

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590893

研究課題名(和文)循環器疾患における高齢者サルコペニアの臨床的意義の解明

研究課題名(英文)Study on clinical implication of sarcopenia in cardiovascular disorders

研究代表者

石川 和信 (ISHIKAWA, Kazunobu)

福島県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80222959

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：サルコペニアは加齢に伴う筋力・横紋筋肉量の減少と定義され、その有病率は70歳で約20%、80歳では男性50%、女性30%に及ぶ。本研究では、後期高齢者への運動療法(スリング運動)が身体指標、体組成、体力に与える影響を短期的、長期的に解析した。スリング運動により、短期的に体重と脂肪量が有意に増加した後、中長期的に筋肉量、推定骨量、基礎代謝量が増加することが女性で観察された。12ヶ月の運動継続率は60%を超え、臨床的有用性が期待できるプログラムを開発した。また、実験的に超高齢の動脈硬化マウス加齢モデルにおいて、酸化ストレスが血管壁の炎症、動脈硬化、リポタンパクの組成に影響を与えることを観察した。

研究成果の概要(英文)：Sarcopenia, a component of the frailty syndrome, is the degenerative loss of skeletal muscle mass, quality, and strength associated with aging. It is prevalent around 20% in the seventies, 50% among men and 30% among women in the eighties. In this study, we administered an exercise regimen using springs to the elderly to observe the effects on body composition including muscle mass and physical strength both on a short-term and long-term basis. Interestingly, we observe initial increase of fat mass followed by significant increase in muscle and bone mass and basal metabolic expenditure only in women. Over 60% participants succeeded in continuing this exercise program, which indicates clinical availability. In this grant, we also experimentally investigated the effects of oxidative stress on vasculitis, atherosclerosis and compositional changes of lipoproteins in a superaged hyperlipidemic mice model.

研究分野：内科学

キーワード：高齢者 サルコペニア 運動療法 体力 体組成

1. 研究開始当初の背景

平成 23 年 6 月に公表された我が国の「高齢社会白書」では全国平均の高齢化率(65 歳以上の人口が占める比率)は 23.1%(前年 22.7%)であった。高齢者が 21%を超える社会は超高齢社会と定義されるため、数年前から「超高齢社会の白書」になっている。東北地方は宮城を除く 5 県で全国平均を上回る高齢化が進行しており、25 年後の高齢化率は軒並み 40%前後の予測で世界に先行する高齢化の最先端地域である。このため、循環器病診療や研究においても高齢者が抱える問題に対処する視点が重要となっている。

サルコペニアは「加齢に伴う筋力・横紋筋肉量の減少」と定義され、その有病率は 70 歳で約 20%、80 歳では男性 50%、女性 30%に及ぶ(*Am J Epidemiol.* 147:755, 1998)。サルコペニアの進行は寝たきりや転倒の大きな要因として注目されているが、その病因については議論があり、身体活動度の低下、骨格筋幹細胞の現象、酸化ストレス、Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)や性ホルモンの低下、ミトコンドリア機能の低下などがあげられている。

サルコペニアに関する臨床研究は転倒や認知症などのいわゆる「老年症候群」との関連で注目されつつあるが、加齢で同時に進行する循環器疾患との関連については全く検討されていない。サルコペニアと慢性心不全や虚血性心疾患(および、そのリスクファクター)との関係を明らかにする研究が求められる状況にある。

平成 22 年の我が国の平均余命は男性 79.64 年(世界第 2 位)、女性 86.39 年(世界第 1 位)でいずれも過去最高である。高齢者の平均余命の年次推移は未だ伸びており、今後は高齢者に占める 75 歳以上の比率の上昇が予測される。この様な将来の社会的状況では後期高齢者が抱える問題点を包括的にとらえて、複数の病態がもたらし合う影響を考慮しながら、臨床研究のデザインや基礎研究のアプローチも種々の病因への交絡因子への考慮が求められる状況にある。

加齢に伴って進展する慢性心不全や動脈硬化の病因には酸化ストレスや慢性炎症のプロセスが関与することが多数報告されている(*N Engl J Med.* 352:1685, 2005)。サルコペニアが顕在化し、身体活動能が低下する患者の多くに慢性心不全や動脈硬化を基盤とした疾患が相当数の頻度で併在していることが考えられる。

