

サルコペニア合併骨粗鬆症患者における新規治療法の開発

— 筋・骨連関の検討 —

国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター 内分泌代謝高血圧研究部
臨床内分泌代謝研究室 室長 日下部 徹

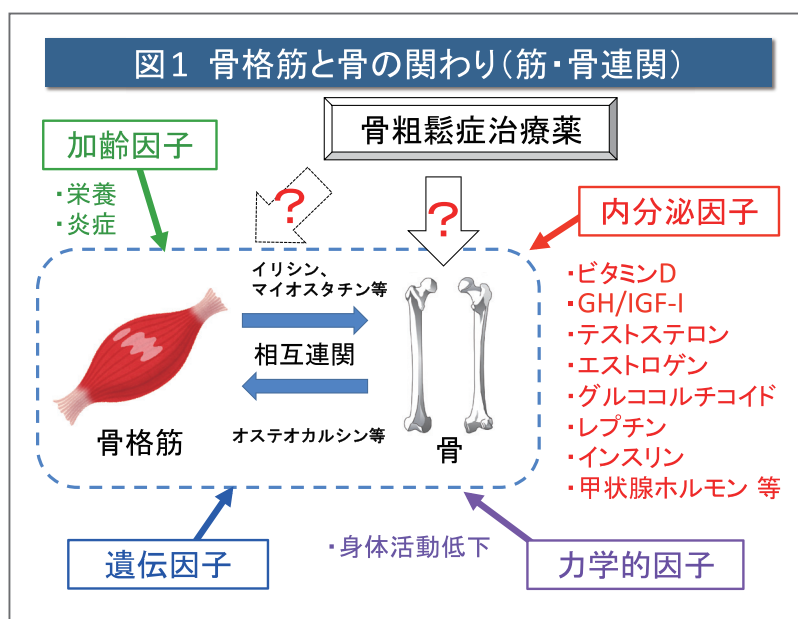
(共同研究者)

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	島津 章
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
国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター	研究員	山陰 一
国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター	研究員	井上 隆之
国立病院機構京都医療センター 内分泌代謝内科	診療科長	田上 哲也

はじめに

骨粗鬆症とサルコペニア(骨格筋量減少と筋力低下・運動機能低下)は、加齢とともにその患者数が増加する疾患である。わが国の骨粗鬆症患者数は、女性で980万人、男性で300万人にも達し、さらにサルコペニアは、75歳以上の高齢者の主要な要介護要因になっていることから、超高齢社会を迎えたわが国において、これら疾患への対策は喫緊の課題である。

骨粗鬆症とサルコペニアは、低栄養、身体活動低下、ビタミンD不足、内因性ホルモン(インスリン、IGF-1、テストステロン、エストロゲン)低下等、両者の発症には共通の因子が多く存在する(図1)。また近年、筋肉と骨は種々の体液性因子を産生して、相互に影響を及ぼし合うことが示されつつある(筋・骨連関)。例えば、イリシン(irisin)は、運動により発現誘導される筋肉由来生理活性物質(マイオカイン)で、白色脂肪の褐色脂肪化によるエネルギー産生増大のみならず、Wnt- β カテニン系を介して骨芽細胞分化を促進し、さらにRANKL/NFATc1系の阻害を介して破骨細胞を抑制することが報告されている⁽¹⁾。またマイオスタチン(myostatin)は筋に比較的限制した骨格筋の成長抑



制因子で、骨への作用も示唆されており、サルコペニアや骨粗鬆症の創薬標的としても期待されている⁽²⁾。逆に、分化した骨芽細胞から産生されるオステオカルシン (osteocalcin) は、糖代謝に影響するのみならず、筋量に影響を及ぼすことを示唆する知見が報告されている⁽³⁾。実際に、骨塩量と筋量は正相関することも示されている。

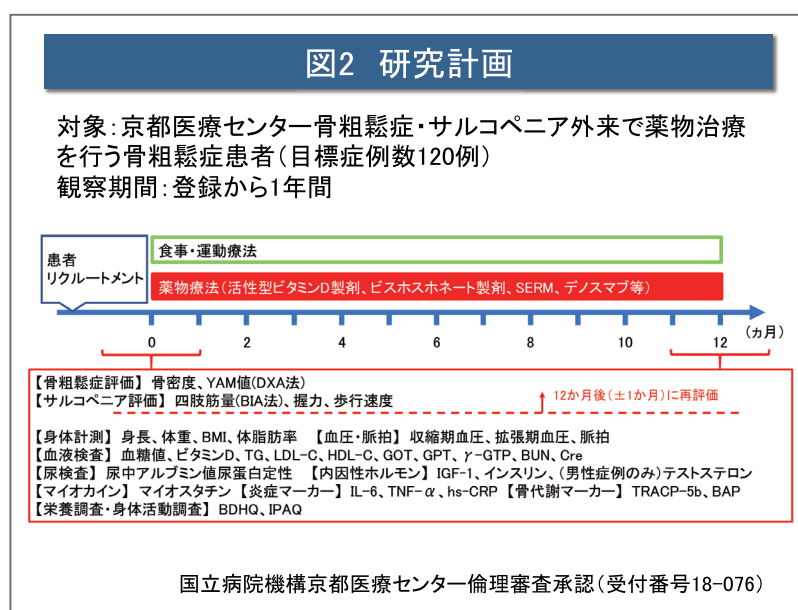
また、骨粗鬆症に対しては、多くの治療薬が開発されているが、サルコペニアに対する治療薬は確立されていない。しかし、骨粗鬆症治療薬は骨塩量を増加させるだけではなく、直接あるいは間接的に骨格筋に対しても何らかの影響を及ぼす可能性が考えられる(図1)。

