

Center for Geriatrics and Gerontology, who were involved in the data collection and analyses.

This work was supported by the Japan Society for the Promotion of Science KAKENHI (24700775) and the Research Funding for Longevity Sciences (25-22) from the National Center for Geriatrics and Gerontology, Japan.

References

- 1) Cabinet Office, Government of Japan. 2014. White paper on aging society 2014: 2-6 (in Japanese).
- 2) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G and McBurnie MA. 2001. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56: M146-M156.
- 3) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M and Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. 2010. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39: 412-423.
- 4) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M and Arai H. 2014. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 15: 95-101.
- 5) Shimokata H, Ando F and Niino N. 2000. A new comprehensive study on aging--the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 10: S1-S9.
- 6) Rosenberg IH. 1989. Summary comment. *Am J Clin Nutr* 50: 1231-1233.
- 7) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ and Lindeman RD. 1998. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147: 755-763.
- 8) Kawakami R, Murakami H, Sanada K, Tanaka N, Sawada SS, Tabata I, Higuchi M and Miyachi M. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
- 9) Al Snih S, Markides KS, Ottenbacher KJ and Raji MA. 2004. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res* 16: 481-486.
- 10) Gender Equality Bureau Cabinet Office. 2010. White Paper on Gender Equality 2010. 6-45 (in Japanese).
- 11) Yuki A, Ando F and Shimokata H. 2014. Transdisciplinary approach for sarcopenia. Sarcopenia: definition and the criteria for Asian elderly people. *Clin Calcium* 24: 1441-1448 (in Japanese).
- 12) Yuki A, Ando F and Shimokata H. 2015. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in the NILS-LSA. *The Medical Frontline* 70 (in press).
- 13) Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M, Yamamoto K, Murakami H, Okumura S, Gando Y, Suzuki K, Tabata I and Higuchi M. 2010. A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women: reference values and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Appl Physiol* 110: 57-65.
- 14) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Kitamura I, Okura T, Ando F and Shimokata H. 2013. Relationship between low free testosterone levels and loss of muscle mass. *Sci Rep* 3: 1818.
- 15) Miyakoshi N, Hongo M, Mizutani Y and Shimada Y. 2013. Prevalence of sarcopenia in Japanese women with osteopenia and osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 31: 556-561.
- 16) Kasai T, Ishiguro N, Matsui Y, Harada A, Takemura M, Yuki A, Kato Y, Otsuka R, Ando F and 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).

栄養とサルコペニア

大塚 礼¹, 安藤富士子^{1,2}, 下方浩史^{1,3}

サルコペニアとは「加齢に伴う筋力の減少, または老化に伴う筋肉量の減少」を指し, わが国では65歳以上男女の20~30%程度に認められている. サルコペニアに関連する栄養学的指標として, タンパク質(とくに分岐鎖アミノ酸)とビタミンDがよく知られており, 介入試験ではタンパク質摂取に加え, 運動療法との組合せでその予防効果がより顕著になることが示されている. 筋量や筋力の低下は緩慢に進行し, いったん重度のサルコペニアに陥ると, 正常まで回復させることは困難である. したがって, 高齢者を診療する機会の多い地域医療従事者が, サルコペニア予備軍, あるいはサルコペニアが疑われる患者に対し, より早期の段階で適切な栄養改善, 筋力低下予防を促すことが, サルコペニア予防にとってきわめて大きな役割を果たす.

Key words サルコペニア, 栄養, タンパク質, 早期発見, 介護予防

はじめに

介護予防は健康寿命延伸をはかるうえで重要な課題である. 『平成25年国民生活基礎調査』によると, 要介護度別の原因疾患として, 要支援では「関節疾患」が20.7%と最も多く, ついで「高齢による衰弱(フレイル)」が15.4%, 「骨折・転倒」が14.6%を占めている(図①). これらの疾患には「筋力や筋量の低下(サルコペニア)」がその原因あるいは促進因子として関与しており, 介護予防の観点から現在「サルコペニア」に関する研究が急速に進んでいる.

本稿では, 専門職の地域医療従事者を対象に, サルコペニアの定義や頻度, 栄養との関連を紹介し, サルコペニア予防における栄養学的アプローチの重要性について概説する. また日常診療において, 医療従事者が高齢者

個人に適切な栄養改善, 筋力低下予防を促すことが, サルコペニア予防において大きな役割を果たすことについて付記する.

サルコペニアの定義と診断基準

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」を指し, 1989年にRosenbergによりギリシア語の“sarx(筋肉)”と“penia(喪失)”をあわせた造語として提唱された¹⁾.

サルコペニアの評価には, 従来, 二重エネルギーX線吸収測定法(DXA法)により測定した四肢骨格筋量を身長(m)の2乗で除した骨格筋指数(Skeletal muscle index: SMI, 四肢除脂肪何組織量/身長²)をもとに, 健康成人(40

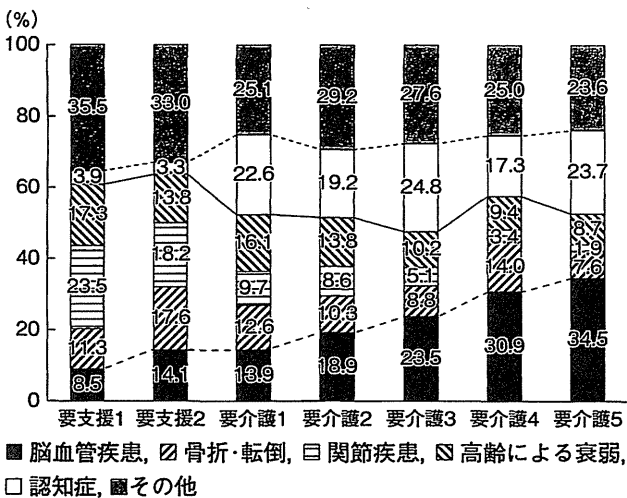
Otsuka Rei, Ando Fujiko, Shimokata Hiroshi / 1 独立行政法人国立長寿医療研究センターNILS-LSA活用研究室, 2 愛知淑徳大学健康医療科学部スポーツ・健康医科学科, 3 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科

歳未満)のSMIの2標準偏差未満をサルコペニアと判定する方法や、バイオインピーダンス法から骨格筋量を測定し、男女別の基準値未満(kg/m²)をサルコペニアと判定する方法などが用いられてきたが、2010年に欧州ワーキンググループ(The European Working Group on Sarcopenia in Older People: EWGSOP)によるコンセンサスが発表された²⁾。

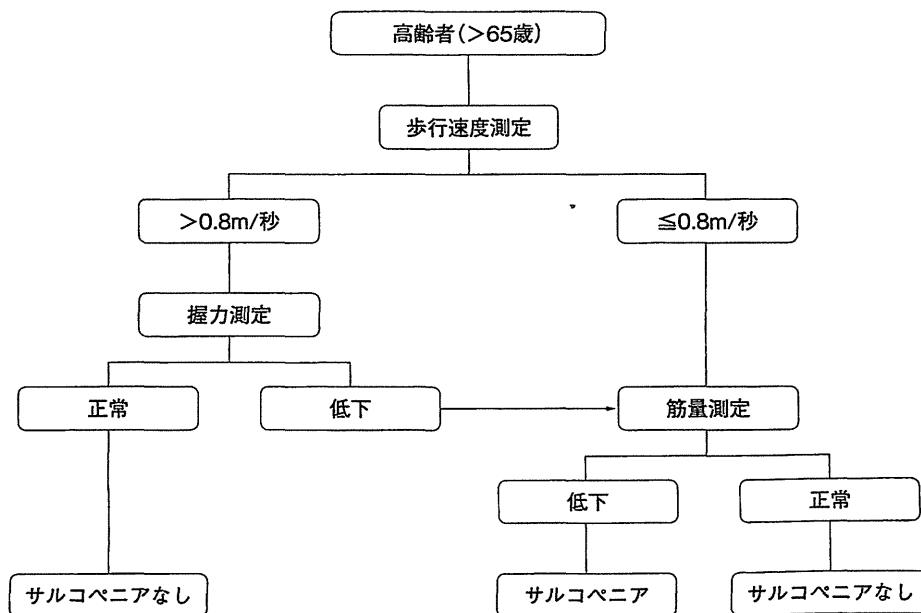
EWGSOPのコンセンサスでは、サルコペニアの実用的定義として「身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転帰のリスクを伴うものであり、進行性および全身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群」としている²⁾。図②にEWGSOP提唱のサルコペニア診断のアルゴリズムを示した³⁾。

その後、国際ワーキンググループ(International working group on sarcopenia)⁴⁾やアジアワーキンググループ(Asian Working Group for Sarcopenia: AWGS)⁵⁾からもサルコペニアの診断基準が提唱され、EWGSOPコンセンサスと同様に、アジアのサルコペニア診断基準では筋肉量減少だけでなく筋力低下や身体機能低下も含めた操作的定義が提唱された(図③)。

