サルコペニアと栄養

葛谷雅文

名古屋大学大学院医学系研究科

加齢とともに骨格筋量が減少するが、極度に低下する現象をサルコペニアと称し、高齢者のふらつき、転倒・骨折、虚弱状態との関連で、昨今重要視されてきている。その要因はさまざまな仮説が提唱されているが、栄養、特にタンパク質摂取量の低下が大きな要因として注目され、最近では介入研究も報告されてきている。さらにはビタミンDなどとの関連も最近注目されてきており、今後十分な栄養と適度な運動を励行することにより、サルコペニア予防が期待されている。

はじめに

サルコペニアの話をする前に、現在の日本の医療の状況を知っていただく必要があると思う。ご存知のように日本をはじめ、先進国に共通の社会的、そして医療上の問題として人口の高齢化、患者の高齢化の問題がある。人口の高齢化とは、相対的に子ども、労働人口が減少し、高齢者（一般的には65歳以上を指す）が増えた状態を指す。日本は平成24年の段階で高齢化率（総人口当たりの65歳以上の人口の割合）は24%程度である。しかし、高齢化率はさらに上昇することが予測されており、2025年問題と言われるように、団塊の世代が後期高齢者（75歳以上）に到達するときには高齢化率30%を超すと想定されている。さらに、少子化も加わり、今後日本では75歳以上の人口しか増えないこともわかっている。このように人口の高齢化に伴い、明らかに医療がかかわる対象者も高齢化してきているのは当然のことである。今後さらに75歳以上の年代が増加する超高齢社会では、医療のターゲットになる年齢層も上昇し、健康問題も生活習慣病予防だけではなく、寝たきり予防、健康寿命延長、自立した生活の維持、介護予防などの重要度が増してきている。

今後高齢者がさらに増えることにより医療費さらには介護費用が増大することが危惧されている。特に介護保険で要介護認定を受ける対象者は現在要支援を含めると500万人以上存在しており、2000年に介護保険制度が導入されたときに比較し2倍以上に要介護認定者数は増加している。超高齢社会に突入しているわが国においては今後要介護高齢者を増やさない対策、すなわち介護予防対策は喫緊の課題である。もちろん脳卒中をはじめとする疾病予防の重要性は言うまでもないが、後期高齢者が要介護になる原因として無視できないのは、「認知症」「転倒」と並んで「高齢による衰弱（虚弱、

フレイルティ）」であることがすでにわかっている。高齢者の虚弱と骨格筋の減少は密接に関連していることはすでに認識されている。このような背景があり、最近種々の分野で骨格筋減少が注目されるに至っている。

サルコペニアは「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、Rosenbergにより提唱された比較的新しい造語である⁽¹⁾。一般的に70歳までに20歳台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⁽²⁾。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「虚弱（フレイルティ）」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⁽²⁾。したがって、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わが国においては、医療・介護政策上の観点からも極めて重要であることは、上で述べたとおりである。

サルコペニアのメカニズム、特に栄養との関連

1. サルコペニアの要因（図1）

加齢とともに骨格筋は筋線維数の減少だけではなく、一つひとつの筋線維自体も萎縮する。主に減少する筋線維はタイプII筋線維で、速筋と言われるものである。しかし、最近ではタイプIIだけではなく、80歳を超えるとタイプI筋線維

図1 ■サルコペニアの要因

も同様に減少してくるとする報告も多い。興味あることに四肢骨格筋の加齢に伴う減少は上肢よりも下肢でより著しいと報告されている⁽³⁾。

筋肉自体の減少に伴い、脂肪や細胞間質が増加する。実際CTやMRI検査では筋肉組織の減少に伴い、脂肪や細胞外線維などが筋肉間に浸潤しているのが観察される。下記にあるように筋肉間ならびに筋肉内の脂肪の沈着は炎症の引き金になる可能性もあり、さらに骨格筋萎縮を加速する可能性もある。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⁽⁴⁾。また骨格筋再生に重要で骨格筋細胞周囲に存在する筋芽細胞に分化する衛星細胞自体の数も減少と報告され、さらには加齢により筋衛星細胞の筋芽細胞への分化が抑制されているとの報告が多い⁽⁵⁾。筋肉細胞自体の萎縮は筋タンパク質の減少を伴っており、筋肉タンパクの同化・異化バランスがこの病態にかかわっている可能性が高い。このようにサルコペニアは多因子がかかわっている病態である可能性が高い（図1）。

2. タンパク質とサルコペニア

筋肉タンパク質はさまざまな状況下で分解するため、筋肉量を維持するためには筋細胞内でのタンパク質合成が必須である。筋肉タンパク質の合成にはその原料となるアミノ酸が必須であり、さらにその上流にあるタンパク質の摂取が必須である。また必須アミノ酸、特にロイシンは直接筋肉細胞に働き、筋タンパク質合成シグナルを促進させる作用があることも知られる。加齢とともに摂取したタンパク質が効率的に吸収されないのではないかと、との報告も以前は認められたが、現在では少なくとも多くの健康な高齢者では若年者と同様に摂取されたタンパク質は消化管で分解、吸収され加齢の影響は疾病を合併していない限りあまりないことが報告されている。また、加齢とともに筋肉でのタンパク質合成能が低下するのではないかとの見解もあり、実際、アミノ酸摂取に対する筋肉のタンパク質同化反応の感受性が低下しているとの報告がある⁽⁶⁾。

