

博 士 論 文

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

石井 伸弥

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

医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 加齢医学講座

指導教員 秋下雅弘教授

石井 伸弥

目次

1. 要旨	1
2. 序文	2
3. 方法	11
3-1. 研究デザイン	11
3-2. 対象	11
3-3. サルコペニア	17
3-4. 対象者基本属性、身体検査、生活状況、血液学的検査、生理学的検査及び心理学的検査方法	19
3-5. 統計学的手法	28
3-5-1. 研究 1	28
3-5-2. 研究 2	29
3-5-3. 研究 3	30
3-6. 倫理審査	32
4. 結果	33
4-1. 研究 1	33
4-2. 研究 2	48
4-3. 研究 3	50
5. 考察	52
6. 結論	62
参考文献	64
謝辞	83

1. 要旨

加齢に伴う筋肉量減少はサルコペニアと呼ばれ、高齢者では有害な予後と関連している。本研究では大規模な高齢者コホート研究を横断的に解析することでサルコペニアスクリーニング法の開発および他疾患（うつ、メタボリックシンドローム）との関連を調査した。本研究の結果から①年齢、握力、下腿周囲長を用いることによってサルコペニアを高い精度で判別できること②メタボリックシンドロームとサルコペニアが男性において正に関連していること③サルコペニアと肥満の合併がうつ症状と正に関連していること、が明らかになった。高齢者医療においてサルコペニアを考慮することが重要であることを示唆するものと考えられる。

2. 序文

老年医学の父と目される Nathan Shock が老化について研究するため 1958 年に Baltimore Longitudinal Study of Aging を立ち上げて以来、加齢に伴う生理的、機能的変化は医学的関心を集め続けてきた。加齢に伴う諸器官の機能低下について特に議論の的となったのは、それが不可避の現象であるのか、あるいは予防や治療が可能な変化であるのかということである。例えば、加齢に伴う骨量の減少は徐々に予防や治療が可能な変化という考え方が受け入れられるようになり、骨粗鬆症という疾患概念の確立に繋がった。1989 年 Irwin Rosenberg は”There is probably no decline in structure and function more dramatic than the decline in lean body mass or muscle mass over the decades of life”として加齢に伴う筋肉量の減少は重要な現象であり、また最終的には介護を要する状態まで進行してしまうことから病的なものとして扱う必要があると提唱した。そして Irwin Rosenberg はギリシア語の筋肉を意味する Sarx と減少を意味する penia を組み合わせて加齢に伴う筋肉量減少をサルコペニアと名付けた。

(1)

しかし、加齢と共に筋肉量が低下することは多くの研究によって明らかになってきていたが、(2-4)どのようにサルコペニアを定義するべきか、はっきりと示されていなかった。

Baumgartner らは筋肉量が身長と強い相関を示していることから、身長で補正した相対筋肉量を算出する必要があるとし、筋肉量を分子とし、身長の 2 乗を分母に用いた指標が性別、年齢、人種に関わらず最も身長との相関が小さくなるとして

補正四肢筋量 (skeletal muscle mass index: SMI) (kg/m^2)

$$= \text{四肢筋量 (appendicular skeletal muscle mass: ASM) (kg)} / \text{身長 (m)}^2$$

によって求められる補正四肢筋量をサルコペニア診断に用いる指標とすることを提唱した。さらには、白人一般住民男女の補正四肢筋量の若年成人平均値から標準偏差の 2 倍を減じた値をカットオフ値 (男性 $7.26 \text{ kg}/\text{m}^2$ 、女性 $5.45 \text{ kg}/\text{m}^2$) とし、それを下回る者をサルコペニアとすることを提唱した。このカットオフ値によって米国ニューメキシコ在住の一般高齢白人男女においてサルコペニアの有病率は年齢と共に増加し、70 歳以下で 13-24%である一方、80 歳以上では 43-60%に至ることを示した。またサルコペニアが身体機能低下と関連していることを示した。(5)

この若年成人平均値から標準偏差の 2 倍を減じた値をサルコペニアのカットオフ値とする手法は広く受け入れられ、その後同様の手法を用いた研究が多く行われるようになった。それらの研究でのカットオフ値はその研究が行われた地域によってばらつきはあるものの男性で $5.72\text{-}8.81 \text{ kg}/\text{m}^2$ 、女性で $4.23\text{-}7.36$

kg/m²の範囲にあり、報告されたサルコペニアの有病率は男性で 0-54.4%、女性で 0.1-60.0%の範囲にあった。(6)

また、サルコペニアは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、死亡などの危険性と関連していることが報告されてきた。(7)他方、運動や栄養介入などによって筋肉量減少や機能低下がある程度予防可能なことが近年の研究で示されており、サルコペニアは加齢に伴う不可避の変化というよりも予防あるいは治療可能な症候群であるとする考え方が広まってきた。(8)

さらに近年、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(9)が明らかになり、強さ、力を意味する *dyna* と減少を意味する *penia* を組み合わせて筋力減少を意味する *dynapenia* という概念が 2008 年に提唱された。(10)

このように筋力や身体機能低下もまた重要であることが示される一方、先行研究によって筋肉量減少と筋力低下や機能低下は直線的な関係にはないこと(2, 11)も明らかになり、サルコペニアを筋肉量のみに基づいて定義することは臨床的な意義が薄いと考えられるようになってきた。近年、多くの団体がサルコペニアの定義を提唱しているが、いずれもが筋肉量減少だけでなく筋力低下あるいは機能低下をサルコペニアの要件の一つとしている。(表 1) (7, 12-15)

表 1 各種団体によって提案されたサルコペニアの定義

団体と発表 年度	筋肉量減少	筋力低下	機能低下
EWGSOP ⁷ 2010	必要 YAM – 2SD*	筋肉量減少に加え、筋力低下または機能低下を 認めた場合サルコペニアとする 歩行速度 0.8 m/s 以下	
SIG ¹² 2010	必要 YAM – 2SD		必要 歩行速度 0.8 m/s 以下
IWGS ¹³ 2011	必要 健康で若い成年の下位 20% 提案値： 四肢筋量/身長 ² 男性 7.23 kg/m ² 以下、 女性 5.67 kg/m ² 以下		必要 歩行速度 1 m/s 以下
SSCWD ¹⁴ 2011	必要 YAM – 2SD		必要 歩行速度 1 m/s 以下ま たは 6 分間歩行で 400m 以下
AWGS ¹⁵ 2014	必要（四肢筋量/身長 ² ） YAM – 2SD または 対象集団の下位 20% 提案値： 男性 7.0 kg/m ² 以下、女 性 5.4 kg/m ² 以下(DXA) 男性 7.0 kg/m ² 以下、女 性 5.7 kg/m ² 以下(BIA)	必要（握力） 対象集団の下位 20% 提案値： 男性 26 kg 以下、女性 18 kg 以下	必要 歩行速度 0.8 m/s 以下

各団体によって提案されたサルコペニアの定義でどの要素が必要とされているかを示す。
また、どのようにして筋肉量低下、筋力低下または機能低下とするか例示されている場合
はそれも示した。

*YAM – 2SD: 健康で若い成人平均値から標準偏差の 2 倍を減じた値

略語：AWGS, Asian Working Group on Sarcopenia, EWGSOP, European Working Group
on Sarcopenia; YAM, young adult mean; SD, standard deviation; SIG, Special Interest
Groups; IWGS, International Working Group on Sarcopenia; SSCWD, Society of
Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders; DXA, Dual x-ray absorptiometry; BIA,
bioimpedance analysis;

これらの定義の中ではヨーロッパ関連四学会 (European Geriatric Medicine Society、European Society for Clinical Nutrition and Metabolism、International Association of Gerontology and Geriatrics-European Region、International Association of Nutrition and Aging)から成るワーキンググループ (The European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) の作成したサルコペニアの定義が現在最も広く用いられているが、その定義では筋肉量の低下を必須とし、それ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満たすことがサルコペニアの要件となっている。(7) なお、EWGSOP においては筋肉量の測定にはコンピュータ断層撮影(CT スキャン)、磁気共鳴画像法(MRI)や二重エネルギーX 線吸収測定法(DXA)、生体インピーダンス解析(BIA)を、筋力の測定には握力や膝の屈曲筋力・伸展筋力を、身体能力の測定には簡易身体能力バッテリー(SPPB)、通常歩行速度、Timed get-up-and-go テスト(TUG)、階段駆け上がりパワーテストを用いることを提案している。

このようにサルコペニアの概念も発達してきているが、その概念、病態、疫学、治療などについてはエビデンスの更なる構築が必要であると考えられる。そのため、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。まず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。サルコペニアの有病率が高齢者において

高いことが報告されていること、サルコペニアが虚弱や身体的自立の喪失、要介護状態と関連していることから、サルコペニアに対する介入は高齢者が要介護状態に陥る前の一次介護予防として重要であると考えられる。(16)そのためには要介護状態に陥る危険性が高いサルコペニア患者をいち早く同定して介入を行う必要がある。しかし、サルコペニアそのものは痛みなどの症状を引き起こすことはなく、また筋肉量減少や身体機能低下も加齢に伴うものとして見過ごされやすいため、サルコペニア患者がサルコペニアのために自発的に医療機関を受診するとは考えにくい。これは骨密度が低下し、骨折の危険性が高まった骨粗鬆症患者にみられる状況と同様である。こうした状況においては、ある一定の基準（例：65 歳以上高齢者）を満たした者を対象として、感度に優れ、かつ簡便なスクリーニング検査を行い、そこで陽性と判定された者を専門機関に紹介して精査、診断および加療を行うというアプローチが有効であると考えられる。しかし、サルコペニアの診断のために必要な EWGSOP が提案する上記の測定を行うためには特殊な医療機器や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ったりするため、臨床診療においては困難が伴うと考えられる。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。

さらに、本研究ではサルコペニアの病態および影響について検討するためサ

サルコペニアと他疾患との関連についても検討を行った。疾患としてはメタボリックシンドロームとうつを選択した。

メタボリックシンドロームとサルコペニアは運動習慣の欠如や不健康な食生活などの危険因子を共有している。さらには、メタボリックシンドロームの病態であるインスリン抵抗性および慢性炎症は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。(17-20)そのため、メタボリックシンドロームとサルコペニアが関連していることが作業仮説として考えられた。ただ、その一方で日本人においてはサルコペニア患者の多くが低体重にあり、本邦における多くの先行研究においてもサルコペニア群は非サルコペニア群と比較して体重が低いことが観察されている。(21-23)そのため、特に日本人においては体格を考慮した上でサルコペニアとメタボリックシンドロームの関連を調査する事が重要であると考えられる。

サルコペニアと肥満はその共通する病態（インスリン抵抗性や慢性炎症）を通して、両者の合併が相乗的に健康状態、特に心血管系リスク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た。(24, 25) この悪影響が身体面だけでなく、精神面にもおよぶのではないかと考えられるため、本研究ではサルコペニア肥満とうつの関連を調査する。

うつについては筋力低下や筋肉量低下との関連が指摘されてきた。(26-29)

その一方で肥満とうつの関連を調査した研究では一貫した結果が示されていない。主に欧米で行われた研究を対象として 2010 年に行われたメタ解析では肥満とうつの間に正の関連を報告している。(30)しかし、その一方で主にアジア地域で行われた研究では負の関連を示しているものが多い。(31-37)さらには、U 字型の関連を示した研究や(38, 39)有意な関連を見いだせなかった研究もある。

(40)

この理由としては研究デザインや対象集団、うつ症状の測定方法、統計手法や用いた共変数の違いなどが考えられるが、肥満と密接に関連する身体機能や筋肉量（サルコペニア）を考慮に入れていないこと、さらには BMI が肥満の指標としては不十分であることも一因として考えられる。

肥満は健康に悪影響を与える異常または過剰な脂肪の蓄積とされる。(41)BMI は体重を身長²で除した指標で肥満の指標として広く用いられている。集団レベルにおいては高い BMI が高い脂肪率と相関するが、個人レベルでは BMI は筋肉と脂肪を区別することができず、高 BMI であっても低脂肪率ということがあり得る。さらに、BMI の使用は高齢者において特に問題であると考えられる。加齢と共に体脂肪率は上昇する。そのため、BMI によって肥満を判別する能力は、対象者の年齢が上昇すると共に低下する。(42, 43)さらに、高齢者は健康状態が極めて多様になるため、(44)BMI と肥満の相関が弱くなると考えられ

る。

近年発表された BMI、体脂肪率と全死亡率の関連を調べたコホート研究は BMI と独立して体脂肪率が全死亡率に関連していることを示し、肥満の影響を調べる際には脂肪を直接測定することが重要であると結論づけている。(45)そのため、本研究では肥満の指標として体脂肪率を用いた。

また、心血管系危険因子の悪影響が年齢や患者状態によって異なることを示唆する研究が報告されている。高齢入院患者においては、若年者と異なり糖尿病の有無にかかわらず肥満が死亡率の増加とは関連していないことが報告されている。(46, 47)また、20 feet (6.1 メートル)歩行が出来ない虚弱な高齢者においては収縮期血圧 140mmHg 以上、拡張期血圧 90mmHg 以上の高血圧が死亡率の低下に関連していた。(48)さらに、メタボリックシンドロームと心血管系イベントの関連は 75 歳未満では観察されたが、75 歳以上では観察されなかったとする研究もある。(49)そのため、本研究においてはサルコペニアと他疾患の関連を調査する際に年齢による層別解析も行い、サルコペニアと他疾患の関連が年齢によって異なっているかどうかについても検討を行った。

3. 方法

3-1. 研究デザイン

本研究では研究 1-3 の 3 つの研究を行った。研究 1 では地域在住高齢者におけるサルコペニアの早期診断を幅広く可能にするために、地域在住高齢者から得られたデータを横断的に解析し、簡便に測定できる項目を用いたサルコペニアのスクリーニング法を開発し、その予測力を検討した。

研究 2,3 ではサルコペニアと他疾患の関連を明らかにするために、地域在住高齢者から得られたデータを横断的に解析した。研究 2 ではメタボリックシンドロームを、研究 3 ではうつを対象とした。

3-2. 対象

平成 24 年から千葉県柏市において 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によって行われた「虚弱・サルコペニアモデルを踏まえた高齢者食生活支援の枠組みと包括的介護予防プログラムの考案および検証を目的とした調査研究（以下調査研究とする）」の平成 24 年度の参加者 2,044 名（男性 1,013 名、女性 1,031 名、平均年齢 73.0 ± 5.5 歳）を研究対象とした。

