

長寿医療研究開発費 平成25年度 総括研究報告

サルコペニア病態の解明のための筋肉の質の評価に関する研究（25-8）

主任研究者 松井 康素 国立長寿医療研究センター 先端診療部関節科（医長）

研究要旨

サルコペニアは虚弱(Frailty)の主要因であるが、その病態解明は未だ十分でなく、臨床的評価法は確立されていない。現状は、筋肉量の減少は Baumgartner(本邦では真田)の基準で補正四肢筋量の基準値は設定されたが、身体機能低下へ影響するのは、筋力であり、筋量と筋力の解離は、筋肉の質の低下のためと考えられる。しかし、筋肉の質の劣化の臨床的評価はほとんどされていない。そこで、本研究では、下記(A)から(E)の5観点から筋肉の質の評価を計画した。即ち(A)新型握力計にて測定可能な、時間軸を考慮した筋力発揮状態の測定を基にした筋肉の質の評価、(B)筋肉病理像による筋肉の質の評価、(C)筋電図による動作時の筋力の発揮状態の評価、(D)バイオマーカーの探索、(E)CTやMRIを用いた画像による筋肉の質の評価の5つである。本年度は(D)を除いた4項目について研究を行った。その結果、(A)新型握力計では、時間軸を考慮に入れることで、筋力発揮から最大収縮を得るまでの状態変化を詳細に検討した。すなわち、瞬発力に関する詳細な指標を設定することにより、高齢者の筋力発揮状態の微妙な変化を検出できることが示唆され、また、若年者との比較で低下率を検討した結果、筋力よりも時間的な要素に関する項目で特に女性にて多くの項目で左右差を認めた。また、(B)では、進行期変形性膝関節症（膝OA）患者の膝関節近傍に存在する内側広筋での筋組織の著明な萎縮、それに伴う筋肉内の脂肪組織の形成や線維組織の形成、さらに脂肪組織内の血管形成といった変化が明らかになった。そして、(C)では、膝関節伸展筋力測定時の筋電図測定により、若年者と膝OA患者の筋収縮状態を比較した結果、膝OA患者で膝伸展筋力である大腿四頭筋のうちでも、特に内側広筋の衰えが顕著であることが明らかになった。最後に(E)のCTを用いた筋肉量の詳細な加齢変化の大規模疫学調査は世界的にも珍しく、本研究結果より40歳代以降の男女別の大腿部筋肉構成変化を明らかにすることができた。

今後は、これらの評価法の意義をさらに検証しつつ、近い将来の当センターにおける、ロコモ(フレイル)センターの開設(運営)に合わせて臨床応用し、サルコペニア対策に活かすことができるように発展させることを目指している。

主任研究者

松井 康素 国立長寿医療研究センター 先端診療部関節科 (医長)

分担研究者

なし

A. 研究目的

虚弱(Frailty)の主要因であるサルコペニアの病態解明は未だ十分でなく、臨床的評価法は確立されていない。そこで、加齢による筋肉の質の劣化の臨床的評価を下記の (A)から(E)の 5 観点からおこない、サルコペニアの病態解明や、臨床的評価法の確立を目指し、筋肉の質の評価を計画した。即ち(A)新型握力計にて測定可能な、時間軸を考慮した筋力発揮状態の測定を基にした筋肉の質の評価、(B)筋肉病理像による筋肉の質の評価、(C)筋電図による動作時の筋力の発揮状態の評価、(D)バイオマーカーの探索、(E)CT や MRI を用いた画像による筋肉の質の評価の 5 つである。

B. 研究方法

(D)については、本年度はほとんど行われなかったもので、それ以外(A),(B),(C),(E)の 4 つについて、対象ならびに方法を記す。

(A)新型握力計にて測定可能な、時間軸を考慮した筋力発揮状態の測定を基にした筋肉の質の評価。

新型握力計ではランプ点灯後可及的速く強く握る際、測定器から連続的に出力される信号でグラフが表示される。グラフ上の以下の 4 点、(A)ランプ点灯時、(B)握り始める時 (反応開始)、(C)握力が上昇する勾配が緩徐になる点 (変曲点)、(D)最大握力に到達した点を用いて以下 9 項目を計算した。即ち(1)最大握力、(2)反応時間、(3)最大握力到達までの時間、(4)変曲点までの時間、(5)変曲点の握力、(6)反応開始から変曲点までの傾き、(7)変曲点から最大握力到達までの時間、(8)変曲点から最大握力到達までの傾き、(9)変曲点の最大握力に対する割合である(図 1)。これらの 9 項目につき以下の 2 つの検討を行った。

