

【総 説】

サルコペニアとリハビリテーション

佐藤 慎^{1), 2)*}, 大城 昌平³⁾

- 1) JA 静岡厚生連遠州病院リハビリテーション科
- 2) 聖隷クリストファー大学大学院リハビリテーション科学研究科博士後期課程
- 3) 聖隷クリストファー大学大学院リハビリテーション科学研究科

(連絡先) * E-mail : 12dr03 @ g.seirei.ac.jp

Literature Review of Sarcopenia in Rehabilitation

Shin SATO^{1), 2)}, Shohei OHGI³⁾

- 1) Department of Rehabilitation, Enshu Hospital, Shizuoka Prefectural Federation of Agricultural Cooperatives for Health and Welfare
- 2) Doctoral Program, Graduate School of Rehabilitation Sciences, Seirei Christopher University
- 3) Graduate School of Rehabilitation Sciences, Seirei Christopher University

要 旨

骨格筋減少症といわれるサルコペニアは高齢者の虚弱発生の主要な原因であり、老年医学及びリハビリテーションの観点からも重要な課題とされている。近年、国内外問わずサルコペニアに関する知見(判断基準, 分類, メカニズム, 治療など)が多数報告されている。その中でサルコペニアと栄養との関連性を指摘しているものがある。近年「栄養ケアなくしてリハなし」といわれ、低栄養状態が高齢者の生命予後やActivities of Daily Living (ADL) の悪化につながるとされており、栄養とリハビリテーションの関係が注目されている。本論文では、サルコペニアの概念・メカニズム・治療(栄養介入, 運動介入)に関して述べ、さらに今後の課題として、トレーニング介入時の栄養状態に着目することの重要性に関して考察した。

キーワード：サルコペニア, トレーニング, 栄養

Key word : sarcopenia, training, nutrition

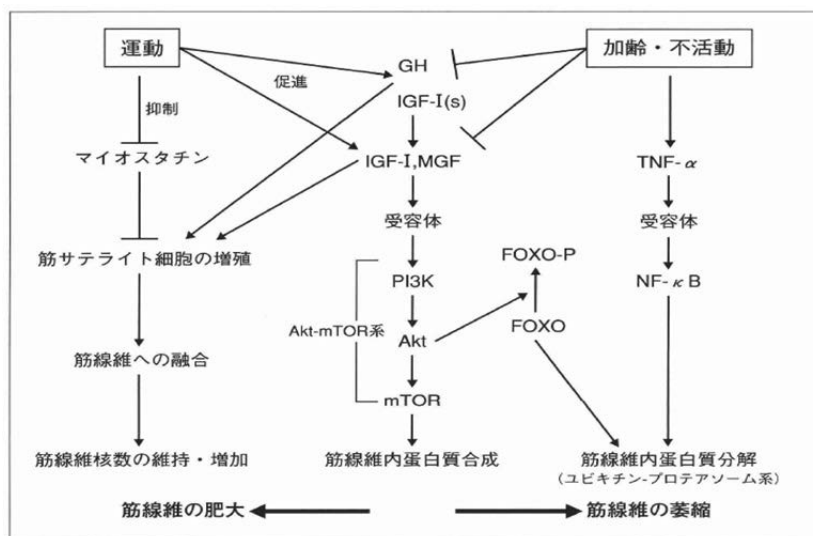


図1 サルコペニアのメカニズム (石井直方, 2011)
筋線維の肥大・萎縮のプロセスの概略と、それらに及ぼす
運動・加齢・不活動の影響

1. サルコペニアの概念

近年注目を集めている加齢に伴うQuality of Life (QOL), ADLの低下をきたすものとして, Rosenberg (1997) により提唱された比較的新しい概念でサルコペニアがある。骨格筋減少症, 筋肉減少症とも言われ, 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すとされている。Morley (2004) は, 高齢期における筋力および筋肉量の低下は, 虚弱発生の主要な原因となり老年医学における重要な課題であるとし, サルコペニアと虚弱との関連が示唆される。また葛谷 (2011) は, 虚弱とはサルコペニア+栄養障害+活力低下といえと述べているように, 虚弱とサルコペニアとの関連を示唆している。The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) (2010) は, サルコペニアの診断を「筋肉量の低下を必須項目として, それ以外に筋力または運動機能の低下のうちどちらかが当てはまればサルコペニアと診断する」ということを提案している。さらにサル

