

図2 骨格筋蛋白質の同化、異化作用の模式図

A: 成長期は成長ホルモンの作用により同化が優先的に進む。

B: 成長期以降は同化、異化の速度は平衡状態を保つ。

C: 高齢期は加齢により多くのホルモンや成長因子、サイトカインが影響し、高齢期では加齢にともない異化が同化を上回る。

され、筋肉活動時のエネルギー源となる性質もっている。これはBCAAのみの特徴であり、グルコースなどのエネルギー源不足時には、筋蛋白質が分解され、BCAAのグルコースへの変換が促進される。しかし、外因性のBCAAが血中に十分量存在すれば、蛋白質合成やエネルギー源として利用ができ、筋蛋白質分解が抑制されると考えられる。しかし、この機序については結論に至っていない。

S 骨格筋蛋白質代謝とBCAA

■ 骨格筋蛋白質代謝の加齢による変化

骨格筋蛋白質での合成(同化)、分解(異化)のネットバランスが、加齢による筋再生能力の低下と筋蛋白質合成作用の低下により負に傾き、サルコペニア(筋量減少)を引き起こしている。20~92歳の健康な男女の下肢筋肉細胞より、筋原線維蛋白質の合成量を算出したところ、年齢依存的に筋蛋白質に取り込まれるロイ

シン量が低下し、蛋白質の同化作用が低下することがわかっている³⁾。この原因として高齢者では、インスリンによる血管拡張作用が加齢にともない弱まり、筋の血流量が増えず、骨格筋蛋白質合成に十分なアミノ酸が供給できず、骨格筋の同化作用が障害されること^{4,5)}、高齢者では、蛋白質同化を促進するテストステロンやエストロゲン、グレリン、成長ホルモン、インスリン様成長因子(IGF-1)の血中濃度が低下するだけでなく、骨格筋細胞中のそれらの受容体も減少し、蛋白質異化ホルモンであるグルココルチコイドや、TNF- α (腫瘍壊死因子- α)、IL-6(インターロイキン-6)といった炎症性サイトカインが増加し、筋量減少を引き起こすことが報告されている⁶⁾。このように多くのホルモンや成長因子、サイトカインが影響し、高齢期では加齢にともない異化が同化を上回る状態となる(図2)。しかし、それぞれの蛋白質同化・異化因子の代謝経路の相互関連については

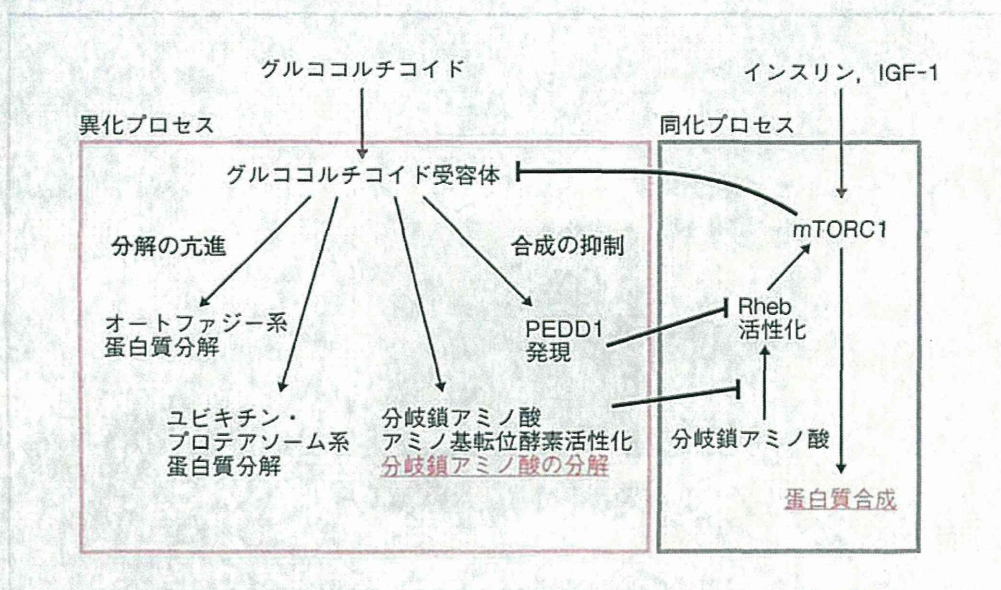


図3 分子レベルでの骨格筋における同化異化のプロセス

(文献7より改変)

不明な点も多い。

■ 分子レベルでの骨格筋における同化異化のプロセス

蛋白質異化ホルモンであるグルココルチコイドによる筋萎縮に対して、BCAAの経口投与により改善できる可能性がラットを用いた動物実験より示されている⁷⁾。そのメカニズムは、経口摂取されたBCAAによりRheb(低分子量GTP結合蛋白質)の活性化を介してmTORC1(哺乳類ラパマイシン標的蛋白質複合体1)を活性化し、グルココルチコイド下流の異化プロセスを抑制するとともに蛋白質合成を亢進すると推測されている(図3)。すなわち、BCAAの摂取などによりmTORC1が良好な栄養状態を感知しているときには骨格筋合成によりエネルギーの備蓄に働き、栄養状態の悪化に対しては、グルココルチコイドが分泌され骨格筋分解によりエネルギーを迅速に供給するという、骨格筋におけるエネルギーの貯留サイクルの一因をBCAAが担っていると考えられる。グルココルチコイドが引き起こす栄養状態の悪化が、経口摂取したBCAAによって改善がみられたことは、BCAA摂取がサルコペニアの予防、改

善に効果的であると期待できる。

S BCAAによるサルコペニアの予防・改善の可能性

近年、BCAAによるサルコペニアの改善・予防の可能性について多数報告されている。BCAAによるサルコペニア予防・改善には不確定な要素もあり確証は得られていないが、血中BCAA濃度の上昇とその維持、運動との相乗効果による同化作用の亢進が重要な鍵となると考えられる。その可能性について、いくつかの報告をまとめた。

■ アミノ酸摂取の蛋白質代謝への効果

健康な成人男性(18~30歳)に、運動前に5~6gのBCAAを摂取させると、血中BCAA濃度が高く保たれ、筋蛋白質分解による必須アミノ酸、とくにBCAAの放出が抑制される⁸⁾との報告があり、骨格筋蛋白質分解の抑制にはBCAAの血中濃度を高く維持することが重要であり、かつ多量のBCAAの摂取が必要であることが示唆される。BCAAの効果を得るための適正量を調べた試験では、健康な成人男性にBCAAを0~4gと濃度を変化させた飲料を摂取させ、