(A)-a 初期解析を当院もの忘れセンター外来女性患者 73 名 (平均年齢 74.9 歳) を対象に、上記 70 歳未満、70 歳代、80 歳代の 3 つの年齢群間で比較を ANOVA を用いて行った。

(A)-b 男性患者 48 名 (平均年齢 73.7 歳) を加え、当院の 30 代職員 30 名 (男性 14 名、女性 16 名) の測定値平均から低下率を求め、男女別に左右の比較を t-検定を用いて検討した。

(B)筋肉病理像による筋肉の質の評価

変形性関節症 12 名、関節リウマチ 1 名、大腿骨内顆骨壊死 1 名、膝蓋骨骨折 1 名 (抜釘時) に対し、膝関節手術時に採取した内側広筋の組織片 (大きさ 5~6mm x 3~4 mm、約 600mg)

の病理学的検討を、凍結組織切片の HE 染色像にて行った。また、等尺性の膝伸展筋力を測定し、膝伸展筋力との関連を調べた。

(C)筋電図による動作時の筋力の発揮状態の評価

(C)-a 若年者 16 名 (平均年齢 27.2 歳)、膝 OA 患者 82 名 (平均 75.3 歳) を対象に、膝関節伸展筋力測定時に同時に筋電図(測定筋：内側広筋、大腿直筋、外側広筋)を測定し、若年者と膝 OA 患者の筋収縮状態を比較した。

(C)-b 変形性股関節症患者女性 2 名を対象に、3 次元動作解析装置(vicon)を用いて通常歩行とポールウォーキング時の歩行動作の解析を実施した。

(E)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) 第 7 次調査参加者で 40~89 歳 (平均年齢 61.3 歳) の 2310 名 (男性 1174 名、女性 1136 名) を対象に、mid-thigh CT による大腿の断面積、周囲長、筋面積、四頭筋面積、脂肪面積を計測し性別・年代別の違いを調べた。膝伸展筋力は最大等尺性筋力を測定した。膝伸展筋力と mid-thigh CT の各計測項目との間の年齢で調整した偏相関係数を男女別に求めた。また筋肉の質の評価として大腿四頭筋単位面積当たりの膝伸展筋力を求め、性別・年代別の違いを調べた。

(倫理面への配慮)

研究参加者または家族に方法、意義を説明して十分な理解と署名による同意を得た場合にのみ行い、試験参加に協力しない場合でもいかなる不利益も被らないことを明白にした。

研究参加者のプライバシーを尊重し、結果については秘密を厳守し、研究の結果から得られるいかなる情報も研究目的以外に使用されることはないことを説明した。

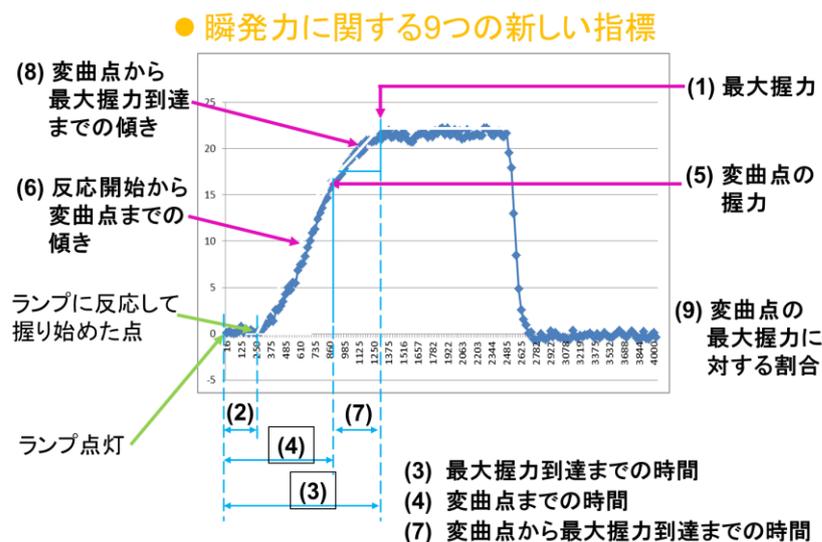


図 1. 瞬発力に関する 9 つの指標

C. 研究結果

(A)-a 上述の(1)~(9)の項目について70歳未満、70歳代、80歳代の3つの年齢群間で比較した結果、有意差を認めた項目は(1)右左とも70歳未満が70、80歳代より有意に大きく(右左各 $p < 0.05$ 、 0.01)、(3)右で70歳未満が80歳代より有意に短く($p < 0.05$)、(5)右左とも70歳未満が、70、80歳代より有意に大きく(全て $p < 0.01$)、(6)右左とも70歳未満が、70、80歳代より有意に大きく(右各 $p < 0.01$ 、左各 $p < 0.05$ 、 0.01)、かつ左は70歳代と80歳代間にも有意差を認め、(7)右で80歳代が70歳未満より有意に長く、(8)右左とも80歳代が70歳未満より有意に小さかった(図2)。

