

表 4-5 栄養素の指標の特徴

目的	摂取不足からの回避	過剰摂取による健康障害からの回避	生活習慣病の一次予防
指標	推定平均必要量 (EAR) 推奨量 (RDA) 目安量 (AI)	許容上限値 (UL)	目標値 (DG)
健康障害が生じるまでの典型的な摂取期間	数カ月間	数カ月間	数年～数十年
満足された値を考慮する必要性	可能な限り考慮する (回避したい程度によって異なる)	必ず考慮する	関連するさまざまな要因を検討して考慮する

(厚生労働省：日本人の食事摂取基準 (2010年版))



ある。アキレス腱などにコレステロールが付着し肥厚する腱黄色腫、肘や膝などの皮下にできる結節性黄色腫、上眼<sup>まぶた</sup>瞼などにできる扁平黄色腫などがある。また高コレステロール血症では眼球結膜周辺に角膜環がみられることがある。習慣性飲酒者では鼻の毛細血管が拡張し、赤鼻となる。アルコールを多量に摂取していると肝臓機能に障害を与えることがある。肝臓機能障害が進み肝硬変になると手掌の母指側が赤くなる手掌紅斑や、皮下の末梢動静脈が短絡して、クモ状血管腫とよばれる小さな赤いクモの巣のような模様が手背、腕、前胸部、顔面などに現れることもある。

## 4-4. 食事摂取量の評価方法

### 1 食事調査と食事摂取基準

国民の健康増進・疾病予防のため、エネルギーおよび栄養素の標準となる摂取量が「日本人の栄養所要量」として5年ごとに改定されてきたが、七次改定は過剰の栄養問題や生活習慣病の一次予防に対処するため、「日本人の食事摂取基準 (2005年版)」として発表された。現在使用されている「日本人の食事摂取基準 (2010年版)」は、2010年度から2014年度の5年間使用される。食事摂取基準の指標の特徴、および栄養素別の指標を表4-5、表4-6に示す。

食事調査では、その結果から栄養素摂取量を計算し、食事摂取基準を用いて摂取量の評価を行う。個人を対象とした評価を行う場合には、食事調査の結果から計算された栄養素摂取量を、また、集団を対象とした評価を行う場合には、食事調査からの摂取量の分布を用いて判定を行う。この際、食事調査への過小申告・過大申告に注意する。一般にやせた人は摂取量を多めに、肥満者では摂取量を少なめに申告する傾向がある。若年成人男女、中年女性でも摂取量を少なめに申告する傾向が認められる。個人を対象とした評価を

表 4-6 食事摂取基準を策定した栄養素と設定した指標 (1 歳以上) \*1

栄養素	エネルギー	たんぱく質	脂質	炭水化物	ビタミン	ミネラル
たんぱく質	○	○	-	-	-	-
脂質	-	-	-	-	-	○
飽和脂肪酸	-	-	-	-	-	○
n-6 系脂肪酸	-	-	○	-	-	○
n-3 系脂肪酸	-	-	○	-	-	○
コレステロール	-	-	-	-	-	○
炭水化物	-	-	-	-	-	○
水化物	-	-	-	-	-	○
食物繊維	-	-	-	-	-	○
脂溶性						
ビタミンA	○	○	-	-	○	-
ビタミンD	-	-	○	○	-	-
ビタミンE	-	-	○	○	-	-
ビタミンK	-	-	○	-	-	-
水溶性						
ビタミンB <sub>1</sub>	○	○	-	-	-	-
ビタミンB <sub>2</sub>	○	○	-	-	-	-
ナイアシン	○	○	-	-	○	-
ビタミンB <sub>6</sub>	○	○	-	-	○	-
ビタミンB <sub>12</sub>	○	○	-	-	-	-
葉酸	○	○	-	-	○*2	-
パントテン酸	-	-	○	-	-	-
ビオチン	-	-	○	-	-	-
ビタミンC	○	○	-	-	-	-
多量						
ナトリウム	○	-	-	-	-	○
カリウム	-	-	○	-	-	○
カルシウム	○	○	-	-	○	-
マグネシウム	○	○	-	-	○*2	-
リン	-	-	○	○	-	-
微量						
鉄	○	○	-	-	○	-
亜鉛	○	○	-	-	○	-
銅	○	○	-	-	○	-
マンガン	-	-	○	○	-	-
ヨウ素	○	○	-	-	○	-
セレン	○	○	-	-	○	-
クロム	○	○	-	-	-	-
モリブデン	○	○	-	-	○	-

\*1: 一部の年齢階級についてだけ設定した場合も含む。

\*2: 通常の食品以外からの摂取について定めた。

(厚生労働省: 日本人の食事摂取基準 (2010 年版))

行う場合には平日と休日など、摂取量の日間変動などの影響についても十分な検討を行うことが必要である。

### エネルギー摂取量の評価

食事摂取基準ではエネルギーについて、1日あたりの「推定エネルギー必

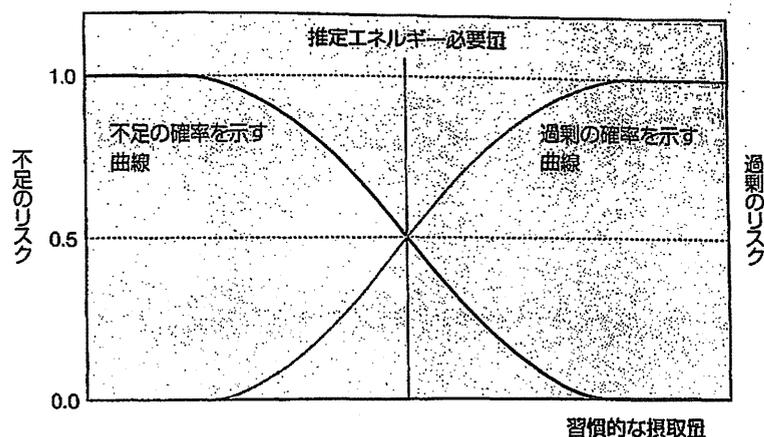


図 4-1 推定エネルギー必要量を理解するための模式図

縦軸は、個人の場合は不足または過剰が生じる確率を、集団の場合は不足または過剰の者の割合を示す。  
(厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2010年版））

要量」として性別、年齢別、運動強度別の必要量が設定されている。女性では妊娠時の付加量、授乳時の付加量も設定されている。食事調査でのエネルギー摂取量が推定エネルギー必要量の場合、その個人のエネルギー摂取量が真のエネルギー必要量より不足する確率が50%、過剰になる確率が50%となる（図4-1）。実際にエネルギー摂取量が多いか少ないかは、BMIや体重変化で判定される。