調査研究は下記のように実施された。

千葉県柏市において個人情報に配慮した形で市行政から柏市在住の満 65 歳以上の高齢者のリストを取得した。その上で、調査名称を『栄養とからだの健康増進調査』と位置付け、リストから無作為抽出された合計 12,000 名に対して案内状（チラシ）を郵送配布し、受診希望を意思表示した方が調査研究の対象者となった。対象者は柏市民の年齢構成分布に近い形になるよう配慮し、要介護者を除いた自立高齢者および要支援高齢者までを対象とした。健康調査の会場として、後期高齢者の参加を容易にする目的で、柏市内の各保険センターや近隣センターに対して計 28 回にわたる巡回型（キャラバン型）の健康調査の形式を選択した。開催時期は平成 24 年 9 月 10 日から 11 月 6 日にわたり、千葉県柏市行政および産学連携の下、健康調査を実施した。また、東京大学の産学共同研究 HIP（Healthcare Innovation Project）とも連携し本事業を行った。

なお、平成 24 年度 4 月において柏市の総人口は 404,252 名（男性 200,831 名、女性 203,421 名）であり、65 歳以上の人口は 82,655 名であった。(50)

平成 24 年における 65 歳以上の柏市在住人口の性別年齢別分布を表 2 および図 1 に、本研究における対象集団の性別年齢別分布を表 3 及び図 2 に示す。(51)

柏市 65 歳以上の人口において男性は 45.8%、女性は 54.2%を占めていたが、本研究においては男女比率ほぼ同等（男性 49.6%、女性 50.4%）であった。更に、柏市 65 歳以上の人口において前期高齢者（65-74 歳）は男性で 62.5%、女性で

55.6%を占めていたが、本研究においては男性で 62.7%、女性で 64.4%であった。

無作為抽出された 12,000 名から参加希望表明した 2,044 名(17.0%)が研究対象者となったが、参加希望表明者には柏市 65 歳以上人口と比較して性別、年齢によってやや偏りがあり、全体として男性の割合が多く、女性においては後期高齢者（75 歳以上）が参加表明する割合が低かったことが示唆される。ただし、本研究においては要介護者（平成 24 年に要介護者数は約 8,000 名）(52)を対象としておらず、リストから除外されている。要介護者の年齢別性別分布が得られなかったが、後期高齢者、さらに女性において要介護者の割合が高いことが報告されており、(53)柏市 65 歳以上人口と本研究対象者において性別年齢別分布が異なっていることは少なくとも部分的にはこの要介護者が調査対象から除外されていることに起因すると考えられる。

表 2. 柏市における 65 歳以上人口の性別・年齢別分布（平成 24 年）

年齢	総数	男性	女性
65-69 歳	26,221	12,689	13,532
70-74 歳	22,336	10,952	11,384
75-79 歳	16,229	7,734	8,495
80-84 歳	9,829	4,093	5,736
85-89 歳	5,262	1,794	3,468
90-94 歳	2,050	472	1,578
95-99 歳	637	116	521
100 歳以上	91	15	76

（単位：人数）

図 1. 柏市における 65 歳以上人口の性別・年齢別分布（平成 24 年）

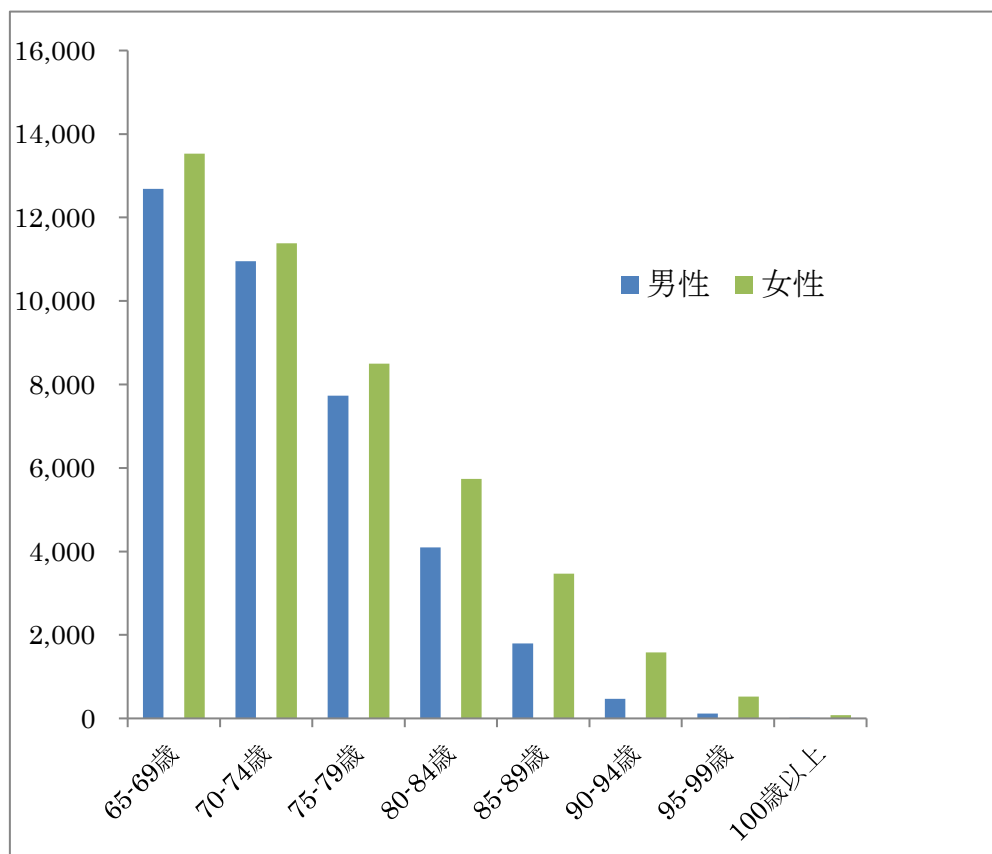
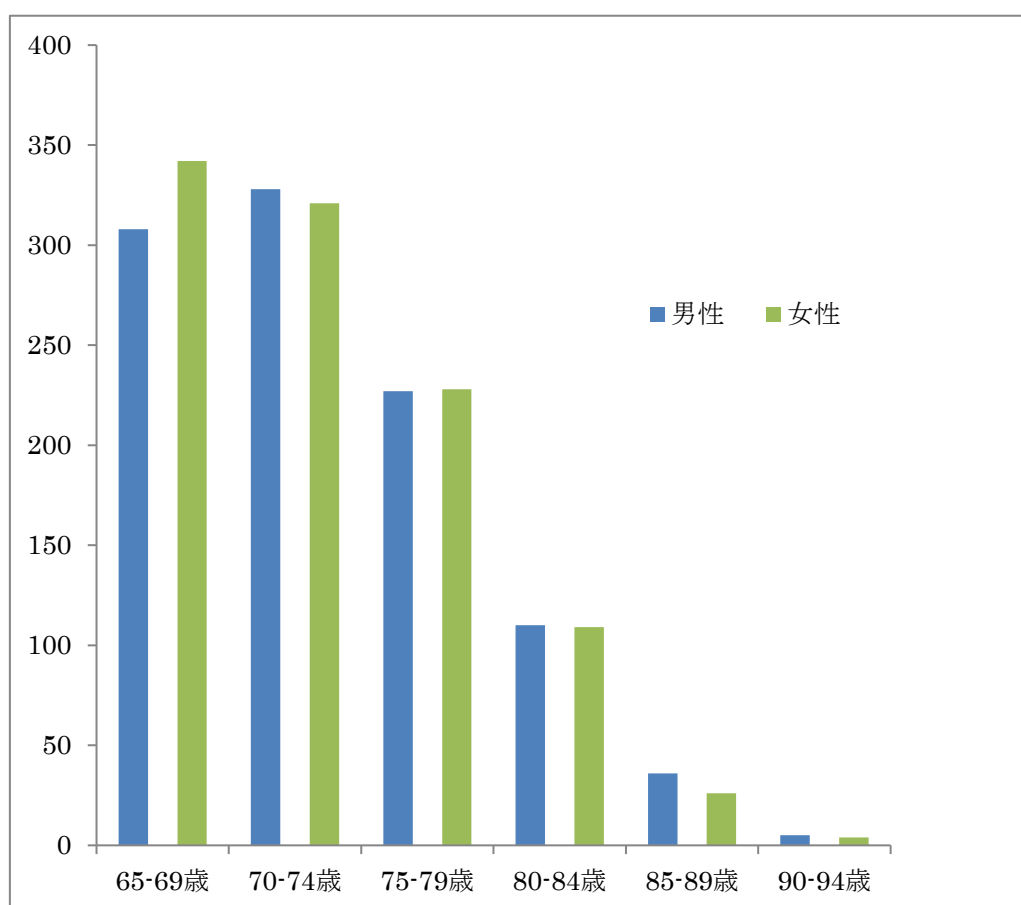


表 3. 本研究における性別・年齢別分布

年齢	総数	男性	女性
65-69 歳	650	308	342
70-74 歳	649	328	321
75-79 歳	455	227	228
80-84 歳	219	110	109
85-89 歳	62	36	26
90-94 歳	9	5	4

(単位：人数)

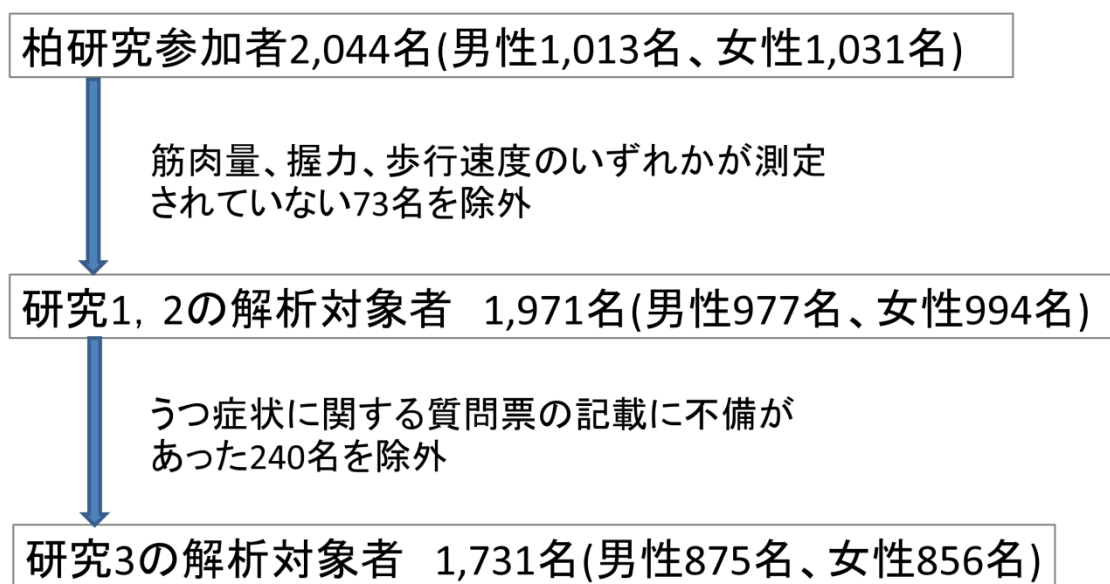
図 2. 本研究における性別・年齢別分布



研究 1（サルコペニアスクリーニング法の開発）、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）の解析対象者はサルコペニアを定義する要件である筋肉量、握力、歩行速度のいずれかが測定されていない 73 名を除いた 1971 名（男性 977 名、女性 994 名）である。

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。（図 3）

図 3. 研究 1, 2, 3 における解析対象者を示したフローチャート



3-3. サルコペニア

本研究のサルコペニアの定義として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要件とした EWGSOP の基準に基づいた。

本研究においてはInbody 430 (Biospace)を使用機器としてBIAによる四肢筋量の測定を行った。この四肢筋量(kg)を身長²(m²)で除した値を補正四肢筋肉量 skeletal muscle index (SMI) (kg/m²)とし、これを筋肉量の基準とした。

筋力の評価には握力を用いた。握力測定にあたってはデジタル握力計（竹井機器工業株式会社、新潟、日本）を用いた。直立した姿勢での利き腕による測定を2回行い、値の大きな測定値(kg)を握力として採用した。

身体能力の評価には通常歩行速度を用いた。11mの歩行路に両端3mの加速・減速区間および5mの測定区間を設営し、通常通りの早さでの歩行を指示した上で、測定区間の5mにかかった歩行時間を1回測定した。測定区間の5mを歩行時間（秒）で除した値を通常歩行速度(m/s)とした。この手法による歩行速度の測定には再現性が高いことが先行研究によって報告されている。(54)

EWGSOP においては筋肉量のカットオフ値として健康若年者の平均値から標準偏差の2倍を減じたもの、歩行速度のカットオフ値として0.8 m/sを用いることを推奨している。筋力については特定のカットオフ値を推奨していない。一方、EWGSOPの方法論にアジアにおけるサルコペニア研究の結果を反映させ

た AWGS (Asian Working Group on Sarcopenia) の提唱した基準では筋肉量のカットオフ値として健康若年者の平均値から標準偏差の 2 倍を減じたもの、または対象集団の下五分位、筋力のカットオフ値として対象集団の下五分位、身体能力としては通常歩行速度用いて 0.8 m/s をカットオフ値として用いることを推奨している。(15)

本研究において、EWGSOP、AWGS の推奨に基づいて筋肉量のカットオフ値としては健康若年者の平均値から標準偏差の 2 倍を減じたものを用いた。BIA を用いて若年健康日本人集団の筋肉量を測定した Tanimoto らの研究に基づき、YAM (young adult mean: 18-40 歳の若年成人平均値) から標準偏差の 2 倍を減じた男性 7.0kg/m²、女性 5.8kg/m² を基準値とし、これを下回った場合に低筋肉量と判定した。(55)

握力のカットオフ値としては AWGS の推奨に基づいて本研究の対象集団における下五分位 (カットオフ値: 男性 30kg, 女性 20kg) を低筋力とした。

身体能力をあらわす通常歩行速度としては EWGSOP, AWGS いずれも 0.8 m/s をカットオフ値として用いることを推奨している。AWGS は特に明確な根拠を示していないが、EWGSOP は 2009 年に行われた一般住民において歩行速度と有害事象との関連についての文献を調査したシステマティックレビューを根拠として示している。このレビューによると文献上有害事象と関連するカッ

