第3回日本老年薬学会学術大会
スポンサードシンポジウム

共催：株式会社大塚製薬工場

サルコペニア・フレイルと栄養
今後の薬剤師の役割

2019年5月11日(土)～12日(日)，名古屋コンベンションホールにて第3回日本老年薬学会学術大会が開催された．株式会社大塚製薬工場の共催による11日のスポンサードシンポジウムでは，サルコペニア・フレイルの予防対策と薬剤性サルコペニアの対処について講演された．

座長
荒井秀典氏
国立研究開発法人
国立長寿医療研究センター 理事長

講演 1

サルコペニア・フレイルに必要な予防対策
薬剤，運動，栄養ケアの視点から

演者
鈴木隆雄氏
桜美林大学老年学総合研究所 所長/桜美林大学大学院 教授

多次元の領域にわたるフレイル

高齢者は前期高齢者(65～74歳)と後期高齢者(75歳以上)に大別できますが，後期高齢者は，①心身の機能の減衰が顕在化，②老年症候群，フレイル，認知症が増加，③医療機関受診の割合が高い(85.8%)，④要介護認定者の割合が高い(86.4%)という特徴があります．

したがって厚生労働省の「高齢者の保健事業のあり方検討会」では，「在宅で自立した生活がおくれる高齢者の増加」という目標を設定しており，フレイル(虚弱)の進行防止(生活習慣病等の重症化予防，高齢による心身機能の低下防止)を対策としてあげています．

フレイルは，①身体的側面(低栄養，ロコモ，サルコペニア)，②精神・心理面(うつ，認知機能低下)，③社会的側面(孤独，閉じこもり)と多次元の領域にわたりますが，近年，身体的側面と精神・心理面に対する介入のエビデンスが蓄積されています．

高齢者のフレイルは通常5つの項目でスクリーニングされ(**表1**)，3項目以上に該当するとフレイル，1～2項目に該当するとプレフレイルとされています．

フレイルの有症率は65歳以上の高齢者全体では11.5%(プレフレイル32.8%)で，加齢に伴い有症率の増加が認められ

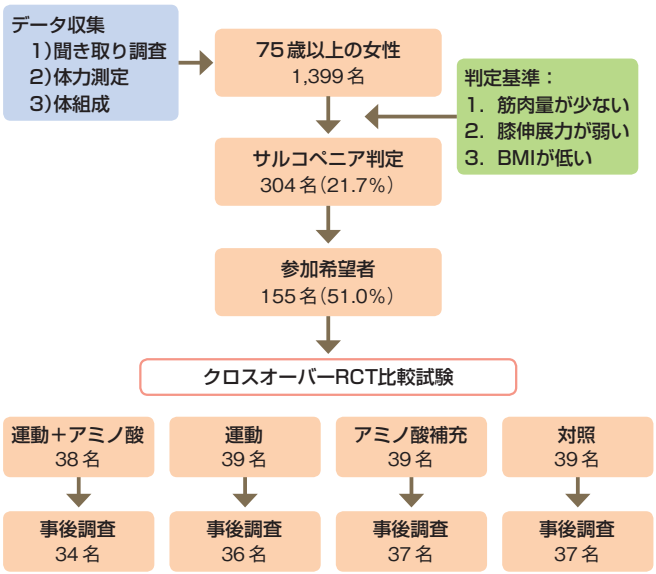
表1　高齢者のフレイルのスクリーニング

①体重減少	「この2年間で体重が5%以上減りましたか？」
②疲労感	「自分は活力が満ちあふれていると感じますか？」
③身体活動の低下	「軽い運動・体操あるいは定期的な運動・スポーツをしていますか？」
④握力低下	「男性：26kg未満，女性：17kg未満」(実測)
⑤歩行速度の低下	「男性：1.0m/s未満，女性：1.0m/s未満」(実測)

上記5項目のうち　**3項目以上**に該当　→　フレイル
1～2項目に該当　→　プレフレイル

図1　運動・アミノ酸の介入によるサルコペニア対策

●RCTによる研究の流れ

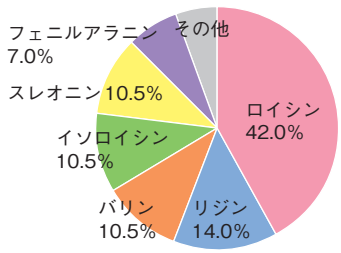


●介入プログラム①：包括的運動

①運動期間：3か月
②頻度：週2回
③時間：1回当たり60分
④包括的運動内容
- 筋力強化運動(腹部，大腿部)―椅子使用，バンド体操，アンクルウェイト，ボール運動など
- バランスおよび歩行訓練