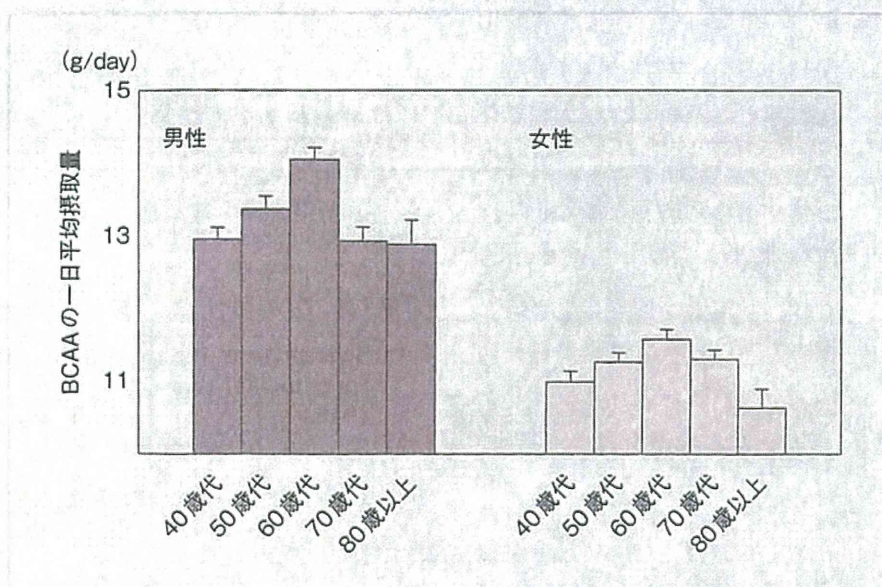


図4 地域在住中高年者(40~88歳)の性, 年代別BCAA一日平均摂取量(g/day)

血中BCAA濃度を経時測定した。どの濃度の摂取によっても摂取後30分で血中濃度はピークを示した。さらに2g以上の摂取により、それ以下の濃度に比べて血中BCAA濃度上昇が大きく、上昇した血中BCAA濃度をより長時間維持したことより、BCAAの生理的効果を期待できるのは、2g以上であると結論づけている⁹⁾。アミノ酸を経口摂取した際、血中に取り込まれる量を算出すると、2g摂取時の血漿BCAA濃度はピーク時に400nmol/ml増加したことより、血中に取り込まれる量は摂取量の約1/20倍であることが推測される。実際に高齢者は通常の食事からBCAAをどのくらい摂取しているか、地域在住中高年者を対象とした長期縦断疫学調査NILS-LSAの第6次調査(2008~2010年)における3日間の食事秤量記録調査¹⁰⁾より、一日あたりのBCAA平均摂取量を性、年代別に算出した(図4)。食品に含まれるアミノ酸量は日本食品アミノ酸成分表2010をもとに独自に構築したNILS食品アミノ酸成分表2010(たんぱく質摂取量の95.3%をアミノ酸摂取量で置換)を用いて換算した¹¹⁾。図4に示したようにBCAA摂取量は70歳以上

の高齢者では摂取量が少なく、平均摂取量±標準偏差は男性で 13.3 ± 2.7 g、女性で 11.2 ± 2.3 gであった。ただし、食品のたんぱく質中に含まれる量であるため、消化吸収過程での損失を考えると十分ではないかもしれない。日常的に摂取するたんぱく質からのBCAAが体内へどのくらい取り込まれ、筋量や疾患にどのように影響を与えるかの検討は急務である。

■高齢者におけるアミノ酸摂取と運動の相乗効果

若齢者では、運動により骨格筋蛋白質の合成と分解が促進し、合成と分解の差(ネットバランス)が負に傾くが、運動後にアミノ酸を投与すると骨格筋蛋白質の合成は亢進したまま、蛋白質の分解が抑制されネットバランスが正となり、筋肉量が増加することが報告されている¹²⁾。さらに若齢者、高齢者を比べた研究では、ともに必須アミノ酸(15g、そのうちBCAA: 6.08g)を摂取させると、若齢者に比べ高齢者では血中濃度の上昇が緩慢ではあるが、高齢者においても血中の必須アミノ酸濃度の上昇がみられ、骨格筋蛋白質合成が増加することが報告されている¹³⁾。これより、高齢者における骨格

筋の蛋白質合成も血中のアミノ酸濃度に直接影響を受けることが伺える。

また、高齢者を対象としたサルコペニア研究における介入試験から、BCAA摂取と運動は相乗的に蛋白質同化作用を亢進することが期待されている。以下に報告を示す。70歳のボランティアを対象とし、必須アミノ酸とショ糖混合物を摂取した後、エアロビクス運動の有無によってアミノ酸輸送や蛋白質合成、インスリンのシグナル伝達に違いがあるかを調べた結果、運動の有無にかかわらずインスリンのシグナル伝達は必須アミノ酸とショ糖混合物の摂取により増加した。さらに運動介入群では、基礎的状態の血流量やアミノ酸輸送、蛋白質合成が有意に高くなった¹⁴⁾。このことより、アミノ酸摂取によりインスリンのシグナル伝達を改善し、筋蛋白質の同化作用を運動が強化することがわかった。また、筋量減少が認められる地域在住高齢女性を対象とした3カ月間の介入試験において、ロイシン高含有必須アミノ酸混合物3g（ロイシン42%含有）を一日2回摂取した群、運動トレーニングを週2回行った群、両群を組み合わせた群では、栄養と運動を組み合わせた群において有意に脚筋量、歩行速度、筋力が改善した¹⁵⁾との報告から高齢期におけるBCAAの摂取および運動の併用は、サルコペニアの予防、改善に有効である可能性がある。また、臨床でのBCAA経口製剤の使用も承認されていることより、安全性の面からもサルコペニアの予防、改善に期待が高まる。

S おわりに

高齢期におけるたんぱく質摂取の重要性は、さまざまな方面から指摘されているものの、明確な基準値を策定するエビデンスは少ない。さらにアミノ酸摂取量に関しては一般地域住民が日常的に摂取する量の把握がほとんどなされていないのが現状である。サルコペニアの予防、

改善の可能性があるBCAAについて、一般人の摂取量や他のアミノ酸とのバランス、老年病へのかかわりや上限量を含めた安全性について、さらに多くの研究が進められ、多くのエビデンスが集まることが求められる。

