

# 高齢生活習慣病患者を対象としたサルコペニア評価法としての骨格筋エコーの有用性とサルコペニアに対するカルニチン製剤の影響の検討

(研究助成金 70万円)

代表研究者 大阪大学 老年・腎臓内科学

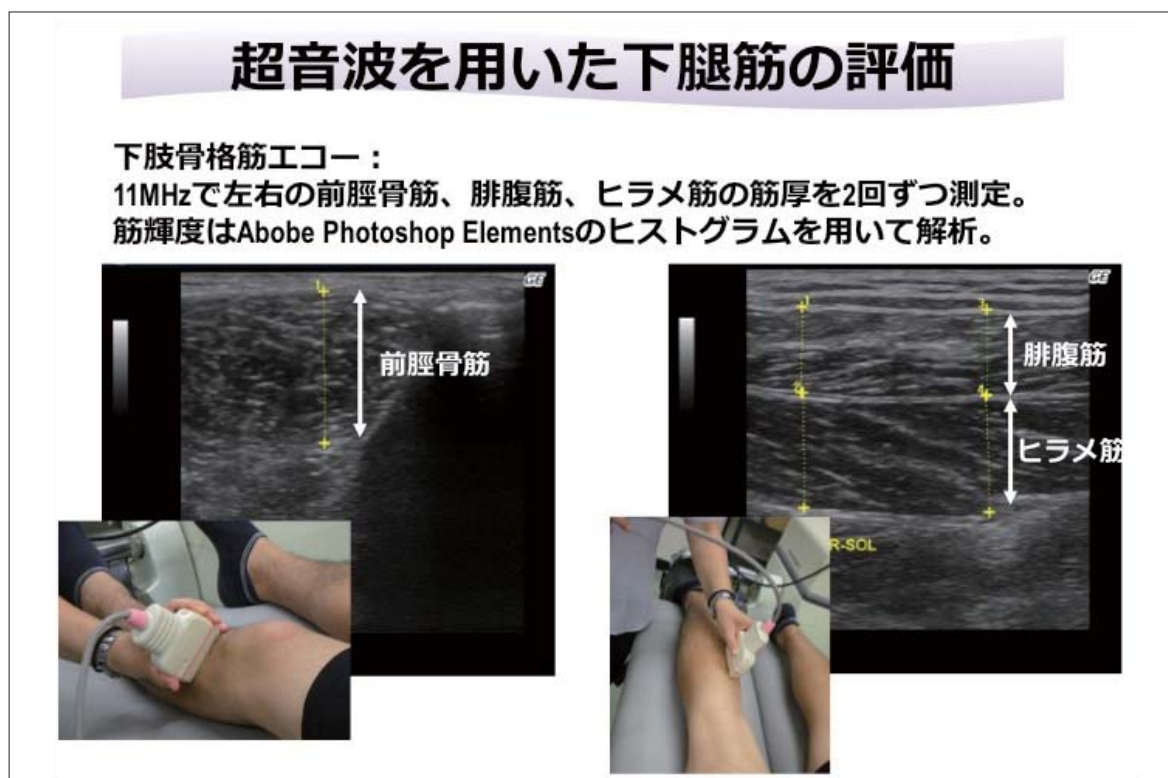
杉本 研

## 【研究開始当初の背景】

2012年度から、サルコペニアの経時変化や介入を目的とし、当科に入院または外来通院中の65歳以上の患者を対象に、筋量、筋力をはじめバランス機能、パフォーマンス能に至るまで各種データの蓄積を開始し、現在も継続中である（2014年11月現在で251例）。当科の症例は高血圧や糖尿病といった生活習慣病を高率に有しており、通常のサルコペニアに肥満が加わったサルコペニア肥満を対象にすることが可能である。サルコペニア肥満は、肥満による心血管病発症リスクに、サルコペニアによる身体機能低下により転倒・骨折リスクが加わることにより、通常の肥満よりも将来健康寿命を損なう可能性が高いため、サルコペニア肥満を詳細かつ簡便に評価することが求められる。

