
フレイル・サルコペニアと認知症予防

Frailty, sarcopenia and the prevention of dementia

愛媛大学大学院医学系研究科 脳神経内科・老年医学講座／准教授

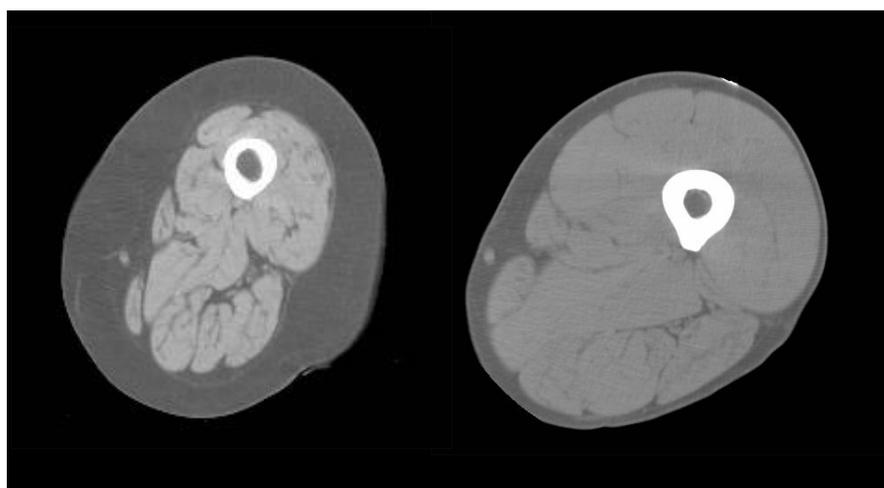
越智 雅之*

はじめに

当講座は1997年に老年医学講座として設立され、老年病の遺伝子研究などに取り組んできた。2006年に愛媛大学医学部附属病院に抗加齢・予防医療センター（現伊賀瀬道也センター長）が開設され、地域在住健常高齢者における加齢に伴う身体の変化、特に動脈硬化性疾患の危険因子などについての研究を行ってきた。2019年10月より「脳神経内科・老年医学講座」と改称し、神経疾患の基礎的・臨床的研究に取り組むとともに、老年医学領域では認知症発症の危険因子の同定や、その予防につながる標的分子の研究を進めている。我々は認知症の予防に関してフレイル・サルコペニアに注目しており、これまでの報告と当教室の最近の知見について述べる。

1. サルコペニアは認知症の危険因子であり、身体機能や生命予後に関連する

高齢者の認知症の原因としてアルツハイマー病（Alzheimer's disease, AD）が60～70%を占めるとされている。ADの危険因子として、遺伝的素因（APOE-ε4アリルなど）、低運動習慣、睡眠障害、聴力低下、糖尿病や慢性脳虚血などが知られているが、高齢者におけるサルコペニアも主な危険因子の一つである。サルコペニアは加齢に伴う筋力低下および筋肉量減少を意味し（図1）、高齢者の身体機能障害、脆弱性、寝たきりなどを引き起こす重要な一因である¹⁾。サルコペニアは、臨床的には握力低下や身体機能低下を含む指標で診断され²⁾、身体的・機能的障害との関係のみならず、高齢者の生命予後の指標となることが報告されている^{3,4)}。私たちはこれまで、



（サルコペニア例）

（健常例）

図1 左大腿横断面のCT画像

健常例（右）に比べてサルコペニア例（左）では筋肉量が減少（自験例）

* Masayuki Ochi: Associate professor, Department of Neurology and Geriatric Medicine, Ehime University Graduate School of Medicine

中高年男性において動脈硬化の進展と大腿筋肉量減少の相関や⁵⁾、男性の動脈硬化の進展にサルコペニアと内臓肥満が相乗的に作用すること⁶⁾を報告した。さらに、サルコペニアやその内臓肥満 (Sarcopenic obesity) が相乗的に転倒リスクを高めることも報告した⁷⁾。

