

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(SD15.2)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/m²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)/cm²、YAM値76(SD13.6)%、大腿骨頸部骨密度が平均0.6(SD0.1)g/cm²、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。

D. 考察

超高齢社会を迎え、何歳になっても自らの足で歩行できること、すなわち、移動能力を持ち続ける事の価値はいつそう高まっている。この移動能力を支えるのが、筋肉であることは、以前から広く知られており、高齢になって起こる足腰の衰えは、筋肉が年とともに弱くなるからだとして社会一般的にも

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

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

アレンドロネートで筋肉量が改善する機序に関して、次のような仮説が考えられる。

第一は、直接作用である。ALN が、まだ知られていない筋幹細胞や筋細胞への直接的な薬理作用によって、筋細胞を増殖させたり、筋肉代謝を活性化するという可能性である。まず、アレンドロネートの筋芽細胞への直接効果については、我々の最近の筋芽細胞に関する検討によれば、本剤は最終分化したヒト筋細胞の機能と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。

E. 結論

EWGSOP によるアルゴリズムによってサルコペニアを合併していると診断された骨粗鬆症患者にアレンドロネート+アルファカルシドールあるいはアルファカルシドールの無作為比較対照試験を主要評価項目とし

て骨格筋量指標、握力、通常歩行速度を設定して継続中である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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）とりハビリテーション *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 一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.

2. 学会発表

1) 原田敦. 活性型ビタミンDとアレンドロネートの筋肉量への効果の検討. 第13回松本ボーンフォーラム. 2014年5月9日. 松本.

2) 原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝、笠井健広、伊藤定之、根本哲也、萩野浩. 大腿骨近位部骨折対側の骨補強法開発 一対側骨折予防のために一. 第87回日本整形外科学会学術総会. 2014年5月22日. 神戸.

3) 原田敦. ロコモティブシンドロームへの挑戦 活動が守る運動器機能. 第51回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2014年6月6日. 名古屋.

4) 原田敦、萩野浩. 大腿骨近位部骨折健側の骨補強法開発: 一骨粗鬆症の手術療法の試み(第2報)一. 第40回日本骨折治療学会. 2014年6月28日. 熊本.

5) 原田敦. ロコモティブシンドロームとサルコペニア. 愛知県保険医協会講演セミナー(臨床懇談会). 2014年7月5日. 刈谷.

6) 原田敦. 日本骨代謝学会/日本整形外科学会合同シンポジウム ロコモティブシンドロームのさらなる普及をめざして サルコペニア. 第32回日本骨代謝学会学術集会. 2014年7月24日. 大阪.

7) 原田敦. ロコモティブシンドロームとサルコペニア. スモンに関する調査研究班 H26年度ワークショップ. 2014年7月25日. 名古屋.

8) 原田敦. サルコペニアに関する最新の研究状況について. ヒューマンサイエンス振興財団 将来動向調査研究委員会. 2014年8月5日. 東京.

9) 原田敦. サルコペニアと骨粗鬆症. 第249回北九州整形外科医会. 2014年9月5日. 北九州市.

- 10) 原田敦 . 筋肉のエイジング・アンチエイジング サルコペニアの現状. 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2014 年 10 月 10 日. 鹿児島.
- 11) 原田敦 . 大腿骨近位部骨折予防の現況と今後. 第 50 回東海地区整形外科教育研修会. 2014 年 10 月 18 日. 名古屋.
- 12) 原田敦、松井康素、竹村真里枝、飛田哲朗. 大腿骨近位部骨折 UPDATE 大腿骨近位部骨折とサルコペニアについて. 第 16 回日本骨粗鬆症学会. 2014 年 10 月 24 日. 東京.
- 13) 原田敦 . 身体機能バランス試験. エディロール Up To Date. 2014 年 11 月 22 日. 東京.
- 14) 原田敦 . 筋肉から骨を守る. 京滋骨を守る会. 2014 年 11 月 29 日. 京都.
- 15) 原田敦 . 既存薬の筋肉量への可能性 活性型ビタミン D とアレンドロネートの検討. 高齢者医療 UpToDate フォーラム 東京大学伊藤国際学術研究センター. 2014 年 12 月 5 日. 東京.
- 16) 原田敦 . 骨と筋肉から考える骨折予防. 熊本整形外科勤務医会. 2015 年 2 月 27 日. 熊本.