参考文献

- 1) Schoenheimer R : The dynamic state of body constituents. New York, Hafner Publishing, 1942.
- 2) Suryawan A, Hawes JW, Harris RA, et al : A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. *Am J Clin Nutr* 68 (1) : 72-81, 1998.
- 3) Rooyackers OE, Adey DB, Ades PA, et al : Effect of age on in vivo rates of mitochondrial protein synthesis in human skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 15364-15369, 1996.
- 4) Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, et al : Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J* 20 (6) : 768-769, 2006.
- 5) Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, et al : Effect of insulin on human skeletal muscle protein synthesis is modulated by insulin-induced changes in muscle blood flow and amino acid availability. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291 : E745-E754, 2006.
- 6) Sakuma K, Yamaguchi A : Sarcopenia and age-related endocrine function. *Int J Endocrinol* 2012, Article ID 127362 : 10 pages, 2012.
- 7) Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, et al : Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. *Cell Metabolism* 13 : 170-182, 2011.
- 8) MacLean DA, Graham TE, Saltin B : Branched-chain amino acids augment ammonia metabolism while attenuating protein breakdown during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 267 : E1010-E1022, 1994.
- 9) 濱田広一郎, 木場孝繁, 桜井政夫, ほか : 分岐鎖アミノ酸飲料の単回摂取に対する血中分岐鎖アミノ酸応答. *日本臨床栄養学会誌* 27 (1) : 1-10, 2005.
- 10) Imai T, Otsuka R, Kato Y, et al : Advantages of taking photographs with the 3-day dietary record. *J Integr Stud Diet Habits* 20 : 203-210, 2009.
- 11) 加藤友紀 : 中高年者のアミノ酸摂取と抑うつに及ぼす影響に関する大規模長期縦断疫学研究. 科学研究費補助金 若手研究B (研究課題番号 : 21790599) 実績報告書 (平成21年度~23年度), 2012.
- 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 Phys-*

- iol Endocrinol Metab 273 : E122-E129, 1997.
- 13) Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, et al : Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. Am J Physiol Endocrinol Metab 286 : E321-E328, 2003.
 - 14) Timmerman KL, Dhanani S, Glynn EL, et al : A moderate acute increase in physical activity enhances nutritive flow and the muscle protein anabolic response to mixed nutrient intake in older adults. Am J Clin Nutr 95 : 1403-1412, 2012.
 - 15) Kim HK, Suzuki T, Saito K, et al : Effect of Exercise and Amino Acid Supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women : A Randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc 60 (2) : 16-23, 2012.

Q.3

罹患の実態について教えてください

幸 篤武 下方 浩史

A

- 65歳以上では、筋量を指標とするサルコペニアは約850万人であり、男性に多い
- 筋力を指標とするサルコペニアは約1,000万人であり、女性に多い
- 身体機能を指標とするサルコペニアは約200万人であり、女性に多い

1. サルコペニアの定義

サルコペニアの定義は現在も議論されており、確立には至っていない¹⁾。さらに、サルコペニアに関する疫学研究は日本ではほとんどないことから、その実態について不明な点が多いのが現状である。サルコペニアは、加齢にともなう「筋量の減少」および「筋力の低下」と理解されている。一方、サルコペニアの研究が先行する欧州では、これらに加えて歩行や起居動作などの日常生活動作に関わる「身体機能」もその範疇としており²⁾、より広範な概念としてとらえている。実際に、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く、この点を考慮すると、筋力の低下が直結する歩行や起居動作などの身体機能に関する評価も重要と思われる。そこで本項ではサルコペニアを筋量、筋力、身体機能の低下としてとらえることとし、日本人高齢者におけるサルコペニアの罹患の実態について述べる。

2. 筋量サルコペニアの実態

サルコペニア判定における筋量の評価は、内臓重量の影響を受けない四肢を対象とし、DXA（二重エネルギー X線吸収法）などを用いて行う。DXAで得られた四肢筋量を身長²で除したSMI（skeletal muscle index:

kg/m²) を用い、18歳から40歳までの若年成人平均値のマイナス2標準偏差を筋量サルコペニアの基準値とする³⁾。DXAによる測定は微量ではあるが放射線被曝をともなう点や、機器が高額である点などを制約とするが、測定の精度は高い。DXAによる日本人を対象とした筋量サルコペニアの基準値として、男性は6.87kg/m²、女性は5.46kg/m²が示されている⁴⁾。

これまでに、日本人の筋量サルコペニアの有病率として、70歳から85歳の高齢者男性では56.7%、女性では33.6%であることが報告されている⁴⁾。「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)」では、地域から無作為抽出された一般住民を対象にDXAによる筋量測定を実施している。そのうち、NILS-LSAの第7次調査(2010年～2012年)に参加し、DXAによる全身スキャン、握力測定、歩行測定のすべてを完了した65歳以上の高齢者886名のデータを用い、SMI男性6.87kg/m²、女性は5.46kg/m²をカットオフ値として、筋量サルコペニアの有病率を算出したところ、65歳以上の高齢者全体では男性の約35.4%が、女性の23.0%が筋量サルコペニアとして判定された(表1)。また男性においてその比率は、65歳以上75歳未満のいわゆる前期高齢者と比較して75歳以上の後期高齢者で顕著に高かった。一般に、女性と比較して男性で筋量は多く、加齢による筋量の減少は男性で顕在化しやすい。また男性ホルモンであり、強力な蛋白同化作用を有する遊離テストステロンの加齢にともなう血中濃度の低下も、男性における筋量減少を加速させることが知られている。

NILS-LSAにおける筋量サルコペニアの有病率を基として、総務省統計局発表の5歳階級別人口推計(平成24年7月時点)を用い、筋量サルコペニア有病者数について全国推計を行ったところ、65歳以上の高齢者全体の

◎表1 性・年代別にみたサルコペニアの有病率

	評価法	性別	カットオフ値	NILS-LSA サルコペニア有病率		
				65歳以上全体	65～74歳	75歳以上
筋量サルコペニア	DXA (SMI)	男	6.87kg/m ² 未満	35.4%	28.1%	45.1%
		女	5.46kg/m ² 未満	23.0%	20.8%	26.0%
筋力サルコペニア	握力	男	31kg未満	27.0%	10.8%	48.7%
		女	20kg未満	36.2%	24.8%	51.9%
身体機能サルコペニア	普通歩行速度	男	1.0m/秒未満	4.6%	2.3%	7.7%
		女	1.0m/秒未満	7.7%	2.0%	15.5%

筋量サルコペニア有病者数は、男性458万人、女性399万人であった。

3. 筋力サルコペニアの実態

下肢の筋力は歩行や起居動作などの身体機能と強く関連する。しかしながら、下肢筋力の測定には大型の専用機器を必要とするため、筋力サルコペニアの判定に用いることは難しい。一方、握力は小型の検査器具で測定可能であり、文部科学省の実施する新体力テストの測定項目に含まれるなど、一般に広く知られた検査である。欧州におけるサルコペニア診断基準にも用いられており、握力を指標とする際のサルコペニアの基準値は、欧州では男性30kg、女性20kgとされている。日本人を対象とする握力の基準値は定まっていないが、日常生活動作の制限等との関連から、男性では25～31kg、女性では20kgが妥当と思われる¹⁵⁾。

