

フレイル・サルコペニア・ロコモを知る・診る・治す

## 3. サルコペニアの診断・病態・治療

Sarcopenia: diagnosis, etiology, and intervention

葛谷 雅文

### 要約

加齢に伴い骨格筋が萎縮し、筋力低下または身体機能の低下を伴うときにサルコペニアと診断される。超高齢社会で、できる限り地域で自立した生活を継続することが重要視されているが、このサルコペニアを予防することが、フレイル予防にもつながり、介護予防にもつながる。その意味で、地域全体で高齢者のサルコペニアに留意し、その予防を心がけることが健康寿命の延伸につながり重要である。

**Key words** サルコペニア, 高齢者, 骨格筋, 筋力, 筋肉量

(日老医誌 2015; 52: 343-349)

### はじめに

1989年にRosenberg IHが加齢に伴い骨格筋量の減少が起こることの重要性を主張し、「サルコペニア」と言う造語を提唱して以来<sup>1)</sup>、先進国の高齢化が進行する背景もあり、サルコペニアは大変注目される病態となった。一般的に70歳までに20歳代に比較すると骨格筋面積は25~30%、筋力は30~40%減少し、50歳以降毎年1~2%程度筋肉量は減少すると一般に言われている<sup>2)</sup>。サルコペニアの存在は、高齢者では「ふらつき」、「転倒」、さらには「フレイル」に密接に関連し、その先には要介護状態が待ち受けている<sup>2)</sup>。従ってサルコペニアの原因を究明し、それに沿った介入法を開発、導入することは介護予防の観点からも超高齢社会に突入した我が国においては、医療・介護政策上の観点からも極めて重要である。

2010年のThe European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)の報告以来、サルコペニアは加齢以外の要因のない原発性、廃用、炎症、低栄養などの明らかな要因がある二次性サルコペニア

に分類された(表1)が<sup>3)</sup>、ここでは一次性サルコペニアにフォーカスして話を進めたいと思う。

### 診断

今まで多くの診断基準が提唱されてきたが、European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)による定義が世界的にもよく使用されている(表2)<sup>3)</sup>。骨格筋量の低下を必須とし、それ以外に筋力低下または身体能力の低下がある場合にサルコペニアと診断する。骨格筋量は四肢の筋肉量を合計(ALM)し、これを身長<sup>2</sup>で除した値(kg/m<sup>2</sup>)を骨格筋量指数(Skeletal Muscle Mass Index, SMI)とし、40歳までの若年者の平均値-2SDをカットオフにする場合が多い。筋肉量の測定には種々の測定法があるが、一般的には二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)や生体インピーダンス解析(BIA)法を使用する。またこれらの装置が用意できない場合は、SMI推定式が種々報告されている。

筋力の測定は膝伸展筋力測定なども研究レベルでは

表1 EWGSOP の Sarcopenia の要因分類

原発性 Primary sarcopenia 年齢が関与した sarcopenia	年齢以外明らかな原因なし
二次性 Secondary sarcopenia 活動量に関連した sarcopenia	ベッド上安静, 不活発な生活習慣 体調不良, 無重力状態
疾病が関与する sarcopenia	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
栄養に関連する sarcopenia	摂食不良, 吸収不良, 食思不振

文献3) より

表2 さまざまなサルコペニア診断

四肢骨格筋量 (ALM)	身体機能	筋力
European Working Group on Sarcopenia Older Persons (EWGSOP) <sup>3)</sup>		
ALM/身長 (m) <sup>2</sup> Men : ≤7.23 kg/m <sup>2</sup> Women : ≤5.67 kg/m <sup>2</sup>	歩行速度 <0.8 m/s	or 握力 Men : <30 kg Women : <20 kg
Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) <sup>4)</sup>		
ALM/身長 (m) <sup>2</sup> Men : ≤7.0 kg/m <sup>2</sup> Women : ≤5.4 kg/m <sup>2</sup>	歩行速度 <0.8 m/s	or 握力 Men : <26 kg Women : <18 kg
International Working Group <sup>5)</sup>		
ALM/身長 (m) <sup>2</sup> Men : ≤7.23 kg/m <sup>2</sup> Women : ≤5.67 kg/m <sup>2</sup>	and 歩行速度 <1.0 m/s	
ESPEN, Special Interest Groups (SIG) <sup>6)</sup>		
ALM/身長 (m) <sup>2</sup> cutoff 値 地域ごと	and 歩行速度 <0.8 m/s	
Foundation of NIH Sarcopenia Project <sup>7)</sup>		
Weakness and low lean mass ALM/BMI Men : <0.789 Women : <0.512	and	握力 Men : <26 kg Women : <16 kg
Slowness with weakness and low lean mass		
ALM/BMI Men : <0.789 Women : <0.512	and 歩行速度 ≤0.8 m/s	and 握力 Men : <26 kg Women : <16 kg