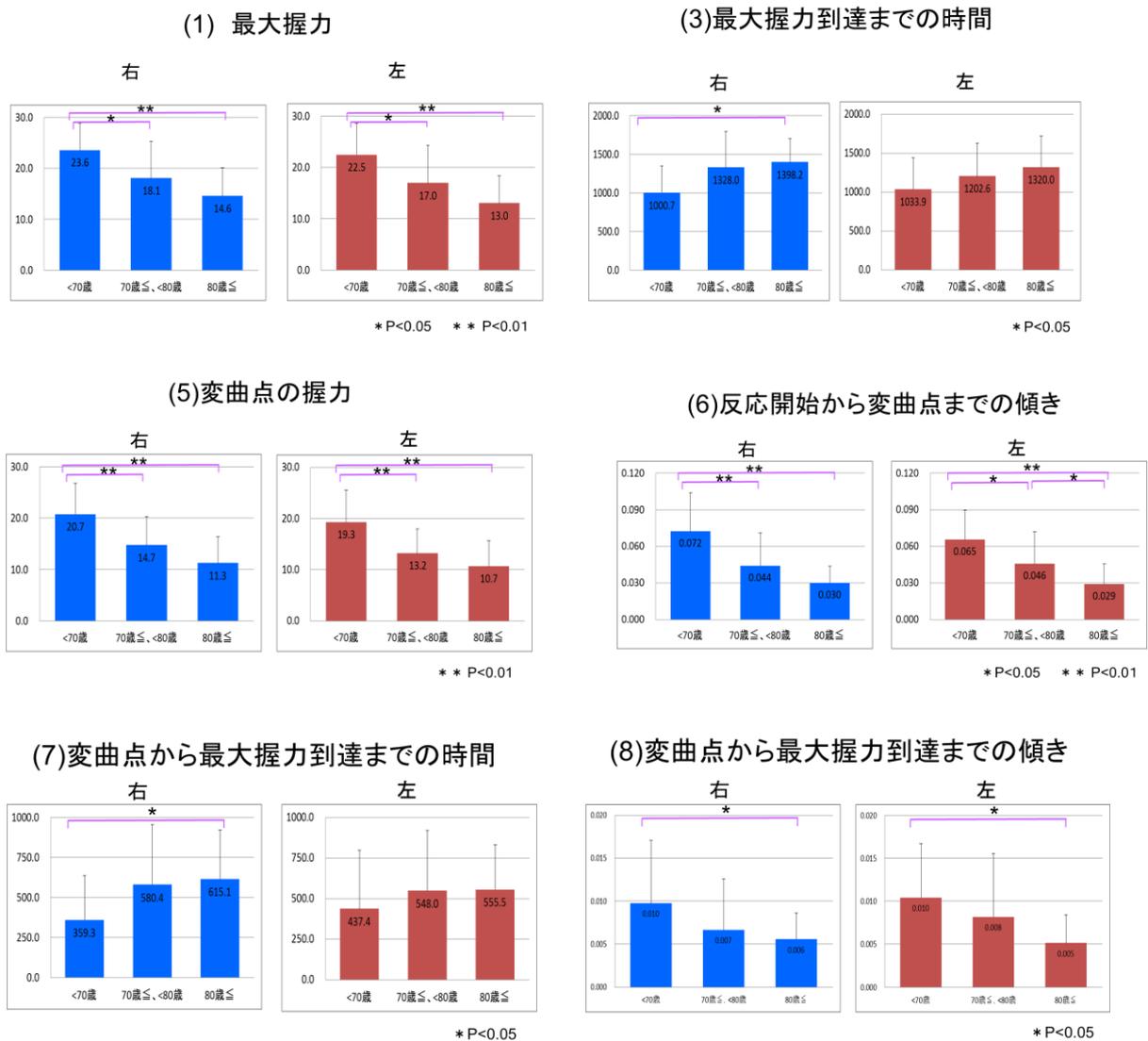


図2. 瞬発力の指標における70歳未満、70歳代、80歳代の3つの年齢群間での比較

(A)-b さらに、上述の(1)~(9)の項目について、測定値平均から低下率を求め、性別、左右別に比較した結果、各項目の平均値は右左の順に、男性では(1)26.3、24.7kg、(2)0.38、0.36秒、(3)1.31、1.23秒、(4)0.74、0.67秒、(5)22.3、20.5kg、(6)0.068、0.068、(7)0.57、0.55秒、(8)0.01、0.01、(9)84.2、82.5%であり、女性では(1)18.1、16.9kg、(2)0.41、0.37秒、(3)1.27、1.20秒、(4)0.73、0.68秒、(5)14.9、13.8kg、(6)0.046、0.044、(7)0.54、0.52秒、(8)0.007、0.008、(9)81.7、81.2%であった。低下率については、男女の比較では、右は(3)と(8)に、左は(7)と(9)に有意差を認めた。左右の比較においては、男性では(3)と(7)に、女性では(3)、(4)、(5)、(7)、(8)、(9)に有意差を認めた(図3、4)。