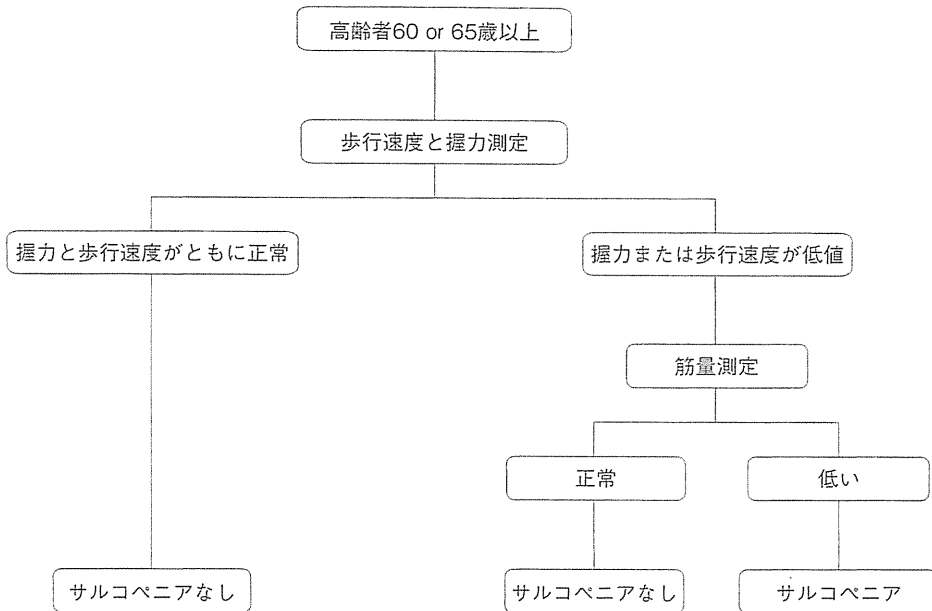
EWGSOPの報告では、サルコペニアをその原因により原発性と二次性に分類している。原発性サルコペニア(狭義のサルコペニア)は、加齢にともなう変化のみが原因である場合を指し、二次性サルコペニアは「活動量に関連したサルコペニア(廃用症候群)」「疾病が関連するサルコペニア(悪液質)」「栄養が関連するサルコペニア」の3つに分類されている³⁾。「栄養が関連するサルコペニア」には摂食不良や吸収不良、食思不振が関連する。



図① 要介護度別の原因疾患
(平成25年国民生活基礎調査, 第14表 要介護度別にみた介護が必要となった主な原因の構成割合をもとに作成)



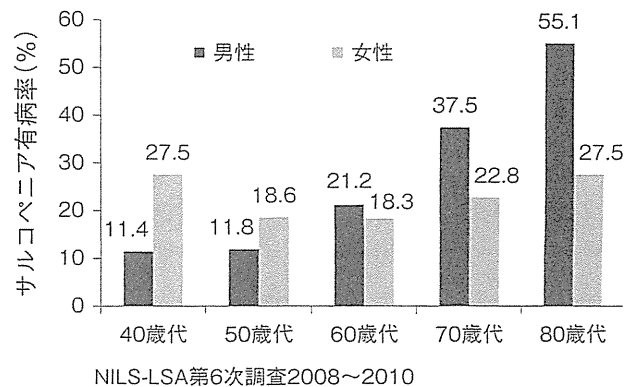
図② EWGSOP提唱のサルコペニア診断のアルゴリズム
(Cruz-Jentoft AJ et al, 2010³⁾より改変引用)



図③ AWGS提唱のサルコペニア診断のアルゴリズム
(Chen LK *et al*, 2014⁵⁾より改変引用)

サルコペニアの頻度～地域住民における縦断疫学調査から～

サルコペニアの定義や診断基準はいまだ確立されておらず、有病率に関する報告は多くない。地域住民から無作為に抽出した中高年男女を対象とする「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(National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging: NLS-LSA)」では、1997～2010年まで2年おきに実施した計6回の縦断調査データをもとに、第6次調査(2008～2010年)の性・年代別のサルコペニア有病率(n=2,250, 40～89歳)と、第1次～6次の調査の10年間の有病率の推移を報告している⁶⁾。サルコペニアは、DXA法で測定した四肢の除脂肪・除骨量を身長²で除してSMIを求め、Sanadaらの基準値⁷⁾により判定した。その結果、40, 50, 60, 70, 80歳代のサルコペニア有病率は、男性で11.4, 11.8, 21.2, 37.5, 55.1%と、年齢が高いほど高値を示した。女性で27.5, 18.6, 18.3, 22.8, 27.5%と、40歳代および高齢群で高値を示した(図④)⁶⁾。さらに年代別の10年間の有病率の推移は、女性では40歳代、70歳代で上昇し、男性では50歳代、60歳代で低下していた。一般には加齢に伴いサルコペニアの有病率は上昇すると考えられているが、本コホートの結果から、加齢のみならず、生活習慣や環境要因がSMIに影響を与えているこ



図④ 年代別サルコペニア有病率
(安藤富士子ら, 2013⁹⁾より引用)

とが示唆される。

またNLS-LSAでは、第7次調査(2010～2012)の65歳以上の高齢男女を対象に、EWGSOP基準を参照して、サルコペニア有病率を算出している。その結果、男性の36.2%、女性の23.3%がサルコペニアに該当した⁸⁾。そしてその割合から、日本人高齢者全体では、850万人程度、筋量サルコペニアが存在すると推定した。

その他、70～85歳の健常日本人サルコペニア有病率は男性では56.7%⁷⁾、女性では33.6%⁹⁾、75～80歳の白人男性で26.7%、80歳以上では52.6%¹⁰⁾、80歳以上の白人女性では43.2%³⁾と、とくに男性の高齢群では高頻度に認められている。

サルコペニアとの関連が報告されている栄養学的指標

高齢者のサルコペニアに関連する栄養学的指標として、タンパク質(とくに分岐鎖アミノ酸)、ビタミンDに関する報告は豊富にあり、抗酸化物質、脂肪酸なども注目されている。ここではとくに重要と考えられているタンパク質、ビタミンDと、低栄養に注目して述べる。

筋力や筋肉、骨格筋量と最も関連が強い栄養素として、タンパク質があげられる。食事摂取により血中のアミノ酸やインスリンが増加し、骨格筋のタンパク質合成(同化作用)が促進し、分解(異化作用)が抑制される¹¹⁾。同化作用よりも異化作用が強いと筋肉は萎縮する。

タンパク質摂取量が少ないほど、除脂肪体重の減少が大きいことが示されており¹²⁾、とくに高齢者では、食後に誘導される骨格筋タンパク質の同化作用が成人にくらべて低く、同化抵抗性が存在する可能性が示唆されている¹³⁾。ただし高齢者でもタンパク質摂取量を増やすことで、タンパク質の同化作用は十分に惹起されるため、腎疾患などの特別な病態を有しない限り、十分量のタンパク質摂取が推奨される。『日本人の食事摂取基準(2015年版)』では、70歳以上の男性で推定平均必要量が50g/日、推奨量は60g/日、女性で推定平均必要量が40g/日、推奨量は50g/日とされているが、サルコペニア予防の観点からは、毎食良質なタンパク質を25~30g程度摂取することや、1.0~1.25/kg体重/日以上を摂取することが有用である可能性について付記されている¹⁴⁾。

タンパク質を構成するアミノ酸のなかでも、必須アミノ酸であるロイシン、イソロイシン、バリンを含む分岐鎖アミノ酸が、骨格筋タンパク質合成に大きな影響を与えると考えられている。先述のNLS-LSAでは、1997~2010年にかけて実施した計6回の調査(40歳以上、男性1,783人、女性1,825人、のべ14,010件のDXA法による四肢筋量)から、サルコペニア発症リスクに対する栄養摂取の影響を評価した。その結果、総エネルギー摂取量、タンパク質、分岐鎖アミノ酸(ロイシン、イソロイシン、バリン)、アルギニン摂取量が発症リスクを抑制しており、たとえばロイシン摂取量が1g/日増加するごとに、10年間のサルコペニア発症リスクが8%低下、イソロイシン1g/日増加では13%低下、バリン1g/日増加では12%

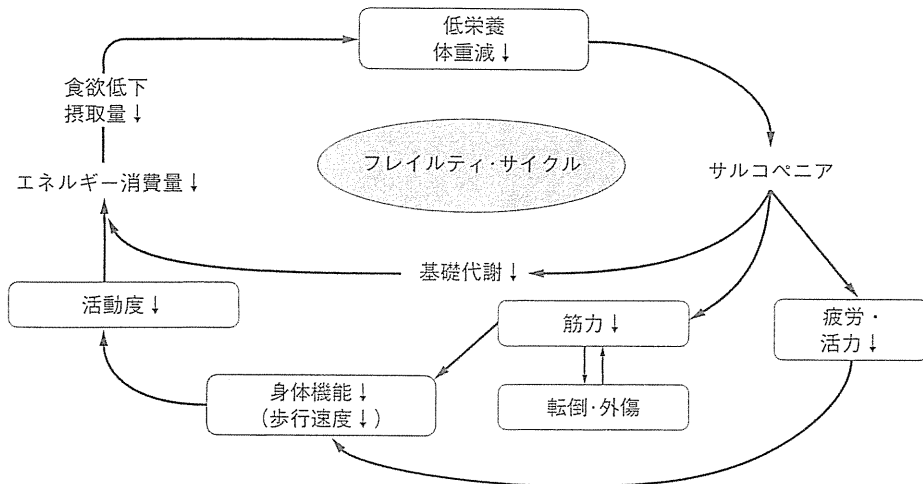
低下することを報告した¹⁵⁾。また65歳以上では、これらに加え、ビタミンD摂取量もサルコペニア発症リスクを抑制していた。

