

- 12) Reuben DB, Cheh AI, Harris TB, Ferrucci L, Rowe JW, Tracy RP, Seeman TE. Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 638 – 644.
- 13) Schalk BW, Visser M, Deeg DJ, Bouter LM: Lower levels of serum albumin and total cholesterol and future decline in functional performance in older persons: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Age Ageing* 2004; 33: 266 – 272.
- 14) Zuliani G, Romagnoni F, Bollini C, Leoci V, Soattin L, Fellin R. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are a marker of disability in the elderly. *Gerontology* 1999; 45: 317 – 322.
- 15) Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, Masaki K, Murray A, Newman AB; Women's Health Initiative: Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1321 – 1330.
- 16) Black SA, Rush RD: Cognitive and functional decline in adults aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1978 – 1986.
- 17) Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Tang Y, Bennett DA: Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med* 2007; 69: 483 – 489.
- 18) Cawthon PM, Ensrud KE, Laughlin GA, Cauley JA, Dam TT, Barrett-Connor E, Fink HA, Hoffman AR, Lau E, Lane NE, Stefanick ML, Cummings SR, Orwoll ES: Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group: Sex hormones and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3806 – 3815.
- 19) Voznesensky M, Walsh S, Dauser D, Brindisi J, Kenny AM: The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing* 2009; 38: 401 – 406.
- 20) Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J: Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 675 – 681.
- 21) Xue QL, Fried LP, Glass TA, Laffan A, Chaves PH: Life-space constriction, development of frailty, and the competing risk of mortality: the Women's Health And Aging Study I. *Am J Epidemiol* 2008; 167, 240 – 248.
- 22) Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330: 1769 – 1775.
- 23) Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, Peduzzi PN, Allore H, Byers A: A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med* 2002; 347: 1068 – 1074.
- 24) Latham NK, Anderson CS, Lee A,

Bennett DA, Moseley A, Cameron ID: A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* 2003; 51, 291 – 299.

25) Fujita S, Volpi E: Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr* 2006; 136 (Suppl), 277S – 280S.

26) Verhoeven S, Vanschoonbeek K, Verdijk LB, Koopman R, Wodzig WK, Dendale P, van Loon LJ: Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men. *Am J Clin Nutr* 2003; 89: 1468 – 1475.

# サルコペニア

と

# 運動

## エビデンスと実践

島田裕之 編

決定版

いま話題の「サルコペニア」に対する運動をエビデンスに基づいて紹介！

基本理解から臨床実践、  
地域での予防活動に役立つ一冊！

医歯薬出版株式会社

# サルコペニアと運動 エビデンスと実践

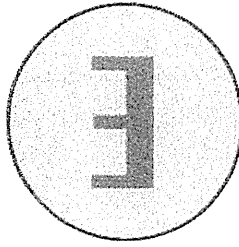
序文 ..... iii

## 第1章 サルコペニアの基礎的理解

1. サルコペニア予防の意義 島田裕之 ..... 002  
加齢と筋力/サルコペニアによる問題/サルコペニアの操作的定義/サルコペニアの中核的な予防方法
2. 臨床におけるサルコペニアの診断 飛田哲朗 原田 敦 ..... 009  
ケーススタディ/サルコペニアの定義と診断基準/サルコペニアの分類と病期/サルコペニア診断の実際/サルコペニア診断のための筋量測定/臨床におけるサルコペニアの影響と課題
3. サルコペニアの有症率と危険因子 幸 篤武 安藤富士子 下方浩史 ..... 016  
サルコペニアの有症率/サルコペニアの危険因子
4. サルコペニアによる機能障害 古名丈人 ..... 023  
心身機能と構造レベルの障害/活動レベルの障害および参加レベルの問題/老年症候群や疾病との関連/サルコペニア予防の重要性
5. サルコペニアと転倒 山田 実 ..... 030  
高齢者の転倒/身体組成の加齢変化/サルコペニアと転倒・骨折/サルコペニアに対する運動介入/サルコペニアに対する運動と栄養のコンビネーション介入

## 第2章 サルコペニアの評価指標

1. 筋量測定 吉田大輔 ..... 038  
筋量の測定方法/サルコペニアにおける筋量の評価指標/ BIA 法による骨格筋量の評価とその基準値/身体計測値による骨格筋量の評価とその基準値
2. 筋力測定 水本 淳 ..... 044  
筋収縮と筋力の種類/筋力の測定手段/代表的な筋力測定方法と基準値/高齢者に対する注意点
3. 関連評価：運動機能 鈴川芽久美 ..... 052  
サルコペニアに伴う運動能力の低下/バランス能力の測定方法/歩行能力の測定方法



# サルコペニアの有症率と危険因子

幸 篤武<sup>1</sup> 安藤富士子<sup>2</sup> 下方浩史<sup>3</sup>

## Key Point

- ・日本人高齢者の筋量を指標とするサルコペニアの有症者数(推計)は、男性が489万人、女性が419万人、筋力を指標とするサルコペニアは男性が398万人、女性が692万人、身体機能を指標とするサルコペニアは男性が124万人、女性が259万人であった。
- ・サルコペニアには多様な要因が複数関与しており、とりわけ身体活動や食生活などの生活習慣に関連した要因が発症に大きく関与する。

## 1 はじめに

サルコペニアは虚弱の中核的病態の一つであり<sup>1)</sup>、少子高齢化が進むわが国においてその対策が急務である。サルコペニアの治療戦略を構築するうえで、サルコペニアの有症率や危険因子の把握は不可欠であるが、サルコペニアに関する疫学研究は数が少なく、その実態について不明な点は多い。

本稿では、日本人高齢者が参加するコホート研究をもとに、筋量、筋力、身体機能のそれぞれを指標とするサルコペニアの有症率について、またこれまでに報告されたサルコペニアの危険因子について概説する。