トオフ値として 0.15 m/s から 1.3 m/s まで幅広い値が報告されているが、生命予後と関連するカットオフ値としては 1.0 m/s、他の機能予後も含めた幅広い有害事象との関連するカットオフ値としては 0.8 m/s が使われることが多いことを指摘している。(56)

歩行速度は筋力や体格に影響されるが、それだけでは説明できない要因によって国毎にも大きく異なっており(57)日本において行われた高齢者を対象とした多くのコホート研究では歩行速度として他国よりも高い値を報告している。(21, 58-60)このため 0.8 m/s よりも高い値が本邦における研究では適切ではないかとの指摘もなされている。(61) なお、本研究においては通常歩行速度 0.8 m/s 以下に該当する参加者は男女ともに 1%以下であった。日本においては 0.8 m/s より高いカットオフ値が適切であると考えられる一方、コンセンサスの得られたカットオフ値もなく、また予後と関連することを示されたカットオフ値も報告されていない。そのため、本研究においては下五分位を低身体能力とすることとした。この場合に、カットオフ値は男女とも 1.26 m/s であった。

3-4. 対象者基本属性、身体検査、生活状況、血液学的検査、生理学的検査及び心理学的検査方法

基本属性、薬剤情報、食事摂取量は質問紙票を用いて調査した。食事摂取量

は「多い」「やや多い」「ふつう」「やや少ない」「少ない」の5段階から自己評価で選ぶ形で評価した。既往歴については「高血圧」「脳卒中」「糖尿病」「高脂血症」「骨粗鬆症」「慢性腎不全」「骨折歴」「心臓病」「悪性新生物」のそれぞれについて有無を問診で確認し、心臓病についてはさらにその病型を確認した。

身体活動度はGlobal Physical Activity Questionnaireを用いて調査し、METs (Metabolic Equivalents) -分/週を求めた。(62)

身体検査は薄い衣服を着て靴は脱いだ状態で行った。身長、体重それぞれデジタル測定計を用いて測定しBMI(body mass index)を計算した。また、巻き尺を直接皮膚に当てる形で座位において上腕周囲長、大腿周囲長、下腿周囲長を測定した。上腕周囲長は非利き手の尺骨肘頭と肩峰の midpoint において肘を直角に曲げた姿勢で測定した。下腿周囲長は非利き足の下腿で周囲長が最大になる部分において膝を直角に曲げた姿勢で測定した。大腿周囲長は利き足の膝蓋骨上端から 15cm 上の部分で測定した。立位において巻き尺を直接皮膚に当てる形で臍高位で腹囲を測定した。

血圧はデジタル自動血圧計 HEM-7080IT (オムロンコーリン) を用いて測定した。

血液検査は朝空腹時に採血を行い、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロール、アルブミンの測定を外部委託 (保健科学研究所) にて施行した。

メタボリックシンドロームは表 4 に示す International Diabetes Federation, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Health Organization, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity が共同で作成した診断基準によって同定した。(63)

肥満は BIA によって測定した体脂肪率の上五分位(カットオフ値:男性 29.7%, 女性 37.2%)とした。

うつ症状は老年期うつ病評価尺度(Geriatric Depression Scale, GDS)15 項目を用いて評価した。GDS の質問項目を表 5 に示す。15 点満点で 6 点以上をうつ症状ありとした。GDS 日本語版は日本人高齢者において良好な精神測定学的特性を持ち、カットオフ値 6 点が最も良好な識別能力(感度 97.3%, 特異度 95.9%)を持つことが報告されている。(64)

睡眠についてはピッツバーグ睡眠質問票を用いて評価した。これは睡眠の質、入眠時間、睡眠時間、睡眠効率、睡眠困難、睡眠薬の使用、日中覚醒困難の 7 要素の合計得点として算出される。(65) ピッツバーグ睡眠質問票の質問項目を表 6 に示した。ピッツバーグ睡眠質問票の日本語版も信頼性、妥当性が高いことが示されている。(66) 合計得点は 0-21 点であり、5 点以下を睡眠障害なし、6 点以上を睡眠障害ありとした。(66)

高齢者の社会的孤立は Lubben Social Network Scale 短縮版 6 項目 (LSNS-6) を用いた。この LSNS-6 は高齢者のネットワークで重要と考えられる家族・友人関係の質を詳細に測定できるようにしたもので、(67)地域在住高齢者における社会的孤立のスクリーニングとして広く用いられており、日本語版の妥当性も示されている。(68) LSNS-6 の質問項目を表 7 に示す。合計得点は 0-30 点で有り、12 点未満を社会的孤立とした。

家族・友人関係を超えた社会からのサポートは社会凝集性として Social Cohesion Scale を用いて評価した。(69)Social Cohesion Scale は近隣の住民が信頼できるかどうかなど近隣のコミュニティの結びつきの強さに関する 5 つの質問からなっており、合計得点は 5-25 点で低い得点がより強い社会凝集性を示している。(表 8)

表 4. 共同声明によるメタボリックシンドロームの診断基準

腹囲周囲長の上昇	人口や国に応じての定義 (本研究においては日本肥満学会の定義による男性： $\geq 85\text{cm}$ 、女性 $\geq 90\text{cm}$ とした。)
高中性脂肪（または高中性脂肪に対する薬物療法）	$\geq 150 \text{ mg/dL}$
低 HDL コレステロール（または低 HDL コレステロールに対する薬物療法）	男性： $< 40 \text{ mg/dL}$ 女性： $< 50 \text{ mg/dL}$
高血圧（または高血圧に対する薬物療法）	収縮期： $\geq 130 \text{ mmHg}$ 拡張期： $\geq 85 \text{ mmHg}$
高空腹時血糖（または高空腹時血糖に対する薬物療法）	$\geq 100 \text{ mg/dL}$

上記 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判定する。

文献 51 より改変、引用

表 5. 老年期うつ病評価尺度(Geriatric Depression Scale, GDS)15 項目 ⁵²

1	毎日の生活に満足していますか*	いいえ	はい
2	毎日の活動力や周囲に対する興味が低下したと思いますか	はい	いいえ
3	生活が空虚だと思いませんか	はい	いいえ
4	毎日が退屈だと思ふことが多いですか	はい	いいえ
5	大抵は機嫌よく過ごすことが多いですか*	いいえ	はい
6	将来の漠然とした不安に駆られることが多いですか	はい	いいえ
7	多くの場合は自分が幸福だと思いませんか*	いいえ	はい
8	自分が無力だなあと思ふことが多いですか	はい	いいえ
9	外出したり何か新しいことをするより家にいたいと思いませんか	はい	いいえ
10	何よりもまず、もの忘れが気になりますか	はい	いいえ
11	いま生きていることが素晴らしいと思いませんか*	いいえ	はい
12	生きていても仕方がないと思ふ気持ちになることがありますか	はい	いいえ
13	自分が活気にあふれていると思いませんか*	いいえ	はい
14	希望がないと思ふことがありますか	はい	いいえ
15	周りの人があなたより幸せそうに見えますか	はい	いいえ

*逆転項目であり、回答が「いいえ」の場合に加点される。

表 6. ピッツバーグ睡眠質問票⁵⁴

問 1 から問 9 のそれぞれについて、過去 1 ヶ月間を振り返り、あなたの睡眠習慣についてお答えください。設問に沿ってあてはまる番号に○、または数字をご記入ください。

問 1. 通常何時ごろ寢床につきましたか？
問 2. 寢床についてから眠るまでに、どれくらい時間がかかりましたか？
問 3. 通常、何時ごろ起床しましたか？
問 4. 実際の睡眠時間は、平均すると何時間くらいでしたか？
<p>問 5. どれくらいの頻度で、以下の理由のために睡眠が困難でしたか？(a)から(j)のそれぞれについて、最もあてはまるもののひとつの番号に○をつけてください。</p> <p>0. なし 1. 1 週間に 1 回未満 2. 1 週間に 1～2 回 3. 1 週間に 3 回以上</p> <p>(a) 寢床についてから 30 分以内に眠ることができなかったから。やかん</p> <p>(b) 夜間または早朝に目が覚めたから。</p> <p>(c) 夜間にトイレに起きたから。</p> <p>(d) 夜間に息苦しかったから。</p> <p>(e) 夜間に咳が出たり大きないびきをかいたりしたから。</p> <p>(f) 夜間にひどく寒く感じたから。</p> <p>(g) 夜間にひどく暑く感じたから。</p> <p>(h) 夜間に悪い夢をみたから。</p> <p>(i) 夜間に痛みがあったから。</p> <p>(j) 上記以外の理由があれば次の空欄に記載してください。</p>
<p>問 6. 過去 1 ヶ月間を振り返り、ご自分の睡眠の質を全体として、どのように評価しますか？</p> <p>0. 非常によい 1. かなりよい 2. かなりわるい 3. 非常に悪い</p>
<p>問 7. どれくらいの頻度で、眠るために薬を服用しましたか（医師から処方された薬あるいは薬屋で買った薬）？</p> <p>0. なし 1. 1 週間に 1 回未満 2. 1 週間に 1～2 回 3. 1 週間に 3 回以上</p>
<p>問 8. どれくらいの頻度で、車の運転中や食事中、社会活動中など、眠ってはいけない時に起きていられなくなり困ったことがありましたか？</p> <p>0. なし 1. 1 週間に 1 回未満 2. 1 週間に 1～2 回 3. 1 週間に 3 回以上</p>
<p>問 9. 過去 1 ヶ月間において、物事をやり遂げるために必要な意欲を持続するのに、どのくらい問題がありましたか？</p> <p>0. なし 1. ほんのわずかだけ問題があった 2. いくらか問題があった 3. 非常に大きな問題があった</p>

表 7. 日本語版 Lubben Social Network Scale6 項目

現在の家族や友人についてうかがいます。

(1)から(6)について、該当する人数の番号にひとつだけ○をつけてください。

1 : 0 人

2 : 1 人

3 : 2 人

4 : 3~4 人

5 : 5~8 人

6 : 9人以上

(1). 少なくとも月に 1 回以上、顔を合わせる機会や消息を取り合う親戚や兄弟は何人位いますか？	1	2	3	4	5
(2). 少なくとも月に 1 回以上、顔を合わせる機会や消息を取り合う友人は何人位いますか？	1	2	3	4	5
(3). あなたが個人的なことでも、気兼ねなく話することができる親戚や兄弟は何人位いますか？	1	2	3	4	5
(4). あなたが個人的なことでも、気兼ねなく話することができる友人は何人位いますか？	1	2	3	4	5
(5). あなたが手助けを求めることができるような、身近に感じる親戚や兄弟は何人位いますか？	1	2	3	4	5
(6). あなたが手助けを求めることができるような、身近に感じる友人は何人位いますか？	1	2	3	4	5

文献 56 より改変引用

表 8. 社会凝集性 ⁵⁷

お住まいの地域(同じ町内会位の範囲)の人々について、どのように思っていますか。

(1) ～ (5)について、最も近いと思われる番号にひとつだけ○をつけてください。

1. そう思う 2. どちらかというと思う
 3. どちらともいえない 4. どちらかというと思わない
 5. そう思わない

(1) お住まいの地域の人々は信頼できる	1	2	3	4	5
(2) お住まいの地域の人々は結束力が強い	1	2	3	4	5
(3) お住まいの地域の人々は喜んで近所の人を手助けする	1	2	3	4	5
(4) お住まいの地域の人々はお互いにあまりうまくいっていない	1	2	3	4	5
(5) お住まいの地域の人々は同じ価値観をあまり共有していない	1	2	3	4	5

3-5. 統計学的手法

解析は SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC) および R 統計分析ソフト

2.15.2 (R Foundation, Vienna, Austria)を用いて行った。

3-5-1. 研究 1

解析は男性、女性に分けて層別解析を行った。

サルコペニアのスクリーニングに用いる変数候補としては特別な医療機器やトレーニングを必要とせず簡便かつ安価に測定できるものを要件として年齢、BMI、握力、大腿周囲長、下腿周囲長、上腕周囲長の 6 測定項目を予め選択し、これらを用いてサルコペニアスクリーニングが行えるかどうか検討した。まず、サルコペニアの各要素（筋肉量、握力、歩行速度）とこれらの項目の相関をピアソン相関係数によって評価した。次に各変数とサルコペニアのロジット関数の関係が線形であるかどうかを検証するために制限 3 次スプライン回帰モデルを作成し視覚的に評価するとともに Wald test を行った。(70)これらの評価によって線形性が否定された場合には二値化、平方化、対数変換などを試みた。(70)その後、全ての測定項目が予測変数、サルコペニアの有無を目的変数とした多変量ロジスティック回帰のモデルを作成した。次にベイズ情報量規準(Bayes Information Criterion, BIC)を用いて変数選択を行い、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。(70)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。(71)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。スコアチャートは、補正された回帰係数を基に作成され、各予測変数に割り振られたスコアを元にしてサルコペニアの予測確率を算出するために用いることができる。(70)

各モデルのサルコペニア判別力は ROC 曲線の Area under the curve (AUC) によって評価した。モデルの当てはまりは Homer-Lemeshow goodness-of-fit test によって評価した。(72)

3-5-2. 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を評価するためにロジスティック回帰を用いた。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 ($p < 0.01$)、解析は男性、女性に分けて層別解析を行った。

ロジスティック回帰は当初年齢で補正した (model 1)。次に体格による交絡作用を除くため、身長、体重で補正した (model 2)。次に身体活動度および食事摂取量によって補正した (model 3)。

年齢によってサルコペニアとメタボリックシンドロームの関連が異なるか評価するために年齢とメタボリックシンドロームの交互作用をモデルに導入した。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場合には65歳から74歳、75歳以上に分けて層別解析を行うこととした。

さらにサブ解析として日本動脈硬化学会、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本肥満学会、日本循環器学会、日本腎臓病学会、日本血栓止血学会、日本内科学会が合同で2005年に作成したメタボリックシンドロームの基準を用いてメタボリックシンドロームを同定し、上記の解析を繰り返した。この基準では腹囲周囲長の上昇を必須項目としており、この診断基準の違いがどのようにサルコペニアとメタボリックシンドロームの関連に影響を与えるかをサブ解析を通して検討する。

3-5-3. 研究3

サルコペニアと肥満がうつ症状に対する影響を評価するため、まず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）を作成した。うつ症状とサルコペニア・肥満状態の関連はロジスティック回帰によって評価した。最初にサルコペニア・肥満状態とうつ症状の関連が性によって異なるか予備的な検討を行った

