

## 骨格筋機能が脳血管障害、認知機能障害に及ぼす影響：Community-based study

加賀 英義<sup>1</sup>、染谷 由希<sup>2</sup>、田村 好史<sup>1,2</sup>、綿田 裕孝<sup>1,2</sup>

1. 順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌内科学
2. 順天堂大学大学院医学研究科 スポーツロジックセンター

### 1. はじめに

日本は今後、超高齢化社会を迎え、2025年には「要介護者」が700万人、介護費用は21兆円に達する。そのため「要介護者」を減らす取り組みが急務となっている。また世界的に見ても60歳以上の高齢者は2000年の時点で6億人と推定され、2025年には12億人、2050年までには20億人に増加すると予測されており、高齢者に対する介護対策の必要性は世界的な問題となっている。しかしながら、この“介護”の原因疾患は運動器機能の低下から脳卒中・認知症などの脳機能障害まで多岐に渡り、その対策はリハビリテーションなどの3次予防が各疾患に対しておのおの行われるのみであり、集約された対策や、その予防法の確立は未だなされていないのが現状である。また、平成25年の厚生労働省の統計によると、介護が必要となった主な原因を要介護度別にみると、要支援者では「関節疾患」が20.7%で最も多く、次いで「高齢による衰弱」が15.4%となっているが、要介護者では「脳血管疾患(脳卒中)」が21.7%で最も多く、次いで「認知症」が21.4%となっている(平成25年 国民生活基礎調査の概況)。

この点に関して、近年、骨格筋量の進行的な低下、いわゆる「サルコペニア」という概念が注目されている。人間の老化に伴う重大な変化は、体力や機能の低下を導く大幅な骨格筋量の進行的な低下であり、これらが介護の原因疾患となりうる脳血管疾患<sup>1</sup>やアルツハイマー病や軽度認知機能障害<sup>2</sup>、死亡率<sup>3</sup>などと大きく関連する事が報告されている。しかしながら、現在までこれらの検討は骨格筋の“量”や“力”に着目した検討のみである。骨格筋は運動器としての機能ばかりでなく、代謝の中心的な担い手であり<sup>4</sup>、その“代謝”、“量”、“力”が介護の原因疾患とどのように関連しているか詳細はいまだ明らかとなっていない。

そこで、我々は「運動器の一部」としてのみ捉えられがちな「骨格筋機能(筋代謝、筋力、筋量)」が、脳血管障害や認知機能障害などの介護リスクを高める疾患の中心であるとの仮説をたて検討を行った。

### 2. 研究方法

#### 2-1. 被験者

文京区在住の65歳以上85歳未満の高齢者のうち、無作為に抽出された地域(町丁)の高齢者全員に郵送にて本研究の案内を行った。具体的には、文京区のランダムに抽出された町丁の住民基本台帳の閲覧を行い、対象被験者の氏名・住所・性別・生年月日情報の取得を行った。被験者に説明会へ参加していただき、書面および口頭により本研究の内容及び主旨を十分に説明し、同意書への署名を取得した。本研究は、順天堂大学の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

#### 2-2. 研究デザイン

横断研究、Community based study

## 2-3. 研究プロトコール

### Visit 1 (PM)

一般的な臨床背景因子、家族歴を詳細に聴取する。その後、BIODEX system3による膝伸展筋力測定、握力計による握力測定、認知機能の質問紙検査、歩行速度の測定を施行した。

### Visit 2 (AM)

前日 21 時より絶食（水・お茶などの飲水は可）の状態で作所し、検査着を着て靴を脱いだ状態で、In Body による体重、体組成測定を施行。その後 DXA による骨密度、体組成の測定、CAVI、ABI、頭部 MRI を施行した。

10 時間以上絶食後の静脈採血を施行し、引き続き 75g 経口糖負荷検査（0 分、30 分、60 分、90 分、120 分）を施行した。

その他、IPAQ（国際標準化身体活動質問票）、BDHQ（簡易型自記式食事歴法質問票）、PSQI-J（ピッツバーグ睡眠質問票）などのアンケートを施行した。

## 2-4. 測定項目

### 2-4-1. 筋量

DXA 法（二重エネルギー X 線吸収測定法）で骨格筋量を測定する（東洋メディック株式会社 Discovery QDR series）。DXA による骨格筋量の測定方法は四肢徐脂肪軟組織量（Appendicular Muscle Mass : AMM）から次式を用いて骨格筋指数（SMI : skeletal muscle index）とする。

$$\text{SMI} = \text{AMM}(\text{kg}) / \text{身長}(\text{m})^2$$

### 2-4-2. 筋力

BIODEX 社製 BIODEX system3 を用い、角速度 60 度/秒、180 度/秒の 2 条件で計測し、各条件における最大トルクを体重で除した値（peak torque/BW）と加速時間を算出する。実施プロトコールは、角速度 60 度/秒 3 回、180 度/秒 3 回とし、各実施間には 1 分間の休息時間を設けた。各条件の測定時には、実施方法が理解できるまで練習を行った。

