

後膜の感受性低下と神経終末からの神経伝達物質 (ACh) の放出量減少が関与していると考えられた。Lrp4 免疫マウスは血清抗 Lrp4 抗体が顕著に上昇し、Lrp4-mCherry を細胞膜表面に発現させた Plat-E 細胞に特異的に結合した。C2C12 筋管細胞の培養系に agrin を添加すると、agrin と結合した Lrp4 が MuSK のチロシンキナーゼ活性を活性化し、筋管細胞の表面上に AChR の凝集を誘導する。Agrin 刺激前に抗 Lrp4 血清を培養系に添加すると、MuSK のリン酸化が抑制され、対照群のマウス血清と比較して AChR 凝集の減少が認められたことから、抗 Lrp4 抗体は MuSK の活性化を抑制することで AChR の凝集形成を抑制することが示された。また、agrin 刺激によって AChR 凝集を誘導した後、抗 Lrp4 血清を添加しても凝集の減少が認められたことから、抗 Lrp4 抗体は AChR 凝集の維持も抑制することが *in vitro* で示された。

江頭研究では、DXA 検査を行った 23 例中、SMI  $5.4 \text{ kg/m}^2$  をカットオフとすると、7 例 (30%) が低骨格筋量群、握力 18 kg 未満をカットオフとすると 26 例中 16 例 (62%) が低筋力群、に該当した。低骨格筋量群では、非低下群と比べて、年齢、体幹脂肪量、大腿骨頸部骨密度に差はなく、BMI のみ有意差が認められた (低骨格筋量群:  $19.9 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$ , 非低下群:  $24.2 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$   $p = 0.034$ )。身体計測値では低骨格筋量群のものは上腕周囲長、大腿周囲長、下腿周囲長が低値であったが、下腿周囲長のみ有意差が認められた (低骨格筋量群:  $29.5 \pm 1.7 \text{ cm}$ , 非低下群:  $32.2 \pm 2.3 \text{ cm}$ ,  $p = 0.011$ )。両群間での血液バイオマーカー、MetS リスク数、身体機能検査、高齢者総合機能評価

に関する指標には差がなかった。筋力低下群では、非低下群と比べて、年齢が高く、BMI、四肢骨格筋量、大腿骨頸部骨密度、四肢の身体計測値が低かったが、これらに有意差はなかった。血液バイオマーカーでは、筋力低下群は血清 Alb (筋力低下群:  $3.65 \pm 0.31 \text{ g/dL}$ , 非低下群:  $4.01 \pm 0.37 \text{ g/dL}$ ,  $p = 0.012$ ) および総テストステロン (筋力低下群:  $0.18 \pm 0.10 \text{ ng/mL}$ , 非低下群:  $0.35 \pm 0.20 \text{ ng/mL}$ ,  $p = 0.016$ ) が有意に低値であり、FGF-23 (筋力低下群:  $51.1 \pm 23.0 \text{ pg/mL}$ , 非低下群:  $27.2 \pm 9.8 \text{ pg/mL}$ ,  $p = 0.035$ ) が有意に高値であった。身体機能検査では、筋力低下群では下肢筋力が低く、4 m 歩行速度、椅子立ち上がり時間、timed get up-and-go test が遅かったが、timed get up-and-go test (筋力低下群:  $14.4 \pm 2.7$  秒, 非低下群:  $10.2 \pm 1.8$  秒,  $p = 0.028$ ) のみ有意差が認められた。

神崎研究では、対象 283 人 (男性 115 人、女性 168 人) のサルコペニアの頻度は、男性 70/115 人 (61%)、女性 88/168 人 (52%) であった。次に、1 年後の調査が可能であった 68 人 (男性 25 人、女性 43 人、平均年齢 83 歳) について、初回評価時のサルコペニアの頻度は 54%、1 年後は 43% と減少が見られた。そして、サルコペニア、非サルコペニアの変化については、非サルコペニア→非サルコペニア 27 例 (36%)、で非サルコペニア→サルコペニア 4 例 (7%)、サルコペニア→非サルコペニア 12 例 (18%)、サルコペニア→サルコペニア 25 例 (39%) であった。次に、サルコペニア→非サルコペニアと改善が見られた 12 例について、3 要因である歩行速度、握力、補正四肢筋量の変化を調べた結果、歩行速度、握力については初回

と1年後で有意な変化は見られなかったが、補正四肢筋量は有意な変化が観察された。次に、非サルコペニア→非サルコペニア、で非サルコペニア→サルコペニア、サルコペニア→非サルコペニア、サルコペニア→サルコペニアの4群間で、BMI、握力、TUG、補正四肢筋量、推定骨量（BIA法による）、開眼片足立ち時間、老年症候群の保有数の変化量を比較したところ、非サルコペニア→サルコペニアに移行した群で、握力、歩行速度（TUG）、補正四肢筋量、骨量が他の群に比べて低下する傾向が認められたほか、バランス能力の低下も顕著であった。また、この傾向はサルコペニア→サルコペニア群よりも顕著であった。一方、サルコペニア→サルコペニア群では、老年症候群の増加が他の群に比べて顕著であった。

石橋研究では、横断調査の参加者は765名で男性354名、女性411名、BMIは男性23.0、女性22.6でほぼ標準的で、補正四肢筋肉量は男性7.62kg/m<sup>2</sup>、女性6.19 kg/m<sup>2</sup>と、アジア基準より男女ともに高かった。握力も、通常歩行速度も同様にアジア基準より男女ともに高かった。開眼片脚起立時間は、男性49.6秒、女性48.7秒であった。補正四肢筋肉量は、男性は60代前半から70代後半まで徐々に低下するが、サルコペニア基準を上回っている。女性も同様であった。この基準に該当割合をみると、男性は60代前半で10.5%、70代後半で24.1%、全体で18.2%、女性は60代前半で20.4%、70代後半で29.2%、全体で21.4%であった。加齢に伴う該当率の増加は、男性の方が顕著であった。サルコペニア握力基準は、アジア基準とEWGSOP基準による該当率については、アジア基準での該当は男性、女性とも

にかなり少なかった。歩行速度も、サルコペニア基準該当率は極めて低かった。本研究の対象は歩行速度が0.8m/s未満は、ほぼゼロに等しいため、ここでは歩行速度を1.1m/s未満として、該当率を求めた結果、男性は60代前半で1.8%、70代後半でも7.5%、女性は60代前半1.0%、70代後半で6.7%と、サルコペニア該当率はなお低いままであった。ロコモの評価のための指標としては、ロコモーションチェックおよびロコモ度テストが日本整形外科学会から推奨されている。ロコモチェックはロコモの危険度を判定する簡便な自己チェックリストである。このロコモチェックの該当率は60代で約30%、70代で約45%であった。該当項目がある群とない群の運動機能の比較では、握力、片脚起立時間、5回椅子立ち上がりテスト、6m通常歩行速度、2ステップ値、膝伸展筋力が非該当群で有意に優っていた。簡便であるが、運動機能低下を察知できる指標であると言える。

つぎに、ロコモ度テストについて、性別・年齢改造別平均値および閾値別の該当率、他の指標との相関を調べた。2ステップ値の平均値は、男性60代1.481、70代1.376、女性60代1.397、70代1.313であった。2ステップ値については、将来の基準値策定に資する基礎データとして、1.0から1.5まで0.1刻みでの域値を設定した場合の、該当率を性別、閾値別で算出した。1.0未満の該当率は極めて低く、1.5未満とすると60代で半数以上が該当することになっていた。立ち上がりテストの中央値が存在するレベルは、60代は男女ともに片脚40cm、70代は男女ともに両脚10cmであり、このレベルに属する例が最も多かった。立ち上がり