使用されるが, 一般的には簡便な握力で評価できる。さらに身体能力に関しては簡易身体能力バッテリー, 通常歩行速度, Timed get-up-and-go テストなど種々の方法が使用できるが, 通常歩行速度が一般には使用

しやすい。骨格筋指数, 握力, 通常歩行速度のカットオフ基準は当然体格の異なる人種により異なることが想定される。日本ならびにアジアからも Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS)<sup>4)</sup>として独自の基

表3 サルコペニアの要因候補

身体活動度の低下
栄養（タンパク質）不足
筋たんぱく質同化抵抗性
骨格筋幹細胞（衛星細胞）の減少・活性化不全
運動単位の減少
神経・筋接合不全
酸化ストレス
炎症（TNF- $\alpha$ , IL-6 $\uparrow$ ）
ホルモン（GH, IGF-1, DHEA） $\downarrow$
インスリン抵抗性
ミトコンドリア機能低下
apoptosis
ビタミンD $\downarrow$ , 副甲状腺ホルモン $\uparrow$
筋肉血流 $\downarrow$
未知の液性因子

TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor- $\alpha$ , IL-6 : interleukin-6  
 GH : growth hormone  
 DHEAS : dehydroepiandrosterone sulfate  
 IGF-1, insulin-like growth factor-1

準値を報告している（表2）<sup>4)</sup>。

その他、ESPEN Special Interest Group（ESPEN, SIG）<sup>5)</sup>やInternational Working Group on Sarcopenia（IWGS）<sup>6)</sup>の定義が報告されているが、両者とも筋肉量と身体能力を評価項目に入れている（表2）。一方、最近筋肉量自体が必ずしも身体機能、筋力とは関連が少なく、または無いとの報告もあり、dynapeniaという言葉も使用されるようになってきた。上記の筋肉量のカットオフ値の多くは若年者の2SD未満と設定しているが、そのカットオフ値が筋肉量や身体機能との関連で求められた値ではなく、その明確な根拠はない。Foundation for the National Institutes of Health（FNIH）Sarcopenia Projectは既存のコホートデータを使用して、臨床的に重要と思われる筋力低下の定義、筋力低下と関連する筋肉量の閾値、これらの筋力低下、筋肉量低下が前向きで移動能力低下に関連しているかどうか、を明らかにすることを目的としている<sup>7)</sup>。彼らは独自のカットオフ値を提案している。実際にこの基準を用いると、それ以外の基準を用いたサルコペニア有症率と比較するとかなり少なくなることが予測される。このように測定項目の問題のみならず、閾値の問題は未解決の部分が存在するし、また上記のように人種による体格相違の問題があり、画一的な統一した

診断は難しい。

## 病態

### 1. 多因子のかかわり

一次性サルコペニアの病態は表3のような複数の要因が提案され、おそらく多因子により複合的な要因が重なり合って誘発されるものと思われる。加齢に伴う骨格筋量の減少は筋線維自体の減少ならびに一つ一つの筋線維の萎縮よりなる。骨格筋線維はI型（遅筋線維）ならびにII型（速筋線維）で構成されるが、加齢により比較的早くからII型線維の減少が観察されるが、最終的には両線維ともに減少する。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。シナプスは神経細胞間あるいは筋線維間に形成される。シグナル伝達などの神経活動に関わる接合部位とその構造であるが、加齢により神経筋シナプスの形態変化が起これ、機能低下を伴うことが報告されており、その結果骨格筋の機能低下、筋萎縮を誘導する可能性がある。