## 2 サルコペニアの有症率

### 1) 筋量サルコペニア

筋量サルコペニアの評価は、二重エネルギー X 線吸収法 (DXA) などで得られた四肢の筋重量の値を身長<sup>2</sup>の二乗で除した SMI (skeletal muscle index ; kg/m<sup>2</sup>) の値を用いて行う<sup>2)</sup>。SMI の若年成人平均値マイナス 2 標準偏差の値を筋量サルコペニアのカットオフ値とする。日本人を対象とした際のカットオフ値として、DXA では男性が 6.87kg/m<sup>2</sup>、女性が 5.46 kg/m<sup>2</sup> が提示されている<sup>3)</sup>。無作為抽出された一般住民を対象とするコホート研究「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、DXA による筋量測定を実施している。NILS-LSA の

1 高知大学 教育学部

2 愛知淑徳大学 健康医療科学部 健康医療学科

3 名古屋学芸大学 大学院 栄養科学研究科

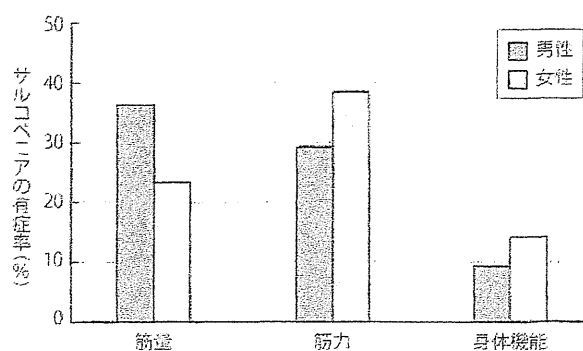


図1 サルコペニアの有症率

NILS-LSAの第7次調査に参加した65歳以上の高齢者930名を対象に、DXAによる四肢筋量、握力、歩行速度を用いて評価した。

第7次調査(2010年～2012年)に基づく筋量サルコペニアの有症率は、65歳以上の男性で36.2%、女性で23.3%であった(図1)。この数値をもとに、総務省発表の5歳階級別人口推計(平成25年7月時点)を用い、筋量サルコペニア有症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筋量サルコペニア有症者数は男性約489万人、女性約419万人であった。

## 2) 筋力サルコペニア

日本人を対象とした際の筋力サルコペニアのカットオフ値としては、握力を指標とし、男性25～31kg、女性17～20kgの範囲で設定されることが妥当と思われる<sup>4,6)</sup>。本稿では、握力の値が男性31kg、女性20kgをカットオフ値とし、NILS-LSAのデータをもとに筋力サルコペニアの有症率を求めた。その結果、筋力サルコペニアの有症率は、65歳以上の男性で29.4%、女性で38.5%となり(図1)、有症者数の全国推計値は、65歳以上では男性約398万人、女性約692万人となった。

## 3) 身体機能サルコペニア

歩行速度を指標とした際の身体機能サルコペニアのカットオフ値として、男女とも1m/secが妥当とされる<sup>5)</sup>。歩行速度1m/secは、横断歩道を歩くのに最低限必要な歩行速度でもある。歩行速度1m/sec未満、または自立歩行不可を指標とし、NILS-LSAのデータをもとに身体機能サルコペニアの有症率を求めたところ、65歳以上の男性では9.2%、女性では14.4%となった(図1)。また有症者数の全国推計値は、65歳以上では男性約124万人、女性約259万人であった。

# 3 サルコペニアの危険因子

## 1) 原因によるサルコペニアの分類

サルコペニアに関する欧州コンセンサスでは<sup>7)</sup>、サルコペニアを加齢以外に明らかな原因がないものを一次性サルコペニア、また加齢に加えて何らかの原因因子が関与するものを二次性サルコペニアとしている。さらに二次性サルコペニアを、「活動に

表 1 原因によるサルコペニアの分類 (欧州コンセンサス) (文献 7 より)

一次性的サルコペニア	
加齢性サルコペニア	加齢以外に明らかな原因がないもの
二次性的サルコペニア	
活動に関連するサルコペニア	寝たきり、不活発なスタイル、(生活)失調や無重力状態が原因となり得るもの
疾患に関連するサルコペニア	重症臓器不全(心臓、肺、肝臓、腎臓、脳)、炎症性疾患、悪性腫瘍や内分泌疾患に付随するもの
栄養に関連するサルコペニア	吸収不良、消化管疾患、および食欲不振を起こす薬剤使用などに伴う、摂取エネルギーおよび/またはタンパク質の摂取量不足に起因するもの

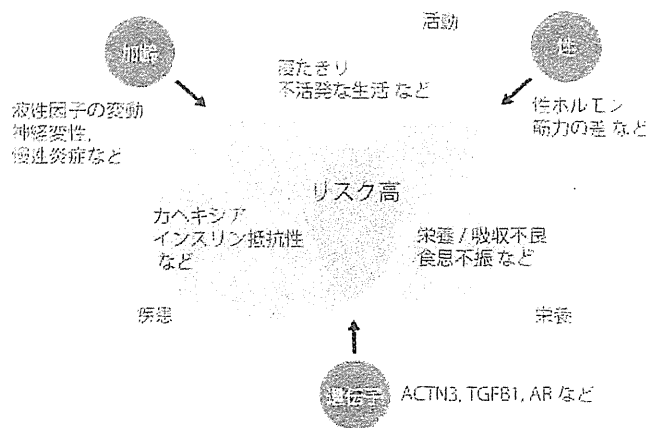


図 2 サルコペニアのリスク

高齢者の実態として、生活習慣および疾患の集積によりサルコペニアのリスクは高まり、それらは加齢や性、遺伝的素因による影響を受ける。

関連するサルコペニア」、「疾患に関連するサルコペニア」、「栄養に関連するサルコペニア」としている(表 1)。これらはよく整理された分類であるが、実際の高齢者ではここにあげるようなサルコペニアの危険因子を重複してもつことも珍しくはない。高齢者のサルコペニアの実態として、生活習慣要因や疾患の集積によりリスクは高まり、それらは加齢や性、また遺伝的素因による影響を受けると考えられる(図 2)。