テストの各レベルでの年齢及び握力などの運動機能測定値を算出した。立ち上がりテスト結果が良くなるに従い、年齢は低下し、握力は増し、片脚立ち時間は長くなり、5回椅子立ち上がりテストは短縮し、歩行速度は通常・最大ともに速くなり、膝伸展筋力は強くなり、2ステップ値は大きくなり、ロコモ25は低下した。立ち上がりテストは、他の運動機能との関連性が高いことが明らかとなった。立ち上がりテストの閾値別該当率を、「片脚40 cm不可」、「両脚10 cm不可」、「両脚20 cm不可」について調べると、男性は全体で50.3%、女性は全体で56.8%が片脚40 cm不可で、70代後半でも男性で4人に1人、女性で5人に1人が片脚40 cmで立てた。両脚10 cm不可は、男女ともに17.8%であった。片脚40 cmができて、両脚10 cmができない例もあった。

ロコモ25の平均値は、男性では60代で4.27、70代で5.63、女性では60代で4.93、70代で6.59であった。男女を合わせたロコモ25平均値より60代男性で3.9、70代男性で4.4、60代女性で5.1、70代女性で3.4低かった。ロコモ25の閾値別の該当率を、「4点以上」、「6点以上」、「7点以上」、「8点以上」、「9点以上」、「16点以上」について調べた。「4点以上」に該当するのは、男性で44.9%、女性で53.8%と多く、逆に「16点以上」での該当率は、男性7.1%、女性7.0%と低かった。ロコモチェックについては、該当項目のある群とない群の他の運動機能測定値の平均値の有意差、2ステップテストおよびロコモ25については、他の運動機能測定値との相関の有意性、立ち上がりテストについては、片脚40 cmの可能群と不可能群の他の運動機能測定値の有意差を示し

ている。すべての評価指標で他の運動機能を有意に識別する力があると考えられた。

#### <予防>

下方研究では、筋量減少者の頻度については、65歳以上男性の43.2%、女性の20.2%がAWGS基準値を下回った。男性は年代上昇にともない筋量減少者割合は上昇したが(p trend <0.0001)、女性は年代と筋量減少者割合に関連はなかった。筋力低下者の頻度については、65歳以上の男性は10.0%、女性は21.5%が該当した。男女ともに年代上昇にともない筋力低下者割合は上昇した(各 p trend <0.0001)。身体機能低下者の頻度については、65歳以上の男性は5.4%、女性は9.2%であった。筋力低下者と同様、男女ともに年代上昇にともない身体機能低下者割合は上昇を示した(各 p trend <0.0001)。AWGSのサルコペニア判定のアルゴリズムに基づく、サルコペニアの頻度については、男性では46名(9.6%)、女性では36名(7.7%)がサルコペニアと判定され、男性において年代の上昇とサルコペニアの有病率に有意な関連を認めた(p trend <0.0001)。対照的に女性では年代とサルコペニアの有病率に有意な関連を認めなかった。筋量減少者、筋力低下者、身体機能低下者、またそれぞれの重複状況を有病者数により示すと、日本人高齢者におけるサルコペニアの有病者数は男性が約132万人、女性が約139万人となった。また重複状況では、筋量減少と筋力低下との重複が男女ともに最多で、サルコペニアの原因の6割以上を占めた。

村木研究では、下肢筋力と膝痛との関連について検討した。下肢筋力別に膝痛の有病率を見たところ、下肢筋力が40kgf以上

の強い群では、膝痛の有症率は10%程度であったのに対し、10kgf未満の弱い群では膝痛の有症率が約50%と非常に高かった。Non-paired Student's t testにて、年齢、BMI、握力、下肢筋力、下肢筋量を膝痛のある群とない群にて比較したところ、年齢、BMI、握力、下肢筋力には有意差が見られたが、下肢筋量には有意な差は見られなかった。年齢、BMIで補正後も、下肢筋力と膝痛との関連は極めて有意であったが、握力と膝痛との関連の有意性はうすれた。さらに、年齢、BMI、性別、膝OAの有無で補正しても、膝痛と下肢筋力とは有意な関連を示しており、下肢筋力は、肥満や膝OAとは独立して、膝痛に影響していることが明らかとなった。また、縦断データを用いることにより、変形性膝関節症が将来の痛みおよびADL障害に与える影響に筋力がどのように関わっているかについて検討した。痛みおよびADL障害の評価にはWOMACを用いた。変形性膝関節症の評価には、最小関節裂隙幅および骨棘面積を用いた。その結果、女性では関節裂隙幅が痛みやADL障害と有意な関連を認めたが、骨棘面積は有意な関連を認めなかった。しかし、男性では関節裂隙幅よりもむしろ骨棘面積が痛みやADL障害との有意な関連を示した。さらに詳細に解析するため、握力にて層別化したところ、男女とも握力の弱い群では関節裂隙幅が痛みおよびADL障害と有意な関連を認めたが、握力の強い群ではむしろ骨棘面積が有意な関連を認めた。

島田研究では、神経筋協調機能では、MCTの振幅で男女に差が認められた。また、筋力および筋量においても有意な差がみられた。筋量と筋力の間には高い相関が認めら

れた ( $r = 0.833 \sim 0.903$ ,  $p < 0.05$ ) が、歩行速度と筋力および筋量には関連が認められず、前脛骨筋の外乱負荷後の反応時間との関連が認められた ( $r = 0.631$ ,  $p < 0.05$ )。神経筋協調機能と筋力や筋量との関連では、SOTの全ての条件において関連がみられなかったが、MCTの身体応答振幅と筋力および筋量の間で有意な関連が認められた ( $r = 0.531 \sim 0.828$ ,  $p < 0.05$ )。

金、鈴木研究では、SO認定者は307人(25.3%)中、介入参加者は144人、不参加者は163人であった。介入参加者と不参加者を比較したところ、不参加者は年齢が高く(参加者  $79.22 \pm 4.24$  歳、不参加者  $80.74 \pm 4.61$  歳、 $p = 0.003$ )、上肢筋力(握力:参加者  $20.01 \pm 4.91$ kg、不参加者  $18.65 \pm 4.58$ kg、 $p = 0.013$ )及び下肢筋力(膝伸展力:参加者  $195.78 \pm 55.13$ N、不参加者  $180.35 \pm 54.11$ N、 $p = 0.014$ )は弱く、通常歩行速度(参加者  $1.15 \pm 0.25$ m/s、不参加者  $1.05 \pm 0.26$ m/s、 $p = 0.001$ )及び最大歩行速度(参加者  $1.64 \pm 0.34$ m/s、不参加者  $1.49 \pm 0.36$ m/s、 $p < 0.001$ )は遅かった。しかし、BMI、体脂肪率、血圧、筋肉量などでは両群間で有意な差は観察されなかった。血液成分の比較では、介入不参加者のクレアチンは低い値を示した(参加者  $0.692 \pm 0.28$ mg/dL、不参加者  $0.655 \pm 0.32$ mg/dL、 $p = 0.006$ )が、総コレステロール、HDLコレステロール、HbA1c、アルブミン、クレアチニング、中性脂肪などでは有意差は見られなかった。一方、介入不参加者は定期的な運動習慣を持っている者の割合は低かった(参加者 28.2%、不参加者 39.6%、 $\chi^2 = 4.428$ 、 $p = 0.035$ )。しかし、60歳以降の骨折歴、過去1年間の転倒有無、尿漏れ有無、介護予

防申請有無、腰痛、膝痛などでは両群間で有意な差は見られなかった。変形性股関節症既往は、不参加者 4.3%、参加者 10.4% ( $\chi^2=4.308, p=0.038$ ) と不参加者で低かったが、他の既往歴(高血圧、脳卒中、心臓病、糖尿病、高脂血症、骨粗鬆症、貧血、変形性膝関節症)では有意な差は見られなかった。

