

博士論文

高齢者における身体組成とメタボリックシンドロームとの

関連についての臨床的研究

野村 和至

## 目 次

1. 略語表	• • • • • 2
2. 要旨	• • • • • 3
3. 序文	• • • • • 4
4. 目的	• • • • • 19
5. 方法	• • • • • 23
6. 結果	• • • • • 36
7. 考察	• • • • • 85
8. 結論	• • • • • 95
9. 謝辞	• • • • • 96
10. 引用文献	• • • • • 97

## 1. 略語表

略語	完全形	和訳
MetS	Metabolic Syndrome	メタボリックシンドローム
VFA	visceral fat area	内臓脂肪面積
SFA	subcutaneous fat area	皮下脂肪面積
DXA	dual energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX線吸収測定法
ASM	appendicular skeletal muscle mass	四肢骨格筋量
SMI	skeletal muscle mass index	骨格筋指数
AWGS	Asian Working Group for Sarcopenia	
NASH	non-alcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪性肝炎
HOMA-IR	homeostasis model assessment of insulin resistance	
DHEA-S	dehydroepiandrosterone sulfate	デヒドロエピアンドロステロンサルフェート
E2	estradiol	エストラジオール
PAI-1	plasminogen activator inhibitor-1	プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
MMSE	Mini-Mental State Examination	
HDS-R	Hasegawa dementia scale-revised	改訂版長谷川式簡易知能評価スケール
GDS	Geriatric Depression Scale 簡易版	

## 2. 要旨

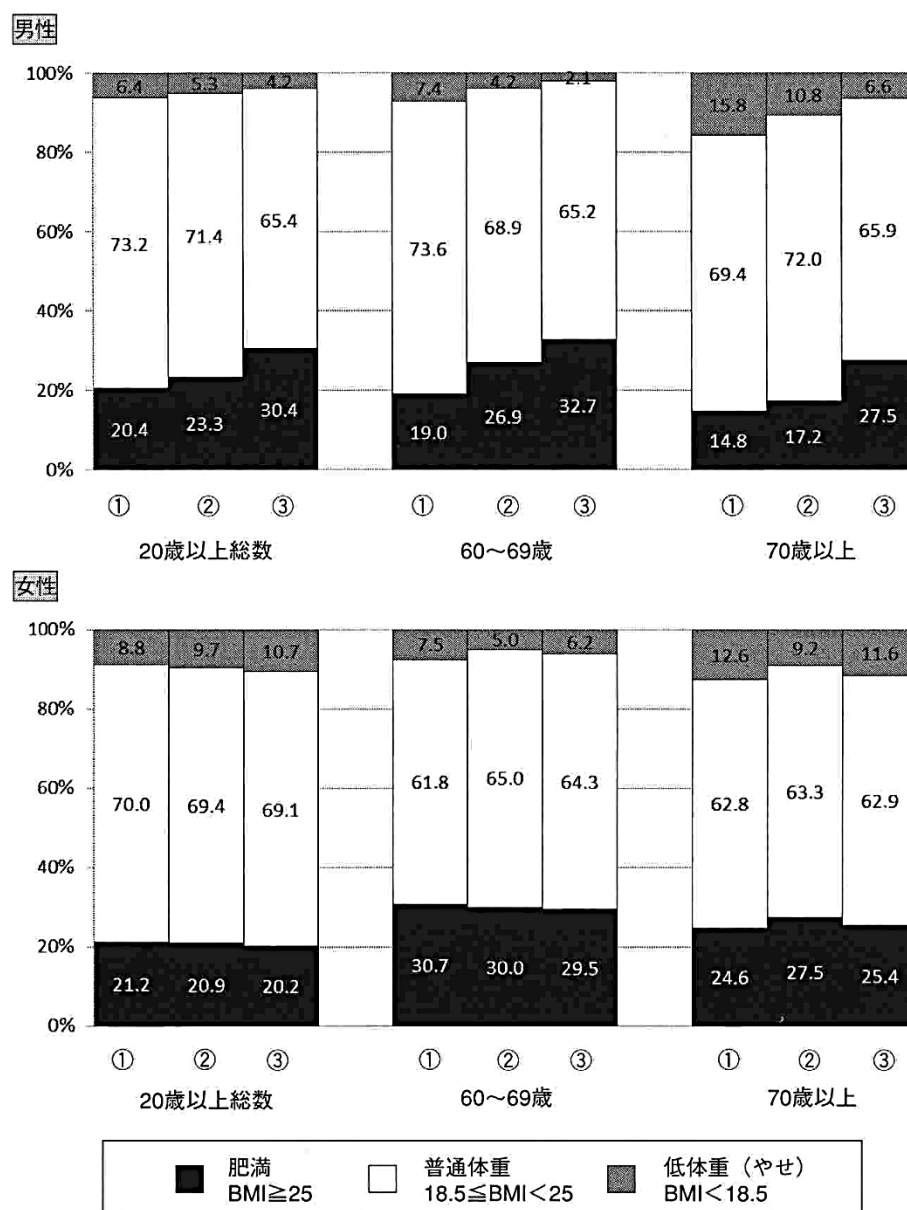
高齢女性を対象とし、腹部 CT、DXA 検査から、身体組成を評価し、メタボリック シンドローム (MetS) 関連因子との関係を検討した。本研究の結果から、① ALT の上昇が内臓脂肪量や MetS リスク数上昇と関連があること、② 骨格筋量低下と筋力低下は必ずしも一致せず、筋力低下は身体機能低下、総テストステロン値低下や FGF-23 上昇と関連が認められたこと、③ MetS のリスク数重複には内臓脂肪量に加え骨格筋量低下が関与していること、を明らかにした。高齢者医療において、身体組成を考慮にいたれた診療が重要であることを示唆するものと考えられる。

### 3. 序文

我が国における 65 歳以上の人口比を示す高齢化率は、世界的にも類をみない速度で上昇し、2005 年にすでに 20 % を越え、今後もさらに上昇し続け、2035 年には国民の 1 / 3 が 65 歳以上となり、75 歳以上の後期高齢者の割合が 20 % を超えるという驚くべき世の中になることが予想されている(1)。このような超高齢社会を迎え、我が国における BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> の高齢者肥満の割合は 70 歳以上の男性の 27.5 %、女性の 25.4 % と報告されており (図 1)、これらのうち要介護状態などのフレイルや 85 歳以上の超高齢者などの低体重者を差し引けば、現在、高齢者の肥満がいかに多いかが、うかがい知れる(2)。

高齢者、特に後期高齢者における死因や要介護の原因疾患に目を向けると、死因では、男女ともに悪性腫瘍による死亡が相対的に低下するのに対し、心疾患や脳血管障害といった動脈硬化性疾患、および肺炎、老衰が原因で死亡する割合は加齢に伴い増加する (図 2) (3)。また、ADL が障害される要介護状態の原因としては、男性では脳血管疾患、認知症、高齢による衰弱が、女性ではこれに加えて関節疾患、骨折が、要介護の主な原因疾患であることが分かっている (図 3) (4)。

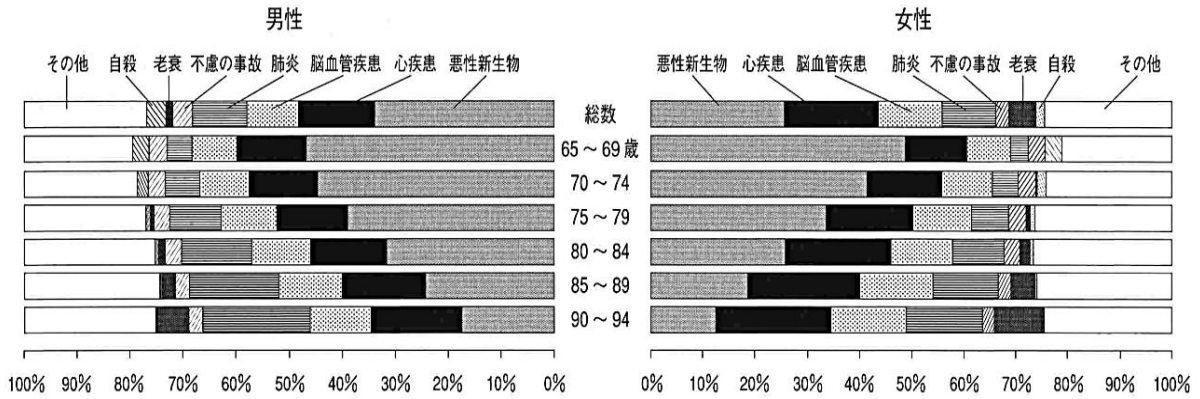
図 1. 我が国の高齢者における肥満と痩せの頻度とその動向



年代はそれぞれ① 1987年・② 1997年・③ 2007年を表す。近年、高齢男性では肥満が急増し、低体重者が減少しているが、高齢女性では肥満・低体重者の割合はほぼ一定で推移している。

(文献(2)より一部改編)