ここでは清野らの報告に基づき⁵⁾、握力が男性31kg、女性20kgを筋力サルコペニアのカットオフ値とし、その有病率を求めた。NILS-LSAにおける筋力サルコペニアの有病率は、65歳以上の男性では27.0%、女性では36.2%であり、そのうち後期高齢者のサルコペニア有病率は前期高齢者と比較して高かった(表1)。筋力サルコペニア有病者数の全国推計値は、65歳以上の高齢者全体では男性350万人、女性629万人であった。

4. 身体機能サルコペニアの実態

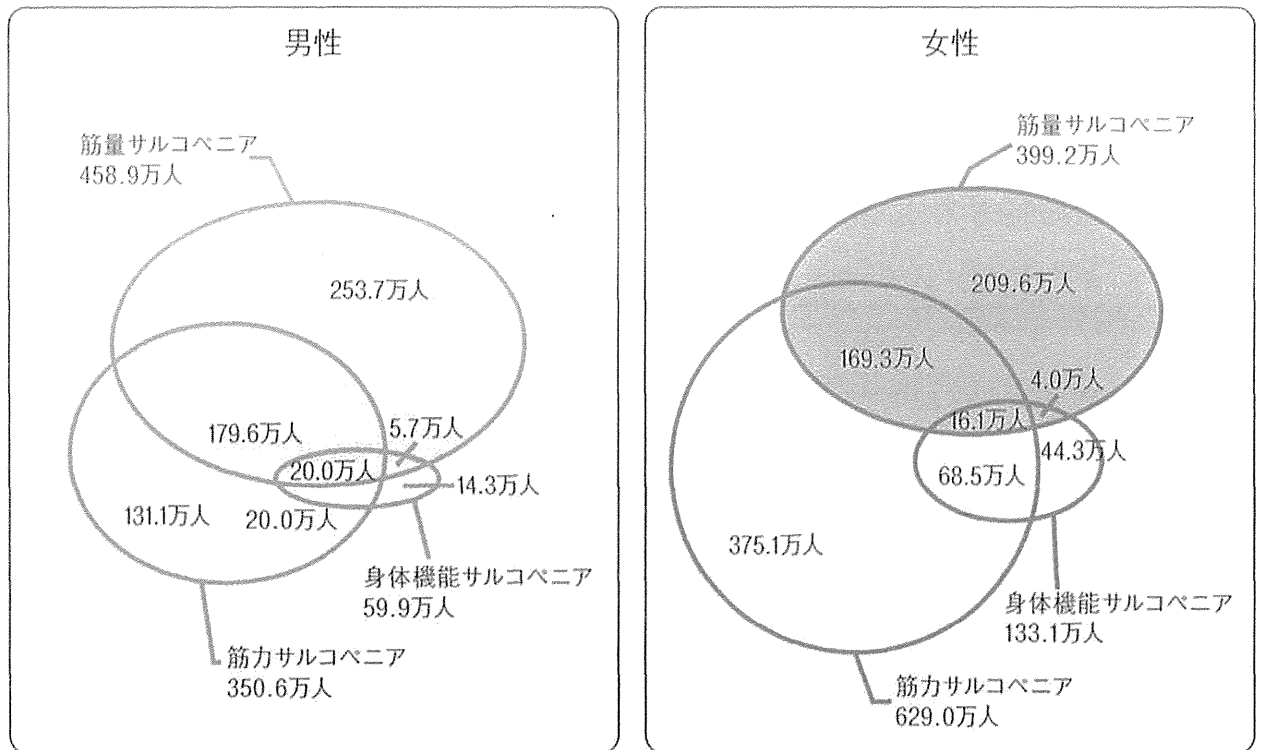
歩行速度は筋力低下の影響を強く受け、加齢にともない低下する。また、歩行速度の低下は転倒の発生と関連するなど、歩行速度の測定はサルコペニアの評価において重要である。歩行速度は、床面が水平であれば病棟の廊下などでも測定可能であり、簡便に実施できる。日本人を対象とする基準値として、普通歩行速度1m/秒が提示されている¹⁾。1m/秒は横断歩道の横断に必要な速度であり、日常生活によく関連した基準値と思われる。

普通歩行速度1m/秒をカットオフ値とした際のNILS-LSAにおける身体機能サルコペニアの有病率は、65歳以上の男性では4.6%、女性では7.7%であった。また筋力サルコペニアと同様に、身体機能サルコペニアの有病率は前期高齢者と比較して後期高齢者で高かった(表1)。身体機能サルコペニア有病者数の全国推計値は、65歳以上の高齢者全体では男性59万人、

女性133万人であった。

5. 筋量サルコペニアに依存しない筋力低下，身体機能低下の実態

図1に，筋量，筋力，身体機能を指標とした各サルコペニアについて，ほかのサルコペニアとの重複状況を有病者数により示した。欧州の基準では筋量減少をサルコペニアの前提としているが，男女ともに筋量サルコペニアに非依存的な筋力または身体機能サルコペニアが相当数存在しており，その数は男性と比較して女性で多くなっている。これは骨格筋の脂肪変性や運動神経の退廃，速筋線維の萎縮など，筋の質的問題に起因するものと考えられており，とくに女性でその影響は大きいと推察される。したがってサルコペニアの評価を行う場合，筋量のみで評価するのではなく，筋力や身体機能に関する評価も可能な限り実施する必要があるといえる。



◆図1 サルコペニアの有病者数

有病者数は，NILS-LSA 第7次調査に参加した65歳以上の男女886名を対象とした筋量，握力，普通歩行速度の測定結果と，総務省統計局発表の5歳階級別人口推計（平成24年7月時点）に基づき推計した。

▶文献◀

- 1) 原田敦ほか: 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の監訳とQ&A. 日本老年医学会特別報告. 2012 (http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/sarcopenia_EWGSOP_jpn-j-geriat2012.pdf)
- 2) Cruz-Jentoft AJ et al: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 39(4): 412-423, 2010
- 3) Baumgartner RN et al: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol 147(8): 755-763, 1998
- 4) Sanada K et al: A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women: reference values and association with cardiovascular risk factors. Eur J Appl Physiol 110(1): 57-65, 2010
- 5) 清野諭ほか: 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(3): 259-268, 2011

Q.4

サルコペニア高齢者の特徴は？

(遺伝子, 性差, 原疾患, 生活習慣など)

安藤 富士子 下方 浩史

A

- ・サルコペニアに関連する遺伝子多型についてはまだ結論が出ていないが、MSTN (myostatin) やACTN3 (α -actinin-3) などが候補遺伝子多型である
- ・筋量で定義した場合は男性高齢者に、身体機能で定義した場合は女性高齢者に多い
- ・高齢者のなかでも男性で自覚的健康度が低く、「見た目が弱々しく痩せている」「栄養状態が悪い」「骨粗鬆症がある」「歩きが遅いなどADLや身体活動が低下している」者ではサルコペニアの存在を考慮する