### <治療>

原田研究では、上記臨床試験継続中である。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 の男性 30kg 女性 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 でも男性 30kg 女性 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。現在まで、当院で登録されたのは 8 例で、全員が女性で、年齢、身長、体重の平均値(標準偏差値 SD)は、それぞれ 69.9 (SD8.4) 才、146.0 (SD5.2) cm、43.1 (SD6.3) kg であった。ロコモティブシンドロームの診断については、立ち上がりテストは片脚での立ち上がりが 30cm1 名、40cm5

名、不能 2 名、両足での立ち上がりが 10cm6 名、20cm1 名、40cm1 名であった。2 ステップテストによる 2 ステップ値の平均値は 1.1 (SD0.3) であった。一方、ロコモ 25 は平均 15.3 (SD 15.2) 点であった。これらによるロコモティブシンドロームの有無の判定は、ロコモありが 7 名、ロコモなしが 1 名であった。一方、サルコペニアの診断については、歩行速度は、平均 1.25 (SD0.20) m/s であった。握力は、右が平均 15.7 (SD3.0) kg、左が平均 14.7 (SD2.2) kg で、骨格筋量指標 (SMI) が平均 5.0 (SD0.2) kg/m<sup>2</sup> で 8 例ともサルコペニアであった。

骨粗鬆症の診断については、椎体圧迫骨折ありが 2 名で、なしが 4 名、さらに、腰椎骨密度が平均 0.8 (SD0.2g)/cm<sup>2</sup>、YAM 値 76 (SD13.6)%、大腿骨頸部骨密度が平均 0.6 (SD0.1)g/cm<sup>2</sup>、YAM 値 70.9 (SD6.1)%で、全員が骨粗鬆症に該当した。現在、登録と追跡を継続中である。

徳田研究では、糖尿病患者における解析については、DXA 法による両腕、両足および胴体の非脂肪量は各々 4.52 ± 1.06 kg、12.73 ± 2.92 kg、19.89 ± 3.20 kg であった。一方、BIA 法による両腕、両足および胴体の筋肉量は各々 5.97 ± 1.12 kg、15.04 ± 2.74 kg、19.88 ± 3.74 kg であり、四肢では BIA 法が高値を、体幹はほぼ同様の値を示した。相関係数は各々、 $r=0.882(p<0.001)$ 、 $r=0.858(p<0.001)$ 、 $r=0.925(p<0.001)$  と高い相関を示した。単回帰分析でもいずれも  $p<0.001$  の高い信頼度が確認された。この結果をもとに、SMI (skeletal muscle index) を算定したところ、DXA 法では男性 10.897 ± 1.305 kg/m<sup>2</sup>、女性 9.209 ± 0.834 kg/m<sup>2</sup>、BIA 法では男性 13.251 ± 0.695 kg/m<sup>2</sup>、女性

11.345 ± 0.661 kg/m<sup>2</sup>であった。サルコペニアの診断基準である DXA 法による SMI < 7.0 kg/m<sup>2</sup>を示したものは男性 1 例のみであった。BIA 法による基準 SMI < 7.0 kg/m<sup>2</sup>(男性); < 5.7 kg/m<sup>2</sup>(女性)を示したものは認めなかった。また、長寿ドックデータおよびサンプルによる解析については、長寿ドック受診者 (n=113; 男/女=69/44) の BMI は 22.5 ± 2.7 kg/m<sup>2</sup>と平均的な体格で、血清 25(OH)D<sub>3</sub> レベルは 18.6 ± 14.1 pg/ml であった。総熱量摂取量は 1677 ± 293 kcal/日、蛋白質摂取量は 61.1 ± 10.5 g/日であった。次に筋肉量(SMI)と血清 25(OH)D<sub>3</sub> レベルとの関係について検討したところ、血清 25(OH)D<sub>3</sub> レベルは SMI と相関 (r=0.301、p=0.001) を示した。さらに握力を検討した 52 例 (男/女=34/18) について血清 25(OH)D<sub>3</sub> レベルとの関係を検討したところ、血清 25(OH)D<sub>3</sub> レベルは握力とより強い相関 (右 : r=0.497、p<0.001; 左 : r=0.546、p<0.001) を示した。これらの相関関係は単回帰分析においても確認された。アジア基準においてサルコペニアの握力における指標は、男性 < 26 kg、女性 < 18 kg である。長寿ドック受診者 52 例においてこの基準を満たしたものは 7 例 (男/女=3/4) であった。そこで、筋力低下群 (n=7、以下 L 群) と筋力正常群 (n=45、以下 N 群) の二群に分類し、各々の血清 25(OH)D<sub>3</sub> レベル、総熱量摂取量および蛋白質摂取量を比較した。統計学的な有意差は認められなかったが、いずれも L 群で低い傾向が認められた (血清 25(OH)D<sub>3</sub>: L 群 11.6 ± 6.8 pg/ml、N 群 21.8 ± 12.7 pg/ml、p=0.179; 総熱量摂取量: L 群 1497 ± 266 kcal/日、N 群 1738 ± 277 kcal/日、p=0.098; 蛋白質摂取量: L 群 57.8 ± 12.3 g/日、N

群 62.3 ± 10.3 g/日、p=0.402)。

橋本研究では、①アレンドロネートおよび骨折は、筋再生を誘導しない：マウス大腿骨を実験的に骨折させても、骨折部位に接触する大腿四頭筋の組織像は、全く正常であった。アレンドロネート (0.7 nmol/g BW) を 7 日ごとに計 3 回腹腔内投与したところ、大腿四頭筋への影響は、認められず、正常であった。さらに、アレンドロネートを 7 日ごとに計 3 回腹腔内投与した後に、実験的に骨折をおこした場合でも、やはり大腿四頭筋に、筋線維の壊死損傷や再生は認められず、組織像は、全く正常であった。②凍結損傷によって大腿四頭筋には局所的な筋再生が誘導される：大腿四頭筋に凍結損傷を与えると、4 日後には筋線維の壊死および炎症細胞の浸潤が認められた。損傷 7 日後には、「中心核」を有する再生筋線維が多数認められ、筋再生が誘導された。14 日後には中心核線維は僅かに残存するだけになり、細胞膜直下に核を配置した、成熟筋線維が形成された。③アレンドロネートは、骨折を伴う筋再生を阻害する：アレンドロネートを投与後、大腿骨に骨折を誘導すると同時に、骨折部位に接する大腿四頭筋に凍結損傷を与えた。アレンドロネートを投与しない対照群では、正常な筋再生が確認された。一方、アレンドロネート投与群では、骨折を誘導すると同時に筋損傷を与えた場合、壊死した筋線維は損傷部位から消失し、中心核筋線維は形成されなかった。④アレンドロネート投与によって、筋組織の再生部位から未分化筋細胞が消失する：アレンドロネートが、骨折を伴う再生筋組織において、どの細胞種に影響を与えるのかを明らかにするため、未分化筋細胞を M

カドヘリン抗体、マクロファージを F4/80 抗体、血管内皮細胞を CD31 抗体を用いて検出した。その結果、マクロファージの浸潤と貪食、および血管形成には、顕著な影響が認められなかった。しかし、M カドヘリン陽性の未分化筋細胞は、損傷後 4 日の時点では存在するものの、7 日後には消失した。以上の結果から、骨折を伴う筋再生過程では、アレンドロネート投与によって、未分筋細胞が選択的に障害を受けることが示唆された。

#### D. 考察

##### <診断>

宮地研究では、片足立ちテストは四肢筋量指数の、下腿最大周囲長は四肢筋量指数の有用な代替指標であると言えないことが示唆された。我が国の多人数の男女を対象とし、DXA で測定した四肢筋量指数と片足立ち上がりテストとの関連を明らかにし、サルコペニアの判定の可能性を検討した研究は初めてである。我が国ではサルコペニアの診断法に関するコンセンサスは確立されていない。欧米ではサルコペニアの診断には DXA による全身スキャンによる四肢筋量測定が必須である。しかし、DXA 検査は放射線被曝を被ることから、DXA 検査に代わる簡便法やスクリーニング法が求められる。ヨーロッパにおける、サルコペニアの診断基準を示した「サルコペニア:定義と診断に関する欧州関連学会のコンセンサス」では、DXA 検査前のスクリーニングに握力と歩行速度の二つの体力測定を用いている。しかし、これらは測定器具や歩行場所等を必要とし、臨床現場で実施するには様々な障害が存在する。必要な道具はどこでもある通