が、サルコペニア・肥満状態と性のうつ症状に対する相互作用は共変数を加えないモデルにおいても共変数を全て加えたモデルにおいても有意ではなかった。(Wald $p=0.72-0.78$) 従って、男性と女性のデータをまとめて一緒に解析を行い、共変数として性を加えた。次の予備的な解析の一環として、本解析で肥満の指標として用いた体脂肪率の代わりに、BMI が肥満の指標としてうつ症状と関連しているかどうかを検討した。BMI を線形だけでなく、二乗や平方根、二値変数（カットオフ値 25）など様々な形で変換を行い、またモデルにサルコペニアやサルコペニアとの交互作用も含めたが、いずれのモデルにおいても BMI とうつ症状の関連は有意ではなかった。

うつ症状とサルコペニア・肥満による四群の関連は多変量ロジスティック回帰によって評価した。最初のモデルは年齢・性によって調整した (model 1)。次に食事摂取量、身体活動度、睡眠の質を共変数として加えた (model 2)。さらに、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）、社会的孤立および社会的凝集性で調整した (model 3)。最後に、抗うつ薬やスタチンの使用と慢性疾患数（糖尿病、高血圧、脳卒中、心臓病、脂質異常症、慢性腎臓病、骨粗鬆症、悪性腫瘍のうち罹患している疾患数）で調整した (model 4)。

さらに、年齢によってうつ症状とサルコペニア・肥満の状態の関連が異なる

が評価するために年齢とサルコペニア・肥満状態の交互作用をモデルに導入した。年齢とサルコペニア・肥満状態の交互作用が有意であった場合には 65 歳から 74 歳、75 歳以上に分けて層別解析を行うこととした。

3-6. 倫理審査

本研究は東京大学ライフサイエンス委員会倫理審査専門委員会の承認（平成 24 年 4 月 23 日審査番号 12-8）を受けて行われ、全ての参加者は十分な説明を受けた上で書面によって参加の意を表明している。

4. 結果

4-1. 研究 1

32.2%の男性と 48.9%の女性が低筋肉量と分類され、14.2%の男性、22.1%の女性がサルコペニアと分類された。男性参加者特性は表 9、女性参加者特性は表 10 に示すとおりである。男性、女性共にサルコペニア群においてより高齢であり、また身体計測値も低値であった (p はすべて <0.001)。

表 9. 男性参加者特性

	全参加者	サルコペニア群	非サルコペニア群	p
参加者数	977	139 (14.2%)	838 (85.8%)	
年齢(歳)	73.1 ± 5.5	78.4 ± 5.5	72.2 ± 5.0	<0.001
身長 (cm)	164.2 ± 5.8	160.0 ± 5.6	164.9 ± 5.5	<0.001
体重 (kg)	62.8 ± 8.6	54.1 ± 7.2	64.3 ± 8.0	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 2.8	21.1 ± 2.5	23.6 ± 2.6	<0.001
SMI (kg/m ²)	7.28 ± 0.68	6.34 ± 0.48	7.44 ± 0.58	<0.001
握力 (kg)	34.8 ± 6.0	27.5 ± 4.3	36.0 ± 5.3	<0.001
通常歩行速度 (m/s)	1.47 ± 0.26	1.28 ± 0.24	1.51 ± 0.24	<0.001
大腿周囲長(cm)	41.9 ± 3.4	38.8 ± 3.5	42.4 ± 3.3	<0.001
下腿周囲長 (cm)	35.8 ± 2.4	32.8 ± 2.3	36.3 ± 2.5	<0.001
上腕周囲長 (cm)	27.9 ± 2.4	25.7 ± 2.5	28.4 ± 2.4	<0.001
メタボリックシンドローム	43.6%	36.0%	44.9%	0.048
腹部肥満	55.5%	36.0%	58.7%	<0.001
高中性脂肪	22.7%	21.6%	22.9%	0.73
低 HDL-C	21.4%	20.9%	21.5%	0.87
高血圧	90.4%	88.5%	90.7%	0.41
高空腹時血糖	51.0%	53.2%	50.6%	0.56
食事摂取量				
多い	2.9%	1.4%	3.1%	<0.001
やや多い	15.3%	5.8%	16.8%	
ふつう	65.4%	58.3%	66.6%	
やや少ない	14.4%	30.2%	11.8%	
少ない	2.1%	4.3%	1.7%	
身体活動量 (Mets-分/週)	3962.9 ± 3981.0	3191.7 ± 3612.2	4090.8 ± 4026.7	0.01

(次頁に続く)

表 9. 男性参加者特性（前頁から続く）

併存疾患				
高血圧	47.2%	51.1%	46.5%	0.32
糖尿病	15.4%	18.0%	14.9%	0.36
脳卒中	7.3%	12.2%	6.4%	0.01
骨粗鬆症	1.8%	4.3%	1.4%	0.02
心臓病	21.4%	33.1%	19.5%	0.001
狭心症	5.8%	5.8%	5.9%	0.97
心筋梗塞	2.2%	5.8%	1.6%	0.002
心不全	0.5%	1.4%	0.4%	0.10
最終学歴				0.001
中学校卒業以下	9.6%	18.0%	8.2%	
高等学校相当	39.1%	38.9%	39.2%	
大学・短大・専門学 校相当以上	51.2%	43.2%	52.6%	

表 10. 女性参加者特性

	全参加者	サルコペニア群	非サルコペニア群	p
参加者数	994	220 (22.1%)	774 (77.9%)	
年齢(歳)	72.8 ± 5.4	76.2 ± 5.8	71.8 ± 4.9	<0.001
身長 (cm)	151.4 ± 5.5	148.2 ± 5.6	152.3 ± 5.1	<0.001
体重 (kg)	51.5 ± 7.7	46.4 ± 5.7	52.9 ± 7.6	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.5 ± 3.2	21.1 ± 2.6	22.8 ± 3.2	<0.001
SMI (kg/m ²)	5.84 ± 0.65	5.25 ± 0.41	6.02 ± 0.60	<0.001
握力 (kg)	22.4 ± 3.9	18.4 ± 3.2	23.6 ± 3.3	<0.001
通常歩行速度 (m/s)	1.46 ± 0.26	1.26 ± 0.26	1.51 ± 0.23	<0.001
大腿周囲長(cm)	41.1 ± 3.9	38.9 ± 3.4	41.7 ± 4.0	<0.001
下腿周囲長 (cm)	34.0 ± 2.6	32.1 ± 2.1	34.5 ± 2.7	<0.001
上腕周囲長 (cm)	26.9 ± 2.8	25.7 ± 2.3	27.3 ± 2.9	<0.001
メタボリックシンドローム	28.9%	23.6%	30.4%	0.052
腹部肥満	24.0%	14.6%	26.7%	<0.001
高中性脂肪	17.9%	16.4%	18.4%	0.50
低 HDL-C	36.6%	33.2%	37.6%	0.23
高血圧	84.2%	87.3%	83.3%	0.16
高空腹時血糖	33.7%	34.1%	33.6%	0.89
食事摂取量				
多い	2.0%	1.4%	2.2%	<0.001
やや多い	13.1%	9.6%	14.1%	
ふつう	72.4%	64.1%	74.8%	
やや少ない	11.2%	20.9%	8.4%	
少ない	1.3%	4.1%	0.5%	
身体活動量 (Mets-分/週)	3722.7 ± 3429.5	2748.0 ± 2825.0	4000.0 ± 3535.6	<0.001

(次頁に続く)

表 10. 女性参加者特性（前頁から続く）

併存疾患				
高血圧	39.8%	45.9%	38.1%	0.04
糖尿病	8.8%	8.2%	8.9%	0.73
脳卒中	4.7%	5.9%	4.4%	0.35
骨粗鬆症	20.1%	32.7%	16.6%	<0.001
心臓病	13.9%	18.2%	12.7%	0.04
狭心症	4.5%	5.5%	4.3%	0.45
心筋梗塞	0.5%	0.5%	0.5%	0.91
心不全	0.1%	0%	0.5%	0.22
最終学歴				0.07
中学校卒業以下	20.0%	25.0%	18.6%	
高等学校相当	56.0%	55.0%	56.3%	
大学・短大・専門学 校相当以上	24.0%	20.0%	25.1%	

表 11 にサルコペニア各要素と測定項目のピアソン相関係数を示した。筋肉量 (SMI) は全ての予測変数との有意な相関がみられたが、最も高い相関係数は男女とも下腿周囲長とであった。男女ともに通常歩行速度と最も強く相関していたのは年齢で、次に握力、下腿周囲長であった。

表 11. サルコペニア要素と測定項目のピアソン相関係数

男性						
	年齢	BMI	握力	大腿周囲長	下腿周囲長	上腕周囲長
SMI	-0.33***	0.70***	0.49***	0.70***	0.78***	0.69***
握力	-0.46***	0.21***	1	0.27***	0.35***	0.35***
通常歩行速度	-0.35***	0.007	0.29***	0.06	0.13***	0.10**
女性						
	年齢	BMI	握力	大腿周囲長	下腿周囲長	上腕周囲長
SMI	-0.24***	0.69***	0.50***	0.67***	0.75***	0.65***
握力	-0.36***	0.16***	1	0.22***	0.33***	0.21***
通常歩行速度	-0.42***	-0.08**	0.36***	0.01	0.12***	-0.02

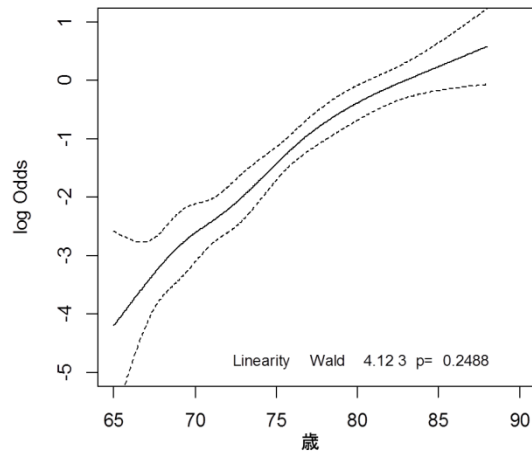
略語: BMI, body mass index; SMI, skeletal muscle mass index.

*, **, *** はそれぞれ p 値 5%, 1%, 0.1%を指す。

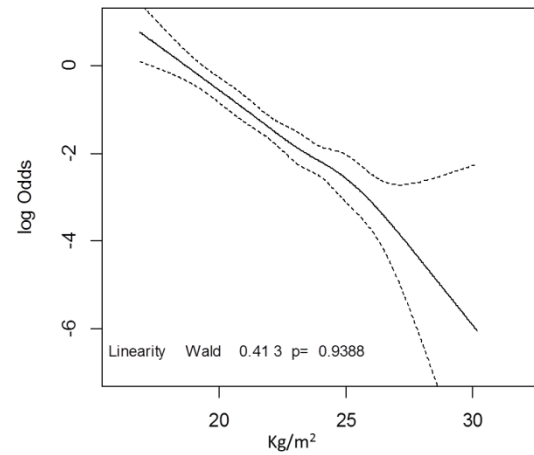
図 4、5 に男女における測定項目とサルコペニアのロジット関数の関係を示す制限 3 次スプライン回帰モデルおよび Wald test の結果を示す。両性における握力および女性における上腕周囲長以外はサルコペニアのロジット関数と各測定項目は線形関係にあることを示唆していた。しかし、各種変換を試みてもモデルのあてはまりが改善しなかったため、予測モデルの作成にあたって各測定項目は線形項とした。