それを解決するひとつの方法として、我々は超音波を用いた骨格筋評価法に着目した（図1）。高齢者の骨格筋は若年者と比較し、筋組織が少なく、脂肪や結合組織が多いが、超音波を用いた骨格筋評価において、高齢者では若年者よりも筋厚が減少しているのみならず、高輝度を呈することが報告されている。この筋輝度の上昇は、筋実質の減少と筋内脂肪の増加を反映しており、また等尺性筋力や筋パワーと関連していることがわかっており（Ikezoe T, et al. Geriatr Gerontol Int. 2012;12:86-92）、いわゆる‘質的’変化を表している。筋内脂肪は、インスリン抵抗性や骨格筋ミトコンドリア機能と関連するという基礎的検討も多く存在することから、超音波による骨格筋評価法の、臨床への応用が期待されている。

図 1



### 【研究当初の目的】

通常のサルコペニアと同様，サルコペニア肥満に対する運動療法の有用性がこれまでに示されており，さらにカロリー制限を加えると，運動療法単独，食事療法単独と比較し，機能改善や抗炎症効果が高齢者において認められることが報告されている（Stephen WC, et al. J Nutr Health Aging. 2009;13:460-466）。骨格筋量増加，筋力改善のためには，レジスタンストレーニングやバランストレーニングが有用であることが知られているが，同様の効果を示す薬剤として確立されているものはない。そのうち，分岐鎖アミノ酸（BCAA）の使用は，mTOR（mammalian target of rapamycin）シグナルを介した筋タンパク合成を促進させ，運動効果を増強させることが知られている。筋萎縮のメカニズムの一つとしてカルニチン欠乏が知られているが，カルニチンの補充はミトコンドリア機能を賦活化し，‘質的’変化をもたらす可能性があるだけでなく，酸化ストレスや炎症の抑制，筋タンパク分解抑制をもたらすことも報告されている（Busquets S, et al. Clin Nutr. 2012;31:889-895）。そのため，トレーニングをベースとしたBCAAまたはカルニチンの補充が，サルコペニア予防または治療に及ぼす影響を臨床的に明らかにすることは，今後確実に増加するサルコペニア，サルコペニア肥満の防止または進行抑制を容易にし，健康寿命延伸に寄与することが期待される。

以上のことを踏まえ，高齢生活習慣病患者を対象とした，骨格筋の量的・質的診断の有用性の検討と，骨格筋の量的・質的改善をもたらすと考えられる薬剤の介入効果の検討を目的とした研究を計画した。

## 【方 法】

### 検討①：骨格筋の量的・質的診断の有用性の検討

当科に入院または外来通院中の65歳以上の患者（生活習慣病を少なくとも一つを有する）を対象とし、以下の検査を行う：各種身体測定、筋量（タニタ社製体組成計により測定）、筋力（握力、膝伸展筋力（アニマ社製ハンドヘルドダイナモメーターで測定)), バランス機能（片脚立ち時間、重心動揺検査（アニマ社製重心動揺計で測定）、身体機能（片足立ち時間（開眼、閉眼）、10m歩行速度）。前述の超音波を用いた骨格筋評価法により、下腿筋（前脛骨筋（速筋、以下TA）、腓腹筋（混合筋、以下GM）、ヒラメ筋（遅筋、以下SOL）の筋厚、筋輝度を、11MHzで2回ずつ測定し、筋輝度はAdobe Photoshop Elementsのヒストグラムを用いて解析し、左右の平均を用いる。各種身体プロフィールと超音波検査で得られたデータとの相関性について検討する。

### 検討②：骨格筋の量的・質的改善をもたらすと考えられる薬剤の介入効果の検討

前述の対象症例のうち、筋量、筋力が、既報の各年齢における平均値の-2SDを満たす症例に対して、バランストレーニング施行のみ、バランストレーニングに加え分岐鎖アミノ酸製剤（BCAA）投与、またはカルニチン製剤投与を6ヶ月間行い、それぞれを投与しない症例との比較により、それらの効果を、特に筋量、筋力、筋質（超音波による筋輝度）について検討し、これらの介入の有用性を検証する。