## 2) 加齢と性差

加齢は、筋タンパク合成能の低下や筋衛星細胞数の減少を引き起こす。また、運動ニューロンの減少や、速筋繊維の萎縮は、筋機能を低下させる。そして高齢期における体力の低下と関連する運動不足や食欲の低下、炎症反応の増大や性ホルモン分泌量の低下など、サルコペニアを引き起こす因子は加齢に伴い増加することを念頭に置く必要がある。

筋力および身体機能サルコペニアの有症率は女性で高く(図 1)、女性では筋量に

非依存的な筋機能低下者が少なからず存在する。また50歳代以降では、単位筋重量あたりの握力の値は男性と比較して女性で低値となり<sup>9)</sup>、女性で筋力の低下は深刻となる。

### 3) 液性因子

成長ホルモン (GH) の作用により肝臓でインスリン様成長因子 (IGF) -1 の分泌が起こる。GH/IGF-1 がもつ筋タンパク質合成作用は、高齢期における筋萎縮抑制に寄与すると考えられている。しかしながら、視床下部や脳下垂体の機能は加齢とともに低下し、GH/IGF-1 は減少する<sup>9)</sup>。また GH の分泌を促進する因子として、胃から主に分泌されるグレリンがある<sup>10)</sup>。グレリンは摂食亢進作用や抗炎症作用をもつなど、サルコペニアと関連すると考えられている。グレリンは加齢や<sup>11)</sup> 胃の全摘出などにより減少する<sup>12)</sup>。

男性ホルモンであるテストステロンの加齢性の減少は、サルコペニアの発症と強く関連する。NILS-LSA に参加した中高齢男性を対象に、血中の遊離テストステロン濃度と筋量サルコペニアとの関連について検討を行ったところ、遊離テストステロン濃度正常群 (7.7 pg/mL 以上) に対する低下群 (7.7 pg/mL 未満) の筋量サルコペニアのオッズ比は約 1.83 (95%信頼区間: 1.04-3.22) であった<sup>13)</sup>。女性を対象とした場合でも、血中の遊離テストステロン濃度が低値であるほど、筋量サルコペニアのオッズ比は上昇する結果となっている<sup>14)</sup>。

腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) やインターロイキン (IL) などの炎症性サイトカインは加齢により増加し、筋量の減少や筋機能の低下を誘導すると考えられている<sup>15)</sup>。NILS-LSA の調査では、女性において、血中 CRP 濃度の軽度上昇と下肢筋パワーとの間に関連があることを報告している<sup>16)</sup>。

### 4) 遺伝子

遺伝子単一の影響を評価することは難しく、他の遺伝子の影響や、性差、生活習慣要因など、さまざまな要因を調整した検討が必要となる。

NILS-LSA では、中高齢男性を対象に遊離テストステロンとアンドロゲン受容体遺伝子 (AR)-CAG リピートとの交互作用が SMI に与える影響を検討している<sup>17)</sup>。その結果、AR-CAG リピートが 23 回未満の群では、SMI は遊離テストステロン濃度と関連を示さないのに対し、CAG リピートが 23 回以上の群では、SMI は遊離テストステロン濃度と関連を認めた (図 3)。

日本人中高年女性を対象に、 $\alpha$ -アクチニン 3: R577X 遺伝子多型と大腿部の筋断面積との関連を身体活動量や栄養摂取状況などを調整して検討した研究では、大腿部の筋断面積は XX 型が RR および RX 型と比較して高値を示したことが報告されている<sup>18)</sup>。

23 歳～85 歳までの日本人成人男女を対象に、トランスフォーミング増殖因子- $\beta$  1: T29C 遺伝子多型と除脂肪量の関連を検討した研究では、男性において CT/TT



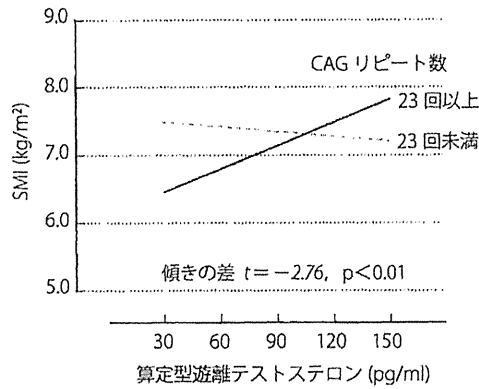


図3 筋量と遊離テストステロンとの関連にアンドロゲン受容体遺伝子多型が及ぼす影響

中高年齢男性 461 名を対象に、従属変数に SMI、独立変数に算定型遊離テストステロン、遺伝子型および両者の交互作用を投入し、年齢、喫煙習慣、総摂取エネルギー量、余暇身体活動量、糖尿病既往歴で調整した一般線型モデルで解析した<sup>18)</sup>。アンドロゲン受容体における CAG リピート数が多い場合、筋量はテストステロン依存的に変動するのに対し、CAG リピート数が少ない場合では、筋量は遊離テストステロン濃度の影響を受けない。