しかしながら、本邦はもとより世界的にみても加齢に伴う循環器疾患とサルコペニアとの関連を検討した疫学研究は殆ど見当たらない。両者の関係を検討する疫学データの確立には本邦の東北地方は欧米諸国に先んじて高齢化が進行しており研究の実施に格好の地域的特性を有している。

動脈硬化や心不全に関する基礎・臨床研究の進展とともに種々の薬物・非薬物療法が開

発・確立されてきているが、後期高齢者の増加で問題となりつつあるサルコペニアの病因、診断、治療のいずれに関しても研究は新規開拓領域である。後期高齢者で併存する循環器疾患とサルコペニアとの因果関係を明らかにし、両者の病態の促進あるいは抑制因子を明らかにできれば新規薬物治療や循環器系と筋骨格系を同時に考慮した高齢者リハビリテーションの開発に結び付くと考えられる。

2. 研究の目的

超高齢化社会を迎えた我が国では 75 歳以上の後期高齢者が抱える臨床的な問題点を包括的に捉えた診療が要請されている。動脈硬化を基盤とした虚血性心疾患や慢性心不全の管理は後期高齢者に高頻度に存在し、これらのリスクファクターである高血圧、脂質異常症、糖尿病などを継続的に管理しなければならない。

本研究では後期高齢者において注目されつつあるサルコペニア(加齢に伴う横紋筋減少症)の臨床的特徴を観察し、サルコペニアの重症度や予後を反映する臨床指標の検討を行う。さらに、高齢者への運動療法(スリング運動)がサルコペニアや慢性心不全や虚血性心疾患の進展にどのような影響を与えるかについて検討する。

また、実験的に超高齢の動脈硬化マウス加齢モデルを作成してサルコペニアの病因・病態生理を検討する。

3. 研究の方法

(1) サルコペニアの評価

大腿周囲径を測定し横紋筋量の指標とする(*BMJ.* 339:3292, 2009)

ふともも付け根での径と膝上 10 cm の径を身長と体重で大腿径を補正

バイオインピーダンス法 (*J Am Geriatr Soc.* 54:56, 2006)

Janssen の分類により、サルコペニアなし、軽度、中等度、重度に分ける

(2) 運動(スリング運動)による介入

デイケア通所中の高齢者を対象にした運動(スリング運動)を実施し、身体指標、体力指標、慢性疼痛への影響を、介護区分に分けて、短期的、中長期的に分けて検討した。

運動プログラムの内容は、専任運動指導者がストレッチ、ラジオ体操、マシン 8 種、スリング運動とし、Borg 指数の「ややきつい」まで、各自のペースで実施した。

身体指標は、慎重、体重、ウエスト周囲径、大腿径とした。体力指標は、握力、開眼片足立ち、ファンクショナルリーチ、Timed up & Go テスト、5m 歩行試験を測定した。慢性疼痛は、聞き取り紙面アンケートで行い、身体各部の痛みの程度、歩行の変化、トレーニングの感想について調査した。

尚、このプログラムへの参加者には研究への同意を紙面で取得した。

(3) 実験的検討

超高齢(1-2年齢) LDLレセプター欠損マウスを用いて、高脂血症、高血圧がサルコペニアの進行に与える影響をマウスで検討した。大動脈における動脈硬化の程度と大腿筋における type IIa 線維の維持を免疫病理染色により判断する。コントロール群、高脂肪食の群を比較する。酸化ストレスの評価を行った。

4. 研究成果

(1) 短期的影響

デイケアに通所する高齢者(平均年齢; 男76.5歳、女80.2歳)への運動(スリング運動)が、サルコペニアを含む身体指標、体力指標に及ぼす影響を運動介入前と6か月後で比較検討した。運動プログラムの平均実施回数は週2.1±0.9回であった。

表1. スリング運動プログラムの短期的影響
(要支援I・II、53名; 男13、女40)