## 【助成期間における結果】

### 検討①：骨格筋の量的・質的診断の有用性の検討

2014年6月までに、当院当科入院患者のうち、下肢超音波検査を行った34名（平均年齢75.8±7.4歳、男性41.2%）を対象とした。

各下腿筋の筋厚（cm）は、それぞれTA：1.73±0.24、GM：1.07±0.25、SOL：1.54±0.51であり、既報の同年代の平均値と同等、またはやや低値であった。各下腿筋の筋輝度は、TA、GM、SOLの筋輝度は、それぞれTA：63.52±6.32、GM：59.13±10.10、SOL：49.36±9.40であり、既報の同年代の平均より高値であった。その他、下腿周囲径、握力、10m歩行速度、片足立ち時間、重心動揺検査における開眼外周囲面積は表1に示す通りであった。

各種筋厚は、下腿周囲径と有意な正の相関を示した（TA;  $p < 0.01$ , GM;  $p < 0.01$ , SOL;  $p = 0.04$ ）。TAの筋厚は、握力と有意な正の相関を示し（ $p = 0.020$ ）、開眼片脚立ち時間、総軌跡長

表 1

	n=34
前脛骨筋 筋厚, cm	1.73±0.24
腓腹筋 筋厚, cm	1.07±0.25
ヒラメ筋 筋厚, cm	1.54±0.51
前脛骨筋 筋輝度	72.2±22.3
腓腹筋 筋輝度	68.0±25.7
ヒラメ筋 筋輝度	60.4±24.2
下腿周囲径 左右平均, cm	32.6±3.4
握力 左右平均, kg	21±10
10m歩行速度, m/秒	1.3±0.5
片脚立ち時間 左右平均, 秒	21±21
重心動揺検査 開眼外周囲面積, cm <sup>2</sup>	4.9±3.7

と関連する傾向があった。GMの筋厚は、開眼片脚立ち時間と関連する傾向があり、総軌跡長と有意な負の相関を示した ( $p=0.045$ )。SOLの筋厚は、握力と有意な正の相関を示した ( $p=0.02$ )。また、TAの筋輝度は握力、10m歩行速度と有意な負の相関を示した (ともに $p<0.01$ )。SOLの筋輝度は、握力と有意な負の相関を示した ( $p=0.03$ )。表2がそのまとめたものである (○は $p<0.05$ , △は $0.05<p\leq 0.1$ )。これらの結果から、TAが最も良く筋力や身体機能と関連していることが明らかとなった。

骨格筋エコーの手技的な問題点として、測定時の体位やプローブの当て方による筋厚や筋輝度への影響があり、熟練した検者が施行する場合でも、データの客観性への配慮が求められる。また、サルコペニアは速筋優位な筋量減少が生じることが特徴とされていることから、速筋成分の多い大腿

表2

	握力		歩行速度		片脚立ち時間		重心動揺検査	
	筋厚	筋輝度	筋厚	筋輝度	筋厚	筋輝度	筋厚	筋輝度
前脛骨筋	○	○		○	△			△
腓腹筋					△			○
ヒラメ筋	○	○						

四頭筋を用いた検討が既報では多くみられるが、検査時に下半身を露出する必要があること、大きい筋であるため測定部位を一定させることが困難であることなどの問題点がある。TAは脛骨全面にある姿勢保持に関わる速筋優位な下腿筋であり、また体位やエコー手技の影響を受けにくく、膝下であるため露出もしやすいことなど、簡便にサルコペニアを診断する方法としての利点を満たしている上、前述のように身体機能を良く反映している。以上から、前脛骨筋を用いた骨格筋エコーによる筋厚、筋輝度の測定は、サルコペニアの簡便な診断法として、実臨床における有用性が高いと考えられた (2014年度日本老年学会総会にて発表)。

今回の筋輝度の平均値は既報よりも高く、要介護者での平均値に近い値であった。今回対象とした症例は糖尿病を合併した高齢者が多かった。糖尿病はサルコペニアの促進因子であることが知られており (Landi F, et al, J Am Med Dir Assoc. 2013;14: 540-541), インスリン抵抗性を介した筋タンパク合成能低下がその機序のひとつとして知られているが、このことが関与している可能性がある。しかし、前述の知見も含め、少数例での解析結果であるため、今後さらに症例数を増やした検討が必要である。

