

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

サルコペニアに対するビスホスホネートの有効性の検証

研究分担者 原田 敦

独立行政法人 国立長寿医療研究センター 副院長・先端診療部長

研究要旨

もし骨粗鬆症薬の中にサルコペニアに対する効果もあるものがあれば、その治療的意義は高い。先行研究で筋肉量も増加させてサルコペニアも改善させている可能性が示唆されたアレンドロネートについて、European Working Group on Sarcopenia in Older People によるアルゴリズムを使用して、基準値は、骨格筋指標、男性 6.87 kg/m²、女性 5.46 kg/m² とし、通常歩行速度、1.0m/s、握力、男 30kg 女 20kg によってサルコペニアを合併していると診断された骨粗鬆症患者にアレンドロネートとアルファカルシドール併用あるいはアルファカルシドールの無作為比較対照試験を主要評価項目として骨格筋量指標、握力、通常歩行速度を設定して開始した。

A. 研究目的

2010 年の European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP と略) のコンセンサスで、ようやくサルコペニアの定義と診断が整理された。しかしながら、サルコペニアと診断されても、治療に関しては、運動や栄養が有効とされているものの、薬剤に関しては、有効性および安全性について、十分なエビデンスを有するものはいまだに存在しないため、その開発が待たれている。

我々の昨年度までの骨粗鬆症患者データベースを用いた研究において、骨粗鬆症薬アレンドロネートは、後ろ向きで無作為化のない解析結果であるが、骨量のみでなく筋肉量も増加させ、サルコペニアも改善させている可能性が示唆された。もし骨粗鬆症に高い有効性を誇るアレ

ンドロネートにサルコペニアに対する効果もあるならば、その治療的有益性は高い。もちろん、この薬剤が本当にサルコペニアに有効であるかを検証するには、最新の診断基準によって診断されたサルコペニア患者に、治療の有効性に対する評価項目として、筋肉量だけではなく、最新の定義にある筋力や歩行速度を含めた前向きは無作為比較対照試験 (RCT) が必要である。そこで、本研究では、以下のような臨床試験を計画した。

B. 研究方法

対象

骨粗鬆症とサルコペニアを合併している患者

・選択基準：次ぎのすべてを満たす者

1. 50 歳以上の患者(性別、入院/外来は問わない)

2. 骨粗鬆症に関しては、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 の薬物治療開始基準に合致する者。

3. サルコペニアに関しては、下記基準値*を用いた EWGSOP の診断アルゴリズム (歩行速度と握力でスクリーニングし、骨格筋指標で最終判定する) でサルコペニアと診断された者 (図 1)

*サルコペニアの診断における基準値は、骨格筋指標については、日本人基準値である男性が 6.87 kg/m² 未満、女性が 5.46 kg/m² 未満とし、通常歩行速度については、1.0m/s 未満 (Morley2011)、握力については、男 30kg 女 20kg 未満 (Laurentani2003) とした。

目標症例数は、全体で 100 例で当院では 70 例とした。なお、前述の骨粗鬆症患者データベースでは骨粗鬆症患者の 45% がサルコペニアの筋肉量基準値以下で、通常の骨粗鬆症患者の半数が対象になるものと予測された。

除外基準

1. 身体バランス機能に影響する薬剤投与中 (向精神薬、筋肉増強剤等)
2. 8 週以内に骨代謝に影響する薬剤を投与した者 (骨粗鬆症薬、性ホルモン剤、ステロイド剤等)
3. 運動機能低下をきたす疾患に罹患した者 (関節リウマチ、パーキンソン病、重度四肢麻痺等)
4. 認知症のため、運動機能評価など本試験遂行が困難と判断される者
5. ビスホスホネート剤又はビタミン D 剤に過敏症既往やその他の理由で投与が望ましくない者
6. 肝機能・腎機能・心機能の重度の低下

がある者

7. 本研究参加が望ましくないと担当医が判断した者

方法：(図 2)

- ・ デザイン：多施設共同無作為対照比較試験 (RCT)
- ・ 手順：標準的な骨粗鬆症の薬剤治療を実施して、骨への効果を評価すると同時に、筋肉への効果も評価する。