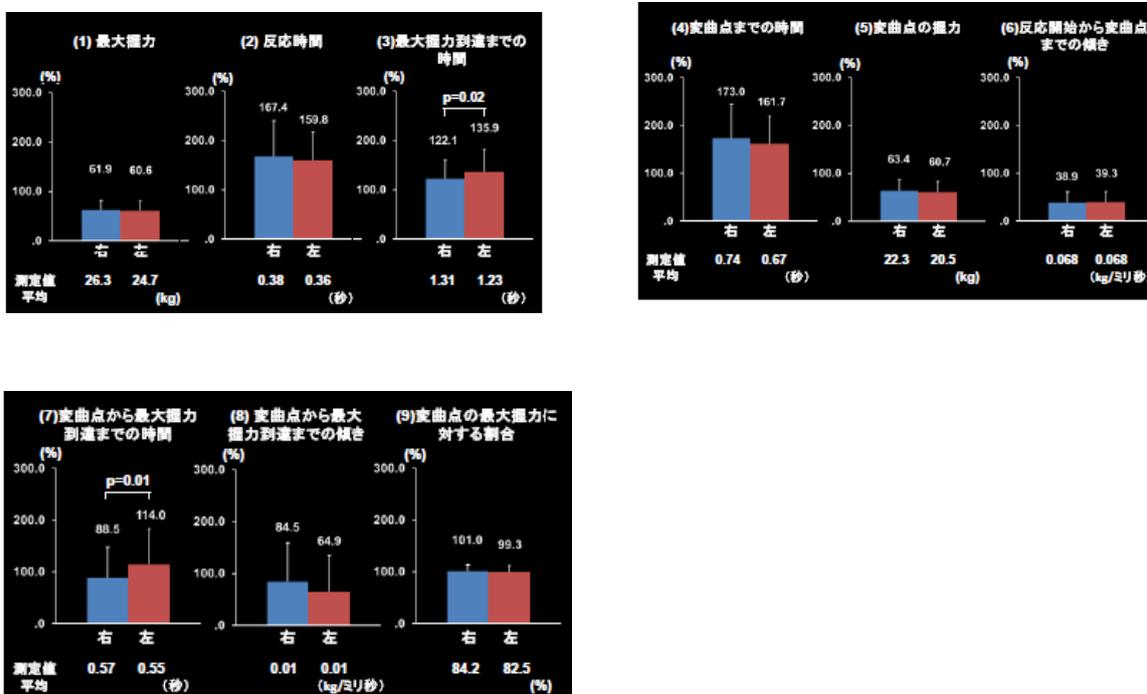


図3. 瞬発力に関する指標の左右の比較 (男性)