タンパク質、とくに分岐鎖アミノ酸摂取とレジスタンス運動を組み合わせた介入研究は国内外ですでに多数実施されており、さまざまな成果があるものの、メタアナリシスでは高齢者のみならず若年者においてもタンパク質摂取は筋肉量と筋力の増大に寄与すること¹⁶⁾¹⁷⁾、そして運動療法との組合せでその効果がより顕著となること¹⁸⁾が示されている。

ビタミンDは食物摂取に加え、紫外線下で皮下組織において産生され、骨代謝に重要な栄養素として知られているが、昨今、サルコペニア予防にも有用と考えられている。とくにビタミンDの経口摂取あるいは皮下産生量を反映する血中25-ヒドロキシビタミンD濃度が低いことが、身体機能や筋力を低下させ、骨折・転倒リスクを高めるとの知見が多数報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。また、ビタミンDは筋細胞におけるカルシウム吸収を促進し、筋収縮活動に重要と考えられている²⁰⁾。しかし介入試験では、ビタミンD欠乏者においてはビタミンDサプリメントが身体機能や筋力を向上させるものの、筋力が低下していない者においては良好な成績が得られていない²¹⁾²²⁾。

この他、ビタミンCやカロテノイド、ポリフェノール等の抗酸化作用を有する栄養素が活性酸素の産生を抑制し神経細胞の損傷や細胞死を抑制することで、運動機能を維持させる可能性²⁰⁾や、ビタミンB₆、B₁₂、葉酸欠乏に伴うホモシステイン濃度の上昇²³⁾がADL障害と関連する可能性などが報告されているが、サルコペニアの予防効果を裏付ける十分なエビデンスはない。

低栄養とは、摂取する栄養素が生体内で使用する量より少なく、生体維持に支障をきたすことを指す²⁴⁾。一般に、加齢に伴い咀嚼力が落ち、唾液分泌が減少して、消化管ぜん動運動や基礎代謝量、身体活動量が低下し、摂食量が低下する。摂食量の低下はエネルギー摂取量の不足だけでなく、タンパク質やビタミンなどの微量栄養素の摂取不足をきたす。これらの栄養素不足はサルコペニアのリスク要因になるばかりでなく(図5)、体力の低下、感染症リスクの上昇などを介し、生命予後悪化の原因にもなる。低栄養は摂食量の少ない「やせ」型の高齢者に生



図⑤ 低栄養はサルコペニアの一要因

(Xue QL, et al, J Gerontol A Biol Sci Med Sci 63 : 984-990, 2008より改変引用)

じやすいが、必要以上にエネルギー(カロリー)を摂取している肥満者でも生体の機能維持に必要な栄養素が不足している「低栄養」が混在している可能性がある。

サルコペニア予防における栄養学的アプローチの重要性

骨格筋は身体において最も大きな組織であり、細胞レベルでは常に合成と分解がおこなわれている。加齢に伴う筋量および筋力の低下がサルコペニアであるため、その予防には、筋量の原料となるタンパク質等の栄養補給と、筋力の源となるエネルギーの適切な摂取が不可欠である。すなわち、毎日の食生活のなかで、骨格筋を維持・増加し得る栄養素等を満たす量の食品を摂取する必要がある。残念ながら、十分なエビデンスが揃っていないため、サルコペニア予防に適切な栄養素等の摂取量は明らかでない。しかし、高齢期には加齢に伴い咀嚼力が落ち、唾液分泌が減少し、基礎代謝量、身体活動量が低下し、摂取量が低下しやすく、低栄養をきたしやすいため、低栄養を回避することが重要である。

食事は誰もが生涯を通して営みきわめて基本的な生活習慣であり、日常の食生活を見直し、日々適切な食生活を送ることが、サルコペニア予防の第一歩といえる。適切な栄養摂取があつてこそ、身体活動に伴う筋量および筋力の増加作用が促進するため、サルコペニア予防における栄養学的アプローチは重要な要素といえる。

おわりに～日常診療からのサルコペニア予防～

サルコペニアは高齢期に高頻度に発生する。加齢に伴う筋量や筋力の低下は避けられないものであっても、その低下開始を遅延させ、あるいは軽度に抑制することが、サルコペニア、ひいては介護予防において重要である。

筋量や筋力の低下は緩慢に進行し、いったん重度のサルコペニアに陥ると、正常まで回復させることは困難である。したがって、高齢者を診療する機会の多い地域医療従事者が、サルコペニア予備軍、あるいはサルコペニアが疑われる患者に対し、より早期の段階で、適切な栄養改善、筋力低下予防を促すことが、サルコペニアの予防にきわめて大きな役割を果たす。

なぜなら、①地域医療にかかる高齢者にはサルコペニアを有する者あるいは予備軍が少なからずいると見込まれること、②サルコペニアは軽度であるほど改善しやすく、日常診療は早期発見が可能な貴重な機会であること、③豊富な栄養と身体活動量の増加等、医学的介入を必要としない生活習慣の改善で筋量および筋力の低下の十分な抑制効果が期待できること、④かかりつけ医であれば、個人の健康状態あるいは居住環境も含め、長期的な視点から本人に合った適切な助言がおこなえること等の理由があげられる。さらに、⑤サルコペニアは介護予防においてきわめて重要な病態であるにもかかわらず、一般の認知度はまだ低く、まずは地域医療からサルコペニア予

防をはかることが社会全体の介護予防に繋がると考えられるためである。

サルコペニア予防において、食生活をはじめとするきわめて基本的な生活習慣の果たす役割は非常に大きい。日常診療において個々の高齢者の健康状態を踏まえ、適切な栄養改善、筋力低下予防を促すことができれば、高齢者個人のみならず、高齢者を支える社会全体の公衆衛生向上に果たす意義はきわめて大きいであろう。



文 献

- 1) Rosenberg I : Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. Proceedings of a conference. Albuquerque, New Mexico, October 19-21, 1988. *Am J Clin Nutr* **50** (5 Suppl) : 1121-235, 1989
- 2) 厚生労働科学研究補助金(長寿科学総合研究事業)高齢者における加齢性筋肉減弱現象(サルコペニア)に関する予防対策確立のための包括的研究研究班. 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—高齢者のサルコペニアに関する欧州ワーキンググループの報告—の監訳. *日老医誌* **49** : 788-805, 2012
- 3) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM *et al* : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age ageing* **39** : 412-423, 2010
- 4) Fielding RA, Vellas B, Evans WJ *et al* : Sarcopenia : an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition : prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* **12** : 249-256, 2011
- 5) Chen LK, Liu LK, Woo J *et al* : Sarcopenia in Asia : consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* **15** : 95-101, 2014
- 6) 安藤富士子, 大塚礼, 幸篤武ほか : 地域在住中高年者のサルコペニア有病率とその10年間の推移. *日本未病システム学会雑誌* **19** : 1-6, 2013
- 7) Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M *et al* : A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women : reference values and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Appl Physiol* **110** : 57-65, 2010
- 8) 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** : 649-654, 2014
- 9) Shimokata H, Ando F, Niino N : A new comprehensive study on aging--the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* **10** (1 Suppl) : S1-9, 2000
- 10) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D *et al* : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* **147** : 755-763, 1998
- 11) Bolster DR, Jefferson LS, Kimball SR : Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acid- and exercise-induced signalling. *Proc Nutr Soc* **63** : 351-356, 2004
- 12) 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* **87** : 150-155, 2008
- 13) Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB *et al* : The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* **85** : 4481-4490, 2000
- 14) 日本人の食事摂取基準(2015年版)策定検討会報告書, 2014 ; Available from : <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000042626.pdf>.
- 15) 下方浩史, 安藤富士子 : 疫学研究からのサルコペニアとそのリスク—特に栄養との関連. *日老医誌* **49** : 721-725, 2012
- 16) 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* **14** : 10-17, 2013
- 17) 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* **96** : 1454-1464, 2012
- 18) Fulster S, von Haehling S : A prospective study of the associations between 25-hydroxyvitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* **74** : 138, 2011 ; author reply 9
- 19) Visser M, Deeg DJ, Lips P : Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* **88** : 5766-5772, 2003
- 20) Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM *et al* : The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women : a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of

- Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas* **79** : 122-132, 2014
- 21) Mason C, Xiao L, Imayama I *et al* : Influence of diet, exercise, and serum vitamin d on sarcopenia in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* **45** : 607-614, 2013
- 22) Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD *et al* : Effect of vitamin D supplementation on muscle strength : a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* **22** : 859-871, 2011
- 23) Mithal A, Bonjour JP, Boonen S *et al* : Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in older adults. *Osteoporos Int* **24** : 1555-1566, 2013
- 24) 葛谷雅文: 栄養. 日本老年医学会誌 **50** : 46-48, 2013