## 2 栄養素摂取不足の評価

各栄養素については健康の維持・増進と欠乏症予防のために、「推定平均必要量」と「推奨量」の2つの値が食事摂取基準として設定されている。

「推定平均必要量」は50%の人が必要を満たす摂取量であり、「推奨量」はほとんどの人（97～98%）の人が充足している摂取量である（図4-2）。個人を対象とした評価では、食事調査による栄養素摂取量と「推定平均必要量」ならびに「推奨量」から不足の確率を推定する（図4-3A）。「推奨量」付近か「推奨量」以上であれば不足のリスクはほとんどない。「推定平均必要量」以上であるが「推奨量」に満たない場合は、「推奨量」を目指すことが勧められる。「推定平均必要量」未満の場合は不足の確率が50%以上あるため、摂取量を増やすための対応が必要となる。「推定平均必要量」が算定されていない場合は、不足状態を示す人がほとんど観察されない量である「目安量」を用いて判定する（図4-3B）。「目安量」以上を摂取していれば不足のリスクは低いといえる。一方、摂取された摂取量が「目安量」未満であっても、不足のリスクを数量的に推定することはできない。「目安量」未満であっても不足していない場合もあるが、なんらかの不足がある可能性を否定できないため、「目安量」

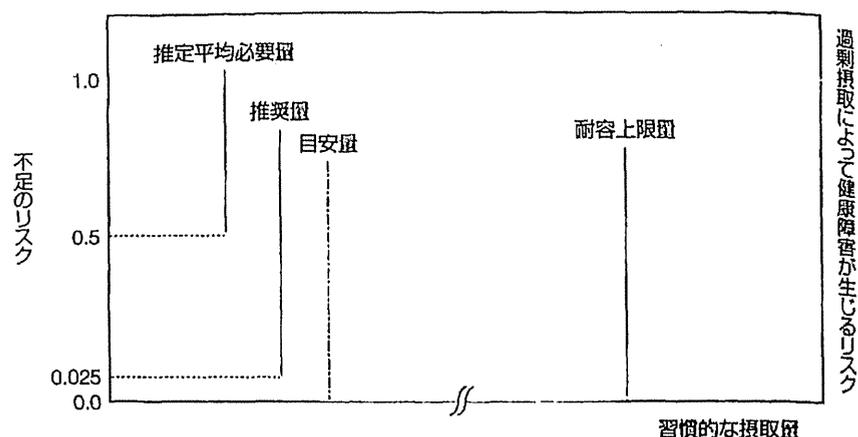


図 4-2 食事摂取基準の各指標（推定平均必要量、推奨量、目安量、耐容上限量）を理解するための模式図

縦軸は、個人の場合は不足または過剰によって健康障害が生じる確率を、集団の場合は不足状態にある者または過剰摂取によって健康障害を生じる者の割合を示す。

不足の確率が推定平均必要量では 0.5（50%）あり、推奨量では 0.02～0.03（中間値として 0.025）（2～3%または 2.5%）あることを示す。耐容上限量以上を摂取した場合には過剰摂取による健康障害が生じる潜在的なリスクが存在することを示す。そして、推奨量と耐容上限量とのあいだの摂取量では、不足のリスク、過剰摂取による健康障害が生じるリスクともに 0（ゼロ）に近いことを示す。目安量については、推定平均必要量ならびに推奨量と一定の関係をもたない。しかし、推奨量と目安量を同時に算定することが可能であれば、目安量は推奨量よりも大きい（図では右方）と考えられるため、参考として付記した。目標量は、他の概念と方法によって決められるため、ここには図示できない。

（厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2010年版））

付近を摂取することが勧められる。

集団を対象とした場合、測定された摂取量の分布から「推定平均必要量」を下回る者の割合を求め、その割合をできるかぎり少なくするようにする。「推定平均必要量」が利用できないときには、「目安量」を下回る者の割合を算出し、集団の平均摂取量を「目安量」付近まで改善させることが望ましい。

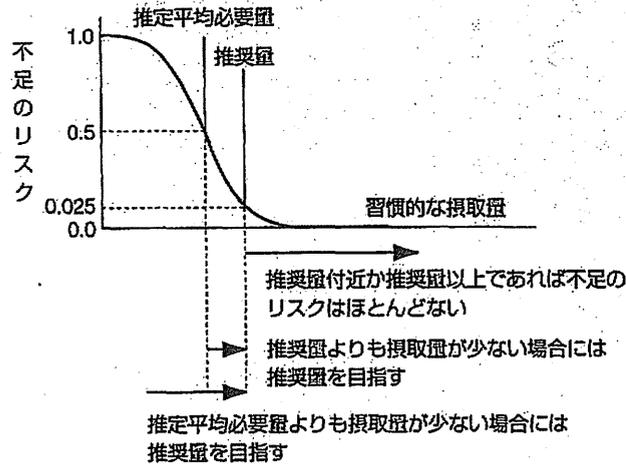
#### 栄養素摂取過剰の評価

過剰の評価には健康障害をきたさない上限の値である「耐容上限量」を用いる。個人を対象とした場合には、摂取量が「耐容上限量」を超えていれば過剰摂取と判断し、摂取量が「耐容上限量」未満になることを目指す。集団を対象にした場合も、同様に全員の摂取量が「耐容上限量」未満になることを目指す。

#### 「目標量」による評価

糖尿病や脂質異常症、高血圧症などの生活習慣病の一次予防を目的とした評価を行う場合には、「目標量」を用いる。「目標量」が範囲で示されている場合があるため、「目標量」の特徴を考慮して、摂取量との比較を行う。個人を対象とした場合には、摂取量が「目標量」の範囲内になることを目指し、

A. 推定平均必要量が算定されている場合



B. 推定平均必要量が算定されていない場合

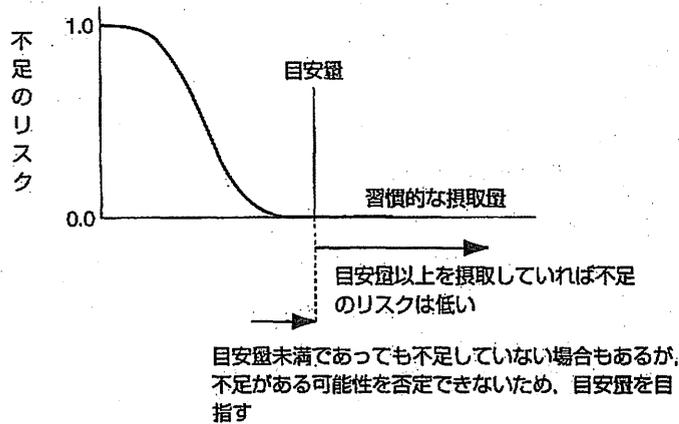


図 4-3 食事摂取基準による栄養素摂取不足の評価（個人を対象とした場合）

集団を対象にした場合には、摂取量が「目標量」の範囲内にある者の割合、あるいは「目標量」に近い者の割合を多くすることを目指す。

5. その他の評価指標

このほか、さまざまな指標を用いて、食事摂取の判定が行われる。判定項目を表 4-7 に示した。栄養素摂取量の評価だけでなく、食品別摂取量、たんぱく質、脂質、糖質からのエネルギーの比率などの栄養比率や、食品数・料理数、食事のパターン、料理形態、加工食品や自然食品などの利用状況などについての評価が行われる。