本試験の説明に同意を得た後に下記のようなスクリーニング検査を行う。選択基準に合致する者を封筒法にて無作為に 50 名ずつの介入群と対照群に分け、次のような開始時検査を施行後、骨粗鬆症治療薬として、介入群にはアレンドロネート 35mg とアルファカルシドール 0.5 μg、対照群にはアルファカルシドール 0.5 μg の投与を開始する。試験中観察項目を確認しながら、6 ヶ月で中間評価を行い、12 ヶ月で最終評価を実施して終了し、2 群間でアウトカムを比較する。

スクリーニング検査：二重エネルギー X 線吸収 (DXA) 法で測定する骨密度と骨格筋量指標、握力、通常歩行速度

開始時検査：立ち上がり・2 ステップテスト・ロコモ指数 25 (表)、胸椎腰椎 XP、血液検査 (iPTH、NTX、BAP、CPK、CRP、GH、Ca)

中間評価：骨密度と骨格筋量指標、握力、通常歩行速度、血液検査 (iPTH、NTX、BAP、CPK、CRP、GH、Ca)

最終評価：骨密度と骨格筋量指標、握力、通常歩行速度、ロコモ指数 25、胸椎腰椎 XP、血液検査 (iPTH、NTX、BAP、CPK、CRP、GH、Ca)

試験中観察項目：コンプライアンス、転

倒、有害事象

・主要評価項目：骨格筋量指標、握力、通常歩行速度

・副次評価項目：骨密度（腰椎、大腿骨近位）、ロコモ指数 25、転倒率、一般安全性

実施場所

国立長寿医療研究センター病院、東京大学医学部附属病院、杏林大学医学部附属病院、伊奈病院整形外科

（倫理面への配慮）

1) 本研究は「ヘルシンキ宣言（2008年10月修正）」および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号改正版、平成21年4月1日施行）」を遵守し、被験者個人の尊厳と人権の尊重、個人情報保護等倫理的観点から十分に配慮しながら研究を遂行する。2) 被験者本人又は本人が不能ならば家族などの代諾者に方法、意義を説明して十分な理解と署名による同意を得た場合にのみ行い、試験参加に協力しない場合でもいかなる不利益も被らないことを明白にしておく。3) 被験者のプライバシーを尊重し、結果については秘密を厳守し、研究の結果得られるいかなる情報も研究目的以外に使用されることはない。連結可能匿名化にて、個人情報ならびに連結対応表は臨床研究推進部の鍵のかかったロッカーを使用して保管する。4) 被験者が試験参加中止を希望した場合は速やかに中止する。その結果被験者が不利益を被ることはない。5) 研究結果は専門の学会あるいは雑誌に発表されることがあるが、その場合も被験者のプライバシーは厳格に守秘する。

C. 研究結果

上記の臨床試験が開始された。本研究計画の原案は、サルコペニアの診断における基準値のうち、骨格筋指標については、日本人基準値で簡単に合意されたが、通常歩行速度については、EWGSOPの0.8m/s未満とMorleyの1.0m/s未満のどちらを選択するか、さらに、握力については、日本人案として、男性:24kg 女性:14kg(鈴木隆雄ほか、介護予防完全マニュアル、2004)未満、あるいはEWGSOPの男30kg 女20kg未満(Laurentani2003)のどちらを選択するか、議論を重ね、通常歩行速度は0.8m/s未満は相当遅い状態のため、通院可能な患者では限られるだろうという予想や、介入をするという判断を1.0m/s未満ですることが推奨されていることなどを合わせて、1.0m/s未満と決定された。また、握力は、ROAD Studyでも男30kg 女20kg未満でスタートしていること等から、この値を採用した。

また、研究計画の原案は、本研究の申請時に想定されていた200例を予定例数としていたが、次ぎのような根拠で症例数の見直しを行った。まず、Effect sizeの見積りは、前述した我々の後ろ向きの先行研究では、アレンドロネート投与群(199名)とコントロール群(233名)の1年後の四肢筋肉の変化量は、アレンドロネート投与群で平均120.8(SD1246.3)g、コントロール群で平均-279.9(SD1479.9)g、そこから得られるEffect sizeは0.29と推定された。この四肢筋肉の変化量のEffect size0.29に加えて、有意水準を両側5%、検出力

