

- 39) Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, *et al.* Health ABC Study. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 150-5.
- 40) Bartali B, Frongillo EA, Stipanuk MH, *et al.* Protein intake and muscle strength in older persons: does inflammation matter? *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 480-4.
- 41) Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhaus ML, *et al.* Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1063-71.
- 42) Kobayashi S, Asakura K, Suga H, *et al.* High protein intake is associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Nutr J* 2013; 12: 164.
- 43) Symons TB, Schutzler SE, Cocke TL, *et al.* Aging does not impair the anabolic response to a protein-rich meal. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 451-6.
- 44) Drummond MJ, Dreyer HC, Pennings B, *et al.* Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging. *J Appl Physiol* 2008; 104: 1452-61.
- 45) Dardevet D, Rémond D, Peyron MA, *et al.* Muscle wasting and resistance of muscle anabolism: the "anabolic threshold concept" for adapted nutritional strategies during sarcopenia. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 269531
- 46) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, *et al.* Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1065-73.
- 47) 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* 2004; 286: E321-8.
- 48) Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 86-90.
- 49) Walrand S, Short KR, Bigelow ML, *et al.* Functional impact of high protein intake on healthy elderly people. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E921-8.
- 50) Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, *et al.* The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 460-7.
- 51) Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, *et al.* The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M373-80.
- 52) 厚生労働省. 国民健康・栄養調査 (平成 22 年, 23 年).  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkou\\_eiyou\\_chousa\\_tokubetsushuukei\\_h22.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkou_eiyou_chousa_tokubetsushuukei_h22.pdf)
- 53) Alemán-Mateo H, Macías L, Esparza-Romero J, *et al.* Physiological effects beyond the significant gain in muscle mass in sarcopenic elderly men: evidence from a randomized clinical trial using a protein-rich food. *Clin Interv Aging* 2012; 7: 225-34.
- 54) Tieland M, van de Rest O, Dirks ML, *et al.* Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13: 720-6.
- 55) Scognamiglio R, Piccolotto R, Negut C, *et al.* Oral amino acids in elderly subjects: effect on myocardial function and walking capacity. *Gerontology* 2005; 51: 302-8.
- 56) Van Koeveering M, Nissen S. Oxidation of leucine and alpha-ketoisocaproate to beta-hydroxy-

- beta-methylbutyrate in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1992; 262: E27-31.
- 57) Hsieh LC, Chow CJ, Chang WC, *et al.* Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19: 200-8.
- 58) Flakoll P, Sharp R, Baier S, *et al.* Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition* 2004; 20: 445-51.
- 59) Baier S, Johannsen D, Abumrad N, *et al.* Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), L-arginine, and L-lysine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 71-82.
- 60) Børsheim E, Bui QU, Tissier S, *et al.* Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clin Nutr* 2008; 27: 189-95.
- 61) Nicastro H, Artioli GG, Costa Ados S, *et al.* An overview of the therapeutic effects of leucine supplementation on skeletal muscle under atrophic conditions. *Amino Acids* 2011; 40: 287-300.
- 62) Leenders M, van Loon LJ. Leucine as a pharmaconutrient to prevent and treat sarcopenia and type 2 diabetes. *Nutr Rev* 2011; 69: 675-89.
- 63) Peterson MD, Rhea MR, Sen A, *et al.* Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2010; 9: 226-37.
- 64) Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM. Effects of resistance training on older adults. *Sports Med.* 2004; 34: 329-48.
- 65) Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, *et al.* Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330: 1769-75.
- 66) Holm L, Olesen JL, Matsumoto K, *et al.* Protein-containing nutrient supplementation following strength training enhances the effect on muscle mass, strength, and bone formation in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 2008; 105: 274-81.
- 67) Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM. Body composition in 70-year-old adults responds to dietary beta-hydroxy-beta-methylbutyrate similarly to that of young adults. *J Nutr* 2001; 131: 2049-52.
- 68) Kukuljan S, Nowson CA, Sanders K, *et al.* Effects of resistance exercise and fortified milk on skeletal muscle mass, muscle size, and functional performance in middle-aged and older men: an 18-mo randomized controlled trial. *J Appl Physiol* 2009; 107: 1864-73.
- 69) Verdijk LB, Jonkers RA, Gleeson BG, *et al.* Protein supplementation before and after exercise does not further augment skeletal muscle hypertrophy after resistance training in elderly men. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 608-16.
- 70) Kim HK, Suzuki T, Saito K, *et al.* Effects 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* 2012; 60: 16-23.
- 71) Cermak NM, Res PT, de Groot LC, *et al.* Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 1454-64.
- 72) Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, *et al.* Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 10-7.
- 73) Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;