### 2-4-3. 筋代謝

10 時間以上絶食後の 75gOGTT より求められる Matsuda Index を用いる<sup>5)</sup>。75gOGTT の採血は 0 分、30 分、60 分、90 分、120 分とする。

$$\text{Matsuda Index} = 10000 / \sqrt{(\text{FPG} \times \text{FPI}) \times (\text{G} \times \text{I})}$$

$$\text{G} = \frac{1}{120} \int_0^{120} g(t) dt$$

$$\text{I} = \frac{1}{120} \int_0^{120} i(t) dt$$

FPG: fasting plasma glucose

FPI: fasting plasma insulin

### 2-4-4. 脳血管障害

頭部 MRI で脳血管障害の測定を行う（株式会社 日立メディコ製 0.3T AIRIS Vent）。撮像法は、FLAIR、T2\*強調画像（T2\*WI）で行った。

熟練した放射線科医の読影により、脳血管障害の判定を行う。脳小血管病（small vessel disease）は、ラクナ梗塞・拡大血管周囲腔（FazekasⅢ）・大脳白質病変（FazekasⅢ）・脳微小出血（cerebral microbleeds: CMBs）のいずれかを有するものとした。

#### 2-4-5. 認知機能障害評価

DSM-5 に従い、認知機能障害（認知症、軽度認知機能障害）の判定を行う。用いるテストは MMSE-J（Mini Mental State Examination）、MoCA-J（Montreal Cognitive Assessment）、COGNITAT、WMS-R（Wechsler Memory Scale-Revised）、TMT（Trail Making Test）、GDS-S-J（The Geriatric Depression Scale – Short Form-Japanese）であり、熟練した臨床心理士による検査を行った。

以上の結果をもとに、認知機能障害の有無の判定を行う。

#### 2-5. 統計解析

脳小血管病または認知機能障害の有無と、各骨格筋機能（筋力、筋量、筋代謝）との関連を明らかにする。

対象者を脳小血管病または認知機能障害の有無にて 2 群に分け、各骨格筋機能（筋力、筋量、筋代謝）の平均値を比較する。性別と年齢による影響を除外するために、共分散分析（ANCOVA）にて解析をおこなう。

### 3. 結果

#### 3-1. 被験者

2015 年 11 月 16 日～2017 年 3 月 31 日までに 757 名の横断調査を終了した。全データ解析が終わっている 689 名（2017 年 2 月 23 日まで）の中間解析を施行した。

本調査に参加した被験者は平均年齢が  $73.0 \pm 5.4$  歳、女性が全体の 58.3%、平均教育年数が  $13.8 \pm 2.5$  年、高血圧、糖尿病、脂質異常症の有病者はそれぞれ 46.2%、12.9%、40.3%であった。現在も仕事についている人は 32.6%であり、要介護・要支援者は全体の 1.2%であった。

平均 SMI は男性、女性それぞれ  $7.8 \pm 0.9 \text{kg/m}^2$ 、 $6.3 \pm 0.7 \text{kg/m}^2$  であり、サルコペニアの診断基準（男性： $7.0 \text{kg/m}^2$  以下、女性： $5.4 \text{kg/m}^2$  以下）に相当する被験者はそれぞれ 15.3%、6.0%であった。平均握力は男性、女性それぞれ  $32.7 \pm 5.6 \text{kg}$ 、 $21.2 \pm 3.6 \text{kg}$  であり、サルコペニアの診断基準（男性： $26 \text{kg}$  以下、女性： $18 \text{kg}$  以下）に相当する被験者はそれぞれ 11.1%、16.6%であった。歩行速度のサルコペニアの診断基準（ $0.8 \text{m/sec}$  以下）に相当する被験者は全体で 2 名のみであった。サルコペニアと診断される被験者は約 2.5%であった。

#### 3-2. 脳小血管病（small vessel disease）と各骨格筋機能（筋力、筋量、筋代謝）

ラクナ梗塞、拡大血管周囲腔（FazekasⅢ）、大脳白質病変（FazekasⅢ）、脳微小出血のいずれかが確認されたものを脳小血管病と定義した。2月23日までに解析が終了した689名のうち、

参加者の男性 21.6%、女性 22.9%に脳小血管病が確認された。脳小血管病と各骨格筋機能の関連では、脳小血管病がある群は、ない群に比べ、膝伸展筋力の低下および Matsuda Index で評価した代謝機能の低下していた。

### 3-3. 軽度認知機能障害 (MCI) と各骨格筋機能 (筋力、筋量、筋代謝)

認知機能障害では、MoCA-J<sup>6</sup>にて 25 点以下を軽度認知機能障害 (MCI) と定義した。MCI は 2 月 23 日までに解析が終了した 689 名のうち、男性で 54.0%、女性で 45.3%に確認された。MCI と各骨格筋機能との関連では、MCI の有無に骨格筋機能の差は確認されなかった。

