

令和元年6月23日現在

機関番号：84420

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05363

研究課題名(和文) 生体内骨格筋組織の電気特性の非侵襲的測定による新しいサルコペニア評価法

研究課題名(英文) Assessment of sarcopenia using electrical properties of skeletal muscle

研究代表者

山田 陽介 (Yamada, Yosuke)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・国立健康・栄養研究所 栄養代謝研究部・研究員

研究者番号：60550118

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,000,000円

研究成果の概要(和文)：サルコペニアは老化に伴う筋量・筋力の低下と定義され、高齢者の介護予防の観点から重要な評価指標となりつつある。サルコペニアにおいては、骨格筋内の脂肪・結合組織・細胞外液(ECW)といった非収縮要素が増加するため、それらを除いた真の骨格筋量を計測する必要がある。部位別生体電気インピーダンス分光(S-BIS)法を用いることで、生体内骨格筋組織の電気特性を非侵襲的に測定することができる。本研究においては、S-BIS法による生体内骨格筋組織の電気特性評価によって、従来法では、困難であった早期のサルコペニア評価ができる可能性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サルコペニアは、高齢者のフレイルや介護予防の観点から世界的に注目を集めている。現在の国際的な診断基準では、筋量の指標として、二重X線エネルギー吸収法(DXA)や核磁気共鳴画像法(MRI)・X線CTなどの画像法を推奨している。しかし、これらの装置は、大型で可搬性がなく、多くの介護予防施設等で測定することができない。本研究で用いている部位別生体電気インピーダンス分光(S-BIS)法は、小型・軽量で測定が容易であり、現場で簡便に多数の人の測定が可能である。今回、S-BIS法によるサルコペニア評価ができることが明らかになったことで、健診現場や介護予防教室、デイサービスなどで利用が大いに期待される。

研究成果の概要(英文)：Sarcopenia is defined as age-related loss of skeletal muscle mass and function. Skeletal muscle, in addition to being comprised of a heterogeneous muscle fiber population, also includes extracellular components that do not contribute to positive tensional force production. Here we test segmental bioelectrical impedance spectroscopy (S-BIS) to assess muscle intracellular mass and composition. S-BIS can evaluate electrical properties that may be related to muscle force production. We found that S-BIS measures was more sensitive than traditional methods. Indices of extracellular (noncontractile) and cellular (contractile) compartments in skeletal muscle tissues were determined using the S-BIS measures. Our finding underscores the value of S-BIS to measure muscle composition and suggests that S-BIS should be highly informative in skeletal muscle physiology.

研究分野：運動生理学

キーワード：サルコペニア 骨格筋量 身体機能 筋力 生体電気インピーダンス法 筋内組成 老年学 スポーツ科学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

サルコペニア(sarcopenia)は、老化に伴う筋量低下とそれに伴う筋力や身体機能の低下と定義され、高齢者のフレイル(frailty)や介護予防の観点から世界的に注目を集めている。現在の国際的な診断基準(e.g. Cruz-Jentoft et al. 2010, 2014; Chen et al. 2014)では、筋量の指標として、二重 X 線エネルギー吸収法(DXA)や核磁気共鳴画像法(MRI)・X 線 CT などの画像法を推奨している。しかし、文献をレビューすると DXA や CT などで計測した筋量は、特に高齢期において身体機能と中程度か弱い関係しか示さない(e.g. Visser et al. 2000; Lauretani et al. 2003; Newman et al. 2006)。