人間の必要タンパク質量は19歳以上で一律に体窒素平衡から推定された0.8 g/kg（体重）/日が推奨されており、窒素バランスからみて高齢者と若年者での体重当たりのタンパク質必要量には相違がないとされている。しかし、実際には高齢者ではタンパク質摂取量は20～40%程度推奨量より少ないとされる。摂取タンパク質を増やすことだけにより筋肉量が増加するかどうかは議論があるところだが、減少を予防することはできる可能性がある。地域高齢者の観察研究（the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study）では摂取カロリー当たりのタンパク質量により3年後の除脂肪体重ならびに四肢除脂肪体重の低下率が変化しタンパク質摂取が多いほどその低下率が低いことが報告された⁽⁷⁾（図2）。図2は除脂肪体重のデータであるが四肢の除脂

肪体重（骨格筋量）も同様な結果である。この5分位の第一階級の体重（kg）当たり一日タンパク質摂取量は平均0.7 gで第5階級では1.1 gである。これ以上にタンパク質摂取を増加させたらどうなるか興味があるが、少なくとも0.7～1.1 g/kg/日までは直線的に除脂肪体重の減少は抑えられている。

一方、高タンパク質の摂取による体への悪影響（腎毒性など）が指摘されているが、腎疾患がない場合には極端な高タンパク質食でない限り（2.0 g/kg/日まで）、重大な副作用につながることはまれである。実際筋肉量の減少をきたしやすい高齢者が筋肉量を維持するには0.8 g/kg/日では不十分で、1.0～1.3 g/kg/日程度の摂取が必要との指摘もある。欧米からの報告では1.6 g/kg/日のタンパク質で運動による筋肉量増加を認めたとか、1.0 g/kg/日が筋肉量の低下を予防する最低限のタンパク質摂取量だなどの報告もある^(8,9)。現在、日本人の食事摂取基準では高齢者でも成人と同様男性で推定平均必要量を50 g/日、推奨量を60 g/日、女性で推定平均必要量を40 g/日、推奨量を50 g/日としているが、今後この量でサルコペニア予防が実現できるかの検証が必要である⁽¹⁰⁾。

3. アミノ酸とサルコペニア

正常な筋肉タンパク質代謝のためにはアミノ酸の筋肉への供給が不可欠である。アミノ酸には体内で合成できるか、できないかにより非必須アミノ酸と必須アミノ酸に分けるが、筋肉のタンパク質同化作用は主に必須アミノ酸に依存していることが知られる。筋肉構成しているアミノ酸のうち30～40%が必須アミノ酸であるとも言われている。必須アミノ酸がなぜ筋肉においてタンパク質同化として機能するかはなお十分解明されていないが、必須アミノ酸の供給は単にタンパク質合成の原料として使用されるだけではなく、筋肉細胞に

図2 ■ カロリーで調整されたタンパク質摂取量の5分位の3年間の除脂肪体重の変化（ $n = 2066$ ）。

年齢、性、人種、調査場所、総カロリー摂取量、登録時の除脂肪体重、身長、喫煙、アルコール摂取習慣、身体活動度、ステロイドホルモンの使用、併存症、入院歴で調整。傾向検定 $p = 0.002$ 。総摂取カロリー当たりのタンパク質摂取カロリー（%）ならびに総タンパク摂取量（g/kg/日） Quintile 1: 11.2%, 0.7 g/kg/日；Quintile 2: 12.7%, 0.7 g/kg/日；Quintile 3: 14.1%, 0.8 g/kg/日；Quintile 4: 15.8%, 0.9 g/kg/日；Quintile 5: 18.2%, 1.1 g/kg/日。文献7より引用。

直接働いてタンパク質合成を刺激している。必須アミノ酸の中でも分枝鎖アミノ酸（ロイシン、イソロイシン、バリン）、さらにはその中でもロイシンは筋タンパク質合成刺激が強いことが知られる⁽¹¹⁾。分枝鎖アミノ酸はそれ以外に筋肉エネルギー源となる唯一のアミノ酸でもある。必須アミノ酸であるロイシンによる介入の多くは体タンパク質合成の増加や除脂肪体重の増加に成功している。ロイシンは70-kDa ribosomal protein S6 kinase (p70S6K) やeukaryotic initiation factor 4E binding protein-1 (4E-BP1) を含むthe mammalian target of rapamycin (mTOR) pathwayを介してタンパク質同化作用を示すことが知られる。mTORの活性化経路として最近Rag (a small subfamily of GTPases), MAP4K3 (a germinal center kinase-related kinase), ならびにVps34 (a PI3 kinase) などの経路が報告されている⁽¹²⁾。