常の椅子だけ、片足立ち上がりテストは、脚進展パワーと密接な相関感があり、実施時間が 1 分以内で、同時に複数人数を評価可能であり、可否の判定が明確であるといった利点を有していることから、DXA で測定した四肢筋量指数の代替指標さらに、DXA 検査の対象者を選択するスクリーニングとして有効性が期待された。しかし本研究の結果では、我々の先行研究で検討された、下腿最大周囲長と比較して四肢筋量との相関や推定の感度・特異度が著しく低く、特定健診の標準的な質問票による推定よりも低いことから、代替指標として適切で無いと考えられる。一方で、片足立ちテストの成績は、四肢の筋量とは独立して、立ち上がりの際の姿勢保持やそのための基礎的体力である脚伸展筋力やバランス能力といった体力を簡便に評価するバッテリーテストとしての可能性が考えられるため、今後一層の研究が必要である。

重本研究では、Lrp4 は成体神経筋シナプスの構造維持に必須分子で、Lrp4 機能抑制が神経筋シナプス変性を介して筋力低下を起すことが示された。重症筋無力症とサルコペニアでは発症の引き金が異なっているが、最終的に現れる筋萎縮・筋力低下といった症状は、神経筋シナプス維持機構の破綻によって生じるという基本的メカニズムが共通する可能性が高い。現在までの、Lrp4 とサルコペニアの直接関連を示した研究は報告されていないが、間接的に関連示唆する研究が報告されてきた。神経型セリンプロテアーゼの neurotrypsin は、Lrp4 と結合する agrin の分解を促進する遺伝子改変マウスでは、若齢時から AChR 凝集の断片化といった神経筋シナプスの形態変化と

ともに、サルコペニア様の筋症状が現れると報告されている。これは神経筋シナプス維持機構破綻がサルコペニア発症に関与することを支持し、 agrin 分解促進による Lrp4-MuSK シグナル経路活性低下が発症に寄与することを示唆している。しかしながら、 agrin 分解抑制した遺伝子改変マウスでも、老化によるサルコペニア症状を抑制できなかったとされており、サルコペニア発症が agrin 分解のみに依存せず、複数要因に起因することを示唆している。近年、胎生期において Lrp4 は運動神経に直接的に作用し、シナプス小胞集積や active zone 形成など機能的前シナプス分化を誘導する逆行性シグナル分子としての役割も明らかとなった。成体期において Lrp4 が前シナプスに及ぼす影響は依然として不明な部分が多い。本研究モデルは補体欠損マウスを用いているため、抗原抗体複合体の形成によって活性化される補体系がシナプス構造を非特異的に破壊する可能性を排除している。従って、本研究モデルは神経筋シナプスの維持機構における Lrp4 の役割を解明する上で有用になると考えられる。

江頭研究では、高齢女性における骨格筋低下および筋力低下の意義を調査し、骨格筋量低下は筋力低下や身体機能、加齢関連血液バイオマーカー、転倒イベントとの間に関連がなかったが、筋力低下では身体機能の低下や加齢関連の血液バイオマーカーとの間に関連があることが示唆された。本研究では、骨格筋量低下と筋力低下による集団分布において偏りは認められず、骨格筋量低下の有無による 2 群間で握力に差がなかった。このことは、筋力が筋量だけに依存しているわけではなく、速筋や遅筋な

どの筋線維組成、筋組織自体の神経原性変化が関与しているためと推測される。加齢に伴って、筋量も低下するが、前述のそれ以外の要素も大きく低下することが知られており、高齢者では骨格筋量の低下速度よりも、筋力や身体機能の低下速度の方がより速くなり、そのため筋力と骨格筋量との関連が弱くなるとも考えられる。そして、骨格筋量低下と筋力低下を比較すると、筋力低下の方がより、ADL の低下や死亡リスクなどとの関連が深いことが知られている。今回の研究でも、筋力低下群は身体機能の有意な低下が認められたが、骨格筋量の低下は身体機能とは関連がなかった。血液バイオマーカーとの関連では、FGF-23 の高値が、低筋力と関連が認められた。FGF23 は、主に骨細胞から産生され、Klotho-FGF 受容体複合体に結合することにより、リンと  $1,25-(OH)_2$  ビタミン D 濃度を低下させるなどの作用を有するホルモンである。いくつかの疫学研究により、FGF-23 の高値が死亡率や心血管疾患、CKD (Chronic Kidney Disease) の進行や骨折など、特に CKD 患者において多くの有害事象と関係することが報告されている。FGF-23 がなぜこのようなアウトカムに関連しているか、に関しては、未だ不明な点も多いが、ビタミン D 濃度の低下や腎機能障害は筋力低下に関連している可能性があるため、加齢による腎機能障害が FGF-23 の高値を導き、その作用の一つでもある活性型ビタミン D 濃度の低下や腎機能障害に関連する栄養障害などが関与している可能性も考えられる。本研究では、 $1,25-(OH)_2$  ビタミン D が、有意ではなかったが、低筋力群において低下していた。このような現象はサルコペニアの一部を説明で

きる可能性もあり、今後、さらなる大規模な前向き調査での確認とメカニズムの解明が必要であると考えられる。

神崎研究では、サルコペニア頻度に関する横断調査をこれまでに続いて行った結果、男性では61%、女性では52%がサルコペニアの状態にあることがわかった。サルコペニアの頻度は用いる基準値、対象者で異なるが、上記の数値は非常に高いと考えられ、高齢診療科、主としてもの忘れ外来に通院する高齢者は多分にサルコペニアの状態にあることが、症例数を増やした横断調査でわかった。次に、サルコペニア、非サルコペニアの経年変化に関する調査では昨年同様の結果であったが、特にサルコペニア→非サルコペニアに改善がみられた群に注目して、サルコペニア診断の3要因である歩行速度、握力、補正四肢筋量の経年変化について調べてみた。その結果、歩行速度と握力には大きな変化はみられなかったが、補正四肢筋量に増加が認められた。どのようにして筋量が増加したのか、理由は不明だが、サルコペニックな高齢者の筋量が増えた事実は介入の動機付けになる。ただし、筋量の増加が筋力、身体機能の改善に結びついていない点は今後、対策を考える必要がある。次に、非サルコペニア→非サルコペニア、で非サルコペニア→サルコペニア、サルコペニア→非サルコペニア、サルコペニア→サルコペニアになることの臨床的意味を調べるため、4群間で様々な測定値の変化を比較した。非サルコペニア→サルコペニア群では他の群、特に、非サルコペニア→非サルコペニア群、サルコペニア→非サルコペニアに比べて、体重(BMI)、筋量、骨量、握力、歩行速度(TUG)、バランス能

力の低下が顕著であった。このことから、非サルコペニックな状態のうちから適切な対策(運動と栄養)を行う必要があると考えられる。サルコペニア→サルコペニア群はサルコペニア→非サルコペニア群に次いで各種測定値の変化が大きかった。特に老年症候群の増加は4群の中で最も著しかった。老年症候群の増加はQOLの悪化、ADLの低下に結びつくので、この群も機能低下の予防対象として重要と考えられる。