コペニアを原発性, 二次性に分類し, 原発性を加齢のみによるサルコペニアとし, 二次性は「廃用」「疾患(臓器不全, 悪性腫瘍, 炎症性疾患など)」「低栄養」によるサルコペニアと分類されている。

2. サルコペニアのメカニズム (図1)

サルコペニアのメカニズムとして, 筋再生能の低下(橋本有弘, 2010), 蛋白質合成作用の低下, 炎症性サイトカインの増加, 蛋白質分解ホルモンの増加, 身体活動量の減少, 栄養摂取量の不足といったものが指摘されているが, そのメカニズムは完全には理解されていない(Doherty, 2003)。これらの中でリハビリテーションと関連があると思われるものについて以下に示す。

1) 骨格筋幹細胞の関与

Hashimoto (2007) は骨格筋幹細胞の関与に関して以下のように説明している。骨格筋の再生において最も重要な役割を担っているの

が、骨格筋に存在する「筋サテライト細胞」と呼ばれる骨格筋特異的な組織幹細胞である。筋サテライト細胞は、基底膜と筋線維の細胞膜に挟まれており、骨格筋が損傷や過負荷を受けると活性化され、細胞分裂を開始する。役割としては筋線維の再生・維持が挙げられる。再生の役割としては、活性化された筋サテライト細胞は筋前駆細胞に分化しさらに多核化した筋管細胞を形成する。筋管細胞はさらに成熟を遂げ筋線維となる。維持の役割としては、筋線維に新たな核を供給することであり、筋線維核のターンオーバー・サイクルを支えている(図2)。この筋サテライト細胞は加齢に伴って減少することが確認されている。筋サテライト細胞の減少によって筋線維の縮小(横断面積の縮小)および筋線維数の減少(Lexell, 1997)、さらにアポトーシスによる筋線維核数の減少(Leeuwenburg, 2003)につながるとされている。このように加齢に伴って筋サテライト細胞は減少するが、過負荷により活性化し細胞分裂をするため、リハビリテーションでは運動によって筋サテライト細胞の増殖を誘発させ筋線維の再生を促すことができると考えられる。

2) 液性因子の変化

インスリン様成長因子-1 (Insulin-like Growth Factors-1: IGF-1) は、筋サテライト細胞の増殖と分化を促すことで知られるが、運動によって局所的に筋で生成されたり、成長ホルモン (Growth Hormone: GH) によって肝や筋で生成されたりする。テストステロン、エストロゲン、GH、IGF-1のような筋蛋白質合成促進作用があるものの血中レベルが加齢に伴い減少するとされている (Corpas, Harman, & Blackman, 1993)。このような筋蛋白質合成作用の低下がサルコペニアに関与していると考えられる。しかし、若年者と高齢者の間に運動による筋蛋白質代謝の反応に差は認められないとの報告 (Yarasheski, Zachwieja, & Bier, 1993) から、リハビリテーションとしては運動によって筋蛋白質合成作用の促進を図ることができると考えられる。

また加齢に伴い、腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor- α : TNF- α)、インターロイキン (Interleukin-1, 6: IL-1, 6) などの炎症性サイトカインの血中濃度が増加することも知られている (赤水尚史, 2010)。Visser, et al. (2002) は、血中TNF- α 濃度が高いことと高

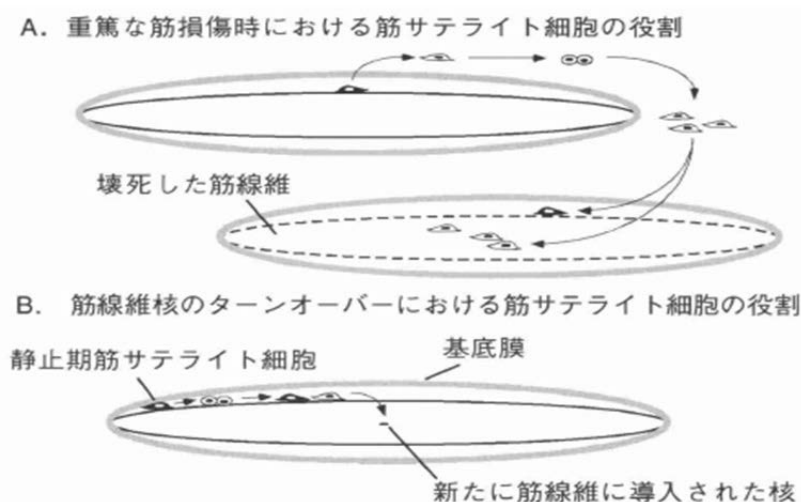


図2 筋サテライト細胞による組織維持機構 (橋本有弘, 2010)