実臨床におけるサルコペニア診断では、筋力評価は握力を用いることにしているため、機器や手法も汎用性が高いため比較的容易である。一方、筋量評価については、CT やMRI, DXA法やなどは筋量評価での保険適応がなく費用などの問題もあり、BIA (バイオインピーダンス) 法が汎用されつつあるが、筋内水分を分離しきれないなどの点で正確な筋量評価法として未確立な部分がある。本研究で用いる超音波による筋量評価は簡便かつ再現性も高く、同等以上の有用性を示すだけでなく、これまでは臨床的に困難であった骨格筋の質的变化を捉えることが可能なため、今後、エコーによる筋量評価の標準化に期待がかかる。

当初は、エントリーした症例に対し1年後に同検査を施行し、その経時変化から、生活習慣病の有無や肥満の有無により、筋量・筋力・筋質の変化に違いがあるかを検討する予定であった。しかし、1年後のフォローが外来受診となるため、場所やマンパワー、超音波機材移動などの煩雑性から、この度は行っていない。同時に行っている1年間の転倒と筋量、筋力、身体機能との関連をみた検討からは、1年間の転倒と開眼片足立ち時間 ( $p=0.038$ ), 外周囲面積 ( $p=0.019$ ) が関連していることを報告してお

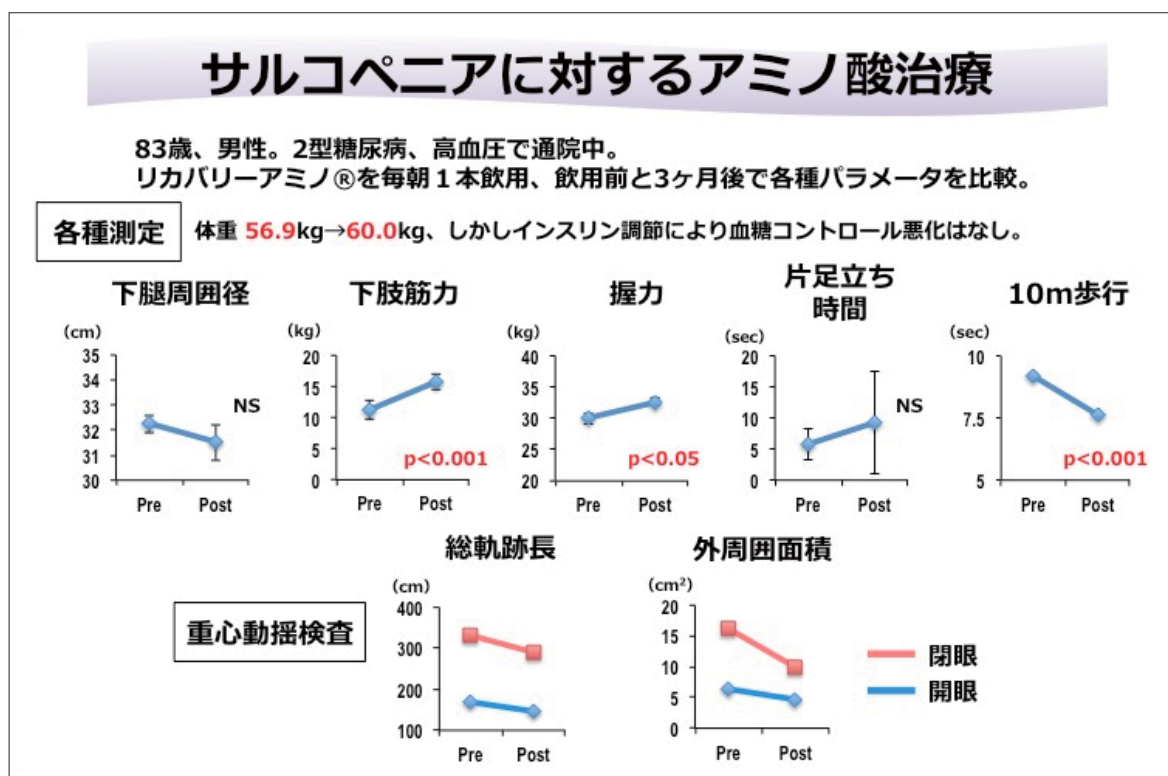
り（2014年度日本老年学会総会にて発表），これらに関連を示した前脛骨筋（TA）の筋厚，筋輝度の評価が有用である可能性はある。来年度（平成27年）我々のグループの増員後に，経時変化を再検討したいと考えている。