加齢に伴う筋機能の低下は、筋量低下よりも大きいことが知られており(e.g. Newman et al. 2006; Morley et al. 2011)。筋機能低下の要因を明らかにすることは、適切な予防・改善法を探索するうえで重要である。単位筋量あたりの発揮筋力を固有筋力というが、加齢に伴う固有筋力の低下には、神経系要因以外にも速筋線維の選択的萎縮(Lexell et al. 1988)や骨格筋内の脂肪、結合組織、細胞外液量(ECW)の増加(e.g. Goodpaster et al. 2001; Yamada et al. JGMS 2010); Yamada et al. JAP2013); Yamada et al. JAP 2014); Fukumoto et al. 2012))といった骨格筋組織の質的な変化が関連している。つまり、sarcopenia においては、骨格筋内の脂肪・結合組織のほかに細胞外液(ECW)も増加するが、MRI や CT、DXA などの画像法では筋細胞とその間隙にある ECW を弁別することができない。ECW は筋収縮力や筋機能と直接関係がないため、従来の画像法では特に高齢期の骨格筋の真の細胞量を過大評価している可能性がある。したがって、sarcopenia 診断においては、骨格筋総重量(総体積)から ECW や脂肪・結合組織といった非収縮要素を除いた収縮要素を定量する必要があるが、骨格筋細胞量を測定することはこれまで困難であった。そこで申請者が着目したのが骨格筋細胞膜の電気特性である。部位別多周波生体電気インピーダンス分光(S-BIS)法を用いて、2.5~1000kHz の多数の周波数の微弱電流を体内に通電し、それぞれの電気抵抗の実数部分(Resistance)と虚数部分(Reactance)を計測する。その際に低周波電流の抵抗値と高周波電流の抵抗値の差を利用することで、筋組織中の ECW と筋細胞量を弁別することが可能になる(Bartok and Schoeller JAP 2004)。申請者は、これまで S-BIS 法を用いて高齢者の骨格筋の特徴を評価し、細胞内外液比が筋力や筋パワー、身体機能と強く関連し、筋細胞量(MCM)を反映する良い指標であることを明らかにしてきた。

2. 研究の目的

研究を進めるにつれ、S-BIS 法を用いると、骨格筋の量的な側面を評価できるだけでなく、さまざまな質的な側面も評価できる可能性があることがわかってきた。そのひとつが筋細胞膜の電気特性である。BIS 法によって細胞膜の電気特性を明らかにする方法論は、培養細胞における基礎研究によって妥当性が確立されている(Giaever and Keese, Nature, 1993)。しかしながら、この S-BIS 法を用いて、ヒト生体内の筋細胞膜の電気的性質を評価し、筋機能や固有筋力との関連を調べた研究は我々の知る限り存在しなかった。生理学においては、筋細胞膜の電気容量(Cm)は、筋細胞の電気的性質を決定づける非常に重要なファクターである。S-BIS 法はヒト生体内骨格筋組織における Cm を非侵襲的に評価することが可能である。本研究では生体内骨格筋の電気的性質に着目し、S-BIS 法を用いた新しい sarcopenia 評価法の確立を目的として行う。S-BIS 法は、生体内で非侵襲的・高速・簡便に測定できるため、将来的に臨床での sarcopenia 評価のもっとも重要なツールになりうる可能性がある。

また、これまで一連の研究にて、その他の電気パラメータも骨格筋の筋内組成と関連していることが明らかになっている。特に、図 1 に示しているように、S-BIS 法において、低周波成分は細胞外区画の水分を主に反映する一方、高周波成分は細胞内区画と細胞外区画の水分の両方を反映する。そのため、両者を計測することで、細胞内区画の水分を評価することができる。四肢において細胞内区画の水分は、筋細胞と密接に関連していると考えられることから、その測定はサルコペニア評

