

サルコペニア（筋肉減少） セミナー The Lancet, June 29, 2019

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 令和2年5月

Sarcopenia

著者

Alfonso j Cruz-Jentoft

Servicio de Geratria, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

Avan A Sayer

Institute of Neuroscience, Newcastle University, Newcastle, UK

小生、昨年大腸癌の手術を受けました。1週間ほど入院、腹腔鏡視下で右結腸半切除を受けました。結局2週間ほどほとんど歩行しませんでした。退院後、普段週3回やっている5km程の川沿いの美しいウォーキングコースを家内と歩いたのですが、驚くほど疲れて3km程で歩けなくなり中断しました。わずか2週間でこれほど筋力が低下するとは思いませんでした。

しかし入院患者さんで2週間入院なんて当たり前です。入院安静なんてもっての他で、入院したらとにかく病棟内を積極的に歩いてもらわなければいけないのだなああとつくづく思いました。

最近、サルコペニア（筋肉減少）という言葉が時々聞くようになりました。

1980年代から言われたのですが、従来、筋肉量を測定する方法がなくて、興味を持たれることもありませんでした。

しかしつい最近なんとDXA (Dual X-ray Absorptiometry) により筋肉量の計測ができるようになりサルコペニアが脚光を浴び始めました。また握力測定により男 ≤ 27 kg、女 ≤ 16 kgでサルコペニアを簡単に疑うことができます。

The Lancet, June29, 2019 セミナー「サルコペニア」最重要点は次の8点です。

- ① サルコペニアは筋量減少+筋力減少。肥満でも有り得る (sarcopenic obesity)。
- ② 5つの質問：SARC-Fは特異度高い。
(Strength, Assistance in walking, Rising from a chair, Climbing stairs, Falls.)
- ③ 握力、男 ≤ 27 kg、女 ≤ 16 kg、歩行速度 ≤ 0.8 m/秒、TUG ≥ 20 秒はサルコペニア。
- ④ 低握力は大腿骨近位部骨折、高死亡率と相関。
- ⑤ DXAで除脂肪体重 (lean body mass) 男 < 7 kg/m²、女 < 5.5 kg/m²がサルコペニア。
- ⑥ BIA (生体電気インピーダンス法) で筋肉量わかるが機械によりカットオフ値異なる。
- ⑦ サルコペニア：筋量↓筋力↓、低栄養：筋量↓筋力→、悪液質：炎症、サイトカイン関与。
- ⑧ 最も有望な骨格筋量測定はisotopeによるd3 creatine A希釈。

1. サルコペニアは筋量減少+筋力減少。肥満でも有り得る (sarcopenic obesity)。

sarcopenia はギリシャ語で肉 (sarco) の減少 (penia) を意味します。

羅和辞典で調べたところ石灰岩のことを sarcophagus というのだそうです。

これは古代、石灰岩は肉 (sarco) を分解 (phagus: 貪食) すると考えられ、これから石棺のことも Sarcophagus というようになりました。

ローマ時代の墓碑銘に「Tu fuī egō eris」と言うのがあります。

「かつて私はあなただった。やがてあなたは私になる」という意味で結構ギクリとします。

従来、サルコペニアは「筋肉の減少」のみが注目されてきました。

しかし2010年から筋量だけでなく筋機能も含めるようになり、2019年、EWGSOP2

(the European Working Group on Sarcopenia in Older People) で「サルコペニアは筋量 (low muscle mass) だけでなく、筋力低下 (low muscle strength) または筋肉の質低下 (low quality) を含むもの」と定義されました。

2016年にサルコペニアは International Classification of Diseases-10 code に記載されたのですが、多くの臨床医はまだこれを知りません。

なお sarcopenia は痩せていると臨床医は考えがちですが、注意すべきは、肥満者でもあり得ます。これを sarcopenic obesity と言います。Sarcopenia と肥満は病態生理が似ているのです。

2. 5つの質問：SARC-Fは特異度高い。

(Strength, Assistance in walking, Rising from a chair, Climbing stairs, Falls.)