●介入プログラム②：アミノ酸補充

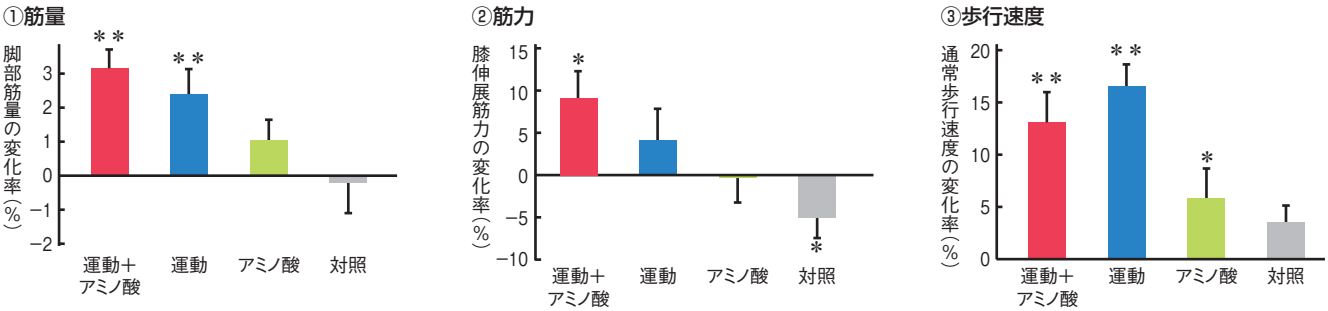
①補充期間：3か月
②頻度：3gのアミノ酸×2回



- 飲み方：牛乳や水と一緒に
- 飲む時間：空腹時，おやつ時(午前10時，午後3時)

③コンプライアンス
- アミノ酸摂取記録カードに記入(2週ごとに回収)

●結果(筋量，筋力，歩行速度の変化率)



文献5)より

ます[1]．

身体的フレイルの有無と24か月後の障害発生(介護保険サービス受給)のリスクは，フレイルなしに対しプレフレイルは2.52倍，フレイルは4.65倍でした[2]．

ILSA-Jによる5年間(2012年と2017年)のフレイル有病率の変化をみると，男女ともに低下していますが，統計学的には男性の変化は有意ではなく，女性のみが有意となっていました．

フレイルの予防対策と介入方法

フレイルの身体的側面に焦点を当てて，その予防対策の科学的根拠について紹介します．

❶アミノ酸(ロイシン)と運動による介入

『サルコペニア診療ガイドライン 2017年版』[3]の第3章CQ1「栄養・食事がサルコペニア発症を予防・抑制できるか？」では，「適切な栄養摂取，特に1日に(適正体重) 1kg当り1.0g以上のたんぱく質摂取はサルコペニアの発症予防に有効である可能性があり，推奨する(エビデンスレベル：低，推奨レベル：強)」としています．また，食事の問題として，「タンパク質摂取が低いほどフレイルになりやすい」といわれています．

実証研究の視点からプレフレイル高齢女性に対する運動と栄養介入RCT[4]の結果をみると，握力は運動介入で改善していますが，精神・心理的フレイル(SF36によるQOLの測定)は運動・栄養療法介入だけが改善しています．このときの介入

ILSA-J：Integration of Longitudinal Studies on Aging in Japan

方法としては，①運動教室（週1回，12週間，1回1時間），②調理教室（週1回，3か月，1回2時間）だったので，教室に参加し他者と交流するという社会とのつながりが大きく影響したのではないかと思います．なお，誤嚥性肺炎と密接にかかわるオーラルフレイルも同様に，生活の広がりが小さくなることから悪化していくと報告されています．