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

骨粗鬆症患者の体組成と薬物治療による変化における脂溶性ビタミンの役割

研究分担者 徳田 治彦 国立長寿医療研究センター 臨床検査部長

研究要旨

糖尿病患者において DXA(Dual X-ray absorptiometry)法および BIA(Bio-impedance analysis)法により SMI(skeletal mass index)を検討し、サルコペニアに関する評価を行った。長寿ドックサンプルを用いて ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)法により血清 25(OH)ビタミン D₃を測定し、BIA 法による筋肉量および握力、栄養調査の結果との関係につき解析した。結果として、DXA 法と BIA 法による SMI とは良好な相関を示した。糖尿病患者においてサルコペニア基準を満たす筋肉量低下を示した事例は両法を併用しても 1 例のみであった。長寿ドック受診者における血清 25(OH)D₃レベルは 18.6 ± 14.1 pg/ml であった。また、BIA 法による SMI あるいは握力と明瞭な相関を示した。握力の低下を認めた筋力低下群において、血清 25(OH)D₃レベル、総熱量摂取量および蛋白質摂取量はいずれも低い傾向がみられた。以上より、糖尿病患者におけるサルコペニアのスクリーニングには筋力あるいは身体機能低下が重要であること、長寿ドック受診者の如き「健常」高齢者においても、血清 25(OH)D₃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た。

A. 研究目的

サルコペニアはフレイルの要因として、その診断および予防・治療の確立が求められている。その概念は、筋肉量と筋力の低下で身体障害をもたらす症候群と定義される。ビタミン D をはじめとする脂溶性ビタミンは、骨量および骨質に関与することがよく知られているが、筋力低下が示唆される状態である歩行速度の低下や易転倒性と血液中のビタミン D レベルの低下が関係していることが報告されるなど、サルコペニアとの密接な関連性が推測されている。本

研究は、ビタミン D をはじめとする脂溶性ビタミン等の筋肉への影響を栄養因子の面からアプローチすることを目的としている。

B. 研究方法

1)糖尿病患者における解析

2011 年 10 月から 2014 年 8 月までに国立長寿医療研究センター（NCGG）病院の内分泌代謝内科に入院した糖尿病患者のうち、DXA(Dual X-ray absorptiometry)法による骨量測定と BIA(Bio-impedance analysis)法による体組成分析を同時に行つ

た103例(男性68例/女性35例、年齢 70.6 ± 7.1 歳)において、両腕、両足および胴体各部位のDXA法による各部位の非脂肪量とBIA法による筋肉量との関連を検討した。

2)長寿ドックデータおよびサンプルにおける解析

2010年10月から2014年12月までのNCGG長寿ドック受診者から113例(男性69例/女性44例、年齢 70.1 ± 6.2 歳)について、血清中の $25(\text{OH})\text{D}_3$ レベルをELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)法により測定し、BIA法による筋肉量および握力をはじめとする長寿ドックデータベースの項目と関連を検討した。統計学的解析にはSPSS ver. 19.0 (IBM SPSS Statistic Inc.)を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、NCGG倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

1)糖尿病患者における解析

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(図1)。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/m²、女性 9.209 ± 0.834 kg/m²、

BIA法では男性 13.251 ± 0.695 kg/m²、女性 11.345 ± 0.661 kg/m²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/m²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/m²(男性); <5.7 kg/m²(女性)を示したものは認めなかった。

2)長寿ドックデータおよびサンプルによる解析

長寿ドック受診者(n=113;男/女=69/44)のBMIは 22.5 ± 2.7 kg/m²と平均的な体格で、血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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 $25(\text{OH})\text{D}_3$ レベルとの関係について検討したところ、血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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 $25(\text{OH})\text{D}_3$ レベルとの関係を検討したところ、血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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(図2)。

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 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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 $25(\text{OH})\text{D}_3$: 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、 $p=0.402$ 。

D. 考察

今回の検討より、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)D₃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)D₃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)D₃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)D₃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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. Kuroyanagi G, Mizutani J, Kondo A, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Kozawa O, Tokuda H. Suppression by resveratrol of prostaglandin D₂-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 91(3): 73-80, 2014.

