
総説

サルコペニアの臨床的意義と最新知見

荒井秀典*

要旨

“サルコペニア”とは、骨格筋量減少と筋力低下を意味し、その有病率の高さ、有害健康転帰への影響の大きなことから、現在注目されている疾病の一つである。幾つかの国際的なワーキンググループによりサルコペニアの判定基準が報告されており、今では骨格筋量、握力、歩行速度などによりサルコペニアを判定することが一般的となっている。対策方法としては、レジスタンス運動の実施とたんぱく質(アミノ酸)の摂取が推奨されており、これらにより骨格筋量増加、筋力増強、身体機能改善効果が得られることが示されている。今後、基礎研究・臨床研究の進展により、エビデンスに基づく適切なサルコペニアのマネジメントが実施されることが望まれる。

Abstract

Sarcopenia, which refers to age-related loss of skeletal muscle mass and muscle function, is a disease that is currently attracting attention due to its high prevalence and significant impact on adverse health outcomes. Several international working groups have proposed the diagnostic algorithm for sarcopenia, and it is now common to determine sarcopenia by skeletal muscle mass, grip strength, and walking speed. As a countermeasure, resistance exercise and protein (amino acid) and vitamin D intake are recommended, and these have been shown to increase skeletal muscle mass, increase muscle strength, and improve physical functions. It is hoped that with the progress of basic and clinical research, appropriate evidence-based management of sarcopenia will be implemented in the future.

*国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

(あらい ひでのり)

キーワード：sarcopenia, muscle mass, muscle strength, exercise, nutrition

サルコペニアとは

“サルコペニア”とは、1989年にRosenberg がギリシャ語で筋肉を意味する“sarx”と喪失を意味する“penia”を組み合わせ提唱した造語である¹⁾(図1)。この用語が提唱された頃は、骨格筋量の減少だけを意味する用語であったが、2010年のヨーロッパおよび2014年のアジアのサルコペニアワーキンググループなどによる診断基準が報告されて²⁾³⁾以後は、骨格筋減少と筋力低下/身体機能低下を兼ね備えるものをサルコペニアと定義することが一般的となっている。なお、近年では、骨格筋の指標として、これまでの量と力に加えて“質”の重要性も示されるようになっており、研究の進歩によりサルコペニアの捉え方も少しずつ変化している。



図1 サルコペニアの大腿断面のイメージ図(黒い部分：筋肉、グレー部分：脂肪、白い部分：骨)

サルコペニアの判定方法

サルコペニアの判定には幾つかの国際基準があり、代表的なものにEuropean Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2)⁴⁾、Asian Working Group for Sarcopenia 2019 (AWGS 2019)⁵⁾、International Working Group on Sarcopenia (IWGS)⁶⁾、Foundation for the National Institutes of Health sarcopenia project (FNIH)⁷⁾によるものがある(表1)。このうち、IWGSを除く全ての基準で筋力評価が必須項目と

表1 サルコペニアの判定基準

	筋肉量	身体機能	筋力
EWGSOP	○	○	○
AWGS	○	○	○
IWGS	○	○	
FNIH	○	○	○

なっており、握力を指標として用いている。

また、いずれの基準にも骨格筋量の指標が含まれており、四肢骨格筋量を身長²もしくはbody mass index (BMI) で補正する方法が用いられている。どの補正方法が適しているかについて、今のところコンセンサスはないが⁴⁾⁵⁾、最近、我々は身長²による補正またはBMIによる補正のいずれかで低筋量を認めた場合にアウトカムとの関連が高くなることを報告した⁸⁾。同研究で、身長による補正では体格の大きいサルコペニアを、BMIによる補正では体格の小さいサルコペニアを見逃しやすいことが示唆された。なお、アジア人のBMI補正による低筋量のカットオフ値はFNIH基準よりも低値となる可能性があり、最適なカットオフ値の確立にはエビデンスの蓄積が必要である。

身体機能指標は、多くの判定基準に含まれるが、FNIHではアウトカムの指標として位置づけられ、EWGSOP2では重症度評価の指標として位置づけられた。身体機能評価の代表としては歩行速度が挙げられるが、AWGS 2019では5回椅子立ち上がりテストやShort Physical Performance Battery (SPPB)も身体機能指標として含まれている。