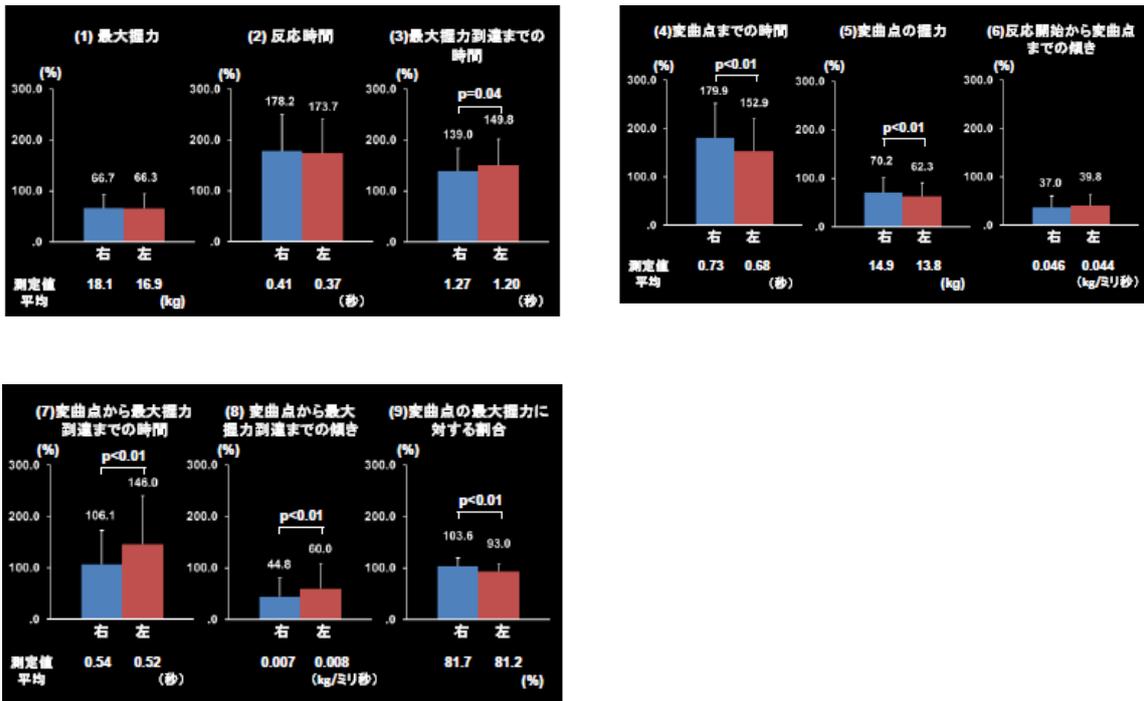


図 4. 瞬発力に関する指標の左右の比較 (女性)

これらから、開発中の新型握力計を用いた瞬発力に関する詳細な指標で、高齢者の筋力発揮状態の微妙な変化を検出できることが示唆され、また、若年者との比較で低下率を検討した結果、筋力よりも時間的な要素に関する項目で特に女性にて多くの項目で左右差を認めた。

(B) 膝関節手術時に採取した内側広筋の病理学的検討の結果、変形性関節症、関節リウマチ、大腿骨内顆骨壊死症例においては、筋肉組織の19~47%が脂肪組織で占められており（それに対して膝蓋骨骨折例では6.5%のみ）、また、筋線維の喪失量は膝伸展筋力(健患側比)と相関関係があることがわかった。さらに脂肪組織内には径の大きい血管が存在することも明らかとなった。今回の病理組織学的検討により、進行期膝OA患者の膝関節近傍に存在する内側広筋において、筋組織の著明な萎縮、それに伴う筋肉内の脂肪組織の形成や線維組織の形成、さらに脂肪組織内の血管形成といった変化が起きていることが明らかになった（病理組織像は今後の発表のため掲載を控える）。

(C)-a 膝関節伸展筋力測定時の筋電図測定による、若年者と膝OA患者の筋収縮状態を比較した結果、膝OA患者で膝伸展筋の中央周波数が若年者に比べていずれの筋も減少し、減少の割合は内側広筋>大腿直筋>外側広筋の順で少なく、特に内側広筋が大きく減少していた。また、若年者においては、内側広筋と外側広筋がほぼ同値の周波数中央値を示したのに対し、膝OA患者では内側広筋における周波数中央値は、外側広筋に比して有意に減少していた(図6)。筋力と周波数の関係では、正の相関がみられるものの関係は弱く、有意であったのは外側広筋のみであった。BMIと周波数の関係では、すべての筋において負の

相関があり、特に外側広筋では大きかった(図 7)。膝伸展筋力測定では、膝 OA 患者では内側広筋の方が外側広筋より収縮が小さい傾向であった。

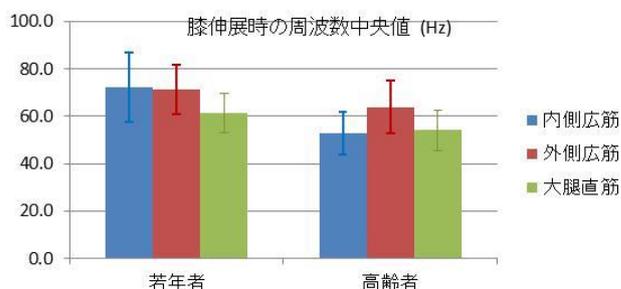


図 6. 膝関節伸展筋力測定時の膝伸展筋の中央周波数

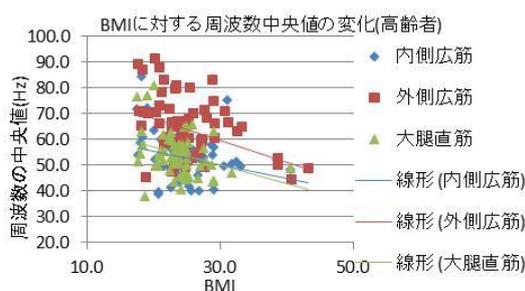


図 7. BMI と周波数の関係

(C)-b さらに 3 次元動作解析装置(vicon)を用いて、歩行解析の予備的試験として、通常歩行とポールウォーキング時の歩行動作の解析を実施した結果、通常歩行において関節角度やモーメントが計測でき、客観的評価(数値化)が可能であると示された。通常歩行とポールウォーキングの比較では、ポールを使用することによって、患側の股関節屈曲伸展モーメント・内外転モーメントが増加、患側の股関節屈曲角度・骨盤回旋角度が増加し、左右のバランスが改善する傾向にあった。