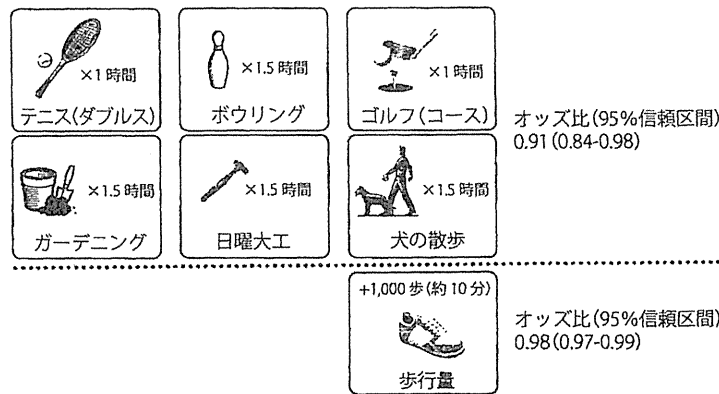


図4 筋量サルコペニアと関連する1日あたりの身体活動量

文献 20, 29 をもとに作成。  
オッズ比は筋量サルコペニアを示す。いずれも量反応関係にあり、身体活動量を積み増すことによりサルコペニアのリスクのさらなる低減をはかることができる。

型では CC 型と比較して四肢の除脂肪量は低値を示すことを報告している<sup>19)</sup>。一方、女性では閉経状態にある女性でのみ、上肢の除脂肪量と関連が認められている<sup>19)</sup>。

## 5) 身体活動

加齢に伴い日常の活動量は低下する傾向にある。運動不足や長期臥床などの不活動が、筋萎縮や筋力低下を誘導することは経験的に知られてきた。一方で、サルコペニアが引き起こす運動機能の低下が身体活動量を低下させることもあり、両者の因果関係は有症者の生活習慣などをふまえて考える必要がある。いずれにせよ、不活動はさらなる身体機能の低下を引き起こし、身体機能の低下はさらなる不活動を招くといった悪循環に陥ることになる。

NILS-LSA の調査では、一日の身体活動量または歩行量は筋量サルコペニアと関連することが明らかとなっている(図4)<sup>20)</sup>。また、NILS-LSA とは異なる日本人高齢者集団を対象とした研究では、25 歳～50 歳までの間に定期的な運動習慣があったと回答した群の筋量サルコペニアのオッズ比は、運動習慣がなかったと回答した群に対して 0.53 (95%信頼区間: 0.31-0.90) となり<sup>21)</sup>、定期的な運動習慣の保有が筋

量サルコペニアの予防に効果的である可能性が示唆されている。

一般的な概念として、レジスタンストレーニングなどの高強度負荷運動が筋力の保持に必要と考えられてきた。一方で、近年ではウォーキングを用いた軽強度負荷運動が、高齢者の筋力の低下の予防や改善に有効であることが示唆されており<sup>22)</sup>、今後の研究の進展が期待される。

#### 6) 疾患

心不全や慢性閉塞性肺疾患、がんなどはカヘキシア（悪液質）を誘導し、筋量減少を主とする高度の体重減少を引き起こすことが知られている<sup>23)</sup>。

インスリン抵抗性の高い群では低い群と比較して筋量は少ないことが報告されている<sup>24)</sup>。そして、糖尿病が引き起こす網膜症などの合併症は高齢者の身体活動を制限する要因となり、サルコペニアを増悪する可能性がある。

#### 7) 栄養

NILS-LSAの調査では、総タンパク質や分岐鎖アミノ酸の摂取量が多いほど筋量サルコペニアのリスクは有意に低下することが明らかとなっている<sup>20)</sup>。しかしながら通常は、加齢に伴いタンパク質摂取量は減少する<sup>25)</sup>。また、国民健康栄養調査におけるタンパク質の摂取量の年次推移をみると、60歳以上では1995年以降減少が続いており<sup>25)</sup>。タンパク質の摂取量が不足している高齢者数は増加している可能性が高い。

n-3系脂肪酸の一種であるエイコサペンタエン酸は、TNF- $\alpha$ から筋細胞を保護する効果があり<sup>26)</sup>、海外ではn-3系脂肪酸の追加摂取により筋タンパク質合成能は上昇することが報告されている<sup>27)</sup>。しかしながら、日本人高齢者では魚肉の摂取量が多く、サルコペニアの誘因とはなりにくい可能性もある。

日本人高齢者を対象とした場合、ビタミンD摂取量は筋量サルコペニアと関連は認められていない<sup>20)</sup>。一方、ビタミンDの摂取量や血中濃度は、筋力や身体機能と関連を認めるなど<sup>20, 28)</sup>、その影響は筋量と筋機能で異なる可能性がある。

このほかに、腸管機能低下による吸収不良や食欲の減退、また咀嚼、嚥下機能の低下などにも注意を払う必要がある。

## 4 おわりに

加齢や性、遺伝子の影響は本人の努力ではどうすることもできない。したがって、運動、栄養改善、疾患など、生活習慣に起因する問題について改善を図ることが、サルコペニアのリスクを低減させるうえで肝要と思われる。