図 4. 男性における測定項目とサルコペニアのロジット関数の関係を示す制限 3 次スプライン回帰モデル

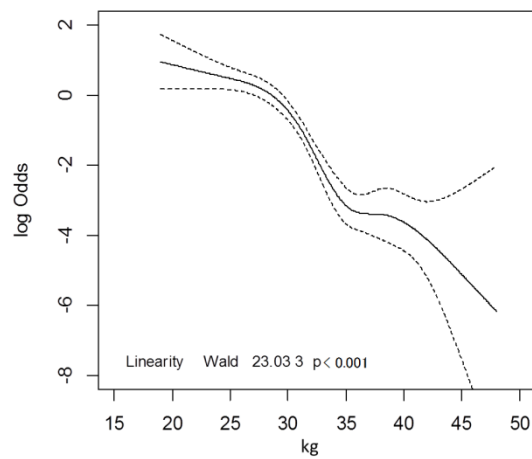
(A) 年齢



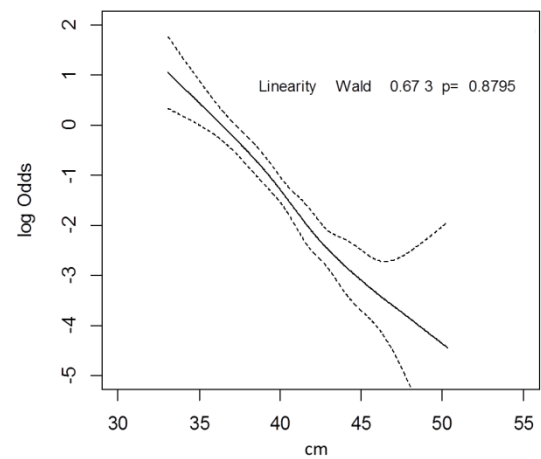
(B) BMI



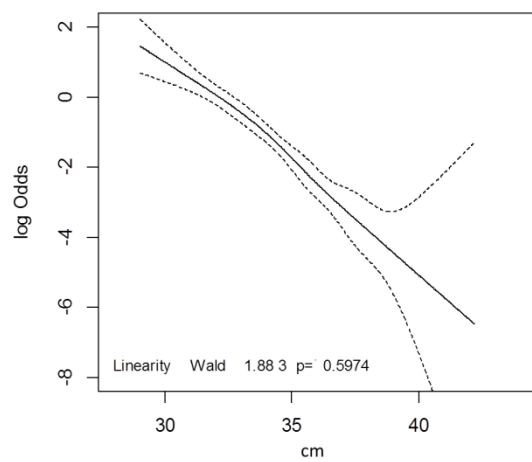
(C) 握力



(D) 大腿周囲長



(E) 下腿周囲長



(F) 上腕周囲長

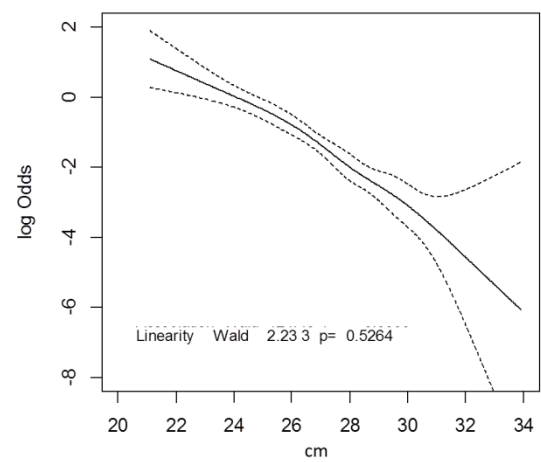


図 5. 女性における測定項目とサルコペニアのロジット関数の関係を示す制限 3 次スプライン回帰モデル

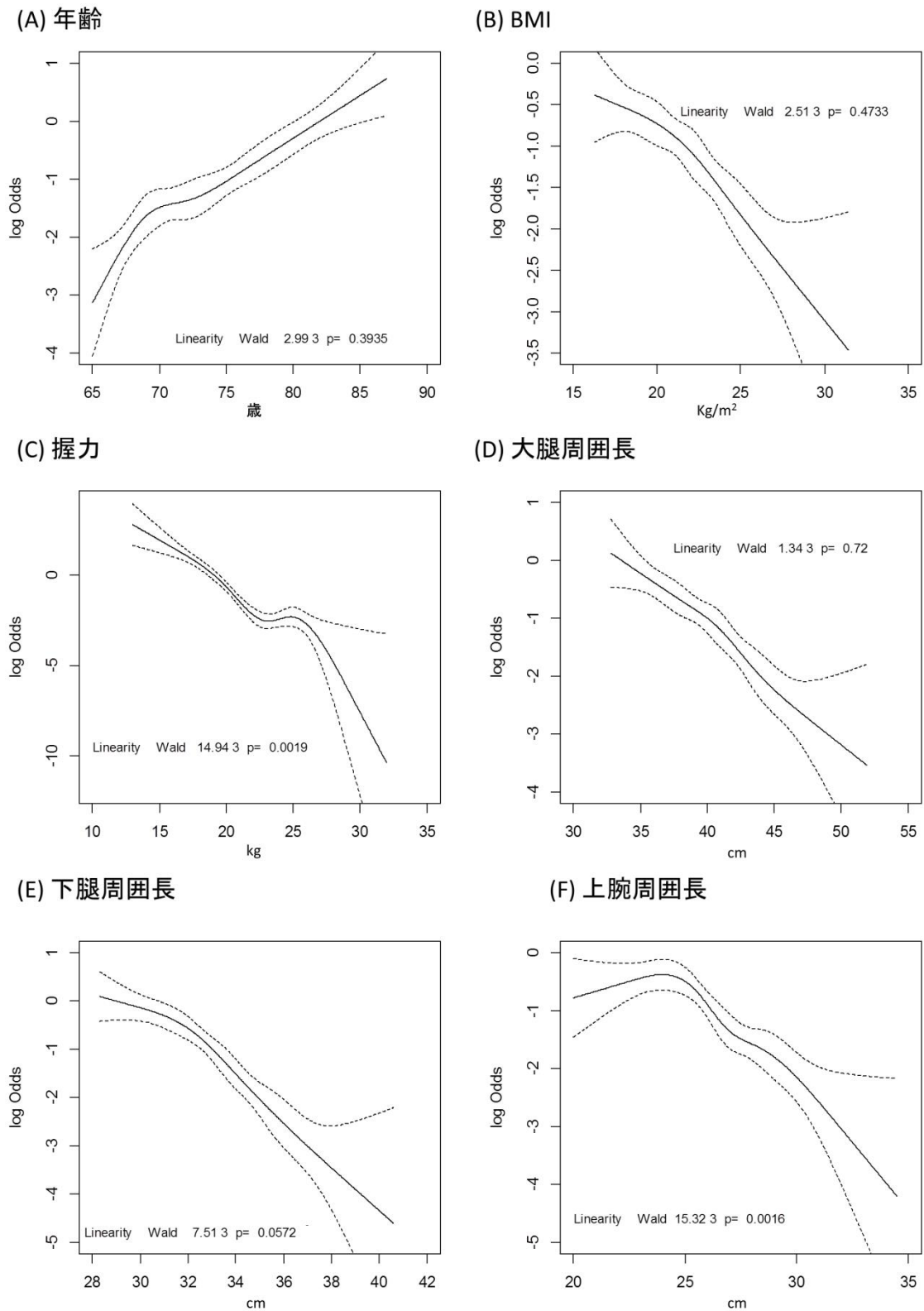


表 12 にサルコペニアと各測定項目の二項および多項ロジスティック回帰による関連を示す。二項ロジスティック回帰では、男女ともに全ての変数とサルコペニアの関連は有意であった。全ての測定項目を含めた多項ロジスティック回帰(full model)では男女とも、年齢は正に握力と下腿周囲長は負にサルコペニアと関連していたが、BMI、大腿周囲長および上腕周囲長は有意に関連していなかった。変数選択を行ったところ、年齢、握力、下腿周囲長が選択され、その三測定項目を含めた多項ロジスティック回帰(restricted model)では三項目ともサルコペニアと有意に関連していた。測定項目をすべて含めたモデル(full model)の AUC は男性で 0.940 (95%信頼区間 0.920-0.959)、女性で 0.910 (95%信頼区間 0.888-0.932)であった。一方、変数選択された三項目(握力、年齢、下腿周囲長)を含めたモデル(restricted model)の AUC は男性で 0.939 (95%信頼区間 0.918-0.958)、女性で 0.909 (95%信頼区間 0.887-0.931)であり、男女のモデルとも測定項目を全て含めたモデルと統計学的に有意な違いは無かった(男性 : $p=0.71$ 、女性 : $p=0.43$)。ブートストラップ法を用いた内的妥当性を検討したところ、変数選択された三項目は同様の集団にあっても優れた予測力を持つと考えられた(男性における AUC 0.937 ; 女性における AUC 0.907)。

表 12. サルコペニアと測定項目のロジスティック回帰による関連

	男性						女性					
	二項ロジスティック		多項ロジスティック (Full model)*		多項ロジスティック (Restricted model)*		二項ロジスティック		多項ロジスティック (Full model)*		多項ロジスティック (Restricted model)*	
測定項目	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
年齢	1.22 (1.18, 1.26)	<.001	1.11 (1.06, 1.16)	<.001	1.10 (1.05, 1.15)	<.001	1.16 (1.12, 1.19)	<.001	1.09 (1.05, 1.14)	<.001	1.08 (1.04, 1.12)	<.001
BMI	0.65 (0.60, 0.71)	<.001	0.90 (0.74, 1.09)	0.29			0.83 (0.78, 0.87)	<.001	0.88 (0.76, 1.01)	0.07		
握力	0.74 (0.71, 0.78)	<.001	0.77 (0.73, 0.82)	<.001	0.77 (0.73, 0.82)	<.001	0.60 (0.56, 0.65)	<.001	0.62 (0.58, 0.67)	<.001	0.63 (0.58, 0.68)	<.001
大腿周囲長	0.70 (0.66, 0.74)	<.001	0.97 (0.85, 1.12)	0.70			0.82 (0.79, 0.86)	<.001	0.96 (0.87, 1.05)	0.38		
下腿周囲長	0.55 (0.50, 0.60)	<.001	0.66 (0.56, 0.76)	<.001	0.59 (0.53, 0.66)	<.001	0.68 (0.63, 0.73)	<.001	0.77 (0.68, 0.88)	<.001	0.72 (0.66, 0.78)	<.001
上腕周囲長	0.60 (0.55, 0.66)	<.001	0.99 (0.84, 1.17)	0.89			0.81 (0.76, 0.85)	<.001	1.14 (0.98, 1.32)	0.10		

略語: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

* Full model ではすべての測定項目がモデルに含まれており、restricted model では変数選択法によって選択された三測定項目のみがモデルに含まれている。

男女における最終的なモデルをスコアチャートにして表 13 に示した。スコアチャートは、各予測変数に割り振られたスコアを元にしてサルコペニアの予測確率を算出するために用いることができる。

スコアチャートの使用法としては下記の通りである。

患者 A が 80 歳男性で握力 35kg、下腿周囲長 34cm であるとする。年齢、握力、下腿周囲長それぞれの値に該当するスコアを表 10 から読み取ると、それぞれ 8, 45, 36 であり、合計スコアは 89 である。ここで表 10 にあるスコアから予測されるサルコペニアの確率の欄を参照すると、合計スコア 90 の場合にサルコペニアの予測確率は 5%であることが読み取れる。従ってこの患者 A においてはサルコペニアの予測確率はほぼ 5%である。従って、年齢、握力、下腿周囲長の値だけからでもこの患者がサルコペニアである可能性は低いだろう事が予想される。

表 13. サルコペニア予測確率を算出するためのスコアチャート

男性	測定項目	値													
	年齢	<66 66 68 70 72 74 76 78 80 82 84 86≤													
	スコア	0 +1 +2 +3 +4 +5 +6 +7 +8 +9 +10 +11													
	握力	<20 20 23 26 29 32 35 38 41 44 47 50≤													
	スコア	+99 +90 +81 +72 +63 +54 +45 +36 +27 +18 +9 0													
	下腿周囲長	<26 26 28 30 32 34 36 38 40 42≤													
	スコア	+81 +72 +63 +54 +45 +36 +27 +18 +9 0													
	予測されるサルコペニアの確率														
	スコア合計	70	80	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145
予測確率 (%)	1	2	5	8	13	19	28	39	51	64	74	83	89	93	
女性	測定項目	値													
	年齢	<66 66 68 70 72 74 76 78 80 82 84 86≤													
	スコア	0 +2 +4 +6 +8 +10 +12 +14 +16 +18 +20 +22													
	握力	<14 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34≤													
	スコア	+110 +100 +90 +80 +70 +60 +50 +40 +30 +20 +10 0													
	下腿周囲長	<26 26 28 30 32 34 36 38 40 42≤													
	スコア	+63 +56 +49 +42 +35 +28 +21 +14 +7 0													
	予測されるサルコペニアの確率														
	スコア合計	80	90	95	100	105	110	115	120	125	130	135	140	145	150
予測確率 (%)	1	3	5	8	12	19	28	39	51	63	74	82	88	93	

合計スコアを正確に算出するための計算式は下記の通りである。

男性： $0.91 \times (\text{年齢} - 72) - 2.49 \times (\text{握力} - 32) - 5.11 \times (\text{下腿周囲長} - 36)$ ；女性： $0.76 \times (\text{年齢} - 72) - 4.52 \times (\text{握力} - 22) - 3.26 \times (\text{下腿周囲長} - 32)$ 。

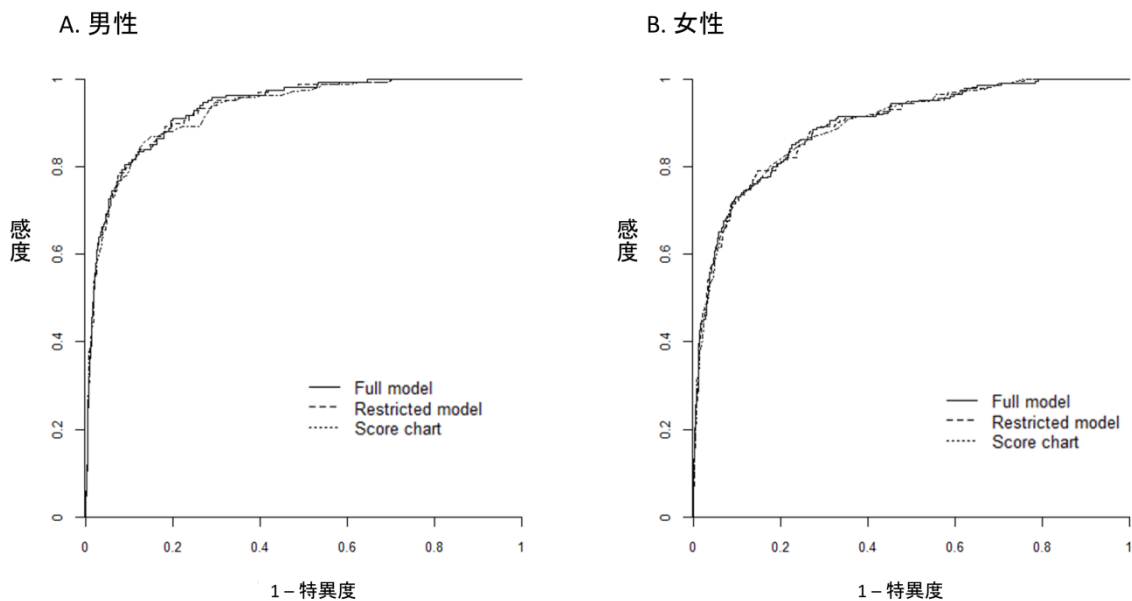
合計スコアからサルコペニア予測確率を算出するための計算式は以下の通りである。

男性： $1/[1 + e^{-(\text{合計スコア}/10 - 3.16)}]$ ；女性： $1/[1 + e^{-(\text{合計スコア}/10 - 1.89)}]$

スコアチャートを用いた際の予測力は男性において AUC 0.935、女性において AUC 0.908 であった。各モデル(全ての測定項目を含めた full model、握力、年齢、下腿周囲長の三項目を含めた restricted model、およびスコアチャート)の ROC 曲線を図 6 に示す。いずれのモデルにおいても AUC は 0.9 以上を示した。