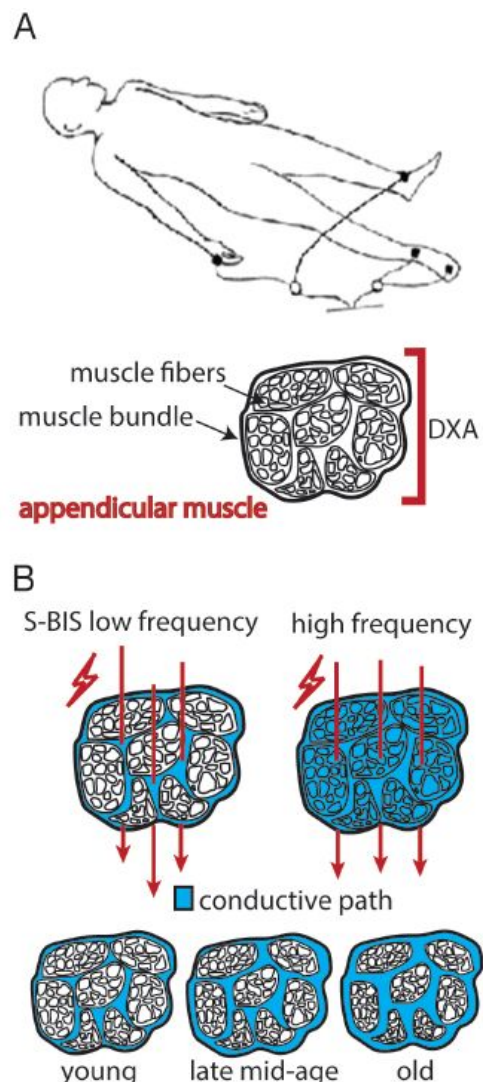


図 1a. S-BIS 法の測定電極配置例 (A) と、生体内筋細胞組織の模式図と S-BIS (B)。(Yamada et al. 2017 の図)

価において、重要と考えられる。

上記のことを踏まえ、研究の目的は、四肢骨格筋の多様な電気特性を評価し、新しいサルコペニア評価法を確立することであった。

3. 研究の方法

Maximum length sequence (MLS)法によるスペクトラム分離解析を用いることで、約 500 以上の周波数成分の電気抵抗値を同時に瞬時（理論的には <10ms）かつ連続的に測定を行うことができるようになっている（高速 S-BIS 法）。この方法を用いて、ヒト生体における特に体肢の電気特性を評価する。この方法は、非侵襲的であり、MRI や CT に比較して非常に安価で、かつ装置が小さいという特徴がある。

本研究課題においては、この方法を用いて、各種実験を行い、いくつかの論文としてまとめた。その数例の概要をここに記す。

- 1) 若齢者から高齢者までの幅広い年齢にわたるコホート (MIDUS Study) の男女 57 名を対象とした横断研究
- 2) 高齢者 405 名を対象として大腿部の細胞内外液量の比率に着目した研究
- 3) 低周波・中周波・高周波帯域の微弱電流の電気抵抗値を用いて、四肢筋量 (ALM)・骨格筋量指数 (SMI) を求めた研究

研究 1 においては、26 歳から 76 歳までの成人 57 名を MIDUS Study コホートからリクルートし、S-BIS 法によって、多様な電気特性パラメータを評価するとともに、下肢骨格筋の発揮パワーを Jumping Mechanography で計測し、その両者の関係を調べた。S-BIS 法では下肢を計測部位とし、図 1 にあるような Cole-Cole プロットから、図 2 にある電気特性パラメータ値を取得した。電気特性パラメータと年齢との相関、および、筋パワーとの相関を散布図にて求めた。また重回帰分析を用いて筋パワーを予測するモデルを作成した。

研究 2 においては、65 歳から 90 歳までの高齢者 405 名測定し、大腿部における細胞内外液比指標を S-BIS 法から算出した。その指標について、サルコペニア診断における筋量以外の項目である「筋力」と「身体機能」との関連を調べるために、膝関節伸展筋力および最大歩行速度との相関を散布図にて求めた。

研究 3 においては、立位で手の平でグリッパ電極をにぎり、体重計に内蔵された電極の上に乗ることで、足の裏 手の平間の電気抵抗値を計測する 8 電極型部位別立位多周波生体電気インピーダンス計を利用した。ALM を推定する式を作成し、その妥当性を検討するために、18 歳から 86 歳の合計 756 名の男女を計測し、5、50、250kHz の電気抵抗値 (Z) を測定した。それに加えて、サルコペニアの基準を作成するために、18 歳から 40 歳の男性 1624 名と女性 1368 名の SMI を当該装置で測定した。