参考文献

- 1) Fried LP, Tangen CM, et al : Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults : evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56 (3) : M146-56, 2001.
- 2) Baumgartner RN, Koehler KM, et al : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*, 147 (8) : 755-763, 1998.
- 3) Sanada K, Miyachi M, et al : A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women : reference values and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Appl Physiol*, 110 (1) : 57-65, 2010.
- 4) 河野 諭, 金 美芝・他 : 地域在住高齢者の握力による移動能力制限の識別. *体力科学*, 60 (3) : 259-268, 2011.
- 5) 下方浩史, 安藤富士子 : 日常生活機能と骨格筋量, 筋力との関連 *日老医誌*, 49 (2) : 195-198, 2012.
- 6) Shimada H, Suzuki T, et al : Performance-based assessments and demand for personal care in older Japanese people : a cross-sectional study. *BMJ Open*, 3 (4) : e002424, 2013.
- 7) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, 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*, 39 (4) : 412-423, 2010.
- 8) Shimokata H, Ando F, et al : Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese—a 12-year longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int*. (in press)
- 9) Giovannini S, Marzetti E, et al : Modulation of GH/IGF-1 axis : potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. *Mech Ageing Dev*, 129 (10) : 593-601, 2008.
- 10) Kojima M, Hosoda H, et al : Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402 (6762) : 656-660, 1999.
- 11) Rigamonti AE, Pincelli AI, et al : Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects : comparison with anorexic and obese patients. *J Endocrinol*, 175 (1) : R1-5, 2002.
- 12) Takachi K, Doki Y, et al : Postoperative ghrelin levels and delayed recovery from body weight loss after distal or total gastrectomy. *J Surg Res*, 130 (1) : 1-7, 2006.
- 13) Yuki A, Otsuka R, et al : Relationship between low free testosterone levels and loss of muscle mass. *Sci Rep*, 3 : 1818, 2013.
- 14) Yuki A, Otsuka R, et al : Low Free Testosterone Levels are Associated with Loss of Appendicular Muscle Mass in Japanese Community-Dwelling Women. Book of Abstract of 18th annual Congress of the ECSS, 657, 2013.
- 15) Roubenoff R, Harris TB, et al : Monocyte cytokine production in an elderly population : effect of age and inflammation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 53 (1) : M20-26, 1998.
- 16) 安藤富士子, 北村伊都子・他 : 潜在性慢性炎症と中高年者のサルコペニアに関する縦断的検討. *日未病システム学誌*, 16 (2) : 250-253, 2010.
- 17) 幸 篤武, 安藤富士子・他 : アンドロゲン受容体遺伝子多型とテストステロンの相互作用が中高齢男性の筋量に与える影響. *体力科学*, 62 (6) : 529, 2013
- 18) Zempo H, Tanabe K, et al : Age differences in the relation between ACTN3 R577X polymorphism and thigh-muscle cross-sectional area in women. *Genet Test Mol Biomarkers*, 15 (9) : 639-643, 2011.
- 19) Fuku N, Mori S, et al : Association of 29C>T polymorphism in the transforming growth factor- $\beta$ 1 gene with lean body mass in community-dwelling Japanese population. *Geriatr Gerontol Int*, 12 (2) : 292-297, 2012.
- 20) 下方浩史, 安藤富士子 : 疫学研究からのサルコペニアとそのリスク—特に栄養との関連 *日老医誌*, 49 (6) : 721-725, 2012.
- 21) Akune T, Muraki S, et al : Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia : the ROAD study. *Osteoporos Int*. (in press)
- 22) Ozaki H, Loenneke JP, et al : Possibility of leg muscle hypertrophy by ambulation in older adults : a brief review. *Clin Interv Aging*, 8 : 369-375, 2013.
- 23) Evans WJ, Morley JE, et al : Cachexia : a new definition. *Clin Nutr*, 27 (6) : 793-799, 2008.
- 24) Lee CG, Boyko EJ, et al : Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group : Association between insulin resistance and lean mass loss and fat mass gain in older men without diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*, 59 (7) : 1217-1224, 2011.
- 25) 厚生労働省 : 国民健康・栄養調査. [http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou\\_eiyou\\_chousa.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html)
- 26) Magee P, Pearson S, et al : The omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA) : prevents the damaging effects of tumour necrosis factor (TNF)-alpha during murine skeletal muscle cell differentiation. *Lipids Health Dis*, 18 : 7, 24, 2008.
- 27) Smith GI, Atherton P, et al : Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults : a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 93 (2) : 402-412, 2011.
- 28) Suzuki T, Kwon J, et al : Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res*, 23 (8) : 1309-1317, 2008.
- 29) Ainsworth BE, Haskell WL, et al : Compendium of physical activities : an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*, 32 (9 Suppl) : S498-504, 2000.

The Encyclopedia of Care Work Methodology

日本介護福祉学会事典編纂委員会 [編]

ミネルヴァ書房

# 介護福祉学事典

## 死因と病因の現状と課題

### 概念・定義・考え方

死因とは死に至った原因を指す。死亡の要因となった医学的な因果関係があることが必要である。死因は直接死因と間接死因とに分けられる。直接死因は生命の維持に必要な臓器の病変や損傷による死亡の直接的な原因であり、間接死因は直接死因を引き起こした原因を示す。死因は単一ではなく複数存在する場合も多いため、時として死因を明確に特定することが困難となる。

死因統計については、医師の記載する死亡診断書に基づいて人口動態調査死亡票が作成され、さらに人口動態調査として厚生労働省でまとめられ公表される。死亡診断書には直接死因とその原因、死因に影響を及ぼした疾病などが記載され、人口動態統計ではこれらから「直接に死亡を引き起こした一連の事象の起因となった疾病もしくは損傷」を原死因として定義して用いている。死因統計の分類は、世界保健機関（WHO）が定めた「疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10回修正」（ICD-10）に準拠して作成された「疾病、傷害及び死因分類表」により、厚生労働省でコード化されたものが用いられている。

病因とは、病気を引き起こす原因である。病気にはすべてその原因がある。その原因を探り、原因を除くことで、病気を予防することが可能となる。病因には内因性のものと、外因性のものがある。内因性のものには遺伝的素因、内分泌環境、免疫異常などがあり、外因性のものには外傷など物理的な因子によるもの、薬剤など化学的な因子によるもの、病原体など生物学的な因子によるもの、栄養障害のような栄養学的な因子によるもの等がある。しかし、死因と同様にいくつもの病因が重複して作用し、生理機能を障害して病気になることがほとんどであり、病因の特定が難しい場合も多い。