(D) バイオマーカーの探索を行うのに必要な血清保存のためのシステム(バイオバンクとの連携を含む)の構築が進まず、次年度以降の検討課題とした。

(E) 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)第7次調査参加者 mid-thigh CT 画像の検討結果は、大腿断面積、周囲長、筋面積、四頭筋面積、脂肪面積は男女とも年齢と共に小さくなっていった。大腿断面積、周囲長、筋面積、四頭筋面積は男性の方が女性より年齢による縮小傾向が大きく、脂肪面積は女性の方が縮小傾向が大きくなっていった。膝伸展筋力は mid-thigh CT の各計測項目ともに正の相関を認めたが、四頭筋面積が男女とも最もよく相関していた($r=0.535/0.528$)。筋肉の質は 40 代から 70 代ま

では男性の方が女性より良いが、80代では男女で有意差はなかった。年齢に伴い、男女とも大腿断面積は小さくなっていくが男性は筋面積が、女性は脂肪面積が小さくなることで大腿断面積は小さくなる傾向であった（図8、9）。

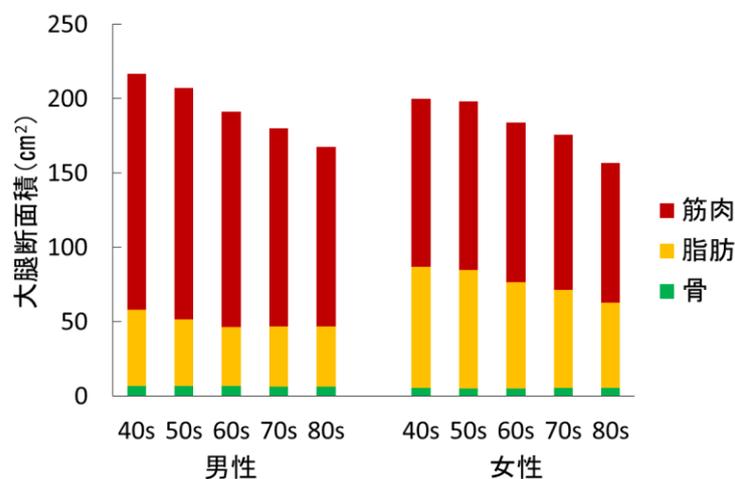


図8. 大腿断面積における筋肉、脂肪、骨の割合

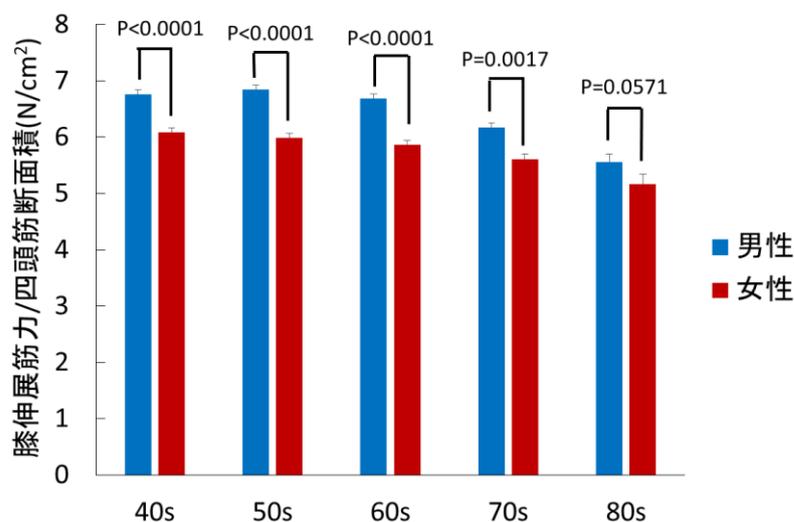


図9. 性別における筋肉の質の比較

D. 考察と結論

本研究はサルコペニア病態を、「筋肉の質」という観点で、また、4つの異なった方法を用いて評価した。各項目ごとに順次考察を加える。

まず、(A)新型握力計では、時間軸を考慮に入れることで、筋力発揮から最大収縮を得るま

での状態変化を詳細に検討した。すなわち、瞬発力に関する詳細な指標を設定することで、高齢者の筋力発揮状態の微妙な変化を検出できることが示唆され、また、若年者との比較で低下率を検討した結果、筋力よりも時間的な要素に関する項目で特に女性にて多くの項目で左右差を認めた。今後、こうした握力の発揮状態の変化と IADL、ADL、認知機能、全身的運動機能、易転倒性などとの関連の検討へ応用し、新型握力計の有用性を検証し、実用的で広く普及するものへ改良・開発に発展させていくことが見込まれる。(B)の整形外科手術時に採取される筋肉組織標本の病理学的検討は世界的にも新しい試みである。今回の検討により、進行期膝 OA 患者の膝関節近傍に存在する内側広筋における、筋組織の著明な萎縮、それに伴う筋肉内の脂肪組織の形成や線維組織の形成、さらに脂肪組織内の血管形成といった変化が明らかになった。今後、筋線維の type 別変化の検討や、手術前の運動機能低下との関連を検討することで、サルコペニアにおける performance 低下のメカニズムを病理学的に裏付けたり、さらに術前の CT、MRI、超音波、筋電図、筋力測定等の種々の臨床解析データと組織像の関連を検討し、劣化した筋肉の再生のために必要なトレーニング時期や方法等の提言へと発展させることが見込まれる。(C)の筋電図周波数解析は、加齢により起こるとされる速筋優位の筋萎縮を筋生検せずに非侵襲的に推定が可能な、現状では唯一の方法と考えられる。今回の検討で、膝伸展筋力である大腿四頭筋のうちでも、特に内側広筋の衰えが顕著であることが明らかになった。今後、同検査法と、筋力測定や3次元動作解析で測定される歩行、立ち上がり、階段昇降等の日常生活動作能力の低下を比較し、サルコペニアによる動作能力低下のメカニズムの解明に役立てたり、予防のための有効なトレーニング方法の提言へと発展させることが見込まれる。最後に、(E)の CT を用いた筋肉量の詳細な加齢変化の大規模疫学調査は世界的にも珍しく、本研究結果より40歳代以降の男女別の大腿部筋肉構成変化を明らかにした。今後は、筋肉内組織の脂肪量の変化、大腿四頭筋の中でも内側広筋と外側広筋の変化の違いなどを解析し、かつそれらと歩行機能などの関連を調べることで、サルコペニアの進行機序の解明や予防のための有効なトレーニング方法などの提言へと発展させることが見込まれる。