- 12: 628-33.
- 74) Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, *et al.* Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1425-31.
- 75) Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, *et al.* Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2058-65.
- 76) Annweiler C, Beauchet O, Berrut G, *et al.* Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 90-5.
- 77) Stewart JW, Alekel DL, Ritland LM, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D is related to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 1093-101.
- 78) Houston DK, Toozé JA, Neiberg RH, *et al.* 25-hydroxyvitamin D status and change in physical performance and strength in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Am J Epidemiol* 2012; 176: 1025-34.
- 79) Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, *et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5266-73.
- 80) Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, *et al.* Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343-51.
- 81) Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, *et al.* Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 187-92.
- 82) Bunout D, Barrera G, Leiva L, *et al.* Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006; 41: 746-52.
- 83) Lips P, Binkley N, Pfeifer M, *et al.* Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D (3) compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 985-91.
- 84) Zhu K, Austin N, Devine A, *et al.* A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 2063-8.
- 85) Kenny AM, Biskup B, Robbins B, *et al.* Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1762-7.
- 86) Brunner RL, Cochrane B, Jackson RD, *et al.* Calcium, vitamin D supplementation, and physical function in the Women's Health Initiative. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 1472-9.
- 87) Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, *et al.* Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 170-6.
- 88) Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, *et al.* Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 859-71.
- 89) Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, *et al.* Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007146.
- 90) Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, *et al.* Interventions for preventing falls in older

- people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD005465.
- 91) Verschueren SM, Bogaerts A, Delecluse C, *et al.* The effects of whole-body vibration training and vitamin D supplementation on muscle strength, muscle mass, and bone density in institutionalized elderly women: a 6-month randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 42-9.
  - 92) Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: S1678-88.
  - 93) Fusco D, Colloca G, Lo Monaco MR, *et al.* Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Interv Aging*. 2007; 2: 377-87
  - 94) Hutchins-Wiese HL, Kleppinger A, Annis K, *et al.* The impact of supplemental n-3 long chain polyunsaturated fatty acids and dietary antioxidants on physical performance in postmenopausal women. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 76-80.
  - 95) Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 795-807.
  - 96) Perry G, Nunomura A, Hirai K, *et al.* Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases? *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 1475-9.
  - 97) Martin H, Aihie Sayer A, Jameson K, *et al.* Does diet influence physical performance in community-dwelling older people? Findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Age Ageing* 2011; 40: 181-6.
  - 98) Labonte M, Dionne IJ, Bouchard DR, *et al.* Effects of antioxidant supplements combined with resistance exercise on gains in fat-free mass in healthy elderly subjects: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1766-8.
  - 99) Semba RD, Bartali B, Zhou J, *et al.* Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 594-9.
  - 100) Bartali B, Frongillo EA, Guralnik JM, *et al.* Serum micronutrient concentrations and decline in physical function among older persons. *JAMA* 2008; 299: 308-15.
  - 101) Bartali B, Semba RD, Frongillo EA, *et al.* Low micronutrient levels as a predictor of incident disability in older women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2335-40.
  - 102) Selhub J. The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J Nutr* 2006; 136: S1726-30.
  - 103) van Schoor NM, Swart KM, Pluijm SM, *et al.* Cross-sectional and longitudinal association between homocysteine, vitamin B12 and physical performance in older persons. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 174-81.
  - 104) Chin A, Paw MJ, de Jong N, *et al.* Physical exercise or micronutrient supplementation for the wellbeing of the frail elderly? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2002; 36: 126-31.
  - 105) Abbatecola AM, Cherubini A, Guralnik JM, *et al.* Plasma polyunsaturated fatty acids and age-related physical performance decline. *Rejuvenation Res* 2009; 12: 25-32.
  - 106) Smith GI, Atherton P, Reeds DN, *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* 2011; 93: 402-12.
  - 107) Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 819-28.

- 108) Ho RC, Cheung MW, Fu E, *et al.* Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 607-17.
- 109) Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Serum homocysteine and dementia: meta-analysis of eight cohort studies including 8669 participants. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 412-7.
- 110) Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (4): CD004514.
- 111) Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, *et al.* Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 208-16.
- 112) Connelly PJ, Prentice NP, Cousland G, *et al.* A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 155-60.
- 113) Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (3): CD004394.
- 114) Balk EM, Raman G, Tatsioni A, *et al.* Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 21-30.
- 115) Douaud G, Refsum H, de Jager CA, *et al.* Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 9523-8.
- 116) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, *et al.* Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 940-6.
- 117) Kesse-Guyot E, Peneau S, Ferry M, *et al.* Thirteen-year prospective study between fish consumption, long-chain n-3 fatty acids intakes and cognitive function. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 115-20.
- 118) Morris MC, Evans DA, Tangney CC, *et al.* Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1849-53.
- 119) Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol* 2009; 5: 140-52.
- 120) Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 (6): CD005379.
- 121) Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, *et al.* Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 161-9.
- 122) Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, *et al.* Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63: 1402-8.
- 123) Quinn JF, Raman R, Thomas RG, *et al.* Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 1903-11.
- 124) Balion C, Griffith LE, Striffler L, *et al.* Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012; 79: 1397-405.
- 125) Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer-