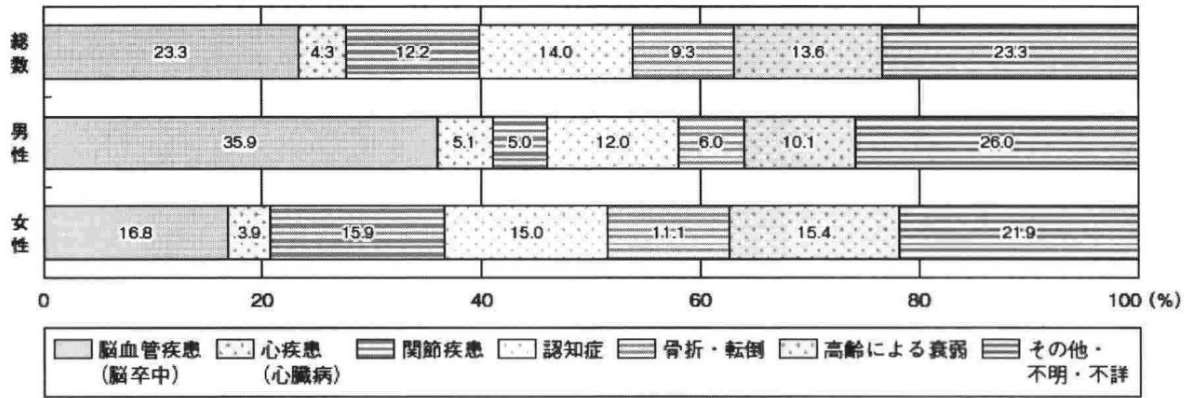
図2. 各年代別の死亡原因疾患の割合



加齢とともに悪性腫瘍による死亡の割合が相対的に低下し、心疾患や脳血管障害といった動脈硬化性疾患、および肺炎、老衰が原因で死亡する割合が増加する。

(文献(3)より作成)

図3. 要介護者の原因疾患



男性では脳血管疾患、認知症、高齢による衰弱が、女性ではこれに加えて関節疾患、骨折が主な原因となる。

(文献(4)より)

このような死因や要介護に関連する動脈硬化性疾患、認知症の発症および進行には、内臓脂肪の蓄積、インスリン抵抗性を背景とし、高血圧、糖尿病、脂質異常症などのリスクが重複するメタボリックシンドローム（Metabolic Syndrome: MetS）やインスリン抵抗性、糖尿病が大きなリスクとなることが知られており(5)、また関節疾患も、肥満による体重負荷がその発症と深く関係することが分かっている(6)。

一方で、痩せのような低栄養状態は、骨折のリスク(7)や肺炎等の感染症の死亡率(8)を上昇させることが知られている。つまり、高齢者における肥満および痩せは共に死亡や要介護のリスクを上昇させるといった報告もあり(9)、高齢者にとって適切な体格を維持することは健康寿命を延ばす重要な鍵となる可能性がある。

## 加齢に伴う身体組成変化

加齢に伴う身体組成変化で最も顕著な変化を起こすのは、骨格筋量である。一般的に、加齢に伴い骨格筋量は徐々に減少し、20歳から80歳までに約20 - 30%が減少するといわれている。1989年 Rosenberg らは、この加齢に伴って骨格筋量が減少し、かつ筋力が低下する現象をサルコペニアと名づけ(10)、その後、多くの報告により高齢者の転倒や骨折、ひいては寝たきりなどのADLの障害を引き起こす大きな原因として知られるようになってきた(11)。現在、サルコペニアは表1に示す様な、加齢に伴う様々な変化が、相互に複雑に関係しあって起こると考えられている。



表 1. サルコペニアの主な原因

---

- 食事（特に蛋白）摂取量の低下

残存歯↓、嚥下機能↓、味覚↓、食事嗜好性の変化（蛋白質摂取↓）

- 身体活動性の低下

- 食物の消化機能の低下

消化酵素↓、蠕動機能↓、消化吸収能↓

- 筋蛋白合成能の低下

- 末梢神経支配の減退

- ホルモンバランスの変化

テストステロン↓、DHEA\*↓、GH\*↓、IGF-1\*↓

- 炎症性サイトカインの上昇

IL-1\*↑、IL-6\*↑、TNF- $\alpha$ \*↑

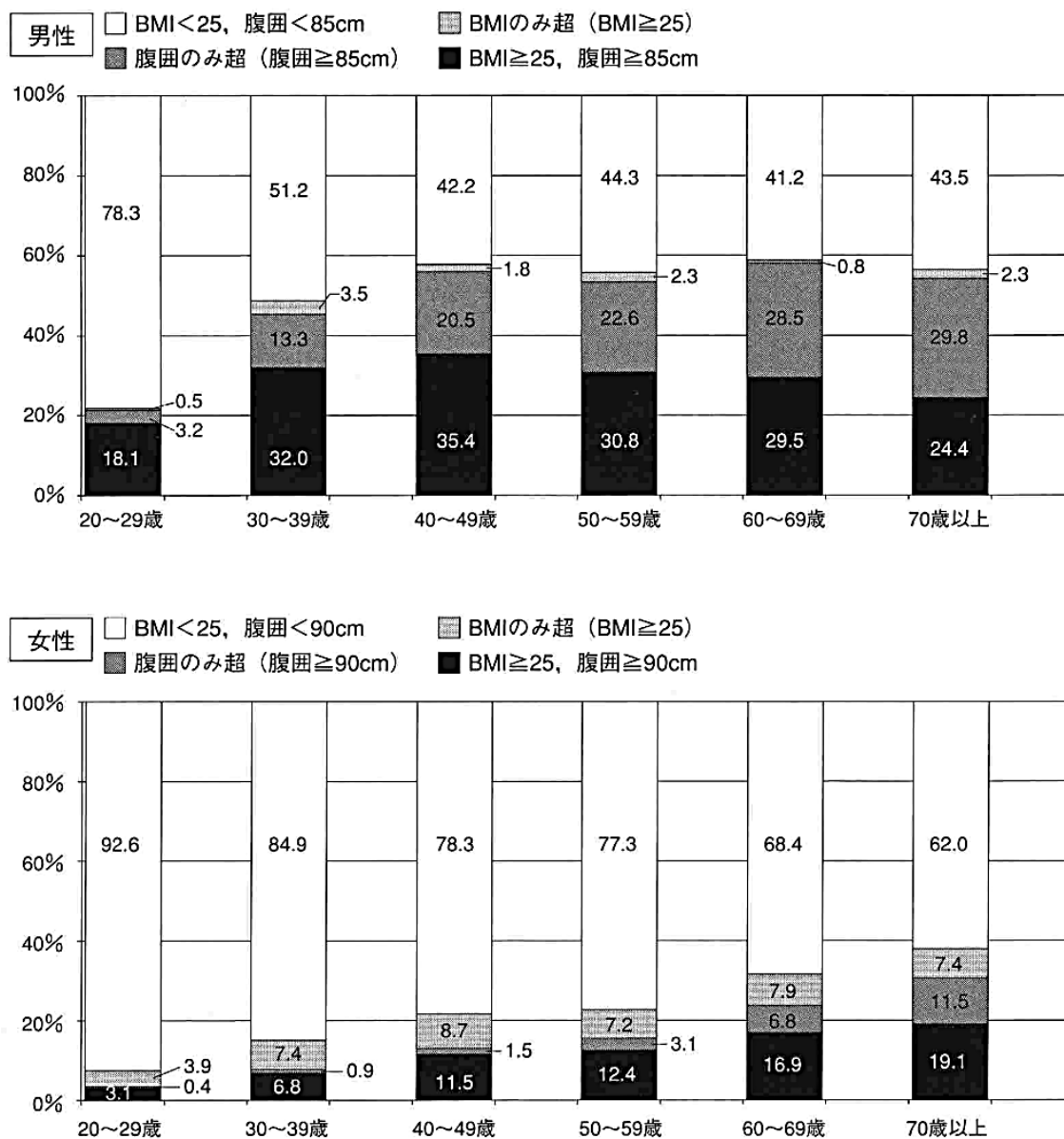
- 酸化ストレス
- 

\*DHEA: デヒドロエピアンドロステロン, GH: 成長ホルモン, IGF: インスリン様成長因子, IL: インターロイキン, TNF: 腫瘍壊死因子

一方、加齢に伴い身体組成における脂肪の割合は増加する。MRIを用いた体脂肪分布と年齢に関する報告によれば、皮下脂肪の割合と年齢との間には関連がないのに対し、体重当たりの内臓脂肪の割合と年齢との間には男女ともに有意な正の相関が認められている(12)。実際、我が国においても、ウエスト周囲長による腹部肥満の割合は、加齢とともに上昇し、70歳以上では男性で58.1%、女性で31.6%と高率に認められていることが報告されている(図4)(2)。この加齢に伴う内臓脂肪量増加の機序としては、骨格筋量や身体活動度の低下に伴う基礎代謝量の低下、口腔内の問題や味覚低下等による炭水化物を中心とした食事嗜好性、さらには脂肪酸代謝能の低下および加齢に関連するホルモンの変化などが関与していると考えられる。

つまり、図5に示すようなサルコペニアに認められる骨格筋量の低下および内臓脂肪量の相対的な増加が、同時に進行する状態こそが加齢に伴う身体組成変化の大きな特徴であり、その変化においては、様々な因子が相互に深く関わりあいながら連鎖的に進行していくものと考えられる。そして、やがて人生の終末期となるとフレイルや認知症などに伴う食欲低下、悪性腫瘍や感染症などの基礎代謝の亢進する病態等の合併により、栄養摂取量がエネルギー必要量を下回り、結果としてカヘキシア(悪液質)と呼ばれる骨格筋・脂肪の両者が著しく減少した状態となり、やがて死を迎えることとなる。