老化と老年疾患

— 研究・臨床の最前線

企画 秋下雅弘 (東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座)

- 概論・総論：主要課題のオーバービュー
- 老化の分子機構
- 老化研究と老年疾患の接点
- 高齢者コホート研究の最新成果
- フレイル/サルコペニア/ロコモティブシンドローム
- 認知症
- 高齢者の慢性疾患管理
- 予防医療の最先端
- 高齢者の医療介護体制とイノベーション

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)

National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging(NILS-LSA)



下方浩史(写真) 安藤富士子

Hiroshi SHIMOKATA¹ and Fujiko ANDO²

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科¹, 愛知淑徳大学健康医療科学部²

◎長期縦断疫学研究は一定の集団を長期にわたって縦断的に追跡し、加齢による身体機能や精神活動の変化についての詳細なデータを集積することを目的としている。縦断疫学研究は老化に関連する健康問題や正常な老化による変化を明らかにするだけでなく、認知症や骨粗鬆症などの老年病の実態、発症のリスクファクター、予防と早期診断の方法を見出すために重要である。著者らは「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)」を1997年から行ってきた。無作為抽出された40~79歳の地域在住男女約2,300人を対象に2年ごとに追跡し、老化に関しての詳細な質問票、診察、生理機能検査、身体計測、運動機能、栄養調査、心理調査を実施した。これらのデータを縦断的に解析し、遺伝子多型、身体的および心理的要因、生活習慣および環境要因などが老化や老年病にどのような影響を与えているかの解明をめざしている。本稿では、NILS-LSAの概要と最近の研究の成果について紹介する。



縦断研究, NILS-LSA, 老化, 老年病, 予防, 健康長寿

高齢社会の数多くの問題に対処していくために、その基礎資料として老化による身体機能や精神活動の変化についての詳細なデータの集積をしていくことはきわめて重要である。これにより正常な老化による変化を観察すること、老化に関連する健康問題の検討が可能となる。老化に関する観察研究は、さらに認知症や骨粗鬆症などの老年病の発症のリスクファクターの検討、予防と早期診断、健康を守り長寿を全うするための生活指針を探る健康医学的研究、寿命を規定する要因の検討など、数多くの研究につながっていく。

著者らは国立長寿医療研究センターにおいて15年間にわたって、老化に関する長期縦断疫学研究を実施してきた。本稿では、加齢研究の方法論としての縦断的研究を紹介し、その意義と必要性について述べるとともに、最近の研究成果についても紹介する。

老化に関する縦断的研究

加齢による変化を疫学的に検討する方法には、大きく分けて横断的方法と縦断的方法の2つがある。縦断的研究は同一の個人を継続して観察し、加齢による実際の心身の変化、加齢に関連する要因、老化、寿命などをとらえようとするものである¹⁻³⁾。一方、さまざまな年齢を含む集団を設定し、検査を一度に実施して、1歳ごとの、あるいは5歳、10歳ごとの年齢群で検査値がどのように異なるのかを検討し、その差を加齢変化とする方法が横断的研究である。

一度の調査で終了してしまう横断的研究に比べて、経時的な追跡を行う縦断的研究は結論が出るまでに一般に数年から10年以上もの期間を要する。短期間の現地調査が中心の“フィールド型”の調査とは異なり、研究施設で年間を通して検査を行う“施設型”の縦断的研究には、調査を行うための専用の施設が必要である。また加齢について

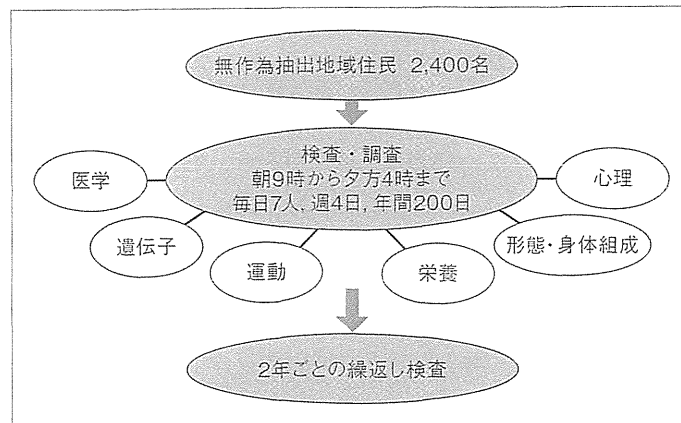


図 1 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) の概要

無作為抽出された地域住民を対象に医学、遺伝子、運動、栄養、形態・身体組成、心理の各分野の調査を2年ごとに繰り返し実施してきた。

の学際的な調査を行うため医師、臨床検査技師、放射線技師、看護師、管理栄養士、心理学、運動生理学などさまざまな職種のスタッフも必要である。このように、縦断的研究には長い研究期間と多くの専門家の協力、そして多額の研究費を要するために実現が難しい。したがって、施設において詳細な検査・調査を実施し縦断的の追跡を行っている縦断的研究は、その重要性にもかかわらず数少ない²⁾。

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

わが国では、平成7年(1995)に国を代表する老化・老年病の研究機関として国立長寿医療研究センター(NILS)が設立された。翌年、センターの疫学研究部に長期縦断疫学研究室が設置され、平成9年(1997)の11月に「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)」が開始された⁴⁻⁷⁾。対象者は観察開始時年齢が40~79歳の男女である。1日の検査人数は7名で、年間を通して毎日、詳細な老化に関連する検査を行ってきた(図1)。平成12年(2000)4月に2,267名の基礎集団が完成し、以後は2年ごとに検査を繰り返し実施し、平成24年(2012)7月に第7次調査を終了した。

NILS-LSAでは、現在は認知症をおもなエンドポイントとした追跡調査を行っている。対象者は

国立長寿医療研究センター周辺の地域住民であり、地方自治体の協力を得て、地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出を行った。抽出によって選定された対象者を説明会に招いて検査の目的や方法などを十分に説明し、インフォームドコンセントを得たうえで検査を実施してきた。80歳未満のドロップアウトについてはあらたに無作為抽出を行い、同じ年齢・性別のあらたな参加者を補充した。また追跡期間中、毎年40歳の無作為抽出男女を20~30名ずつ加えることにより、どの時点でも若い世代との比較ができるようにして、定常状態として約2,400人のダイナミックコホートをめざしてきた(図2)。

検査および調査はほとんどすべて施設内に設けた専用の検査センターで行った。朝9時から夕方4時までの間に分刻みでスケジュールを組み、頭部MRI検査や心臓および頸動脈超音波断層検査、骨密度測定、腹部CT検査などの最新の機器を利用した医学検査のみならず、詳細な生活調査、栄養調査、運動機能調査、心理検査など広汎で学際的な、しかも精度の高い調査・検査を実施している(図3)。

終了した第1次から第7次調査までの調査結果をモノグラフとしてインターネット上で公開している(<http://www.ncgg.go.jp/department/ep/index-j.html>)。NILS-LSAのデータを用いた解析によって、医学、心理、運動、栄養、身体組成な

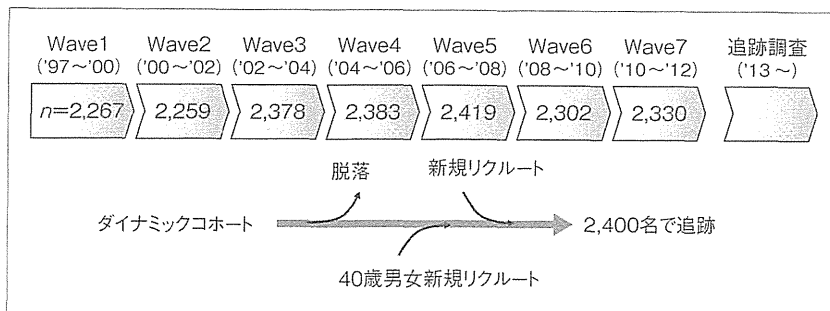


図 2 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) の参加者調査は 1997 年に開始し、2012 年に第 7 次調査を終了した。2013 年からは追跡調査を実施している。