表 4-7 食事摂取の評価法

- 栄養素別摂取量
- 食品別摂取量
- 栄養比率 (PFC 比, 動物性たんぱく質比率, 穀物エネルギー比など)
- 食事比率 (三食, 間食, 夜食への比率, 欠食の有無)
- 栄養摂取のパターン (高エネルギー型, 低たんぱく型など)
- 1日あるいは1食あたりの食品数・料理数
- 料理形態・料理の組み合わせ
- 加工食品 (半・完全調理済み食品, 冷凍食品など) の利用状況
- 自然食品・健康食品の利用状況
- 嗜好傾向

### 総エネルギー調整栄養素摂取量

毎日の生活のために必要なエネルギー量は, 体格, 性別, 運動量, 年齢などによる個人差がある。エネルギー摂取量が多い人では, 食物の摂取量が多くなり, 栄養素摂取量も多くなる。このため各栄養素摂取量の絶対量ではなく, エネルギー摂取量と無関係なエネルギーで調整した指標を使うことも有用である。また, このような指標を使うことで, 摂取量の過小申告, 過大申告の影響を除いて, 栄養素摂取量の評価をすることができる。

#### 栄養密度法

総エネルギー摂取量に対する各栄養素摂取量の相対量を栄養密度として求めて使用する。体内でエネルギーとなる栄養素であるたんぱく質, 脂質, 糖質, アルコールについては総エネルギー摂取量に対する各栄養素によるエネルギー摂取量の割合をパーセント (%エネルギー) で求めて示すことが行われる。特にたんぱく質, 脂質, 糖質からのエネルギーの比率を PFC エネルギー比率という。エネルギーを産生しない栄養素では, たとえばエネルギー摂取量 1,000 kcal あたりの各栄養素摂取量を計算することで, エネルギー摂取量に依存しない相対的な摂取量を求められる。食事調査によるエネルギー摂取量と推定エネルギー必要量の比を用いて, 栄養素摂取量を調整する方法もある。

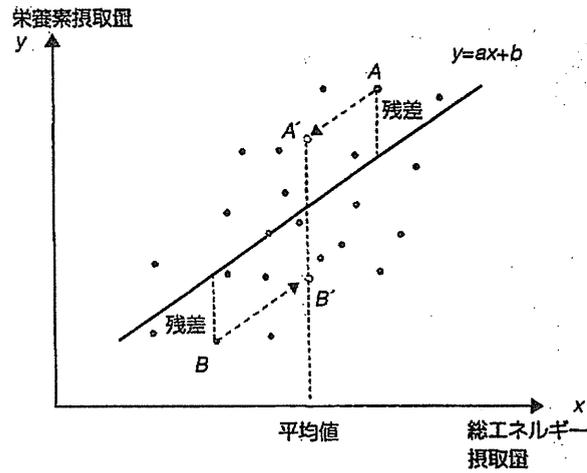
#### 残差法

集団を対象とした栄養素等摂取量の調査を行って, 特定の個人がその集団における平均的な総エネルギー摂取量であったならば, 各栄養素の摂取量はそのくらいであるかを推定する方法である。

実際には図 4-4 に示すように, 調査を行った集団について横軸にエネルギー摂取量, 縦軸に目的とする栄養素摂取量として回帰直線を求める。この回帰直線を用いて, 各個人について回帰直線からの残差を求め, 集団全体の総エネルギー摂取量の平均値における栄養素摂取量にその残差を加えることで, 総エネルギー摂取量を調整した栄養素摂取量の推定値を求めることができる。栄養素摂取量の評価を行う場合に, 総エネルギー摂取量の影響を除くために

残差  
観察値から予想値を引いた残りの量, 予想値は回帰分析などで求められることが多い。

4-4. 食事摂取量の評価方法



Chap  
4

図 4-4 残差法による総エネルギーで調整した栄養素摂取量の求め方  
 総エネルギー摂取量 (x) と栄養素摂取量 (y) とのあいだに回帰直線 ( $y = ax + b$ ) を求める。この回帰直線を用いて、各個人についての実際の値 (A, B) の回帰直線からの残差を求め、集団全体の総エネルギー摂取量の平均値における栄養素摂取量にその残差を加えることで、総エネルギー摂取量を調整した栄養素摂取量、すなわち平均的な総エネルギー摂取であると仮定した場合の栄養素摂取量推定値 (A', B') を求めることができる。

は有用な方法であり、また、得られる数値のもつ意味がはっきりしない密度法と異なり、測定値としてわかりやすい値が得られやすい。しかし、場合によっては摂取量がマイナスに出てしまうこともある。また、集団が異なれば回帰直線は異なったものになり、同じ栄養素摂取量でも集団が異なれば値は大きく変わってしまう。このため個人への栄養指導などに用いることには不向きであろう。

**3 データの処理と解析**

**3.1 栄養素等摂取量の計算**

食事摂取量の評価のためには、記録法などの食事調査で得られた食事摂取データから食品別の摂取量やエネルギーおよび各種栄養素の摂取量を求める必要があり、このため一般には食品成分表を用いる。食品成分表は、国民が日常摂取する食品の成分に関する基礎データを幅広く提供することを目的として、1950年に初版が公表され、以後、繰り返し改訂が行われてきた。国内で常用される食品の標準的な成分値を、可食部 100g 当たりの数値で示している。現在使用されている『日本食品標準成分表 2010』では掲載されているのは 18 の食品群の 1,878 食品であり、その成分項目は 50 種類となっている。

食事記録法では、調査票に記入された食品に食品成分表のコードをつけ、摂取量をグラム重量に変換する膨大な作業を生じる。コード化された食品ごとに成分表の 100g 当たりの各栄養素量から、実際に摂取した栄養素の量を