	n	運動前	運動後	有意差
身長 (cm)	40	146.1 ± 9.1	146.2 ± 9.0	n.s.
体重 (kg)	40	53.2 ± 11.8	54.3 ± 11.6	<0.01
BMI	39	24.7 ± 4.1	25.2 ± 4.2	<0.01
ウエスト径 (cm)	39	85.8 ± 11.6	87.0 ± 11.4	n.s.
大腿最大径 (cm)	40	48.9 ± 5.1	50.2 ± 5.9	0.065
大腿径膝上 10 cm (cm)	40	40.3 ± 4.4	41.2 ± 4.2	<0.05
体脂肪率 (%)	39	31.3 ± 9.6	32.8 ± 9.6	<0.01
脂肪量 (kg)	39	16.9 ± 7.1	18.2 ± 7.6	<0.01
筋肉量 (kg)	39	34.3 ± 7.8	34.1 ± 7.3	n.s.
基礎代謝量 (kcal)	39	1001.6 ± 268.7	1026.0 ± 199.4	n.s.
握力 (利き手) (kg)	40	20.5 ± 8.7	20.4 ± 9.5	n.s.
開眼片足立ち (秒)	40	5.4 ± 4.9	11.0 ± 15.9	<0.05
ファンクショナルリーチ (cm)	39	19.4 ± 8.0	17.8 ± 8.2	n.s.
Timed Up & Go	33	29.4 ± 17.7	29.3 ± 13.3	n.s.
5 m 歩行 (秒)	40	10.9 ± 7.3	10.7 ± 5.5	n.s.

運動介入は、後期高齢者の体重を増やし、脂肪量を有意に増加させた。筋肉量の増加は有意ではなかった。運動による食欲の回復が影響している可能性がある。体力指標の多くの向上は認めず、開眼片足立ちのみが上達した。

運動プログラムによる慢性疼痛の改善を聞き取り紙面アンケートで行った。肩、腰、膝の疼痛の有意な改善 (p<0.01) が認められた。一方、頸の痛みは改善されなかった。

運動への満足感は71.9%で得られた。

(2) 中長期的影響

表2. スリング運動プログラムが身体指標に与える
中長期的影響 (要支援I・II、32名)

		運動前	運動後	有意差
身長 (cm)	男 (8)	157.0 ± 5.1	156.9 ± 5.1	0.83
	女 (24)	143.1 ± 7.6	143.4 ± 7.6	0.41
体重 (kg)	男 (8)	62.6 ± 11.5	61.0 ± 11.2	0.01*
	女 (24)	48.5 ± 10.0	48.1 ± 10.6	0.39
BMI	男 (8)	24.7 ± 3.5	24.1 ± 3.4	0.01*
	女 (24)	23.9 ± 4.8	23.4 ± 4.9	0.08
ウエスト径 (cm)	男 (8)	92.4 ± 10.8	91.0 ± 8.9	0.20
	女 (24)	83.1 ± 12.7	81.6 ± 11.8	0.05
大腿最大径 (cm)	男 (8)	50.5 ± 3.2	50.1 ± 4.6	0.55
	女 (24)	46.9 ± 5.2	46.2 ± 5.8	0.36
大腿径膝上 10 cm (cm)	男 (8)	40.6 ± 3.5	40.5 ± 3.3	0.95
	女 (24)	38.8 ± 4.3	38.3 ± 4.6	0.21

次いで、これら的高齢者を対象として、運動プログラムを継続し、サルコペニアを含む身体指標、体組成、体力指標、慢性疼痛に及ぼす影響を運動介入前と24か月後で比較検討した。運動プログラムの平均実施回数は月7.8±3.0回であった。

12か月以上の運動継続率は、要支援I 71.4% (15/21)、要支援II 70.8% (17/24)、要介護I 60.0% (15/25)、要介護II 52.8% (19/36)で、全体では62.3% (66/106)と良好であった。運動中断の主な理由は、施設入所、次いで、基礎疾患の悪化であった。

スリング運動プログラムが身体指標に与える中長期的な影響は、要支援の男性の体重とBMIの有意な減少で、大腿径の変化を認めなかった。

一方、体組成の計測では、要支援、要介護者ともに、女性で、体脂肪量と脂肪量の減少、除脂肪量と筋肉量と推定骨量の増加、基礎代謝量の上昇が認められた。一方、男性では、この変化を認めなかった。

表3-1. スリング運動プログラムが体組成に与える
中長期的影響 (要支援I・II、27名)