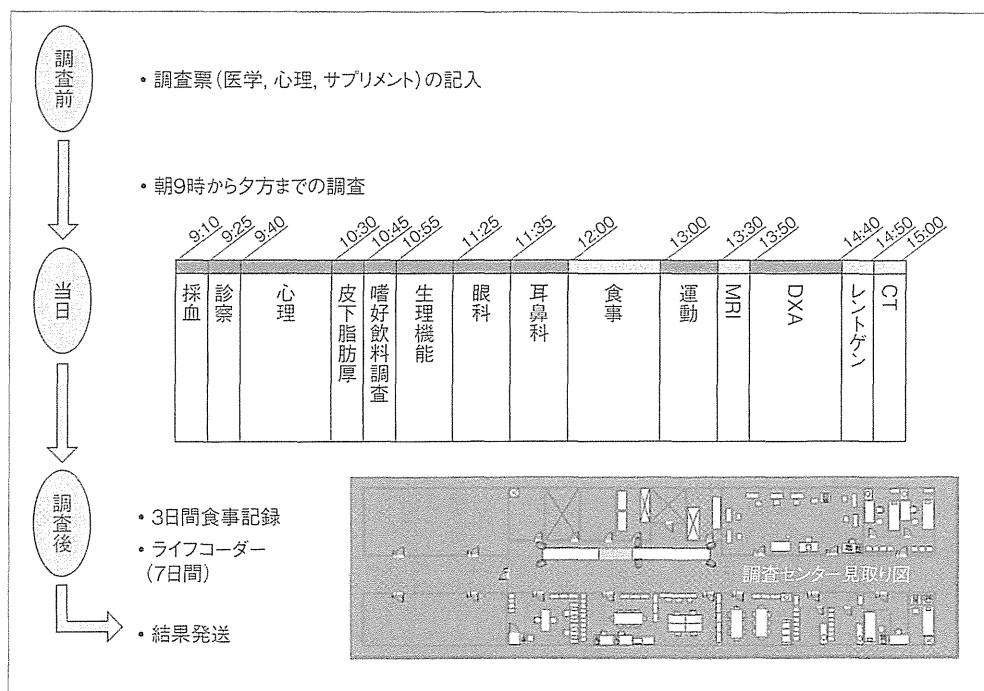


図 3 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) の調査の流れ

どの分野で成果をあげており、医学調査開始以来、現在までに専門学術雑誌への発表や学会発表など 1,000 件を超える成果発表を行っている。以下に NILS-LSA の最近の成果の一部をまとめる。

分子疫学研究

老化に関連する疾患は慢性的に経過し、日常生活活動に障害を与え、治療が難しいものが多い。老化や老年病には多くの遺伝子が関与し、また多くの環境要因によって影響を受ける。老化や老年

病の素因を明らかにするためには、分子疫学的手法を用いて多数の集団での遺伝子多型や環境要因の影響の検討を行っていく必要がある⁸⁾。

NILS-LSA では、ほとんどすべての調査参加者から DNA 試料を得ており、これらの試料を用いて現在までに 224 種類の老化・老年病関連遺伝子多型についてタイピングを行い、骨粗鬆症、認知機能障害、脳梗塞、高血圧症、肥満、高脂血症、肝障害などに関連する遺伝子多型を明らかにした⁹⁾。さらに 2013 年度からは全ゲノムのエクソー

ム解析を進め、NLS-LSA 参加者 2,948 人について 244,770 のエクソーム多型のタイピングを終了している。最近では聴力関連の遺伝子解析を進めており、加齢性難聴、突発性難聴関連遺伝子について数多くの論文を発表してきた¹⁰⁻¹⁷⁾。とくに加齢性難聴については、炎症性メディエーター関連遺伝子多型についてまとめている^{18,19)}。また、ロンドン大学を中心とした国際共同研究で、MTHFR 遺伝子多型、ホモシステイン、脳卒中の関係が食事の葉酸で修飾されることを示し、『Lancet』誌に発表した²⁰⁾。

老年医学分野

NLS-LSA は学際的な研究であり、医学関係の研究も、内科・老年科だけでなく眼科、耳鼻咽喉科、整形外科、泌尿器科、歯科の各分野でそれぞれの専門家が解析を行ってきた。泌尿器科関連の研究では、日本人における 40 歳以上の下部尿路症状有病率は男性で 25.2%、女性で 11.8% と他国とほぼ同様の頻度であり、下部尿路症状は加齢とともに頻度が高くなっていることを示した²¹⁾。また、女性においてメタボリックシンドロームが下部尿路症状のリスクになっていることを明らかにした²²⁾。

整形外科領域では、骨密度や骨の大きさの加齢変化は性別、骨の部位によって大きく異なることを明らかにし、この違いが骨強度と骨密度との間の解離を引き起こしている可能性を示した²³⁾。また、大腿四頭筋筋力の指標である膝伸展筋力が大きいことは、その後の大腿骨頸部および腰椎での骨粗鬆症の予防因子であり、筋力が骨の健康維持に重要であることを明らかにした²⁴⁾。ロコモティブシンドローム(ロコモ)とは日本整形外科学会が 2007 年から提唱している概念で、“運動器の障害”により“要介護になる”リスクの高い状態になることをいう。このロコモの簡易スクリーニングのために整形外科学会によって作成されたロコチェックの項目が、高齢者の身体機能全体の評価に有用であることを示した²⁵⁾。

聴力に関する研究では、NLS-LSA のデータを用いて全国高齢難聴者数推計と 10 年後の年齢別難聴発症率の推計を行い、65 歳以上の推定難聴者

数は 1,600 万人にのぼることを明らかにした。また、10 年間の難聴発症率は 60~64 歳群で 32.5%、70~74 歳群で 62.5% と年齢上昇とともに高くなっていたが、いぜんとして聴力を良好に維持できている高齢者も存在していた²⁶⁾。65 歳以上の高齢者の 10.7% に耳垢を認め、耳垢により聴力が低下するばかりでなく、認知機能の低下もきたしていることがわかった²⁷⁾。

運動生理学分野

加齢に伴う筋肉の減少はサルコペニアといわれ、高齢者の要支援・要介護の要因となっている。NLS-LSA では、調査の当初から骨格筋量の測定用のゴールデンスタンダードとなっている二重放射線吸収装置(DXA)による筋力評価を参加者全員に実施してきた。延べ 15,000 回以上にわたる検査結果から骨格筋量の加齢変化を解析したところ、男性では加齢による筋量減少が明らかであったが、女性ではあまり減少はみられないという結果であった²⁸⁾。女性では筋力は加齢とともに大きく低下しており、筋組織への脂肪浸潤のため筋容積は減らないが筋の質が低下する可能性が示された。サルコペニアの有病率は 10 年間で女性の 40 代と 70 代で有意に増加しており、ダイエットや運動不足など生活習慣の変化が影響していると推測された²⁹⁾。男性において血清中の遊離テストステロンが低値であるとサルコペニアのリスクになること³⁰⁾、同様に女性においても遊離テストステロンがサルコペニアのリスクになることが NLS-LSA の縦断データから明らかになっている³¹⁾。

NLS-LSA では、骨格筋量の評価のため大腿中部における CT スキャン撮影も行ってきた。大腿中部における筋量の低下はおもに大腿四頭筋の萎縮によるものであり、年齢による低下率は男性では女性の 1.5 倍であった³²⁾。CT 画像を用いて筋組織における脂肪浸潤の程度を定量する試みも進めている。

運動と脳との関連についても検討を行っている。1 日歩数と 6 年後の脳萎縮との関連を調べたところ、1 日約 6,000 歩の歩行によって、とくに前頭葉の脳萎縮が予防できる可能性が示された³³⁾。また、認知機能維持には 1.6~2.9 METs の軽度な

運動でも十分であることも10年間の追跡で示されている³⁴⁾。

栄養分野

食事調査は日々の食物摂取を正確に記録し、そのデータをすべて食品コードに割り振り、摂取量を決定するという膨大な作業が必要となる。このため大規模な集団で正確な食事調査を行い、栄養摂取量を推定することはきわめて難しい。NILS-LSAでは調査開始当初から秤量法による3日間の食事調査を継続して行ってきた。3日間に摂取したすべての食品を秤量し、調査票に記入するとともにすべての食事の前後に写真撮影を行っている³⁵⁾。これにより摂取した食品や量について正確な情報を得ることが可能となる。このように精度の高い食事調査を、2,000名以上の対象者に継続して15年間にわたって行ってきた例は、世界的にも他にはほとんどないと思われる。

栄養素についても縦断的な検討を行った。食塩摂取量の縦断的な変化の解析では、摂取量はまだまだ高いとはいえ、男性では40代から70代まで、女性では70代のみではあるが、食塩の摂取量が減少していることがわかった³⁶⁾。多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、アラキドン酸は、生体でさまざまな作用をもつことが知られている。EPA、DHAの血中濃度は年齢が高いほど高値であり、アラキドン酸の血中濃度は逆に低値となるが、これらの多価不飽和脂肪酸の組成の年齢による相違は、食事の脂肪酸の組成と無関係であることを示した³⁷⁾。多価不飽和脂肪酸の血清濃度について13年間にわたる縦断的な変化を調べたところ、アラキドン酸は40代から70代まで男女ともに有意に増加していたが、EPA、DHAは比較的若い世代でのみ上昇がみられた³⁸⁾。

多価不飽和脂肪酸と認知機能との関連について検討したところ、10年間の縦断的な解析で血中のDHA濃度を中等度以上に保つことで認知機能が低下を予防できる可能性を示した³⁹⁾。食事の短鎖脂肪酸、中鎖脂肪酸は免疫系、中枢神経系、代謝系などを介して認知機能の影響を与えている可能性がある。NILS-LSAでは10年間の追跡で、