1. サルコペニアと加齢—老年症候群としてのサルコペニア

サルコペニアは加齢にともないその頻度が上昇し、とくに男性の後期高齢者に多く認められ、加齢にともなうさまざまな病態・障害と関連していることから、老年症候群の一つとしてとらえることができる¹⁾。サルコペニアは高血圧症や糖尿病等と同様に多因子疾患であり、遺伝・疾患・環境・生活習慣がその発症、進行に複雑に関与している²⁾。

2. サルコペニアの遺伝的要因

骨格筋量や筋力に関連すると報告されている遺伝子多型は多い³⁾。この中で高齢者のサルコペニアとの関係が注目されている候補遺伝子多型は α -actinin-3 (ACTN3) R577X, angiotensin-converting enzyme (ACE) gene I/D, myostatin (MSTN) K153R などであるが、関連ありとする研究とないとするものがあり、いまだ一定の結論が出ていない³⁾。たとえば ACTN3 R577X では中高年女性の XX は RR と比較して除脂肪体重が少ない

とする報告や大腿部の筋断面積が小さいという報告がある一方で、持久力が高いという報告もある²⁾。高齢者の筋肉の表現型に関連する遺伝子多型としてはMSTNが注目されている³⁾が、いずれにせよ、より多くの研究や遺伝子多型間の交互作用、生活習慣などとの交互作用の検討が必要である。

3. サルコペニアの性差

サルコペニアを最初に定義したRosenberg⁴⁾は若年成人筋量の平均値マイナス2標準偏差をカットポイントとしており、この方法に準じた診断法を用いた場合、欧米でもわが国でも男性で有病率が高く、男性では加齢にともない急速に有病率が上昇する。これは若年成人での筋肉量の男女差がきわめて大きいことと、加齢にともなう性ホルモンの低下により男性では急速に筋肉量の低下が起こるためと考えられている。

一方、女性の下肢筋力は40歳代でも男性の80歳代とほぼ同じであり⁵⁾、握力(男性31kg、女性20kg)をカットオフ値とした場合の筋力サルコペニア有病率は女性でやや高く、普通歩行速度(1m/秒)をカットオフ値とした場合の身体機能サルコペニアは女性で多い(本書Q.3参照)。

4. サルコペニアと疾患、体型、生活習慣などとの関係

欧州コンセンサスでは、サルコペニアを一次性(加齢以外に明瞭な原因のないもの)と二次性とに分類している。二次性サルコペニアの中には身体活動の低下や疾患、栄養摂取の低下が含まれているが、これらは実際には加齢にともなって多かれ少なかれ起こり得ることであり、概念的にはわかりやすくとも実際の臨床の場での判断にはそぐわない。

それでは実際に高齢者に対面した時に、サルコペニアの存在を疑う要因にはどのようなものがあるだろうか。

「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: National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging)」は地域在住中高年者からの無作為抽出者を対象とした疫学調査であるが、この第7次調査(2010年7月～2012年7月)に参加した40歳以上中高年者2,330人の中で、952人の65歳以上高齢者(平均年齢74.2±6.0歳、65～91歳、女性471人、男性481人)について、Sanadaらの基準に準じて定義した筋

量によるサルコペニア（以下、筋量サルコペニア）と体型や問診（生活習慣や既往歴，入院歴，外出頻度，身体活動の困難さ，転倒など）や簡単な質問票・検査でわかる項目などとの関係を検討した（表1）。

男性の単変量解析では高齢，自覚的健康度不良，骨粗鬆症の既往，CES-D（Center for Epidemiologic Studies Depression Scale）による抑うつ得点高値，低BMI（body mass index），低体脂肪率，1日の歩行量・総身体活動時間が少ないこと，外出頻度低下，身体活動能力低下（100mくらい歩くのがとても困難など），転倒の既往，握力低下，速歩速度低下（100m/分未満），総摂取エネルギーの低下があると筋量サルコペニアの頻度が高かった。この中でも年齢とBMIは比較的影響の大きい要因であったが，そのほかの要因は一つ一つでは関連は弱く，これらの要因の重複がサルコペニアの存在に結びつくと考えられた。

年齢を調整した多変量解析では現在の喫煙，骨粗鬆症の既往，低BMIや低体脂肪率，身体活動能力低下，握力低下，摂取エネルギーの低下がサルコペニア有りとなる危険因子となっていた。単変量解析，多変量解析で認められた結果は従来，サルコペニアの誘因，あるいはサルコペニアの帰結や合併症として報告されている病態や疾患と一致している。

一方，女性では，筋量サルコペニアと加齢との関係は有意ではなく，外出頻度低下，低BMI，握力低下が筋量サルコペニアと関連していたが，体脂肪率や摂取エネルギー，身体活動能力や転倒の既往，歩行速度などとの有意な関係は認められなかった。

とくに興味深いことに体脂肪率は男性ではサルコペニアの予防因子，女性では予防因子となる傾向（ $p < 0.10$ ）を示したが，年齢，BMIを調整すると体脂肪率は男女ともに非常に強いサルコペニアの危険因子となった。とくに女性ではその傾向が強く，同じ年齢，同じBMIであれば，体脂肪率が1%増えるごとにオッズ比は約2.5倍（2.58，95%信頼区間2.02-3.30， $p < 0.0001$ ）となることが示された。この集団の女性のBMIの平均値は $22.7 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$ であり，約80%はBMIが25未満であったことから，一見普通の体型であっても体脂肪率の高い女性ではサルコペニアのリスクは高いと考えることができる。

また，高血圧症（男女），脳血管障害（男性），脂質異常症（女性）の既

Q.4:サルコペニア高齢者の特徴は?
(遺伝子, 性差, 原疾患, 生活習慣など)

往がある者では筋量サルコペニアの頻度が低く, これらの生活習慣病の背景にある肥満との関係がうかがわれた。

さらに女性では歩行の困難さはむしろサルコペニアのリスクが低い者に

表1 問診や簡単な検査とサルコペニア (NILS-LSA 第7次調査結果の横断的ロジスティック回帰分析によるオッズ比)