- er's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2013; 33: 659-74.
- 126) Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 2010; 74: 33-41.
- 127) Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, *et al.* Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1135-41.
- 128) Breitling LP, Perna L, Muller H, *et al.* Vitamin D and cognitive functioning in the elderly population in Germany. *Exp Gerontol* 2012; 47: 122-7.
- 129) Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, *et al.* Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2004; 61: 82-8.
- 130) Grodstein F, Chen J, Willett WC. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 975-84.
- 131) Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, *et al.* Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol* 2010; 67: 819-25.
- 132) Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, *et al.* Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 203-8.
- 133) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, *et al.* Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; 287: 3230-7.
- 134) Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, *et al.* Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 3223-9.
- 135) Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, *et al.* Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379-88.
- 136) Kang JH, Cook NR, Manson JE, *et al.* Vitamin E, vitamin C, beta carotene, and cognitive function among women with or at risk of cardiovascular disease: The Women's Antioxidant and Cardiovascular Study. *Circulation* 2009; 119: 2772-80.
- 137) Kang JH, Cook N, Manson J, *et al.* A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2462-68.
- 138) Isaac MG, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (3): CD002854.

## 14 高齢者終末期の栄養管理

現状と問題点

葛谷雅文

## Point

- 高齢者終末期の時期設定は困難である
- 延命目的の人工栄養療法は見直されなければならない
- リビングウィルの普及が望ましい

## はじめに

癌と異なり、認知症をはじめとした慢性疾患を抱えながら、加齢による老衰状態を基盤にもつ高齢者に対して予後予測ならびに終末期の時期設定をすることはきわめて難しい。「高齢者の終末期の医療およびケア」に関する日本老年医学会の「立場表明」2012においても『終末期とは、病状が不可逆的かつ進行性で、その時代に可能な限りの治療によっても病状の好転や進行の阻止が期待できなくなり、近い将来の死が不可避となった状態』とし、あえて「終末期」の定義に具体的な期間の規定を設けていない。したがって、終末期の栄養管理もその対象者の病状に合わせて考えていくほかはない。癌による終末期と同様、非癌状態の高齢者でも死期が近づいてきた段階では積極的栄養療法から、無理な、そして無駄な、本人を含めて誰もが望まない延命につながるような栄養療法から撤退する必要性について昨今議論されている。

## 1 高齢者終末期の問題点

高齢者の非癌状態における終末期は、その多くは寝たきり状態であり、清明な意識状態ではなく、さらに認知機能障害を併存している場合も珍しくはない。したがって、その時点で本人の意思確認、希望確認をすること

は多くの場合困難である。さらに、昨今では癌の多くの場合には告知がされ、その時点での本人の希望を聞き取り、それに沿った治療、医療行為を実施することが可能である。しかし、上記のように高齢者の場合は全く異なる状況であることが多い。認知症などの場合は、診断がされた時点ですでにかなり進行した認知機能障害であったり、また初期の状態であっても診断時に病名告知が十分なされておらず、今後の希望などの情報を得ていることはむしろ稀である。また慢性疾患が徐々に悪化し、日常生活動作障害も並行してゆっくりと進行してくる場合に、いつ起こるかわからない将来の終末期の準備をあらかじめしておくような習慣は日本にはない。

## 2 人工栄養の是非

医療者が患者に対して人工栄養の導入を考えるときは表のような状況であると思われる。人工栄養療法には大きく分けて経管栄養療法と経静脈栄養療法があり、それぞれのメリット、デメリットが存在している。また、それら栄養補給ルート決定に関しては以前から図のような道筋が提言されてきた。基本は消化管が使用できるならば、できる限り経管栄養が好ましいとされ、短期間なら経鼻胃管の選択もあるが、長期使用が予測される場合には胃腸瘻が選択される。胃瘻、特に経皮内視鏡下胃瘻造設術(percutaneous endoscopic gastrostomy: PEG)は1990年代から2000年代にかけて急速に本邦でも広まり、高齢者においても導入されるように

表 ● 人工栄養の目的

1 生命維持
何らかの原因により意識レベルが悪く、経口摂取が困難(脳卒中後、外傷後、等)
2 栄養改善
経口摂取は何とかできているが、十分な量のカロリーが摂取できず、このままいくと低栄養になる(認知症末期、脳卒中後、悪性腫瘍、等)
3 誤嚥防止
嚥下障害があり、このまま経口摂取を継続すると、誤嚥性(嚥下性)肺炎、または窒息を起こす可能性が高い

なった。日本病院協会が平成22年度老人保健事業推進費等補助金(老人保健健康増進等事業分)の補助金を得て実施した調査によると、日本で推定胃瘻造設者数は25万人以上にも及ぶとされる<sup>2)</sup>。経管栄養は栄養補給のツールとして医療に多大な貢献をしたことは間違いない。ただ、昨今、本来の経管栄養の目的とは異なる、延命を目的とした導入が後を絶たず、医療の現場で大きな問題とされるに至っている(COLUMN①参照)。