4. 研究成果

研究 1 においては、細胞内外液量指標 (ICW) 細胞内外液比指標 (ICW/ECW) C_m 、位相角 (PA)、特長周波数 (f_c) と筋パワーとの間に有意な相関関係を認めた。さらにこれらの指標は年齢との相関も有しており、下肢骨格筋の電気特性のパラメータとして、発揮筋パワーを説明する指標であることが明らかになった。これらのパラメータの組み合わせにより、発揮筋パワーを説明するモデルを作成した。(図 2)

研究 2 においては、大腿部の細胞内外液比指標が、等尺性膝伸展最大筋力および最大歩行速度と有意な相関を示した(図 3)。さらに、この指標は、筋量などと独立して筋力と歩行速度と関連する指標であることが明らかになった。

研究 3 においては、男性で $ALM = (0.6947 \times (Ht^2/Z_{50})) + (-55.24 \times (Z_{250}/Z_5)) + (-10,940 \times (1/Z_{50})) + 51.33$ 、女性で $ALM = (0.6144 \times (Ht^2/Z_{50})) + (-36.61 \times (Z_{250}/Z_5)) + (-9332 \times (1/Z_{50})) + 37.91$ という推定式を得ることができた。この推定式は交差妥当性が検証されたものである。さらに、サルコペニアのカットオフ値として、男性で 6.8、女性で 5.7 kg/m² という値を得ることができた。

今後、多様なコホートや介入研究で、多様な画像法との比較研究等を行い、本研究課題の結果を追試していくことが求められる。

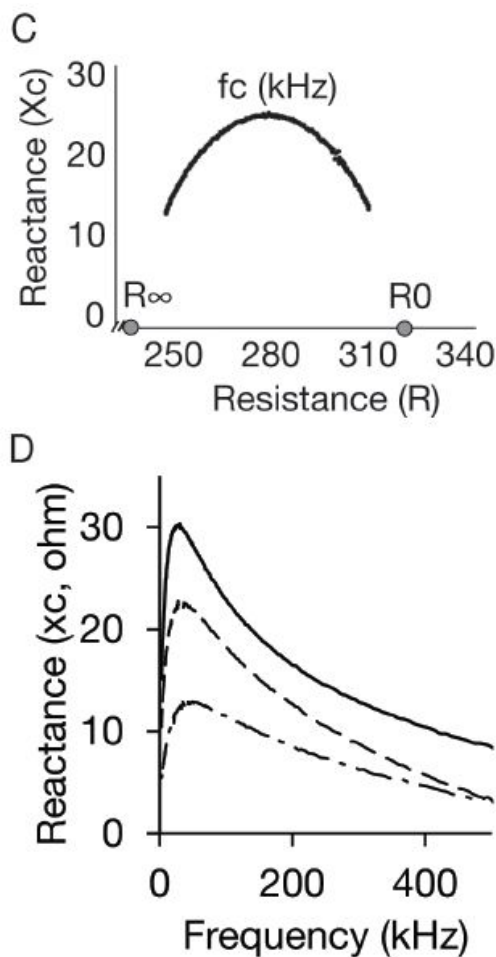


図 1b. S-BIS 法で得られるレジスタンス - リアクタンス平面での Cole-Cole プロット図 (C) と周波数 - リアクタンス平面図 (D)。(Yamada et al. 2017 の図)