### 実践や政策・制度等の現状

人口動態調査は1898（明治31）年に戸籍法が制定され、その翌年から全国の集計を中央で行う近代的な調査となった。1947（昭和22）年に「統計法」に基づいて整備され当時の厚生省の管轄となった。さらに2009（平成21）年に新「統計法」が制定されて、国の基幹統計調査となっている。死因統計は、この人口動態調査に基づいて公表されている。しかし、わが国では正確な死因の判定を行うために必要な剖検の実施率は極めて少なく、全死亡の3%以下となっており、さらに実施率は毎年減少し続けている。特に高齢者では多くの死因が混在する中で「老衰」として片づけられてしまうことも多い。このような現状から、日本は「死因不明社会」であるといわれることもある。

病因については、死因の場合のような政策や制度はなく、全国各地で疫学研究者がそれぞれにコホートをもち、同一集団の追跡を長期にわたって行うことにより、病気の発症と原因の関係を明らかにする努力を続けている。コホート研究では、追跡している集団での特定の疾患の発症をエンドポイントとして捉えることで、ベースラインでの栄養や運動、生活習慣、環境要因など様々な要因が病気の発症に与える影響の強さを判定することができる。

### 背景と経過

厚生労働省の人口動態調査による2012（平成24）年度の日本人の死因は、悪性新生物が28.7%と第1位であり、次いで心疾患15.8%、肺炎9.9%、脳血管疾患9.7%、老衰4.8%と続いている。第6位以下には不慮の事故、自殺、腎不全、慢性閉塞性肺疾患、肝疾患が入っている。

昭和20年代には結核が死因の多くを占めていたが、生活環境の変化とともに死因構造は大きく変

わり、昭和30年代以降は生活習慣病による死亡が増えている。生活習慣病では1970（昭和45）年頃には脳血管疾患がピークとなり、以降は少しずつ減少する一方で、悪性新生物による死亡が大きく増加している。また心疾患や肺炎による死亡も増加している。肺炎による死亡は2011（平成23）年に脳血管疾患による死亡を抜いて死因の第3位となっている。

悪性新生物についても時代とともに、罹患臓器が変化している。以前は男女ともに胃の悪性腫瘍が第1位であったが、食生活の変化を背景にその割合は減少し、肺や大腸の割合が増加し、女性では乳房の悪性腫瘍が増えてきている。心疾患では虚血性心疾患が多く、また脳血管疾患では、以前は脳出血が多かったが、1975（昭和50）年頃を境に脳梗塞が多くなっている。肺炎の死亡は高齢者に多く、人口の高齢化とともに肺炎が死因となる場合が増加している。また同様に、老衰が死因となる場合も増加している。

### 研究の動向

正確な死因の解明は、死亡や疾病の構造を明らかにしていく上で重要ではあるが、剖検の実施が年々少なくなり、死因の判定が困難となる中で、死因を簡便に明らかにする方法として、遺体のCTやMRIを用いたAi（オートプシー・イメージング）診断を剖検に代わる死因解明の手段として用いようという動きが出てきた。死因の解明率はCTで30%、MRIで60%とされており、剖検の80%に比べて低くはなっているが、少しでも正確な死因を明らかにしていくためには有効な手段と思われる。その普及促進が望まれる。

一方、病因に関しては、こうしたシステムづくりはほとんど皆無である。現代日本では死亡者のほとんどは80歳以上の高齢者であり、死亡の原因となる疾患は老年病や生活習慣病がほとんどであ

る。生活習慣病や老化に伴う疾患の病因解明と予防法の開発のためには、その基礎資料として、大規模な集団を対象として生活習慣を詳細に調査し、身体機能や精神活動の変化についての詳細なデータの集積をしていくことは極めて重要である。しかし、このような研究には膨大な費用と人員を要する。海外では国家プロジェクトとして進められている研究もある。わが国でも病因を明らかにしていくための大規模研究の推進が求められている。

### 展望と課題

わが国は世界有数の長寿国である。日本では、高齢者人口の絶対数、割合が急速に増加している。日本における高齢者人口の割合は世界一となり、高齢者数は3000万人を突破した。その一方で少子化が進行し、人口の高齢化も進んでいる。これからの日本の高齢者は社会に参画し、社会を支えていく必要がある。しかし、現状では高齢者の多くが介護を必要としており、このままでは日本の社会が成り立っていかなくなる可能性もある。死因の構造を明らかにし、また死亡につながる疾患や、介護を要するような疾患を予防するために、その原因を明らかにしていくことは、これからの日本の社会にとっては極めて重要であろう。死因や病因の解明は日本の将来を左右する一つの鍵といってもいいかもしれない。今後の研究の発展が望まれる。（下方浩史）

### 参考文献

- 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成24年度人口動態統計（2013）。
- 厚生労働統計協会編：国民衛生の動向2012/2013。（2012）。
- 下方浩史、安藤富士子：疾病予防のための理想的な生活習慣改善による疾病予防——エビデンスを求めて。成人病と生活習慣病、40(9)：1026-1031（2010）。

認知症者の

転倒予防と

リスクマネジメント

第2版

病院・施設・在宅でのケア

監修

日本転倒予防学会

編著

武藤芳照 日体大総合研究所所長

鈴木みずえ 浜松医科大学教授

日本医事新報社

## 認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は

原田 敦, 松井康素, 下方浩史

認知症は転倒の内的要因の1つです<sup>1)</sup>。そして、転倒はもちろん骨折を直接引き起こす強力な要因です。したがって、認知症が転倒を介して骨折の要因となるわけです。他方、骨粗鬆症は骨折の主要要因です。それでは、認知症は骨粗鬆症に関連するのでしょうか？

### ◆ 高齢骨折患者に認知症が合併する理由

骨粗鬆症性骨折の代表であるとともに、転倒による骨折の代表でもある大腿骨近位部骨折の患者では、明らかに認知症の合併が多く、筆者らの施設での調査でも、軽度認知機能障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)を含めると74%と非常に高率でした<sup>2)</sup>。このように、高齢の骨折患者に認知症やMCIの状態が合併していることは、多くの医療介護関係者には既知の事実として受けとめられています。最近のメタアナリシスによると、アルツハイマー病患者は健常者と比較して、本骨折リスクが2.6倍高いことが報告されています<sup>3)</sup>。