## 3 看取りの場での胃瘻の問題

高齢者医療の現場では、昨今、胃瘻不信(?)ともいうべき状況が目立つ。急性期病院で脳梗塞や誤嚥性肺炎などで入院された高齢者は、急性期を脱した時点でも経口摂取ができない状態が多い。このような患者が抱える問題は意識レベルの問題と嚥下機能の問題のどちらかであるが、入院して2週間以上経過している患者では後者の場合が多い。嚥下機能検査の結果から継続して十分なカロリーを経口摂取で担うのは困難と判断される場合は、当然嚥下リハビリテーションは実施するものの、当面の栄養補給ルートを主治医は考えざるを得ない。本人の意思確認はその時点では無理であり、そのほとんどは家族との話し合いになる。昨今、胃瘻に対するネガティブな情報によるものなのか、胃瘻を望まれないケースが多くなった。しかし、家族によっては「栄養や水分は十分入れてほしい」と希望され、経鼻

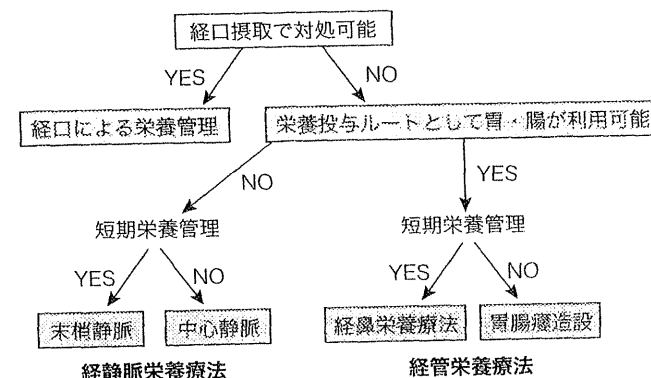


図 ● 栄養補給ルートを選択するための Decision Tree



#### 4 人工栄養の差し控え、中断の問題

「高齢者の終末期の医療およびケア」に関する日本老年医学会の「立場表明」2012では『何らかの治療が、患者本人の尊厳を損なったり苦痛を増大させたりする可能性があるときには、治療の差し控えや治療からの撤退も選択肢として考慮する必要がある』とあり<sup>1)</sup>、さらに、「高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン 人工的水分・栄養補給の導入を中心として」においても、『全身状態の悪化により延命効果が見込まれない、ないしは必要なQOLが保てなくなるなどの理由で、本人にとって益とならなくなった場合、益となるかどうか疑わしくなった場合、人工的水分・栄養補給法の中しないし減量を検討し、それが従来のやり方を継続するよりも本人の人生にとってより益となる（ましである）と見込まれる場合は、中しないし減量を選択する』としている<sup>3)</sup>。

ある新聞社と日本老年医学会との共同調査では、すでに多くの医療者が実際の医療現場で人工栄養の中止や差し控えを経験しているとしている<sup>4)</sup>。呼吸器と同じレベルで議論してよいのかどうかかわからないが、患者の状態は刻々と変わっていくし、一度人工栄養を開始したら絶えずそれに束縛されなければならないのかは大いに疑問に感じる。上で述べたように、胃瘻を介する栄養投与の目的が当初の目的と異なってくる場合も少なくはない。その時々家族の思いも変化するのは当然である。この種の問題に法律が介入してくることに関しては著者自身はあまり好ましいものとは思わない。しかし、日々の診療でよかれと思ったことが、マスコミにパッシングされたり、後に刑事告訴され、裁判沙汰になるのは避けたいのが本心である。

日本尊厳死協会や超党派の国会議員からなる「尊厳死法制化を考える議員連盟」は「患者本人が書面などで尊厳死を望む意思表示をしている場合に限り、人工呼吸器や栄養補給などの開始のみならず、中止を含んだ形」での法案を近々提出されるとの話である（2012年12月現在）。

#### さいごに

非癌状態の高齢者の終末期は、その時期について明確な線引きをすることが難しいことを述べた。いろいろな意見があるのは承知で、私見を述べ

胃管を介した経腸栄養剤の投与、または中心静脈栄養を選択される。しかし人工栄養療法は、中心静脈栄養の過度の使用の結果、感染症や代謝異常などの合併症発生率の上昇が明らかとなり、経管栄養に移行してきた歴史的経緯がある。さらに、経鼻胃管に至っては、管による不快感、苦痛の問題、抜去のリスク、誤嚥性肺炎のリスクなどさまざまな理由により、長期使用のデメリットが度々議論されてきた。そのようなことを説明してもなかなか理解が得られず、胃瘻ではなく経鼻胃管や中心静脈栄養を希望される場合も多い。高齢患者で、比較的早期に胃瘻を造設し栄養を十分補給しつつ、リハビリテーションを実施したことにより、栄養状態の改善とともに早期に急性疾患が治癒に向かい、最終的に胃瘻から脱却できたケースは何例も経験している。したがって、治療目的とした栄養補給法として胃瘻は理にかなっており効果的であり、感情的に胃瘻を拒絶するのは大いに問題がある。まして、特別な理由もなく胃瘻よりもさまざまな面でリスクがある経鼻胃管の使用や中心静脈栄養を選択するのは本末転倒である。

