

＜研究課題＞ 骨粗鬆症・サルコペニア外来におけるサルコペニアの有病率と
その治療法の確立 —筋・骨連関の解明—

代表研究者 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター 室長 日下部 徹
共同研究者 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター センター長 八十田 明宏
国立病院機構京都医療センター臨床研究センター 部長 浅原 哲子

【まとめ】

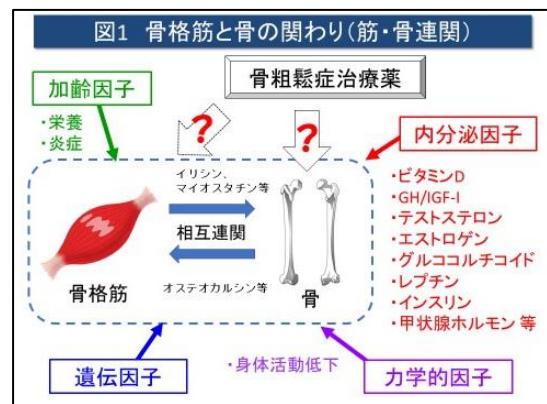
骨粗鬆症患者におけるサルコペニアの有病率は、男性 4.5%、女性 19.5%であった。サルコペニアを合併した骨粗鬆症患者では、骨折の既往歴が多く認められた。骨粗鬆症とサルコペニアを合併したオステオサルコペニアは、転倒・骨折の高リスク群として注意する必要がある。また、各種骨粗鬆症治療薬による介入により、骨密度だけではなく筋肉量も増加する可能性が示された。

1. 研究の目的

超高齢社会を迎えた日本において、平均寿命と健康寿命の乖離が問題になっている。骨粗鬆症とサルコペニアは、高齢者の主要な要介護要因である。骨粗鬆症とサルコペニアの予防と改善は、健康寿命延伸のための喫緊の課題であるが、両者の関連性、臨床的特徴については未だ不明な点が多い。また、骨粗鬆症治療薬は多く存在するが、サルコペニアに対する治療薬は存在しない。

解剖学的に近位に存在する骨と筋肉は、種々のサイトカインやホルモンを介して相互に関連している(筋・骨連関)。また、低栄養、身体活動低下、ビタミンD不足、内因性ホルモン異常(IGF-1、テストステロン、エストロゲン低下)等、骨粗鬆症とサルコペニアの発症には共通

の因子が多く存在している(図1)。



以上のことから、骨粗鬆症とサルコペニアは高率に合併すると考えられる。骨粗鬆症とサルコペニアを合併した状態はオステオサルコペニア(osteosarcopenia)と呼ばれ、転倒・骨折の高リスク群として注目されている。

現在、骨粗鬆症に対して活性型ビタミンD3製剤、ビスホスホネート製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)等、種々の薬剤が使用されるが、サルコペニアに対する治療薬は存在しない。もし、強固な筋・骨連関が存在するなら、骨粗鬆症治療薬は骨塩量を増加させるだけではなく、直接的あるいは間接的に骨格筋に対しても何らかの影響を及ぼす可能性が考えられる。しかしながら、各種骨粗鬆症治療薬がサルコペニア指標に及ぼす影響について検討した報告は少ない。

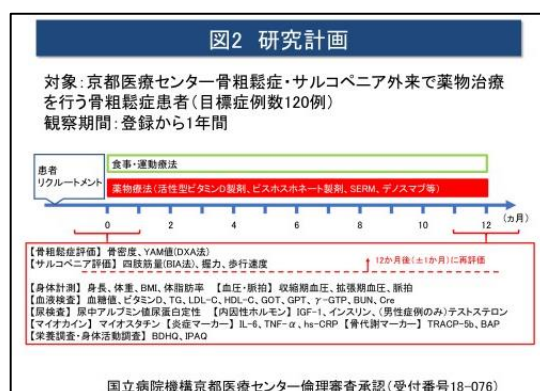
そこで本研究では、骨粗鬆症・サルコペニア外来に通院する骨粗鬆症患者を対象に、まず

横断研究として、①骨粗鬆症患者におけるサルコペニア有病率を検討した。さらに、②サルコペニアを合併する骨粗鬆症患者の臨床的特徴を検討した。最後に、縦断的解析として、③1年間の食事・運動指導、薬物治療を行い、骨粗鬆症治療薬別に骨塩量と筋肉量の変化量を評価して、各種骨粗鬆症治療薬が合併するサルコペニアに及ぼす影響を検討した。