短鎖脂肪酸、中鎖脂肪酸の摂取が認知機能低下のリスクを軽減する可能性を示すことができた⁴⁰⁾。

ヨウ素、セレン、クロム、モリブデン、ビオチンの各栄養素の日本人における摂取量についてはこれまで明らかでなかった。これらの栄養素の性別・年代別の摂取量をNILS-LSA開始当時の平成9年(1997)から蓄積されている食事調査のデータを用いて明らかにした⁴¹⁾。

アミノ酸の各成分が、サルコペニアなどの老年病や抑うつなどと関連することが知られている。しかし食事から摂取されるアミノ酸量を推し量るに足る成分表がなく、地域住民におけるアミノ酸摂取量が明らかになっていないため、これまでアミノ酸摂取量と疾病との関連についての疫学的検討ができなかった。そこでNILS-LSAでは、蛋白質摂取量の94.5%をアミノ酸摂取量で説明することが可能な食品アミノ酸成分表を独自に作成し、これを用いて地域在住中高年者のアミノ酸の性年代別摂取量を明らかにした⁴²⁾。作成したアミノ酸成分表はホームページ上に公開している(<http://www.ncgg.go.jp/department/ep/nilslsa.html>)。

NILS-LSAでは、過去1年間に使用したサプリメントを参加者にもってきていただき、栄養士の面接で聞き取りを行い、サプリメント摂取量について調査を行っている。年間のサプリメントの摂取割合は男性55%、女性61%と高いことが明らかになっている⁴³⁾。とくにビタミン類やミネラル類の摂取量については、食事調査だけでは正確な評価はできない。NILS-LSAではサプリメント調査の重要性を報告するとともに、サプリメント摂取の要因を明らかにした⁴³⁾。調査で作成したサプリメントのデータベースはアミノ酸成分表と同じホームページ上で公開している。

心理学分野

心理学の分野では、さまざまな心理社会的要因と知能との関係を検討してきた。最近では性格と知能との関連に注目し、心理調査で判定した開放性の性格がウェクスラー成人知能検査の知識得点の維持に役立つことを示した⁴⁴⁾。高齢者にとって、開放性の高さは一般的な事実に対する知識量を高く維持するために役立っている可能性がある

る。同様に抑うつと知能との関連も解析し、高齢者の抑うつはその後の知識量、論理的思考力、情報処理能力の低下を引き起こすことを明らかにした⁴⁵⁾。

教育歴が長いと知能は高くなる傾向がある。NILS-LSAでも高学歴の参加者では知識量、論理的思考力、情報処理能力、視覚的長期記憶の知能のどの側面も低学歴の参加者よりも高得点であった。しかし知能の変化と教育歴との関連をみたところ、知識量、論理的思考力、視覚的長期記憶についてはその縦断的变化は教育歴に無関係であり、情報処理能力については教育歴が長い参加者で低下率が大きかった。すなわち教育歴が長くても高齢期における情報処理能力の低下を予防することができない可能性がある⁴⁶⁾。

NILS-LSAでは、中高年者に適用可能な死に対する態度尺度(ATDS-A)の開発と、その信頼性・妥当性の検討も行っている⁴⁷⁾。また、対人関係や幸福感についても解析を行ってきた。高齢男性では対人関係が良好な群および有配偶者群で幸福感が高かったが、高齢女性では配偶者がいることがかならずしも幸福感にはつながっていなかった。男性では対人関係と配偶者の有無の有意な交互作用が部分的に示され、良好な対人関係がある場合には婚姻状況にかかわらず幸福感が高いのに対して、対人関係が良好ではない場合に配偶者がいない群では幸福感が低いことが示された⁴⁸⁾。

おわりに

大規模で詳細な老化の縦断的調査を行う疫学研究が、高齢化への対策が急がれる日本の社会で果たす役割はきわめて大きい。15年にわたって続けられてきたNILS-LSAは健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究である。今後も追跡調査を続けるとともに、集積された膨大なデータを用いて研究を進め、国内そして世界へ広く情報を発信し、高齢者の健康増進へ大きく貢献できるものと確信している。

文献

1) 下方浩史：新老年学，改訂第3版(大内尉義，秋山弘子編)。東京大学出版会，2010，pp.333-346。

2) 下方浩史，安藤富士子：健康支援，**1**：11-19，1990。
 3) 下方浩史，安藤富士子：日本老年医学会雑誌，**45**：563-572，2008。
 4) 下方浩史：*Geriatr. Med.*，**36**：21-26，1998。
 5) Shimokata, H. et al.：*J. Epidemiol.*，**10**：S1-S9，2000。
 6) 下方浩史，安藤富士子：日本老年医学会雑誌，**40**：569-572，2003。
 7) 下方浩史，安藤富士子：日本未病システム学会雑誌，**19**：29-35，2013。
 8) 下方浩史・他：*Mol. Med.*，**39**：576-581，2002。
 9) 下方浩史，安藤富士子：*Clin. Calcium*，**18**：155-161，2008。
 10) Hiramatsu, M. et al.：*J. Neurogenet.*，**26**：387-396，2012。
 11) Terabe, Y. et al.：*J. Am. Geriatr. Soc.*，**60**：251-255，2012。
 12) Nishio, N. et al.：*Gene*，**499**：226-230，2012。
 13) Teranishi, M. et al.：*DNA Cell Biol.*，**31**：1555-1562，2012。
 14) Nishio, N. et al.：*Life Sci.*，**92**：541-546，2013。
 15) Huang, Y. et al.：*J. Neurogenet.*，**27**：5-10，2013。
 16) Teranishi, M. et al.：*Free Radic. Res.*，**47**：498-506，2013。
 17) Uchida, Y. et al.：*Laryngoscope*，**123**：E59-E65，2013。
 18) 杉浦彩子・他：日本耳科学会誌，**21**：13-22，2011。
 19) Uchida Y. et al.：*Immun. Ageing*，**11**：18，2014。
 20) Holmes, M. V. et al.：*Lancet*，**378**：584-594，2011。
 21) Osuga, Y. et al.：*Geriatr. Gerontol. Int.*，**13**：1010-1017，2013。
 22) 大菅陽子・他：日本排尿機能学会誌，**23**：300-306，2012。
 23) Matsui, Y. et al.：*J. Osteoporos.*，**2012**：1-6，2012。
 24) Matsui, Y. et al.：*J. Bone Miner. Metab.*，**32**：550-555，2014。
 25) Matsui, Y. et al.：*Health*，**5**(12 A)：97-102，2013。
 26) 内田育恵・他：日本老年医学会雑誌，**49**：222-227，2012。
 27) 杉浦彩子・他：日本老年医学会雑誌，**49**：325-329，2012。
 28) Shimokata, H. et al.：*Geriatr. Gerontol. Int.*，**14**(Suppl. 1)：85-92，2014。
 29) 安藤富士子・他：日本未病システム学会雑誌，**19**：1-6，2013。
 30) Yuki, A. et al.：*Sci. Rep.*，**3**：1818，2013。
 31) Yuki, A. et al.：*Geriatr. Gerontol. Int.*(in press)
 32) Kasai, T. et al.：*Geriatr. Gerontol. Int.*(in press)
 33) Yuki, A. et al.：*Med. Sci. Sports Exerc.*，**44**：2362-2368，2012。
 34) Lee, S. C. et al.：*J. Am. Geriatr. Soc.*，**61**：452-453，2013。
 35) Imai, T. et al.：*J. Epidemiol.*，**10**：S70-S76，2000。
 36) Otsuka, R. et al.：*J. Am. Diet. Assoc.*，**111**：844-850，2011。
 37) Otsuka, R. et al.：*Lipids*，**48**：719-727，2013。
 38) Otsuka, R. et al.：*Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*，**94**：35-42，2015。
 39) Otsuka, R. et al.：*Eur. J. Clin. Nutr.*，**68**：503-509，2014。
 40) 大塚 礼・他：日本栄養・食糧学会誌。(印刷中)
 41) 加藤友紀・他：日本栄養・食糧学会誌，**65**：21-28，2012。
 42) 加藤友紀・他：栄養学雑誌，**71**：299-310，2013。

- 43) Imai, T. et al. : *J. Epidemiol.*, **16** : 249-260, 2006.
44) 西田裕紀子・他 : 発達心理学研究, **23** : 276-286, 2012.
45) 西田裕紀子・他 : 老年社会科学, **34** : 370-381, 2012.
46) Nishita, Y. et al. : *Jpn. Psycho. Res.*, **55** : 378-389, 2013.
47) 丹下智香子・他 : 日本老年医学会雑誌, **50** : 83-89, 2013.
48) 丹下智香子・他 : 日本未病システム学会雑誌, **19** : 88-92, 2013.