しかし、一方で胃瘻造設したすべてのケースが順調にいくわけではない。胃瘻を造設しても、種々のトラブルで胃瘻自体が使用できないケースや、リハビリテーションを実施しても結局経口摂取は進まず、胃瘻の継続使用を余儀なくされるケースもある。胃瘻造設のはじめの目的は治療であったとしても、その役割を果たせず、結果的に延命につながるツールになってしまう場合もある。人工栄養の導入時点で将来予測が難しいのも事実である。

また、ときには人工的な栄養療法は望まれず、「むせてもよいから、好きなものを少量でも経口摂取だけで」と希望されるケースもある。この選択は医療者側からみても終末期との判断がされる場合は、その家族の意向に沿うような形で実現を狙うが、残念ながらその希望に沿えるような療養の場は限られている。実際にそのような家族の希望に対応してくれる施設や医療機関はきわめて少ないと言わざるを得ない。終末期の高齢患者に対する、「最後まで経口で」という家族が希望する栄養投与方法を実現できる場は極端な話をするとな宅しかない。しかし、介護力不足、また住居の問題で、自宅で介護ができる状況はそれほど多くない。おかしな話であるが、現状は胃瘻を望んでおられない家族が、療養場所がないためにやむを得ず胃瘻を選択される場合もある。

させていただくと、著者自身は急性期からの十分な観察期間、さらにリハビリテーションによっても生命維持に必要な栄養や水分の経口摂取ができなくなったときを高齢者の終末期と捉えている。ただ、その患者に対する家族の思いは千差万別で、人工的な操作を行っても1日でも長生きしてほしいと望む家族はいるだろう。その一方で、患者自身がどのような医療を受けたがっているか、どのような終末期を過ごしたいかなどが最も大切である。家族は患者の代弁者でもなくてはならないため、患者本人の希望は家族の希望とはまた別の次元で考えていただく必要もある。

何度も述べたように本人の希望は医療行為の決定プロセスにおいて、最も重視すべきものであり、できるだけ判断能力がある時点で、家族は希望を聴取しておく必要がある。終末期医療に関する意思決定プロセスで「阿吽の呼吸」「専門家を信頼してすべてを委ねる」「先生のよいと思うように」「家族の判断で」という発言が多く聞かれる本邦の文化的背景もあるが、できれば人生の最終ゴールである天国に行くときぐらい、自分の意思を表明してもらいたいものである。現在、事前指示書が日本で普及しているとは言えないが、高齢患者の意思や自己決定を尊重するのなら、やはりリビングウィル（終末期の医療・ケアについての意思）を明示するシステムの構築が必要である。いくら医療チームと家族が十分話し合い、決定されたものであっても、真に本人の意思に沿ったものであったかどうかは、家族が最後まで悩まれるものである。まして生命の維持に必要な行為の差し控え、中断に関しては言うまでもない。その残される家族の意思決定を後悔のないものに、また心的負担を少しでも軽減するうえでも事前指示は重要であると思う。

## COLUMN

## ① 胃瘻造設の目的

胃瘻造設高齢者の実態把握および介護施設・住宅における管理等のあり方の調査研究（日本病院協会 平成22年度老人保健事業推進費等補助金報告書）<sup>2)</sup>によると、急性期病院で胃瘻造設の原因疾患で最も多かったのが脳血管疾患（43.7%）、次に誤嚥性肺炎（25.7%）、認知症（8.7%）、神経難病（5.5%）、加齢（4.6%）であった。一方、胃瘻造設の目的は栄養改善（41.1%）、次に生命維持（36.1%）、誤嚥防止（23.2%）と続く。この調査からみても胃瘻造設の目的に延命などが背景にある対象者が相当数含まれることがわかる。

## ② 胃瘻の満足度

胃瘻造設高齢者の実態把握および介護施設・住宅における管理等のあり方の調査研究（日本病院協会 平成22年度老人保健事業推進費等補助金報告書）<sup>2)</sup>によると、胃瘻造設を受けられた患者の家族への調査（急性期病院）では、栄養状態が改善できた（65.8%）、誤嚥性肺炎が防げる（43.2%）、確実に与薬ができる（39.4%）などのポジティブな意見も目立つ。したがって、何がなんでも胃瘻は避けるというのは考え物である。

## 参考文献

- 1) 「高齢者の終末期の医療およびケア」に関する日本老年医学会の「立場表明」2012（日本老年医学会）：<http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/tachiba/jgs-tachiba2012.pdf>
- 2) 胃瘻造設高齢者の実態把握及び介護施設・住宅における管理等のあり方の調査研究 報告書（社団法人 全日本病院協会）：[http://www.ajha.or.jp/voice/pdf/other/110416\\_1.pdf](http://www.ajha.or.jp/voice/pdf/other/110416_1.pdf)
- 3) 高齢者ケアの意思決定プロセスに関するガイドライン 人工的水分・栄養補給の導入を中心として（社団法人 全日本病院協会）：[http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/guideline/jgs\\_ahn\\_gl\\_2012.pdf](http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/guideline/jgs_ahn_gl_2012.pdf)
- 4) 胃ろう指針を学会整備 人工栄養法、医師2割が中止経験（朝日新聞デジタル）：<http://www.asahi.com/science/update/0624/TKY201206230637.html>