タイプ・種目	強度	回数×セット	頻度	期間	筋量の増加	測定方法
Phase1:22種類の低強度運動	65% 1 RM	85~100% 6~8回×1~2セット8~12回×3セット	3	24週	あり	DEXA全身除脂肪量
Phase2:漸増筋トレ	有酸素:予備心拍数の70~85% 筋トレ:8~15RM	有酸素:30~40分 筋トレ:8~15回×1~2セット	3	12週	あり	CT大腿部筋量
有酸素, 抵抗, バランス柔軟	有酸素:予備心拍数の70~85% 筋トレ:8~15RM バランス運動:開眼もしくは閉眼片足立ち 1週目:40~50%1RM 2週目:50~60%1RM 3~6週目:60~75%1RM	15~20回×2セット 15~20回×3セット 12~15回×3セット 8~12回×3セット	3	10週	あり	DEXA全身除脂肪量
8種類の全身レジスタンス運動	有酸素:HR118~124 筋トレ:8~10RM	有酸素+太極拳:15分~22分 筋トレ:8~10回×2セット	3	52週	あり	MRI腓腹筋外側の横断面積
有酸素 ラバーとマシンを使った筋トレ	最初の12か月:60~85%1RMでゆっくり挙げ下げ 残りの4か月は60~85%1RMで速く挙げてゆっくり下げる	8~12回×3セット 8~12回×3セット	3	12か月~18か月	あり	DEXA全身除脂肪量
6種類の全身レジスタンス運動約60~75分	低強度	60分	2	18週	なし	DEXA全身除脂肪量
自体重やラバーを使った筋トレ	筋トレ10RM	生活機能訓練 約3メッツ 10回×2セット	2	10週	なし	DEXA全身除脂肪量
マシンを使った3種類の下半身筋カトレーニング, 生活機能訓練	3メッツ 低強度	40~60分	2	48週	なし	CT大腿中央部の筋横断面積
身体機能改善運動	70%1RM	8回×3セット	3	12週	なし	DEXA下肢除脂肪量
高速負荷筋トレ						
低速負荷筋トレ						

表1 骨格筋量をアウトカムとする無作為割付運動介入研究のエビデンステーブル (宮地元彦, ほか2011一部改変)

挙上回数, 頻度, 期間とも十分な強度筋力トレーニングの効果を明らかにしたものが6つあり, そのうち骨格筋量が増加した研究が5つ, 効果が見られなかった研究が1つであった。

高齢者の筋力低下および筋肉量低下が関連していると報告しているように, 炎症性サイトカインの蛋白分解作用が筋萎縮のメカニズムの一つとして考えられている。

3) 低栄養による筋蛋白質バランスの変化

アミノ酸による骨格筋蛋白質合成促進作用が高齢者で減弱していることに加え, 食事によって分泌が促進されるインスリンによる筋蛋白質合成の促進が高齢者では起こらないという報告 (Fujita, Erin, Kyle, Blake, & Elena Volpi, 2009) や, 筋蛋白質分解の抑制作用が劣るとい報告 (Emilie A Wilkes, et al. 2009) があるように, 高齢者では骨格筋蛋白質合成作用が抵抗性の状態にあると考えられる。また, 血液中のアミノ酸濃度が低下した場合には, 速やかに骨格筋蛋白質合成速度が減少し (Kobayashi, et al. 2003),

さらに血液中のアミノ酸濃度が上昇すると, 速やかに骨格筋蛋白合成速度が増加する (Bohé, Low, Wolfe, & Rennie, 2003) と報告されているように, 骨格筋の蛋白質合成は血液中のアミノ酸濃度に直接影響される。アミノ酸, 特にロイシンは, 骨格筋細胞内のmammalian target of rapamycin (mTOR) シグナル伝達経路を活性化することにより蛋白質翻訳開始因子を活性化し, その結果蛋白質合成の増大を引き起こすことが示されている (Drummond & Rasmussen, 2008)。よって筋蛋白質合成のためには適切な血中アミノ酸濃度の維持が必要と考えられる。

3. サルコペニアに対する治療 (現状と課題)