* * *

コラム 透析患者におけるロコモティブシンドローム

ロコモティブシンドローム (locomotive syndrome, 運動器症候群) とは、骨、軟骨、筋肉、関節、神経・腱・靭帯などの運動器の障害により、介護や介助が必要な状態、あるいはそうなるリスクが高い状態を意味する用語であり、日本整形外科学会が2007年に提唱した概念である。透析患者におけるロコモティブシンドロームの原因とアウトカムを図に示す。

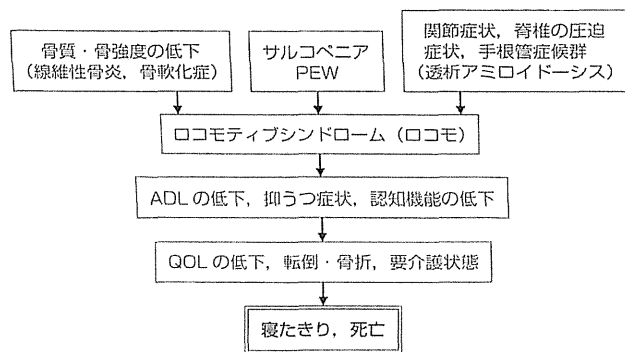


図 透析患者におけるロコモティブシンドロームの原因とアウトカム
PEW: protein-energy wasting

(加藤 明彦 / 浜松医科大学附属病院血液浄化療法部)

特集 ● CKD におけるサルコペニア・フレイル対策

[総論]

Ⅱ サルコペニアの概念、評価とその意義

幸 篤武* 安藤富士子**
下方 浩史*³

要旨

●サルコペニアは筋量の減少に加え、筋力の低下や身体機能の低下を含むものとされ、QOL 低下、死亡のリスクを伴うものとして定義されている。アジア人を対象としたサルコペニアの基準をもとに、一般住民を対象としたコホートデータによると、高齢者男性の9.6%、女性の7.7%がサルコペニアと判定された。日本人高齢者におけるサルコペニアの有病者数推計値は、男性が約132万人、女性が約140万人であった。サルコペニアへの介入においてはさまざまな研究が進められているが、運動と栄養を複合した方式がより効果的である。

Key words サルコペニア、四肢筋量、握力、歩行速度

はじめに

現在の日本は4人に1人が65歳以上の高齢者となっている。今後も高齢化率はさらなる上昇が見込まれており、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。

I. サルコペニアの概念および定義とその変遷

古典的な概念

Rosenberg によって初めて提唱されたサルコペニアの古典的な概念は、骨格筋量の減少のみであった¹⁾。これは、生理現象として認識されてきた加齢に伴う筋量の減少を病気として捉える必要性について言及したものであった。やがてサルコペニアの概念は筋量の減少に加えて筋力の低下を内包することとなるが²⁾、その一方で筋量の減少と比較して筋力や身体機能の低下の

* 高知大学教育学部

** 愛知淑徳大学健康医療科学部

³⁾ 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科

実地臨床に欠かせない最新情報が毎号満載

Vol.30 No.7

2015年5月発行 定価(本体6,000円+税)

臨床消化器内科

増刊号

胃癌の診療

日本メディカルセンター

ホームページアドレス: <http://www.nmckk.jp>

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町1-64 ☎03(3291)3901 FAX03(3291)3904

ほうが日常生活に対して影響が大きいとする指摘もあり、ダイナペニアをはじめとした類似の概念を生み出すなど、サルコペニアに関する概念や定義について混乱をきたすこととなった。

EWGSOP

2010年には、The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) によって、サルコペニアの診断に関する初の国際的なガイドラインが発表された³⁾。EWGSOPはサルコペニアを「筋量と筋力の進行性かつ全身性の減少に特徴づけられる症候群で、身体機能障害、QOL（生活の質）低下、死亡のリスクを伴うもの」と定義した。そしてサルコペニアの診断法について、従来議論のあった筋量減少、筋力低下、身体機能障害を複合して用いた方法を提唱しており、具体的な測定法や基準値などを示した。しかしながら、これらを体格や生活習慣などが大きく異なる日本人に当てはめることは難しく、日本人を対象とした独自の診断基準が必要であった。

AWGS

日本人を含むアジア人を対象とした基準は、2014年にThe Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) によって示された⁴⁾。AWGSによるサルコペニアの診断法はEWGSOPと同じく、筋量減少、筋力低下、身体機能障害を複合して行い、サルコペニアの古典的概念であった筋量減少を確定診断として用いることとした。また、それぞれの測定方法が示されるとともに、基準値について提示がなされた。

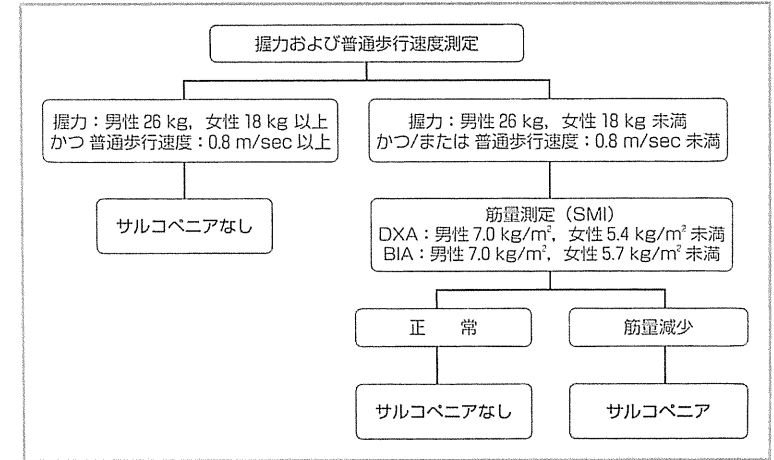


図4 AWGSにおけるサルコペニア判定のアルゴリズム

日本人の場合は65歳以上の高齢者とし、握力ならびに歩行速度の測定にてスクリーニングを行い、筋量の測定で確定診断とする。

〔Chen, L. K., et al. : J. Am. Med. Dir. Assoc. 2014 ; 15 : 95-101⁴⁾より引用改変〕

II. AWGSのサルコペニアの評価法

ポイント ▶ サルコペニアは筋量減少と筋力低下並びに身体機能の低下より診断される。

① 筋量の評価

二重エネルギーX線吸収法 (dual-energy X-ray absorptiometry ; DXA) : 短時間で簡便に筋量の測定が可能であり、その精度も高いことから筋量の評価法として推奨される。一方で、少量の放射線被曝や、高価な機器であることがデメリットとなる。筋量を指標とするサルコペニアの評価は、四肢の筋量 (kg) を身長 (m) の2乗で除した SMI (skeletal muscle index, kg/m²) を用いることが一般的である⁵⁾。AWGSが示す筋量減少のカットオフ値は男性が7.0 kg/m²、女性5.4 kg/m²である (図)⁴⁾。

生体インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis ; BIA) : BIAによる筋量の測定はDXAと比較して安価であることや移動可能であること、放射線被曝がないことなどが利点として挙げられ、筋量のスクリーニングに適した評価法である⁶⁾。その反面、電気的な検査であることから体内水分量の影響を強く受け、日内変動が大きい。また測定機器によって筋量算出のアルゴリズムが異なり、測定機器間のバラツキが大きいことにも注意が必要である。BIAで得られた筋量は、身長で補正したSMIとして評価に用いる。

カットオフ値

AWGSが示すカットオフ値は、男性が7.0 kg/m²、女性が5.7 kg/m²である (図)⁴⁾。

MRI、CT : MRIやCTによる筋量の推定は精度が高く³⁾、筋の断面像より筋組織内の脂肪浸潤の程度が明らかになるなど⁶⁾、筋の質の評価を望むことができる。一方で機器が高価な点や、体内金属の問題、画像処理に関する技術的課題などもあり、一定規模以上の集団を対象とする保健活動などでの実地使用には限界がある。

四肢、体幹部の形態 : 四肢や体幹部の形態から筋量を推定する方法は古くから行われている。測定は巻き尺一つで簡便に行えるが、再現性のある測定には習熟が必要となる。最近では、立位時の下腿最大周囲長とDXAで得られたSMIとの間に正の相関関係があることが報告されている⁷⁾。それによるとAWGSのDXAによるSMI基準値評価のための下腿周囲長の最適カットオフ値は、男性が34.3 cm (感度89%、特異度88%)、女性が32.8 cm (感度78%、特異度72%)としている⁷⁾。

② 筋力の評価

加齢に伴う筋力の低下は下肢において顕著であること、また下肢の筋力低下は歩行や立ち上がり動作などの身体機能の低下と強く関連することから、サルコペニアの評価において下肢筋力の評価は重要である。一方で、大型の

専用測定機が必要となることがデメリットとなり、EWGSOPやAWGSなどにおいても基準は示されていない^{36,4)}。

握力

握力は小型の検査器具で簡便に測定可能であり、新体力テストの測定項目に含まれるなど、一般に広く知られた検査である。握力はADL（日常生活動作）低下と関連するなど³⁸⁾、有害転帰の予測指標となることが示唆されており、サルコペニアの判定においても握力が指標として採用されている^{36,4)}。AWGSによる握力のカットオフ値は男性26 kg、女性18 kgとされている(図)⁴⁾。

握力のカットオフ値

③ 身体機能の評価

歩行速度は筋力低下の影響を強く受け、加齢に伴い低下する。また、歩行速度の低下は転倒の発生と関連するなど、歩行速度の測定はサルコペニアの評価において重要である。歩行速度は、床面が水平であれば病棟の廊下などでも測定可能であり、さまざまな現場で簡便に実施できる。AWGSによる普通歩行速度のカットオフ値は男女ともに0.8 m/secとされている(図)⁴⁾。