AWGS 2019

ここでは、最も新しい基準であるAWGS 2019を例にとり、その内容について概説する。AWGSは2014年に報告した診断基準の改訂版となるAWGS 2019を報告した⁵⁾。高齢化が進むアジアの国々では、地域にサルコペニアおよびその予備群の高齢者が多いことから、AWGS 2019では設備の整った医療施設だけでなくプライマリケアなどの医療現場における判定方法を設け、それぞれからサルコペニアの判定を行うようにしている(図2)。判定指標は、筋力、身体機能、骨格筋量であり、低骨格筋量かつ低筋力もしくは低身体機能でサルコペニアと判定する。それぞれの基準値は、アジア各国の代表的なコホート研究のデータや有識者による合議により決定されている(表

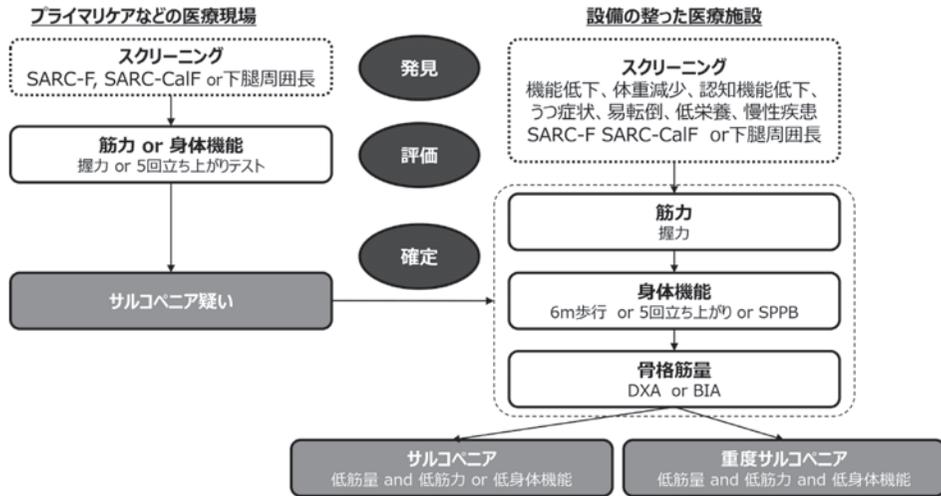


図2 AWGS 2019の診断アルゴリズム

表2 AWGS 2019の各測定基準値

	男性	女性
下腿周囲長	<34cm	<33cm
SARC-F		≥4
SARC-CalF		≥11
握力	<28kg	<18kg
5回椅子立ち上がり		≥12秒
歩行速度	<1.0m/秒	
SPPB	≤9	
SMI (BIA)	<7.0kg/m ²	<7.0kg/m ²
(DXA)	<7.0kg/m ²	<5.4kg/m ²

2)。

AWGS 2019の設備の整った医療施設における診断の流れについて説明する。ここでは、臨床症状やスクリーニング検査より、サルコペニアの可能性のある高齢者を発見するところから始まる。臨床症状としては機能低下や体重減少など、検査としてはSARC-Fや下腿周囲長が挙げられる。その後、筋力(握力)、身体機能(歩行速度、5回立ち上がり、SPPB)、骨格筋量(Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) もしくは Bioelectrical impedance analysis (BIA))の計測を行う。サルコペニアの判定には、骨格筋量減少が必須条件となり、これに加えて筋力低下もしくは身体機能低下が認められる場合にサルコペニアと判定する。なお、骨格筋量減少、筋力低下、身体機能低下の3指標ともに該当する場合には重度サルコペニアと判定する。

サルコペニアの有病率

サルコペニアの有病率は年齢、定義、観察集団により大きく異なる。地域在住高齢者を対象に年齢別の有病率を求めている報告では、いずれも加齢に伴いサルコペニア有病率が増加することを示しており、特に75歳以降ではサルコペニアの有病率が高まることが示されている⁹⁾¹⁰⁾。また、地域在住高齢者を対象に、各診断基準を用いてサルコペニア有病率を検証したシステマティックレビューでは、EWGSOPおよびAWGSによるもので12.9%、IWGSによるもので9.9%、FNIHによるもので18.6%と報告されている¹¹⁾。さらに、観察集団ごとに有病率を検証したシステマティックレビューでは、地域在住高齢者の男性で11%、女性で9%、ナーシングホーム入所高齢者の男性で51%、女性で31%、入院患者の男性で23%、女性で24%であったことを示している¹²⁾。このように診断基準や観察集団によりその有病率はやや異なるものの、サルコペニアの有病率の高さは特筆すべき点であり、広く対策を講じる必要があることを示している。

