

高齢者の加齢に伴う慢性炎症・代謝疾患におけるサルコペニアの現状と縦断的評価  
(20-24)

主任研究者 渡邊 剛 国立長寿医療研究センター 整形外科部 (関節科医長)

研究要旨

加齢に伴う炎症(Inflammaging)は、サルコペニアの進行を来す。炎症疾患の代表として関節リウマチがあり、疾患活動性のコントロールにより炎症がおさまり、疼痛も軽減する。関節リウマチ患者では、72名の患者のCRP, ESRなどの炎症性マーカーと筋肉量の推移を検討したが現時点では炎症と筋肉量は有意な相関を示さなかった。糖尿病、脂質異常症については十分な症例の蓄積が得られておらず、今後の解析待ちである。徳田からはOPG代謝とサルコペニアに関する、マウスを用いたデータを解析された。骨芽細胞においてトラマドールは、PGF2 $\alpha$ によるp38 MAP kinaseおよびSAPK/JNKの活性化の亢進を介してOPG産生を増強すること、その作用点はRho kinaseの下流であること、およびその作用は少なくとも一部は $\mu$ -opioid受容体を介していることが明らかとなった。本研究の成果は、高齢期における骨粗鬆症や糖代謝異常に併発するサルコペニアの病態制御における一つの方向性を提示した。

主任研究者

渡邊 剛 国立長寿医療研究センター 整形外科部 (関節科医長)

分担研究者

徳田 治彦 国立長寿医療研究センター 臨床検査部 (部長)

平敷 安希博 国立長寿医療研究センター 循環器内科部 (医長)

A. 研究目的

加齢による骨格筋量の減少であるサルコペニアは高齢者の日常生活動作(ADL)に大きな影響を及ぼす。サルコペニアの定義については一般住民のデータをもとに作成されており、疾患別の状態については加味されていない。

加齢に伴い発症するサルコペニアは、生活習慣病リスクや動脈硬化の増加を加速化させる可能性が報告されてきている。今後これらの病態の関連性の機序を解明する必要があると考えられる。

糖尿病、脂質異常症などのサルコペニアの原因として慢性炎症が近年、注目されている。

また、全身性炎症疾患である関節リウマチは、サルコペニアを発症しやすい。近年、60歳以上で発症する高齢発症リウマチは従来からある若年発症リウマチと違い、加齢に伴う細胞老化や免疫能低下が関与しているのでは、との報告があるが詳細な機序は不明である。

加齢に伴う慢性炎症は **Inflammaging (Inflammation + aging)** と称され、血中の炎症性サイトカイン濃度の増加、酸化ストレス、細胞老化が関与しているといわれている。

高齢者の炎症疾患・代謝疾患である関節リウマチ、糖尿病、脂質異常症など疾患毎のサルコペニアの罹患率、慢性炎症が及ぼす影響についての縦断的評価を行ったまとまった報告はない。また、各疾患の重症度やコントロールが慢性炎症、サルコペニアにどの程度影響を及ぼすかについての報告もない。

これらのことから本研究は、高齢者の疾患毎のサルコペニア罹患率を調査するとともに、慢性炎症、炎症性サイトカイン、身体機能などに基づいたサルコペニアの縦断的評価を行う事を目的とする。

## B. 研究方法

【対象】対象は国立長寿医療研究センターの外来を受診している 65 歳以上で関節リウマチ、糖尿病、脂質異常症のいずれかあるいは複数の疾患を有する患者とした。1) 選択基準は 1 年間の経過観察及び評価に同意を得た患者。2) 除外基準は重度の認知症及び杖や歩行器歩行などが不可能な患者とした。

【方法】患者登録時、1 年後におけるサルコペニアの罹患率、筋肉量、栄養評価、運動機能評価、Ca、P、Alb、Cre、25(OH)ビタミン D、炎症性マーカー(CRP, ESR)、各種サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-6 など)、骨密度・筋量 (腰椎、大腿骨、全身)、SMI(DXA 法)、併用薬剤 (種類、用量)、全般評価 (EQ-5D など) を記録した。

### (倫理面への配慮)

研究対象者には研究に参加する事により、人工関節手術が健康寿命の延伸に寄与する事が証明できる可能性があることを説明した。研究対象者に対して運動評価など軽微な侵襲のみで疼痛を増悪するようなことは控えた。本研究に参加しない事で研究対象者に不利益とならないよう配慮し、いつでも研究の同意を撤回できることとした。研究中に収集される個人情報保護し個人レベルのデータを公表しないこととした。

## C. 研究結果

解析可能だった関節リウマチ患者 72 例において、SMI が基準値を下回った筋量サルコペニアは男 12 名、女 23 名であった。本研究観察期間中も、経時的に疾患活動性、CRP 値は全体として低下してきており、患者の炎症状態が編消していることが示唆された(図 1)。1 年後の全体の筋骨格指数(SMI)は変化なかったが、生物学的製剤を用いたものでは