80%として、t 検定で群間比較を行う必要症例数は、各群 44 名となる。脱落率を 10%前後と見積もると、目標症例は各群 50 名(計 100 名)が必要とされると推定された。これらの結果から、本研究では、申請時の 200 例を 100 例に変更することとした。

また、この先行研究で、アレンドロネート投与群で使用されたアレンドロネートの種類は、週 1 回の 35mg のみの者、毎日の 5mg のみの者、両方使用した者がそれぞれ、91 名、102 名、5 名で、骨格筋量指標の変化は 35mg を受けた者で $0.087\text{kg}/\text{m}^2$ 、5mg を受けた者で $0.000\text{kg}/\text{m}^2$ と両者間で差はなかった。同様に、四肢骨格筋量の変化も 35mg を受けた者で $243 \pm 1353\text{g}$ 、5mg を受けた者で $-5 \pm 1160\text{g}$ と両者間で差はなく、毎日製剤と週 1 回製剤のどちらの使用でも構わないと判断された。

研究方法に記載したような内容の研究計画にて、国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会に 2013.11.18 に承認され、12 月に参加予定施設に倫理書類と研究計画等を送付した。国立長寿医療研究センターでは、アレンドロネート治療が 5 年以上となって Drug Holiday 中の 5 名と PTH 治療 2 年終了の 4 名が今後、登録予定で待機中である。

D. 考察

超高齢社会を迎え、何歳になっても自らの足で歩行できること、すなわち、移動能力を持ち続ける事の価値はいつそう高まっている。この移動能力を支えるのが、筋肉であることは、以前から広く知られており、高齢になって起こる足腰の衰

えは、筋肉が年とともに弱くなるからだと社会一般的にも理解されてきた。このような加齢に伴う筋肉の衰えに対して、医学的には、1988 年に筋肉の加齢に伴う減少をサルコペニア(筋肉減少症)と呼称することが提案され、以後普及して一般化しつつあり、このサルコペニアが高齢者の身体的フレイルティに深く関連すると位置づけられてきた。ただ、サルコペニアの定義に関しては、1998 年に「意図しない骨格筋量の減少」とされ、長くそれに従ってきたが、筋肉の量だけでは、歩行速度などの移動能力を説明しきれないという研究も多く、定義の見直しが必要とされたが、その国際的合意が得られたのは最近で、2010 年の EWGSOP のコンセンサスで、「身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転帰のリスクを伴うものであり、進行性および全身性の骨格筋肉量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群である」と定義された。さらに、診断に関しても、筋肉量単独で行うやり方から、歩行速度、握力のスクリーニングを経て筋肉量で診断するアルゴリズムへの変更も決定された。

高齢者の身体的自立を支える筋肉と骨は、ともに年齢に伴って減少するため、サルコペニアと骨粗鬆症の合併は決して珍しくなく、転倒による大腿骨近位部骨折は、その合併がもたらす最悪のイベントの一つと捉えることができる。アレンドロネートは、骨量増加作用によって大腿骨近位部骨折リスクを下げる豊富なエビデンスを有する骨粗鬆症治療薬であることはよく知られているが、その筋肉への臨床効果については不明のままである。

アレンドロネートで筋肉量が改善する機序に関して、次のような仮説が考えられる。第一は、直接作用である。ALN が、まだ知られていない筋幹細胞や筋細胞への直接的な薬理作用によって、筋細胞を増殖させたり、筋肉代謝を活性化するという可能性である。まず、アレンドロネートの筋芽細胞への直接効果については、我々の最近の筋芽細胞に関する検討によれば、本剤は最終分化したヒト筋細胞の機能と形態には影響を与えず、未分化ヒト筋細胞の遊走、増殖、分化は抑制するという結果を得ており、直接作用が主体となっている可能性もあるが、第二は、間接作用の方がより実際に近いと考えられる。アレンドロネートはよく理解されている破骨細胞の抑制を中心とした骨代謝への係わりで作用し、そこから二次的に筋肉の改善が派生するというものである。例えば、アレンドロネートが骨吸収を低下させると、血清 Ca 濃度が下がり、intact PTH が上昇して、血清ビタミン D がアルファカルシドールを投与した場合と同様な上昇を起こすと報告されており、上述したようなビタミン D による筋量増加が起こるとするものである。さらに、アレンドロネートは骨強度を上げて骨折リスクを下げると同時に、痛みを減らして ADL 改善をもたらしたり、QOL を高めることが報告されている。もたされた ADL 改善は、運動量の増加を通じて、筋肉量の増加に結びつく事は理解しやすい。