サルコペニアの予後

さらに、サルコペニアはその後の有害健康転帰

の発生に強く関与することが知られており、転倒、骨折、入院、要介護、死亡などのアウトカムとの関連が報告されている(図3)^{13) - 15)}。筋力低下が直接的に影響する転倒や骨折、能力障害のみならず、入院や死亡にも影響する。

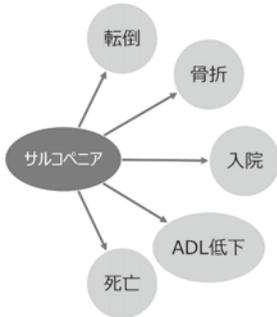


図3 サルコペニアの予後

サルコペニアの要因

サルコペニアには様々な要因が関連していると考えられており、不活動や低栄養をはじめ、慢性炎症、酸化ストレス増加やインスリン抵抗性増大などが挙げられている(図4)¹⁶⁾。このような中で、活動性が低いこと、栄養摂取不良などは可変的要因であり、介入の余地は十分にある。

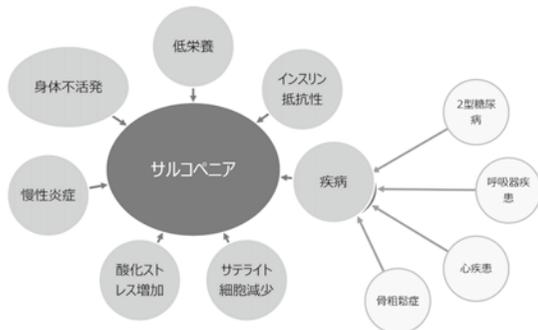


図4 サルコペニアに関わる要因

各種疾患とサルコペニアとの関わり

2型糖尿病、呼吸器疾患、心疾患、骨粗鬆症などを合併しているとサルコペニアの合併率も上昇する(図4)¹⁷⁾。特に、骨粗鬆症との関連性は強く、これまでの調査でもサルコペニアと骨粗鬆症

の両者が併存する割合が多いことが示されている^{18) 19)}。また、近年では、認知機能低下とサルコペニアとの関連も指摘されている²⁰⁾。

骨格筋の加齢変化の特徴(マクロ)

骨格筋に加齢変化が認められることは明白であり、様々な研究によってその加齢変化が報告されている。40~50歳頃より全身の筋肉量が緩やかに低下するとされ²¹⁾(図5)、その低下量が正常な加齢変化から逸脱しているのがサルコペニアということになる。しかし、このような加齢変化は、全身で400個以上ある骨格筋の全てに同じように生じるのではない。10年間の筋力の加齢変化を調べた調査では、男女ともに上肢より下肢で筋力低下が著しいことが示されており、さらに体幹も含めて調べた調査では、いわゆる抗重力筋に

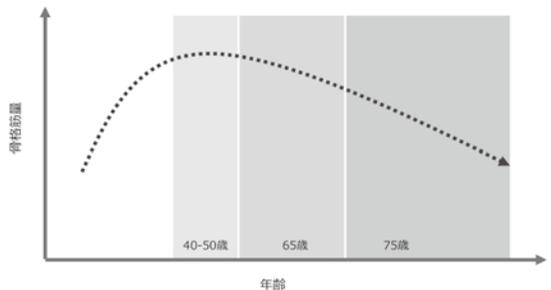


図5 骨格筋の加齢変化

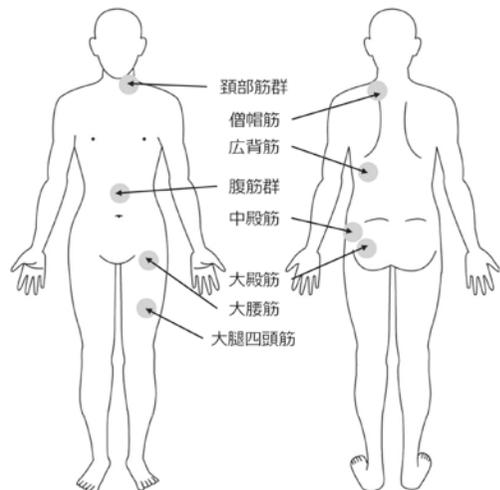


図6 加齢による影響を受けやすい筋

影響が生じやすいことが示されている(図6)²²⁾。特に、抗重力筋の中でも、体表近くにある比較的大きな筋群で加齢変化が生じやすく、これらの筋群にはタイプ2線維が多く含まれるという共通した特徴がある。