項目	基準値もしくは単位 ^a	有意であった項目のオッズ比 ^b			
		男性		女性	
		単変量解析	多変量解析(年齢調整)	単変量解析	多変量解析(年齢調整)
1. 問診でわかるもの					
年齢	10歳ごとに	2.27	—	—	—
生活習慣					
喫煙	「喫煙していない」			「現在喫煙している」2.04	
自覚的健康度	「良い」	「普通」1.74 「悪い」2.00			
既往歴					
脳血管障害	「なし」		「既往あり」0.46 ^c		
高血圧症	「なし」	「既往あり」0.62	「既往あり」0.54	「既往あり」0.62	「既往あり」0.60
脂質異常症	「なし」			「既往あり」0.60	「既往あり」0.60
骨粗鬆症	「なし」	「既往あり」3.35	「既往あり」3.29		
身体活動度, ADL					
1) 外出頻度	「毎日外出する」	「毎日ではない」1.66		「毎日ではない」1.71	「毎日ではない」1.71
2) 身体活動の困難さ (WHO SF36)					
激しい運動	「難しくない」	「とても難しい」3.06	「とても難しい」1.64		
適度な活動	「難しくない」	「少し難しい」1.59			
少し重い物を持ち上げる	「難しくない」	「少し難しい」1.68			
数百メートルくらい歩く	「難しくない」	「とても難しい」3.07			「とても難しい」0.27
百メートルくらい歩く	「難しくない」	「とても難しい」9.18			「少し難しい」0.33
3) 転倒					
過去1年間の転倒	「なし」	「あり」1.86			
2. 簡単な質問票・検査による診断					
1) 質問票					
抑うつ (CES-D 得点)	3点ごとに	1.11			
認知機能 (MMSE 得点)	3点ごとに			1.46	1.52
認知症 (MMSE < 23)・MCI (24-27)	「正常 (≥ 28)」			「MCI」0.439	「MCI」0.437
2) 検査					
身体活動量 (万歩計)	「1万歩以上/日」	「3000-6000歩/日」1.78 「3000歩未満」2.49			
握力					
利き手	3kgごとに	0.66	0.67	0.75	0.73
非利き手	3kgごとに	0.67	0.70	0.78	0.75
身体測定					
BMI	1kg/m ² ごとに	0.48	0.45	0.52	0.52
体脂肪率 (DXAによる)	5%ごとに	0.81	0.74		
収縮期血圧	10mmHgごとに	0.86	0.82	0.86	0.85
3. その他					
1) 歩行速度 (10m歩行)					
速歩 (できるだけ早く歩く)	100m/分以上	(p=0.05) 1.49			
2) 身体活動度 (聞き取り調査)					
総活動時間 (余暇+仕事)	1Mets・時/日	0.90			
3) 総摂取エネルギー					
(3日間食事秤量記録調査)	200kcal/日ごとに	0.75	0.78		

飲酒, 自覚的な見え方, 虚血性心疾患・糖尿病・関節リウマチ・変形性膝関節症・悪性新生物・骨折の既往歴, 過去2年間の入院歴, 尿失禁, WHO SF36の身体機能の中で上記以外の項目, 転倒恐怖, ロコモティブシンドローム, MMSE (連続変数), 普通歩速度 (連続変数), 普通歩 (60m/分以上/未満), 普通歩 (80m/分以上/未満), 普通歩 (100m/分以上/未満), 速歩 (連続変数), 速歩 (80m/分以上/未満), 速歩 (120m/分以上/未満), 余暇活動時間は統計的に有意 (p<0.05) とならなかった。

a. カテゴリー変数に対しては基準となるカテゴリーを「」を付して示した。連続変数に対してはオッズ比を求める際の単位を「」なしで示した。
b. オッズとは「ある事象が起きる確率 (p) を起さない確率 (1-p) で割ったもの。一般に疾患発生に対するオッズ比は特定の条件への曝露群での疾患発生オッズを非曝露群の疾患発生オッズで割って求める。疾患群の曝露オッズを非疾患群の曝露オッズで割った値と考えることもできる。
c. 太字で示したオッズ比は, サルコペニアのリスクが低い方が非健康的であることを表している。

認められ、おそらくは過体重や骨・関節疾患と関連するものと推察された。過体重やそれにともなう骨関節疾患による身体活動の低下がさらなる体重の増加をもたらす可能性もあり、女性では筋量、筋力、身体活動度と体重や体脂肪率、骨関節疾患との関わりが男性と異なり複雑であるため、筋量サルコペニアの外見や疾患、身体活動度との関連は単純にはとらえきれないと考えられた。

まとめ

男性では高齢者のなかでもとくに年齢が高い者、自覚的健康度が低い者、見た目が弱々しく痩せており栄養状態の悪い者、骨粗鬆症のある者、歩きが遅くADLや身体活動が低下している者や握力の弱い者ではサルコペニアの存在を考慮する。またこれらに間接的に影響を与えるであろう経済状態や住宅事情、所帯形態にも注意を払う必要がある。

一方、女性では、BMI低値や握力低下以外にはサルコペニアの強力な関連要因は認められず、サルコペニアのアウトカムとして重要であるはずの身体活動能力と筋量サルコペニアは一部相反する結果を示した。サルコペニアの定義については現在流動的であり、とくに女性のサルコペニアにおいて筋量、筋力、身体能力のどれを指標として重要視するかが今後の課題であろう。

▷文献◁

- 1) Cruz-Jentoft AJ et al: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39(4): 412-423, 2010
- 2) 福典之ほか: 遺伝子多型とサルコペニア. サルコペニアの基礎と臨床. 島田浩之編, 東京, 真興交易, 2011, pp32-41
- 3) Garatachea N, Lucia A: Genes and the ageing muscle: a review on genetic association studies. *Age (Dordr)* 35(1): 207-233, 2013
- 4) Baumgartner RN et al: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147(8): 755-763, 1998
- 5) 下方浩史ほか: 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. *日老会誌* 49: 195-198, 2012

1. 検査基準値の考え方—医学における正常と異常—

下方 浩史¹⁾ 安藤富士子²⁾

要約 検査値から臨床的判断を下す際に、その人が「正常」であるか「異常」であるかを区別するために用いられる検査値を正常値という。高齢者では個人差が大きく、集団としての正常値を設定することは困難であり、そのため通常は検査値の判定には基準値が使われている。しかし基準値は単に健康な集団での平均的な検査値の範囲を示すだけであり、現在及び将来の健康状態の判定や推測を行うように作成されたものでない。老年医学の実践の場においては生活自立を予測するような生活習慣病の検査基準値の設定が是非とも必要である。本研究では生活自立と関連する認知機能低下に関して、その危険因子の基準値について検討した。認知機能低下の危険因子は多いが、それぞれの因子の寄与は小さく、従来の方でカットオフ値を明確に決定することは多くの場合困難であった。縦断的なデータから生活習慣病の検査値の最適な範囲の設定を行う新たな方法論が必要である。

Key words : 検査基準値, 基準範囲, 生活自立, 縦断研究, 老化

(日老医誌 2013; 50: 168-171)