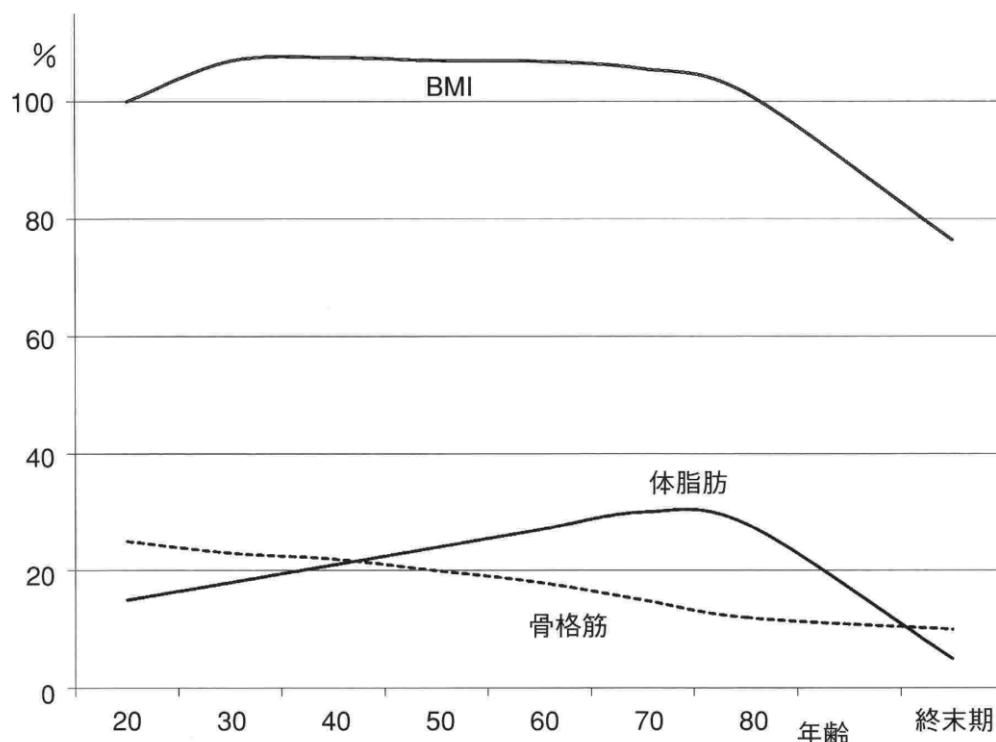
図 4. 我が国における各年代別の BMI と腹囲による肥満の割合



加齢とともにウエスト周囲長による腹部肥満の割合は上昇し、70歳以上では男性で58.1%、女性で31.6%と高率に認める。

(文献(2)より作成)

図 5. 加齢に伴う BMI および身体組成変化の概念図



BMI は 20 歳を 100 %とした場合の経時変化、体脂肪および骨格筋は体重あたりの割合 (%) を示す。つまり、BMI に変化が少なくても、身体組成には大きな変化が起こっている可能性がある。終末期はカヘキシアの状態を表す。

この様に、高齢者では、BMI にはっきりとした変化が認められなくても、一般成人とは、大きく異なった身体組成変化が起こっていると考えられる。そのため高齢者の肥満評価に BMI を用いる場合には、加齢に伴う骨格筋量減少を考慮すると、一般成人よりも体脂肪量を過小評価してしまっていることが多い。また、高齢者のもう一つの問題点としては、個々の加齢変化や身体機能の程度、疾患などの存在により、個人間における身体組成のばらつきが、一般成人の集団よりも大きいことである。したが

って、高齢者において骨格筋量および内臓脂肪量などの身体組成を評価していくことは疾患との関連性や臨床的意義を明らかにするためには重要な意味を持つと考えられる。

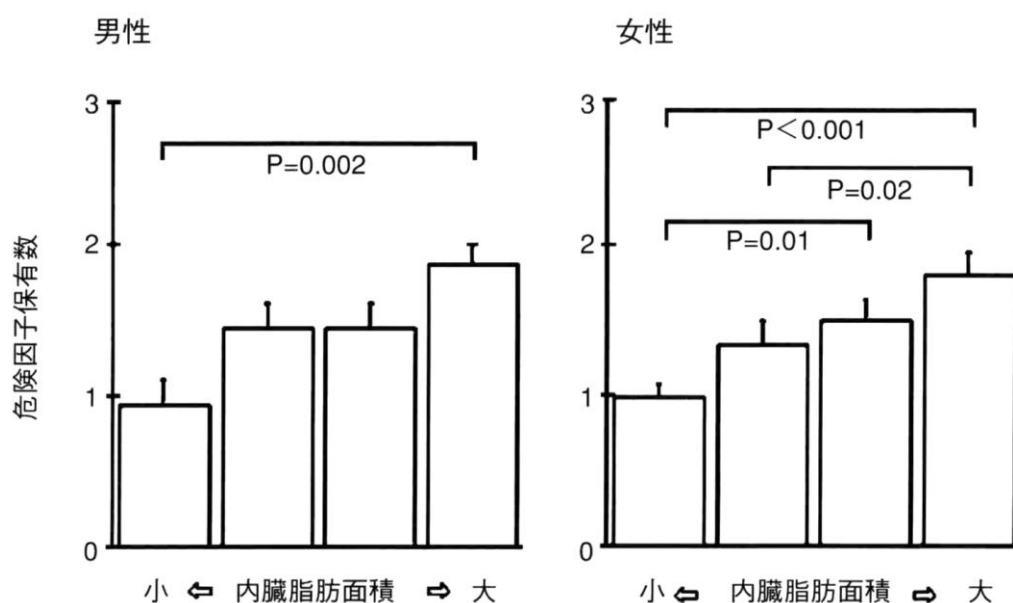
## 高齢者における内臓脂肪と MetS

MetS の有病率は加齢に伴い上昇することが知られており、平成 19 年度の国民健康栄養調査の結果からも 70 歳以上の男性で 36.9 %、女性で 18.7 %と各年代別で最も MetS の有病率が高いことが報告されている(2)。しかし、前述したように、高齢者では、腹部肥満の割合が高いことや、MetS のリスク因子のうち、高血圧や耐糖能障害は加齢に伴って増加することが知られているため、これらの加齢に関連する因子が MetS の有病率を見かけ上、上昇させている可能性があった。

この点を検証する目的で、我々は以前に、ADL の保たれている 65 歳以上の高齢男女 218 例（平均年齢  $75.0 \pm 6.8$  歳）を対象とし、腹部 CT による内臓脂肪面積（visceral fat area: VFA）と MetS のリスク重複に関する調査を行い報告している(13)。男女別に VFA 値により 4 群に分けた検討では、男女共に VFA の上昇が MetS のリスク数増加と有意に関連していた（図 6）。この関連は男女共に 75 歳以上の後期高齢者における検討でも同様に認められ、さらに年齢、BMI の調整後も、VFA は MetS リスク数と有意な正の相関が認められた。各リスク因子と VFA との関連においては、血圧高値と VFA との間には関連がなかったが、脂質代謝異常および高血糖を持つものは男女共に有意

に VFA が高値であった。また、VFA は男女共にアディポネクチンと有意な負の相関が、HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) とは有意な正の相関が認められた。

図 6. 内臓脂肪面積による 4 群と MetS 危険因子保有数との関連



危険因子保有数は International Diabetes Federation (IDF) 基準から、ウエスト周囲長を除く 0 - 4 個で評価した。男女共に内臓脂肪面積の増加は、危険因子保有数の上昇と有意に関連していた。

(文献(13)より改編)

以上の結果から、高齢者においても内臓脂肪の蓄積がアディポサイトカインの分泌異常やインスリン抵抗性を介して、MetS、特に脂質代謝および糖代謝に関与していることが推察された。糖尿病は、高齢者においても細小血管障害(14-15)、心血管疾患(16-18)のリスクがあり、MetS がその前糖尿病状態と考えられることや、最近、高齢

者の MetS が筋力や認知機能とは独立して身体機能低下と関連していることなども報告されており(19)、高齢者においても MetS の病的意義は十分にありとえられる。

### 高齢者の身体組成、リスクの層別化と予後

前述した様な問題から、高齢者においては BMI が正しい肥満評価にはつながらないと考えられ、高齢女性ではさらに皮下脂肪の割合が多いため、さらに評価が難しくなることが推測される。これらは、高齢者における BMI と予後(20)、女性におけるウエスト周囲長と予後(21)に関するこれまでのいくつかの報告において、関連性が弱い、関連がないといった結果の一部を説明出来る可能性もあると思われる。

実際、2007 年に Wannamethee SG らにより報告された心不全のない 60 - 79 歳の男性 4,107 例を対象とした前向きコホート研究では、BMI の増加と死亡リスクとの間に関連は認められなかったが、骨格筋量を反映する上腕筋面積により 3 群に分けた検討では、骨格筋量が低い群ほど死亡リスクが高く、さらに骨格筋量が同等である各群内においては、ウエスト周囲長が大きいほど死亡リスクが高いことが示されている(22)。