サルコペニアの多くは見逃されています。従来しっかりしたスクリーニング法がなかったため診断は一般的ではありませんでした。

サルコペニアの関連症状すなわち転倒、虚弱、動作がのろい、筋委縮の訴え、ADL 障害などがあつた時疑います。とくに病院入院や、ナーシングホームなどで気付きます。

5つの質問、SARC-Fの感度は低いですが特異度が高いそうです。5つの質問からなり、筋力 (Strength)、歩行に介助が必要か (Assistance in walking)、椅子からの立ち上がりが困難か (Rising from a chair)、階段を登るに大変か (Climbing stairs)、転倒するか (Falls) の5つを聞きます。これらを見たらサルコペニアの存在を考えるのです。

3. 握力、男 \leq 27 kg、女 \leq 16 kg、歩行速度 \leq 0.8m/秒、TUG \geq 20 秒はサルコペニア。

サルコペニア診断には筋肉量、筋力、身体パフォーマンス (physical performance) の3つの計測が必要です。筋肉量はDXA、筋力は握力、身体パフォーマンスは歩行速度 \leq 0.8m/秒、TUG(Timed Up and Go test : 椅子を立ち上がり 3m 往復して座るまでの時間) \geq 20 秒でサルコペニアを疑います。

最低二つのパラメーターを使用しますがカットオフ値が異なるので標準化が困難とのことです。

EWGSOP2 の定義では診断は筋力 (ふつう握力) を計測しますが、握力測定は簡単なだけに古くから、これにはよく検証された (well validated) データが豊富にあります。

英国や世界に、一生の握力の規範的データ (normative data) があるのです。

握力は青年早期にピーク (20-30 代) に達し、ゆっくりと 50 代まで下降し、そのあと急速に低下していきます。握力が平均よりも 2.5SD 低いのが握力低下であり男 \leq 27 kg、女性 \leq 16 kgが握力低下です。これは覚えておきましょう。男 27 kg、女 16 kgです。

小生、測ってみたら 40 kgくらいでした。

男女とも 60-64 歳で握力が保たれていることは、その後生涯の活動継続のエビデンスだそうです。また生涯の活動度 (physical activity) の上位 1/3 以上の者は下位 1/3 以下の者より握力は 2.11 kg (95%CI 0.88-3.35) 多かったとのことです。

また身体パフォーマンス確認は歩行速度 (男女とも \leq 0.8m/s) や TUG (Timed Up and Go test : 男女とも \geq 20 秒) で計測します。歩行速度は正常人では 4 km/h とすると 1.1m/秒です。

これが 0.8m/秒以下がサルコペニアです。TUG とは椅子から立ち上がり 3m 歩いて戻り座るまでの時間です。これが 20 秒以上をサルコペニアとします。

なお NEJM, Feb. 20, 2020 の「老人の転倒予防 (総説)」によると TUG \geq 12 秒は転倒リスクとのことでした。サルコペニアは更に遅くて 20 秒なのですね。

www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/2020/conference_2020_06.pdf

(老人の転倒予防 Clinical Practice, NEJM, Feb. 20, 2020 西伊豆早朝カンファ)

4. 低握力は大腿骨近位部骨折、高死亡率と相関。

低握力は、骨折、認知能低下、心血管疾患、入院の 4 つと関連があります。

1980 年代に低握力と大腿骨近位部骨折、その後の予後不良との関連、低握力と高死亡率との関連が示されました。またなんと生下時低体重と 60-70 代での低握力が相関し、これは以後の systematic review でも確認されたのだそうです。

数十年前、母校自治医科大学の物理学の教授が学生の入試1次試験の成績と、医師国家試験合格率と極めて高い相関があると学内誌に発表して衝撃を受けました。入学時の成績が6年後の未来に医師になれるかどうかに影響すると言うのです。1期生の合格率は99から100%だけでも99%に近い、2期生も同じ間だけ100%に近いという予測でした。結果、1期生は1人だけ不合格でした。2期生は100%合格だったのです。

サルコペニア (EWGSOP 定義)と死亡率の pooled odds ratio は 3.59 (95%CI 2.96-4.27) で特に 79 歳以上の男女で影響が大きいとのこと。オッズ比とは 1 のとき効果なし、1 より大きければ有害、1 より小さければ有効という指標です。なお pooled analysis (統合解析) とは 1990 年代から行われるようになった、「個人をベースとしたメタ解析」です。単なる RCT のメタ分析でなくて各 RCT の個人の生データを集めてくる手法です。個人の生データを頂くとかなりの人脈がないと不可能です。