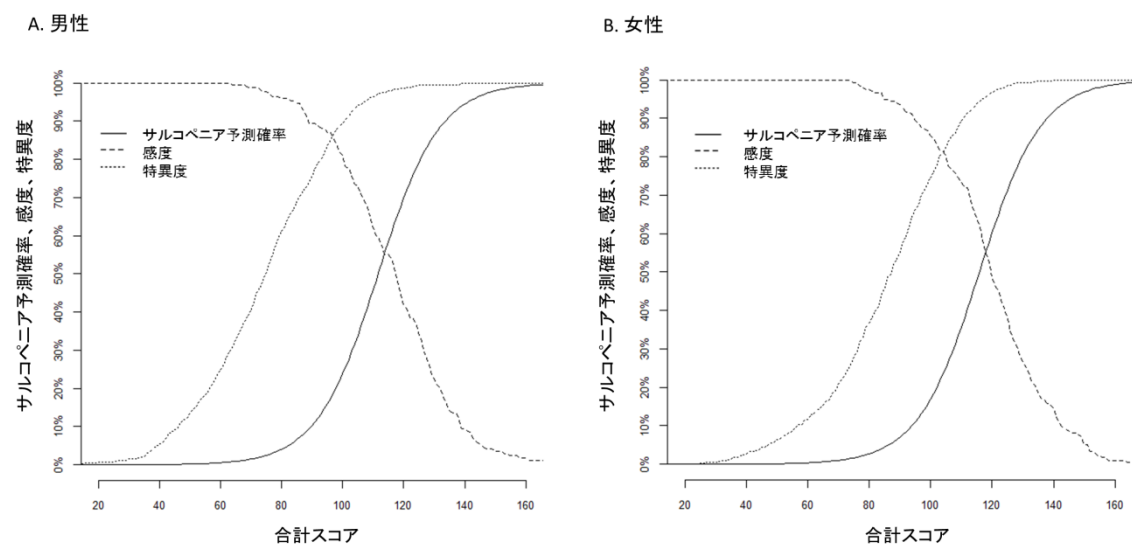
図 7 にはスコアチャートから算出された合計スコアとそれに対応するサルコペニア予測確率、およびその合計スコアを閾値とした場合の感度、特異度を示した。感度と特異度の和を最大にする合計スコアは男性で 105 であり、その場合の感度は 84.9%、特異度は 88.2%、陽性的中率は 54.4%、陰性的中率は 97.2% であった。女性の場合合計スコアが 120 の時に感度と特異度の和が最大になり、その場合の感度は 75.5%、特異度は 92.0%、陽性的中率は 72.8%、陰性的中率は 93.0% であった。

図 6. 各モデルにおける ROC 曲線



* Full model ではすべての測定項目(握力、年齢、下腿周囲長、BMI、大腿周囲長、上腕周囲長)が含まれたモデルであり、restricted model は変数選択法によって選択された三測定項目（握力、年齢、下腿周囲長）含まれたモデルである。

図 7. スコアチャートから算出される合計スコアと対応するサルコペニア予測確率、感度、特異度



*合計スコアは表 13 のスコアチャートから算出される。感度、特異度はその合計スコアを閾値とした場合の感度、特異度である。

4-2. 研究 2

メタボリックシンドロームとサルコペニアの関連を表 14 に示す。

年齢のみを調整した多項ロジスティック回帰において、メタボリックシンドロームは男女ともにサルコペニアと負に関連していた。しかし、身長や体重などを用いて体格で補正するとメタボリックシンドロームとサルコペニアの関連は男性においては正となった。女性においてはメタボリックシンドロームとサルコペニアの間に有意な関連はみられなかった。身体活動度および食事摂取量を共変数に加えてもこの結果はほぼ同様であった。年齢との相互作用を検討したところ、男性において統計学的に有意だったため（交絡因子を全て加えたモデルで $p=0.02$ ）、年齢によって 2 群（65-74 歳、75 歳以上）に分けて再度多項ロジスティック回帰を行ったところ、メタボリックシンドロームとサルコペニアの関連は 65-74 歳の年齢層においてのみ有意にみられた。

次に、サブ解析として日本動脈硬化学会、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本肥満学会、日本循環器学会、日本腎臓病学会、日本血栓止血学会、日本内科学会が合同で 2005 年に作成したメタボリックシンドロームの基準を用いて同定したメタボリックシンドロームとサルコペニアとの関連を調査した。結果を表 15 に示す。このサブ解析においてもメインの解析とほぼ同様の結果であった。

表 14. メタボリックシンドローム*とサルコペニアの関連

	男性		女性	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Model 1	0.58 (0.38, 0.87)	0.008	0.55 (0.38, 0.79)	0.001
Model 2	2.05 (1.21, 3.47)	0.007	1.06 (0.69, 1.65)	0.79
Model 3	2.08 (1.22, 3.54)	0.007	1.03 (0.66, 1.61)	0.89
Model 3a	1.49 (0.80, 2.76)	0.21	1.02 (0.57, 1.85)	0.94
Model 3b	4.99 (1.73, 14.40)	0.003	1.03 (0.52, 2.04)	0.93

略語: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Model 1: 年齢で調整

Model 2: 年齢、身長、体重で調整

Model 3: 年齢、身長、体重、身体活動度、食事摂取量で調整

Model 3a: Model3 の共変数で調整し、75 歳以上のみを対象

Model 3b: Model3 の共変数で調整し、65 歳～74 歳のみを対象

* International Diabetes Federation, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Health Organization, International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity が共同で作成した診断基準による (63)

表 15. メタボリックシンドローム*とサルコペニアの関連

	男性		女性	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Model 1	0.54 (0.34, 0.86)	0.009	0.42 (0.25, 0.70)	0.001
Model 2	2.66 (1.45, 4.88)	0.002	1.37 (0.73, 2.58)	0.33
Model 3	2.69 (1.46, 4.95)	0.002	1.30 (0.68, 2.49)	0.42
Model 3a	1.80 (0.89, 3.65)	0.10	1.38 (0.62, 3.07)	0.43
Model 3b	8.16 (2.46, 27.09)	0.001	1.12 (0.34, 3.66)	0.85

略語: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Model 1: 年齢で調整

Model 2: 年齢、身長、体重で調整

Model 3: 年齢、身長、体重、身体活動度、食事摂取量で調整

Model 3a: Model3 の共変数で調整し、75 歳以上のみを対象

Model 3b: Model3 の共変数で調整し、65 歳～74 歳のみを対象

*日本動脈硬化学会、日本糖尿病学会、日本高血圧学会、日本肥満学会、日本循環器学会、日本腎臓病学会、日本血栓止血学会、日本内科学会が合同で 2005 年に作成したメタボリックシンドロームの基準による

4-3. 研究 3

解析対象とした 1731 名中、サルコペニア/肥満に該当するものは 64 名、サルコペニア/非肥満は 236 名、非サルコペニア/肥満は 292 名、非サルコペニア/非肥満は 1139 名であった。

うつ症状とサルコペニア・肥満の関連を表 16 に示す。

年齢、性で調整した多項ロジスティック回帰において、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（非サルコペニア/肥満、サルコペニア/非肥満）とは関連はみられなかった。さらに、サルコペニア/肥満とうつ症状の関連を交絡すると考えられる因子で調整を行ったが、この結果はほぼ同様であった。年齢との相互作用を検討したところ、統計学的に有意だったため(交絡因子をすべて加えたモデルにおいて $p=0.02$) 年齢によって 2 群(65-74 歳、75 歳以上)に分けて再度多項ロジスティック回帰を行ったところ、うつ症状とサルコペニア/肥満の関連は 65-74 歳の年齢層においてのみ有意にみられた。

表 16. うつ症状とサルコペニア・肥満の関連

	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
	OR(95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR(95% CI)	P	OR
Model 1	3.63 (1.96-6.71)	<.001	1.23 (0.75-2.00)	0.41	1.39 (0.92-2.11)	0.12	-
Model 2	2.99 (1.58-5.65)	<.001	0.96 (0.58-1.59)	0.87	1.30 (0.85-1.97)	0.14	-
Model 3	3.03 (1.57-5.86)	0.001	0.96 (0.56-1.63)	0.87	1.34 (0.87-2.06)	0.19	-
Model 4	2.79 (1.43-5.43)	0.003	0.93 (0.55-1.60)	0.80	1.23 (0.79-1.91)	0.36	-
Model 4a	1.77 (0.75-4.18)	0.20	0.73 (0.35-1.54)	0.41	1.13 (0.55-2.33)	0.75	-
Model 4b	6.05 (1.89-19.38)	0.003	1.36 (0.63-2.93)	0.44	1.28 (0.72-2.26)	0.40	-

a 非サルコペニア/非肥満は対照群

略語: OR, odds ratio; CI, confidence interval

Model 1: 年齢、性で調整

Model 2: 年齢、性、食事量、運動量、睡眠の質で調整

Model 3: 年齢、性、食事量、運動量、睡眠の質、居住環境、教育水準、社会的孤立、社会凝集性で調整

Model 4: 年齢、性、食事量、運動量、睡眠の質、居住環境、教育水準、社会的孤立、社会凝集性、抗うつ薬の使用、スタチンの使用、慢性疾患数で調整

Model 4a: Model4 の共変数で調整し、75 歳以上のみを対象

Model 4b: Model4 の共変数で調整し、65 歳～74 歳のみを対象

5. 考察

本研究において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、研究 1 については臨床的に容易に得られる計測値を用いたサルコペニアスクリーニング法の開発を行い、その有用性についての検討を行った。研究 2 ではサルコペニアとメタボリックシンドロームの関連について、研究 3 ではサルコペニアとうつの関連について検討を行った。

本研究のリクルートは、柏市在住高齢者リストから無作為抽出された合計 12,000 名に対して案内を行い、受診希望を意思表示した方を調査研究の対象者とする、という形で行われた。リスト作成にあたって除外された要介護者の性別年齢別構成が得られなかったため正確な評価が行う事が出来ないが、リクルートの段階で年齢、性別の分布に極端な偏りが生じた可能性は高くないと思われる。ただその一方で、本研究の参加者は健康に対して関心が高く、教育水準も比較的高い集団だったと考えられる。大学・短大・専門学校相当以上の教育を男性では 51.2%、女性では 24.0%が受けており、1970 年より以前は大学・短期大学進学率が 20%に満たなかったことを考えると極めて高い教育水準である。

(73)

骨粗鬆症のように主にスクリーニングで疾患の可能性を指摘された後に診断される疾患も、本研究対象集団では高い割合の患者が既往歴として報告してお

り、健康に対して高い関心を持つ集団であることを示唆している。(53, 74)さらに、脳卒中も特に男性において多くの患者が既往歴として報告している。本研究対象集団は健康に対して高い関心を持つため脳ドックなどにおいて頭部画像検査を受けている可能性が高いと考えられ、脳卒中を多くの患者が既往歴として報告していることは無症候性脳梗塞を反映していると考えられる。本研究においては要介護者は除外されており、また歩行速度や日常生活機能などからも脳卒中が重篤な後遺症に繋がった参加者はほとんどいないと考えられる。

研究1においては握力、下腿周囲長、年齢という3つの選択された計測値を用いることによって高い精度でサルコペニアの確率を予測することができることを示した。また、臨床における有用性を重視して最終的なモデルをスコアチャートとして提示することが可能であることを示し、そのスコアチャートのAUCも男性において0.935、女性において0.908と優秀な判別力を持つことを示した。このスコアチャートを用いることによって、握力、下腿周囲長、年齢をそれぞれ計測した後に、各計測値に対応するスコアを表より得て合計スコアを計算するだけで容易にサルコペニアの確率を予測することが可能であり、臨床現場においても容易に用いることが可能であると考えられる。

握力、下腿周囲長、年齢が変数選択法によって選択されたが、これは以下の理由によって偶然選ばれたものではないと考えられる。第一に、サルコペニア

は筋肉量、筋力、身体機能に基づいて定義されるが、上記の三計測値（握力、下腿周囲長、年齢）はいずれもが筋肉量、筋力、身体機能と強く相関していた。今回サルコペニア予測に用いる候補となった計測値の内、下腿周囲長は最も強く筋肉量と相関しており、筋肉量を表していると考えられる。この筋肉量と下腿周囲長の強い相関については白人を対象とした先行研究においても報告されている。(75)握力はサルコペニアの定義の要件の一つである筋力を表している。身体機能の計測値である通常歩行速度は握力、下腿周囲長、年齢のいずれとも有意に相関しており、とりわけ年齢と最も強い相関を示していた。従って、主に筋肉量を表す下腿周囲長、通常歩行速度を表す年齢にサルコペニアの要件の一つである握力を加えることによって、筋肉量に加え、筋力、身体能力を要件としたサルコペニアを高い判別力で予測できたと考えられる。第二に、握力、下腿周囲長、年齢は単変量ロジスティック回帰においても多変量ロジスティック回帰においてもサルコペニアと有意に関連しており、 p 値は 0.01 を大きく下回っていた。

EWGSOP においてはサルコペニアの評価は 65 歳以上に対して行われるべきとしており、AWGS では各国の高齢者の定義にあわせて 60 歳または 65 歳以上においてサルコペニアを定義するべきとしている。そのため、年齢もまたサルコペニア定義の一要件であると言える。従って、今回サルコペニアの確率予測

のために選択されたうちの 2 項目（年齢、握力）がサルコペニアの定義の要件であると考えられる。しかし、図 4, 5 で示したように年齢、握力のいずれもがサルコペニアの確率との関係を線形でおおむね近似できる。そのため、年齢、握力をサルコペニアの定義の要件のように二値化するのではなく、本研究のように連続変数として用いることによってサルコペニアの確率をより正確に予測することが可能になったと考えられる。また、スクリーニング法が広く用いられるためには計測にあたって特別な医療機器やトレーニングを必要とせず、簡便かつ安価に行えることが重要であり、その観点からも年齢、握力は適切であると言える。

サルコペニアのスクリーニングに関する先行研究の多くは筋肉量を推定するものであった。(76-79)本研究では、筋力、身体能力を定義の要件として含めたサルコペニアにおいても、容易に得られる計測値を用いてスクリーニングが可能であることを示唆している。

研究 2 においては身体サイズを含めた共変数で調整した後に、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有意に正に関連していることを示した。身体サイズを共変数として含めていないモデル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関連は負であり、身体サイズがサルコペニアとメタボリックシンドロームの関連を交絡しており、サルコペニアのメタボリッ

クな影響を調査する際に考慮すべき因子であると考えられる。

本研究において示されたサルコペニアとメタボリックシンドロームの関連はサルコペニアの健康に対する悪影響を考慮する上で重要であると考えられる。

本研究でも示されたように、サルコペニア患者は低体重であることが多く、メタボリックシンドロームをはじめとしたいわゆる生活習慣病はサルコペニア患者においては大きな問題として捉えられていない。しかし、体格を考慮するとむしろサルコペニアとメタボリックシンドロームは正に関連しており、サルコペニアの悪影響(7)は部分的にはメタボリックシンドロームとの関連を介したものである可能性が示唆される。メタボリックシンドロームはもともと肥満と密接についていることから、サルコペニアと肥満の合併（サルコペニア肥満）においては特にメタボリックシンドロームとの関連を介した悪影響が相乗的にみられる可能性が考えられる。