石橋研究では、住民票から抽出した60代、70代の地域在住一般高齢者765名を対象として、運動機能測定や調査票による無作為抽出調査を行った。約3割と比較的高い参加率で代表性のある調査と考える。サルコペニアは、主に加齢に伴う筋量、筋力、運動機能の低下を表す概念であり、高齢者の自立を脅かす大きな問題である。2010年にEWGSOPによる診断基準が提案され、筋肉量低下を必須とし、筋力低下または運動機能低下がある場合に、サルコペニアと判定する。2013年には、アジア基準も発表され、これにおいても筋肉量減少を必須とし、握力と歩行速度に代表される筋力と運動機能のいずれかが低下している場合にサルコペニアと判定するとされたが、閾値がEWGSOPと異なり、結果で示した通りとなっている。ただ、日本人の場合、女性の筋量は加齢に伴う変化が少ないこと、0.8m/s未満の歩行速度のものが少ないことなどから、アジア基準をそのまま当てはめて良いのか、検討が必要である。本研究においてもアジア基準のうち、歩行速度基準を0.8m/s未満から1.1m/s未満に緩和しても、60代では男女ともに約2%、70代後半でも7%前後と該当率が低かった。サルコペニアの基準を重度な疾

患として見做すか、予防や対策の基準と見做すかで変わるかもしれないが、少なくとも予防の必要性を気づかせるためには、やや緩めの基準の方が良いと思われる。あるいは、軽度サルコペニア、初期サルコペニア、プレ・サルコペニアといった基準を新たに設けることも考えて良いかもしれない。また、筋量を必須とする基準では、筋量が低下しないで、筋力や歩行速度が低下する例がサルコペニアと判定されないことになり、問題となるかもしれない。ロコチェックは、該当項目がある群とない群で、ほぼすべての評価種目で有意差があり、この自己チェックが簡便で、現時点での運動機能低下を示唆する力があることがわかった。ロコモ度テストの各指標においては、他の運動機能測定値との関連があり、この指標は全体の運動機能を代表し得ると考えられる。ロコモの判定基準はまだ決まっていないため、本研究では、ロコモ度テストにおいて複数の閾値を設定し、閾値別の該当率を算出した。ロコモの判定基準においては、予防的に意味のある該当率を示すことが必要である。該当率が高すぎる閾値、例えば70%、80%の例で陽性となる場合は、該当数が多すぎるために効果的な介入ができないし、注意喚起としてもインパクトが少ない。逆に該当率が低すぎると、それだけ少ない数の人にしか注意喚起ができず、予防的な効果が小さくなる。該当率は、調査対象となる集団によって変わるため、絶対的な指標とはなり得ないが、できるだけ多くの調査集団で該当率が算出され、判定基準の策定、あるいは策定された判定基準の妥当性評価に用いられることが望ましい。

## <予防>

下方研究では、筋量減少有病率は女性と比して男性で高い結果であった。これは、女性と比して男性で筋量は多く、加齢による筋量減少は男性で顕在化しやすいことに起因すると考えられる。また年代上昇の影響は男性でのみ認められた。骨格筋量保持において男性ホルモンであるテストステロンは重要な役割を果たす。男性では年齢があがるにつれて血中遊離テストステロン濃度は減少することが知られている。一方で、女性では血中の遊離テストステロン濃度と年齢との間に関連は認められておらず、男性では加齢に伴うテストステロン消失と筋量減少が関連している可能性が推察される。筋力および身体機能サルコペニアの有病率は男性と比して女性で高かった。筋量減少の結果を考慮すると、女性では筋量に非依存的な筋機能低下者（いわゆるディナペニア）が少なからず存在することが推察される。これらは、女性では筋の量的変化よりも、脂肪変性や運動神経の減退、速筋線維萎縮など、筋の質的变化の影響の方が大きいことに起因すると考えられる。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して女性で低値となることが報告されており、高齢期の女性では筋力の低下やそれに起因する身体機能の低下は男性よりも深刻である可能性が推察される。本研究では、AWGS基準に基づくサルコペニア有病率は男性で9.6%、女性で7.7%となり、日本人高齢者のうちおよそ10人に1人がサルコペニアである可能性が示唆された。とりわけ、男性の85歳以上では有病率は約48%と高く、多くの超高齢者において日常生活へ影響が及んでいる可能性が推察される。

また、男性では年代上昇に伴いサルコペニア有病率は増加する傾向が認められた一方で、女性では年代と有病率との間に関連を認めなかった。これらは AWGS が示すサルコペニア診断のアルゴリズムでは、筋量減少が確定診断となっていることが原因の一つとして考えられる。すなわち、筋力や身体機能がどれほど低下したとしても、筋量が基準値を上回っている際は、サルコペニアとして診断されないことになる。実際に本研究の対象者集団のうち、女性では年代と DXA を用いて評価された筋量減少の有病率の間に関連は認められておらず、サルコペニアの有病率と年代の関連に影響を及ぼしたことが推察される。AWGS による基準値の提唱から間がなく、依然としてサルコペニアの有病率や有病者数について不明な点が多いため、他の研究との比較が難しい。本研究におけるサルコペニアの有病者数の推計によると、サルコペニアに該当する者が男性で約 132 万人、女性で 139 万人となった。そのうち、EWGSOP のいう Sever Sarcopenia に該当する者は男性 20.1 万人、女性で 19.3 万人であった。平成 24 年 4 月時点で要介護認定者数は約 533 万人とされており（厚生労働省）、サルコペニアがそれらの一因となっている可能性は十分に考えられる。

村木研究では、下肢筋力と膝痛との関連を検討し、下肢筋力が肥満や膝 OA と独立して膝痛と関連していることを明らかにした。膝 OA と膝痛は、その関連が弱いことが明らかとなっており、その要因の一つが筋力の関与と思われる。下肢筋力、特に大腿四頭筋力は膝の安定化に大きく寄与しているとされ、筋力低下による膝不安定化が痛みの

要因となっていると思われる。膝痛への影響は握力や下肢筋量よりも強いものであった。これまで下肢筋力測定には大型器械が必要で、コホート調査には適していなかった。そのため、筋力の推定には握力が汎用されていたが、本研究で用いたロコモスキャンは、validation がすでにすんでいるうえ、持ち運びが可能であり、本機器の開発により初めて大規模コホート調査にて下肢筋力を測定することが可能となった。本研究により、膝痛との関連は握力より下肢筋力のほうが強く、今後筋力の計測には握力だけでなく下肢筋力の測定も行うべきと考えられた。また、本年度は関節裂隙狭小化や骨棘形成が痛みや ADL 障害に与える影響に筋力が非常に強く関与していることを解明した。本研究では、関節裂隙狭小化や骨棘形成が痛みや ADL 障害に与える栄養に男女差が見られたが、詳細に検討したところ、男女差というだけではなく、筋力の差が大いに関与していることが明らかとなった。すなわち、筋力が強い群では関節裂隙狭小化が痛みや ADL 障害に与える影響が弱くなることが明らかとなった。このことは筋力訓練が膝 OA の症状を予防できる可能性を示唆していると考えられる。さらに、筋力の強い群では骨棘形成が痛みや ADL 障害と有意な関連を認めたが、これは膝の不安定性が関連していると考えられた。さらに、追跡調査が高い追跡率をもって完了している。来年度は、サルコペニアの自然経過の解明、運動器疾患の発生、進行への影響、腰痛、膝痛などの運動器症状の発生、改善への影響、ADL 低下、QOL 低下、要介護発生への影響、サルコペニアの危険因子、防御因子の解明を行う。