そこで本研究は、わが国の骨粗鬆症患者を対象に、サルコペニア有病率を明らかにし、さらに、その臨床的特徴を明らかにするとともに、各種骨粗鬆症治療薬による治療介入が、合併するサルコペニアに及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

図2に本研究計画を示す。京都医療センターでは、2017年1月に骨粗鬆症・サルコペニア外来を新規に立ち上げた。本研究は、骨粗鬆症・サルコペニア外来を通院する患者を対象に行う(目標症例数120例)。治療開始前に、DEXA法により腰椎、大腿骨の骨密度を測定する。サルコペニアの評価は、握力と生体電気インピー

ダンス法により測定した四肢骨格筋指数を用いて、「サルコペニア診療ガイドライン2017年版」に準拠して行う。そして、食事・運動療法、必要に応じて薬物治療を追加し、1年後に骨粗鬆症とサルコペニアの再評価を行う。

横断解析として、腰椎、大腿骨の骨密度を用いて骨粗鬆症の重症度評価を行い、サルコペニアの合併率を検討する。次に、骨粗鬆症の重症度別に、サルコペニア指標との関連性を評価する。また、質問紙票を用いた栄養調査データ、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)等を評価することで、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する。次に、縦断的解析として、1年間の食事・運動指導、薬物治療を行った症例について、骨粗鬆症治療薬別に骨塩量と筋肉量の変化量を評価し、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明らかにする。

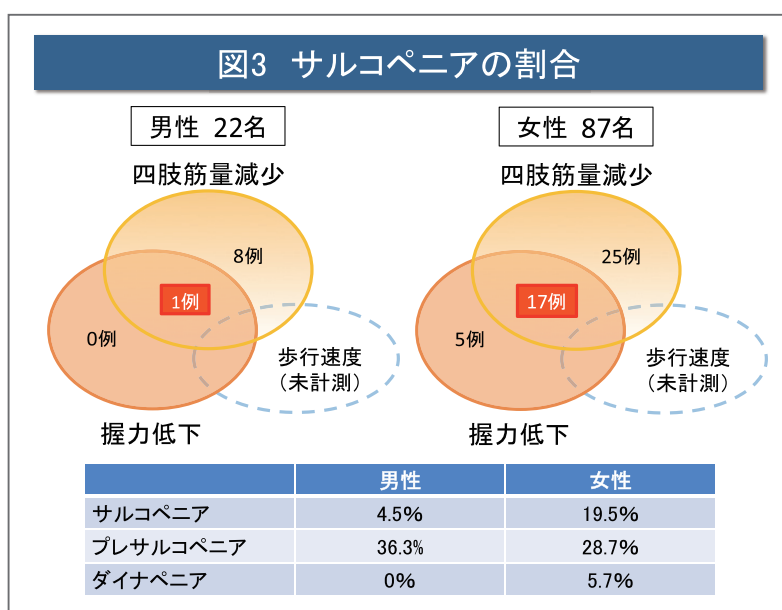


結 果

現在のところ、109名（男性22名、女性87名）について、サルコペニアを評価することができた。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、普通体重を有する患者が多かった。骨粗鬆症・サルコペニア外来への受診理由としては、男性では前立腺癌に対する抗アンドロゲン療法、膠原病に対するステロイド治療による骨密度低下が多かった。女性では乳癌に対する抗アンドロゲン療法、卵巣癌による卵巣切除後、膠原病に対するステロイド治療による骨密度低下と、健診で骨密度低下を指摘されたものが混在していた。