筋衛星細胞（サテライト細胞）は筋線維の形質膜と基底膜の間に存在し、通常は休止状態で存在するが、刺激により活性化し、増殖、分化し、既存の筋細胞に融合するし、筋再生に重要な役割を果たす。加齢とともにその筋衛星細胞の機能低下が起これ、筋線維の再生能の低下が根本的に存在し、筋線維が減少することが想定される。

それ以外に、ホルモン、炎症、骨格筋への血流障害、インスリン抵抗性など多くの要因が考えられている。

### 2. 液性因子の関与

老化した筋衛星細胞ではNotch ligand（Delta）の発現が低下しており、これは筋衛星細胞の増殖能の低下に関与している可能性がある。さらに、老化した筋衛星細胞ではWntシグナリングの亢進も起これ、それは筋衛星細胞をfibrogenicな細胞への分化を促進させていることが報告されている。老年マウスと若年マウスとのパラビオーシス（2匹のマウスを結合し、

2匹間で循環血液を共有させる実験手法)により, Conboyらは老齢マウスの筋衛星細胞におけるNotchシグナリングの抑制が改善すること<sup>8)</sup>, BrackらはWntシグナリングの亢進が抑制されると報告した<sup>9)</sup>. すなわち, 若い血液中に存在する液性成分が高齢マウスの衛星細胞の若返りを誘導することが明らかにされた(図1). 血液中の液性因子が何か? ということが大きな問題であったが, 2014年にWagersのグループは若年マウス血液中に存在する老化マウスの衛星細胞の機能改善を行う物質としてGrowth differentiation factor 11 (GDF11)を同定し, その効果を報告した<sup>10)</sup>. しかし, このGDF11は骨格筋形成を阻害する因子であるmyostatinと相同性が高いタンパクで, myostatinと同じ受容体, アクチビンII受容体に認識されることがわかっており, その報告に関して疑問を持ってい

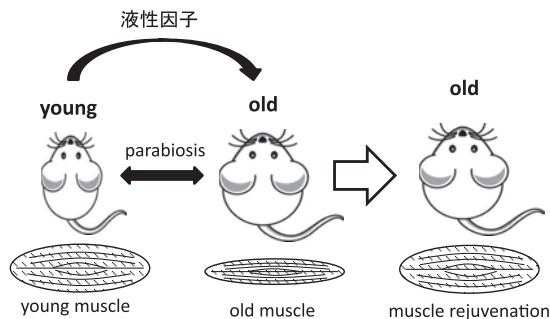


図1 液性因子による筋肉の若返り

る研究者が多く存在した. 2015年になり, Wagersらの報告を完全に覆す, むしろGDF11は老化の促進物質であるという真逆の報告がされ<sup>11)</sup>, 今のところその液性因子の実体が何かは不明である.

### 3. 栄養の問題, 特にたんぱく質, アミノ酸

筋線維の萎縮または肥大はそのたんぱく質量に依存している. 実際筋肉のdry weightの88%がたんぱく質で構成されている. すなわち, 筋肉たんぱく質の合成が増加し, 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(図2). 筋肉細胞で筋たんぱく質同化の刺激は1) アミノ酸(ロイシンなどの分枝鎖アミノ酸), 2) 運動刺激, 3) インスリン/insulin-like growth factor 1刺激, の3要素が知られる(図3). 全て筋細胞内でmammalian target of rapamycin (mTOR)のリン酸化を誘導し, 70-kDa ribosomal protein S6 kinase (p70S6K)やeukaryotic initiation factor 4E binding protein-1 (4E-BP1)の活性化を介してたんぱく同化作用を示す.