3. Yamamoto N, Tokuda H, Kuroyanagi G, Mizutani J, Matsushima-Nishiwaki R, Kondo A, Kozawa O, Otsuka T. Regulation by resveratrol of prostaglandin E_2 -stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts. Intern. J. Mol. Med. 34(5): 1439-1445, 2014.
4. Kuroyanagi G, Otsuka T, Yamamoto N, Matsushima-Nishiwaki R, Nakakami A, Mizutani J, Kozawa O and 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.
5. Yamamoto N, Otsuka T, Kondo A, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Kozawa O, Tokuda H. Rac limits TGF- β -induced VEGF synthesis in osteoblasts. Mol Cell Endocrinol. 405: 35-41, 2015.
6. Yamamoto N, Otsuka T, Kuroyanagi G, Kondo A, Kainuma S, Nakakami A, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. Resveratrol reduces prostaglandin E_1 -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.
7. 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.
8. 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. Geriat. Med. 53(2): 177-181, 2015.
9. 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.
2. 学会発表
1. 徳田治彦、原田敦、新飯田俊平. 骨芽細胞におけるインターロイキン-1(IL-1)による IL-6 産生制御機構-Stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase (SAPK/JNK)による抑制. 第56回日本老年医学会学術集会・総会, 2014年6月12日, 福岡.
2. 谷川隆久、川嶋修司、徳田治彦. 成

長ホルモン分泌不全を合併した成人
Klinefelter 症候群の 1 例. 第 24 回
臨床内分泌代謝 Up date, 2014 年 11
月 28 日, 埼玉.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許所得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

地域住民におけるサルコペニアに関する縦断的研究

研究分担者 下方浩史 名古屋学芸大学大学院教授

研究協力者 幸 篤武 高知大学人文社会科学系教育学部門

研究要旨 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。

A. 研究目的

現在の日本は4人に1人が65歳以上の高齢者であり、今後も高齢化率はさらなる上昇が見込まれる状況を考慮すると、日常生活における障害や寝たきりを引き起こすサルコペニアへの対策は喫緊の課題である。サルコペニアの予防、治療戦略を構築する上で我が国のサルコペニアの実態の把握が不可欠であるが、サルコペニアに関する疫学研究は諸外国と比較しても少ないのが現状である。

Rosenbergによるサルコペニアの提唱以降、サルコペニアの概念は変遷を繰り返してきた。2010年にEWGSOPによって初めてサルコペニアの定義や概念、診断基準などのコンセンサスを得るに至った。一方でEWGSOPによるサルコペニアのコンセンサスは欧米人を対象としたものであり、人種や生活習慣等が大きく異なる我が国をはじめとするアジア人

に対しては必ずしも当てはまるものではないことが指摘されていた。それらを受けて、2014年にAWGSによってアジア人を対象とするサルコペニアの診断基準やアルゴリズムがとりまとめられたが、それらに基づく有病率や有病者数については明らかではない。

そこで本研究では、無作為抽出された地域在住の中高齢者を対象とする大規模コホートデータを用い、AWGSのサルコペニアの診断基準に基づく筋量減少者、筋力低下者、身体機能低下者ならびにサルコペニアの有病率と有病者数推計値を明らかにし、サルコペニアの予防、治療戦略を構築する上で有用な知見を得ることを目的とした。

B. 研究方法

1) 対象

「国立長寿医療研究センター・老化に

関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」の第7次調査に参加し、解析に必要なデータに欠損の無い65歳以上の男性479名、女性470名を対象とした。年代別対象者数は表1に示す通りである。これらの参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民から無作為に抽出されている。