2. フレイルは軽度認知障害 (Mild cognitive impairment; MCI) のリスクと相関する

サルコペニアと混同されやすい用語としてフレイル (Frailty) が知られているが、フレイルは、歩行速度低下・握力低下・体重減少に主観的疲労感・身体活動量低下を加えた5項目のうち3項目を満たす状態⁸⁾、高齢者の活動量も評価しており、サルコペニアよりも可逆的な心身の状態を表す指標である。健忘型 MCI は AD 発症に至る前段階として知られている⁹⁾。また、フレイルの存在は高齢者の MCI および認知症の発症リスクとして知られている¹⁰⁾。我々は、長年にわたり高齢者の MCI 診断とフレイルの関係を解析しており、診察室で簡便に評価できるフレイルの指標として simple frailty score (SF score) を開発した¹¹⁾。SF score は握力低下 (男性 < 32.5kg, 女性 < 19.5kg) および脚力低下 (開眼片足立ち < 20秒) で評価し、基準未満をそれぞれ1点とし、0~2点で評価する。我々は、838名の地域在住中高年者を対象として (男性 319名、女性 519名、平均年齢 65.1歳)、SF score と MCI の相関を解析した。118名が MCI Screen (Medical Care Corporation, Irvine, CA, USA) で健

忘型 MCI と診断された。年齢・性で補正しても、SF score = 2点で MCI が有意に増加 (odds ratio 4.6) していた。さらに、body mass index、平均血圧、脂質、耐糖能、内服薬、喫煙、運動習慣、無症候性脳梗塞で補正しても、SF score = 2点で MCI が有意に増加 (odds ratio 3.0) していた (図2)。SF score は MCI の予測因子として有用であり、フレイルが中高年の認知機能低下と強く相関することが示唆された¹²⁾。

3. フレイル・サルコペニアと認知症の複合的相関・予防

我々は、地域在住健常高齢者を対象として、サルコペニア、動脈硬化症、MCI、インスリン抵抗性・分泌などの多様な老年病因子の相関関係を総合的に解析し、関連を明らかにする研究を進めている。フレイルと認知機能の関連について、SF score 別にタッチパネル式認知機能 (Touch Panel-type Dementia Assessment Scale; TDAS, 日本光電社製) スコア (15点満点) の平均値を比較すると、男女とも SF score 2点群は0点群に対し有意に TDAS スコアが低値であった (図3)。多変量解析において、男女ともに SF score は年齢と独立して TDAS 総点と有意な関連がみられた。フレイル・サルコペニアと認知機能の間には強い関連があると考えられ、認知症予防における重要な病態である。

最近の介入研究では、高負荷レジスタンス運動やヴァーチャル・リアリティ技術によるトレーニングでの認知機能の改善効果が報告されている^{13,14)}。

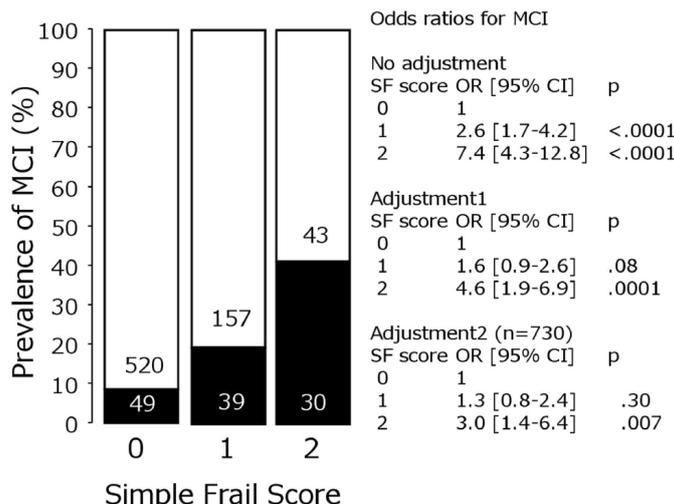


図2 SF score と MCI 有病率の相関

SF score = 1 は握力および脚力のいずれかの低下、SF score = 2 は両方の低下を意味する。Adjustment 1 は年齢・性で補正、Adjustment 2 は body mass index 平均血圧、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロール、血糖、インスリン、降圧薬、高脂血症薬、糖尿病薬、喫煙、運動習慣、無症候性脳梗塞で補正。SF score と MCI 有病率は相関しており、Adjustment 2 でも SF score = 2 の odds ratio は 3.0 であった。