		運動前	運動後	有意差
体脂肪率 (%)	男 (6)	25.5 ± 5.7	25.9 ± 4.9	0.87
	女 (21)	32.3 ± 10.5	27.8 ± 9.2	0.01*
脂肪量 (kg)	男 (6)	16.6 ± 5.1	16.8 ± 5.3	0.92
	女 (21)	16.8 ± 8.1	14.4 ± 6.8	0.01*
除脂肪量 (kg)	男 (6)	48.5 ± 9.9	47.0 ± 8.0	0.33
	女 (21)	32.5 ± 3.2	35.0 ± 4.7	0.002*
筋肉量 (kg)	男 (6)	46.0 ± 9.4	44.6 ± 7.6	0.33
	女 (21)	30.7 ± 3.0	33.1 ± 4.3	0.002*
体水分量 (kg)	男 (6)	34.5 ± 9.2	33.9 ± 7.2	0.60
	女 (21)	24.7 ± 2.8	24.4 ± 4.4	0.51
推定骨量 (kg)	男 (6)	2.5 ± 0.5	2.5 ± 0.4	0.44
	女 (21)	1.7 ± 0.3	1.9 ± 0.4	0.002*
基礎代謝量 (kcal)	男 (6)	1313.2 ± 283.6	1352.5 ± 200.3	0.37
	女 (21)	940.0 ± 110.6	1046.0 ± 129.5	<0.001*

表3-2. スリング運動プログラムが体組成に与える
中長期的影響 (要介護I・II、21名)

		運動前	運動後	有意差
体脂肪率 (%)	男 (8)	24.2 ± 5.4	21.2 ± 6.4	0.15
	女 (13)	37.5 ± 8.8	32.1 ± 10.3	0.02*
脂肪量 (kg)	男 (8)	14.2 ± 4.4	12.9 ± 5.4	0.32
	女 (14)	19.9 ± 6.9	16.8 ± 8.0	0.01*
除脂肪量 (kg)	男 (8)	44.0 ± 5.4	46.4 ± 7.3	0.08
	女 (14)	32.3 ± 5.3	35.2 ± 5.2	0.003*
筋肉量 (kg)	男 (8)	41.7 ± 5.1	43.9 ± 7.0	0.08
	女 (14)	30.6 ± 4.9	33.3 ± 4.7	0.003*
体水分量 (kg)	男 (8)	32.0 ± 4.8	33 ± 4.9	0.26
	女 (14)	24.7 ± 4.6	24.4 ± 4.3	0.61
推定骨量 (kg)	男 (8)	2.3 ± 0.3	2.4 ± 0.4	0.12
	女 (14)	1.7 ± 0.5	1.9 ± 0.5	0.004*
基礎代謝量 (kcal)	男 (8)	1176.6 ± 149.3	1320.1 ± 211.8	0.005*
	女 (14)	953.3 ± 154.4	1061.1 ± 149.6	<0.001*

スリング運動プログラムが体力指標に与える中長期的な影響を表4に示す。握力の低下が観察されたが、要支援者、要介護者ともに、これらの指標に有意差を認めなかった。80歳前後への運動介入の目的を体力レベルの維持と考えると、おおむね、良い結果と解

利用できる。

表 4-1. スリング運動プログラムが体力に与える中長期的影響 (要支援 I・II)

		運動前	運動後	有意差
握力 (利き手) (kg)	男 (8)	29.4 ± 12.0	26.4 ± 11.8	0.01*
	女 (24)	17.9 ± 4.5	16.2 ± 4.4	0.02*
開眼片足立ち (秒)	男 (8)	3.8 ± 5.2	14.6 ± 20.5	0.01 [§]
	女 (24)	4.8 ± 5.3	8.4 ± 12.2	0.12 [§]
ファンクショナルリーチ (cm)	男 (8)	20.2 ± 8.6	20.5 ± 8.4	0.86
	女 (24)	19.6 ± 7.8	18.2 ± 8.1	0.38
Timed Up & Go	男 (8)	25.9 ± 7.7	28.1 ± 10.2	0.30
	女 (24)	27.6 ± 11.7	26.1 ± 13.8	0.61 [§]
5 m 歩行 (秒)	男 (8)	9.3 ± 3.4	9.9 ± 3.5	0.37
	女 (24)	10.7 ± 4.6	9.9 ± 4.8	0.30 [§]

t 検定、および、Mann-Whitney 検定[§]、p<0.05 を有意

表 4-2. スリング運動プログラムが体力に与える中長期的影響 (要介護 I・II)