サルコペニアに関しては，「タンパク質摂取が低いほどサルコペニアになりやすい」といわれています．サルコペニア高齢女性を①運動＋アミノ酸補充群，②運動群，③アミノ酸補充群，④対照群に割り付けたランダム化試験[5]では，「運動トレーニングとアミノ酸摂取によって筋機能や運動機能が改善」し「筋量と筋力がともに改善する割合は，アミノ酸摂取により2倍に，運動により2.6倍に，さらに運動とアミノ酸摂取を両方行うことにより4.9倍に増加」という結果が報告されています（**図1**）．

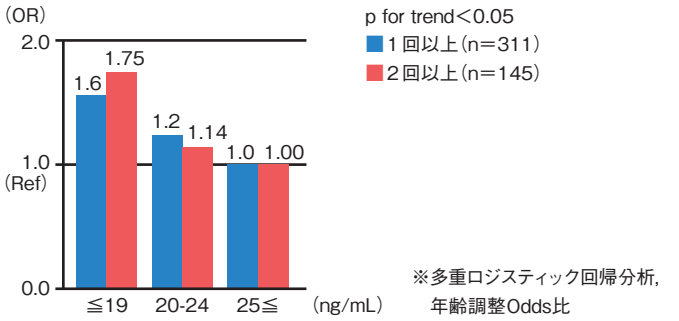
こういった結果をみると，運動はもとより，アミノ酸とくにロイシンを摂取することでサルコペニアを予防・改善することができると考えられます．実際，①ロイシン高配合アミノ酸補給11g/日（ロイシン4g/日）で筋力・筋量の増加，あるいは②ロイシン高配合サプリ6g/日（ロイシン3g/日）とレジスタンス運動で筋力・筋量の増加，といった結果も報告されています．

❷ビタミンD不足と転倒

ロイシンに加え，ビタミンDも注目されています．

ビタミンDの欠乏はクル病や骨軟化症としてすでに知られていますが，ビタミンDの不足は集団の疫学的調査によって疾患リスクの増加としてのみ把握されます．ビタミンDのマーカーとして血中25（OH）D濃度と疾病リスクとの関係をみると，骨粗鬆症性骨折，転倒，高血圧，心筋梗塞，末梢動脈疾患，結腸直腸がん，乳がん，2型糖尿病など，さまざまな疾患に影響していることがわかります．

図2　血中ビタミンD濃度と転倒発生リスク



文献7）より

国際骨粗鬆症財団（IOF）は30ng/mLのビタミンD摂取を推奨していますが，「日本人女性の90％は不足している」と警告しています．国内の疫学調査をみても，わが国の女性は年齢とともにビタミンDの摂取量が低下していること，とくに高齢女性におけるビタミンD欠乏は約20％にのぼっていることがわかります[6]．

転倒の発生と血中ビタミンD濃度の関係を1年間の縦断的研究でみると，25ng/mL以上の高齢者女性を基準（＝1）としたとき，19ng/mL以下の人は2回以上転倒発生に対して約1.8倍リスクが高まることがわかりました（**図2**）[7]．

高齢者のビタミンDの摂取量は，米国やカナダでは15～20 μg/日を基準としていますが，わが国では5.5 μg/日としており，これは非常に大きな問題であり，適切な摂取への改定が望まれます．

ビタミンDとロイシン高含有のサプリメント投与の影響を検証したRCT[8]では，四肢骨格筋量は有意に増加し，椅子立ち座りテストの所要時間も有意に短縮されたという結果が報告されています．

◆

このようにフレイルやサルコペニアに対しては，運動と栄養による介入が欠かせません．その点，大塚製薬工場の「リハデイズ」はロイシンやビタミンDが多く配合されているので，高齢者の運動と併用することが望まれます．

文献

1）Shimada H, Suzuki T, et al: Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people. J Am Med Dir Assoc, 14(7): 518-524, 2013.
2）Makizako H, Suzuki T, et al: Impact of physical frailty on disability in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. BMJ Open, 5(9): e008462, 2015.
3）サルコペニア診療ガイドライン作成委員会編：サルコペニア診療ガイドライン 2017年版．ライフサイエンス出版，2017.
4）Kwon J, Suzuki T, et al: Effects of a combined physical training and nutrition intervention on physical performance and health-related quality of life in prefrail older women living in the community: a randomized controlled trial. J Am Med Dir Assoc, 16(3): 263, 2015.
5）Kim HK, Suzuki T, et al: Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc, 60(1): 16-23, 2012.
6）Suzuki T, et al: Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. J Bone Miner Res, 23(8): 1309-1317, 2008.
7）Shimizu Y, Suzuki T, et al: Serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of falls in Japanese community-dwelling elderly women: a 1-year follow-up study. Osteoporos Int, 26(8): 2185-2192, 2015.
8）Bauer JM, et al: Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Med Dir Assoc, 16(9): 740-747, 2015.