E. 結論

EWGSOP によるアルゴリズムによってサルコペニアを合併していると診断された骨粗鬆症患者にアレンドロネート +

アルファカルシドールあるいはアルファカルシドールの無作為比較対照試験を主要評価項目として骨格筋量指標、握力、通常歩行速度を設定して開始した。

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) Sadayuki Ito, Atsushi Harada, Takehiro Kasai, Yoshihito Sakai, Marie Takemura, Yasumoto Matsui, Tetsuro Hida, Naoki Ishiguro. Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass may increase muscle mass: An investigation using a patient database. *Geriatrics & Gerontology International* 14(S1): 122-128, 2014.

2) Kyle K Nishiyama, Masako Ito, Atsushi Harada, Steven K Boyd. Classification of women with and without hip fracture based on quantitative computed tomography and finite element analysis. *Osteoporos Int* in press.

3) Yoshida D, Atsushi Harada. Development of an equation for estimating appendicular skeletal muscle mass in Japanese older adults using bioelectrical impedance analysis. *Geriatrics and Gerontology International* in press.

4) Yasumoto Matsui, Marie Takemura,

- Atsushi Harada, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata. Effects of Knee Extensor Muscle Strength on the Incidence of Osteopenia and Osteoporosis after Six Years. Journal of Bone and Mineral Metabolism. In press
- 5) Yasumoto Matsui, Remi Fujita, Atsushi Harada, Takashi Sakurai, Tetsuya Nemoto, Nobuo Noda, Kenji Toba. The association of grip strength and related indices with independence of ADL in the elderly, investigated by a newly-developed grip strength measuring device. Geriatrics & Gerontology International In press
- 6) Yasumoto Matsui, Remi Fujita, Atsushi Harada, Takashi Sakurai, Tetsuya Nemoto, Nobuo Noda, Kenji Toba. A NEW GRIP-STRENGTH MEASURING DEVICE FOR DETAILED EVALUATION OF MUSCLE CONTRACTION AMONG THE ELDERLY. Journal of Frailty & Aging In press
- 7) Tetsuro Hida, Atsushi Harada, Shiro Imagama, Naoki Ishiguro. Managing sarcopenia and its related-fractures to improve quality of life in geriatric populations. Aging and Disease In press
- 8) Tetsuro Hida, Naoki Ishiguro, Hiroshi Shimokata, Yoshihito Sakai, Yasumoto Matsui, Marie Takemura, Yasuhito Terabe, Atsushi Harada. High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. Geriatr Gerontol Int 13(2): 413-20, 2013.
- 9) Keizo Sakamoto, Naoto Endo, Atsushi Harada, Takenori Sakada, Kazuyo Tsushita, Kiyoshi Kita, Hiroshi Hagino, Akinori Sakai, Noriaki Yamamoto, Tetsunori Okamoto, Meigen Liu, Akatsuki Kokaze, Hiromichi Suzuki. Why not use your own body weight to prevent falls? A randomized, controlled trial of balance therapy to prevent falls and fractures for elderly people who can stand on one leg for ≤ 15 s. J Orthop Sci. 18(1): 110-120, 2013.
- 10) Tatsuki Yoshimatsu, Daisuke Yoshida, Hiroyuki Shimada, Taiki Komatsu, Atsushi Harada, Takao Suzuki. Relationship between near-infrared spectroscopy, and subcutaneous fat and muscle thickness measured by ultrasonography in Japanese community-dwelling elderly. Geriatrics & Gerontology International 13(2): 351-7, 2013.
- 11) Ryoji Tauchi, Shiro Imagama, Hidefumi Inoh, Yasutsugu Yukawa, Tokumi Kanemura, Koji Sato, Yuji Matsubara, Atsushi Harada, Yudo Hachiya, Mistuhiro Kamiya, Hisatake Yoshihara, Zenya Ito, Kei Ando, Naoki Ishiguro. Risk factors for a poor outcome following surgical treatment of cervical spondylotic amyotrophy: a multicenter study. European Spine Journal 22(1): 156-161, 2013.

12) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H. Utility of “ loco-check, ” self-checklist for “ Locomotive Syndrome ” as a tool for estimating the physical dysfunction of elderly people. Health. 5(12A): 97-102, 2013.

13) 原田敦. ヒッププロテクターの使用評価状況. ヒトの運動機能と移動のための次世代技術開発～使用者に寄り添う支援危機の普及に向けて～. 編集者 井上剛伸 発行者 吉田隆 発行所エヌ・ティー・エス 2014.2.10 初版 東京 69-72, 2014.

14) 原田敦. サルコペニアとロコモティブ シンドローム. 医学のあゆみ 248(9): 703-709, 2014.

15) 松井康素、原田敦. 特集 老化と生体運動機能 Review 関節の老化. CLINICAL CALCIUM 23(1): 15-22, 2013.

16) 原田敦. 特集 サルコペニア 筋研究の最前線 サルコペニアの定義や診断基準. Bone Joint Nerve 3(1): 9-13, 2013.

17) 斎藤充、原田敦、村木重之、重本和宏. 特集 サルコペニア 筋研究の最前線 座談会 サルコペニア - 筋研究の最前線 - . Bone Joint Nerve 3(1): 139-149, 2013.

18) 原田敦. DXA による筋肉の評価. CLINICAL CALCIUM 23(3): 361-364, 2013.

19) 飛田哲朗、原田敦. サルコペニアの

診断法～高齢者の転倒・骨折予防を目的として～ CLINICAL CALCIUM 23(5): 707-12, 2013.

20) 原田敦. サルコペニアの診断. 腎と骨代謝 26(2): 119-125, 2013.

21) 原田敦. 医療面接・身体診察. 日本臨床 最新の骨粗鬆症学 - 骨粗鬆症の最新知見 - 71: 211-216, 2013.

22) 松井康素、原田敦. 関節疾患、ロコモティブシンドローム. 老年医学 系統講義テキスト 編集 日本老年医学会 東京 245-249, 2013.

23) 原田敦. 片足立ち訓練やスクワット訓練による筋力強化が有効 サルコペニアの実態. Medical Tribune 46(23): 24, 2013.

24) 原田敦、若尾典充、根本哲也. 大腿骨近位部の骨構造と骨強度 - 加齢変化と治療による変化 - . CLINICAL CALCIUM 23(7): 943-950, 2013.

25) 原田敦. サルコペニアの概念と現状ならびに診断について. ANTI-AGING MEDICINE 9(4): 18-21, 2013.

26) 原田敦. 知る、診る、防ぐ! ロコモティブシンドローム 虚弱. 関節外科 32(10): 1129-1133, 2013.

27) 原田敦. 転倒・骨折が起きにくい環境を整えよう. シルバー産業新聞 2013.11.10 第 205 号, 2013.

28) 原田敦 .インタビュー 転倒外力の軽減にヒッププロテクター衝撃吸収マットの活用も. シルバー産業新聞 2013.12.10 第206号, 2013.