		運動前	運動後	有意差
握力 (利き手) (kg)	男 (14)	24.4 ± 7.9	22.0 ± 8.6	0.02*
	女 (20)	14.1 ± 4.7	12.6 ± 4.4	0.06
開眼片足立ち (秒)	男 (14)	11.3 ± 20.7	2.8 ± 2.7	0.38 [§]
	女 (20)	9.6 ± 16.1	17.3 ± 22.1	0.10 [§]
ファンクショナルリーチ (cm)	男 (14)	19.9 ± 10.3	18.4 ± 8.5	0.50
	女 (19)	14.2 ± 5.6	14.0 ± 6.2	0.84
Timed Up & Go	男 (14)	28.9 ± 24.3	33.9 ± 23.2	0.17 [§]
	女 (20)	40.7 ± 33.5	37.5 ± 27.1	0.68 [§]
5 m 歩行 (秒)	男 (14)	11.2 ± 9.8	12.1 ± 9.2	0.28 [§]
	女 (20)	15.9 ± 15.8	14.6 ± 10.6	0.97 [§]

t 検定、および、Mann-Whitney 検定[§]、p<0.05 を有意

慢性疼痛への効果へのアンケートでは、短期的影響と異なり、症状の改善が固定化されることから、症状が変わらないという回答が多かった。24 か月にわたって、痛みの増悪を認めなかったことは運動の効果の可能性がある。表 5 にアンケート結果概要をまとめた。

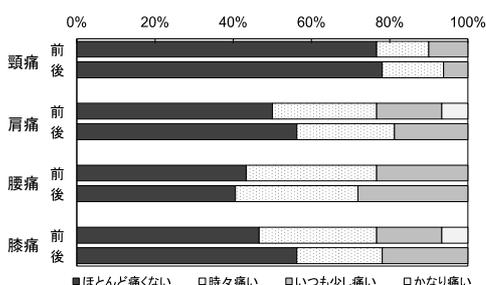


表 5. スリング運動プログラム実施後のアンケート

(3) 実験的検討

超高齢 (1-2 年齢) LDL レセプター欠損マウスをの大動脈における血管炎、動脈硬化、HDL を構成するアポリポタンパク組成の変化を報告した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1. 石川和信. 高齢者の災害医療: 原発事故避難と暮らし・健康・命を考える. *日本老年医学会雑誌*, **50**, 84-87, 2013. (査読あり)
2. Ishikawa K, Kanazawa Y, Morimoto S, Takahashi T. Depopulation with rapid aging in Minami-soma City after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident. *J Am Geriat Soc*, **60**, 2357-2384, 2012. (査読あり)
3. Li B, Takeda K, Ishikawa K, Yoshizawa M, Sato M, Shibahara S, Furuyama K. Coordinated expression of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 4 and heme oxygenase 2: Evidence for a regulatory link between glycolysis and heme catabolism. *Tohoku J Exp Med*, **228**, 27-41, 2012. (査読あり)
4. Ishikawa K, Navab M, Lusis AJ. Vasculitis, atherosclerosis, and altered HDL composition in heme oxygenase-1 knockout mice. *Int J Hypertens*, 2012:948203, 2012. (査読あり)
5. Stec DE, Ishikawa K, Sacerdoti D, Abraham NG. The emerging role of heme oxygenase and its metabolites in the regulation of cardiovascular function. *Int J Hypertens*, 2012:593530, 2012. (査読あり)

[学会発表] (計 3 件)

1. Ishikawa K. Inhibitory effect of iso-sorbide mononitrate on the formation of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor and heme oxygenase-2 double knockout mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2014 Scientific Sessions*, 2014/5, Tronto (Canada).
2. 石川和信, 小林元. 高齢者を対象としたスリング運動による健康維持プログラムの中長期実践の取り組み. 第55回日本老年医学会学術集会・総会, 大阪国際会議場 (大阪府), 2013/6.
3. 高野俊夫, 渡邊友樹, 小野木太, 菅原亜紀子, 佐久間勉, 阿部真人, 小野文枝, 原泰造, 菅野孝之, 石川和信. 高齢者を対象としたレッドコード(スリング運動)を含む運動プログラムの短期効果の検

討．第54回日本老年医学会学術集会・総
会，東京国際フォーラム（東京都），
2012/6.

6．研究組織

(1)研究代表者

石川 和信（ISHIKAWA, Kazunobu）
福島県立医科大学
医療人育成・支援センター 准教授
研究者番号：80222959

(2)連携研究者

菅原 亜紀子（SUGAWARA, Akiko）
福島県立医科大学
医療人育成・支援センター 助手
研究者番号：40566808

小林 元（KOBAYASHI, Gen）
福島県立医科大学
医療人育成・支援センター 助教
研究者番号：20423791