しかし、高齢骨折患者に認知症が合併する理由の解釈としては、多くの場合、認知症が重度外傷を生じるような危険な条件の転倒リスクを深刻に増大させるために、大腿骨近位部骨折などが生じていると考えられています。この考え方には、医療介護の現場の者の納得は得られやすく、研究者もあまり異論や疑問を呈さないようです。しかし、もう1つの解釈として、認知症そのものも骨粗鬆症リスクと関連しており、認知症が何らかの経路で骨強度を低下させ、その結果、転倒などによる軽微な外力でも骨折するという説明も、その可能性はまったく否定的にとらえられているわけではありません。

### ◆ 認知症と骨粗鬆症との因果関係

それでは、認知症と骨粗鬆症との間には直接的な因果関係があるのでしょうか



か。いうまでもなく、骨粗鬆症とは骨強度が低下して骨折しやすくなる病態で、骨強度は骨量と骨質で決定されると規定されています<sup>1)</sup>。骨強度決定因子のうち、骨量は二重エネルギーエックス線吸収法 (Dual-energy X-ray Absorption : DXA) や超音波法などによって測定されています。

### 1) DXAによる骨密度と認知症との関連

最も信頼度が高いDXAによる骨密度と認知症との関連性については、本項著者の松井による国立長寿医療研究センター長期縦断疫学調査に示されています。参加した地域高齢住民1,066人(60～79歳、女性532人、男性534人)のDXAによる腰椎や大腿骨近位部の骨密度と認知機能をMini-Mental State Examination (MMSE)で評価し、その関連性を検討したところ、図1のように、認知機能障害と低骨密度との関連が示唆されました。それは海綿骨領域で60歳代女性、70歳代男性において顕著でした。このような結果は、米国における大規模疫学調査でも確認されており、言語記憶障害の出現頻度は骨密度の高い群ほど下がり、高齢者の骨密度は言語記憶障害と関連するという結果が報告されています。その理由としてエストロゲン露出累積の関連性が示唆されていますが、確かなメカニズムは不明とされました<sup>2)</sup>。さらに前述のメタアナリシスにおいて、アルツハイマー病患者は健常者と比較して、大腿骨近位部の骨密度が有意に低いことも報告されています<sup>3)</sup>。

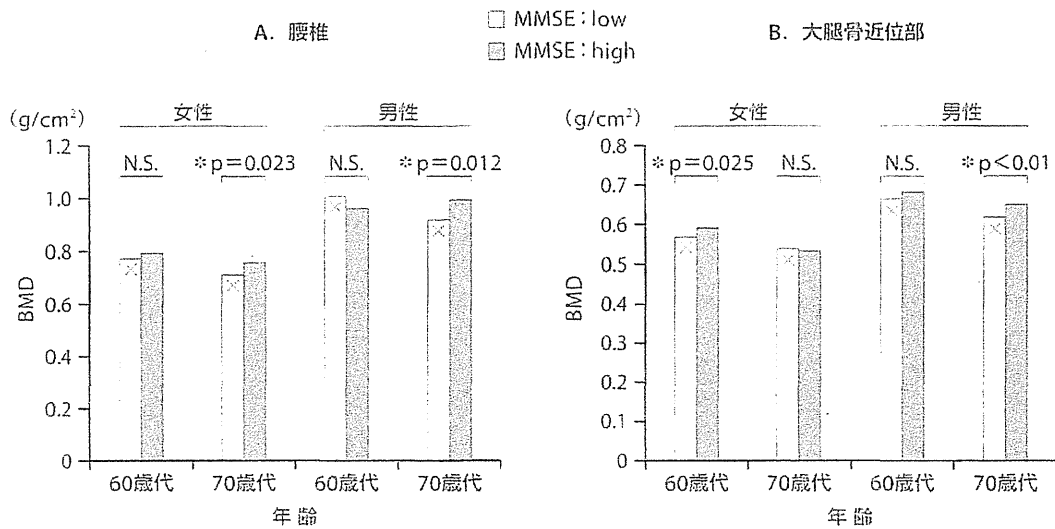


図1 骨密度(BMD)とMMSE

腰椎と大腿骨近位部のBMDがMMSEと関連性を有することが一般住民の調査で明らかになっている。さらに、アルツハイマー病患者は、健常者よりBMDが低値であることも報告されている

## 2) 超音波骨評価値と認知症との関連

次に、検診などで多用されている超音波骨評価値と認知症との関連性について述べます。筆者らが介護施設入所の女性高齢者を対象に実施したヒッププロテクター試験の489名の開始時横断データから、MMSEを従属変数とし、踵骨超音波骨評価値である音速(SOS)、年齢、身長、体重を独立変数として線形回帰で解析したところ、SOSはMMSEと弱い有意な負の相関を有し( $r = 0.231$ ,  $p < 0.000$ )、骨量と認知症が独立した関係にある可能性は否定されませんでした。以上のように、骨密度や超音波骨評価値などで骨量が低いと認知機能も下がるという関係が示唆されています。

### ● ホモシステインと認知症の関連

一方、骨質に関しては、微細構造、骨代謝回転、マイクロクラックなど多くの内容が含まれますが、その中で最近注目を浴びている骨基質のコラーゲン架橋変性を反映するとされるホモシステインと認知症の関係は、血清ホモシステイン濃度と認知機能が関連するという報告が観察研究を中心としてなされ、その濃度が高いと認知機能が低下する傾向にあるとされており<sup>64</sup>、ホモシステインから認知症と骨質の両方が悪影響を受けている可能性はあります。しかしながら、葉酸やビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>の補給で血清ホモシステイン濃度を下げても認知機能は有意に改善しなかったという結果<sup>65, 66</sup>もあり、両者の関係には未確定の部分が多いのです。