サルコペニアはまた転倒、入院、ヘルスケアのコストとも関連します。という訳でまず握力を測定することは重要でありアウトカム不良の良い予測因子です。握力が男 ≤ 27 kg、女 ≤ 16 kgならサルコペニアを疑うのです。握力計はアマゾンで調べたところ 3,000 円ほどで売っていました。小生早速注文しました。これからは入院時、バイタルのついでに握力を、ルーチンに測ってもらおうと思いました。ただし握力低下の原因は多彩であり手の変形性関節症から神経疾患もあります。憶えるべきは「男 ≤ 27 kg、女 ≤ 16 kgでサルコペニアを疑うこと」です！

5. DXA で除脂肪体重 (lean body mass) 男 < 7 kg/m²、女 < 5.5 kg/m²がサルコペニア。

骨密度測定のゴールドスタンダードは DXA (Dual Xray Absorptiometry) ですが、最近なんと DXA により低 X 線量で筋肉量、脂肪量も測定できるようになりました。当、西伊豆健育会病院では骨密度測定に高価な DXA などとても手が出ませんから、原始的に第 2 中手骨 X 線を用いる DIP (Digital Image Processing) 法を使ってきました。DIP 法 (MD: Microdensitometry ともいう) は一応、骨密度定量法として認められてはいますが「なんちゃって骨密度定量法」です。

骨密度定量のゴールドスタンダードはあくまでも DXA (Dual Xray Absorptiometry) 法です。しかしその同じ DXA で、よもや筋肉量、脂肪量も測定できるとは小生思いもよりませんでした。筋肉量、脂肪量測定は CT や MRI などでも可能ですが X 線被爆、金額を考えるとスクリーニングとしては不適切です。現在のところ筋肉量 (lean body mass : 除脂肪体重) 測定に最も効果的なのが DXA だと言うのです。新たな研究分野の登場です。日本の人口は急速に高齢化しており健康な高齢者であるためにはサルコペニアは研究が欠かせぬ分野となってきました。

筋肉量 (muscle mass) 測定に最も有効なのは DXA (Dual X-ray Absorptiometry) であり筋肉量減少を評価できます。

DXA で lean body mass (除脂肪体重) $\text{kg/m}^2 = \text{四肢筋量 (appendicular skeletal muscle mass)} / \text{身長}^2$

です。男性 $< 7 \text{ kg/m}^2$ 、女性 $< 5.5 \text{ kg/m}^2$ でサルコペニアです。

6. BIA (生体電気インピーダンス法) で筋肉量わかるが機械によりカットオフ値異なる。

我が家にタニタの体重計があります。これに身長、生年月日を入力して乗ると体脂肪率、筋肉量がわかるというのですが、今まで、「乗っただけで、なんでそんなことが判るんだい」と疑問に思い、全く信用しておりませんでした。

しかしこの総説を読んだところ、これは Bioelectrical impedance analysis (BIA: 生体電気インピーダンス法) という手法なのだそうでそれなりに根拠のあるものでした。

「脂肪はほとんど電気を通さないが筋肉などの電解質を多く含む組織は電気を流しやすい」という特性を利用したものです。筋肉の断面積が大きいほど電気が通りやすくなり (電気抵抗値が低い)、断面積が小さいほど抵抗は高くなります。身長と電気抵抗値から筋肉組織の長さを割り出し太さと長さから筋肉量を計算するのだそうです。

BIA はベッドサイド検査としては有用ですがその計算式とカットオフ値はその人口に特異的でありまた器械により異なるため、他人との比較ができません。

同一人物での時間的経過を見るには有用だろうとのことでした。

7. 最も有望な骨格筋量測定は isotope による d_3 creatine A 希釈。

現在もっとも有望 (promising) な骨格筋量測定は isotope による経口 d_3 creatine A 希釈だそうです。空腹時に d_3 creatine A を経口摂取し早朝空腹時尿中 methyl- d_3 creatine 濃度により全骨格筋量を計測します。これは DXA 計測よりも身体パフォーマンス、mobility と強く相関します。