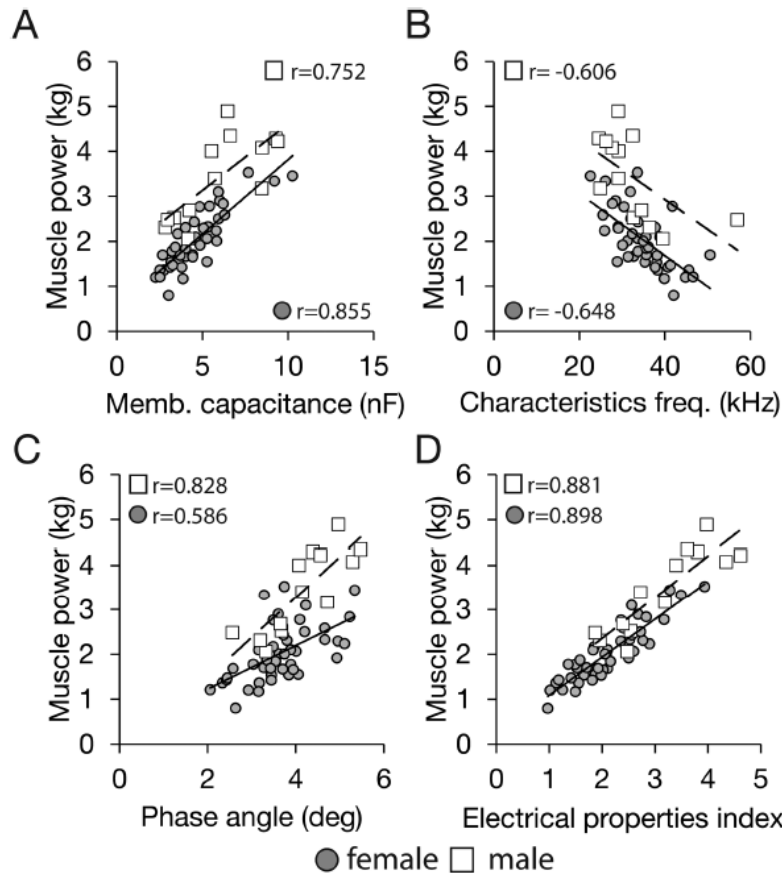


図 2. S-BIS 法で得られた下肢の電気特性パラメータと筋発揮パワーとの散布図。(Yamada et al. 2017 の図)

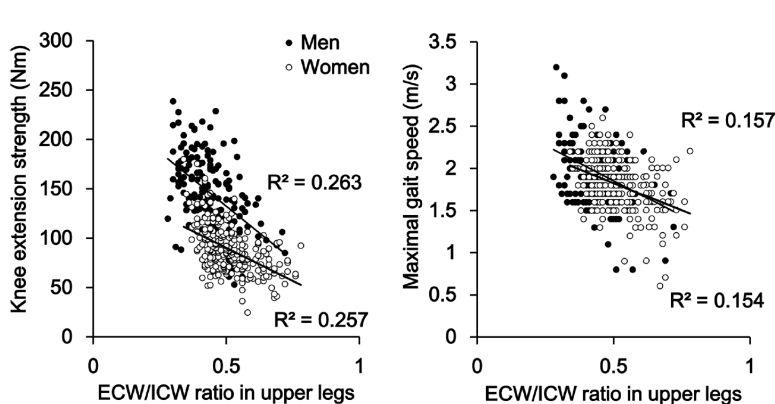


図 3. S-BIS 法で得られた大腿部の細胞内外液比と膝関節伸展筋力 (A) および、最大歩行速度 (B) との関係。(Yamada et al. 2017 の図)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

1. 山田陽介、骨格筋量・サルコペニアの定義を再考する - 機能的骨格筋細胞量・筋内組成に着目して -、体力科学、64、2015、461-472. 査読無
2. Ikenaga, M.; Yamada, Y.; Kose, Y.; Morimura, K.; Higaki, Y.; Kiyonaga, A.; Tanaka, H. Effects of a 12-week, short-interval, intermittent, low-intensity, slow-jogging program on skeletal muscle, fat infiltration, and fitness in older adults: randomized controlled trial. *European journal of applied physiology* 2017, 117, 7-15, doi:10.1007/s00421-016-3493-9. 査読有
3. Taniguchi, M.; Yamada, Y.; Fukumoto, Y.; Sawano, S.; Minami, S.; Ikezoe, T.; Watanabe, Y.; Kimura, M.; Ichihashi, N. Increase in echo intensity and extracellular-to-intracellular water ratio is independently associated with muscle weakness in elderly women. *European journal of applied physiology* 2017, 117, 2001-2007, doi:10.1007/s00421-017-3686-x. 査読有
4. Yamada, Y.; Buehring, B.; Krueger, D.; Anderson, R.M.; Schoeller, D.A.; Binkley, N. Electrical Properties Assessed by Bioelectrical Impedance Spectroscopy as Biomarkers of Age-related Loss of Skeletal Muscle Quantity and Quality. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2017, 72, 1180-1186, doi:10.1093/gerona/glw225. 査読有
5. Yamada, Y.; Nishizawa, M.; Uchiyama, T.; Kasahara, Y.; Shindo, M.; Miyachi, M.; Tanaka, S. Developing and Validating an Age-Independent Equation Using Multi-Frequency