### ● 認知症と骨粗鬆症の両方のリスクを低下させる可能性のある薬剤

骨粗鬆症治療薬であるラロキシフェンが、認知症と骨粗鬆症の両方のリスクを低下させるといわれています。ラロキシフェンは脊椎骨折のリスクを低下させる強力なエビデンスを有する骨粗鬆症治療薬ですが、閉経後女性を対象とした認知症への効果についての解析では、認知症患者269名中、特にMCIにおいて本剤によって認知症リスクが減少した( $RR = 0.67$ )と報告されています<sup>67</sup>。

以上、骨粗鬆症が骨量と骨質の両面から認知機能と関係しているかもしれないというデータを示しました。大腿骨近位部骨折は骨粗鬆症と転倒によって生じますが、認知症はこの両者のリスクを高めている可能性があり(図2)、診断と治療の両面で両者の関連性をもっと注目され、研究のさらなる進展が期待されます。

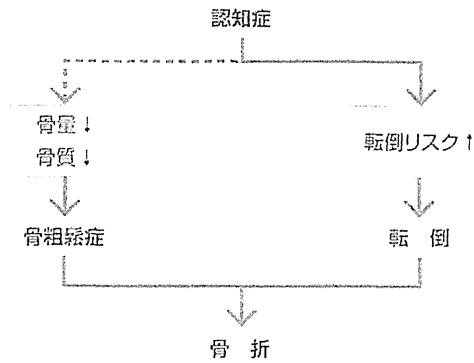


図2 ● 認知症と骨粗鬆症には何らかの関連性がありそうだ

太矢印は、高いエビデンスのそろった強力な関連性を示すが、点線矢印は低いレベルのエビデンスしかなく、認知症と骨粗鬆症との間にはそのサロゲートマーカーであるMIMSEや骨密度、ホモステインなどの関連性しか検討されていない

## 文献

- 1) 鈴木隆雄：転倒外来の実際. 臨床医 28 (8) : 1830-1833, 2002.
- 2) 鷲見幸彦：脳から見た高齢者の転倒の病態. 転倒予防医学百科. 武藤芳照 編, 日本医事新報社, 2008. p84-88.
- 3) Zhao Y, Shen L, Ji HF : Alzheimer's disease and risk of hip fracture : a meta-analysis study. ScientificWorldJournal 2012 : 872173.
- 4) Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 17 (1) : 1-45, 2000.
- 5) Zhang Y, Seshadri S, Ellison RC, et al : Bone mineral density and verbal memory impairment : Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol 154 (9) : 795-802, 2001.
- 6) Shah S, Bell RJ, Davis SR : Homocysteine, estrogen and cognitive decline. Climacteric 9 (2) : 77-87, 2006.
- 7) Kuo HK, Sorond FA, Chen JH, et al : The role of homocysteine in multisystem age-related problems : a systematic review. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 60 (9) : 1190-1201, 2005.
- 8) McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, et al : A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. N Engl J Med 354 (26) : 2764-2772, 2006.
- 9) Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al : Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women : the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. Am J Psychiatry 162 (4) : 683-690, 2005.

# 8 脂質異常症



## 病態の特徴

### 1 病態生理

コレステロール、トリグリセライド (TG) などの脂質は、血液中をアポリポ蛋白とともにリポ蛋白粒子を形成して運搬されます。そのリポ蛋白質は、おもに粒子サイズによって表1のようなカイロミクロン、カイロミクロン・レムナント、VLDL、IDL、LDL、HDLなどに分類されます。個々のリポ蛋白質の血中での比率が高いと、たとえば、高LDL血症、高VLDL血症、高カイロミクロン血症などと呼ばれます。また、その個々のリポ蛋白質にはさまざまな比率でコレステロールやTGなどの脂質を含み、その特定のリポ蛋白が血液中に多く存在すると、その表現型として高コレステロール血症、高TG血症などと呼ばれます (表1)。

脂質の代謝は、大きく外因系と内因系とに分けることができます (図1)。食事由来の脂質は小腸で吸収され、カイロミクロンとして血液中で運搬され、おもに脂肪組織や筋肉の毛細血管内皮細胞表面のリポ蛋白リパーゼ (LPL) を介して含まれているTGが分解され、粒子が小さくなり、コレステロールに富んだカイロミクロン・レムナントになります。カイロミクロン・レムナントは、含まれているアポEというアポ蛋白を介して、レムナント受容体により肝臓に取り込まれます。一方、内因系として肝臓で作られたVLDLは、大部分がカイロミクロンと同様に、含まれているTGがLPLによって分解されてIDLになります。IDLは含まれるアポ蛋白のアポEを介して肝臓に取り込まれ、肝性トリグリセライドリパーゼ (HTGL) により分解され、LDLになります。血中LDLの3分の2は、含まれているアポB-100というアポ蛋白を介して、細胞のLDL受容体に結合して細胞内に取り込まれます。

表1 脂質異常症の表現型分類

表現型	I	IIa	IIb	III	IV	V
増加するリポ蛋白分画	カイロミクロン	LDL	LDL VLDL	カイロミクロン ・レムナント IDL	VLDL	カイロミクロン VLDL
コレステロール	→	↑~↑↑	↑~↑↑	↑↑	→または↑	↑
トリグリセライド	↑↑↑	→	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑

VLDL: 超低比重リポ蛋白, IDL: 中間比重リポ蛋白, LDL: 低比重リポ蛋白, HDL: 高比重リポ蛋白

脂質代謝異常症の診断と治療