また、2006 年に香港から報告された 65 歳以上の高齢者 54,000 例を対象とした前向きコホート研究によれば、BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  の肥満と死亡リスクとの間に関連は認められなかったものの、健康を障害する因子の保有数別に層別化した検討では、健康障害因子をほとんど持たない“健康”な高齢者では、BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  の肥満が死亡リスク上昇と有意に関連しており、反対に、健康障害因子を複数持つ高齢者では、BMI  $\geq$

25 kg/m<sup>2</sup>の肥満がむしろ死亡リスクの低下と有意に関連していることが報告されている(23)。この結果は、“健康”な高齢者が、一般成人と同様に肥満を原因とする MetS や動脈硬化性疾患によって、生命予後が影響されるのに対して、すでに様々な疾患やリスクを抱えた高齢者では、重症なほど体重減少が起りやすいため、結果として肥満群で死亡リスクが低下したと考えられる。つまり、高齢者では体重に影響のある健康障害の有無が予後にも影響を与えているため、その肥満評価においては、対象者の健康状態や背景をある程度合わせて検討する必要があると考えられる。

以上の 2 つの研究は、高齢者肥満の診断・治療が複雑であることを示しているが、同時に、高齢者研究において、基礎疾患や ADL などによる対象の層別化、内臓脂肪量や骨格筋量の身体組成分布による評価を行うことで、現在、高齢者を中心に報告が多い、肥満者ほど心血管疾患や死亡リスクが低いといった肥満パラドックス現象(24)のような、結果が報告によって一定でない、いくつかの病態を明らかにできる可能性もあることを示している。

### **Sarcopenic Obesity**

加齢変化により、内臓脂肪が増加し、骨格筋量が低下しやすいことは、先に述べたとおりであるが、この両者を併せ持つものは、それぞれ単独のものとは比べ、より身体機能が低下しやすいことが知られるようになり(25)、sarcopenic obesity として、近年、注目されるようになってきている。さらに、先に述べた Wannamethee SG らの報告(22)



を考慮すれば、sarcopenic obesity が死亡リスクを上昇させる可能性も考えられる。しかし、現在、sarcopenic obesity に関する報告では、肥満の評価に BMI を用いたり、骨格筋量の定義も肥満と関連するような指標を用いたり論文によって、その定義が一定ではなく、今後、高齢者の身体組成を評価した多くのデータが蓄積されることにより、病態や評価法も明らかとなることが期待される。

### 身体組成の評価

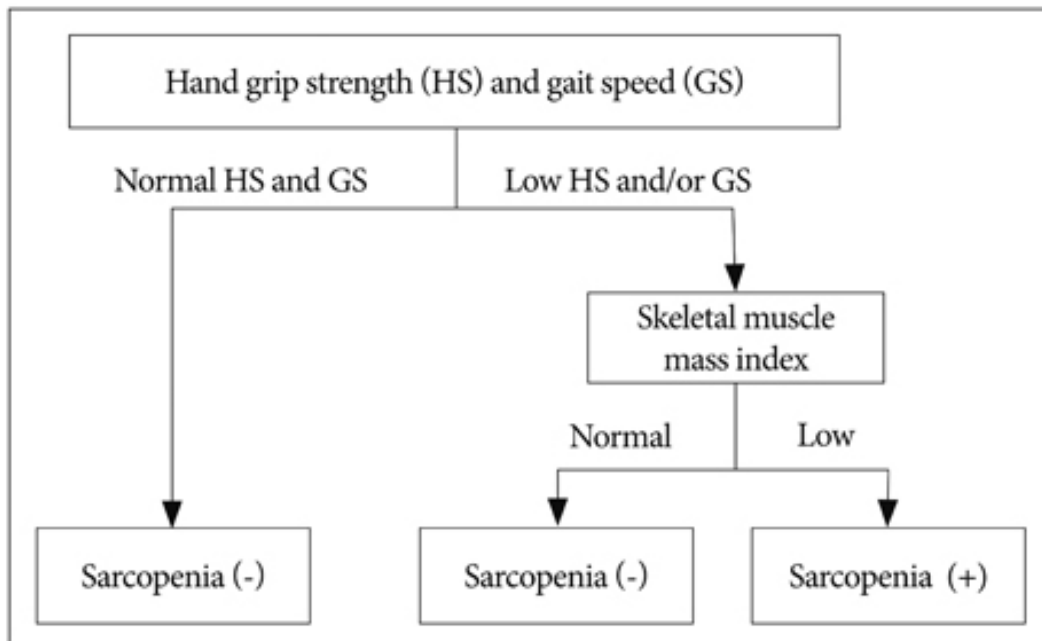
以上のように、高齢者の身体組成は健康寿命を反映し、予後や QOL に大いに影響があることが推測される。骨格筋の評価としては四肢 CT や MRI がゴールド・スタンダードとなるが、骨密度検査に用いられる dual energy X-ray absorptiometry (DXA) 法もこれらの検査との比較において、十分精度が高いことが知られている(26)。DXA 法は組織を脂肪、骨、その他の軟部組織に分類し、内臓臓器などの影響を受けない四肢における脂肪量、骨量を除いた重量を四肢骨格筋量 (appendicular skeletal muscle mass: ASM (kg)) として用いている。

評価方法としてはいくつかの計測方法があり、Baumgartner ら(27)が提案した skeletal muscle mass index (SMI) では ASM を身長<sup>2</sup>で除した身長補正值、Janssen ら(28)が提案した SMI は ASM を体重で除して、%表記した体重補正值、さらには、Newman ら(29)による ASM を身長と体脂肪量により調整した複雑な方法 (残差法) などがある。サルコペニアの評価に関しては Baumgartner らによる基準がよく用いられており、

最近、Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) によって発表されたアジア人のためのサルコペニア基準においても、この方法を用いて男性  $7.0 \text{ kg/m}^2$ 、 $5.4 \text{ kg/m}^2$  というカットオフ値が示されている (図 7) (30)。一方で、Janssen らによる基準はサルコペニアや Sarcopenic Obesity と MetS との関連を示す論文でよく用いられ、他の評価法よりも関連性が強いといった報告が多いが(31)、前述した様に DXA 法による骨格筋量は除脂肪量であるため、その体重補正は脂肪量と逆相関するのは当然であり、本来の骨格筋量の肥満関連疾患との関連を示す方法としては適切ではないと考えられる。そして、大きな問題点としては、死亡や要介護などの臨床的に重要なアウトカムをエンドポイントとした研究はほとんどなく、したがってこのような様々な骨格筋量の評価方法に関する臨床的妥当性についての議論がほとんど行われずに、慣習的に用いられていることなどが挙げられる。

以上、高齢者の身体組成の特性、高齢者における内臓脂肪・MetS が予後に与える影響、身体組成と予後との関連性、骨格筋量評価における問題点などの背景について述べた。

図7. AWGSによるアジア人のためのサルコペニア基準



握力または歩行速度の低下があり、さらに骨格筋量低下があるものをサルコペニアと診断する。カットオフ値（握力：男性< 26 kg、女性< 18 kg、歩行速度：男女共に< 0.8 m/s、骨格筋量：SMI（DXA法）男性< 7.0 kg/m<sup>2</sup>、女性< 5.4 kg/m<sup>2</sup>、SMI（bioimpedance法）男性< 7.0 kg/m<sup>2</sup>、女性< 5.7 kg/m<sup>2</sup>）

（文献(30)より）

#### 4. 目的

序文に示したように、身体組成は加齢とともに変化し、一般的に骨格筋が減少し、内臓脂肪は相対的に増加すると考えられている。その変化は生活習慣によっても大きく影響を受けるため、高齢者では同じ BMI であっても、身体組成は個々でかなり異なっていると考えられる。

一方で、高齢者において心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化性疾患の発症リスクは、加齢に伴い増加し、死亡や要介護の原因として重要である。一般的に中壮年層では動脈硬化性疾患は男性に多いため、女性においては軽視される傾向があるが、後期高齢期においては、女性の死因として心血管疾患の割合は急激に増加する。また、高齢女性は男性よりも要介護となるリスクが高いことが知られているため、高齢女性において心血管疾患発症の高リスク群を把握し、早期に対策を講じることは健康寿命をさらに延長できる可能性がある。

そのため、本研究では未だ不明な点が多い高齢女性における MetS、サルコペニアの病態、臨床的意義を明らかにすることを目的とし、腹部 CT による内臓脂肪、皮下脂肪の評価、DXA 法による骨格筋、腹部脂肪の評価を行い、これらの方法によって得られた身体組成分布を用いて、次に示す研究 1-3 についての検討を行った。

## 研究-1 高齢女性の肝酵素と内臓脂肪、MetS に関する検討

我々は以前に、高齢者の内臓脂肪の蓄積が一般成人と同様に、HOMA-IR の上昇、アディポネクチンの低下、MetS リスク数重複と強く関連していることを報告した。

非アルコール性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis: NASH）などの肝臓における脂肪性変化は、MetS の原因でもある内臓脂肪蓄積と脂肪代謝障害の結果として起こるため、MetS を合併しやすく(32-33)、さらには肝臓内でのインスリン抵抗性を悪化させるため、MetS 発症や増悪のリスクの一つとも考えられている。さらに、NASH は心血管疾患発症リスクや死亡リスクと関連していることが報告されており(34-35)、バイオマーカーとしては肝酵素由来の Aspartate transaminase (AST) / Alanine transaminase (ALT) 比がその指標として用いられることが多い。

