

## 論文の内容の要旨

論文題目 日本人高齢者におけるサルコペニアの評価とその意義に関する検討

氏名 石井 伸弥

### 序文

加齢に伴って筋肉量が大きく減少することは最終的には介護を要する状態まで進行するため病的なものとして扱うべきであると 1980 年代 Irwin Rosenberg によって提唱され、ギリシア語の筋肉を意味する Sarx と減少を意味する penia を組み合わせてサルコペニアと名付けられた。

四肢の筋肉量を身長で補正した補正四肢筋量をサルコペニア診断に用いる指標とする手法が提唱されて以降、サルコペニアでは多くの先行研究がなされてきた。サルコペニアの有病率は年齢と共に増加すること、進行することで虚弱や身体的自立の喪失、要介護状態につながり、ひいては QOL 低下、死亡などの危険性に関連していることが報告されてきた。さらに筋肉量減少だけでなく、筋力低下もまた機能予後や生命予後と関連することが明らかとなり、近年では筋肉量だけでなく、筋力低下あるいは身体機能低下もサルコペニアの要件とする考え方が定着しつつある。

本研究ではサルコペニアに関してさらなるエビデンスの構築を目指した。研究 1 においてはサルコペニアの臨床面への応用性を増すため、サルコペニアのスクリーニング法の開発について検討を行った。サルコペニア診断には筋肉量測定のための特殊な医療機器や身体能力測定のためのある程度の広さの検査室、正確な測定のための訓練が必要であり煩雑である。そこで臨床現場で容易に測定出来る身体計測値を用いたスクリーニング法について検討を行った。研究 2 においてはサルコペニアとメタボリックシンドロームの、研究 3 においてはサルコペニアとうつの関連について調査した。メタボリックシンドロームの病態としてインスリン抵抗性および慢性炎症が関与していると考えられるが、そのいずれもが筋力低下や筋肉量低下と関連することが指摘されている。そのため、サルコペニアとメタボリックシンドロームが関連していることが作業仮説として考えられた。うつについても同様に筋肉量低下や筋力低下との関連が指摘されている。うつについては更に肥満と関連することも示唆されている。近年、サルコペニアと肥満の合併が相乗的に健康状態に悪影響をもたらすと考えられ、サルコペニア肥満と呼ばれるようになってきている。本研究ではサルコペニアと肥満が相乗的にうつ症状と関連することが作業仮説として考えられた。

### 方法

本研究の対象者は柏コホート研究の平成 24 年度参加者である。柏コホート研究は千葉県柏市において無作為抽出された 65 歳以上の介護を要しない自立高齢地域住民を対象として

東京大学高齢社会総合研究機構を中心として柏市、東京大学の産学共同研究 HIP

(Healthcare Innovation Project) と連携して行われた前向きコホート研究である。平成 24 年には計 28 回にわたって巡回型の調査を行った。各調査会場では BIA 法(bioimpedance analysis)による筋肉量の測定、握力、歩行速度の評価、基本属性、既往歴、薬剤情報、身体活動度、うつ症状を評価する Geriatric Depression Scale(GDS)などの質問紙票による評価などが行われた。

本研究においては筋肉量の低下に加えて筋力の低下または身体能力の低下のいずれかを認めた場合にサルコペニアとした。補正四肢筋量の若年健康日本人集団平均値から標準偏差の 2 倍を引いた値を基準値とし、これを下回った場合に低筋肉量とした。筋力の評価には握力を用い、下五分位を低筋力とした。身体能力の評価には通常歩行速度を用い、下五分位を低身体能力とした。

腹囲増加、中性脂肪高値、HDL-C 低値、血圧上昇、空腹時血糖値高値の 5 項目中 3 項目を満たした場合にメタボリックシンドロームとした。肥満は BIA によって測定した体脂肪率の上五分位とした。うつ症状は GDS15 点中 6 点以上でうつ症状ありとした。

研究 1 (サルコペニアスクリーニング法の開発) の解析対象者は欠損値を含む参加者を除いた 1971 名 (男性 977 名、女性 994 名) である。解析は性による層別解析を行った。スクリーニングに用いる変数候補として年齢、BMI (body mass index)、握力、大腿周囲長、下腿周囲長、上腕周囲長の 6 測定項目を予め選択した。次に個々の変数とサルコペニアとの関係性を評価した後、全ての測定項目を含んだ多変量ロジスティック回帰モデルを作成した。次に変数選択によって選択された項目のみ予測変数とした多変量ロジスティック回帰モデルを作成した。ブートストラップ法を用いて内的妥当性を検証すると共に、過剰適合を避けるため回帰係数の補正を行った。最終的なモデルは臨床的な使いやすさを重視してスコアチャートとして提示した。各モデルのサルコペニアに対する判別力は ROC 曲線の Area under the curve (AUC)によって評価した。