食事より摂取されたたんぱく質は腸管で消化分解されアミノ酸として腸管から吸収される. アミノ酸の中でも不可欠アミノ酸, 特に分枝鎖アミノ酸(特にロイシン)は筋肉たんぱく質の器質となるのみならず, 筋肉細胞に直接働き, たんぱく質合成(同化)を誘導することが明らかにされている. 腸管でのたんぱく質分解, アミノ酸吸収能は加齢の影響をあまり受けにくいこ

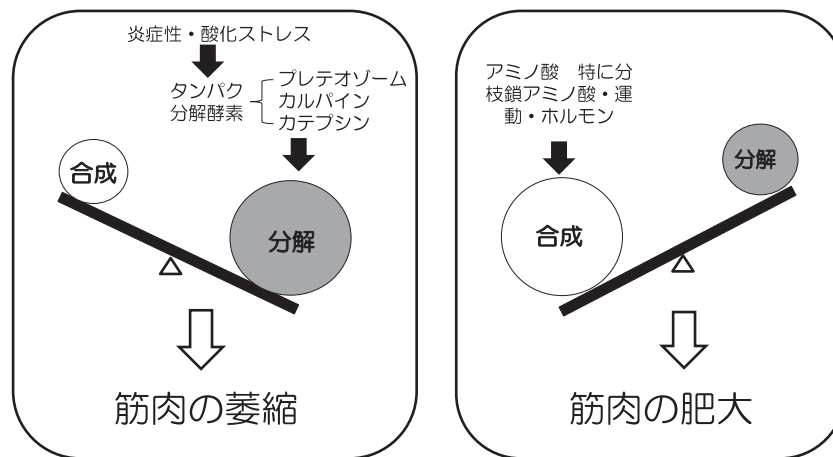


図2 筋肉たんぱく質の合成と分解

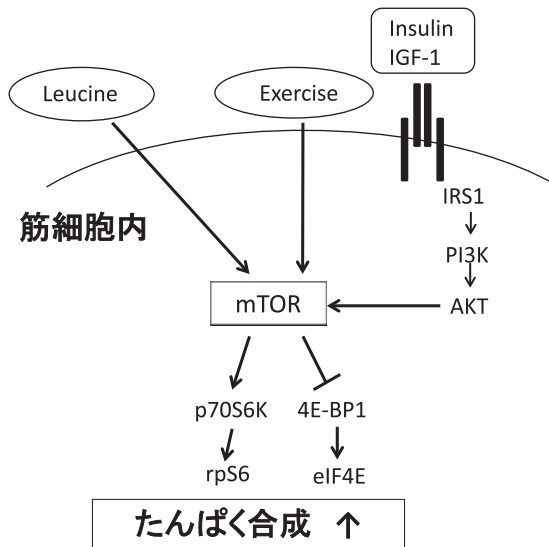


図3 筋肉たんぱく質の合成シグナル

とが知られている。しかし、加齢とともにたんぱく質摂取量が減っており、不十分なアミノ酸血中濃度を達成できないのがサルコペニアの要因の一つである可能性は高い。

#### 4. たんぱく同化抵抗性

加齢とともに筋肉でのたんぱく合成能は低下し、同量のアミノ酸が血中に存在したとしても高齢者の筋肉ではたんぱく同化反応は抑制されている（anabolic resistance：たんぱく同化抵抗性）と言われている。ロイシンなどの mTOR のリン酸化を刺激することができるアミノ酸に対する mTOR 活性化反応が高齢者では低下していることが言われている。一つの可能性は筋細胞周囲の毛細血管の血流低下ならびにアミノ酸の筋細胞内への移送機能が低下しており、細胞内アミノ酸濃度が低下している可能性がある。しかし、細胞内のアミノ酸濃度を上げたとしても、その同化反応は鈍いことより、アミノ酸の移送能力だけの問題ではなさそうである。しかし、十分量なロイシンに対してはたんぱく同化作用は健在で筋肉たんぱく質の合成に傾く。このことは高齢者の骨格筋ではロイシンが低濃度だとそのたんぱく質同化の刺激が弱く、たんぱく合成に働かない可能性がある。しかし、十分量のロイシンが加えられれば若年者と同様にたんぱく合成が増加す