骨格筋の加齢変化の特徴(ミクロ)

骨格筋の加齢変化は、筋線維自体に生じる。筋線維の加齢変化には、①筋線維数が減少する、②筋線維の横断面積が減少するという2つの特徴がある²³⁾。後者は廃用性筋萎縮にも共通する特徴であるが、前者は廃用性筋萎縮には認められない加齢変化特有の特徴である(表3)²⁴⁾。また、筋線維には大きく分類してタイプ1線維とタイプ2線維があるが、加齢による影響を受けやすいのはタイプ2線維の方であり、タイプ1線維は比較的維持されやすいことが示されている(図7)²³⁾。このような差異が生じる理由の一つとしてサテライト細胞の影響が考えられている。サテライト細胞は筋線維の修復・肥大に関わる細胞とされており、タイプ2線維のサテライト細胞は加齢によって減少するのに対して、タイプ1線維のサテライト細胞は影響を受けにくいことが示されている²⁵⁾。

表3 加齢と廃用による筋萎縮の特徴

	加齢による筋萎縮	廃用による筋萎縮
筋線維数	↓	→
筋線維の横断面積	↓	↓

サルコペニアの予防(対象者がサルコペニアではない健常者)

サルコペニアの発症をアウトカムにした研究は少なく、各種介入によってサルコペニアの発症予防が可能かどうかは明確ではない。しかし、アウトカムをサルコペニアの発症に限定しなければ、複数の介入研究によって、運動およびたんぱく質摂取が骨格筋量・筋力に及ぼす効果検証がなされている。運動に関してはレジスタンス運動の有用性を検証したものが多く、健常高齢者に対してレ

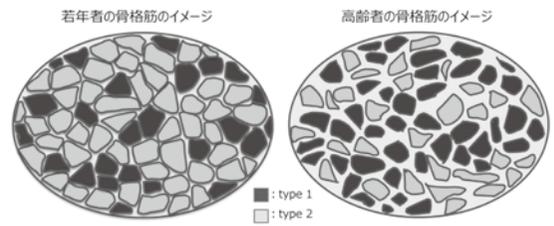


図7 筋線維タイプ別の加齢変化

ジスタンス運動を実施することで筋力増強および骨格筋量増加効果が得られることがメタ解析でも示されている²⁶⁾。一方、健常高齢者を対象にたんぱく質摂取が筋力・骨格筋量に及ぼす影響について検証したメタ解析では、たんぱく質摂取による効果が示されていない²⁷⁾。健常高齢者の場合には日常的な食事から十分量のたんぱく質を摂取できている場合が多く、このような場合にはたんぱく質を追加することの意義が現れにくいのではないだろうか。

サルコペニアの治療(対象者がサルコペニア)

サルコペニアの治療としては、運動、たんぱく質(必須アミノ酸)摂取、またはこれらの併用介入が有用とされている。サルコペニアの予防と同様に、治療においてもレジスタンス運動の有用性が示されており、骨格筋量、筋力、身体機能の向上効果が認められている²⁸⁾。また、サルコペニアの予防(健常高齢者が対象)では優位性が認められなかったたんぱく質摂取であるが、サルコペニア者を対象とした場合には骨格筋に対する効果が示されている²⁹⁾。

レジスタンス運動の考え方

サルコペニアの予防や治療を目的にレジスタンス運動を実施する場合には、次の2つの点について十分に配慮する必要がある。一つは負荷量だけでなく反復回数を意識するという点、二つ目は運動を継続するという点である。

一般的に、筋力増強を目的にレジスタンス運動を実施する場合には、最大挙上重量(1RM; repetition maximum)の70-80%の高負荷で実施

するのが理想とされている。しかし、近年、対象が高齢者である場合には必ずしも高負荷にこだわるのではなく、低負荷であっても高反復の運動を行うことで筋タンパク合成および筋力増強効果が得られることが示されるようになってきた³⁰⁾。このような根拠は、様々なリスクを抱えた高齢者に対して運動を処方する際に重要であり、低負荷でも反復回数を高めることによってサルコペニア対策につながることは重要な情報となる。

一方、レジスタンス運動の効果は永続的でなく、比較的短期間で消失する。12週間のレジスタンス運動期間とその後24週間の運動休止期間を設けた研究によると、レジスタンス運動実施によって獲得した筋力・筋量は12週後にほぼ半減、24週後にほぼ消失することが示されている(図8)³¹⁾。そのため、運動は継続することが重要であり、前述のような低負荷・高反復運動を長期に渡って実施するような意識・行動変容を促すことが重要となる。