一方 DXA は体脂質 (body fat) 定量に有用でありこれは筋機能 (muscle function) に影響します。

8. サルコペニア: 筋量↓筋力↓、低栄養: 筋量↓筋力→、悪液質: 炎症、サイトカイン関与。

サルコペニアは筋量と筋力の両方低下することが EWGSOP2 の定義です。

サルコペニアの主な鑑別診断は低栄養、悪液質、フレイル (frailty) の3つです。

筋量が減っていても筋力が保たれていればサルコペニアというより低栄養です。
癌のような悪液質 (cachexia) では今まで筋量低下のみに目が向けられ筋機能は普通
調べられませんでした。

悪液質 (cachexia) は癌、HIV、AIDS、臓器不全最終ステージで重度の体重減少、筋委縮です。
悪液質とサルコペニアは共存し得ます。

悪液質は過剰異化 (catabolism)、炎症、内分泌変化、神経変化などにより起こり
サルコペニアとは異なり炎症やサイトカインが関係すると思われまます。

一方、フレイル (frailty) はストレス後、恒常性 (homeostasis) 保持が困難で脆弱 (vulnerable)
なことを言います。肉体的フレイル (physical frailty) はフレイルの下位 (subset) に
属する語で予期せぬ体重減少、疲労 (exhaustion)、虚弱 (握力低下)、歩行速度低下、
低活動の状態です。従って肉体的フレイルとサルコペニアは密接な関連があります。

以下にサルコペニアの原因を列挙します。

【Sarcopenia の原因】ほとんどの高齢者はたいてい一つ以上の原因がある。

<栄養関連>

- ・低蛋白摂取
- ・低エネルギー摂取
- ・微量栄養素欠乏
- ・吸収不良、その他消化管異常
- ・Anorexia (老化、oral problems)

<不活動関連>

- ・ベッド安静、不活動
- ・座業

<疾患関連>

- ・骨関節疾患
- ・慢性心不全、COPD など心肺疾患
- ・代謝疾患、特に糖尿病
- ・内分泌疾患 (androgen 欠乏)
- ・神経疾患
- ・癌
- ・肝腎臓疾患

<医原性>

- ・入院
- ・薬剤関連

筋肉量だけを評価に使う以前の方法だと、フレイル罹患率は 40.4%(19.5-61.2)と高かったのですが、EWGSOP 定義での 2010 年の pooled prevalence(統合罹患率: 個人をベースとしたメタ解析。各研究が有する個人単位の生データを集めて行うのが pooled analysis, 統合解析という)では 12.9% (95% CI 19.6-61.2) でした。筋肉機能よりも筋肉量のカットオフ値の方が影響が大きいです。

またフレイルの罹患率は対象のセッティングにもよりますが、当然コミュニティよりケアホーム、病院の方が高くなります。EWGSOP 定義でヨーロッパ男女 40 歳から 79 歳で罹患率 1.6%、Asian Working Group 定義で中国人男女平均 72 歳で 3.4%、EWGSOP 定義で英国男女 85 歳で 3.6% でした。

小生今まで筋肉減少なんてほとんど考慮しませんでした。改めてその重要性を再認識しました。まずは握力測定 (男 \leq 27 kg、女 \leq 16 kg)、歩行速度 (\leq 0.8m/秒)、Timed Up and Go test (\geq 20 秒) です。

それでは The Lancet 総説「サルコペニア」最重要点 8 の怒涛の反復です。

- ① サルコペニアは筋量減少+筋力減少。肥満でも有り得る (sarcopenic obesity)。
- ② 5つの質問: SARC-F は特異度高い。
(Strength, Assistance in walking, Rising from a chair, Climbing stairs, Falls.)
- ③ 握力、男 \leq 27 kg、女 \leq 16 kg、歩行速度 \leq 0.8m/秒、TUG \geq 20 秒はサルコペニア。
- ④ 低握力は大腿骨近位部骨折、高死亡率と相関。
- ⑤ DXA で除脂肪体重 (lean body mass) 男 $<$ 7 kg/m²、女 $<$ 5.5 kg/m²がサルコペニア。
- ⑥ BIA (生体電気インピーダンス法) で筋肉量わかるが機械によりカットオフ値異なる。
- ⑦ サルコペニア: 筋量 \downarrow 筋力 \downarrow 、低栄養: 筋量 \downarrow 筋力 \rightarrow 、悪液質: 炎症、サイトカイン関与。
- ⑧ 最も有望な骨格筋量測定は isotope による d3 creatine A 希釈。