NILS-LSAは平成9年より開始された、老化および老年病の実態と要因を明らかにするための疫学研究である。平成11年に第1次調査を終了し、以後2年ごとに追跡調査を実施している。調査は無作為に抽出された地域住民（観察開始時年齢40歳から79歳まで）を対象に施設内に設けられた検査センターで年間を通じて毎日7名に対し、医学・心理学・運動生理学・栄養学・遺伝子解析などの千項目以上にも及ぶ学際的かつ詳細な検査・調査を行うものである。

2) 測定項目

①筋量の評価

四肢筋量の評価は、二重エネルギーX線吸収法（DXA）を用いて測定された四肢の除骨除脂肪重量を筋重量と見なし、筋重量を身長²で除した Skeletal muscle index（SMI）を指標とした。「筋量減少」のカットオフポイントはAWGSの基準値に基づき、男性は7.0kg/m²、女性は5.4 kg/m²とした。

②筋力の評価

筋力の評価は握力を指標とし、スメドレー式の握力計を用いて測定した。握力は左右交互に2回ずつ測定を行い、その

最大値を評価に用いた。「筋力低下」のカットオフポイントはAWGSの基準値に基づき、男性は26kg、女性は18kgとした。

③身体機能の評価

身体機能の評価は普通歩行速度を指標とした。歩行速度の測定は10m歩行路を設定し、光電センサーと側圧マットからなる歩行測定器を用いて行った。「身体機能低下」のカットオフポイントはAWGSの基準値に基づき、男女ともに0.8m/secまたは自立歩行不可とした。

④サルコペニアの判定

AWGSのアルゴリズムに基づき（図1）、サルコペニアの判定を行った。握力及び歩行速度の測定結果より、どちらもAWGSの定める基準値を上回る場合は「サルコペニア無し」とした。一方、握力または歩行速度のどちらか、あるいは両方の測定結果が基準値に満たない者について筋量の評価を行った。その結果、筋量が基準値以上であれば「サルコペニア無し」、基準値未満であれば「サルコペニア」として判定した。

⑤サルコペニアの有病者数推計

NILS-LSA対象者における筋量減少者、筋力低下者、身体機能低下者及びサルコペニアのそれぞれの有病率を基として、総務省統計局発表の5歳階級別人口推計（平成26年1月時点）を用い、各有病者数についての全国推計を行った。

⑥解析方法

筋量減少者、筋力低下者、身体機能低下者及びサルコペニアのそれぞれについて、有病者数と年代（65～74 歳、75～84 歳、85 歳以上）との関連を Cochran-Mantel-Haenszel test を用いて検討した。統計解析には SAS Ver. 9.3 を用いた。

（倫理面への配慮）

全ての研究は「疫学研究における倫理指針」並びに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して行った。NILS-LSA に関しては国立長寿医療研究センターにおける倫理審査委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。調査に参加する際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報の保護などについて十分に説明を行い、調査の対象者全員から検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同一個人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントを行い、本人への確認を行っている。分析においては、参加者のデータを全て集団的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努めている。

C. 研究結果

図 2 に筋量減少者の頻度を示した。65 歳以上の男性の 43.2%が、女性の 20.2%が AWGS の基準値を下回る結果となった。年代別に検討したところ、男性では年代の上昇にともない筋量減少者の割合は上昇したのに対し（ $p \text{ trend} < 0.0001$ ）、女性では年代と筋量減少者の割合との間

に関連は認められなかった。

図 3 に筋力低下者の頻度を示した。男性では 65 歳以上の男性では 10.0%が、女性では 21.5%が該当した。年代別に検討したところ、男女ともに年代の上昇にともない筋力低下者の割合は上昇した（各 $p \text{ trend} < 0.0001$ ）。

図 4 に身体機能低下者の頻度を示した。65 歳以上の男性では 5.4%、女性では 9.2%であった。年代別に検討したところ、筋力低下者と同様に、男女ともに年代の上昇にともない身体機能低下者の割合は上昇を示した（各 $p \text{ trend} < 0.0001$ ）。

AWGS のサルコペニア判定のアルゴリズム（図 1）に基づく、サルコペニアの頻度を図 5 に示した。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た。10 歳ごとの年齢階級別の比較では、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（ $p \text{ trend} < 0.0001$ ）。対照的に女性では年代とサルコペニアの有病率との間に有意な関連を認めなかった。