島田研究では、若年者を対象として筋力や筋量と運動機能、神経筋協調機能との関連について検討した。下肢の最大筋力や筋パワーが大きいほど、歩行能力において、歩行速度や歩幅が大きいことが報告されている。しかし、本研究結果では、歩行速度は筋力や筋量との関連が認められず前脛骨筋の反応時間との関連のみ認められ、姿勢反射と歩行機能との密接な関連が示唆された。また、これまでの研究によると、最大歩行速度は下肢筋力と関連しているが普通歩行速度との間には有意な相関関係が認められなかったという報告もあり、本研究の結果においても先行研究を支持する結果であると考えられる。しかし、歩行は左右肢の律動的な交互動作で、多くの筋が関与する複雑な身体運動であること、本研究の対象者は小人数であるためさらなる検討が必要である。下肢筋力の低下は、平衡能力のみならず、日常生活にも大きな影響をきたす要因の一つであると考えられる。しかし、本研究では全ての SOT(条件 1~6)の重心動揺において下肢筋力との関連がみられなかった。一方、動的平衡機能の指標である SOT の条件 5 や 6 の SOT ストラテジー、MCT の振幅との関連が認められた。臼田らは静止立位時重心動揺と下肢筋力の間には相関を認めず、動的平衡能力とは相関を認めたとしており、平衡機能の種類によって筋力との異なる関連があることを示唆している。本研究でも、同様の結果が認められ、動的平衡能力には、下肢筋力が重要であることが示唆された。MCT においては、反応時間と筋力との関連は認められず身体応答振幅との関連が認められた。つまり、刺激に対する対応時間とは関連がなく、足底板の移動量

と移動方向ごとの姿勢制御応答との関連が確認できた。SOT ストラテジーでは動的平衡機能である SOT5 と 6 において下肢筋力と関連性が認められたことから、動的平衡能力では、筋力によって用いる方略が影響することが考えられた。これらのことから筋力や筋量は外乱に対して直接関連しておらず、その後の揺れに対する姿勢維持と関連している可能性が高いと考えられる。

金、鈴木研究では、S0 の健康問題について、多くの研究で指摘されている。S0 は sarcopenia 単独あるいは肥満単独より歩行障害、転倒率の高いこと (Baumgartner, 2000)、肥満に比べて S0 は膝 OA (OR=3.51) の危険性の上昇 (LEE ら, 2012)、下肢機能の障害、死亡率の上昇 (Prado ら, 2012)、metabolic syndrome (OR=8.28) の上を (LIM ら, 2010)、インシュリン抵抗性の上昇を (Levine ら, 2012) 指摘し、S0 対策研究の必要性を強調している。しかし、S0 改善介入研究については、殆ど報告されてないのが現状である。S0 選定基準について、Baumgartner (2000) は、sarcopenia の cutoff 値は男性 SMI 7.26kg/m<sup>2</sup>未満、女性 5.45kg/m<sup>2</sup>未満と、肥満は男性の体脂肪率 27.0%以上、女性の体脂肪率 38.0%以上と提案している。この選定基準を、平成 24 年 10 月健診参加者 575 人 (79 歳以上の女性) に適応したところ、DXA 法による体脂肪率 : 38.0%以上 22 人 (3.8%)、SMI 5.46kg/m<sup>2</sup>未満 29 人 (5.1%) であったが、体脂肪率 38.0%以上 + SMI 5.46kg/m<sup>2</sup>未満は 0 人であった。一方、平成 25 年 11 月健診参加者 638 人 (70 歳以上の女性) の分布を調べたところ、DXA 法体脂肪率 38.0%以上 25 人 (3.9%)、SMI 5.46kg/m<sup>2</sup>未満 50 人 (7.8%) であったが、

体脂肪率 38.0%以上+SMI5.46kg/m<sup>2</sup>未満は 0 人であった。つまり、欧米で作成した S0 選定基準は日本人に当てはまらないことを意味する。この背景を踏まえて、本研究では日本人用選定基準を作成するために、健診受診者 1,213 人に DXA 法による体脂肪率 32% 以上 (446/1210、36.9%)、筋肉量 SMI5.67kg/m<sup>2</sup>未満 (148/1210、12.2%)、握力 17.0 kg 未満 (389/1190、32.7%)、歩行速度 1.0 m/s 未満 (364/1213、30.0%) を S0 選定基準項目として取り上げ、①体脂肪率 32%以上+SMI5.67kg/m<sup>2</sup>未満、②体脂肪率 32%以上+握力 17.0 kg 未満、③体脂肪率 32%以上+歩行速度 1.0 m/s 未満のいずれかに該当した場合 S0 と定義し、該当者 307 人を選定した。307 人中、介入参加者 144 人と不参加者 163 人を比較したところ、介入不参加者は参加者に比べて、下肢筋力のみならず上肢筋力の衰え、通常及び最大歩行速度の低下、さらには定期的な運動習慣を持っていない者の割合が高いとの特徴が明らかになった。このように、介入不参加者の中に、より深刻な健康問題を抱えている S0 高齢者が多いことが強く示唆され、介入不参加 S0 高齢者の防策確立が必要であろう。

#### <治療>

原田研究では、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。アレンドロネートが、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携帯には影響を与えず、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。

徳田研究では、少なくとも当センターにおける糖尿病入院患者において、筋肉量からサルコペニアに該当する事例は少ないこ

とが示唆された。従って、糖尿病患者においては筋力や身体機能からサルコペニア予備軍をスクリーニングすることが重要であると考えられる。糖尿病患者の骨粗鬆症性骨折においては、骨量減少に加えて骨質の低下が要因とされるが、今回の結果は、糖尿病性サルコペニアにおいては筋肉の「質」の低下が重要である可能性を示唆していると考えられ、骨との類似性において興味深い。さらにビタミン D 等脂溶性ビタミンの解析を行う意義があると考ええる。一方、DXA 法と BIA 法の相関は極めて良好で、いずれも信頼性の高い検査であることが強く示唆された。NCGG 長寿ドックでは骨粗鬆症評価の視点から DXA 法を行っているため、筋肉量の評価に必要な全身のデータがないが、BIA 法による体組成分析の結果がデータベース化されている。さらに、受診者の栄養調査結果が得られている。これらをもとに、血清 25(OH)D<sub>3</sub> レベルとの関連性を検討したが、筋肉量および筋力との相関が確認された。筋力との相関がより強い結果であったため、筋力低下の影響を検討したところ、有意ではないものの L 群では血清 25(OH)D<sub>3</sub> レベルが低い傾向がみられた。栄養摂取量も低い傾向がみられ、栄養因子としての 25(OH)D<sub>3</sub> の重要性が裏付けられた。なお、長寿ドック受診者のような、いわゆる「健常」高齢者においても、血清 25(OH)D<sub>3</sub> レベルは低めであり、ビタミン D 摂取を促進することが、サルコペニア予防、さらにはフレイル予防に重要であることが示唆される結果と考える。

橋本研究では、ビスフォスフォネートは、広く有効性が認められている骨粗鬆症治療薬である。アレンドロネートは、代表的な

ビスフォスフォネートのひとつであり、破骨細胞の機能を抑制することによって、骨密度の上昇をもたらすと考えられている。原田らによって、アレンドロネートを投与した骨粗鬆症患者の筋量が増加傾向を示すことが報告され、アレンドロネートが骨格筋に対して何らかの影響を与える可能性が考えられた。アレンドロネートは、速やかに骨基質に取り込まれ、蓄積されるため、24 時間以内に血中濃度は半減すると言われている。破骨細胞による骨吸収の際には、アレンドロネートが骨基質から溶出されるため、破骨細胞に取り込まれて、その機能を阻害するが、それ以外には、大きな影響を及ぼさないと考えられている。骨格筋は、骨組織に近接しており、アレンドロネートを投与中の骨粗鬆症患者においては、アレンドロネートに暴露され、何らかの影響を受ける可能性がある。昨年度までの研究の結果、アレンドロネートが未分化ヒト筋細胞の増殖と遊走を阻害することが明らかになった。一方、最終分化したヒト筋管細胞が、アレンドロネートに対して抵抗性を示すことが明らかになった。これらの結果から、(1) 正常な骨格筋組織がアレンドロネートに暴露されたとしても直接的に障害を受ける可能性は低い、と考えられるが、(2) 筋再生に対しては、阻害作用を及ぼすことが示唆された。従来、アレンドロネートの *in vivo* における、骨格筋に対する影響については、ラットの筋機能に影響はないとする解析結果が報告されているのみだった。今回、私たちは、マウス骨折モデルと、凍結損傷による実験的筋再生を組み合わせることによって、アレンドロネートが、骨折を伴う筋再生に対して著しい阻害効果を示