計算する。1日ごとにすべての食品からの栄養素摂取量の合計を求め、調査を行った日数での平均値を計算する。これにより1日当たりの各栄養素摂取量を求めることができる。また、1日当たりの食品群別摂取量も同様に求めることができる。

食品成分表の栄養素量は、標準の栄養素量を示しており、実際の食品の中に含まれる栄養素量とは必ずしも同じではないことに注意が必要である。また、栄養素摂取量の評価に用いられる食事摂取基準では、基準となる数値は摂取時を想定したものであり、調理中に生じる栄養素量の変化を考慮して栄養素量の計算を行わなければならない。特に水溶性ビタミンや一部のミネラルなどで調理によって変化するのが知られており、無視できない変化率を示す場合もある。簡便に栄養素等摂取量の計算を行うソフトも市販されており、利用することができる。

### 【4】 データ解析

得られた食事摂取量を評価するための解析では、データの平均値や標準偏差の計算、分布を求めるためのヒストグラムや散点図の作成などの基礎的な解析、健康指標などとの関連を求めるための、相関分析や統計学的検定、測定値間の複雑な関連や因果関係を推定したりするための統計モデルの作成などの作業が必要となる。

測定結果に誤差は必ず伴うものであるが、その誤差に偏りがなければ、測定回数を増やしたり、対象者数を増やしたりすれば、より正確な結果が得られる。これが偶然誤差である。偶然誤差は真の値に対してプラスとマイナスの両方に生じ、測定回数が多くなるほど真の値に近くなる。一方、系統誤差は、一定の方向に偏りのある誤差である。たとえば、食事調査を行う場合に肥満者では食事の摂取量を少なく記載する傾向がある。つまり、肥満者では栄養素摂取量が少なく評価されてしまう可能性がある。あるいは24時間思い出し法での食事調査では、高齢になると記憶力が低下するために、摂取した食品を完全には思い出せず、食事の摂取量が少なく評価されてしまう。このように結果を系統的に歪めてしまい、偏った結果が出て誤った結論に至ることがある。

解析を行う際に、注目している因子のほかに、結果を大きく左右しかねないような、表には現れてこない別の要因・因子が、結果に大きな影響を与えている場合がある。これを交絡という。交絡の引き起こす因子を交絡因子という。交絡を除くには以下のような方法が一般に行われている。

- ①層別化：性別や年齢で分けて検討するなど、対象を層別化し、層別化された群ごとに検討を行う方法がある。しかし細かく層別化するほど、各群の人数は少なくなってしまう、解析ができなくなることもある。
- ②標準化：残差法などを用いて、データを標準化する方法である。

#### ヒストグラム

データの分布の形をみるために縦軸に度数、横軸に階級をとって作成した図。度数分布図ともいう。

#### 散点図

縦軸、横軸に2項目のデータの量や大きさなどを対応させ、各データを点でプロットし作成した図。2項目間の相関などの関連や分布をみるのに役立つ。

#### 相関分析

2つの変数の間の関係を相関係数として数値で示す分析方法。一方の変数の大きさが大きくなるほどもう一方の変数も大きくなる場合は正の相関、逆の場合は負の相関があるという。

#### 交絡

関係を検討したい変数のいずれにも関連する因子が存在することをいう。実際の研究では変数間に関連がないのがあるように見えてしまう場合について特に注意が必要である。

表 4-8 疾病の頻度、死亡や生存にかかわる指標

有病率	ある時点で、ある観察集団人口に対する、ある特定の疾病を有している患者全体の数の割合。横断的な調査でも得られる疾病に関する指標。
罹患率	観察期間中にある特定の疾患を新たに発症した患者数を、観察集団の人数（人）と罹患率を求めるには縦断的な観察が必要観察期間（年）とをかけた求めた人年（person-year）で割って求める。罹患率を求めるには縦断的な観察が必要。
累積罹患率(%)	観察対象集団の観察開始時人口を分母にして、一定期間の観察期間中に新たに発生した疾患発症数を分子として求めた割合。
死亡率	観察対象人口を分母にした一定期間内における死亡数の割合。死亡率は一般に年齢により高くなるので、集団の年齢構成によって死亡率は左右される。このため年齢で標準化して用いられることが多い。
致命率	対象とする疾患に罹患した者に対する、その疾患による死亡者の割合。急性疾患では重症度を示す指標となる。慢性疾患では発症後、長期間を経てから死亡に至るので、期間を1年、5年などと示して用いられることがある。
生存率	観察対象集団のうち、一定の観察期間後に、なお生存している人の割合。1から累積罹患（率）を引いた値と等しい。



③多変量解析：多数の交絡因子を同時に調整する統計的解析方法であり、数多くの手法が開発されているが、高度の統計学的な知識が要求される。

**データ解析のための指標**

疫学研究ではさまざまな指標が使用されるが、栄養疫学では疾病の頻度、死亡や生存に関わる指標（表 4-8）と、それらに影響を与える食事、栄養などの曝露要因の効果に関する、相対危険、寄与危険、オッズ比のような指標が特に重要である。

相対危険とオッズ比  
観察対象数が十分に大きく、事象の起きる確率が低い場合には相対危険とオッズ比は近い値となる。

①相対危険

曝露者の疾患罹患リスクを非曝露者の疾患罹患リスクで割って求めた比率。リスク比（risk ratio）と同義である。たとえば、食塩を1日15g以上とっていた者を曝露者、15g未満だった者を非曝露者として、5年後の高血圧発症者を罹患患者、発症しなかった者を非罹患患者などとする。図 4-5 の例では曝露者での疾患罹患患者 a 人、疾患非罹患患者 c 人、非曝露者での疾患罹患患者 b 人、疾患非罹患患者 d 人とした場合に、曝露者の疾患罹患リスク  $P_1$  は  $a / (a + c)$ 、非曝露者の疾患罹患リスク  $P_2$  は  $b / (b + d)$  であり、相対危険は  $P_1 / P_2$  すなわち  $[a / (a + c)] / [b / (b + d)]$  で求められる。

②寄与危険

曝露群からの発生率と、非曝露群からの発生率の差。人口100人、1,000人、1万人あたりなどの発生数の差で示されることが多い。図 4-5 の例では曝露者の疾患罹患リスク  $P_1$  から非曝露者の疾患罹患リスク  $P_2$  を引いた値、すなわち  $a / (a + c) - b / (b + d)$  で求められる。