図 6 に筋量減少者、筋力低下者、身体機能低下者を、またそれぞれの重複状況を有病者数により示した。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。

D. 考察

筋量減少はサルコペニアの古典的定義であり、EWGSOP や AWGS 等の診断基準をみても、筋量減少はサルコペニアの

判定において確定診断として用いられている。本研究において示された筋量減少の有病率は女性と比較して男性で高い結果であった。これは、女性と比較して男性で筋量は多く、加齢による筋量の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。骨格筋量の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の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の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較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、速筋線維の萎縮など、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較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の基準に基づくサルコペニアの有病率は男性で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、男性では年代の上昇に伴いサルコペニアの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月時点に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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Utility of "loco-check," self-checklist for "Locomotive Syndrome" as a tool for estimating the physical dysfunction of elderly people. *Health* 5(12A): 97-102, 2013.
- 4) 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.
- 5) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years. *J Bone Miner Metab* 32(5): 550-555, 2014.
- 6) Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shimokata H: Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
- 7) 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.

8) Kasai T, Ishiguro N, Matsui Y, Harada A, Takemura M, Yuki A, 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).

9) 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.

10) 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.

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

12) 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.

13) 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.

14) 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)

15) 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)。

16) 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, 2014.

17) 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)。

18) 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 pp.125-135, 2014.

19) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：サルコペニアの有症率と危険因子。サルコペニアの運動療法ーエビデンスと実践 (島田裕之編)、医歯薬出版、東京 pp.16-22, 2014.

20) 原田敦、松井康素、下方浩史：認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は。認知症高齢者の転倒予防とリスクマネジメント (第2版)。武藤芳照、鈴木みずえ (編

集). 日本医事新報社、東京 pp62-65, 2014.

21) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史 : サルコペニアの概念と診断基準、サルコペニアとフレイル～医療職間連携による多角的アプローチ～. 医薬ジャーナル社、東京 (印刷中) .

2. 学会発表

1) 竹村真里枝、松井康素、原田敦、大塚礼、安藤富士子、下方浩史 : 地域在住中高年者における椎体骨折の疫学的検討. 第 87 回日本整形外科学会学術総会、神戸、2014 年 5 月 22 日.

2) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、幸篤武、大塚礼、安藤富士子、下方浩史 : 膝関節痛と脂肪量・筋量との関連—一般地域住民を対象とした性別・変形程度別の検討. 第 87 回日本整形外科学会学術総会、神戸、2014 年 5 月 22 日.

3) 笠井健広、松井康素、竹村真里枝、原田敦、幸篤武、大塚礼、安藤富士子、下方浩史 : Mid-thigh CT による大腿筋量測定と筋肉の質の評価. 第 87 回日本整形外科学会学術総会、神戸、2014 年 5 月 25 日.

4) 下方浩史 : 特別講演. 超高齢者医療の重要性. 第 59 回日本透析医学会、神戸、2014 年 6 月 15 日.

5) Shimokata H: Age-related changes in skeletal muscle mass among

community-dwelling Japanese - a 12-year longitudinal study. Asian Conference on Sarcopenia Research, Taipei, June 2014.

6) 塚崎晃士、松井康素、竹村真里枝、原田敦、中本真理子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史 : 大腿中央部 CT を用いた筋肉の量と質の評価第 40 回名古屋大学医学部整形外科学教室研究報告会. 名古屋、2014 年 6 月 28 日.

7) 福岡秀記、丹下智香子、山中行人、大塚礼、安藤富士子、下方浩史 : 地域在住中高年者における内部乱視の大きさ・種類の性・年代に関する検討. 第 29 回日本白内障屈折矯正手術学会学術総会、福岡、2014 年 7 月 12 日.

8) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、幸篤武、大塚礼、安藤富士子、下方浩史 : 女性における膝関節痛の有無および既往と脂肪量・筋量との関連. 第 6 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会、広島、2014 年 7 月 24 日.