講演2

薬剤性サルコペニアとその対処
糖尿病・透析予防を中心に

演者
平井愛山氏
一般社団法人日本慢性疾患重症化予防学会（JMAP）代表理事

糖尿病透析予防の政策展開

健康日本21で示された糖尿病性腎症重症化予防（透析予防）の位置づけと基本戦略は，①地域の国民皆保険制度の存続延伸のため，健康寿命の延伸を目標として，医療・行政一体となって「重症化予防」に取り組む，②重症化予防の取組の順序は，費用負担および重症化予防技術等を勘案し，「糖尿病性腎症による新規透析導入減少」を最優先する，としています．

これに伴った医療政策も，糖尿病透析予防指導管理料，腎不全期患者指導加算，高度腎機能障害患者指導加算といった診療報酬で展開されました．

2016年の「糖尿病性腎症重症化予防プログラム」では，糖尿病性腎症による新規透析導入患者数を減少するために，当面のアウトカムを「eGFRが急速低下する透析導入ハイリスク患者のeGFR低下率の改善」（腎保護治療，減塩など）としています．

JMAPのミッションとJMAP方式

日本慢性疾患重症化予防学会（JMAP）は，「地域の最大医療ニーズは複数の慢性疾患を抱えた高齢者であり，慢性疾患という長い川にはまってしまった患者を救命という河口で救うのではなく，上流から中流（合併症）に，さらに下流（イベント）に流されないように支え続けること（重症化予防：イベント予防）」を目指しています．

JMAP方式とは，複数の慢性疾患を対象に現在の地域資源の組合せで実行可能なハイリスクアプローチを核とした，①ハイリスク患者のトリアージ，②治療阻害要因の除去，③重症化予防治療の実践の3段階からなる，慢性疾患の重症化予防を実践するための具体的なツールとワークフローの総称です．

JMAP方式による糖尿病性腎臓病重症化予防のトリアージツールはeGFR低下率であり，治療阻害要因は塩分過剰と脱水とし，透析導入の阻止を目的としています．

❶糖尿病透析予防指導管理料のツールとワークフローの作成と普及

透析予防のポイントは，①介入対象の絞り込み（急速進行性糖尿病腎症の患者），②治療阻害要因の除去（減塩実践支援＋脱水予防支援），③腎症進展阻止療法の導入（減塩継続＋腎保護トリプルテラピー）です．

透析予防の実践に向けて，最小限の資源投資で最大効果を出すためにはハイリスクアプローチが必要です．そこで注目しているのが，ΔeGFRによる透析導入時期予測（3期腎症はeGFRが直線的に減少するためΔeGFRの傾きから透析導入時期を予測）です．

急速な腎症の進行とは，「eGFRの低下が持続的に年間で5mL/min/1.73m^{2}以上の場合」と定義されており，「eGFRの測定回数が増えるほど，また観察期間が長くなるほど腎症進行の評価は確実となる（最低3回以上必要）」とされています[1]．

塩分摂取過剰は糖尿病性腎症の治療薬ARBの腎保護作用を消失させることがわかっているため，減塩指導を実践しています．したがって，「糖尿病性腎症重症化予防プログラム」にも栄養・食生活の改善に「減塩」を明記しています．

腎保護トリプルテラピーを構成する腎保護作用薬剤として，①ARB（AⅡ受容体拮抗薬），②GLP-1受容体作動薬，③SGLT2阻害薬があげられます．GLP-1受容体作動薬の腎保護作用は腎臓への直接作用によることがわかってきており，急速進行性糖尿病腎症は腎保護トリプルテラピーにより腎症進展が阻止できるようになりました．