### 検討②：骨格筋の量的・質的改善をもたらすと考えられる薬剤の介入効果の検討

バランストレーニング（片足立ち，スクワットなど）の施行が筋量，筋力に与える影響をみた先行検討（高齢者におけるバランス機能・下肢筋力に対する介入が転倒防止・代謝に与える影響の検討，大阪大学医学部倫理委員会の承認済み）では，半年間のバランストレーニングにより筋力の改善がみられたが，トレーニング非施行群と有意な差がみられなかった。そのため，バランストレーニング施行のみ，バランストレーニングに加え分岐鎖アミノ酸製剤（BCAA）投与，またはカルニチン製剤投与を6ヶ月間行い，それぞれを投与しない症例との比較により，それらの効果を，特に筋量，筋力，筋質について検討することを計画した。

BCAA投与については，ロイシンが直接的にmTORシグナルに作用し筋量を増加させることが知られているため，ロイシンを多く含む（895mg/100mL）製剤（リカバリーアミノ®）を高年齢糖尿病症例に3ヶ月間服用していただいたところ，体重増加，筋力増大，身体機能改善（歩行速度，バランス機能）を認めた（図2）。しかし，サルコペニア高齢者の下肢筋力は，運動，アミノ酸補充のみではみられず，運動+栄養群の併用でのみ有意な改善が認められたとする報告から（Kim H, et al. J Am Geriatr Soc. 2012;60: 6 -23），今回併用する群との比較を行うこととした。