③オッズ比

オッズはある事象が起きる確率（p）を起きない確率（1-p）で割って求めた割合。曝露群での疾患発生オッズを非曝露群の患者発生オッズで割って求

	曝露	非曝露
疾患	a	b
非疾患	c	d

曝露者での疾患罹患者 a 人, 疾患非罹患者 c 人  
 非曝露者での疾患罹患者 b 人, 疾患非罹患者 d 人  
 であるときの相対危険, 寄与危険, オッズ比の計算方法

- 曝露者の疾患罹患リスク  $P_1 = a / (a + c)$
- 非曝露者の疾患罹患リスク  $P_2 = b / (b + d)$
- 相対危険  $RR = [a / (a + c)] / [b / (b + d)]$
- 寄与危険  $AR = a / (a + c) - b / (b + d)$
- 曝露者の疾患罹患オッズ  $P_1 / (1 - P_1) = [a / (a + c)] / [c / (a + c)] = a / c$
- 非曝露者の疾患罹患オッズ  $P_2 / (1 - P_2) = [b / (b + d)] / [d / (b + d)] = b / d$
- オッズ比  $(P_1 / (1 - P_1)) / (P_2 / (1 - P_2)) = (a / c) / (b / d) = ad / bc$
- 疾患罹患者の曝露オッズ  $[a / (a + b)] / [b / (a + b)] = a / b$
- 疾患非罹患者の曝露オッズ  $[c / (c + d)] / [d / (c + d)] = c / d$
- オッズ比  $(a / b) / (c / d) = ad / bc$

図 4-5 相対危険, 寄与危険, オッズ比の計算方法

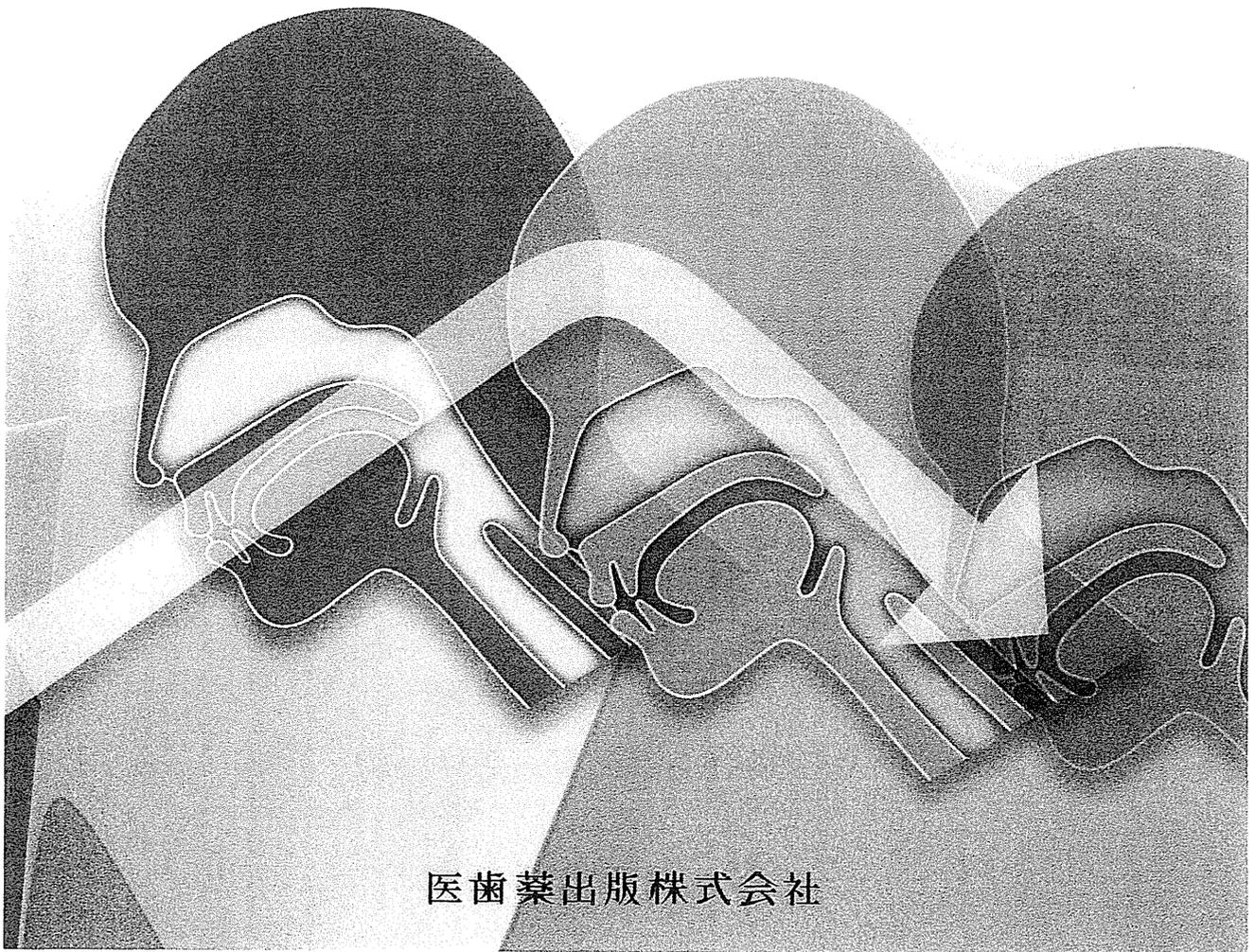
めた値である。まれな疾患では相対リスクに近似する。疾患群での曝露オッズを非疾患群の曝露オッズで割って求めた値という定義もできる。非疾患群に比べて曝露されている率が何倍高いかを示す。図 4-5 の例では曝露者の疾患罹患オッズは  $P_1 / (1 - P_1)$  であり、これは  $a / c$  と等しい。非曝露者の疾患罹患オッズは  $P_2 / (1 - P_2)$  であり、これは  $b / d$  と等しい。オッズ比は  $(a / c) / (b / d)$  すなわち  $ad / bc$  となる。疾患罹患者の曝露オッズと疾患非罹患者の曝露オッズの比率としてオッズ比を求めても  $ad / bc$  となることが確認できる。

S A R C O P E N I A

# サルコペニアの 摂食・嚥下障害

リハビリテーション栄養の可能性と実践

若林秀隆 藤本篤士 編著



医歯薬出版株式会社

## 3. サルコペニアの原因

### ①加齢

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

#### ポイント

- サルコペニアの原因は多因子がかかわっている可能性が高い。
- 加齢という生理的要因が背景にあることは間違いない。
- それ以外に介入可能な因子が存在する。

#### はじめに

サルコペニアは高齢者における転倒、骨折につながる重要な老年症候群の一コンポーネントとして老年医学では捉えられている。さらに虚弱に直接関与しており、生命予後のみならず身体機能障害、要介護状態の大きな要因として理解されている。さらに骨格筋の萎縮はインスリン抵抗性、さらには水分の細胞内貯蔵として重要な骨格筋の減少は高齢者の水分代謝にも影響しており、高齢者の生理的な変化に直結している。