2.研究の方法と経過

申請者らは、国立病院機構京都医療センターにおいて、2017年1月、「骨と筋肉を強くし、健康長寿を目指す」をコンセプトに、『骨粗鬆症・サルコペニア外来』を新規に開設した (<https://kyoto.hosp.go.jp/html/guide/medicalinfo/endocrinology/senmongairai.pdf>)。本研究は、図2に示す通り、骨粗鬆症・サルコペニア外来に通院する患者を対象に行った。骨粗鬆症に対する治療を開始する前に、DEXA法により腰椎、大腿骨の骨密度を測定した。サルコペニアの診断は、握力と生体電気インピーダンス(BIA)法により測定した四肢骨格筋指数(SMI)を用いて、「サルコペニア診療ガイドライン2017年版(日本サルコペニア・フレイル学会)」に準拠して行った。また、質問紙票を用いた栄養調査、運動調査データ、血中ビタミンD濃度、内因性ホルモン(インスリン、IGF-1、性ホルモン、甲状腺ホルモン)等々を評価することで、サルコペニアを合併する骨粗鬆症患者の臨床的特徴を明らかにした。次に、食事・運動療法、必要に応じて各種薬物治療を追加し、1年後に骨粗鬆症とサルコペニアの再評価を行った。

本研究は、既に当院倫理審査委員会において承認済みであり(承認番号 18-076、2018年11月19日)、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床研究計画書を遵守して実施した。



3.研究の成果

①骨粗鬆症患者におけるサルコペニア有病率

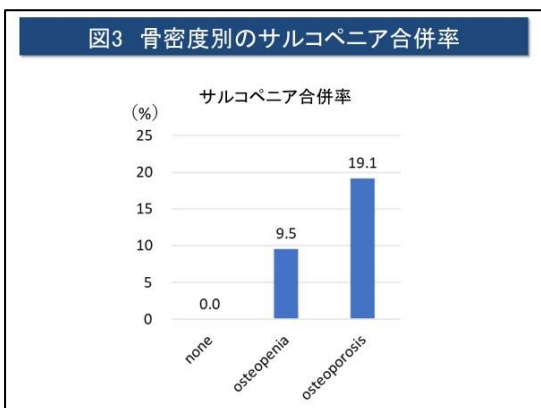
未治療の骨粗鬆症と診断された109名(男性22名、女性87名)について、サルコペニアを評価した。解析対象患者の平均年齢±標準偏差は、男性69.2±11.1歳、女性66.8±9.0歳で、大部分が高齢者であった。また平均BMI±標準偏差は、男性23.1±2.7 kg/m²、女性21.8±3.8 kg/m²で、普通体重の患者が多かった。これら骨粗鬆症患者についてサルコペニア有病率を検討したところ、サルコペニアは、男性1例(4.5%)、女性17例(19.5%)で認められた。また、プレサルコペニア(骨格筋量減少のみ)は、男性8例(36.3%)、女性25例(28.7%)、ダイナペニア(握力低下のみ)は、男性0例(0%)、女性5名(5.7%)で認められた。

②骨粗鬆症とサルコペニアの関連

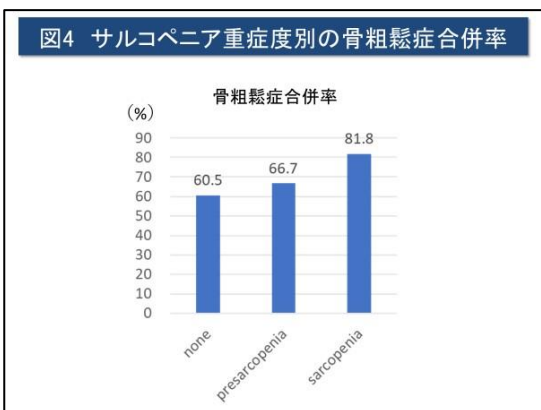
2017年1月～2018年12月に当院の骨粗鬆症・サルコペニア外来を受診し、データ欠損症例を除いた女性患者72名(平均年齢±標準偏差:66.9±9.1歳、平均BMI±標準偏差:21.4±5.0 kg/m²)について解析を行った。対象女性患者72名のうち、骨粗鬆症は47名(65.3%)、骨量減少は21名(29.2%)、骨量正常は4名(5.6%)であった。またサルコペニア

は 11 名 (15.3%)、プレサルコペニアは 18 名 (25.0%)、サルコペニアなしは 43 名 (58.8%) であった。

骨量別にサルコペニアの合併頻度を検討したところ、骨量が少ないほどサルコペニア合併率の上昇が認められた(骨量正常、骨量減少、骨粗鬆症:0%、9.5%、19.1%) (図 3)。



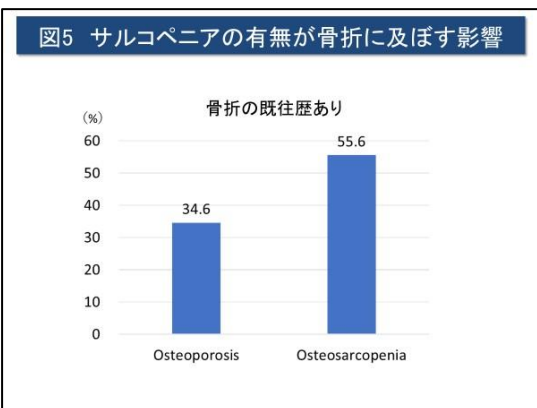
また、サルコペニアが進展するほど骨粗鬆症合併率の上昇が認められた(サルコペニアなし、プレサルコペニア、サルコペニア:60.5%、66.7%、81.8%) (図 4)。