普通歩行速度のカットオフ値

EWGSOPでは身体機能の評価法としてほかにTimed up & go (TUG)テストやShort physical performance battery (SPPB)などがあるが³⁹⁾、AWGSでは基準として用いられていない⁴⁾。

④ サルコペニアの判定

図にAWGSの提示するサルコペニア判定のアルゴリズムを示す⁴⁾。それによると高齢者を対象とし、握力および普通歩行速度の測定を行う。続いて、握力または普通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測定を行い、筋量が基準値以上であれば「サルコペニアなし」、基準値未満であれば「サルコペニア」として判定する。

判定のアルゴリズム

III. サルコペニアの有病率と有病者数推計

- ポイント ▶ サルコペニアの有病率は男性が9.6%、女性が7.7%であった。
▶ 日本人高齢者におけるサルコペニアの有病者数推計値は男性が約132万人、女性が約140万人であった。

われわれはAWGSによる診断アルゴリズムに基づき、無作為抽出された一般住民を対象としたコホート研究「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の第7次調査(2010~2012年)のデータを用い、高齢者におけるサルコペニアの有病率について報告している⁴⁾。サルコペニアの有病率は男性が9.6%、女性が7.7%であった(表)。年齢階級別の比較(表)では、男性において年代の上昇とサルコペニアの有病率と

有病率

表 NILS-LSAにおけるサルコペニアの有病率

	65歳以上	65~74歳	75~84歳	85歳以上	p trend
男性	9.6%	2.3%	15.3%	47.8%	<0.0001
女性	7.7%	5.0%	11.7%	6.1%	0.0837

「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次調査に参加した65歳以上の男性479名、女性470名を対象に、筋量、筋力、身体機能についてAWGS (Asian Working Group for Sarcopenia)の基準値を当てはめてデータ解析を行った。男性で年代上昇とサルコペニア有病率との間に関連を認め、傾向性p値はCochran-Mantel-Haenszel testによる。

[文献9]より引用]

の間に関連を認め、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関連を認めなかった。またわれわれはこれらの数値をもとに、サルコペニアの有病者数についても推計を行っている⁴⁾。日本人高齢者におけるサルコペニアの有病者数推計値は男性が約132万人、女性が約140万人であった。また筋量減少、筋力低下、身体機能低下の重複状況では、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⁴⁰⁾。

有病者数推計値

原因

IV. サルコペニアへの介入

- ポイント ▶ サルコペニアの高齢者に対する介入法として、運動と栄養の複合介入が有効である。

① 運動による介入

筋量や筋力の増強においてレジスタンス運動は不可欠とされ、レジスタンス運動による介入は高齢者においても有効である。一般的には、80%-1RM (repetition maximum)を超えるような高強度負荷において筋量や筋力の改善効果は高く、低強度負荷になるほどその効果は低くなる¹⁰⁾。一方で高強度負荷を用いた介入は、サルコペニアを発症するような予備体力が低下した高齢者では、危険が伴う場合もある。高齢者(65~78歳)50名を対象に48週間、週3回での異なる運動強度負荷(高強度群:80~85%-1RM、中等度強度群:60~65%-1RM、低強度群:45~50%-1RM)による上下肢のレジスタンス運動の筋力増強運動効果の違いを検証した報告では、低強度群、中等度強度群においても体幹・下肢筋力の有意な改善が認められており¹²⁾、介入によって低強度群および中等度強度群では下肢の最大筋力はそれぞれ49%、73%増加するなど¹²⁾、低強度や中等度強度負荷のレジスタンス運動でも一定の改善効果は期待できると考えられる。同様に、自転車エルゴメーターを

レジスタンス運動

運動強度負荷

用いた漸増負荷による有酸素運動（予備心拍数 60～80 %，20～45 分，3～4 回/week）が下肢の筋量や筋パワーの増加と関連することが報告されるなど¹³⁾，サルコペニアへの介入として高強度負荷のレジスタンス運動が必須ではない可能性がある。

㊦ 栄養による介入

サルコペニアに対する栄養介入として，たんぱく質，アミノ酸，ビタミン D， ω -3 脂肪酸，茶カテキンなどを用いたものがある。

必要摂取量

総たんぱく質や分岐鎖アミノ酸の摂取量が多いほど筋量減少のリスクは有意に低下する¹⁴⁾。生体内における筋蛋白合成を促進するうえで，必須アミノ酸は少なくとも 1 食当たり 10～15 g，たんぱく質では 25～30 g 程度を摂取する必要がある^{15),16)}。一方で，国民健康栄養調査におけるたんぱく質の摂取量の年次推移をみると，60 歳以上では 1995 年以降減少が続くなど，たんぱく質の摂取不足の高齢者数が増加している可能性が高い。

サルコペニアの高齢者を対象とした 3 カ月間のランダム化比較試験 (RCT) では，一般に販売されている高たんぱく質食品を補給したが，筋量，筋力ともに改善効果は低いとされている¹⁷⁾。アミノ酸サプリメントを用いた研究では，筋量，筋力，身体機能の改善効果は必ずしも一致しておらず^{18),19)}，たんぱく質摂取を中心とした単一の介入は難しいと思われる。

㊧ 運動と栄養の複合介入

サルコペニアの高齢者では不活動以外に，低栄養状態にあることが多く，低栄養を解消することで運動の効果を下支えする必要がある。

運動 + 栄養

サルコペニアとみなされる日本人の後期高齢者女性 155 名を対象に，RCT により運動群（週 2 回，1 回 60 分の低～中等強度負荷レジスタンス運動），栄養群（1 日 6 g のアミノ酸補充），運動 + 栄養群，対照群に分け，介入を 3 カ月間実施した研究では，いずれの群も介入により筋量や筋力は有意な増加を認めたと，筋量減少と筋力の低下または身体機能の低下からなるサルコペニアの改善においては，運動に加えてアミノ酸補充を行った運動 + 栄養群でもっとも効果が高かったことが報告されている²⁰⁾。海外においても同様の傾向が報告されており，サルコペニアの高齢者に対する介入法として運動療法と栄養療法の複合が有効であるといえる。

おわりに

サルコペニアは，身体機能を低下させ，転倒や寝たきりの一因となる。また寝たきりに至らずとも，ADL や QOL を悪化させるなど，サルコペニアは健康長寿の実現に対する大きな障害となる。ことに超高齢社会にある日本に

においてその対策は急務であることから，今後サルコペニアに関する研究がいつそう進むことを期待したい。

文 献

- Rosenberg, I. H. : Summary comment. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989 ; 50 : 1231-1233
- Rosenberg, I. H. : Sarcopenia : origins and clinical relevance. *J. Nutr.* 1997 ; 127 : 990S-991S
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., et al. : European Working Group on Sarcopenia in Older People : Sarcopenia ; European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010 ; 39 : 412-423
- Chen, L. K., Liu, L. K., Woo, J., et al. : Sarcopenia in Asia : consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014 ; 15 : 95-101
- Baumgartner, R. N., Koehler, K. M., Gallagher, D., et al. : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am. J. Epidemiol.* 1998 ; 147 : 755-763
- Lang, T., Cauley, J. A., Tylavsky, F., et al. : Computed tomographic measurements of thigh muscle cross-sectional area and attenuation coefficient predict hip fracture : The Health, Aging, and Body Composition Study. *J. Bone Miner. Res.* 2010 ; 25 : 513-519
- Kawakami, R., Murakami, H., Sanada, K., et al. : Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. *Geriatr. Gerontol. Int.* (in press)
- Al Snih, S., Markides, K. S., Ottenbacher, K. J., et al. : Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin. Exp. Res.* 2004 ; 16 : 481-486
- 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. *Clin. Calcium* 2014 ; 24 : 1441-1448
- 幸 篤武, 安藤富士子, 下方浩史 : サルコペニアの疫学 II. *最新医学* 2015 ; 70 : 37-43
- Borst, S. E. : Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing* 2004 ; 33 : 548-555
- Fatouros, I. G., Tournis, S., Leontini, D., et al. : Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 ; 90 : 5970-5977
- Harber, M. P., Konopka, A. R., Douglass, M. D., et al. : Aerobic exercise training improves whole muscle and single myofiber size and function in older women. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009 ; 297 : R1452-R1459
- 下方浩史, 安藤富士子 : 日常生活機能と骨格筋量, 筋力との関連. *日老医誌* 2012 ; 49 : 195-198
- Katsanos, C. S., 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 : 1065-1073
- Paddon-Jones, D., Sheffield-Moore, M., Zhang, X. J., et al. : Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004 ; 286 : E321-E328
- Alemán-Mateo, H., Macias, 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 : 225-234
- Scognamiglio, R., Piccolotto, R., Negut, C., et al. : Oral amino acids in elderly subjects : effect on myocardial function and walking capacity. *Gerontology* 2005 ; 51 : 302-308
- Borsheim, E., Bui, Q. U., Tissier, S., et al. : Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clin. Nutr.* 2008 ; 27 : 189-195