今後は、これらの評価法の意義をさらに検証しつつ、近い将来の当センターにおける、ロコモ(フレイル)センターの開設(運営)に合わせて臨床応用し、サルコペニア対策に活かすことができるように発展させることを目指している。

E. 健康危険情報

なし

F. 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. J Bone Mineral Metab, 2013 Nov 7 (Epub ahead of print)
- 2) Yasumoto Matsui, Remi Fujita, Atsushi Harada, Takashi Sakurai, Tetsuya Nemoto, Nobuo Noda, Kenji Toba: A new grip-strength measuring device for detailed evaluation of muscle contraction among the elderly. The Journal of Frailty & Aging (in press)
- 3) Yasumoto Matsui, Marie Takemura, Atsushi Harada, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata: Utility of “loco-check,” self-checklist for “Locomotive Syndrome” as a tool for estimating the physical dysfunction of elderly people. Health, Vol.5, 97-102, 2013
- 4) 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. Geriatr Gerontol Int. 14 (Suppl 2):77-86, 2014.
- 5) Yasumoto Matsui, Atsushi Harada, Marie Takemura, Yasuhito Terabe, Tetsuro Hida: Falls in hip fracture patients: Relation between fall situations and ADL capability before injury. Journal of osteoporosis and physical activity (in press).
- 6) 松井康素、原田敦：【老化と生体運動機能】 関節の老化 Clinical Calcium, 23(1), 15-22, 2013.
- 7) 松井康素：【最新の骨粗鬆症学-骨粗鬆症の最新知見】 骨粗鬆症による骨折の予防・治療 骨粗鬆症による骨折の危険因子とその評価 骨形態・骨構造(大腿骨近位部・椎体部)と骨強度. 日本臨床, 71(増刊 2 最新の骨粗鬆症学), 445-450, 2013.
- 8) 松井康素、原田敦 関節疾患、ロコモティブシンドローム、老年医学系統講義テキスト日本老年医学会編集、西村書店 245-249, 2013.
- 9) 松井康素、竹村真里枝：地域在住中高齢者における膝関節痛と膝伸展筋力の関連. JOSKAS, 38(2), 330-331, 2013.