はじめに

生活習慣病の多くの研究が、脳血管障害や虚血性心疾患、がんなどの疾患発症や、死亡をエンドポイントとして研究されてきた。高齢化が進み、健康長寿が求められるわが国の健康施策の中で、日常生活活動能力、QOLや認知機能の低下を予防することが重要であり、これらをエンドポイントとした検査基準値の設定が求められている。本研究では、地域住民を対象とした大規模な縦断疫学データを用いて、高齢期の生活自立の障害となる認知機能障害を指標とした生活習慣病の検査値の最適な範囲の設定を模索することを目的とする。

研究方法

対象は国立長寿医療研究センター周辺（大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時年齢40～79歳）である。調査内容資料の郵送後、調査内容に関する説明会を開催し、文書による同意（インフォームドコンセント）を得ている。対象者は40, 50, 60, 70歳代男女同数とし一日7名、1年間で約1,200人

について多数の老化関連要因の検査を年間を通して行い、2年ごとに追跡観察を行っている。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約2,400人のダイナミックコホートとすることを目指している。平成22年度に第6次調査を終了し、引き続き第7次調査を実施している¹⁾²⁾。

検査および調査項目は、医学分野では、問診、聴打診、生活調査、病歴調査、喫煙・飲酒などの嗜好調査、使用薬物調査、血液検査では血球計算、一般生化学検査、糖代謝、微量元素など、頭部MRI、血圧、脈拍、安静時心電図、心エコー、頸動脈エコー、ABI、脈波速度、二重X線吸収装置（DXA）による全身及び腰椎、左右大腿骨頸部骨密度測定、膝X線写真を実施している。形態測定としては身長、体重、腹囲、腰囲、腹部前後幅等、脂肪厚・筋肉厚測定は腹膜上、腹部、大腿前部、上腕三頭筋部を超音波法で測定、腹腔内脂肪量は腹部CTで計測している。運動生理学分野では総合体力診断システムによる体力測定、重心動揺検査、3次元歩行動作分析、身体活動は詳細な聞き取り調査と3次元加速度計モーションカウンタの一週間の装着を行っている。栄養学分野では、秤量法及び写真記録を併用した3日間食事記録調査、サプリメント調査、嗜好飲料・柑橘類調査を行っている。心理学分野では認知機能及び知能検査としてMMSE、WAIS-R-SF、WAIS数唱等を実施、またライ

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

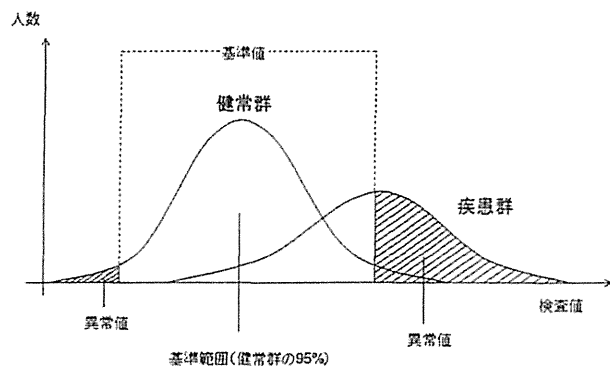


図1 健常群と疾患群における基準値と異常値
健常群でも基準値をはずれる場合があり、また疾患群でも基準値内の場合もある

イベント、日常苛立ち事尺度、余暇に関する調査、ADL（老研式活動能力指標）、仕事に対するコミットメント尺度、生きがい調査、生活満足度（LSI-K）、自尊感情尺度（Self Esteem）、死に対する態度尺度、抑うつ（CES-D）、ソーシャルサポート、ソーシャルネットワーク等を調査している。これらのデータを用いて、今回は高齢者の生活自立に関連する認知機能低下を指標とした高齢者の基準値の設定を行うための方法論の構築を目指す。

基準値の設定はNCCLS（アメリカ臨床検査標準協議会）の方法に準じて行われることが一般的である³⁰⁾。健康な基準個体を集めて基準母集団を設定し、その中から基準標本群を無作為に抽出する。抽出された集団の検査測定値の分布をもとにして、その95パーセント内に含まれる値を基準範囲、上限および下限を基準値と定義する（図1）。しかし、この方法では単に正常者の分布を意味しているだけで異常者との鑑別には役立たず、高齢者の生活自立認知機能を指標としての基準値を決めることはできない。そこで、まず横断的解析から、認知機能正常および認知機能低下が認められる高齢者集団での血圧及びHbA1c検査値の分布から基準値の設定が可能かどうかを、感度、特異度から最適なカットオフ値を求めるためのROC曲線を用いて検討した。さらに縦断的研究から、10年間認知機能が正常であった高齢者集団での、ベースラインの検査値の分布から基準値を推定した。

ROC 曲線による基準値の設定

生活習慣病に関連する検査値として、血圧についての検討を行った。図2はMMSEが28点以上の高齢者と、MMSEが27点以下の認知機能障害の可能性のある高齢者での収縮期血圧をプロットしたものである。ピーク値は認知機能低下の高齢者でやや高い方に偏っているが、

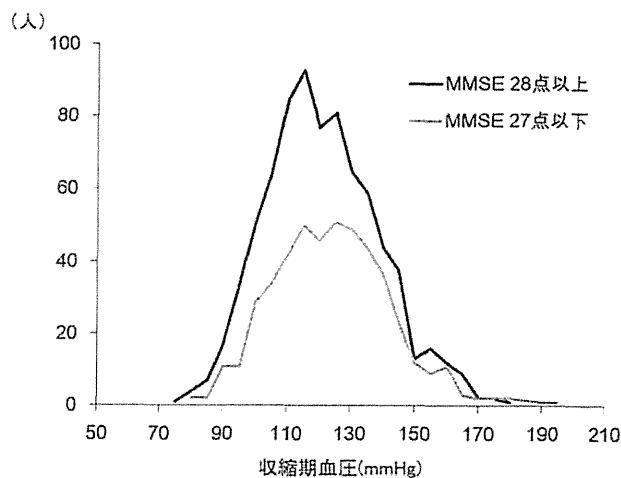


図2 認知機能障害の有無と収縮期血圧の分布
認知機能障害がない群とある群では、後者の方がピークは高値に偏ってはいるが、全体の分布はほとんど重なっている

全体の分布はほとんど重なっていることが分かる。拡張期血圧についても同様に、血圧の値の分布は認知機能障害のある高齢者となない高齢者でほとんど重なっていた。

ROC曲線を使って認知機能障害の有無を判定する血圧のカットオフ値を求めてみた。収縮期血圧によるROC曲線では、カットオフ値は120 mmHgとなるが、ROC曲線は直線に近い。ROC曲線の下部分の面積であるAUCは0.5~1.0の値となり、一般には0.5~0.7がlow accuracy, 0.7~0.9が moderate accuracy, 0.9~1.0が high accuracyとされる。今回の検討ではAUCは0.546と小さな値であり、判定能はきわめて低かった。ROC曲線で求められた収縮期血圧120 mg/Hgというカットオフ値は、実際に図2でみると、健常者・異常者とももっとも頻度の高いところであり、これでは異常・正常を分離できないことがわかる。同様に収縮期血圧によるROC曲線を描いてみたところ、カットオフ値は65 mmHgでAUCは0.531であり、この方法では血圧の基準値を設定することができなかった。