すことを明らかにした。我々の培養ヒト筋細胞を用いた *in vitro* の解析 (H25 年度) と、マウスモデルを用いた *in vivo* の解析 (H26 年度) は、これまでに報告されてきた、アレンドロネートが筋細胞に対して細胞毒性を示すか否かに関する、相反する報告に、最終的かつ合理的な解釈を与えるものである。本研究の結果から、アレンドロネートが骨折を伴う筋再生を著しく阻害することが示された。骨折と筋再生とは、一見すると関係がないようにも思えるが、転倒などによる骨折事故の場合、骨折に伴って近接する骨格筋組織が損傷を受けることは、決して珍しいことではないと考えられる。したがって、本研究によって明らかになった、アレンドロネートによる筋再生阻害は、臨床分野において考慮すべき重要な二つの知見 (仮説) を提示する。(1) 長期間アレンドロネートを投与された骨粗鬆症患者では、転倒骨折などの際に、筋再生が阻害される結果、骨折が治癒したあとも筋機能の低下によって運動機能が十分に回復しない可能性がある。(2) アレンドロネートは、筋線維に対して影響をあたえる可能性は低いと考えられる。本研究の結果は、アレンドロネートの治療効果が得られた骨粗鬆症患者においても、破骨細胞による骨リモデリングと筋損傷が同時に起こった場合には、筋機能低下による運動機能低下の危険性が生じることを強く示唆している。

## E. 結論

### <診断>

宮地研究では、大腿四頭筋の筋力を評価する椅子片足立ち上がりテストが、サルコペニアの代替指標となりうるか否かを横断

的に検討した結果、椅子片足立ち上がりテストは四肢筋量指数の代替指標として十分な予測感度を有していないことが示唆された。

重本研究では、抗 Lrp4 抗体による重症筋無力症動物モデル作成により、Lrp4 は成体神経筋シナプス構造維持に必須分子で、Lrp4 の機能抑制が神経筋シナプス変性を介して筋力低下を起こすことが示された。神経筋シナプス維持機構を抑制する本研究動物モデルは、サルコペニアによる筋萎縮・筋力低下のメカニズム解明に有用になると考えられる。

江頭研究では、高齢女性を対象とし、身体組成を評価し、関連因子を検討した。筋力低下は身体機能低下、総テストステロン値低下や FGF-23 上昇と関連が認められた。高齢者医療において、身体組成を考慮にいった診療が重要であることを示唆するものと考えられる。

神崎研究では、杏林大学病院外来通院患者においてサルコペニアの頻度は高かった。サルコペニアが進行すると、筋肉量、筋力、歩行速度の低下とともに、バランス能力が低下し、老年症候群が増加すると考えられる。

石橋研究では、埼玉県伊奈町の 60 代 70 代の男女を住民票より性・年代が均等にすること、要介護・要支援非該当を条件として抽出して調査協力を得た対象者を 765 名まで増やし、サルコペニアの判定指標である筋量、握力、歩行速度を調べたところ、歩行速度 0.8m/s 未満の該当率は極めて低かった。ロコモ評価法であるロコモーションチェック、立ち上がりテスト、2 ステップテスト、ロコモ 25 は、他の運動機能測定

値との関連が高く、これらの指標が、運動機能を代表する力があると考えられた。また、域値別の該当率も算出した。ロコモの判定基準は2015年度に発表されることが予定されているため、本研究の調査結果から、ロコモとサルコペニアの包含関係についても調べられるものと考えられる。

### <予防>

下方研究では、日本人の高齢者集団を対象とする解析の結果、AWGSの基準に基づく、筋量減少者の割合は、男性で43.2%、女性で20.2%であった。また筋力低下者の割合は、男性が10.0%、女性が21.5%、身体機能低下者の割合は男性が5.4%、女性では9.2%であった。サルコペニアの有病率は男性で9.6%、女性で7.7%、有病率推計値は男性で132万人、女性で139万人となった。

村木研究では、本研究において、下肢筋力と膝痛との関連を明らかにした。下肢筋力は握力や下肢筋量よりも膝痛と関連しており、重要な指標と考えられる。本研究で用いた下肢筋力計ロコモスキャンはポータブルであり、地域医療への導入が期待される。さらに、膝OAが痛みやADL障害に与える影響に筋力が大いにかかわっていることが明らかになった。このことは、筋力訓練が痛みやADL障害の予防に有効であることを示唆する知見である。今後、追跡調査のデータを統合することにより、サルコペニアの危険因子を解明する。

島田研究では、若年者20名を対象とした筋量や筋力と運動機能、神経筋協調機能との関連について検討を行った。その結果、筋力や筋量は歩行機能や静的平衡機能、外

乱に対する反応時間との関連がなく、動的平衡を維持するための方略と足底板の移動量と移動方向ごとの姿勢制御応答との関連が認められた。

金、鈴木研究では、介入不参加者は参加者に比べて、筋力は弱く歩行速度は遅いことが確認された。また、日頃運動習慣を持っていない者が介入へ不参加の可能性が高かったことから、S0高齢者の中でも、介入不参加者に対する対策確立が今後の課題といえる。

### <治療>

原田研究では、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継続中である。

徳田研究では、糖尿病患者を筋肉量から検討するとサルコペニア有症率は高くはないこと、高齢健常者においても血中ビタミンDレベルは比較的低値であること、筋力あるいは筋肉量と明瞭な相関を呈することが明らかとなった。

橋本研究では、サルコペニアに対する治療薬開発のための検定系として、不死化ヒト筋細胞を用いたin vitro実験系が有用であることを示してきた。マウスモデルを用いたin vivo解析と不死化ヒト筋細胞のin vitro実験系を連動させることによって、アレンドロネートの未分化筋細胞に対する作用を明らかにし、臨床分野において重要な知見を得ることができた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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* 32(5): 550-555, 2014.

2) Daisuke Yoshida, Hiroyuki Shimada, Hyuntae Park, Yuya Anan, Tadashi Ito, Atsushi Harada, Takao Suzuki. Development of an equation for estimating appendicular skeletal muscle mass in Japanese older adults using bioelectrical impedance analysis. *Geriatrics and Gerontology International* 14(4): 851-857, 2014.

3) Yasumoto Matsui, Remi Fujita, Atsushi Harada, Takashi Sakurai, Tetsuya Nemoto, Nobuo Noda, Kenji Toba. Association of grip strength and related indices with independence of activities of daily living in older adults, investigated by a newly-developed grip strength measuring device. *Geriatrics & Gerontology International*. 14(S2): 77-86, 2014.

4) 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* 5(4): 226-37, 2014.

5) Kasai T, Ishiguro N, Matsui Y, Harada A, Takemura M, Yuki A, Kato Y, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. Sex- and age-related differences in mid-thigh composition and muscle quality determined by computed tomography in middle-aged and elderly Japanese. *Geriatr Gerontol Int.* in press.

6) Kamita Masahiro, Mori Taiki, Sakai Yoshihito, Ito Sadayuki, Gomi Masahiro, Miyamoto Yuko, Harada Atsushi, Niida Shumpei, Yamada Tesshi, Watanabe Ken, Ono Masaya. Proteomic analysis of ligamentum flavum from patients with lumbar spinal stenosis. 2015 PROTEOMICS in press.

7) 原田敦. フレイルと疾患－運動器疾患特集 介護予防のカギはフレイル. *Aging&Health* 23(4): 18-20, 2015.