SMI が低下しており、骨粗鬆症治療薬を用いた群では SMI が上昇していた。

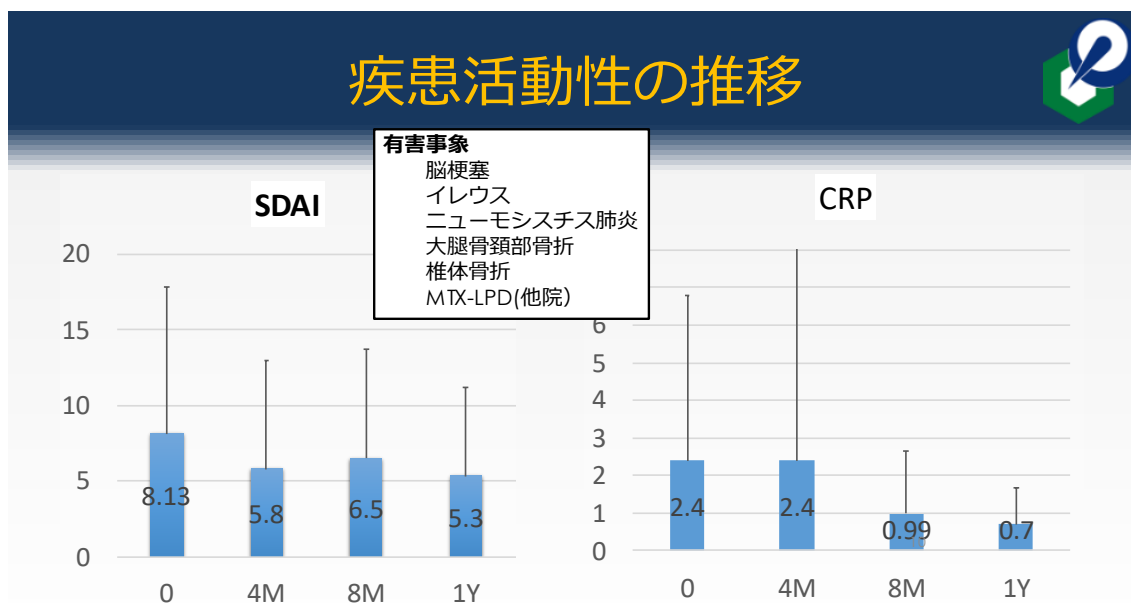


図1 関節リウマチ患者の疾患活動性と CRP 値の経時的変化。

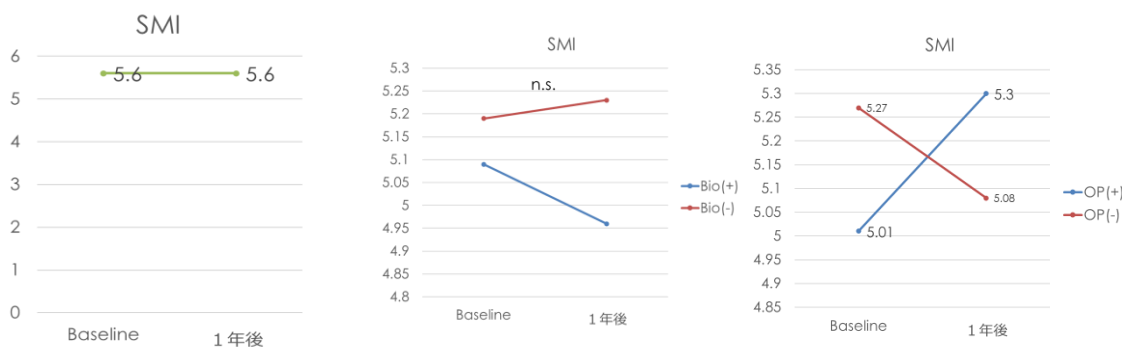


図2 筋骨格指数(SMI)の1年後の変化(a) 全体 (b) 生物学的製剤使用の有無 (c) 骨粗鬆症治療薬の有無

#### D. 考察と結論

サルコペニア肥満は、加齢に伴う主要な身体組成変化であるサルコペニアに（内臓）肥満が合併した病態であり、インスリン抵抗性、炎症、酸化ストレスなどが肥満とサルコペニアとを結びつける機序である。サルコペニア肥満と糖尿病、脂質異常症が関与しているとの報告がある。サルコペニアと肥満が合併するサルコペニア肥満は、単なる病態の組み合わせではなく、代謝異常や機能障害がより強く、心血管リスクも強いと考えられる。

現在までの所、関節リウマチの疾患活動性と筋肉量に有意な相関はみられなかった。サ

ルコペニア肥満や **Inframing** の概念からすると、脂肪組織における慢性炎症の影響も考慮する必要があると思われ、今後は上肢下肢脂肪量や体脂肪率との関連も検討が必要であると思われる。

