1年後にはサルコペニアと判定された者の頻度は4例 (7%)、初回評価時も1年後も非サルコペニアであった者の頻度は20例 (36%) であった。

サルコペニアを規定する3要因である筋肉量の変化量と各種測定値の変化量との関係を単相関で解析したところ、表のように

筋肉量の変化との各測定値の変化量との関連(単相関)

	相関係数	p
体重(kg)	0.60	<0.001
BMI	0.51	<0.001
MMSE	-0.10	0.5
老年症候群(/13)	-0.28	0.03
IADL	0.07	0.6
歩行速度(m/sec)	0.01	0.9
握力(kg)	0.42	<0.01
脂肪量(kg)	0.14	0.3

歩行速度の変化との各測定値の変化量との関連(単相関)

	相関係数	p
体重(kg)	-0.04	0.8
BMI	-0.07	0.6
MMSE	0.03	0.8
老年症候群	0.01	0.9
IADL	0.23	0.03
握力(kg)	-0.09	0.5
筋肉量(kg)	0.01	0.9
脂肪量(kg)	0.17	0.22

筋肉量の減少と、体重、BMI、握力の低下、老年症候群の増加とのあいだに関連がみられた。

同じく、サルコペニアの規定要因のひとつである握力の低下と相関が認められたのは表のように、筋肉量の低下、老年症候群

握力との各測定値の変化量との関連(単相関)

	相関係数	p
体重(kg)	0.19	0.13
BMI	0.15	0.24
MMSE	-0.04	0.8
老年症候群	-0.22	0.095
IADL	0.14	0.27
歩行速度	0.09	0.5
筋肉量(kg)	0.42	<0.01
脂肪量(kg)	-0.06	0.7

(傾向)の増加とのあいだに関連がみられた。

さらに、サルコペニアの規定要因のひとつである歩行速度の低下と相関が認められたのは表のように、IADLの低下であった。

D. 考察

昨年は横断的な調査を行い、本年度は一部の対象者について縦断的な解析(経年変化)を調査した。症例数が多くないので、まだ詳細な分析を行う段階にはないが、サルコペニアの頻度は初回評価時と1年後で若干の低下傾向がみられた。また、特筆点は初年度にサルコペニアと判定され、1年後に非サルコペニアと判定された者が4例(7%)存在したことである。判定が基準値にもとづいて2値化されていることはあるが、サルコペニアから非サルコペニアに戻ることができる可能性が示された点は興味深い、どのような症例がどのような基準でサルコペニアでなくなったのかを解析する必要がある。

その他、サルコペニアの規定要因である筋肉量、握力、歩行速度の変化が何と関連したかを検討した結果、筋肉量と握力は関連したが、歩行速度とは関連しないことが示された。歩行速度は必ずしも筋量、筋力とは関連しない点は興味深い。

また、筋肉量の減少、握力の低下(傾向のみ)が老年症候群の増加と関連した。この点について老年症候群の変化と他の測定値との関係を調べたところ、図のように

老年症候群の増加との各測定値の変化量との関連(単相関)

	相関係数	p
体重(kg)	-0.32	0.01
BMI	-0.34	<0.01
MMSE	-0.05	0.7
老年症候群	-0.04	0.7
歩行速度	0.01	0.9
握力(kg)	-0.22	0.05
筋肉量(kg)	-0.26	0.03
脂肪量(kg)	-0.34	0.02

体重、BMI、筋肉量、握力（傾向のみ）の減少のほか脂肪量の減少とも相関が見られた。老年症候群は高齢者のQOL、ADLを低下させる症候なので、サルコペニアの傾向になることと老年症候群の出現に関係があることは注目点である。

今年度解析の対象者はまだ64名であり、男女に分けると解析対象者数は多くないので、まだ十分な解析を行うには至れない。来年度は解析症例数を増やして行う予定である。また、経過観察を行うことができなかった症例について、初回評価時のサルコペニアの頻度はどうであったか、各種測定値がどうであったか、どのような要因で追跡できなくなったかについても調査する必要がある。

E. 結論

杏林大学病院外来通院患者においてサルコペニアの頻度は高かった。転倒との関連ではサルコペニアは直接関係はなく、構成要因のうち握力は転倒と関連が認められたが、筋量は全く関連が認められなかった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 永井久美子、小柴ひとみ、小林義雄、山田如子、須藤紀子、長谷川浩、松井敏史、神崎恒一。老年症候群の適切な把握のためのもの忘れセンター予診票の作成に関する検討—予診票の妥当性と信頼性および回答者による回答率の差異についての検証—。日本老年医学会雑誌 51(2): 2014. In press.
- 2) Koji Shibasaki, Sumito Ogawa, Shizuru Yamada, Katsuya Iijima, Masato Eto, Koichi Kozaki, Kenji Toba, Masahiro Akishita and Yasuyoshi Ouchi. Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of older adults in long-term care. *Geriatr Gerontol Int* 14: 159-166, 2014.
- 3) 神崎恒一。サルコペニアの定義と診断法。日本医事新報 No.4677: 22-26, 2013.
- 4) Tanaka M, Nagai K, Koshiba H, Sudo N, Obara T, Matsui T, Kozaki K. Weight loss and homeostatic imbalance of leptin and ghrelin levels in lean geriatric patient. *J Am Geriatric Soc* 61: 2234-2236, 2013.
- 5) Kumiko Nagai, Shigeki Shibata, Masahiro Akishita, Noriko Sudoh, Toshimasa Obara, Kenji Toba, Koichi Kozaki. Efficacy of combined use of three non-invasive atherosclerosis tests to predict vascular events in the elderly; carotid intima-media thickness, flow-mediated dilation of