9) 下方浩史 : 地域住民におけるサルコペニア・フレイルの長期縦断疫学研究. シンポジウム『超高齢社会におけるサルコペニア・フレイルの疫学』. 第 25 回日本老年医学会東海地方会、名古屋、2014 年 10 月 4 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

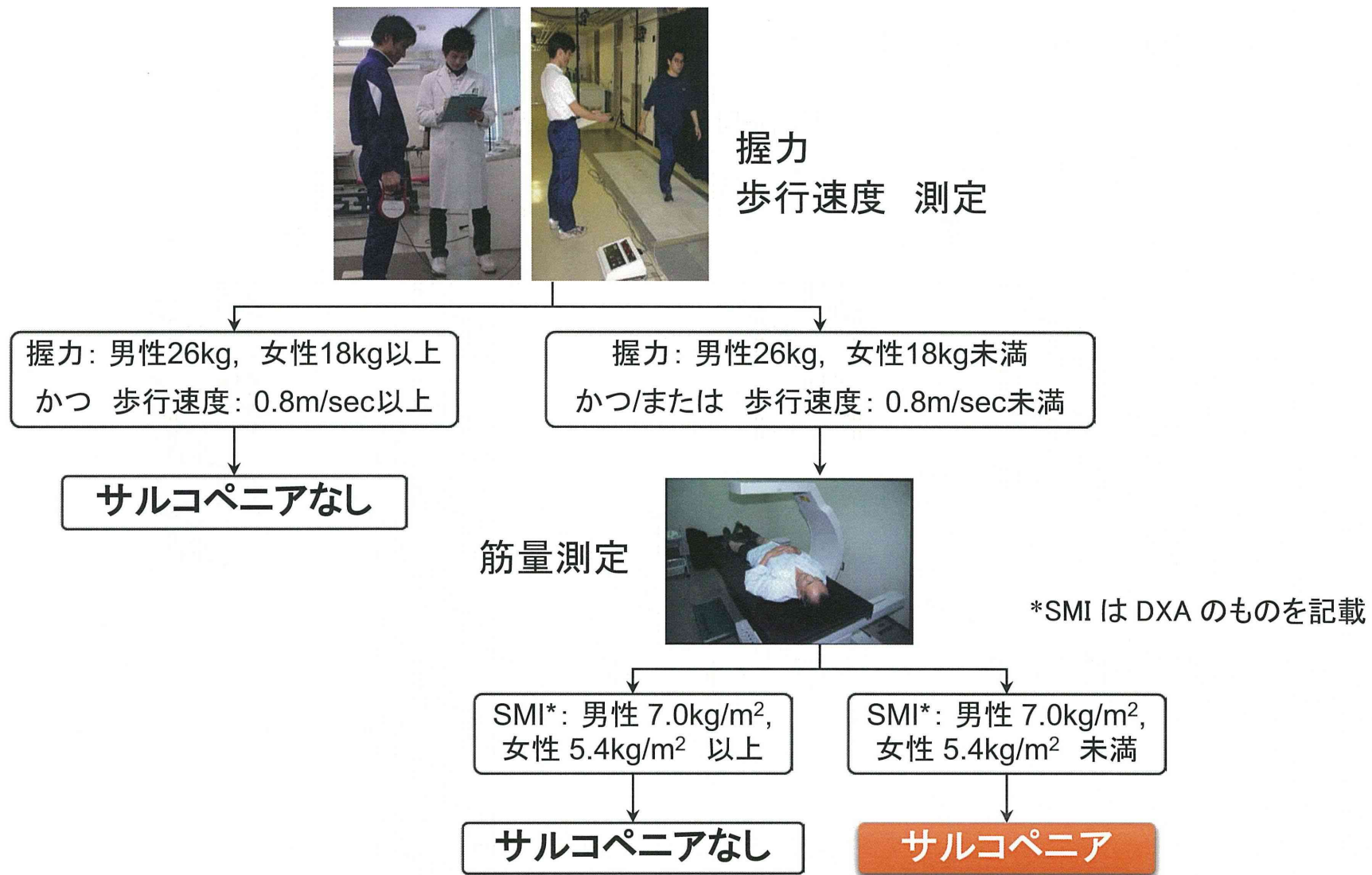


図1. AWGS のサルコペニア判定アルゴリズム

Chen et al., JAMDA, 2014

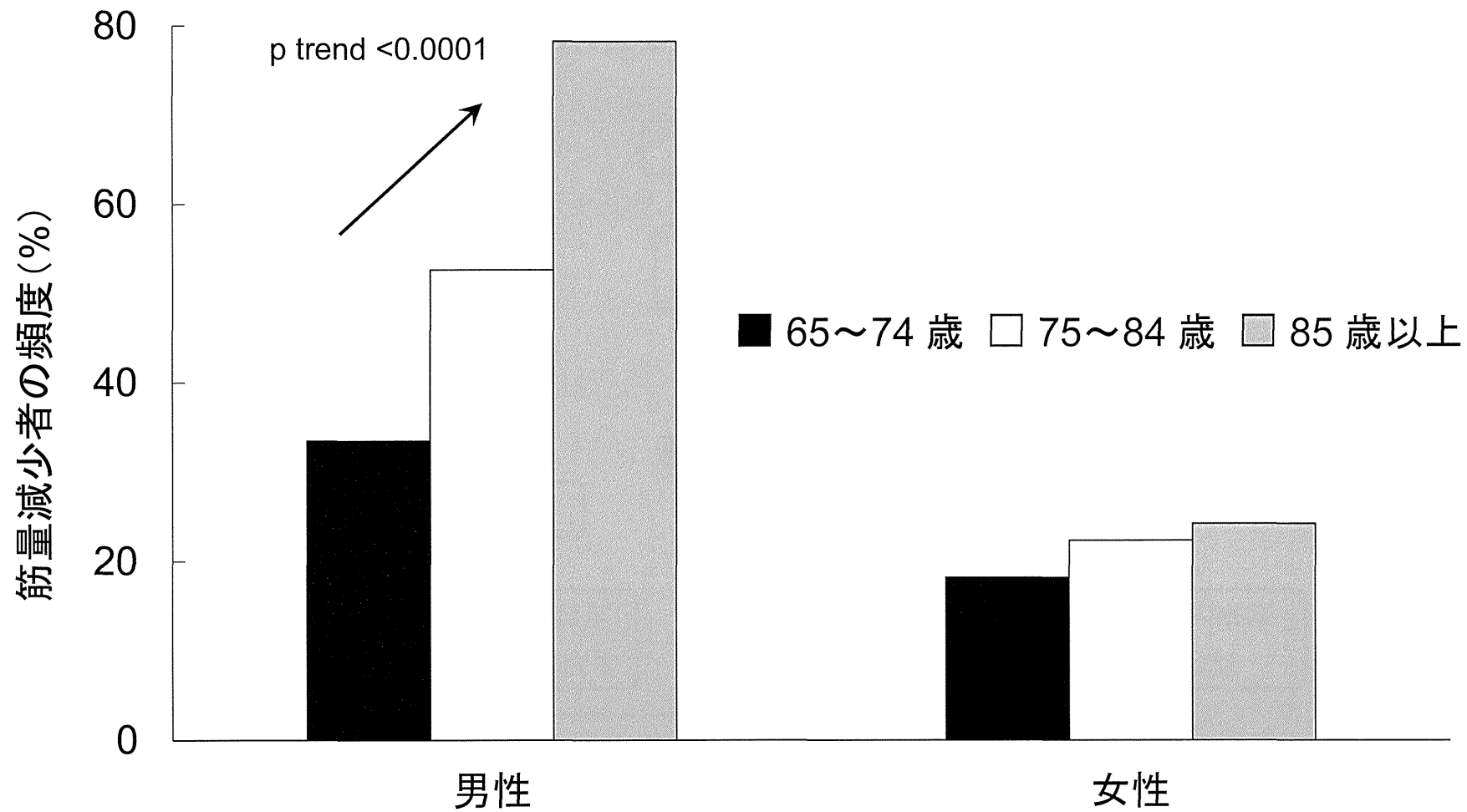


図2. 筋量減少者の頻度

Cochran-Mantel-Haenszel test