2. 学会発表

1) 原田敦 . 骨粗鬆症と転倒リスクから考える骨折予防. 高知県整形外科医会学術講演会. 2013年4月11日. 高知

2) 原田敦 . 転倒と骨折 - リスク診断とその治療 -. 健康長寿医療フォーラム in 名古屋 2013. 2013年4月13日. 名古屋

3) 原田敦 . 大腿骨近位部骨折健側の骨補強法開発. 第39回日本骨折治療学会. 2013年6月29日. 久留米

4) 原田敦 . ロコモティブシンドロームと骨粗鬆症. 骨粗鬆症治療フォーラム. 2013年7月17日. 名古屋

5) 原田敦 . 高齢化に伴う機能低下に備えるロコモティブシンドロームの予防等. 健康運動指導士登録更新講習会. 2013年8月3日. 名古屋

6) 原田敦 . 加齢に伴う骨と筋肉の減少 - 骨粗鬆症とサルコペニア -. 第20回記念日本脊椎・脊髄神経手術手技学会学術集会 “前田利家” ランチョンセミナー. 2013年9月6日. 名古屋

7) 原田敦 . サルコペニアの現況と今後. 第5回北勢整形外科懇話会. 2013年9月11

日. 四日市

8) 原田敦 . 転倒と骨折の予防. 第3回知多Primary Care研究会. 2013年9月19日. 半田

9) 原田敦 . 転倒とサルコペニア. 転倒予防医学研究会 10周年記念 市民健康セミナー 明るく 元気に いきいきと - 楽しく運動、しっかり栄養 -. 2013年9月29日. 東京

10) 原田敦 . 転倒予防を視野に入れた骨粗鬆症治療. 転倒予防医学研究会第10回研究集会 ランチョンセミナー2 転倒・骨折予防のために 治療からシームレスなケアを. 2013年10月6日. 東京

11) 原田敦 . サルコペニア. CBC テレビ「イッポウ」18:15-18:40. 2013年10月7日. 名古屋

12) 原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝、笠井健広、伊藤定之、根本哲也、萩野浩. 大腿骨近位部骨折対側の骨補強法開発: 骨粗鬆症の手術療法の試み. 第15回日本骨粗鬆症学会. 2013年10月11日. 大阪

13) 原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝. アレンジメントには筋量も増加させる可能性がある. 第15回日本骨粗鬆症学会. 2013年10月12日. 大阪