運動介入, 栄養介入によって以下のような効

対象	内容	効果	文献
70歳以上の施設高齢者100名 運動群 運動+栄養群 栄養群 対照群	運動:45分のレジスタンストレーニングを週3回, 10週間 栄養補充:炭水化物60%, 脂肪23%, 蛋白質17%の飲料を1日1回10週間	筋力変化率(%) 運動+栄養群:215.7±28.3 運動群:156.1±29.3 栄養群:-24.6±32.1 対照群:18.3±29.1	Fiatarone, M., O'Neill, E., Ryan, N., Clements, K., Solares, G., Nelson, M., Evans, W. (1994). Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. <i>N Engl J Med</i> , 1769-75.
サルコペニアと診断された75歳以上の女性155名 運動群 運動+栄養群 栄養群 対照群	運動:60分のレジスタンストレーニングを週2回3か月間 栄養補充:必須アミノ酸(高ロイシン含有)サプリメントを3か月間毎日, 1日2回	下肢筋量 運動+栄養群:約3%増加 運動群:約2.5%増加 下肢筋力 運動+栄養群:約10%増加	Kim, H., Suzuki, T., Saito, K., Yoshida, H., Kobayashi, H., Kato, H., & Katayama, M. (2012). Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. <i>J Am Geriatr Soc</i> , 16-23.

表2 運動と栄養の併用介入効果

果が検証されている。運動介入としての筋肉量の増大については、高強度抵抗運動（レジスタンストレーニング）が有効であるとされている（大藏倫博, 角田憲治, 辻大士, 田中喜代次, 2010）。骨格筋肉量を指標として運動介入が及ぼす効果を分析した無作為割付介入研究を対象に、システマティックレビューした結果を参照として表1に示す。これらはレジスタンストレーニングの介入方法や介入期間の点では多種多様の報告があり、一定の見解が得られていない。また高強度運動を長期間実施することで骨格筋肉量が増加するとの報告が多数であるが、高齢者の運動としては低中強度運動の方が高強度運動よりもはるかに実施可能性が高い運動方法であると述べられている（宮地元彦, ほか 2011）。栄養介入に関しては、高齢者に対し必須アミノ酸7.5gを1日2回, 3か月間摂取させた時、筋蛋白質合成速度が増加し、骨格筋肉量の指標である除脂肪体重の増加を認めたと報告している（Dillon, et al. 2009）。しかし、虚弱高齢者に対し24週の蛋白質補給を行ったところ、コントロール群に比べて筋力、身体機能は改善

を認めたが、筋肉量は増加しなかったとしている（Michael, et al. 2012）。このように見解の不一致があるため、リハビリテーションにおいて効果的な介入を行うためには、栄養と運動の両方を考慮する必要がある。先行研究においても併用の有効性が示されている（表2）。ただし、栄養と運動の併用の効果は示唆されているが、蛋白質合成に関してどの程度の栄養状態であれば良いのかについては明らかでないのが現状である。そのため血中にどの程度蛋白質があれば蛋白質合成に支障をきたさないのかを検証することが重要と考える。

4. 栄養とリハビリテーション

体内で合成できない必須アミノ酸のうち、ロイシン、イソロイシン、バリンは炭素骨格が分岐した構造を持つことから分岐鎖アミノ酸（Branched Chain Amino Acid: BCAA）と呼ばれる。これらの分岐鎖アミノ酸は、骨格筋蛋白に含まれる必須アミノ酸の約35%を占めているとされている（Harper, Miller, & Block, 1984）。

十分な分岐鎖アミノ酸を摂取することで筋肉の消耗を防ぐことができる可能性がある。この分岐鎖アミノ酸などの蛋白質が不足しているならば筋線維の同化が阻害され、筋肉量が減少するという、栄養に関連したサルコペニアの状態と考えられる。この場合、客観的栄養評価により高齢者の栄養状態を把握する必要がある。客観的栄養評価として臨床検査値のアルブミン値がある。通常は食物からアミノ酸が供給されるため蛋白合成にアルブミンが使われることはないが、飢餓の場合は蛋白の消耗を補うアミノ酸の供給源になるとされている(恵良聖一, 1996)。正常値は3.8~5.3 g/dlとされているが、リハビリテーションを行うにあたっての具体的な数値基準に関して十分に検証されていないのが現状である。また半減期が21日と反映に時間がかかるため、栄養状態を早期に反映する指標として、Rapid Turnover Protein (RTP) が有用である。RTPの中のトランスサイレチン(Transferrin)の半減期は2日とされているため(中島あつ子, 柴崎光衛, 谷直人, 森三樹雄, 山口真彦, 2005)、トランスサイレチン値を用いて客観的栄養評価とし、トレーニング介入の判断に利用することが重要と考える。ただし現状では、客観的栄養評価と生存率に関する検討はなされているが、身体機能改善度との関連を検討したものは少ない(佐藤雅哉, 江口克也, 林千枝, 小池芳一, 馬場栄治, 2009; Liu, et al. 2012)。加えて、蛋白質が不足すると筋線維の合成が阻害され、筋肉量が減少するとの報告があるものの、客観的栄養評価から捉えたトレーニング介入に関する知見も乏しい状態である。そのため今後、客観的栄養評価を用いた栄養状態と身体機能、レジスタンストレーニングの効果を検証していく必要がある。