糖尿病の指標であるHbA1cについても、認知機能障害の有無による分布をプロットした。ピーク値は認知機能低下の高齢者で、やはりわずかに高い方に偏っているが、全体の分布はほとんど重なっていた。さらに認知機能障害の有無を判定するHbA1cのカットオフ値を求めてみたところ、HbA1cが5.9%で、ROC曲線の下部分の面積であるAUCは0.516と、やはりきわめて小さな値であった。横断的にMMSEによる判定を認知機能障害の指標とした場合、血圧、HbA1cではROC曲線を満足させるような感度・特異度の良いカットポイントを決

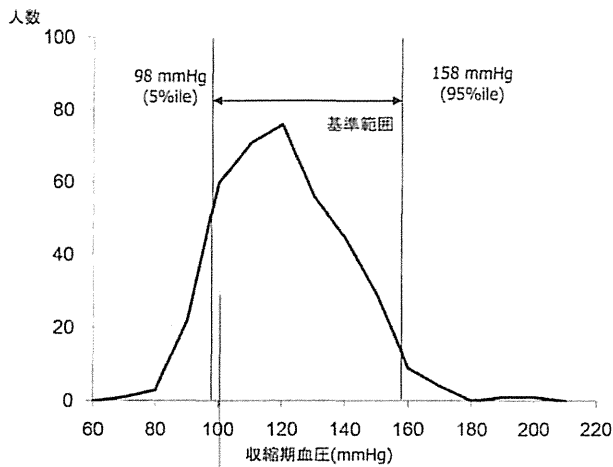


図3 収縮期血圧の基準範囲例 (5パーセンタイルと95パーセンタイル)
10年間認知機能が正常範囲であった308名を対象として、収縮期血圧の分布を示している

定することはできなかった。

縦断的データからの基準値の推定

疾患の有無によるカットオフ値を求めるのではなく、縦断的なデータから10年間認知機能が正常範囲であった者の検査値の基準範囲を求める試みを行った。図3には10年間MMSEが28点以上で認知機能が正常範囲であった者の収縮期血圧の分布を示している。5パーセンタイルが98 mmHg、95パーセンタイルが158 mmHgである。もう少し条件を厳しくして、半数の人が基準値に入る25パーセンタイルと75パーセンタイルを基準値にすると、110 mmHg~139 mmHgが基準範囲となる。同様に拡張期血圧で基準範囲を求めると、5パーセンタイルと95パーセンタイルを基準値にした場合には、基準範囲は59 mmHg~94 mmHg、55パーセンタイルと75パーセンタイルを基準値にした場合には、68 mmHg~84 mmHgとなった。

本方法では10年間認知機能が正常である、ということNCCLSの健常集団の定義のかわりに使って、血圧での基準値を試算しているが、この場合、異常者での血圧分布を示していないので、この基準値に意味があるかどうかは不明である。また求められた基準値や、基準範囲についての臨床的意義についても判断は難しい。

生活自立を指標とした検査基準値の設定

認知症やADL、QOLの障害は、加齢に伴う様々な因子によって引き起こされる。今回の検討では認知機能障害を対象に、まず横断的解析により認知機能低下群と正

常群で、血圧、HbA1cの検査値の分布に差があるかどうか、ROC曲線でこれらの検査値のカットオフ値を決定できるかどうかの探索的な検討をまず行った。しかし血圧、HbA1cの検査値の分布は、認知機能障害群、正常群でほとんど重なっており、感度、特異度による検査値のカットオフ値を求めることは、ほとんど不可能であった。そのため、認知機能が維持できている群での生活習慣病検査値の分布を求め、それにより検査値の基準値や基準範囲を求めた。この方法は簡便ではあるが、求められた基準値の臨床的意義の判断が難しい。

加齢に伴う影響を含めた解析を行うためには、ベースラインの検査値とエンドポイントとしての認知機能障害のデータを用いるようなコホート研究が必要であろう。今回は、10年間認知機能が正常であった高齢者集団での、ベースラインの検査値の分布から検査基準値や基準範囲の単純な算出を行ったが、認知機能障害をエンドポイントにして、飲酒、喫煙、食事、運動などの生活習慣を調整した多重ロジスティック回帰やCox比例ハザードモデルによる基準値のカットオフ値を探るような研究も必要であろう。さらにベースラインデータとエンドポイントの追跡だけでなく、例えば高齢者集団10年間の認知機能と検査値の変動から、生活習慣が最良かつ認知機能が維持できていた場合の検査値の分布やカットオフ値を、一般化推定方程式(GEE)や一般化加法モデル(GAM)を用いて推定するような縦断的なアプローチも試みるべきであろう。

まとめ

「認知機能低下」、「ADL低下」への生活習慣病に関連した危険因子は多いが、それぞれの因子の寄与は小さく、従来の方法でカットオフ値を明確に決定することは多くの場合困難である。縦断的なデータから生活習慣病の検査値の最適な範囲の設定を行う新たな方法論が必要である。

文献

- 1) 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.
- 2) 下方浩史, 安藤富士子: 長期縦断疫学で分かったこと. 日老会誌 2008; 45: 563-572.
- 3) 下方浩史: 検査の基準値・異常値のみかた. 生涯教育シリーズ77, 高齢者診療マニュアル. 日本医師会雑誌 2009; 138 (Suppl 2): S64-S65.
- 4) 下方浩史編著: 高齢者検査基準値ガイド. 中央法規, 東京, 2000. p2-5.

The perspective of reference value—normal and abnormal in medicine

Hiroshi Shimokata¹⁾ and Fujiko Ando²⁾

Abstract

A normal value is a laboratory parameter to discriminate between "normal" and "abnormal" in clinical decision-making. Because individual differences in the elderly are large, it can be difficult to determine a normal value as a group, thus reference values are basically used to assess laboratory parameters. However, the reference value only shows the range of average values in the healthy population, and does not determine or predict present and future health status. In geriatric practice, reference values of laboratory parameters in life-style related disease to predict independent life is indispensable. Although there are many risk factors of cognitive impairment related to independent life, the contribution rate of each factor is small and it is often difficult to determine a cut-off point by conventional methods. A new methodology is required to determine the optimal range of clinical parameter of life-style-related disease using longitudinal data.

Key words: *Reference value, Reference range, Independent life, Longitudinal study, Aging*
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2013; 50: 168–171)

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