# 1 サルコペニア

葛谷雅文

## Point

- サルコペニアの原因は多因子がかか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
- 虚弱と密接に関連している

## はじめに

サルコペニアとは加齢に伴う筋力の低下、または老化に伴う筋肉量の減少をさす。サルコペニアは高齢者における転倒、骨折につながるだけでなく、虚弱（後述）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、インスリン抵抗性や水分の細胞内貯蔵として重要な骨格筋の減少は、高齢者の糖・水分代謝にも影響しており、高齢者の健康障害に密接な関連がある。

## 1 サルコペニアの定義

サルコペニアの定義は Baumgartner らによる 1998 年に報告された方法が使用されることが多い。彼らはサルコペニアを二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA 法) で測定された四肢骨格筋量を身長 (m) の 2 乗で除した骨格筋指数 (SMI: skeletal muscle index: 四肢除脂肪軟組織量/身長<sup>2</sup>) を指標にした。サルコペニアの定義は健康な 40 歳未満の SMI の 2 標準偏差 (2SD) 未満を用いて「男性で 7.27 kg/m<sup>2</sup>、女性では 5.45 kg/m<sup>2</sup> 未満」をサルコペニアと定義した<sup>1)</sup>。しかし、この基準は明らかに体格の異なるヒスパニック、非ヒスパニックのデータであり、日本人に当てはめるには無理がある。

真田らは 18 歳から 85 歳の日本人男性 568 名、女性 1,326 名を対象（このうち、40 歳以下の若年者は男性 266 名、女性 263 名）に DXA 法を使用し、日本人高齢者のサルコペニアの SMI カットオフ値を提言した。真田らによると、40 歳以下の被験者における SMI は男性が 8.67 ± 0.90 kg/m<sup>2</sup>、女性は 6.78 ± 0.66 kg/m<sup>2</sup> で、この値を用いてサルコペニアの日本人のカットオフ値は男性 6.87 kg/m<sup>2</sup>、女性 5.46 kg/m<sup>2</sup> と報告した。さらに彼らは年齢、体格指数、握力、腹囲などによる SMI 推測値も提示している<sup>2)</sup>。

The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) に設けられた the Special Interest Group によるサルコペニア consensus definition では、筋肉量 (成人平均の 2SD 未満) ならびに歩行速度の低下 (4.57 m 歩行で 0.8 m/秒未満) を併せもつ場合としている<sup>3)</sup>。また、The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) は、筋肉量の低下を必須項目として、それ以外に筋力または身体機能の低下のうちどちらかが当てはまればサルコペニアと診断する<sup>4)</sup>、としている (表 1)。さらにサルコペニアを表 2 のように 3 段階にステージ分類することを提案している。また同報告ではサルコペニアを原発性、二次性サルコペニアに分類し、原発性を加齢のみによるサルコペニアとし、二次性は「活動」「疾患 (臓器不全、悪性腫瘍、炎症性疾患など)」、「栄養」によるサルコペニアとしている。このなかで「疾患」によるものは悪液質 (cachexia) を指しており、悪液質による筋肉萎縮もサルコペニアの一部であるとしている。しかし、後述するが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。

表 1 ● EWGSOP によるサルコペニアの診断クライテリア

1. 筋肉量減少
2. 筋力低下
3. 身体能力の低下

診断は上の項目 1 に加え項目 2 または項目 3 を併せもつ場合。  
文献 4 より作成。

表 2 ● EWGSOP によるサルコペニアのステージ分類

ステージ	筋肉量	筋力	身体能力
プレサルコペニア	↓		
サルコペニア	↓	↓ or	↓
高度サルコペニア	↓	↓	↓

文献 4 より作成。

## 2 サルコペニアの要因候補

表3にサルコペニアの主要な要因をあげ、さらに重要項目に関しては以下に示した。

### 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。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、**現在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。**

表3 ●サルコペニアの要因候補

・身体活動度の低下
・栄養（蛋白質）不足
・骨格筋幹細胞（筋衛星細胞）の減少
・酸化ストレス
・炎症（TNF- $\alpha$ 、IL-6↑）
・ホルモン変化 成長ホルモン↓⇒IGF-1↓ テストステロン↓ デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）↓ コルチゾール↑ エストロゲン↓
・インスリン抵抗性
・ミトコンドリア機能低下
・アポトーシス
・ビタミンD↓、副甲状腺ホルモン↑
・レニン-アンギオテンシン系

TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor- $\alpha$   
IL-6 : interleukin-6  
DHEA : dehydroepiandrosterone  
IGF-1 : insulin-like growth factor-1

その推奨量は日本では男性で60 g/日、女性で50 g/日とされているが、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。逆に筋肉運動がない場合はそのシグナルは発生せず筋肉は萎縮し、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、もしレジスタンス運動を定期的を実施したとしても、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言われている。