#### 定義

2009年にヨーロッパを中心とした老年医学、臨床栄養学に関連する学会よりサルコペニアの定義が報告された<sup>1)</sup>。サルコペニアはもともとは「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、その他、廃用、疾病起因性、低栄養性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。しかし、下記のように加齢に伴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が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。

#### 加齢に伴って起こる筋肉での現象

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、タイプI筋線維も80歳を超えると同様に減少してくるとする報告も多い<sup>2)</sup>。興味深いことに四肢骨格筋の加齢に伴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<sup>3)</sup>。

筋肉自体の減少に伴い、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伴い、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、二重X線吸収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より減少していることが多い。下記にあ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があり、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<sup>4)</sup>。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筋衛星細胞自体の数も減少と報告されている。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も多い<sup>5)</sup>。

## サルコペニアの病態

### (1) 筋肉蛋白の合成と分解能—栄養の問題

骨格筋細胞の萎縮または肥大はその蛋白質量に依存している。すなわち、筋肉蛋白の合成が増加し、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蛋白合成能は低下し、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蛋白質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<sup>6)</sup>。

筋肉蛋白の原料はアミノ酸である。高齢者でも筋肉での蛋白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蛋白質摂取量が不十分である可能性が指摘されている。実際にどれほどの蛋白質の摂取が必要かは未確定であるが、国で推奨されている量では不十分で、1.0 g/kg/日以上必要であるとの報告がある。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-1；IGF-1）は、筋肉細胞に存在するその受容体に結合し、筋肉蛋白合成にかかわるシグナルを誘導する。IGF-1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。

### (2) 身体活動度の低下

運動などによる筋肉運動は筋肉細胞内で蛋白同化を誘導するシグナルを発生させる。逆に不活発な場合はそのシグナルは入らず筋肉は萎縮し、極端な場合は廃用性萎縮となる。加齢とともに運動量は低下するが、もしレジスタント運動を定期的実施したとしても、程度は低いものの加齢とともに骨格筋萎縮は進行するといわれている<sup>7)</sup>。

### (3) 神経関連

常に神経は脱落とその再生を繰り返しているが、加齢に伴いその再生が低下することが知られている。運動神経やその運動単位数は70歳代までは比較的保たれるが、その後減少することが報告されている。さらに神経筋肉接合部の数ならびに構造異常も加齢とともに増加する。骨格筋は神経からの正常な刺激が途絶えると萎縮に向かう。

### (4) 筋肉再生能の低下

筋衛星細胞は筋線維の筋形質膜と基底膜の間に存在している単核の細胞であり、普段は非活性化の状態であるが、成長段階や、損傷後の筋肉再生に際して筋衛星細胞は活性化し増殖し、分化したのち、最終的には既存の筋線維へ融合する（筋線維の肥大）。上記のように筋衛星細胞数は加齢に伴い減少することが報告されている。

### (5) ホルモンならびに内分泌物質

男性では加齢とともに、女性においても閉経後テストステロン（testosterone）が減少し、そのホルモン減少率と骨格筋量、筋力の低下とは相関することが報告されている<sup>8)</sup>。テストステロンは筋衛星細胞の数を増やし、実際、性腺機能低下患者へのテストステロン介入試験では骨格筋量が増加することが報告されている<sup>9)</sup>。しかし、性腺機能低下のない高齢者への効果に関しては一定の見解がない。また Dehydroepiandrosterone（DHEA）は同様に加齢とともに減少し、DHEAの補充は血中のテストステロンやIGF-1を増加させることが知られるが、まだ骨格筋への影響については明確でない。

エストロゲン（Estrogen）のサルコペニアへの関与は炎症を抑えるなどの効果が報告されてはいるが、今のところ明確でない。閉経後にホルモン補充療法を実施した研究においても骨格筋量、筋力への影響は一致していない。

成長ホルモンは骨だけではなく骨格筋の維持にも重要であり、その骨格筋に対する同化作用は肝臓由来のIGF-1に依存している。IGF-1は筋衛星細胞を増加・活性化させたり、骨格筋での蛋白合成を促進したりして筋肉量を増やす。しかし、成長ホルモン補充療法の骨格筋萎縮の予防、増強効果に関しては意見の一致をいまだみない。

### (6) 炎症の存在

炎症の存在は感染症のみならず、悪性腫瘍や臓器不全などでも誘発され、骨格筋の萎縮を誘導し、悪液質（cachexia）とよばれる。高齢者ではさらに軽微な慢性的な炎症状態が存在することが知られる。実際、高齢者の単球から炎症誘発性のサイトカインである Interleukin-6（IL-6）や IL-1, Tumor Necrosis Factor（TNF）- $\alpha$  などの産生が増加していることが報告されている。その増加機構はいまだに十分解明されていないが、脂肪組織の増加や性ホルモンの低下が関連していると想定されている。それらの炎症誘導性サイトカインは筋肉細胞において異化作用を誘導する。

### (7) ビタミン D

ビタミン D の投与により転倒が減少することが報告されている。加齢とともに減少する血中ビタミン D レベルは、骨格筋量と相関することが知られる。しかしそのビタミン D による骨格筋量、筋力への介入効果は一致していない。しかし、最近のメタアナリシスではビタミン D の血中濃度が低下している（ $\leq 25$  nmol/l）研究でビタミン D の投与により下肢筋力の改善が有意に認められている<sup>10)</sup>。