## 4. 考察

「骨格筋機能が脳血管障害、認知機能障害に及ぼす影響：Community-based study」の 689 名までの中間解析を施行した。

本検討において、脳小血管病を有する被験者は、22.4% (男性 21.6%、女性 22.9%) であり、高齢者における先行研究と同様の有病率であった<sup>7</sup>。脳小血管病は、脳梗塞の再発、認知機能の悪化、歩行障害などに関連することが示されており、今後データベースの拡張を行い骨格筋機能との関連を検討していく。我々は以前に、健常者からメタボリックシンドロームまで 30~50 歳の 152 名を対象に検討を行った結果、壮年期の無症状者でも軽度の「骨格筋機能低下」がメタボリックシンドロームの主因となっているだけでなく<sup>8</sup>、介護リスクの初期変化と考えられる「脳白質ネットワーク変性<sup>9</sup>」「動脈硬化進展」と相関する可能性を示しており、高齢者における検討もすすめていく。

今回軽度認知機能障害の指標として使用した MoCA-J では、25/26 点をカットオフとすると、約半数の被験者が 25 点以下であった。MoCA は MCI のスクリーニング方法として Nasreddine ら<sup>10</sup>によって開発され、日本語版 MoCA の信頼性、妥当性は Fujiwara ら<sup>6</sup>により確認されている。しかし、カットオフ値に関しては先行研究などから未だ議論の余地があるとされており、本検討においてもその他の認知機能のスクリーニング検査と合わせた評価が必要と考えられた。既報において、地域在住の高齢者を対象としたコホート研究では、ベースラインの筋力が軽度認知機能障害やアルツハイマー型認知症の発症と関連していることが示されており<sup>2</sup>、今後もデータを集積し、膝伸展筋力や握力などの筋力や歩行速度などの身体能力と軽度認知機能障害との関連を検討していく。

本検討において、骨格筋量の指標である SMI がサルコペニアの診断基準相当の被験者は男性 15.3%、女性 6.0%であり、女性において特に少なかった。SMI は四肢徐脂肪軟組織量を身長<sup>2</sup>の二乗で除した値であり、実際 BMI が高値の被験者の方が高くなる傾向が認められ、骨格筋量の評価方法としては検討の余地があると考えられた。先行研究においても、身長で補正した SMI ではなく、lean mass の低下と脳の萎縮または認知機能の低下の関連が示されており<sup>11</sup>、また、米国におけるサルコペニアの評価では、筋量は四肢徐脂肪量を BMI で補正する指標を提唱している<sup>12</sup>。また、本研究におけるその他の骨格筋機能の指標である、Matsuda Index や握力・膝伸展筋力など的高齢者における指標はほとんど検討されておらず、今後データを蓄積し、介護関連疾患との関連を検討していく。

本研究には幾つかの限界と課題が考えられる。第 1 に研究のプロトコール上、セレクションバイアスを取り除くことができないことである。本研究は、説明会や 1 日 4 時間、2 日間にわたる検査に参加していただく必要があり、ある程度健康で意識の高い被験者が多く参加している可能性が高い。しかしながら、ADL や IADL が自立した高齢者において、基礎調査、縦断調査を行うことは今後の予防医学の観点から非常に重要であると考えられる。第 2 に本研究は文京区といたった限られた地域で施行したことである。これは都市型の研究であると考えられ、日本やアジア地域を代表した被験者ではないと考えられる。しかし、現在の世界においても都市部への人口集中が増加しており、先進国においては都市部に住む人口の割合は 2010 年で 70-80% に達している。このような都市型の疫学研究を行い、また農村部との結果と比較することで、都市に移住する人の要介護疾患発症に対する利益や不利益など検討できる可能性がある。

## 5. まとめ

今後も継続した横断調査を継続し、データベースの拡張を行っていくとともに、併行して縦断研究も施行し、骨格筋機能（筋代謝・筋量・筋力）の低下が、介護原因疾患である脳血管障害、認知症、骨折や関節疾患へ及ぼす影響を明らかにしていく。そして、介護予防のための先制医療としての中年期～高齢者への筋力を向上させるレジスタンス運動やインスリン感受性を改善させる有酸素運動などの介入方法の提示を行っていく。

## 6. 謝辞

本研究にご協力いただいた文京区民の皆様と文京区役所戸籍住民課の皆様に感謝申し上げます。

## 7. 参考文献

1. Chin SO, Rhee SY, Chon S, et al. Sarcopenia is independently associated with cardiovascular disease in older Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PloS one* 2013;8:e60119.
2. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Arch Neurol* 2009;66:1339-44.
3. Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol* 2007;36:228-35.
4. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:457-65.
5. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes care* 1999;22:1462-70.
6. Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M, et al. Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. *Geriatr Gerontol Int* 2010;10:225-32.

7. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, et al. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126-9.
8. Takeno K, Tamura Y, Kawaguchi M, et al. Relation Between Insulin Sensitivity and Metabolic Abnormalities in Japanese Men With BMI of 23-25 kg/m<sup>2</sup>. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016;101:3676-84.
9. Shimoji K, Abe O, Uka T, et al. White matter alteration in metabolic syndrome: diffusion tensor analysis. *Diabetes care* 2013;36:696-700.
10. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-9.
11. Burns JM, Johnson DK, Watts A, Swerdlow RH, Brooks WM. Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. *Arch Neurol* 2010;67:428-33.
12. McLean RR, Shardell MD, Alley DE, et al. Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality: the foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:576-83.