❷医療と保険者の連携協働による透析予防の先進地域モデル

愛媛県八幡浜市の，JMAP方式でΔeGFRを活用して通院加療中の糖尿病患者から透析導入ハイリスク患者を層別抽出し，地域ぐるみで介入した取り組みを紹介します．

5年以内に透析に移行する可能性のある急速進行性糖尿病腎症患者を対象にしたものですが，減塩＋GLP-1受容体作動薬（リラグルチド）の集中介入の結果，50％の患者で透析導入を回避し，36％の患者で透析導入が遅延しました．医療・行政の連携協働と地域ぐるみの取り組み，減塩＋GLP-1受容体作動薬により，糖尿病性腎症による透析医療費を減少できました．

このほかJMAPでは，8医療機関と12自治体で多職種協働による減塩指導とGLP-1受容体作動薬を用いた治療をしており，112名の急速進行性糖尿病腎症患者のeGFR低下率を75%以上改善できました．

透析予防から介護予防へ

透析予防のための腎保護治療中にサルコペニアになった一例を紹介します．

60代の女性ですが，推定塩分摂取量15g/日で減塩困難な可能性があり，保健師訪問による減塩指導を行った結果，尿タンパクが大幅に減少しました．GLP-1受容体作動薬をdaily製剤（リラグルチド）からweekly製剤（デュラグルチド）に切り替えて経過を追うこととなったのですが，4か月後に体重が4kg減少してしまいました．握力の低下，開眼片足立ち時間の短縮もあり，転倒ハイリスク群と判明しました．つまり，この症例は腎保護治療に伴いサルコペニアになってしまったのです．

そこで，糖尿病患者の転倒リスク（開眼片足立ち時間）とデュラグルチド投与の関係を調査したところ，デュラグルチド投与群は転倒・骨折の高リスク（開眼片足立ち時間5秒以下）患者が有意に多いことがわかりました．