そこで、我々は肝炎治療を受けていない高齢女性において、これらの肝酵素が MetS や身体組成にどのような関連があるか、どのような臨床的意義を持つか、についての検討を行った。

## 研究-2 高齢女性の骨格筋量低下、筋力低下と関連する因子 (2-1) ならびに転倒 (2-2)

### についての検討

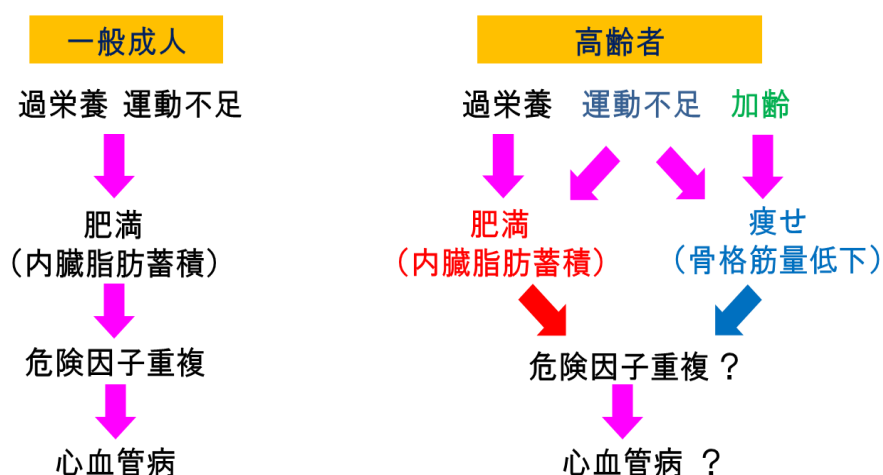
加齢にともなう骨格筋量の減少や筋力の低下はサルコペニアとして知られるようになり、この様な高齢者は、ADL 障害の高リスク群であることが分かっている。サルコペニアの診断基準に関しては、これまで欧米における基準しかなかったが、2014年2月にアジア人を対象とした基準が AWGS から提唱され、注目を集めている。

そこで、我々はこの基準を用いて、骨格筋量および筋力を指標とし、それぞれについて低下群と非低下群の2群に分けて、身体計測値、身体組成分布、身体機能、血液バイオマーカー、高齢者総合機能評価（ADL 評価、認知機能、うつ状態）との関連性を横断的に検討した（研究 2-1）。また、2年間の転倒に関する縦断的調査の結果から、転倒イベント発症と身体計測値、身体組成分布、血液バイオマーカーとの関連性についても検討した（研究 2-2）。

### 研究-3 高齢女性の身体組成と MetS に関する検討

我々は以前に、高齢者の内臓脂肪の蓄積が一般成人と同様に、HOMA-IR の上昇、アディポネクチンの低下、MetS リスク数重複と強く関連していることを報告した(13)。しかし、骨格筋もまたインスリンの標的臓器であるため、高齢者にみられるもう一つの身体組成変化の特徴である骨格筋量減少もまた、インスリン抵抗性を介して糖代謝障害を起こしている可能性がある。また、一般成人の MetS の原因となる摂取エネルギーの過剰および身体活動の低下を高齢者に当てはめて考えると、摂取エネルギーの過剰は同様に内臓脂肪増加に関与すると考えられるが、高齢者の身体活動の低下はサルコペニアの原因ともなり得るため、骨格筋量の減少は MetS に関与している可能性があると考えた (図 8)。そこで、我々は腹部 CT および DXA 法によって評価した身体組成と MetS リスク数との関連についての検討を行った。

図 8. 高齢者の MetS の病態に関する仮説



一般成人において過栄養および運動不足は、MetS の原因となる。高齢者では、過食は肥満につながるが、運動不足から引き起こされる骨格筋量の減少もまた、MetS の病態に影響を及ぼしている可能性がある。

## 5. 方法

### 対象

研究-1、研究 2-2、研究-3 は、2005 年 9 月から 2006 年 8 月にかけて、都内のクリニックを受診し、ADL に障害のない 65 歳以上の高齢女性のうち、脂肪量、脂肪分布、MetS のリスク因子に影響する可能性のある以下の項目を満たさない 158 例を対象とした。

### 除外項目

- 1) 悪性腫瘍の治療中のもの
- 2) 消化管手術の既往のあるもの
- 3) 内分泌疾患の治療中(ステロイド含む) のもの
- 4) 心不全、腎不全のあるもの
- 5) HbA1c  $\geq$  7.0 % のもの
- 6) インスリン注射中およびインスリン抵抗性改善薬内服中のもの
- 7) C 型、B 型慢性肝炎のもの
- 8)  $\beta$  遮断薬、 $\beta$  刺激薬、 $\alpha$  遮断薬内服中のもの
- 9) 血清アルブミン (Alb)  $\leq$  3.0 g/dL、血清クレアチニン (Cre)  $\geq$  1.5 mg/dL、ヘモグロビン (Hb)  $\leq$  10.0 g/dL のもの

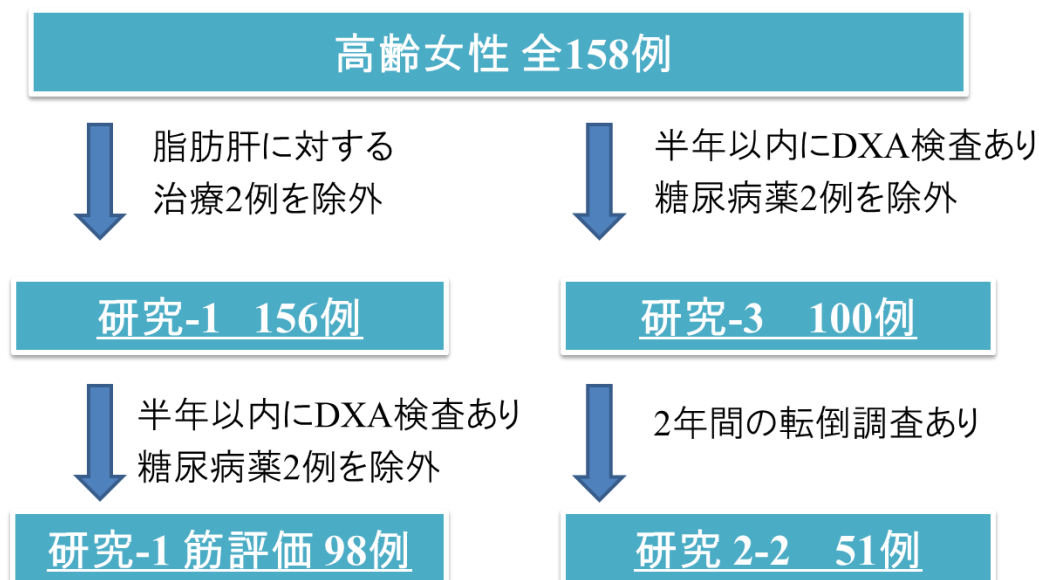


各研究での対象の割り付けを図9に示す。

肝酵素と内臓脂肪、MetSに関する検討（研究-1）では、脂肪肝に対して治療を受けていた2例を除外した156例で解析を行った。身体組成とMetSに関する検討（研究-3）では、158例のうち、身体計測日から半年以内にDXA法による全身骨密度検査を受けていたものから、血糖降下薬内服者を除外した100例を抽出して解析を行った。

研究2-2の転倒に関する検討では身体組成評価のある対象者の中で、2006年から2007年までの2年間において、転倒に関するイベント調査を受けた51例に対して解析を行った。以上の研究は、秀行会阿部クリニックの倫理委員会の承認を得て、対象者から書面による本研究への参加同意を得て行われた。

図9. 各研究での対象者の割り付け



研究-1、研究2-2、研究-3の対象は、同じ集団を用いて割り付けを行った。

研究 2-1 は、2010 年 5 月から 2014 年 2 月にかけて、東京大学医学部附属病院老年病科にももの忘れ精査目的に通院・入院された 65 歳以上の高齢女性のうち、下記の除外項目を満たさない 26 例を対象とした。

本研究は東京大学医学部の倫理委員会の承認を得て、対象者から書面による本研究への参加同意を得て行われた（審査番号：2797、認知症を有する高齢者における生理機能・生化学マーカーの新たな評価）。

#### 除外項目

- 1) 急性期疾患（脱水・急激な体重変動症例を含む）
- 2) 悪性腫瘍治療中のもの
- 3) 運動時に呼吸苦を伴う心不全、呼吸器疾患のあるもの
- 4) 運動に制限のある圧迫骨折、腰痛、麻痺、関節疾患、起立性低血圧のあるもの
- 5) 浮腫のあるもの
- 6) 指示動作に従えない高度の認知機能障害のもの
- 7) 血清 Alb  $\leq$  3.0 g/dL、血清 Cre  $\geq$  1.5 mg/dL、Hb  $\leq$  10.0 g/dL のもの

## 問診、身体計測及び検査項目

対象者に対し、疾患及び既往歴、内服薬、喫煙歴（喫煙者、既喫煙者、非喫煙者）、飲酒歴（非常用飲酒者、常用飲酒者、多量飲酒者（純アルコール $\geq$ 約 60 g/日））に関する問診を自己回答方式により行った。身体計測として、身長、体重、ウエスト周囲長の測定を行い、体重 (kg) / 身長<sup>2</sup> (m) から BMI を算出した。血圧は安静座位の状態<sup>2</sup>で測定した。血液検査は早朝空腹状態で行った。