※発表誌名、巻号・頁・発行年等も記載すること。

2. 学会発表

- 1) Y. Matsui, R.Fujita, A.Harada, T.Sakurai, T.Nemoto, N.Noda, K.Toba: A new

- grip-strength measuring device for evaluating the minute way of muscle contraction. Muscle from humans to cells 2013/5/3-4 Montreal, Canada.
- 2) Y. Matsui, M. Takemura, A. Harada, F. Ando, Hiroshi Shimokata: Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after six years. THE 20TH IAGG WORLD CONGRESS OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS 2013/6/23-27 Seoul, Korea.
 - 3) Y. Matsui, R. Fujita, A. Harada, T. Sakurai, T. Nemoto, N. Noda, K. Toba: The association of grip strength and related indices with ADL independence in the elderly, studied by a newly-developed grip strength measuring device. ICFSR 2014/3/13-14 Barcelona, Spain.
 - 4) T. Kasai, Y. Matsui, A. Harada, A. Yuki, Y. Kato, R. Otsuka, F. Ando, H. Shimokata: Sex and age related differences in muscle mass and quality determined by mid-thigh computed tomography in a middle-aged and elderly Japanese population. ICFSR 2014/3/13-14 Barcelona, Spain.
 - 5) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、石黒直樹、安藤富士子、下方浩史：ロコチェックの陽性項目による意義・有用性の検討 陽性高頻度3項目の運動機能評価の比較. 日本整形外科学会 2013/5/23-26 広島市.
 - 6) 原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝、伊藤定之、飛田哲郎、伊藤研悠、石黒直樹：活性型ビタミンD剤の筋力維持増強効果の可能性 骨粗鬆症患者での検討 日本整形外科学会 2013/5/23-26 広島市.
 - 7) 竹村真里枝、松井康素、原田敦、石黒直樹、安藤富士子、下方浩史；一般住民におけるロコモティブシンドロームの疫学的検討 日本整形外科学会 2013/5/23-26 広島市.
 - 8) 伊藤定之、原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝、寺部靖人、石黒直樹：サルコペニアに対する骨粗鬆症薬の効果検討 日本整形外科学会 2013/5/23-26 広島市.
 - 9) 飛田哲郎、下方浩史、酒井 義人、松井康素、竹村 真里枝、寺部靖人、石黒直樹、原田敦、高齢者の転倒と骨粗鬆症椎体骨折におけるサルコペニア（加齢性筋肉減少症）の影響 日本整形外科学会 2013/5/23-26 広島市.
 - 10) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：高齢者運動機能評価法としてのロコモティブシンドロームチェック項目（ロコチェック）の有用性の検討 日本老年医学会 2013/6/4-6 大阪市.
 - 11) 松井康素、藤田玲美、原田敦、櫻井孝、根本哲也、野田信雄、鳥羽研二：高齢者身体機能測定用に開発中の新型握力計を用いた瞬発力に関する詳細な指標 女性患者における年齢群間の初期比較解析. 日本老年医学会 2013/6/4-6 大阪市.
 - 12) 藤田玲美、松井康素、原田敦、櫻井孝、根本哲也、野田信雄、鳥羽研二：高齢者の握力における瞬発力指標の低下についての検討. 日本老年医学会 2013/6/4-6 大

阪市.

- 1 3) 伊藤定之、原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝：サルコペニアに対する活性型ビタミンDの効果検討 日本老年医学会 2013/6/4-6 大阪市.
- 1 4) 原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝、伊藤定之：アレンドロネートによる筋量効果の検討 日本老年医学会 2013/6/4-6 大阪市.
- 1 5) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高齢者における膝関節変形と身体組成との関連. JOSKAS (日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会) 2013/6/20-22 札幌市.
- 1 6) 松井康素、原田敦、竹村真里枝、笠井健広：等尺性膝関節伸展、屈曲筋力測定器の開発. 中部日本整形外科災害外科学会 2013/10/3-4 名古屋市.
- 1 7) 笠井健広、原田敦、松井康素、竹村真理枝、酒井義人、伊藤定之：Sarcopenia・骨粗鬆症の合併率とその相関関係 中部日本整形外科災害外科学会 2013/10/3-4 名古屋市.
- 1 8) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、幸篤武、大塚礼、加藤友紀、下方浩史：膝関節の変形および痛みと身体組成との関連. 日本骨粗鬆症学会 2013/10/11-13 大阪市.
- 1 9) 藤田玲美、松井康素、原田敦、竹村真里枝、近藤和泉、根本哲也：変形性膝関節症患者における筋力と日常生活動作時の膝痛との関連. 日本骨粗鬆症学会 2013/10/11-13 大阪市.

G. 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

※予定を含めて記載すること。該当がない場合には「なし」と記載すること。