### 3) 筋肉再生能の低下

筋衛星細胞（骨格筋の幹細胞）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る。筋衛星細胞は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活性化し増殖、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）。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。

### 4) ホルモンならびに内分泌物質の変化

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。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。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。またデヒドロエピアンドロステロン（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ているが、まだ骨格筋への影響については明確でない。

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による骨格筋萎縮の予防、増強効果に関しては意見の一致をいまだ見ない。

### 5) 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、これを悪液質 (cachexia) と呼ぶ。高齢者ではさらに軽微で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に関連していると想定されている。これらの炎症誘発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。

### 6) 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ている。ただ、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・アナリシスでビタミンDの血中濃度が低下している ( $\leq 25$  nmol/L) 症例ではビタミン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>5)</sup>。

## 3 虚弱とは

虚弱 (frailty) とは『加齢に伴う種々の機能低下 (予備能力の低下) を基盤とし、種々の健康障害 (adverse health outcomes) に対する脆弱性 (vulnerability) が増加している状態』、すなわち健康障害に陥りやすい状態の高齢者をさす。健康障害のなかには日常生活機能障害、転倒、独居困難、入院、生命予後などが含まれる。この病態は単一の疾患などによるものや単一臓器の機能低下によるものよりも、多数臓器の機能低下に起因するこ

とが多い。この虚弱には当然、加齢の影響や、多くの併存症の影響を受けているはずである。いずれにしろ虚弱の概念は1990年以降急速に老年医学分野で広がり、今やこの概念の臨床上の重要性に関してはコンセンサスが得られている<sup>6, 7)</sup>。

虚弱の概念は、既存の「disability (身体機能障害)」が、ある種の疾病発症 (脳血管障害や骨折など) に起因する」という疾病モデルではなくて、高齢者では老化に伴う予備能力の低下 (ホメオスタシスの低下) が “disability” につながるといふ、異なるシナリオを提示している。さらには虚弱の概念は、高齢者の健康障害は若年者、成人とは決定的に異なる生物学的な「老化」を基盤としており、老年医学の特殊性 (独自性) を支持するものである。

虚弱の診断定義はまだ世界的にコンセンサスを得られたものはないが、身体機能を重視したFriedらの評価 (表4) がよく使用される<sup>8)</sup>。

## 4 サルコペニアと虚弱の関係

Friedらの虚弱の定義の5項目のなかで2項目 (身体能力、筋力) は明らかにサルコペニアに関する項目である (表1, 表4)。実際その虚弱の要因と報告されているものは、ほとんどがサルコペニアの原因といわれているものに一致している。そもそも虚弱はサルコペニアを含んだ加齢現象を背景にした多臓器の機能低下、ホメオスタシスの低下によるものとしてとらえられる。

サルコペニアと虚弱は同じ概念ではないが、上記のごとく類似点が多い。

表4 ● frailtyの評価法

項目	評価法
栄養障害	体重減少
疲労感	自己評価
活動量	生活活動量評価
身体能力	歩行能力 (速度)
筋力	握力

5項目のうち3項目が当てはまると frailty, 1~2項目は prefrailty. 文献8より作成。

サルコペニアの診断を受けた高齢者の多くは虚弱の定義に当てはまる対象者であることが想像でき、サルコペニアは虚弱の要素 (element) であるとも言える。

## さいごに

サルコペニアは近年注目されてきた概念であるが、まだまだその診断、その要因が十分理解、解明されてきているわけではない。しかし、この分野の研究は今後の超高齢社会を迎える本邦にとっては重要であり、今後の展開に期待したい。特に蛋白質の摂取を含む栄養学的介入ならびにレジスタンス運動などは今後のサルコペニア予防に重要である。

## 症例提示

### 環境の変化から虚弱、サルコペニアとなった一例

80歳代男性。高血圧で近医に通院しているが、今まで特に大きな既往症はない。妻と2人暮らしであったが、妻は3年前に他界し、以後独居である。近所に息子家族が住んでおり、頻繁に息子が出入りはしている。75歳までは体格もよく体重は65 kg (身長: 168 cm) を維持していた。ここ2~3年体重が減少し、現在55 kgである。以前は肉好きであったが、最近食欲も減退し、惣菜などを買い求めることが多くなっている。また、以前は近所の仲間と週に3回程度はグランドゴルフに興じていたが、妻の他界後、興味がなくなったようで、外出がめっきり少なくなり、家で過ごすことが多くなった。近所の老人会の会合にも誘われるが、その参加も最近はない。また、大事には至らなかったが最近廊下で転倒することが2回ほどあった。

#### 【本症例のポイント】

本症例は独居の男性で妻の他界後、体重減少、日常生活活動量の低下、易転倒性が存在する。状況からみて虚弱状態が強く疑われる。引き金は妻との死別による環境変化(独居を含む)が大きいと思われ、抑うつ状態も存在するかもしれない。筋肉量を示唆する情報はないが、転倒しやすい状態であり、下腿筋力低下が推測されサルコペニアの存在も強く疑われる。このような対象者は放置すると要介護状態に移行していく可能性がきわめて高い。後期高齢者の要介