14) 原田敦 . 加齢に伴う筋肉減少症ーサルコペニアの現況ー. 第3回運動器抗加齢医学研究会. 2013年11月16日. 東京

15) 原田敦. ロコモティブシンドロームとは～いつまでも自分の足で歩くために～. 武豊町保健センター 第31回健康教育講演. 2013年11月21日. 武豊町

16) 原田敦. サルコペニアの現状と今後. 第25回日本老年医学会中国地方会 教育企画. 2013年11月23日. 岡山

17) 原田敦. 高齢者の転倒について. 名古屋テレビ ドデスカ!. 2013年11月29日. 名古屋

18) 原田敦. サルコペニアの現状ーロコモティブシンドロームや虚弱との関連も含めてー. 第28回日本臨床リウマチ学会. 2013年12月1日. 千葉

19) 原田敦. 転倒と骨折. CBC テレビ「イッポウ」16:50-19:00. 2014年1月13日. 名古屋

20) 原田敦. サルコペニアの現状と今後. 三重県医師会 スポーツ医学研修会. 2014年2月2日. 津

21) 原田敦. 加齢性筋肉減少症-サルコペニアについて. H26 札幌市整形外科医会学術講演会. 2014年2月8日. 札幌

22) 原田敦. 高齢者の転倒予防. 第14回介護保険に関する懇話会 豊田加茂医師会. 2014年2月27日. 豊田

23) 根本哲也、久保田怜、原田敦. 骨補強

効果のコンピュータシミュレーションによる評価. 第8回日本 CAOS 研究会. 2014年3月7日. 横浜

24) 原田敦. 大腿骨近位部骨折の予防. 上飯田アーバント. 2014年3月8日. 名古屋

H.知的財産の出願・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

図1 サルコペニア診断アルゴリズム

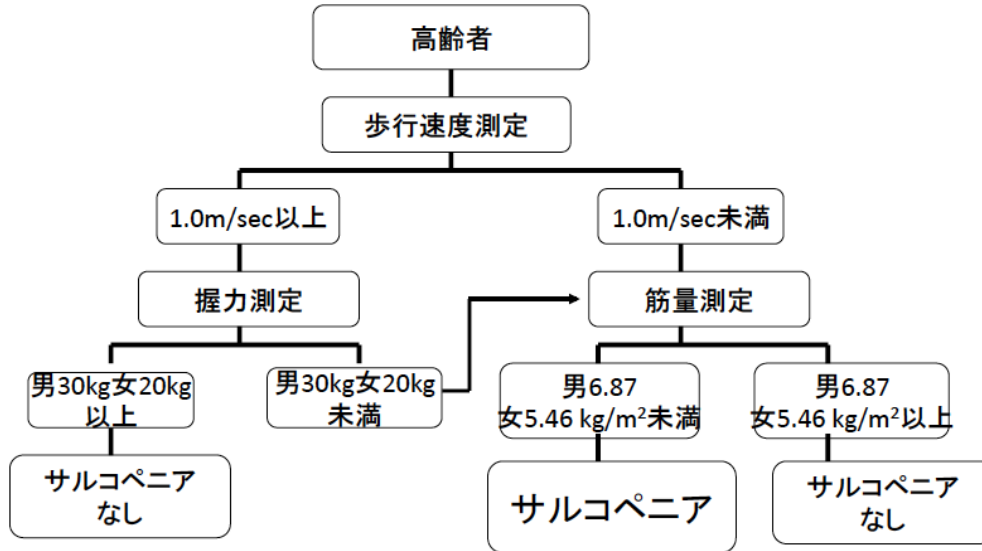


図2 臨床試験の流れ

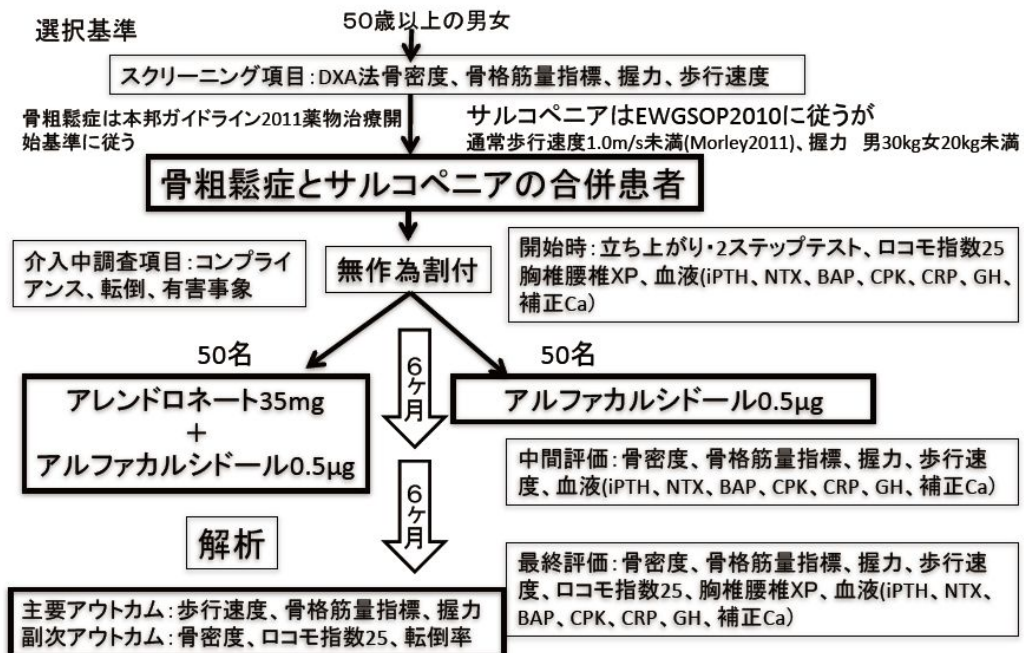


表 ロコモテスト基準値

- 立ち上がりテスト

50-69歳	片脚	40cm
70歳以上	両脚	10cm

- 2ステップテスト

	男性	女性
50-59歳	1.56未満	1.48未満
60-69歳	1.53未満	1.45未満
70-79歳	1.42未満	1.36未満

- ロコモ25

	点数
50-59歳	7.6点以上
60-69歳	9.7点以上
70-79歳	12.8点以上