8) 原田敦. サルコペニアとロコモティブシンドローム 特集 サルコペニアの病態と治療. *整形・災害外科* 58(2): 129-137, 2015.

9) 原田敦. サルコペニア 特集 ロコモティブシンドロームをめぐる最新の動向. *臨床スポーツ医学* 32(3): 280-283, 2015.

10) 原田敦. サルコペニアとロコモティブ

- シンドローム. サルコペニア—成因と対策. 別冊医学のあゆみ 編集 荒井秀典 医歯薬出版株式会社 東京 65-69, 2015.
- 11) 原田敦. 後期高齢者を中心とした運動器の総合的医療のあり方. *Geriatr. Med.* 53(1): 31-34, 2015.
- 12) 原田敦. ロコモティブシンドローム. 医学のあゆみ 創刊 3000 号記念 医学・医療のいまがわかる キーワード 2014 249(5): 469, 2014.
- 13) 原田敦. サルコペニアの疫学. *CLINICAL CALCIUM* 24(5): 23-32, 2014.
- 14) 原田敦. 筋の特徴と診かた サルコペニア総論. ベッドサイドの高齢者運動器の診かた 国立障害者リハビリテーションセンター総長 中村耕三編 南山堂 2014. 6. 1 50-54, 2014.
- 15) 松井康素、原田敦. ロコモティブシンドローム. 高齢者のフレイル（虚弱）とリハビリテーション *MEDICAL REHABILITATION* 170: 77-84, 2014.
- 16) 飛田哲朗、原田敦. 臨床におけるサルコペニアの診断. サルコペニアと運動 エビデンスと実践 島田裕之編 医歯薬出版 東京 9-15, 2014.
- 17) 原田敦. フレイルと運動器疾患. フレイル 超高齢社会における最重要課題と予防戦略 編集 葛谷雅文、雨海照祥 医歯薬出版 東京 94-98, 2014.
- 18) 原田敦. 特集ロコモティブシンドローム 筋の加齢およびその対策. *Bone Joint Nerve* 4(3): 403-408, 2014.
- 19) 原田敦、松井康素、下方浩史. 認知症高齢者と骨粗鬆症の関係は. 認知症者の転倒予防とリスクマネジメント 病院・施設・在宅でのケア 第2版 監修 日本転倒予防学会 編著 武藤芳照 鈴木みずえ. 日本医事新報社 東京 2014. 10. 10 第 2 版 62-65, 2014.
- 20) 飛田哲朗、原田敦. 筋肉のアンチエイジング —女性のサルコペニアとサルコペニア肥満を防ぐには. 特集 女性のアンチエイジング *Modern Physician* 34(11): 1297-1300, 2014.
- 21) 原田敦. 最新用語解説 基礎 サルコペニア. 骨粗鬆症治療 13(3): 59-61, 2014.
- 22) Kondo A, Otsuka T, Kuroyanagi G, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Mizutani J, Kozawa O, Tokuda H. Resveratrol inhibits BMP-4-stimulated VEGF synthesis in osteoblasts: suppression of S6 kinase. *Intern. J. Mol. Med.* 33(4): 1013-1018, 2014.
- 23) Kuroyanagi G, Mizutani J, Kondo A, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Kozawa O, Tokuda H. Suppression by resveratrol of prostaglandin D<sub>2</sub>-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts. *Prostaglandins Leukot*

- Essent Fatty Acids. 91(3): 73-80, 2014.
- 24) Yamamoto N, Tokuda H, Kuroyanagi G, Mizutani J, Matsushima-Nishiwaki R, Kondo A, Kozawa O, Otsuka T. Regulation by resveratrol of prostaglandin E<sub>2</sub>-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts. Intern. J. Mol. Med. 34(5): 1439-1445, 2014.
- 25) Kuroyanagi G, Otsuka T, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Nakakami A, Mizutani J, Kozawa O, Tokuda H. Downregulation by resveratrol of basic fibroblast growth factor-stimulated osteoprotegerin synthesis through suppression of Akt in osteoblasts. Int. J. Mol. Sci. 15(10): 17886-17900, 2014.
- 26) Yamamoto N, Otsuka T, Kondo A, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Kozawa O, Tokuda H. Rac limits TGF- $\beta$ -induced VEGF synthesis in osteoblasts. Mol Cell Endocrinol. 405: 35-41, 2015.
- 27) Yamamoto N, Otsuka T, Kuroyanagi G, Kondo A, Kainuma S, Nakakami A, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. Resveratrol reduces prostaglandin E<sub>1</sub>-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts: Suppression of stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 116-117: 57-63, 2015.
- 28) サブレ森田さゆり、高梨早苗、嶋田佳代子、川嶋修司、細井孝之、櫻井孝、徳田治彦、原田敦。転倒歴のある高齢糖尿病患者の転倒要因の検討。日本転倒予防学会誌。1(1): 37-43, 2014.
- 29) 谷川隆久、徳田治彦。高齢者におけるリハビリテーションの意義 第11回 高齢者におけるリハビリテーションの阻害因子とそれに対応する一般対応 6. 糖尿病. Geriatr. Med. 53(2): 177-181, 2015.
- 30) Kuroyanagi G, Tokuda H, Kondo A, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Mizutani J, Kozawa O, Otsuka T. Resveratrol amplifies BMP-4-stimulated osteoprotegerin synthesis via p38 MAP kinase in osteoblasts. Mol. Med. Rep. in press.
- 31) Kitamura I, Koda M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. Six-year longitudinal changes in body composition of middle-aged and elderly Japanese: Age and sex differences in appendicular skeletal muscle mass. Geriatr Gerontol Int 14(2): 354-361, 2014.
- 32) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K. Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men and women: The LOCOMO (Longitudinal Cohorts of Motor System Organ) study. J Bone Miner Metab

32(5): 524-532, 2014.

33) Shimokata H, Ando F, Yuki A, Otsuka R. Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese - a 12-year longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int* 14(Suppl.1): 85-92, 2014.

34) Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shiomokata H. Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. *Geriatr Gerontol Int* (in press).

35) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K. Incidence of disability and its associated factors in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. *J Bone Miner Metab* in press.

36) Yuki A, Ando F, Matsui Y, Harada A, Shimokata H. The epidemiology of sarcopenia among the Japanese elderly. *J Physic Fitness Sports Med* (in press)

37) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史. サルコペニアの診断と評価. サルコペニアおよびロコモティブシンドロームと栄養. *臨床栄養* 124(3): 279-285, 2014.

38) 幸篤武、下方浩史. 地域在住高齢者におけるサルコペニアの実態. *医学のあゆみ*

248(9): 649-654, 2014.

39) 下方浩史. 虚弱の危険因子. *Medical Rehabilitation* 170: 121-125, 2014.

40) 下方浩史. フレイルの危険因子. 高齢者におけるリハビリテーションの阻害因子とそれに対する一般的対応. *Geriatric Medicine* 52(5): 593-596, 2014.

41) 下方浩史、安藤富士子. ロコモティブシンドロームとサルコペニア. *日本抗加齢医学会雑誌* 10(3): 347-353, 2014.

42) 下方浩史、安藤富士子、大塚礼. 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断研究 (NILS-LSA). *医学のあゆみ* (印刷中).

43) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史. サルコペニアの疫学Ⅱ、サルコペニアの基礎と臨床. *最新医学*. 70(1): 37-43, 2015.

44) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史. サルコペニアの概念、評価とその意義. CKDにおけるサルコペニア・フレイル対策. *臨床透析* (印刷中).

45) 下方浩史. 地域在住高齢者における要介護化の危険因子. *Advances in Aging and Health Research* 2014長寿科学研究業績集「在宅の高齢者を支えるー医療、介護、看取りー」. 長寿科学健康財団. 愛知 pp125-135, 2014.

46) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史. サル