- Bioelectrical Impedance Analysis for Estimation of Appendicular Skeletal Muscle Mass and Establishing a Cutoff for Sarcopenia. International journal of environmental research and public health 2017, 14, doi:10.3390/ijerph14070809. 査読有
6. Yamada, Y.; Yoshida, T.; Yokoyama, K.; Watanabe, Y.; Miyake, M.; Yamagata, E.; Yamada, M.; Kimura, M. The Extracellular to Intracellular Water Ratio in Upper Legs is Negatively Associated With Skeletal Muscle Strength and Gait Speed in Older People. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences 2017, 72, 293-298, doi:10.1093/gerona/glw125. 査読有
7. Buehring, B.; Siglinsky, E.; Krueger, D.; Evans, W.; Hellerstein, M.; Yamada, Y.; Binkley, N. Comparison of muscle/lean mass measurement methods: correlation with functional and biochemical testing. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2018, 29, 675-683, doi:10.1007/s00198-017-4315-6. 査読有
8. Kuchnia, A.J.; Yamada, Y.; Teigen, L.; Krueger, D.; Binkley, N.; Schoeller, D. Combination of DXA and BIS body composition measurements is highly correlated with physical function-an approach to improve muscle mass assessment. Archives of osteoporosis 2018, 13, 97, doi:10.1007/s11657-018-0508-7. 査読有
9. Siglinsky, E.; Buehring, B.; Krueger, D.; Binkley, N.; Yamada, Y. Could bioelectric impedance spectroscopy (BIS) measured appendicular intracellular water serve as a lean mass measurement in sarcopenia definitions? A pilot study. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2018, 29, 1653-1657, doi:10.1007/s00198-018-4475-z. 査読有
10. Yoshida, T.; Yamada, Y.; Tanaka, F.; Yamagishi, T.; Shibata, S.; Kawakami, Y. Intracellular-to-total water ratio explains the variability of muscle strength dependence on the size of the lower leg in the elderly. Experimental gerontology 2018, 113, 120-127, doi:10.1016/j.exger.2018.09.022. 査読有
11. 山田陽介、フレイルにおけるサルコペニアと歩行機能、理学療法、33、2016、1073-1084. 査読無
12. 山田陽介、山田実、サルコペニア研究の源流と判定の問題点、サルコペニアとフレイル評価の役割と課題～Rapid Geriatric Assessment 日本語版の紹介～、介護福祉・健康づくり、3、2016、11-18. 査読無

〔図書〕(計4件)

1. 山田陽介 第2章 フレイルを評価する 2節 筋量・筋力検査とフレイル、島田裕之編、フレイルの予防とリハビリテーション、医歯薬出版、2015. 査読無
2. 山田陽介、第1章2節 筋骨格系の加齢変化、島田裕之総監修、高齢者理学療法学、医歯薬出版、2016. 査読無
3. 山田陽介、第9章4節 高齢者の身体活動と体力との関連、熊谷秋三・田中茂穂・藤井宣晴編、身体活動・座位行動の科学～疫学・分子生物学から探る健康～、杏林書院、2016. 査読無
4. Yamada, Y. Muscle Mass, Quality, and Composition Changes During Atrophy and Sarcopenia. Advances in experimental medicine and biology 2018, 1088, 47-72, doi:10.1007/978-981-13-1435-3_3. 査読無

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。