護に至る要因は脳梗塞などの疾病に起因するよりも、むしろ虚弱状態から要介護に至るプロセスが多くなる。虚弱に当てはまる高齢者は介護予防事業への参加など適切な介入により自立へと改善しうる対象者であり、医療者が見逃さないことが重要である。

## COLUMN

### ① 老衰とは?

以前から日本では「老化に伴う衰弱: 老衰」という言葉があるが、この定義は「生物学的・医学的には老化に伴って個体を形成する細胞や組織の機能の低下、恒常性の維持が困難になること」であり、虚弱と同じ意味で使用される。

### ② 要介護の要因としての虚弱

要介護認定に至る要因では75歳以降は徐々に「高齢による衰弱」が増加し、90歳以上では半分近くが衰弱により要介護に至ると報告されている。これはまさしく「虚弱」状態をさす。すなわち、後期高齢者以降の障害の原因は必ずしも疾病に起因したものでなく、衰弱(虚弱)によるものがかなりの割合で存在する。その意味で介護予防は虚弱予防と捉えることができる。

#### 参考文献

- 1) Baumgartner, R. N., et al. : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*, 147 : 755-763, 1998
- 2) 真田樹義 ほか : 日本人成人男女を対象としたサルコペニア簡易評価法の開発. *体力科学*, 59 : 291-302, 2010
- 3) Muscaritoli, M., 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*, 29 : 154-159, 2010
- 4) Cruz-Jentoft, A. J., et al. : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*, 39 : 412-423, 2010
- 5) Stockton, K. A., et al. : Effect of vitamin D supplementation on muscle strength : a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*, 22 : 859-871, 2011
- 6) Kuzuya, M. : Process of physical disability among older adults--contribution of frailty in the super-aged society. *Nagoya J Med Sci*, 74 : 31-37, 2012
- 7) 葛谷雅文 : 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. *日本老年医学会雑誌*, 46 : 279-285, 2009
- 8) Bandeen-Roche, K., et al. : Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 61 : 262-266, 2006

## 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、1.0g/kg/日以上必要であるとの報告がある。日本では男性で60g/日、女性で50g/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に実施したとしても、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るわけではないが、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>。

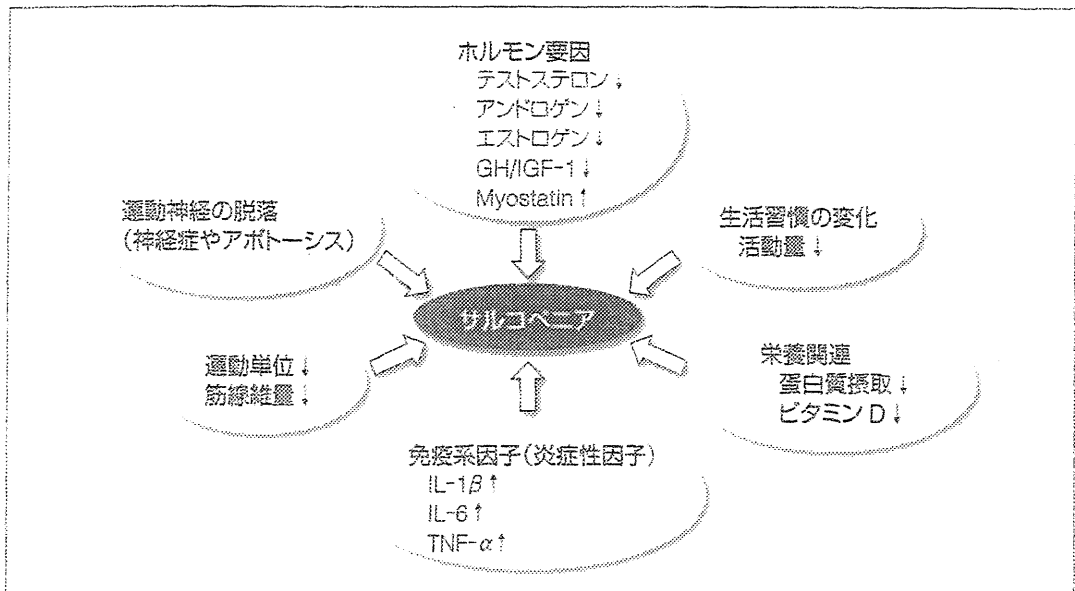


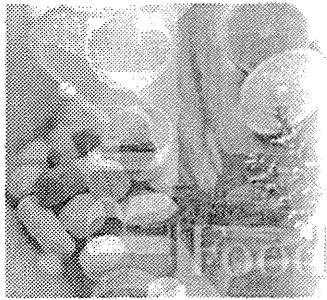
図 サルコペニアの種々の要因

## 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**: 51-58, 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.



# 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

- ・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すら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，無エネルギー状態
疾患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
栄養が関与するサルコペニア	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、临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に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>。

### フロゼミド

循環器系薬剤使用者の横断的調査では、フロゼミド(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。