研究-1、研究 2-2、研究-3 では、一般的な生化学検査項目にくわえて、血清よりインスリン (CLEIA 法)、アディポネクチン (ラテックス免疫比濁法)、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEA-S) (CLEIA 法)、総テストステロン (ECLIA 法)、エストラジオール (E2) (ECLIA 法)、コルチゾール (ECLIA 法)、血漿よりプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1 (PAI-1) (LPIA 法) を測定した。インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR は、空腹時血糖 140 mg/dL 以上のものを除外し、早朝空腹時血糖(mg/dL) ×早朝空腹時インスリン( $\mu$ IU/mL) / 405 で算出した。また、検査当時 HbA1c 値が JDS 値であったため、0.4 %を加えて NGSP 相当値として用いた。

研究 2-1 における身長、体重測定以外の身体計測及び身体機能検査の項目および方法を表 2 に示す。上腕周囲長および上腕三頭筋皮下脂肪厚から上腕筋面積を計算した（上腕筋面積 = (上腕周囲 -  $\pi \times$  上腕三頭筋皮下脂肪厚)<sup>2</sup> /  $4\pi$ )。全ての対象者に高齢者総合機能評価として MMSE (Mini-Mental State Examination: 表 3) (36), HDS-R (改訂版長谷川式簡易知能評価スケール) (37), Barthel Index (ADL 評価) (38), Lawton IADL (高次 ADL 評価) (39), GDS (Geriatric Depression Scale 簡易版: 表 4) (40)を行った。血液検査は、一般検査以外にもインスリン、DHEA-S、エストラジオール (E2)、総テストステロン、1,25-(OH)<sub>2</sub> ビタミン D (ビタミン D 内服者を除く)、FGF (fibroblast growth factor) -23 (ELISA 法) (ビタミン D 内服者を除く)、25-OH ビタミン D (RIA2 抗体法) (ビタミン D 内服者を除く) を測定した。

表 2. 身体計測及び身体機能検査の方法

---

- 上腕周囲長（左のみ）

座位，肩状突起と尺骨肘頭の中点の周囲長を測定。

- 上腕三頭筋皮下脂肪厚（左のみ）

座位，測定する方の腕を胴体に沿って伸ばし，肩状突起と尺骨肘頭の中点から 1～2cm 上方で 1cm 背中側の皮下脂肪層と筋層を分けるように，専用のキャリパーではさみ測定。

- 大腿周囲長（右）

立位，膝蓋骨上縁から 10cm 上側の周囲長を測定。

- 下腿周囲長（右）

座位で膝を 90°に曲げて，下腿の最も太いところを測定。

- 握力（左右）

握り幅を調整（第 2 指の第 2 関節が直角になるように調整）。左右の握力を測定、平均値を採用。直立姿勢で、測定時腕は体につけない様に指示。

- 下肢筋力テスト（左右）

椅子に座り、下肢と椅子の脚を固定し、専用の器具（品番: MDKKS、Molten Corporation）を取り付け、下肢を力いっぱい伸展し計測。左右を測定、平均値を採用。

---

表 2. (続き)

---

- 4m 歩行試験

全 8m を歩行してもらい、その中間の 4m の歩行時間を測定。被験者には急がず、普段歩く速度で歩くよう指示。

- timed get up-and-go test (Up & Go)

前方 3m 先に目標物を立て、かかとを開始位置に合わせ、肘掛付き椅子に座ってもらう。椅子から立ち上がり、目標物を回って、再び椅子に座るまでの時間を計測。被験者には特に急がず、普段通りで行うよう指示。

- 椅子立ち上がり時間 (chair stand time)

上肢の反動を利用しないように両手を胸につけた状態で、椅子に浅く掛けてかけてもらい、すぐに立ち上がれる位置であることを確認。「立つ、座る、立つ、座る」をできるだけ早く 5 回行ってもらい、最後に座るまでの時間を計測。60 秒以内にできなければ 0 点。

- 開眼片足立ちテスト (左右)

明らかなミスがあった場合は、反対側を測定後、再計測する。最大 1 分まで測定。

---

\* 検査には医師が原則 2 人付き添い、転倒などに注意しながら行い、危険と判断した場合には検査を中止した。

表 3. Mini-Mental State Examination (MMSE)

設問 (点数)	質問内容	回答	得点
1 (5点)	今年は何年ですか 今の季節は何ですか 今日は何曜日ですか 今日は何月何日ですか	年 曜日 月 日	
2 (5点)	ここは何県ですか ここは何市ですか ここは何病院ですか ここは何階ですか ここは何地方ですか (例: 関東地方)	県 市 病院 階 地方	
3 (3点)	物品名 3 個 (相互に無関係) 検者は物の名前を一秒間に一個ずつ言う。その後被験者に繰り返させる。正答一個につき 1 点を与える。3 例全て言うまで繰り返す。(6 回まで) 何回繰り返したかを記せ。 回		
4 (5点)	1 0 0 から順に 7 を引きく (5 回まで) あるいは「フジノヤマ」を逆唱させる		
5 (3点)	3 で提唱した物品名を再度復唱させる		
6 (2点)	(時計を見せながら) これはなんですか (鉛筆を見せながら) これはなんですか		
7 (1点)	次の文章を繰り返させる 「みんなで力をあわせて綱を引きます」		
8 (3点)	(3 段階の命令) 「右手にこの紙を持ってください」 「それを半分に折りたたんでください」 「机の上に置いてください」		
9 (1点)	(次の文章を読んでその指示に従ってください) 「目を閉じなさい」		
10 (1点)	(何か文章を書いてください)		
11 (1点)	(次の図形を書いてください)		
合計得点			/ 30

\* 認知機能検査。30 点満点、23 点以下で認知症の疑い。

(文献(36)より)

表 4. Geriatric Depression Scale (GDS) 簡易版

設問	質問内容	回答	得点
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すか	はい いいえ	
4	毎日が退屈だと思うことが多いですか	はい いいえ	
5	大抵は機嫌良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すか	いいえ はい	
8	自分が無力だなあと思うことが多いですか	はい いいえ	
9	外出したり何か新しいことをするよりも家にいたいと思いますか	はい いいえ	
10	なによりもまず、物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すか	いいえ はい	
12	生きていても仕方がないと思う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すか	いいえ はい	
14	希望がないと思うことがありますか	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	
合計得点			/ 15

\*うつ状態の評価。1、5、7、11、13には「はい」に0点「いいえ」に1点を、2、3、4、6、8、9、10、12、14、15にはその逆を配点し合計する。15点満点。5点以上がうつ傾向、10点以上がうつ状態。

(文献(40)より)

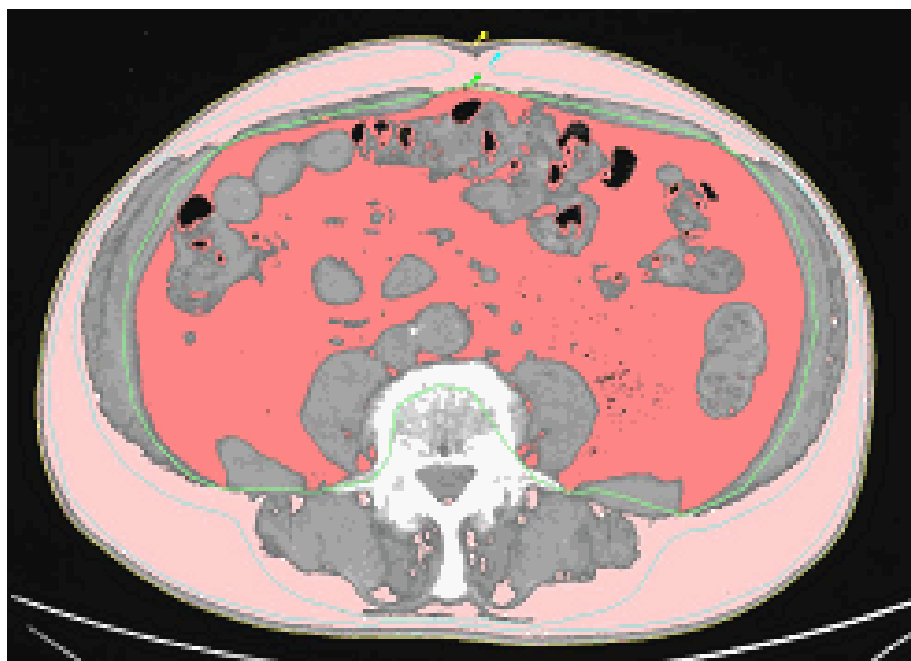


## 脂肪量の評価（内臓脂肪、皮下脂肪）

研究-1、研究 2-2、研究-3 の対象者に対し、腹部 CT (X Vision Scanner, Toshiba Medical Systems) を行い、臍レベルの断面像から、専用測定ソフト (Fat Scan, N2 System, Osaka, Japan) を用いて、VFA および subcutaneous fat area (SFA) を計測した (図 10)。

DXA 法 (研究 2-1 : GE Healthcare Japan、研究-1・研究 2-2・研究-3 : Hologic, Inc.) により体幹部脂肪量を測定し、腹部脂肪量の評価として用いた。