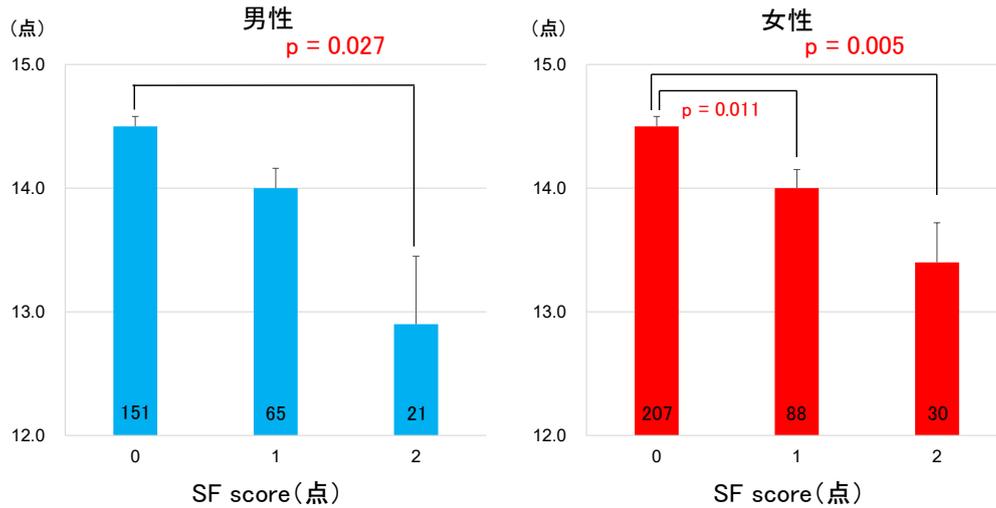


図3 SF score 別のタッチパネルスコアの比較

男性・女性ともにSF score 0点群に対し2点群ではタッチパネル式認知機能スコア(15点満点)の有意な低下が見られた。

また、若年健常成人においても運動により記憶力の向上が報告されており¹⁵⁾、今後全年齢を通じて運動の必要性が強く認識されてくるものと考えられる。

おわりに

ADを始めとする認知症の予防や進行抑制のためには糖尿病やフレイル・サルコペニアなどの全身的な要因が重要と考えられるが、これらの要因は自覚症状に乏しく、生活様式を改善する本人の動機付けも困難なことが多い。認知症リスクの簡便かつ非侵襲的なサロゲートマーカーや複合的老年病のリスクを軽減する治療法の探究は、超高齢化社会における抗加齢医学における重要な新規知見になることが期待される。

文献

- 1) Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997; 127: 990S-991S.
- 2) Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc.* 2020; 21: 300-7.
- 3) Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, et al. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 636-41.
- 4) Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease,

- mobility limitation, and disability. *JAMA* 2006; 295: 2018-26.
- 5) Ochi M, Kohara K, Tabara Y, et al. Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men. *Atherosclerosis* 2010; 212: 327-32.
- 6) Kohara K, Ochi M, Tabara Y, et al. Arterial stiffness in sarcopenic visceral obesity in the elderly: J-SHIP study. *Int J Cardiol* 2012; 158: 146-8.
- 7) Ochi M, Tabara Y, Kido T, et al. Quadriceps sarcopenia and visceral obesity are risk factors for postural instability in the middle-aged to elderly population. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 233-43.
- 8) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-56.
- 9) Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
- 10) Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment – a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev* 2013; 12: 840-51.
- 11) Tabara Y, Kohara K, Ochi M, et al. Association of

- office-based frailty score with hypertensive end organ damage in the J-SHIPP cross-sectional study. *Int J Cardiol* 2016; 216: 25-31.
- 12) Ohara M, Kohara K, Okada Y, et al. Office-based simple frailty score and central blood pressure predict mild cognitive impairment in an apparently healthy Japanese population: J-SHIPP study. *Sci Rep* 2017; 7: 46419.
- 13) Yoon DH, Lee JY, Song W. Effects of resistance exercise training on cognitive function and physical performance in cognitive frailty: a randomized controlled trial. *J Nutr Health Aging*. 2018; 22: 944-51.
- 14) Kwan RYC, Liu JYW, Fong KNK, et al. Feasibility and effects of virtual reality motor-cognitive training in community-dwelling older people with cognitive frailty: pilot randomized controlled trial. *JMIR Serious Games*. 2021; 9: e28400.
- 15) Suwabe K, Byun K, Hyodo K, et al. Rapid stimulation of human dentate gyrus function with acute mild exercise. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115: 10487-92.

この論文は、2023年5月20日（土）第24回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。