研究 2 (サルコペニアとメタボリックシンドロームの関連の検討) の解析対象者は研究 1 と同様である。予備解析ではメタボリックシンドロームとサルコペニアの関連は性によって異なっていたため、解析は男性、女性に分けて層別解析を行った。サルコペニアとメタボリックシンドロームの関連の評価には多変量ロジスティック回帰を用いた。共変数としては身長、体重、運動活動度、食事摂取量を用いた。さらに、年齢とメタボリックシンドロームの交互作用が有意であったため、65 歳から 74 歳、75 歳以上に分けて層別解析を行った。

研究 3 (サルコペニアとうつ症状の関連の検討) では研究 1,2 の対象者からうつ症状に関する質問票の記載に不備があった 240 名を除いた 1731 名(男性 875 名、女性 856 名)を解析対象としている。サルコペニアと肥満の有無による四群 (サルコペニア/肥満、サルコペニア/非肥満、非サルコペニア/肥満、非サルコペニア/非肥満) を作成し、うつ症状との関連を多変量ロジスティック回帰によって評価した。共変数としては年齢、性、食事摂取量、運動

量、睡眠の質、居住環境（独居か否か）、教育水準（高校卒業未満、高校卒業、大学卒業以上の三群）、社会的孤立および地域社会との結びつきを評価した社会的凝集性、抗うつ薬やスタチンの使用、慢性疾患数を用いた。さらに、年齢とサルコペニア・肥満の状態の交互作用が有意であったため、65 歳から 74 歳、75 歳以上に分けて層別解析を行った。

## 結果

研究 1 では年齢、BMI、握力、大腿周囲長、下腿周囲長、上腕周囲長の 6 測定項目すべてがサルコペニアと有意に関連していたが、変数選択によって年齢、握力、下腿周囲長が男女ともに選択された。この 3 測定項目を用いたモデルおよびスコアチャートはサルコペニアを高い精度で判別することが示された。

研究 2 ではサルコペニアとメタボリックシンドロームは男性においては正に関連していたが、女性では有意な関連はみられなかった。この正の関連は年齢による層別解析（65-74 歳、75 歳以上）では 65-74 歳の年齢層においてのみ有意にみられた。

研究 3 ではうつ症状はサルコペニア/肥満と正に関連していたが、そのいずれかのみとは関連はみられなかった。うつ症状とサルコペニア/肥満の関連は年齢による層別解析（65-74 歳、75 歳以上）では 65-74 歳の年齢層においてのみ有意にみられた。

## 考察

本研究ではサルコペニア疫学におけるエビデンスの提供を目指した。サルコペニアスクリーニング法の開発を行い、年齢、握力、下腿周囲長を用いたモデルがスクリーニングに有用であることを示した。年齢、握力、下腿周囲長いずれもがサルコペニアの要素（筋肉量、筋力、身体機能）と強く相関しており、今後サルコペニアの定義に新たな進展がみられた場合にも本研究で示した手法によってスクリーニングの開発が可能であると考えられる。

また、サルコペニアとメタボリックシンドロームが男性において関連していること、サルコペニアと肥満の合併が相乗的にうつ症状と関連しており、サルコペニアもしくは肥満だけではうつ症状と関連していないことを示した。これらの結果はサルコペニアが他疾患の危険因子であり、高齢者医療において看過できない疾患である可能性を示唆している。しかしながら、本研究は横断研究であるため、因果関係やメカニズムに対する調査は困難であり、今後の研究による再現およびメカニズムに対する考察が必要である。

本研究の限界点の一つ目として、本研究は無作為抽出された柏市の介護を要さない高齢者の中で同意が得られたものを対象者としているが、同意は自発的に得られたものであり非参加者よりも参加者が健康であるという健康参加者効果が生じている可能性が考えられる。従って、他集団における同様の研究による研究結果の再現が必要である。2 つ目は観察研究であるため測定されていない、あるいは考慮されていない因子が観察結果に交絡を生じている可能性が否定できない。また横断研究であるため観察結果について因果関係を推

定することが困難である。3つ目として、うつ症状の評価に用いられた GDS は元々うつのスクリーニングツールとして開発されており、診断に用いるツールではない。GDS で測定された症状が身体疾患や一時的な気分の変動によるもので、うつ症状ではない可能性は否定できない。しかし、GDS は幅広い臨床現場で用いられており、高い精度でうつを同定できることが示されている。

## 結論

本研究においては介護を要さない高齢男女を対象として横断的な解析を行ってサルコペニアのスクリーニングツールの開発を行い、十分な予測力を持っていることを示した。また、サルコペニアが男性においてメタボリックシンドロームと関連しており、サルコペニアと肥満の合併がうつ症状と関連していることを示した。これらの関連は特に前期高齢者において強くみられた。本研究で高齢者診療においてサルコペニアを考慮することの重要性が示唆された。