図 10. 腹部 CT による脂肪分布評価の実際例



臍レベルの腹部 CT 画像をもとに専用測定ソフトを用いて、内臓脂肪面積 (赤色部) および皮下脂肪面積 (ピンク色部) を計測した。

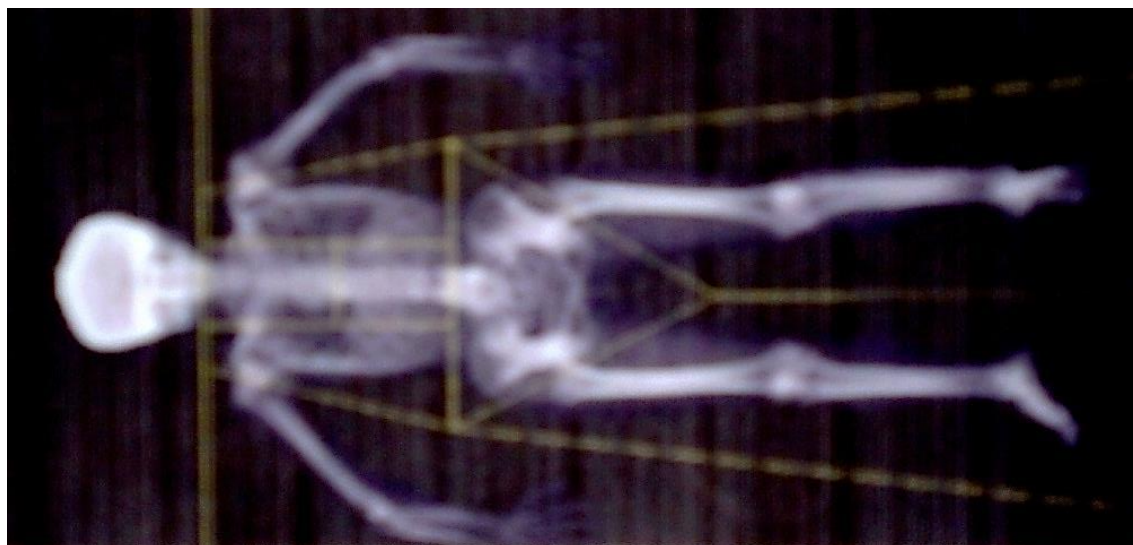
## 骨格筋量評価

DXA 法により骨格筋量評価を行った。骨格筋量評価としては、体液による影響を比較的受けにくい四肢における除骨量、除脂肪量である ASM (kg) を求めた (図 11)。

さらに ASM を身長 (m) の 2 乗で除した skeletal muscle mass index (SMI) を算出した。骨密度に関しては大腿骨頸部の骨密度 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) も測定した。

研究 2-1 では、AWGS の基準を用い(30)、それぞれ低骨格筋量群は DXA 法による  $\text{SMI} < 5.4 \text{ kg}/\text{m}^2$ 、低筋力群は握力が  $< 18 \text{ kg}$  とした。

図 11. DXA 法による身体組成評価の実際例



DXA 法による身体組成評価では、区域ごとに骨量、脂肪量、除脂肪量の推定値が重量で解析される。骨格筋量の評価としては上肢 2 区域および下肢 2 区域の除脂肪量の合計から、ASM を算出する。

## MetS のリスク因子

MetS の基準に関しては、2009 年に IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO が共同で発表した統一基準を用いた(41)。MetS のウエスト周囲長の基準は、アジア女性の基準である 80 cm 以上を用いた。今回の検討では内臓脂肪の評価としてのウエスト周囲長の代わりに、腹部 CT による VFA、または DXA 法による体幹脂肪量を用いて評価したため、MetS のリスク数にはウエスト周囲長を除いた以下の項目の重複数に関して検討を行った。

共同声明（2009 年）による MetS の各リスク基準（ウエスト周囲長は除く）

- 1) 血圧高値：130 / 85 mmHg 以上 または 降圧薬治療者
- 2) 高中性脂肪血症：150 mg/dL 以上 または フィブラート系薬治療者
- 3) 低 HDL コレステロール血症（女性）：50 mg/dL 未満
- 4) 高血糖：100 mg/dL 以上 または 糖尿病薬治療者

## 転倒調査

研究 2-2 では、同施設において行われた転倒イベントの有無に関する縦断研究(42)に参加した 51 例の結果をもとに検討を行った。この研究は、認知症を除外したものを対象に行われ、1 年ごとに本人および家族に対して質問紙法による転倒調査が 2 年間にわたり行われた。

## 統計解析

連続変数と連続変数との関連に関しては Pearson's correlation coefficient による検討を行った。2 群間における検討では unpaired t 検定、3 群間以上の比較では分散分析を用いた。リスク数と各項目との多変量解析では、MetS リスク数を連続変数とした重回帰分析を用い、骨格筋量低下、筋力低下、転倒の有無と関連する因子についての年齢調整のためにはロジスティック回帰分析を用い、個々の有意差の判定には尤度比検定を行った。骨格筋量（低下の有無の 2 群）、筋力（低下の有無の 2 群）の関連の評価には  $\chi^2$  検定を用いた。年齢調整には前期、後期高齢者の年齢群を用いた。表は平均値±標準偏差値で示し、グラフのエラーバーは標準誤差を用いた。p < 0.05 を統計的有意差とし、統計解析には JMP (version 11.1.1, SAS Institute Inc.) を用いた。DXA 検査、身体機能検査、血液検査に欠損値がある場合には、図表内に症例数を明記した。研究 2-1 では身体計測や身体機能検査、DXA 検査において欠損値があり、全例で 10 例に満たない検査項目に関しては解析を行わなかった。

## 6. 結果

### 研究-1 高齢女性の肝酵素と内臓脂肪、MetS に関する検討

対象の高齢女性 156 例の臨床的特徴を表 5・表 6 に示す。

全 156 例の高齢女性の平均年齢は  $75.3 \pm 6.7$  歳で、65 - 74 歳の前期高齢者が 73 例 (47%)、75 - 84 歳の後期高齢者が 68 例 (44%)、85 歳以上の超高齢者が 15 例 (10%) であった。平均 BMI は  $22.4 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$  であり、BMI  $18.5 \text{ kg/m}^2$  未満の低体重者が 17 例 (11%)、BMI  $25 \text{ kg/m}^2$  以上の肥満者が 31 例 (20%)、そのうち 1 例のみが BMI  $30 \text{ kg/m}^2$  以上であった。

平均 VFA は  $89.9 \pm 44.3 \text{ cm}^2$  であり、VFA  $100 \text{ cm}^2$  以上を内臓脂肪型肥満とすると 59 例 (38%) が、VFA  $75 \text{ cm}^2$  以上とすると 96 例 (62%) が内臓脂肪型肥満となった。一方、DXA 検査を行った 98 例における平均 ASM は  $12.9 \pm 1.8 \text{ kg}$  で、平均 SMI は  $5.67 \pm 0.58 \text{ kg/m}^2$ 、AWGS の骨格筋量低下の基準である SMI  $5.4 \text{ kg/m}^2$  をカットオフとすると 35 例 (36%) が骨格筋量低下に該当した。

表 5. 高齢女性 156 例の臨床的特徴 ①

項目	平均±標準偏差値	範囲
年齢 (y)	75.3 ± 6.7	[65-92]
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.4 ± 3.3	[15.9-33.4]
ウエスト周囲長 (cm)	83.6 ± 11.0	[54.0-111.0]
VFA (cm <sup>2</sup> )	89.9 ± 44.3	[17.5-240.5]
SFA (cm <sup>2</sup> )	178.6 ± 79.1	[27.1-438.0]
ASM (kg) (n=98)	12.8 ± 1.5	[9.2-16.3]
SMI (kg/m <sup>2</sup> ) (n=98)	5.67 ± 0.58	[4.41-7.38]
AST (IU/L)	23.0 ± 5.0	[11-37]
ALT (IU/L)	18.3 ± 7.8	[7-57]
空腹時血糖 (mg/dL)	95.4 ± 12.2	[71-169]
HbA1c (%)	5.9 ± 0.4	[4.7-7.3]
空腹時インスリン (μIU/mL) (n=154)	7.10 ± 3.52	[0.2-18.5]
HOMA-IR (n=153)	1.70 ± 0.96	[0.05-5.14]

VFA: 内臓脂肪面積, SFA: 皮下脂肪面積, ASM: 四肢骨格筋量, SMI: ASM /身長<sup>2</sup>, AST: Aspartate transaminase, ALT: Alanine transaminase, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR は空腹時血糖 < 140 mg/dL のもので算定

表 6. 高齢女性 156 例の臨床的特徴 ②

項目	n (%)
MetS とリスク因子	
MetS, n (%) (n=155)	48 (31)
MetS リスク数	1.38 ± 0.92
血圧高値, n (%)	122 (78)
高中性脂肪血症, n (%)	17 (11)
低 HDL コレステロール血症, n (%)	32 (21)
血糖高値, n (%)	43 (28)
喫煙歴	
喫煙中, n (%)	9 (6)
禁煙中, n (%)	4 (3)
喫煙なし, n (%)	143 (92)
飲酒歴	
非常用飲酒者, n (%)	142 (91)
常用飲酒者, n (%)	14 (9)
多量飲酒者, n (%)	0 (0)

表 6. (続き)