ここで強調したいのは，透析（年間500万円の医療費）を回避したとしても，転倒

図3　転倒ハイリスク患者の病態にあわせたトリアージワークフローと運動プログラム

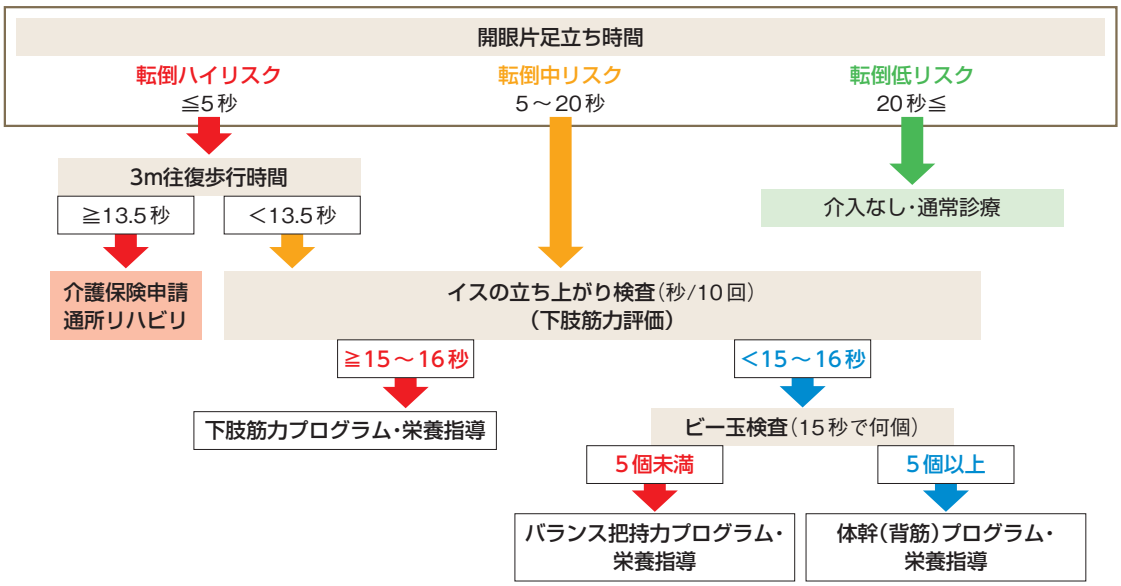


図4　タンパク質摂取の実状と筋合成

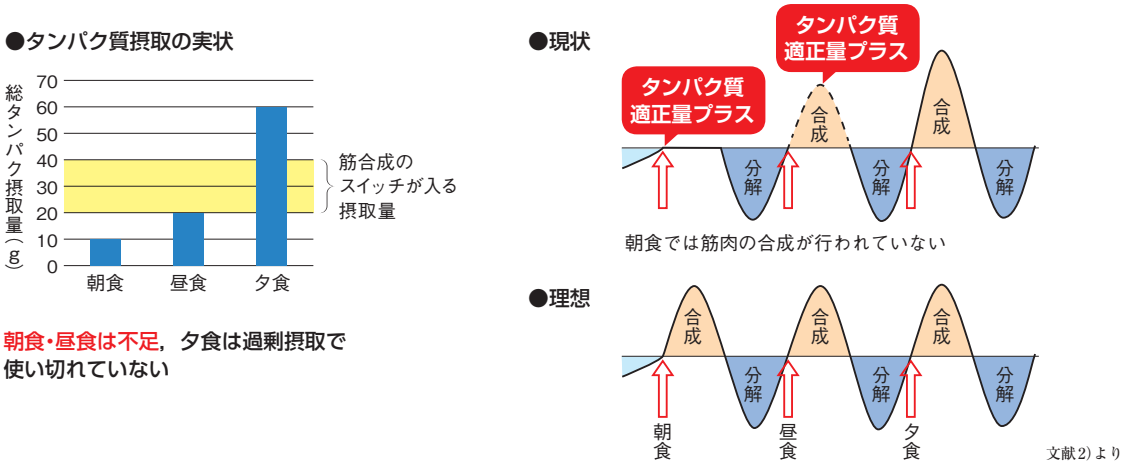


図5　タンパク強化補助食品に関するアンケート

Q

タンパク質10gの摂取を増やすのに，タンパク質5gの食品2品をとるのと，タンパク質11gを含んだ強化補助食品（リハデイズ）をとるのと，どちらが使い勝手がよい？

タンパク質5gのタンパク食を1日2食	73人
タンパク質11gのリハデイズを1日1本	40人

によって大腿骨頸部骨折となり要介護5になると，年間介護費用は400万円台で透析医療費と同額だということです．したがって，透析予防とともに，フレイルやサルコペニアの重症化予防（転倒・骨折予防）が重要となり，その柱となるのは①筋力（動態評価），②筋肉量（InBody），③栄養（適切なタンパク摂取量）です．

開眼片足立ち時間と3m往復歩行時間のデータを収集し，転倒ハイリスク者の層別抽出に有用な検査はどちらなのかを検討しました．その結果，74歳以下の糖尿病通院患者集団から転倒ハイリスク患者を層別抽出するには，開眼片足立ち時間≦5秒は有用な検査法であることがわかりました．

転倒・骨折の2大要因は，下肢筋力の低下およびバランス能力の低下です．下肢筋力については椅子立ち上がり時間，バランス能力についてはビー玉を15秒間に何個運ぶことができるのかを計測するテストで評価できることがわかりました．

転倒防止の実践に向けて筋力低下の病態に最適化した運動プログラムの導入が可能になり（**図3**），転倒リスクがある場合には3～6か月の筋トレ（踵上げ運動，足上げ運動など）で運動療法の効果が最大化できます．

高齢者の場合，タンパク質の消化吸収に時間がかかりやすいといわれているため，1日を通して，アミノ酸の血中濃度を保つ摂取方法が望ましいといわれています．具体的には，朝昼夕3食ごとに20gのタンパク質摂取が目標となります（**図4**）[2]．

今回，通院患者にタンパク強化食品に関するアンケートを行ったところ，通院患者の3人に1人は「食事で10gのタンパク質を増やすのは困難であり，補助食品を利用する」と回答しました（**図5**）．患者のニーズにあわせてリハデイズなどのタンパク強化補助食品を活用することも必要です．

リハビリに必要な栄養を考えたサポート飲料
「HINEX®リハデイズ」

「リハデイズ」は筋肉のための栄養に配慮し，高タンパク（11g/パック）で，高BCAA（3,400mg/パック：ロイシン含む）・高ロイシン（2,300mg/パック）に加え，ビタミンD（800IU/パック），シトルリン（1,000mg/パック）も配合している．また，吸収効率に配慮し，乳タンパクとホエイタンパクを配合している．

文献

1）日本腎臓学会監訳：慢性腎臓病の評価と管理のためのKDIGO診療ガイドライン．東京医学社，2014.

2）Paddon-Jones D, et al: Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 12(1): 86-90, 2009.