アミノ酸・たんぱく質摂取の考え方

サルコペニア治療では有用性が確認されているアミノ酸・たんぱく質摂取であるが、その摂取方法についても検討が必要である。一般的に、運動直後のアミノ酸・たんぱく質摂取が有用とされているが、対象が高齢者の場合には必ずしもこの方法が最適とは言えない。若年者も高齢者も同様に、運動後1-2時間後には筋タンパク合成が促進されることが知られている³²⁾。このときに血中

のアミノ酸濃度が高いことが理想であり、運動直後にアミノ酸を摂取した場合には、若年者・高齢者ともに比較的早期に良好な反応が得られている。しかし、たんぱく質を摂取した場合には、血中アミノ酸濃度が高まるまでにより時間が必要となり、若年者で約1時間後、高齢者では約3時間後にピークを迎える³³⁾。つまり、若年者では運動直後にたんぱく質を摂取することで運動後の筋タンパク合成促進に寄与するが、高齢者では運動直後にたんぱく質を摂取しても運動後の筋タンパク合成促進に寄与することが難しいことになる。

このような背景より、近年では、改めて3食のバランスを整えるといった指導が重視されている。これは3食のたんぱく質摂取量を均一に保つことで、1日を通してなるべく血中アミノ酸濃度を低下させないとする考えに基づくものである。一般的に、朝食時のたんぱく質摂取量が不足しがちであり、昼食、夕食と段階的に増加している³⁴⁾。そのため、サプリメントとしてタンパク質を補給するのであれば、午前中にたんぱく質を強化することが重要とされている。また、午前中のみならず、3食間でたんぱく質摂取が不均一な場合には均一の場合よりも筋タンパク合成が低下しやすい。よって、サルコペニアの予防(対象が健常者)の場合には、1日のたんぱく質摂取量はそのままで現状の3食のバランスを検討すること、治療の場合(対象がサルコペニア)には3食のバランスを整えながら1日あたりのタンパク質摂取量も増加させるという考えが必要になる(図9)。

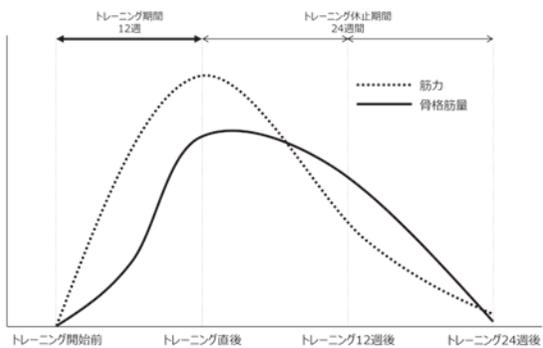


図8 レジスタンス運動の持続効果

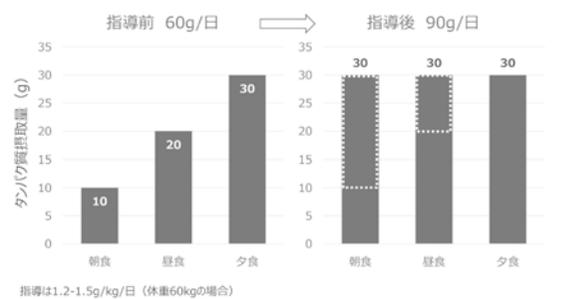


図9 たんぱく質摂取のイメージ

まとめ

ここでは、サルコペニアの概念、病態、判定方法、疫学、介入方法について現状をまとめた。サルコペニアの歴史は未だ浅く、積極的に臨床研究が進められるようになってきたのは最近である。そのため、未知の部分が多く残されている分野といえる。今後は、運動や栄養以外にも薬剤などによる介入の可能性もある。世界中の知見を集約しながら、サルコペニアの疾患概念の周知と診断・介入方法の発展が望まれる。