ることを意味する。

### 治療、介入法

今までサルコペニアに対する介入は運動または栄養に関する介入研究が多数報告されている。運動に関しては、特にレジスタンス運動の効果がメタ解析でも明らかにされている<sup>12)</sup>。筋肉量への効果は一定しないが、筋力、身体能力に関しては効果があるとの報告が多い。栄養に関しては栄養単独または運動との併用効果の介入研究があるが、いずれも参加対象者が少なく小規模な介入研究が多い。上記のメタ解析では、たんぱく質の介入および必須アミノ酸、 $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -methylbutyric acid（ロイシンの代謝産物）の筋肉量、筋力、さらには身体機能に対する効果は一定しておらず、十分なエビデンスが存在しているとは言えない、と結論付けている<sup>12)</sup>。日本での RCT 研究もいくつか実施されており、運動とアミノ酸投与の併用に効果があると報告されている。

その他、ビタミン D、多価不飽和脂肪酸などによる介入研究もあるが、なお十分な効果の検証ができていないとは言えない。

著者の COI（Conflict of Interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

### 文献

- 1) Rosenberg IH: Summary comments. Am J Clin Nutr 1989; 50: 1231-1233.
- 2) 葛谷雅文：老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. 日老医誌 2009; 46: 279-285.
- 3) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010; 39: 412-423.
- 4) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al: Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 2014; 15: 95-101.
- 5) Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE,

- Newman AB, 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 2011; 12: 249-256.
- 6) Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al: Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr 2010; 29: 154-159.
  - 7) Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al: The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014; 69: 547-558.
  - 8) Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, Girma ER, Weissman IL, Rando TA: Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. Nature 2005; 433: 760-764.
  - 9) Brack AS, Conboy MJ, Roy S, Lee M, Kuo CJ, Keller C, et al: Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. Science 2007; 317: 807-810.
  - 10) Sinha M, Jang YC, Oh J, Wu EY, Manohar R, Miller C, et al: Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. Science 2014; 344: 649-652.
  - 11) Egerman MA, Cadena SM, Gilbert JA, Meyer A, Nelson HN, Swalley SE, et al: GDF11 Increases with Age and Inhibits Skeletal Muscle Regeneration. Cell Metab 2015; pii: S1550-4131.
  - 12) Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al: Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). Age Ageing 2014; 43: 748-759.

### 理解を深める問題

#### 問題 1

- サルコペニアについて正しいものはどれか、2つ選べ。
- a 四肢骨格筋量の低下があれば診断できる。
  - b 四肢骨格筋量は身長 (m) の2乗で除した値 (骨格筋指数) を指標とする。
  - c 四肢骨格筋量は大腿のCTでの筋肉断面積を測定するのが標準である。
  - d 筋力測定は下肢筋力測定が基本である。
  - e 身体機能は歩行速度などが使用できる。

#### 問題 2

- サルコペニアについて正しいものはどれか、3つ選べ。
- a サルコペニアには原発性と二次性がある。
  - b 廃用による骨格筋萎縮はサルコペニアに入れる。
  - c 悪液質による骨格筋萎縮はサルコペニアではない。
  - d 極度な栄養障害による骨格筋萎縮はサルコペニアではない。
  - e 年齢以外特別な原因の無いものを原発性と呼ぶ。

#### 問題 3

- サルコペニアの要因について正しいものはどれか、2つ選べ。
- a 筋線維の消失が本体である。
  - b 神経筋シナプスは加齢の影響を受けにくく、原因ではない。
  - c 筋衛星細胞の機能低下は要因として重要である。
  - d ホルモンの関与は否定されている。
  - e インスリン抵抗性はその要因のひとつである。

## 問題 4

サルコペニアに関連する事項で正しいものを1つ選べ。

- a 筋細胞内で筋たんぱく質の同化を誘導するものとして運動ならびにインスリンなどホルモンによる刺激の2つが重要である。
  - b アミノ酸は筋たんぱく質の材料としてのみ重要である。
  - c 分子鎖アミノ酸は腸管での吸収が加齢とともに低下する。
  - d たんぱく同化抵抗性とは不十分なアミノ酸により誘導される。
  - e 一般には日本の高齢者のたんぱく質摂取量は成人と比較し低下している。
-