一方、高齢者では若年者と比較しロイシンのタンパク質同化作用が低下しているとの報告がある。その機構としては高齢者での骨格筋では若年者と比較しmTORならびにその下流のS6Kの経路の活性化が低下していると言われている。しかし、十分量のロイシンに対してはタンパク質同化作用は健在で筋肉タンパク質の合成に傾く。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タンパク質同化の刺激が弱く、タンパク質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タンパク質合成が増加することを意味する。

運動と栄養

栄養の補給だけでは骨格筋の増強作用は不十分であることが指摘され、運動との併用が効果的と報告されている⁽¹³⁾。一方、運動、特にレジスタンス運動のサルコペニアに対する効果がいくつか報告されている。しかし、運動だけでも効果は少ないと言われている。実際、空腹時での運動では筋肉でのタンパク質合成は誘導されるが、同時に分解も促進されることが報告されており、十分なタンパク質の供給がレジスタンス運動にも必要である⁽¹⁴⁾。上でも述べたが、報告によると、高齢者で運動とともに1.6 g/kg/日のタンパク質摂取で筋肉量の増大を認め、最低限1.0 g/kg/日のタンパク質摂取が必要とされている。

ビタミンD

高齢者ではビタミンD欠乏に陥りやすい。ビタミンD血中濃度とサルコペニアとの関連は横断的のみならず縦断的研究でも報告されている。たとえば65歳以上の高齢者で25-hydroxyvitamin Dの値と3年後のサルコペニアの存在との関係を検討すると、ビタミンDが低値であるとサルコペニアのリスクが増加する⁽¹⁵⁾。ビタミンDは1,25(OH)D核内受容体を介してカルシウム・リン輸送、リン脂質代謝、筋細胞

の増殖、分化に影響を与えることが知られている。一方、ビタミンDによる筋力の増強、転倒予防に関する介入試験の結果は必ずしも一致していない⁽¹⁶⁾。しかし最近のビタミンD低値の高齢者を対象とした介入試験では筋力、転倒に対して良好な効果が報告されている⁽¹⁷⁾。今後さらなるデータの蓄積が期待される。

- 1) I. H. Rosenberg: *Am. J. Clin. Nutr.*, **50**, 1231 (1989).
- 2) 葛谷雅文: 日老医誌, **46**, 279 (2009).
- 3) I. Janssen, S. B. Heymsfield, Z. M. Wang *et al.*: *J. Appl. Physiol.*, **89**, 81 (2000).
- 4) J. Lexell, K. Henriksson-Larsen, B. Winblad *et al.*: *Muscle Nerve*, **6**, 588 (1983).
- 5) A. Bigot, V. Jacquemin, F. Debacq-Chainiaux *et al.*: *Biol. Cell.*, **100**, 189 (2008).
- 6) E. Volpi, B. Mittendorfer, B. B. Rasmussen *et al.*: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 4481 (2000).
- 7) D. K. Houston, B. J. Nicklas, J. Ding *et al.*: *Am. J. Clin. Nutr.*, **87**, 150 (2008).
- 8) W. W. Campbell, T. A. Trappe, R. R. Wolfe & W. J. Evans: *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **56**, M373 (2001).
- 9) W. W. Campbell, C. A. Johnson, G. P. McCabe & N. S. Carnell: *Am. J. Clin. Nutr.*, **88**, 1322 (2008).
- 10) 厚生労働省: 日本人の食事摂取基準 (2010年度版), 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 2009.
- 11) M. H. Stipanuk: *Nutr. Rev.*, **65**, 122 (2007).
- 12) M. Leenders & L. J. van Loon: *Nutr. Rev.*, **69**, 675 (2011).
- 13) M. A. Fiatarone, E. F. O'Neill, N. D. Ryan *et al.*: *N. Engl. J. Med.*, **330**, 1769 (1994).
- 14) G. Biolo, K. D. Tipton, S. Klein *et al.*: *Am. J. Physiol.*, **273**, E122 (1997).
- 15) M. Visser, D. J. Deeg & P. Lips: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 5766 (2003).
- 16) K. A. Stockton, K. Mengersen, J. D. Paratz *et al.*: *Osteoporos. Int.*, **22**, 859 (2011).
- 17) K. Zhu, N. Austin, A. Devine *et al.*: *J. Am. Geriatr. Soc.*, **58**, 2063 (2010).

プロフィール

葛谷 雅文 (Masafumi KUZUYA)

<略歴> 1989年名古屋大学大学院医学系研究科内科系老年科学修士/1991年米国国立老化研究所研究員/1996年名古屋大学医学部附属病院 (老年科) 助手/1999年同講師/2002年名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻発育・加齢医学講座 (老年科学分野) 助教授/2007年同准教授/2011年名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学専攻発育・加齢医学講座 (地域在宅医療学・老年科学分野) 教授/2013年4月同大学医学部附属病院地域医療センター, センター長 (兼務)/同年11月同大学予防早期医療創成センター教授 (兼務)/2014年同大学未来社会創成機構教授 (兼務) <研究テーマと抱負> 専門分野: 老年医学, 栄養・代謝, サルコペニア, 動脈硬化, 認知症, 地域在宅医療