本稿に利益相反(COI)はありません。

参考文献

- 1) Rosenberg I. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr.* 1989; 50 : 1231-3.
- 2) 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.* 2010 Jul; 39 (4) : 412-23.
- 3) 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.* 2014 Feb; 15 (2) : 95-101.
- 4) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1; 48 (1) : 16-31. doi : 10.1093/ageing/afy169. Erratum in : *Age Ageing.* 2019 Jul 1; 48 (4) : 601.
- 5) Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc.* 2020; 21 (3) : 300-307.e2.
- 6) Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, 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 (4) : 249-56.
- 7) Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH sarcopenia project : rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69 (5) : 547-58.
- 8) Kinoshita K, Satake S, Matsui Y, et al. Association between sarcopenia and fall risk according to the muscle mass adjustment method in Japanese older outpatients. *J Nutr Health Aging.* 2021; 25 : 762-766.
- 9) Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; 14 : 911-5.
- 10) Kitamura A, Seino S, Abe T, et al. Sarcopenia: prevalence, associated factors, and the risk of mortality and disability in Japanese older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021; 12:30-38.
- 11) Mayhew AJ, Amog K, Phillips S, et al. The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age*

- Ageing. 2019; 48 : 48-56.
- 12) Papadopoulou SK, Tsintavis P, Potsaki P, et al. Differences in the Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling, Nursing Home and Hospitalized Individuals. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging*. 2020; 24 : 83-90.
- 13) Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019; 10 : 485-500.
- 14) Huang P, Luo K, Xu J, et al. Sarcopenia as a Risk Factor for Future Hip Fracture: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Nutr Health Aging*. 2021; 25 : 183-188.
- 15) Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, et al. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017 17; 12 : e0169548.
- 16) Dickinson JM, Volpi E, Rasmussen BB. Exercise and nutrition to target protein synthesis impairments in aging skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev*. 2013; 41 : 216-23.
- 17) Pacifico J, Geerlings MAJ, Reijnierse EM, et al. Prevalence of sarcopenia as a comorbid disease: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2020; 131 : 110801.
- 18) Huo YR, Suriyaarachchi P, Gomez F, et al. Comprehensive nutritional status in sarco-osteoporotic older fallers. *J Nutr Health Aging*. 2015; 19 : 474-80.
- 19) Drey M, Sieber CC, Bertsch T, et al; FiAT intervention group. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res*. 2016; 28 : 895-9.
- 20) Chang KV, Hsu TH, Wu WT, et al. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016; 17 : 1164.e7-1164.e15.
- 21) Jackson AS, Janssen I, Sui X, et al. Longitudinal changes in body composition associated with healthy ageing: men, aged 20-96 years. *Br J Nutr*. 2012; 107 : 1085-91.
- 22) Hughes VA, Frontera WR, Wood M, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56 : B209-17.
- 23) Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995; 50 Spec No : 11-6.
- 24) Kanazawa Y, Ikegami K, Sujino M, et al. Effects of aging on basement membrane of the soleus muscle during recovery following disuse atrophy in rats. *Exp Gerontol*. 2017; 98 : 153-161.
- 25) Verdijk LB, Koopman R, Schaart G, et al. Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292 : E151-7.
- 26) Borde R, Hortobágyi T, Granacher U. Dose-Response Relationships of Resistance Training in Healthy Old Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2015; 45 : 1693-720.
- 27) Ten Haaf DSM, Nuijten MAH, Maessen MFH, et al. Effects of protein supplementation on lean body mass, muscle strength, and physical performance in nonfrail community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2018; 108 : 1043-1059.
- 28) Arai H, Wakabayashi H, Yoshimura Y, et al. Chapter 4 Treatment of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int*. 2018; 18 Suppl 1 : 28-44.
- 29) Yoshimura Y, Wakabayashi H, Yamada M, et al. Interventions for Treating Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017; 18 : 553.e1-553.e16.
- 30) Van Roie E, Delecluse C, Coudyzer W, et al. Strength training at high versus low external resistance in older adults: effects on muscle volume, muscle strength, and force-velocity characteristics. *Exp Gerontol*. 2013; 48 : 1351-61.
- 31) Zech A, Drey M, Freiburger E, et al. Residual effects of muscle strength and muscle power training and detraining on physical function in community-dwelling prefrail older adults: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2012; 12 : 68.
- 32) Dos Santos L, Cyrino ES, Antunes M, et al. Changes in phase angle and body composition induced by resistance training in older women. *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70 : 1408-1413.
- 33) Kumar V, Selby A, Rankin D, et al. Age-related differences in the dose-response relationship of muscle protein synthesis to resistance exercise in young and old men. *J Physiol*. 2009; 587 : 211-7.
- 34) Milan AM, D'Souza RF, Pundir S, et al. Older Adults Have Delayed Amino Acid Absorption after a High Protein Mixed Breakfast Meal. *J Nutr Health Aging*. 2015; 19 : 839-45.