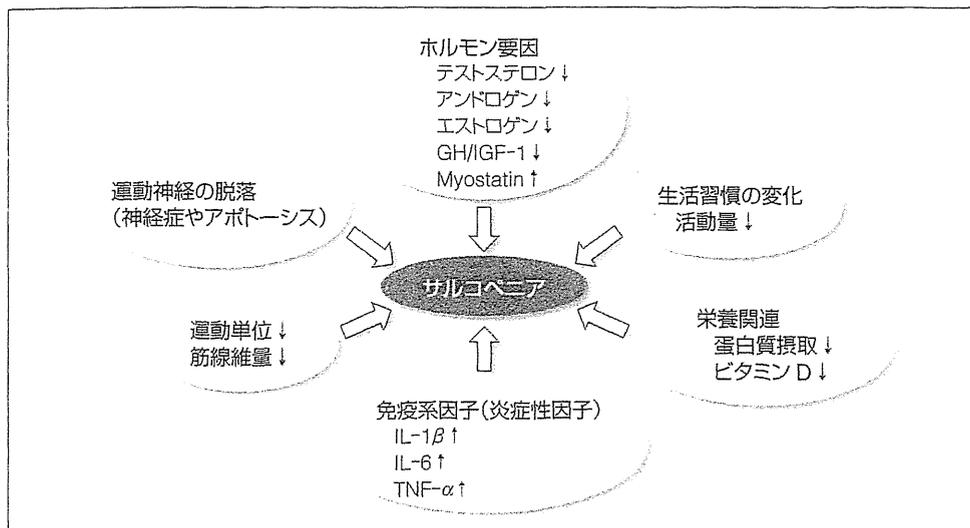


図 サルコペニアの種々の要因

## おわりに

その他加齢によるサルコペニアの要因としてミトコンドリア機能障害、アポトーシス、遺伝因子、レニン・アンジオテンシン系など多くの可能性のある候補因子が存在しているが、いずれも確定的ではない。サルコペニア自体の研究もまだ日が浅いこともあり、前述したように確定的でないものが多く存在している。いずれにしろ、サルコペニアの原因、特に加齢に伴うサルコペニアの要因は単独因子によるものではなく、今のところ多因子が複雑に関与しあって、誘導されるものであることが想定されている(図)。

### 文献

- 1) Cruz-Jentoft AJ 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**: 412-423, 2010.
- 2) Andersen JL: Muscle fibre type adaptation in the elderly human muscle. *Scand J Med Sci Sports* **13**: 40-47, 2003.
- 3) Janssen et al: Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* **89**: 81-88, 2000.
- 4) Lexell J et al: Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle Nerve* **6**: 588-595, 1983.
- 5) Bigot A et al: Replicative aging down regulates the myogenic regulatory factors in human myoblasts. *Biol Cell* **100**: 189-199, 2008.
- 6) Guillet C et al: Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J* **18**: 1586-1587, 2004.
- 7) Hameed M et al: Sarcopenia and hypertrophy: a role for insulin-like growth factor-1 in aged muscle? *Exerc Sport Sci Rev* **30**: 15-19, 2002.
- 8) Szulc P et al: Hormonal and lifestyle determinants of appendicular skeletal muscle mass in men: the MINOS study. *Am J Clin Nutr* **80**: 496-503, 2004.
- 9) Sih R et al: Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* **82**: 1661-1667, 1997.
- 10) Stockton KA et al: Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* **22**: 859-871, 2011.

臨床栄養別冊

The Japanese  
Journal of  
Clinical Nutrition

JCNセレクト 7

<http://www.ishiyaku.co.jp/>

# 薬物—飲食物

相互作用 的確な栄養療法のために

Drug—Food  
Interactions

●監修

井上善文  
雨海照祥  
佐々木雅也

●責任編集

雨海照祥

医歯薬出版株式会社



# 骨格筋減少 (サルコペニア)

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*

**POINT** ポイント

・サルコペニアの因果関係が明確な薬剤は特殊なもの以外はきわめて少ない。さらに薬剤によりサルコペニアの予防または治療に結びつきそうなものは、いまのところ明らかなものはない。

## サルコペニアとは

サルコペニアとは「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」を指し、Rosenberg IHにより提唱された比較的新しい造語である<sup>1)</sup>。2010年に老年医学さらには栄養学に関連する4つのヨーロッパ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<sup>2)</sup>。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。さらには表2にあるように前サルコペニアと重度サルコペニアというカテゴリを提唱している。またサルコペニアの原因により原発性または二次性サルコペニアという概念を提示した(表3)。これによりいままでも疾病が関与する骨格筋萎縮、カヘキシア(悪液質)もサルコペニアの亜系と考えるとしている。

EWGSOPの報告のなかには骨格筋量、筋力、さらには運動能力の評価法に関する提示もされている<sup>2)</sup>。さらにはそれぞれの基準値も過去の報告例から提示しているが、体型の異なる日本人にそのままあてはめることはできない。

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 (文献2より引用)

表2 サルコペニアのステージ

	筋肉量	筋力	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	↓	↓	↓

(文献2より引用)

一方、ESPEN(ヨーロッパ静脈経腸栄養学会)のなかに“the Special Interest Group(SIG) on cachexia-anorexia in chronic wasting diseases”が2005年に立ち上がり(EWGSOPのメンバーと重複あり)、サルコペニアの診断を、A) 骨格筋量の低下(若年者の平均2SD以下)とB) 歩行速度の低下(4m通常歩行で0.8m/sec未満)の2つを併せもつ場合としている<sup>3)</sup>。

このようにサルコペニアの定義もさまざまな意見が出されており、国際的に定まった定義が構築されているわけではない。

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
栄養が関連するサルコペニア	摂食不良, 吸収不良, 食思不振

(文献 2 より引用)

## 薬剤とサルコペニア

薬剤投与によりその副作用として骨格筋萎縮が誘導されたときには、EWGSOP の提唱する二次性サルコペニアにも含まれず、これをサルコペニアということには大きな問題がある。したがってサルコペニアとは離れるが、この項目で求められている骨格筋に影響を与える可能性のある薬剤について概説する。

## 薬剤数と筋力

英国で行われた Hertfordshire Cohort Study において、男女それぞれ約 1,500 名(計: 3,000 名)59~73 歳の調査では、服薬薬剤量が多ければ多いほど握力の低下を認め、年齢、身長で調整後 1 剤増えると男性、女性でそれぞれ握力が 0.36 kg, 0.42 kg 低下していると報告された<sup>4)</sup>。

また、別の報告では男性(平均 60.4 歳)の 10 年間の観察で、服薬数の増加により膝関節屈曲ならびに進展筋力の低下を認めている<sup>5)</sup>。

## 薬剤の骨格筋への影響

### HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)

HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)は血液中のコレステロール低下作用のある薬剤で、現在臨床の現場で多用されている薬剤である。スタチンに関しては今まで多くの介入研究が実施され、

心血管イベントの抑制効果がすでに確立されている有用な薬剤である。一般的には安全性の高い薬剤ではあるが、まれに骨格筋に対して筋肉痛~横紋筋融解症までさまざまなレベルの筋障害を引き起こすことがある。その筋障害メカニズムは依然として明確ではないが、細胞内のスモール G 蛋白への影響が指摘されている。スタチンにより筋肉細胞内の蛋白分解系に関連する atrogen-1 の活性化なども報告されている。一方、コエンザイム Q10 の関与を示唆する報告もあるが、逆に否定する報告もあり一定の見解はない。しかし、ほとんどの対象者に筋肉障害は起こらず、臨床上に大きな問題になることは少なく、スタチン長期服用者がサルコペニアになるとの報告もない。中性脂肪を低下させることを目的に使用されるフィブラート系の薬剤もスタチンと同様に筋障害を誘導することがあるが、これも腎機能障害患者に使用する場合以外は比較的まれな副作用である。フィブラートに関しては、その使用で女性のみ未使用者との比較で平均 3.31 kg の握力低下があったとの報告がある<sup>4)</sup>。