さらに、腹囲周囲長の上昇を必要要件とした日本におけるメタボリックシンドロームの基準を用いた場合でも、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正に関連していることが本研究によって示された。このことは本研究で観察されたサルコペニアとメタボリックシンドロームの関連が強固であること、またその関連において腹囲周囲長の上昇が強く関わっている事を示唆すると考えられる。

本研究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関連は男性においてのみ有意に観察された。この観察結果については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。本研究は横断研究であり、メカニズムに対する調査は行う事ができないが、可能性のあるメカニズムとしては性ホルモンの骨格筋に対する影響が考えられる。米国における中年男性を対象とした研究においてメタボリックシンドロームは遊離テストステロンの低値に関連していた。(80)また、遊離テストステロンは筋力や身体能力に対して正に関連していることが報告されている。(81, 82)さらに、テストステロンは骨格筋の増殖において筋衛星細胞の活性化に関与することによってサルコペニアの発症に寄与する可能性が指摘されている。(83)遊離テストステロンは男性において年齢に伴って直線的に低下し、20 歳代男性では平均 16.8 pg/mL だが 70 歳代男性では平均 8.5 pg/mL とほぼ半減する。(84, 85)女性よりも男性において高値であることを考えると、(86)テストステロンの値が低い女性、高齢男性はメタボリックシンドロームによるテストステロンからの影響を受けにくく、テストステロンの値が比較的高い若年男性（本研究においては前期高齢者である男性）が影響を受けやすい可能性が考えられる。なお、高齢女性ではエストラジオール値と身体活動性や筋力の低下とは関連がなかったとする報告もあり、エストロゲンがサルコペニアに与える影響に関しては明確になっていない。(81)

また、脂肪組織はアディポネクチンなどのアディポカインに加え、IL-6 などの炎症に関連するサイトカインを産生している。(87)筋組織はこれらの分子のターゲットであるが、これらの分子は脂肪組織量だけでなく年齢、性によってその分泌量が影響を受けているため、(88, 89)サルコペニアとメタボリックシンドロームの関連が性によって異なっていることのメカニズムの一因である可能性がある。

若年男女においてメタボリックシンドロームと筋力が負に関連することが報告されている。(90, 91)また、高齢者における横断研究ではメタボリックシンドロームと筋力の負の関連が男性においてのみ観察され、女性においては観察されなかったことを報告されている。(92)また、メタボリックシンドロームと筋肉量の負の相関が若年者や高齢者において報告されているが、(93-97)これらの研究では男女によって違いが生じるかの検討は行っていない。これらの先行研究はおおむね本研究の結果と合致していると考えられる。

研究3においてはサルコペニア/肥満とうつ症状は有意に正に関連しているが、そのいずれか一方だけの場合（非サルコペニア/肥満あるいはサルコペニア/非肥満）はうつ症状との関連が観察されないことを示した。これは高齢者においてはサルコペニアと肥満が合併することによって相乗的な影響をうつ症状に対してもたらすことを示唆している。

サルコペニア肥満とうつ症状の関連が生じるメカニズムについては幾つかの可能性が考えられる。肥満は慢性炎症(98)やインスリン抵抗性(99)と関連しており、そのいずれもがサルコペニア(100, 101)とうつ(102, 103)それぞれに関連していることが報告されている。サルコペニア患者においては肥満の有無に関わらずレプチンが上昇することが報告されており、(104, 105)レプチンの上昇は特に肥満の存在下においてうつの危険性を高めることが報告されている。(106)さらに、肥満者においては視床下部-下垂体-副腎系の活動亢進やコルチゾール分泌量の増加が報告されているが、(107)視床下部-下垂体-副腎系の活動亢進はうつやサルコペニアの発症に関与することが報告されている。(105, 108)こうした内分泌なメカニズムだけでなく、他の因子の関与も考えられる。うつは身体的な不活発を通して肥満やサルコペニアの危険性を高める一方、(109)肥満は自己の身体イメージに対する悪影響や不適切な食生活、肥満に関連する社会的な偏見からうつに繋がり得る。(110)実際、うつと肥満の関連は双方向性である可能性も示唆されており、(30)どのようにしてサルコペニア肥満とうつ症状の関連が生じるのかは今後の更なる研究が必要である。

研究2におけるメタボリックシンドロームとサルコペニアの関連、研究3におけるサルコペニア肥満とうつ症状の関連はいずれもが前期高齢者（65-74 歳）において特に強く観察され、75歳以上ではそれらの関連は有意にみられなか

った。これらは心血管系危険因子が高齢者と若年者では異なる影響を及ぼすことを示唆する先行研究と合致した結果と考えられる。(46-49) 本研究では、先行研究のように身体的疾患のリスクだけでなく、さらにうつという精神疾患に対するサルコペニア肥満の影響も年齢によって異なる可能性が示唆された。

本研究の解釈にあたってはいくつかの留意点に注意を払う必要がある。本研究ではランダムに選ば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、本研究の観察結果が他の集団にも当てはまるかどうかという外的妥当性については他集団に対して行われる同様の研究による検討が必要である。また、高齢になるほど要介護状態には至らないもののフレイルである者の割合が高まることから、健康参加者効果はより高齢である場合に強くみられると考えられる。研究 2 におけるメタボリックシンドロームとサルコペニアの関連、研究 3 におけるサルコペニア肥満とうつ症状の関連においては年齢によって関連の強さが異なることが観察されたが、この年齢によって異なる可能性のある健康参加者効果が影響している可能性も考えられ、今後の研究による検証が必要と考えられる。

次に、本研究においては通常歩行速度として EWGSOP や AWGS で推奨されている 0.8 m/s ではなく、本研究対象集団下五分位を用いている。これは先行研究及び本研究における日本人高齢者における歩行速度が極めて高いため 0.8 m/s より高いカットオフ値が適切であると考えられる一方、コンセンサスの得られたカットオフ値がないため、本研究において用いた値である。本研究対象集団下五分位とした場合、カットオフ値は男女とも 1.26 m/s と EWGSOP および AWGS の提唱する 0.8 m/s よりも著しく高い値となっている。通常歩行速度は筋力や体格の影響を考慮しても国毎に大きく異なっており、(57)例えば文化や習慣なども影響していると思われる。そのため、ある特定の国での集団内部において通常歩行速度は身体能力を反映していると考えられるが、異なる国において行われた研究を比較する際、通常歩行速度の違いがどのように身体能力や健康状態を反映しているかの解釈には注意が必要であり国毎の差異を考慮する必要がある。ただ、こうした国毎の差異を考慮に入れても本研究におけるカットオフ値は高い値であり、本研究対象集団が身体能力が高い集団であるか、あるいは測定時に系統的に誤差が発生した可能性を示唆すると考えられる。そのため、本研究で示された研究結果については再現性を確認するため、日本のみならず他国の他集団での検討が必要である。

次に、本研究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は否定できない。また横断研究であるため、観察された関連についても因果関係を推定することが困難である。

さらに、研究 3 においては老年期うつ病評価尺度(Geriatric Depression Scale, GDS)15 項目を用いてうつ症状の評価を行ったが、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。(111)

6. 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。

サルコペニアはまだ発展途上の疾病概念であり、今後更なるエビデンスの構築が必要である。現時点では本研究でも用いた EWGSOP の提唱した定義が受

け入れられつつあるが、今後疾患概念の発展に伴って異なる定義が提唱される可能性もある。その場合にも、研究 1 で示した方法論を用いてのスクリーニング方法の開発が可能であると思われる。また、サルコペニアの有病率の高さから他疾患との関連についての研究も重要である。本研究で示された他疾患とサルコペニアの関連から高齢者医療においてサルコペニアを念頭におくことが重要であることが示唆された。今後の研究においては、他疾患との関連を調査するにあたって因果関係を明らかにするためにも、横断研究だけでなく縦断研究を行うことが必要であると考えられる。

参考文献

1. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997;127(5 Suppl):990S-1S.
2. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, Simonsick EM, Tylavsky FA, Visser M, Newman AB. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(10):1059-64.
3. Song MY, Ruts E, Kim J, Janumala I, Heymsfield S, Gallagher D. Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):874-80.
4. Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsegard VL, Michel JP, Slosman DO, Pichard C. Total body mass, fat mass, fat-free mass, and skeletal muscle in older people: cross-sectional differences in 60-year-old persons. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(12):1633-40.
5. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147(8):755-63.
6. Kim H, Hirano H, Edahiro A, Ohara Y, Watanabe Y, Kojima N, Kim M, Hosoi E, Yoshida Y, Yoshida H, Shinkai S. Sarcopenia: Prevalence and associated factors based on

different suggested definitions in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16 Suppl 1:110-22.

7. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinkova E, Vandewoude M, Zamboni M. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.

8. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinkova E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):1-7.

9. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, Brach J, Chandler J, Cawthon P, Connor EB, Nevitt M, Visser M, Kritchevsky S, Badinelli S, Harris T, Newman AB, Cauley J, Ferrucci L, Guralnik J. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305(1):50-8.

10. Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutrition*. 2012;28(5):495-503.

11. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;159(4):413-21.

12. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, Boirie Y, Bosaeus I, Cederholm T, Costelli P, Fearon KC, Laviano A, Maggio M, Rossi Fanelli F, Schneider SM,

Schols A, Sieber CC. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr. 2010;29(2):154-9.

13. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, Abellan van Kan G, Andrieu S, Bauer J, Breuille D, Cederholm T, Chandler J, De Meynard C, Donini L, Harris T, Kannt A, Keime Guibert F, Onder G, Papanicolaou D, Rolland Y, Rooks D, Sieber C, Souhami E, Verlaan S, Zamboni M. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2011;12(4):249-56.

14. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, Cederholm T, Coats AJ, Cummings SR, Evans WJ, Fearon K, Ferrucci L, Fielding RA, Guralnik JM, Harris TB, Inui A, Kalantar-Zadeh K, Kirwan BA, Mantovani G, Muscaritoli M, Newman AB, Rossi-Fanelli F, Rosano GM, Roubenoff R, Schambelan M, Sokol GH, Storer TW, Vellas B, von Haehling S, Yeh SS, Anker SD. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. J Am Med Dir Assoc. 2011;12(6):403-9.

15. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Kairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H.

Sarcopenia in Asia: consensus report of the asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(2):95-101.

16. Wilson MM. "Preemptive strike?": sarcopenia and nutritional intervention. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58(7):672-3;

17. Lee CG, Boyko EJ, Strotmeyer ES, Lewis CE, Cawthon PM, Hoffman AR, Everson-Rose SA, Barrett-Connor E, Orwoll ES. Association between insulin resistance and lean mass loss and fat mass gain in older men without diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(7):1217-24.

18. Park SW, Goodpaster BH, Lee JS, Kuller LH, Boudreau R, de Rekeneire N, Harris TB, Kritchevsky S, Tykavsky FA, Nevitt M, Cho YW, Newman AB. Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(11):1993-7.

19. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med.* 2006;119(6):526 e9-17.

20. Beenakker KG, Ling CH, Meskers CG, de Craen AJ, Stijnen T, Westendorp RG, Maier AB. Patterns of muscle strength loss with age in the general population and patients with a chronic inflammatory state. *Ageing Res Rev.* 2010;9(4):431-6.

21. Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, Tanigawa T, Yukutake T, Kayama H, Aoyama T, Arai H. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults. *J*

Am Med Dir Assoc. 2013;14(12):911-5.

22. Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, Sugiura Y, Tsuda Y, Kimura M, Hayashida I, Kusabiraki T, Kono K. Association between sarcopenia and higher-level functional capacity in daily living in community-dwelling elderly subjects in Japan. Arch Gerontol Geriatr. 2012;55(2):e9-13.

23. Yoshida D, Suzuki T, Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, Anan Y, Tsutsumimoto K, Uemura K, Ito T, Lee S. Using two different algorithms to determine the prevalence of sarcopenia. Geriatr Gerontol Int. 2014;14 Suppl 1:46-51.

24. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. Obes Res. 2004;12(12):1995-2004.

25. Prado CM, Wells JC, Smith SR, Stephan BC, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. Clin Nutr. 2012;31(5):583-601.

26. Kim NH, Kim HS, Eun CR, Seo JA, Cho HJ, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Park MH, Han C. Depression is associated with sarcopenia, not central obesity, in elderly korean men. J Am Geriatr Soc. 2011;59(11):2062-8.

27. Demakakos P, Cooper R, Hamer M, de Oliveira C, Hardy R, Breeze E. The bidirectional association between depressive symptoms and gait speed: evidence from the

English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). PloS one. 2013;8(7):e68632.

28. Yanagita M, Willcox BJ, Masaki KH, Chen R, He Q, Rodriguez BL, Ueshima H, Curb JD. Disability and depression: investigating a complex relation using physical performance measures. Am J Geriatr Psychiatry. 2006;14(12):1060-8.

29. Fukumori N, Yamamoto Y, Takegami M, Yamazaki S, Onishi Y, Sekiguchi M, Otani K, Konno S, Kikuchi S, Fukuhara S. Association between hand-grip strength and depressive symptoms: Locomotive Syndrome and Health Outcomes in Aizu Cohort Study (LOHAS). Age Ageing. 2015;44(4):592-8.

30. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(3):220-9.

31. Kim J, Noh JW, Park J, Kwon YD. Body mass index and depressive symptoms in older adults: a cross-lagged panel analysis. PloS one. 2014;9(12):e114891.

32. Yu NW, Chen CY, Liu CY, Chau YL, Chang CM. Association of body mass index and depressive symptoms in a Chinese community population: results from the Health Promotion Knowledge, Attitudes, and Performance Survey in Taiwan. Chang Gung Med J. 2011;34(6):620-7.

33. Dong Q, Liu JJ, Zheng RZ, Dong YH, Feng XM, Li J, Huang F. Obesity and

depressive symptoms in the elderly: a survey in the rural area of Chizhou, Anhui province.

Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28(3):227-32.

34. Kuo SY, Lin KM, Chen CY, Chuang YL, Chen WJ. Depression trajectories and obesity among the elderly in Taiwan. Psychol Med. 2011;41(8):1665-76.

35. Chang HH, Yen ST. Association between obesity and depression: evidence from a longitudinal sample of the elderly in Taiwan. Aging Ment Health. 2012;16(2):173-80.