図2

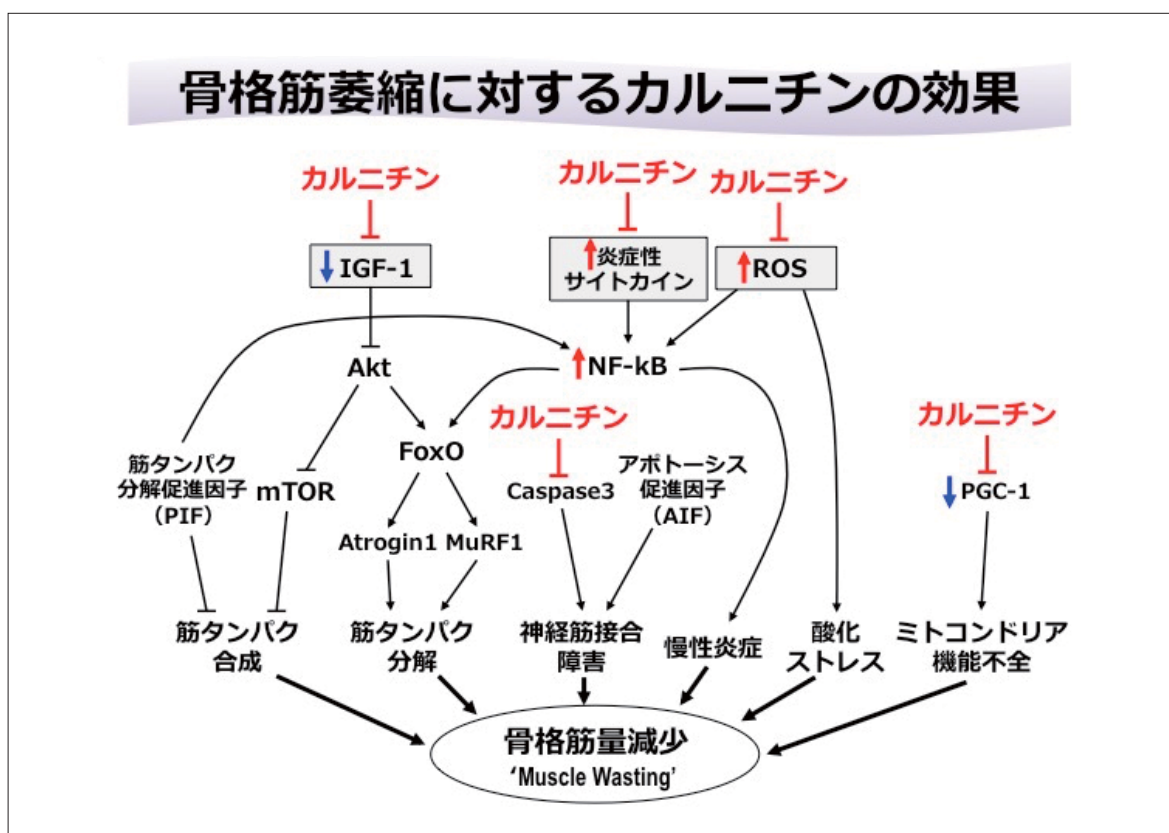


カルニチン製剤に関しては、現在カルニチン欠乏症のみが適応症であり、筋力低下やサルコペニアに対する臨床応用についての検討はほとんどない。そのため、今回検討することを計画したが、前述のマンパワー不足などの理由から、現時点では施行できていない。現在、臨床研究用のプロトコールを作成中である。

事前検討として、カルニチン製剤（エルカルチン）を動物に投与し、筋量、筋力に対する検討を行っている。高齢F344ラットにエルカルチンを0.1%濃度で4週間投与したときの筋力、筋量、筋由来サイトカイン（マイオカイン）産生に対する影響を、筋収縮刺激システム、等尺性筋力測定システム（共に当科で開発）を用いて検討するというプロトコールであり、今年度中に終了予定である。

カルニチンは、骨格筋のミトコンドリア内で遊離脂肪酸の利用調節を担っており、加齢とともに減少することが知られている。カルニチン投与により、PGC-1を介したミトコンドリア機能深賦活化だけでなく、図3のように、筋同化ホルモンであるIGF-1増加作用、炎症性サイトカイン、活性酸素種（ROS）、アポトーシス抑制作用が報告されており（Ringseis R, et al. Eur J Nutr. 2013; 52:1421-1442）、現行の基礎研究、計画中の臨床研究とも、まだ確立されている薬剤がほとんどないサルコペニアに対する有効な治療法としてカルニチン製剤を位置づけるためにも、早期の完了を目指していく。

図3



## まとめと今後の展望

まず、当初計画していた研究の進捗が半分にも満たない状態であることを反省している。そのため、助成金支出明細調書にもあるように、当初症例への薬剤投与に使用する予定であった費用が使用できず、その薬効を確認するための基礎実験遂行のために一部使用させて頂くことになり、お詫びするとともに感謝申し上げる次第である。しかし、この研究計画の内容である、骨格筋エコーとカルニチン製剤のサルコペニアへの臨床応用に関しては、まさにここ1、2年注目されていることが、日本老年医学会や日本理学療法学会、日本サルコペニアフレイル研究会などの演題発表からも理解できる。その意味でも本助成を頂いたことにより、我々の教室の研究成果としてだけでなく、本邦の高齢者医療における問題点の解決のため貢献できるもの確信している。今後、本文中にも述べたように、未施行の研究内容の早期遂行のため、尽力させて頂く所存である。

## 論文発表

なし

## 学会発表（4件）

- 1) 安延由紀子, 杉本 研ほか. 生活習慣病を有する高齢者を対象とした筋力低下の実態調査. 第49回日本理学療法学会大会. 平成26年6月1日 横浜.
- 2) 中間千香子, 杉本 研ほか. 高齢者における筋厚, 筋輝度測定の有用性の検討. 第56回日本老年医学会学会学術集会. 平成26年6月13日 福岡.
- 3) 杉本 研ほか. サルコペニアにおけるマイオカインの意義: 生活習慣病モデルを用いた検討. 第56回日本老年医学会学術集会. 平成26年6月12日 福岡.
- 4) 安延由紀子, 杉本 研ほか. 転倒リスク, 転倒自己効力感評価の転倒予防における有用性と生活・精神・身体機能との関連. 第1回日本サルコペニアフレイル研究会研究発表会. 平成26年10月19日 東京.