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例（5.7%）で認められた（図3）。

現在、症例登録の継続と1年後のフォローアップ検査を順次行っているところである。



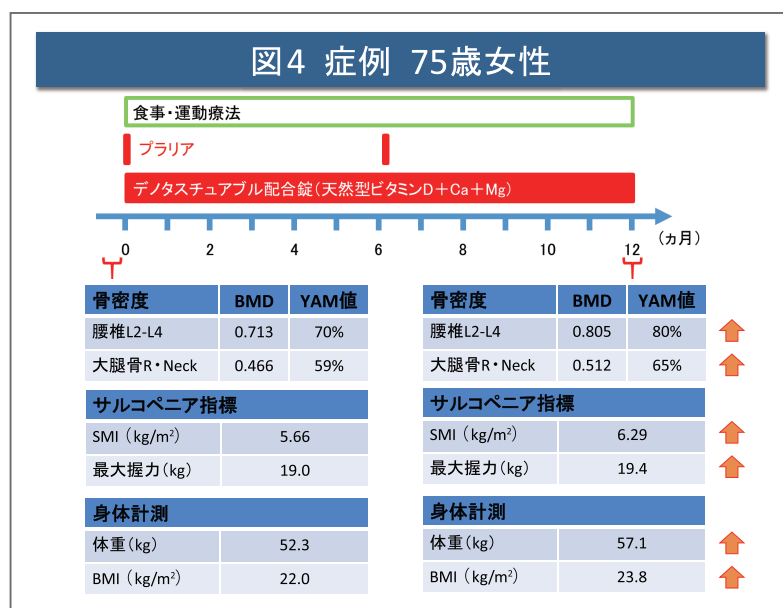
考 察

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ける骨粗鬆症患者のサルコペニアの合併率を評価した。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、引き続き継続が必要である。

プレリミナリな検討ではあるが、本研究により、女性骨粗鬆症患者では、約20%にサルコペニアの合併が認められた。地域在住高齢女性では、およそ8%と報告されていることから⁽⁴⁾、骨粗鬆症患者は高率にサルコペニアを合併しており、骨と筋肉は密接な関係にあると考えられた。今後、骨粗鬆症の重症度とサルコペニアの合併頻度、血中ビタミンD濃度との関連などを検討していく予定である。

また、まだプレリミナリな結果ではあるが、1年の骨粗鬆症治療介入により、骨密度の増

加とともに骨格筋量の増加が認められている。例えば、図4に75歳女性症例の治療経過を示す。本症例は、乳癌治療開始時に骨粗鬆症が認められ、プラリア（デノスマブ）とデノタス（天然型ビタミンDとカルシウム、マグネシウムの合剤）による治療を開始した。開始後1年後には、骨密度は腰椎で12.9%、大腿骨で9.9%の増加が認められた。この



時、サルコペニア指標は、SMIで11.1%、最大握力で2.1%の増加が確認された。最終的には体重も増加し、健康な日常生活を送ることができている。その他、同様の解析を症例ごとに行い、治療薬別に骨粗鬆症とサルコペニアに与える効果を検討していく予定である。

要 約

【背景】筋肉と骨の間には、相互連関が存在する（筋・骨連関）。

【目的】骨粗鬆症患者におけるサルコペニア有病率とその臨床的特徴を明らかにする。また、骨粗鬆症治療介入が、骨格筋量に及ぼす影響を明らかにする。

【方法】国立病院機構京都医療センターの骨粗鬆症・サルコペニア外来を受診した患者を対象に、DEXA法により腰椎、大腿骨の骨密度を測定した。サルコペニアの評価は、握力と生体電気インピーダンス法により測定した四肢骨格筋指数を用いて、「サルコペニア診療ガイドライン2017年版」に準拠して行った。食事、運動、薬物治療を行い、1年後に骨粗鬆症とサルコペニアの再評価を行った。

【結果】新規骨粗鬆症患者の内、109名（男性22名、女性87名）について、サルコペニアを評価できた。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。

【考察】女性骨粗鬆症患者では、約20%にサルコペニアの合併が認められた。地域在住高齢女性で報告されているよりも高率にサルコペニアを合併しており、骨と筋肉は密接な関係にあることが示された。今後、骨粗鬆症の重症度とサルコペニアの合併頻度、血中ビタミンD濃度との関連などを詳細に検討していく必要がある。まだプレリミナリな結果ではあるが、1年の骨粗鬆症治療介入により、骨密度の増加とともに骨格筋量の増加が認められている。

今のところ、骨粗鬆症治療薬による差は見出せていないが、症例数を増やし、検討していく必要がある。

【結論】 骨粗鬆症患者では、サルコペニアを合併しやすいことが示された。また、骨粗鬆症治療介入によりサルコペニアが改善する可能性が示された。

文 献

1. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Oranger A, Mori G, Brunetti G, Colucci S, Cinti S, Grano M. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *Int J Endocrinol* 2014;902186, 2014.
2. Kaji H. Effects of myokines on bone. *Bonekey Rep* 5:826, 2016.
3. Mera P, Laue K, Wei J, Berger JM, Karsenty G. Osteocalcin is necessary and sufficient to maintain muscle mass in older mice. *Mol Metab* 5:1042-1047, 2016.
4. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Kodama R, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Akune T. Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos Int.* 28:189-199, 2017.