### フロセミド

循環器系薬剤使用者の横断的調査では、フロセミド(使用者で未使用者に比して平均男性 1.89 kg, 女性 1.09 kg の握力低下)、ナイトレイト(使用者で未使用者に比して平均男性 1.72 kg, 女性 2.46 kg の握力低下)が骨格筋との関連で報告されているが<sup>4)</sup>、ほかの調査で追試ができるのか、また縦断調査での結果などまだまだ不明な点が多い。

## 副腎皮質ホルモン

副腎皮質ホルモンの比較的高用量(プレドニン換算 20mg/日以上)の長期投与で骨格筋萎縮ならびに筋力低下が誘導される。主にタイプII筋線維の萎縮が起こるためである。ステロイドの使用を中止することにより回復する。

## 核酸系逆転写酵素阻害薬

抗 HIV-1 薬剤である核酸系逆転写酵素阻害薬を長期間使用することにより筋障害が誘発されることがある。これも可逆性であり、薬剤中止により回復する。

## 抗精神病薬・ベンゾジアゼピン系薬剤

抗精神病薬やベンゾジアゼピン系の薬剤使用により転倒が増加することが知られる。転倒が多くなる機構としては今まで薬剤副作用として身体バランス障害や錐体外路障害を要因とするものが多いが、これらの薬剤が直接骨格筋に働き、筋肉量減少、筋力低下を誘導するか否かは不明である。

その他多くの薬剤が筋障害を誘導する可能性があり、表 4 に記載した。

## サルコペニアへの薬剤介入の可能性

心不全患者に angiotensin-converting enzyme (ACE) 阻害薬を投与することにより、運動能力の向上が報告されたり、平均 78.9 歳の高血圧の女性を 5 年間の観察で ACE 阻害薬を服用していることにより膝関節屈曲力ならびに歩行速度の加齢による低下が抑制されたとの報告がある<sup>6)</sup>。しかし、一方で横断研究により ACE 阻害薬使用者と未使用者での握力に差がない<sup>4)</sup>、カルシウム拮抗薬と筋力や歩行能力に差がなかったとの報告もあり<sup>7)</sup>、明確な証拠が確立されているわけではない。一般に ACE 阻害薬の筋肉への効果を主張する論文ではその効果は筋肉への直接作用のみならず、血流増加、炎症の軽減などの間接的作用によるとしている。一方、現在降圧薬として

表 4 薬剤による筋障害のタイプ

- 壊死性筋障害  
スタチン  
フィブラート系薬剤  
アミノカプロン酸
- 炎症性筋障害  
スタチン  
D-ペニシラミン  
α-インターフェロン
- Type II 筋線維萎縮  
スタチン
- ミトコンドリア筋症  
核酸系逆転写酵素阻害薬, 核酸誘導体
- ライソゾーム筋障害  
クロロキン
- 微小管阻害性筋障害  
コルヒチン

(J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 ; 80 : 832-838. Box1. より改変)

臨床で盛んに使用されている angiotensin II receptor blockers (ARB) の骨格筋への影響を検討した報告はまだほとんどない。

## 薬剤と虚弱(frailty)

虚弱(frailty)は老年医学の分野でその重要性が強調されており、その存在を放置することにより、身体機能障害が進行し、生命予後にも関連していることが指摘されている<sup>1, 8)</sup>。虚弱の定義は国際的に定まっているわけではないが、Fried らの 5 項目の評価(低栄養、疲労感、日常生活活動度の低下、身体能力(歩行速度)の低下、筋力(握力)の低下)のうち 3 項目以上あてはまれば、診断されることが多い<sup>1, 8, 9)</sup>。詳細は引用文献を参考にされたい。この 5 項目のうち、2 項目はサルコペニアと関連しており、虚弱とサルコペニアは強く関連していることがわかる。

70 歳以上を対象とした横断調査では ARB 使用者の女性でのみ、虚弱と判定される割合が有意に少ないとする報告があるが<sup>10)</sup>、65 歳以上の女性を対象とした 3 年間の前向き調査では ACE 阻害薬やスタチン使用者と虚弱の発症率との有意な関係は認められていない<sup>11, 12)</sup>。

## おわりに

サルコペニアの因果関係が明確な薬剤は、特殊なもの以外はきわめて少ない。さらに薬剤によりサルコペニアの予防または治療に結びつきそうなものは残念ながら、今のところ明らかなものはない。今回、ビタミンDなど自然界に存在する栄養素に関連する薬剤は言及しなかったが、それらが今後サルコペニアの予防、治療に貢献する可能性はある。

### 参考文献

- 1) 葛谷雅文. 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. 日老医誌 2009 ; 46 : 279-285.
- 2) 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 : 412-423.
- 3) Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia : joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr 2010 ; 29 : 154-159.
- 4) Ashfield TA, Syddall HE, Martin HJ, et al. Grip strength and cardiovascular drug use in older people : findings from the Hertfordshire Cohort Study. Age Ageing 2010 ; 39 : 185-191.
- 5) Hughes VA, Frontera WR, Wood M, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults : influence of muscle mass, physical activity, and health. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001 ; 56 : 209-217.
- 6) Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R, et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women : an observational study. Lancet 2002 ; 359 : 926-930.
- 7) Bunout D, Barrera G, de la Maza MP, et al. Effects of enalapril or nifedipine on muscle strength or functional capacity in elderly subjects. a double blind trial. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2009 ; 10 : 77-84.
- 8) Kuzuya M. Process of physical disability among older adults--contribution of frailty in the super-aged society. Nagoya J Med Sci 2012 ; 74 : 31-37.
- 9) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al ; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults : evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001 ; 56 : M146-M156.
- 10) Pozos-López T, Navarrete-Reyes AP, Ávila-Funes JA. Is frailty associated with cardiovascular drug use ? J Am Geriatr Soc 2011 ; 59 : 1977-1979.
- 11) Gray SL, LaCroix AZ, Aragaki AK, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and incident frailty in women aged 65 and older : Prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. J Am Geriatr Soc 2009 ; 57 : 297-303.
- 12) LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, et al. Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older : Prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008 ; 63A : 369-675.