③サルコペニアを合併する骨粗鬆患者の臨床的特徴

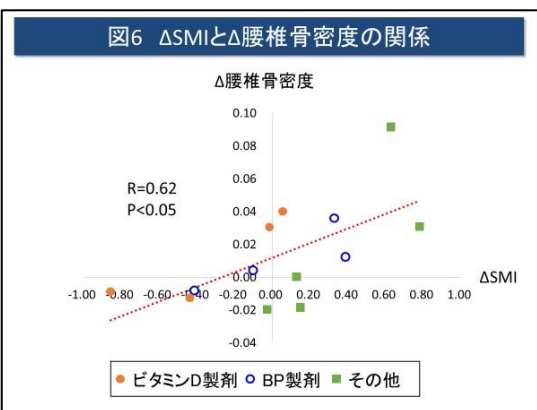
骨粗鬆症患者 47 名のうち、サルコペニア合併あり(OS 群)は 9 名、サルコペニア合併なし(O 群)は 26 名であった。OS 群と O 群の間に有意な年齢差は認められないものの、OS 群は有意に低身長、低体重、低 BMI、低 SMI、低

握力、大腿骨低 BMD であった。また、骨折の既往歴は、O 群 34.6%に対して、OS 群で 55.6%に認められた(図 5)。



④各種骨粗鬆症治療薬が合併するサルコペニアに及ぼす影響

1 年後のフォローアップ検査を順次行っている。途中経過ではあるが、13 例(女性 9 例、男性 4 例)について解析した。活性型ビタミン D3 製剤による治療が 4 例、ビスホスホネート製剤による治療 4 例、その他治療が 5 例であった。これら症例において、SMI と腰椎骨密度 ($r=0.54, P<0.01$)、SMI と大腿骨骨密度 ($r=0.40, P<0.05$)の間には有意な正相関が認められた。次に、1 年間の治療経過での SMI 変化量(Δ SMI)と骨密度変化量(Δ 骨密度)を検討したところ、 Δ SMI と Δ 腰椎骨密度の間に有意な正相関が認められた ($r=0.62, P<0.05$) (図 6)。



現時点では薬剤間における明らかな特徴の差は認められなかった。

4.今後の課題

国立病院機構京都医療センターの骨粗鬆症・サルコペニア外来において、骨粗鬆症患者におけるサルコペニアの実態調査を行った。これは、実臨床に則した成果であり、骨粗鬆症、サルコペニア診療に関するエビデンスの集積に資するものを考えられる。現時点では、解析の目標症例数に到達しておらず、引き続き症例登録が必要である。

今回、女性骨粗鬆症患者において、約 20% にサルコペニアの合併が認められた。また、プレサルコペニアを含めた骨格筋量が減少している患者は、男性 40.8%、女性 48.2%に認められており、骨粗鬆症患者では骨格筋量減少者が多く、骨と筋肉は密接な関係にあることが示された。

現在、質問紙票を用いた栄養調査、運動調査データ、血中ビタミン D 濃度、内因性ホルモン(インスリン、IGF-1、性ホルモン、甲状腺ホルモン)等のデータ収集を行っている。

例えば、甲状腺ホルモンである、T3 は、筋細胞の分化・増殖に関わることが報告されている。申請者らは、生理的濃度にある甲状腺ホルモンと筋肉量の関連を検討したところ、血中の Free T3/T4 比は、年齢とは独立して骨格筋量と正相関することを見出した(第 63 回日本甲状腺学会、YIA 発表)。血中の Free T3/T4 比は、組織における 2 型脱ヨウ素酵素 (DIO2) 活性を間接的に反映していることが報告されている。骨格筋内の DIO2 活性増加は骨格筋内の T3 濃度を増加させ、MYOD1、Myogenin の発現上昇等を介して、筋サテライト細胞から筋細胞への分化を促進し、骨格筋細胞の増殖

に働くことが報告されている。今回の結果は、骨格筋細胞における DIO2 活性化がサルコペニア治療へ応用される可能性を期待させる。

今後は、栄養摂取カロリーや各種栄養素、身体活動度や運動習慣、血中ビタミン D 濃度、その他内因性ホルモンなどについても同様の解析を行っていく予定である。

5.研究成果の公表方法

下記学会にて既にデータの一部を発表した。

- ・第 22 回日本骨粗鬆症学会(2020 年 10 月)
「サルコペニア合併骨粗鬆症患者の臨床的特徴に関する検討」
- ・第 63 回日本甲状腺学会(2020 年 11 月)
「骨粗鬆症患者における筋骨連関と生理的濃度にある甲状腺ホルモンが骨および筋肉に及ぼす影響に関する検討」

今後、本研究で明らかになったことをもとに、さらに症例数を増やして解析、検討をすすめ、内分泌代謝学、公衆衛生学に関連する雑誌で発表する予定である。

以上