インスリン抵抗性がサルコペニアのリスクとなる可能性が示されており、徳田の結果からは骨代謝とサルコペニアに関与が示された。リウマチ患者を対象とした本研究の観察結果でも骨粗鬆症治療薬の有無が1年後の SMI に関与する可能性が示唆されており、糖尿病と炎症の関連が臨床、基礎の両面から示唆された。

脂質異常はメタボリックシンドロームに関与する疾患である。中高年に脂質異常状態が続いていることが高齢での肥満、加齢とサルコペニアにつながる可能性があり、脂質異常症に対する症例蓄積が期待される。

サルコペニアは、加齢によるのみならず、疾患毎の炎症や骨代謝、糖代謝、脂質代謝などが関連していると考えられ、サルコペニア進展に関する縦断研究を続けていく必要がある。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 渡邊 剛. 高齢者に対する整形外科分野の手術の実際 変形性膝（股）関節症など. *Aging & Health* 夏. No.94: 15-19, 2020.
2. Onuma T, Iida M, Kito Y, Tanabe K, Kojima A, Nagase K, Uematsu K, Enomoto Y, Doi T, Tokuda H, Ogura S, Iwama T, Kozawa O, Iida H. Cigarette smoking cessation temporarily enhances the release of phosphorylated-HSP27 from human platelets. *Intern. Med.* 2020; 59(15): 1841-1847.
3. Kim W, Tanabe K, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Tachi J, Hioki T, Nakashima D, Yamaguchi S, Otsuka T, Tokuda H, Kozawa O, Iida H. Tramadol enhances PGF<sub>2α</sub>-stimulated osteoprotegerin synthesis in osteoblasts. *Heliyon.* 2020; 6(8): e04779.
4. Nakashima D, Onuma T, Tanabe K, Kito Y, Uematsu K, Mizutani D, Enomoto Y, Tsujimoto M, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Ogura S, Iwama T, Kozawa O, Iida H. Synergistic effect of collagen and CXCL12 in the low doses on human platelet activation. *PLoS One.* 2020; 15(10): e0241139.
5. Hioki T, Kawabata T, Sakai G, Fujita K, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Kim W, Otsuka T, Iida H, Tokuda H, Kozawa O. Resveratrol suppresses insulin-like growth factor I-induced osteoblast migration: Attenuation of the p44/p42 MAP kinase

- parhway. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2020; 84(12): 2428-2439.
6. Tachi J, Tokuda H, Onuma T, Yamaguchi S, Kim W, Hioki T, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Kozawa O, Iida H. Duloxetine strengthens osteoblast activation by prostaglandin E<sub>1</sub>: Upregulation of p38 MAP kinase. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2020; 151: 106481.
  7. Hioki T, Tokuda H, Nakashima D, Fujita K, Kawabata T, Sakai G, Kim W, Tachi J, Tanabe K, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Iida H, Kozawa O. HSP90 inhibitors strengthen extracellular ATP-stimulated synthesis of interleukin-6 in osteoblasts: Amplification of p38 MAP kinase. Cell Biochem. Funct. 2021; 39(1): 88-97.
  8. Kuroyanagi G, Sakai G, Otsuka T, Yamamoto N, Fujita K, Kawabata T, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. HSP22 (HSPB8) positively regulates PGF2 $\alpha$ -induced synthesis of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in osteoblasts. J. Orthop. Surg. Res. 2021; 16(1): 72.
  9. Hirashiki A, Shimizu A, Arai H. Cardiopulmonary Exercise. Int J Cardiovasc Dis Diagn. 2020; 5(1): 018-021. ISSN: 2689-4718. 循環器内科
  10. 飯塚祐美子, 平敷安希博, 橋本駿, 佐竹昭介, 清水敦哉, 志水正明. 高齢心不全患者の Stage 分類によるフレイルおよび栄養状態についての検討. 日本病態栄養学会誌. 2020. 23(1):143-149. 循環器内科
  11. 平敷安希博. 海外文献紹介 Selected Papers 臨床「emPHasis-10: 肺高血圧症における健康関連生活の質 測定法の開発」 Pulmonary Hypertension Update 6(1):62-63, 2020.循環器内科
  12. 平敷安希博. 【心疾患診療に活かす心臓リハビリテーション:まとめエッセンス】 包括的心臓リハビリテーションの実際 心不全リハビリテーション標準プログラムの概説. 診断と治療. 108(6): 741-745, 2020. 循環器内科
  13. 橋本駿, 平敷安希博, 川村皓生, 植田郁恵, 佐藤健二, 佐竹昭介, 川島一博, 野本憲一郎, 小久保学, 清水敦哉, 近藤和泉. 高齢心不全患者のフレイル評価における基本チェックリスト下位項目と心不全の予後予測指標の関連. 心臓リハビリテーション (JJCR) 26 (3) : 1-8, 2020. 循環器内科
  14. 平敷安希博. 海外文献紹介 Selected Papers 臨床 「日本人患者における肺動脈性肺高血圧症の肺動脈性肺高血圧症特異的治療の有効性と転帰」
  15. 平敷安希博. Pulmonary Hypertension Update 6(2): 54-56, 2020. 循環器内科
  16. 平敷安希博. 海外文献紹介 Selected Papers 臨床 「emPHasis-10: 肺高血圧症における健康関連生活の質測定法の開発」 Pulmonary Hypertension Update 6(1):62-63, 2020.循環器内科
  17. 平敷安希博. 【心疾患診療に活かす心臓リハビリテーション:まとめエッセンス】 包括的心臓リハビリテーションの実際 心不全リハビリテーション標準プログラムの概説.