5. まとめ(結語)

サルコペニアに対する治療では栄養介入と運動介入の併用が望ましいと考えられる。しかし、運動介入では方法・期間に統一の見解がなく、さらに負荷強度が強く高齢者には処方し難いという現状がある。栄養介入においても方法・期間に統一な見解はなく、さらにどの程度の栄養状態であれば効果が現れるのかが定かでない。このようなことから運動としては、より低負荷で効果的であると報告されている筋発揮力維持スロー法のようなトレーニング法(石井直方, 2011)、栄養に関しては血中の蛋白量(アルブミンやトランスサイレチンなど)からトレーニング効果を検証することが最適と考えられる。

文献

- Bardag-Gorce, F., Farout, L., Veyrat-Durebex, C., Briand, Y., & Briand, M. (1999). Changes in 20S proteasome activity during ageing of the LOU rat. *Mol Biol Rep*, 89-93.
- Bohé, J., Low, A., Wolfe, R., & Rennie, M. (2003). Human muscle protein synthesis is modulated by extracellular, not intramuscular amino acid availability: a dose-response study. *J Physiol*, 315-24.
- Corpas, E., Harman, S., & Blackman, M. (1993). Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev*, 20-39.
- Dillon, E., Sheffield-Moore, M., Paddon-Jones, D., Gilkison, C., Sanford, A., Casperson, S., . . . Urban, R. (2009). Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. *J Clin Endocrinol*

- Metab*, 1630-7.
- Doherty, T. J. (2003). Physiology of Aging Invited Review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol*, 1717-1727.
- Drummond, M., & Rasmussen, B. (2008). Leucine-enriched nutrients and the regulation of mammalian target of rapamycin signalling and human skeletal muscle protein synthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 222-226.
- Emilie A Wilkes, Anna L Selby, Philip J Atherton, Rekha Patel, Debbie Rankin, Ken Smith, & Michael J Rennie. (2009). Blunting of insulin inhibition of proteolysis in legs of older subjects may contribute to age-related sarcopenia. *Am J Clin Nutr*, 1343-1350.
- European Working Group on Sarcopenia in Older People. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition. *Age and Ageing*, 412-423.
- Fiatarone, M., O'Neill, E., Ryan, N., Clements, K., Solares, G., Nelson, M., . . . Evans, W. (1994). Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med*, 1769-75.
- Fujita, S., Erin, L., Kyle, L., Blake, B., & Elena Volpi. (2009). Supraphysiological hyperinsulinemia is necessary to stimulate skeletal muscle protein anabolism in older adults: Evidence of a true age-related insulin resistance of muscle protein metabolism. *Diabetologia*, 1889-1898.
- Harper, A., Miller, R., & Block, K. (1984). Branched-Chain Amino Acid Metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 409 - 454.
- Hashimoto, N. (2007). Muscle Satellite Cells as Muscle-Specific Adult Stem Cells : Two Models for Self-Renewing. *J Oral Biosci*, 224 - 226.
- Keith, C., Andreas, N., Melissa, A., Darin, J., Darin Van Gammeren, Tossaporn Yimlamai, . . . Scott, K. (2005). Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm. *J Appl Physiol*, 1314-1321.
- Kim, H., Suzuki, T., Saito, K., Yoshida, H., Kobayashi, H., Kato, H., & Katayama, M. (2012). Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*, 16-23.
- Kobayashi, H., Børsheim, E., Anthony, T., Traber, D., Badalamenti, J., Kimball, S., . . . Wolfe, R. (2003). Reduced amino acid availability inhibits muscle protein synthesis and decreases activity of initiation factor eIF2B. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, E488-98.
- Leeuwenburg, C. (2003). Role of apoptosis in sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 999 - 1001.
- Lexell, J. (1997). Evidence for nervous system degeneration with advancing age. *J Nutr*, 1011S - 1013S.
- Lexell, J., Taylor, C., & Sjöström, M. (1988). What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci*, 275-294.
- Liu, M., Chan, C., Yan, B., Zhang, Q., Lam, Y., Li, R., . . . Yu, C. (2012). Albumin levels predict

- survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 39-44.
- Michael, T., Ondine van de Rest, Marlou, L., Nikita van der Zwaluw, Marco Mensink, Luc J.C. van, & Lisette C.P.G.M. de Groot. (2012). Protein Supplementation Improves Physical Performance in Frail Elderly People: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *JAMDA*, 720-726.
- Morley, J. (2004). The top 10 hot topics in aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 24-33.
- Rosenberg, IH;. (1997). Sarcopenia: Origins and Clinical relevance. *J Nutr*, 990S—991S.
- Visser, M., Pahor, M., Dennis, R., Bret, H., Eleanor, M., Anne, B., . . . Tamara, B. (2002). Relationship of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α With Muscle Mass and Muscle Strength in Elderly Men and Women. *The Journals of Gerontology: Series A*, M326-M332.
- Yarasheski, K., Zachwieja, J., & Bier, D. (1993). Acute effects of resistance exercise on muscle protein synthesis rate in young and elderly men and women. *Am J Physiol*, 210-214.
- 葛谷雅文. (2011). 虚弱と低栄養との関係. *Geriat. Med.*, 311-314.
- 宮地元彦, 安藤大輔, 種田行男, 小熊祐子, 小野玲, 北畠義典, . . . 武林亨. (2011). サルコペニアに対する治療の可能性—運動介入効果に関するシステマティックレビュー—. *日本老年医学会雑誌*, 51—54.
- 橋本有弘. (2010). サルコペニアの発症と筋幹細胞および筋再生システム. *Geriat. Med.*, 165—168.
- 恵良聖一. (1996). マルチ機能タンパク質：血清アルブミン.
- 佐藤雅哉, 江口克也, 林千枝, 小池芳一, & 馬場栄治. (2009). 低アルブミン血症と患者予後について. *厚生連医誌*, 26-28.
- 石井直方. (2011). サルコペニア—そのメカニズムと防止策としての運動. *医学のあゆみ*, 519—524.
- 赤水尚史. (2010). サルコペニアと液性因子. *Geriat. Med.*, 177-179.
- 大藏倫博, 角田憲治, 辻大士, & 田中喜代次. (2010). サルコペニア予防のエビデンス—レジスタンストレーニングを中心として—. *Geriat. Med.*, 197-200.
- 中島あつ子, 柴崎光衛, メ谷直人, 森三樹雄, & 山口真彦. (2005). 栄養指標蛋白としてのトランスフェリン, トランスサイレチンおよびレチノール結合蛋白の測定意義. *Dokkyo journal of medical sciences*, 21-28.

Literature Review of Sarcopenia in Rehabilitation

Shin SATO^{1), 2)}, Shohei OHGI³⁾

- 1) Department of Rehabilitation, Enshu Hospital, Shizuoka Prefectural Federation of Agricultural Cooperatives for Health and Welfare
- 2) Doctoral Program, Graduate School of Rehabilitation Sciences, Seirei Christopher University
- 3) Graduate School of Rehabilitation Sciences, Seirei Christopher University

Key word : sarcopenia, training, nutrition

Abstract

Sarcopenia, the loss of muscle mass and strength, is a common phenomenon in aging. It leads to functional limitations and the need for extended rehabilitation services. Malnutrition is also common across varying patient populations, particularly older adults, and sarcopenia prevalence increases with advancing age. Both malnutrition and sarcopenia are present in many patient populations and manifest clinically through a combination of decreased nutrient intake, decreased body weight, along with a decrease in muscle mass, strength, and physical function. Malnutrition and sarcopenia are also associated with increased morbidity, in particular increased infection and complications rates, including falls and disability. Rehabilitation nutrition care management is important to improve their activities of daily living and quality of life. This review article provides the concepts, mechanisms and treatments (nutrition interventions, exercise interventions) of sarcopenia, and discusses their importance, focusing on the nutritional status at the time of intervention.