36. Li ZB, Ho SY, Chan WM, Ho KS, Li MP, Leung GM, Lam TH. Obesity and depressive symptoms in Chinese elderly. Int J Geriatr Psychiatry. 2004;19(1):68-74.

37. Ohayon MM, Hong SC. Prevalence of major depressive disorder in the general population of South Korea. J Psychiatr Res. 2006;40(1):30-6.

38. de Wit LM, van Straten A, van Herten M, Penninx BW, Cuijpers P. Depression and body mass index, a u-shaped association. BMC public health. 2009;9:14.

39. Noh JW, Kwon YD, Park J, Kim J. Body mass index and depressive symptoms in middle aged and older adults. BMC public health. 2015;15:310.

40. Forman-Hoffman VL, Yankey JW, Hillis SL, Wallace RB, Wolinsky FD. Weight and depressive symptoms in older adults: direction of influence? J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2007;62(1):S43-51.

41. World Health Organization. Obesity and overweight. 2015 [cited 2015 August

18th]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

42. Baumgartner RN, Heymsfield SB, Roche AF. Human body composition and the epidemiology of chronic disease. *Obes Res.* 1995;3(1):73-95.

43. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol.* 1996;143(3):228-39.

44. Light JM, Grigsby JS, Bligh MC. Aging and heterogeneity: genetics, social structure, and personality. *Gerontologist.* 1996;36(2):165-73.

45. Padwal R, Leslie WD, Lix LM, Majumdar SR. Relationship Among Body Fat Percentage, Body Mass Index, and All-Cause Mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2016;164(8):532-41.

46. Weiss A, Boaz M, Beloosesky Y, Kornowski R, Grossman E. Body mass index and risk of all-cause and cardiovascular mortality in hospitalized elderly patients with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2009;26(3):253-9.

47. Landi F, Onder G, Gambassi G, Pedone C, Carbonin P, Bernabei R. Body mass index and mortality among hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2000;160(17):2641-4.

48. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med.*

2012;172(15):1162-8.

49. Laudisio A, Bandinelli S, Gemma A, Ferrucci L, Incalzi RA. Metabolic syndrome and functional ability in older age: The InCHIANTI study. Clin Nutr. 2014;33(4):626-33.

50. 柏市. 毎月常住人口過去データ（平成 24 年）. [cited 2016 November 16]; Available from: <http://www.city.kashiwa.lg.jp/soshiki/020800/p013962.html>.

51. 柏市. 住民基本台帳人口【年齢・男女別】. [cited 2016 November 15]; Available from: <http://www.city.kashiwa.lg.jp/soshiki/020800/p034460.html>.

52. 柏市. 第 6 期 柏市高齢者いきいきプラン 21（柏市地域包括ケア計画）. [cited 2016 November 15]; Available from: http://www.city.kashiwa.lg.jp/soshiki/060300/p008008_d/fil/6plan21.pdf.

53. Ishii S, Ogawa S, Akishita M. The State of Health in Older Adults in Japan: Trends in Disability, Chronic Medical Conditions and Mortality. PloS one. 2015;10(10):e0139639.

54. Nagasaki H, Itoh H, Hashizume K, Furuna T, Maruyama H, Kinugasa T. Walking patterns and finger rhythm of older adults. Percept Mot Skills. 1996;82(2):435-47.

55. Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, Hirota C, Sugiura Y, Kono R, Saito M, Kono K. Association between muscle mass and disability in performing instrumental activities of daily living (IADL) in community-dwelling elderly in Japan. Arch Gerontol Geriatr. 2012;54(2):e230-3.

56. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, Cesari M, Donini LM, Gillette Guyonnet S, Inzitari M, Nourhashemi F, Onder G, Ritz P, Salva A, Visser M, Vellas B. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881-9.
57. Capistrant BD, Glymour MM, Berkman LF. Assessing Mobility Difficulties for Cross-National Comparisons: Results from the World Health Organization Study on Global Ageing and Adult Health. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(2):329-35.
58. Yoshimura N, Oka H, Muraki S, Akune T, Hirabayashi N, Matsuda S, Nojiri T, Hatanaka K, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Kawaguchi H, Nakamura K. Reference values for hand grip strength, muscle mass, walking time, and one-leg standing time as indices for locomotive syndrome and associated disability: the second survey of the ROAD study. *J Orthop Sci*. 2011;16(6):768-77.
59. Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, Tanimoto K, Shishikura K, Sugiura Y, Kusabiraki T, Kono K. Association of sarcopenia with functional decline in community-dwelling elderly subjects in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(4):958-63
60. Yamada Y, Matsuda K, Bjorkman MP, Kimura M. Application of segmental bioelectrical impedance spectroscopy to the assessment of skeletal muscle cell mass in

elderly men. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14 Suppl 1:129-34.

61. Ishii S, Tanaka T, Akishita M, Iijima K. Re: Growing research on sarcopenia in Asia. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(2):238-9.

62. Ainsworth BE, Bassett DR, Jr., Strath SJ, Swartz AM, O'Brien WL, Thompson RW, Jones DA, Macera CA, Kimsey CD. Comparison of three methods for measuring the time spent in physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9 Suppl):S457-64.

63. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.

64. Schreiner AS, Hayakawa H, Morimoto T, Kakuma T. Screening for late life depression: cut-off scores for the Geriatric Depression Scale and the Cornell Scale for Depression in Dementia among Japanese subjects. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18(6):498-505.

65. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.*

1989;28(2):193-213.

66. Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M, Kim K, Shibui K, Kamei Y.

Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects.

Psychiatry Res. 2000;97(2-3):165-72.

67. Lubben J, Blozik E, Gillmann G, Iliffe S, von Renteln Kruse W, Beck JC, Stuck AE.

Performance of an abbreviated version of the Lubben Social Network Scale among three European community-dwelling older adult populations. Gerontologist. 2006;46(4):503-13.

68. Kurimoto A, Awata S, Ohkubo T, Tsubota-Utsugi M, Asayama K, Takahashi K,

Suenaga K, Satoh H, Imai Y. [Reliability and validity of the Japanese version of the abbreviated Lubben Social Network Scale]. Nihon Ronen Igakkai zasshi. 2011;48(2):149-57.

69. Sampson RJ, Raudenbush SW, Earls F. Neighborhoods and violent crime: a

multilevel study of collective efficacy. Science. 1997;277(5328):918-24.

70. Frank E H, Jr. Regression Modeling Strategies : With Applications to Linear

Models, Logistic Regression, and Survival Analysis. 1st ed. New York, NY: Springer; 2001.

71. Steyerberg EW, Harrell FE, Borsboom GJJM, Eijkemans MJC, Vergouwe Y,

Habbema JDF. Internal validation of predictive models: Efficiency of some procedures for logistic regression analysis. Journal of Clinical Epidemiology. 2001;54(8):774-81.

72. Homer D, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. New York: John Wiley & Sons; 2000.
73. 国立社会保障・人口問題研究所. 人口統計資料集. 2016 [cited 2016 November 15]; Available from: http://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/Popular/P_Detail2016.asp?fname=T11-03.htm.
74. 厚生労働省. 平成 26 年 (2014) 患者調査の概況. 2016 [cited 2016 November 15]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/>.
75. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashemi F, Reynish W, Riviere D, Vellas B, Grandjean H. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(8):1120-4.
76. Chen BB, Shih TT, Hsu CY, Yu CW, Wei SY, Chen CY, Wu CH. Thigh muscle volume predicted by anthropometric measurements and correlated with physical function in the older adults. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(6):433-8.
77. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(12):M772-7.
78. McIntosh EI, Smale KB, Vallis LA. Predicting fat-free mass index and sarcopenia: A pilot study in community-dwelling older adults. *Age*. 2013;35(6):2423-34

79. Kenny AM, Dawson L, Kleppinger A, Iannuzzi-Sucich M, Judge JO. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in nonobese women who are long-term users of estrogen-replacement therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(5):M436-40.
80. Kupelian V, Hayes FJ, Link CL, Rosen R, McKinlay JB. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3403-10.
81. Schaap LA, Pluijm SM, Smit JH, van Schoor NM, Visser M, Gooren LJ, Lips P. The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clin Endocrinol*. 2005;63(2):152-60.
82. Auyeung TW, Lee JS, Kwok T, Leung J, Ohlsson C, Vandenput L, Leung PC, Woo J. Testosterone but not estradiol level is positively related to muscle strength and physical performance independent of muscle mass: a cross-sectional study in 1489 older men. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(5):811-7.
83. La Colla A, Pronsato L, Milanesi L, Vasconsuelo A. 17beta-Estradiol and testosterone in sarcopenia: Role of satellite cells. *Ageing Res Rev*. 2015;24(Pt B):166-77.
84. 晃明 岩, 敏彦 柳, 栄哲 高, 均 堀, 克幸 馬, 幹夫 並, 新 名. 日本人成人男子の総テストステロン, 遊離テストステロンの基準値の設定. *日本泌尿器科学会雑誌*. 2004;94(6):751-60.

85. Liu PY, Beilin J, Meier C, Nguyen TV, Center JR, Leedman PJ, Seibel MJ, Eisman JA, Handelsman DJ. Age-related changes in serum testosterone and sex hormone binding globulin in Australian men: longitudinal analyses of two geographically separate regional cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3599-603.
86. Haring R, Hannemann A, John U, Radke D, Nauck M, Wallaschofski H, Owen L, Adaway J, Keevil BG, Brabant G. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):408-15.
87. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):911-9; quiz 20.
88. Bucci L, Yani SL, Fabbri C, Bijlsma AY, Maier AB, Meskers CG, Narici MV, Jones DA, McPhee JS, Seppet E, Gapeyeva H, Paasuke M, Sipila S, Kovanen V, Stenroth L, Musaro A, Hogrel JY, Barnouin Y, Butler-Browne G, Capri M, Franceschi C, Salvioli S. Circulating levels of adipokines and IGF-1 are associated with skeletal muscle strength of young and old healthy subjects. *Biogerontology.* 2013;14(3):261-72.
89. Zoico E, Di Francesco V, Mazzali G, Vettor R, Fantin F, Bissoli L, Guariento S, Bosello O, Zamboni M. Adipocytokines, fat distribution, and insulin resistance in elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(9):M935-9.

90. Jurca R, Lamonte MJ, Church TS, Earnest CP, Fitzgerald SJ, Barlow CE, Jordan AN, Kampert JB, Blair SN. Associations of muscle strength and fitness with metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(8):1301-7.
91. Wijndaele K, Duvigneaud N, Matton L, Duquet W, Thomis M, Beunen G, Lefevre J, Philippaerts RM. Muscular strength, aerobic fitness, and metabolic syndrome risk in Flemish adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(2):233-40.
92. Yang EJ, Lim S, Lim JY, Kim KW, Jang HC, Paik NJ. Association between muscle strength and metabolic syndrome in older Korean men and women: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *Metabolism.* 2012;61(3):317-24.
93. Moon SS. Low skeletal muscle mass is associated with insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome in the Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010. *Endocr J.* 2014;61(1):61-70.
94. Park SH, Park JH, Park HY, Jang HJ, Kim HK, Park J, Shin KJ, Lee JG, Moon YS. Additional role of sarcopenia to waist circumference in predicting the odds of metabolic syndrome. *Clin Nutr.* 2014 Aug;33(4):668-72
95. Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Body size phenotypes and low muscle mass: the Korean sarcopenic obesity study (KSOS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):811-7.

96. Lu CW, Yang KC, Chang HH, Lee LT, Chen CY, Huang KC. Sarcopenic obesity is closely associated with metabolic syndrome. *Obes Res Clin Pract.* 2013;7(4):e301-7.
97. Lim S, Kim JH, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park YJ, Kim KW, Lim JY, Park KS, Jang HC. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care.* 2010;33(7):1652-4.
98. Ishii S, Karlamangla AS, Bote M, Irwin MR, Jacobs DR, Jr., Cho HJ, Seeman TE. Gender, obesity and repeated elevation of C-reactive protein: data from the CARDIA cohort. *PloS one.* 2012;7(4):e36062.
99. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444(7121):840-6.
100. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Harris TB, Kritchevsky SB, Newman AB, Colbert LH, Pahor M, Rubin SM, Tylavsky FA, Visser M. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(11):1183-9.
101. Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS. Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PloS one.* 2010;5(5):e10805.

102. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46-56.
103. Kan C, Silva N, Golden SH, Rajala U, Timonen M, Stahl D, Ismail K. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2013;36(2):480-9.
104. Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T. Leptin in sarcopenic visceral obesity: possible link between adipocytes and myocytes. *PloS one.* 2011;6(9):e24633.
105. Waters DL, Qualls CR, Dorin RI, Veldhuis JD, Baumgartner RN. Altered growth hormone, cortisol, and leptin secretion in healthy elderly persons with sarcopenia and mixed body composition phenotypes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(5):536-41.
106. Milaneschi Y, Simonsick EM, Vogelzangs N, Strotmeyer ES, Yaffe K, Harris TB, Tolea MI, Ferrucci L, Penninx BW. Leptin, abdominal obesity, and onset of depression in older men and women. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(9):1205-11.
107. Pasquali R, Vicennati V. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in different obesity phenotypes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24 Suppl 2:S47-9.
108. Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev.* 2008;57(2):531-53.

109. Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biol psychiatry*. 2003;54(3):330-7.
110. Puhl RM, Brownell KD. Psychosocial origins of obesity stigma: toward changing a powerful and pervasive bias. *Obes Rev*. 2003;4(4):213-27.
111. Mitchell AJ, Bird V, Rizzo M, Meader N. Diagnostic validity and added value of the Geriatric Depression Scale for depression in primary care: a meta-analysis of GDS30 and GDS15. *J Affect Disord*. 2010;125(1-3):10-7.

謝辞

本論文の作成にあたり、終始適切な助言を賜り、また丁寧に指導して頂いた秋下雅弘先生、飯島勝矢先生に何より感謝いたします。

共同研究者である田中友規先生、柴崎孝二先生、大内尉義先生、菊谷武先生、東口高志先生、大淵修一先生、高田和子先生、平野浩彦先生、河合恒先生、辻哲夫先生、常蓑先生、黒田あき先生には、研究にご理解を示して頂き協力的に研究を指示、支援して頂けたことに大変感謝いたしております。

そして本研究の趣旨を理解し快く協力していただいた、柏コホート研究の参加者の皆様に心から感謝します。本当にありがとうございました。