診断と治療. 108(6): 741-745, 2020. 循環器内科

18. 平敷安希博. 海外文献紹介 Selected Papers 臨床 「日本人患者における肺動脈性肺高血圧症の肺動脈性肺高血圧症特異的治療の有効性と転帰」
19. 平敷安希博. Pulmonary Hypertension Update 6(2): 54-56, 2020. 循環器内科

## 2. 学会発表

1. 渡邊剛. RA 患者自身の治療選択に関節エコーが有用であった 2 例 第 64 回日本リウマチ学会学術集会 2020 年 8 月 17 日～2020 年 9 月 15 日
2. 渡邊剛. 回復期リハビリテーション病棟を用いた長期入院を要した, 生物学的製剤使用高齢関節リウマチ患者に対する人工関節手術における工夫. 第 64 回日本リウマチ学会学術集会 2020 年 8 月 17 日～2020 年 9 月 15 日
3. 渡邊剛. 健康寿命の延伸を目指した高齢リウマチ患者の治療 第 64 回日本リウマチ学会学術集会 2020 年 9 月 6 日
4. 徳田治彦, 川端哲, 新飯田俊平, 小澤修. ストレス蛋白質 (HSP)90 は骨芽細胞において血小板由来増殖因子 (PDGF-BB)により惹起される細胞遊走を促進的に制御する-p44/p42 mitogen-activated protein kinase(MAPK)経路の関与-. 第 62 回日本老年医学会学術集会、2020 年 8 月 4-6 日、誌上発表.
5. 平敷安希博, 清水敦哉, 荒井秀典. 高齢心不全患者における栄養指導を融合させた外来心臓リハビリの実践. 第 26 回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2020/7/18 WEB 会議 循環器内科
6. 杉岡純平, 平敷安希博, 谷奥俊也, 水野佑美, 西崎成紀, 橋本駿, 川村皓生, 植田郁恵, 伊藤直樹, 川島一博, 清水敦哉, 近藤和泉. 高齢心不全患者における大脳白質病変と認知機能との関連. 第 26 回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2020/7/18 WEB 会議 循環器内科
7. 橋本駿, 平敷安希博, 杉岡純平, 谷奥俊也, 水野佑美, 西崎成紀, 川村皓生, 植田郁恵, 伊藤直樹, 川島一博, 清水敦哉, 近藤和泉. 高齢心不全患者の活動範囲の程度における関連因子の検討. 第 26 回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2020/7/18 WEB 会議 循環器内科
8. 平敷安希博, 野本憲一郎, 小久保学, 清水敦哉, 荒井秀典. フレイル合併高齢心不全患者における大脳白質病変と運動耐容能との関連. 第 62 回 日本老年医学会学術集会 2020/8/4 WEB 会議 循環器内科
9. Akihiro Hirashiki, Kenichiro Nomoto, Manabu Kokubo, Atsuya Shimizu, Hidenori Arai. Relationship Between Exercise Capacity and Cerebral White Matter Hyperintensity in Frail Elderly Patients with Heart Failure. 第 84 回 日本循環器学会学術集会. 2020/7/27 WEB 会議 循環器内科
10. Akihiro Hirashiki, Atsuya Shimizu, Nomoto Kenichiro, Manabu Kokubo, Izumi

Kondo. Effects of Cardiac Rehabilitation after Discharge on Frailty and Balance in Elderly Patients with Cardiovascular Disease. 第 85 回 日本循環器学会学術集会.  
2021/3/26 WEB 会議 循環器内科

11. Akihiro Hirashiki, Atsuya Shimizu, Kenichiro Nomoto, Manabu Kokubo, Izumi Kondo. Benefits of using a balance exercise assist robot with resistance training in elderly patients with cardiovascular disease. 第 85 回 日本循環器学会学術集会  
2021/3/26 WEB 会議 循環器内科

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