項目	n (%)
心血管疾患の既往	
脳梗塞, n (%)	5 (3)
虚血性心疾患, n (%)	5 (3)
内服治療	
降圧薬, n (%)	67 (43)
フィブレート系薬, n (%)	3 (2)
スタチン系薬, n (%)	40 (26)
血糖降下薬, n (%)	2 (1)

MetS リスク数はウエスト周囲長を除いた MetS の各リスク数の合計 (0 - 4 個)、平均±標準偏差値で表記。各リスクの人数は内服治療者を含む。



MetS のリスク別検討では、血圧高値が 122 例 (78 %) あり、そのうち 67 例 (55 %) が内服加療中であった。脂質異常症では、高中性脂肪血症が 17 例 (11 %) あり、そのうち 3 例 (18 %) が内服治療者、低 HDL コレステロール血症は 32 例 (21 %) であった。インスリン治療者及びインスリン抵抗性改善薬を除外したため、血糖降下薬の内服はスルフォニル尿素薬が 2 例のみであったが、血糖高値は 43 例 (27 %) に認められた。ウエスト周囲長以外の MetS の平均リスク数は  $1.38 \pm 0.92$  個、ウエスト周囲長  $\geq 80$  cm による MetS の有病率は 155 例中 48 例 (31 %) であった (1 例はウエスト周囲長測定が欠損していたため除外)。

#### AST、ALT と年齢、飲酒習慣、スタチン系薬、身体組成

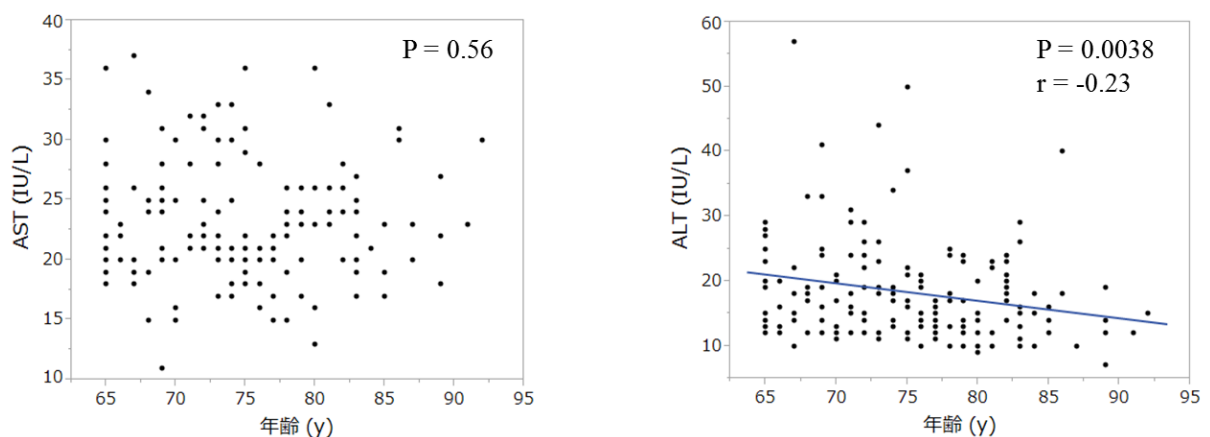
AST の平均値は  $23.0 \pm 5.0$  IU/L、ALT は  $18.3 \pm 7.8$  IU/L であった。年齢は AST との間に関連がなかった ( $p = 0.56$ )。年齢と ALT とは有意な負の相関が認められたが ( $r = -0.23$   $p = 0.0038$ ) (図 12)、この関連は体重を補正すると消失した ( $p = 0.15$ )。飲酒習慣との関連では AST、ALT 共に関連はなかった (それぞれ  $p = 0.84$ ,  $p = 0.92$ )。スタチン系薬剤は 40 例内服しており、脂質治療を受けていない 113 例との比較では AST、ALT 共に関連はなかった (それぞれ  $p = 0.16$ ,  $p = 0.39$ )。

脂肪分布では、VFA および SFA は、単相関にて AST とは関連がなかったが (それぞれ  $p = 0.69$ ,  $p = 0.053$ )、ALT とは両者ともに有意な正の相関が認められた (VFA:  $r =$

0.31  $p < 0.0001$ , SFA:  $r = 0.34$   $p < 0.0001$ ) (図 13)。重回帰分析による年齢調整後も ALT は VFA、SFA 共に有意な正の関連が認められ (VFA: 標準化  $\beta = 0.30$   $p = 0.0001$ , SFA: 標準化  $\beta = 0.31$   $p < 0.0001$ )、年齢に加えてそれぞれ SFA、VFA で調整した結果でも両者ともに有意な正の相関が認められた (VFA: 標準化  $\beta = 0.19$   $p = 0.043$ , SFA: 標準化  $\beta = 0.20$   $p = 0.036$ ) (表 7)。

一方、身体組成での評価では、AST は ASM、体幹脂肪量による単相関、年齢調整ではいずれも関連がなかったが、年齢、ASM、体幹脂肪量を調整すると体幹脂肪量とは有意な正の相関が、ASM とは有意な負の相関が認められた (体幹脂肪量: 標準化  $\beta = 0.27$   $p = 0.019$ , ASM: 標準化  $\beta = -0.27$   $p = 0.028$ )。ALT は体幹脂肪量との間に単相関、および多変量解析、いずれにおいても有意な正の相関が認められたが (全て  $p < 0.0001$ )、ASM との間に関連はなかった (表 8)。

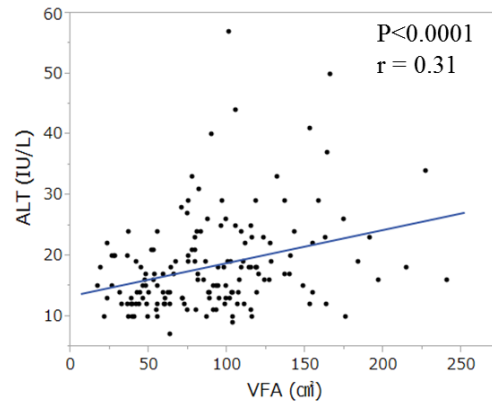
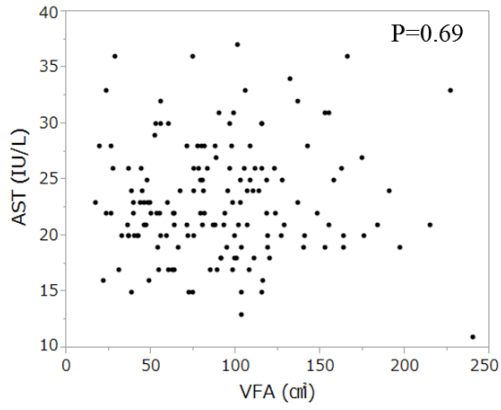
図 12. 年齢と AST、ALT



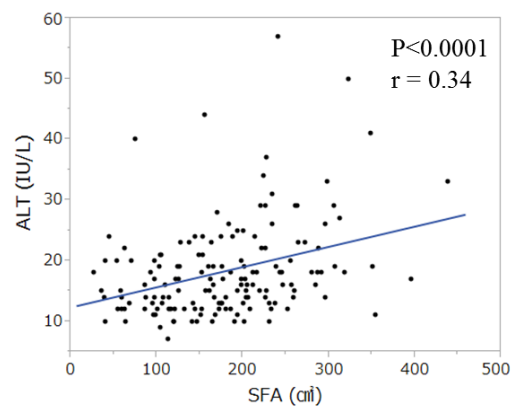
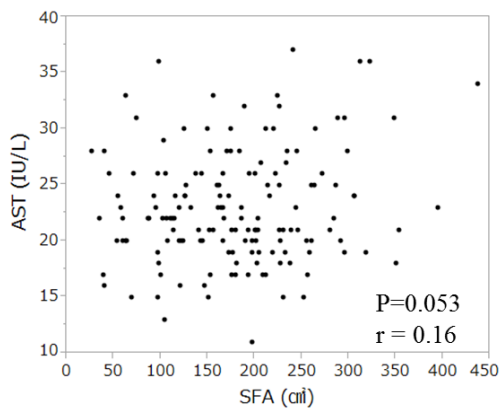
年齢は AST とは関連がなかったが、ALT とは負の相関が認められた。

図 13. 脂肪分布と AST、ALT

A. VFA



B. SFA



ALT は VFA、SFA 両者ともに正の相関が認められたが、AST とは関連がなかった。

表 7. 脂肪量 (VFA、SFA) と肝酵素 (AST、ALT) との関連

A. 目的変数 : AST

	単相関	多変量	
		Model 1	Model 2
VFA (cm <sup>2</sup> )	0.032	0.026	-0.081
SFA (cm <sup>2</sup> )	0.16	0.14	0.185

B. 目的変数 : ALT

	単相関	多変量	
		Model 1	Model 2
VFA (cm <sup>2</sup> )	0.31**	0.30**	0.19†
SFA (cm <sup>2</sup> )	0.34**	0.31**	0.20†

† p < 0.05, \* p < 0.01, \*\* p < 0.001, 数値: 標準化 β, Model 1: 年齢による調整, Model 2: 年齢と SFA, または年齢と VFA による調整

AST は VFA および SFA とは関連がなかったが、ALT は VFA および SFA と正の相関があり、年齢調整後や脂肪分布の調整後もこの関連性は有意であった。

表 8. 身体組成（体幹脂肪量、ASM）と肝酵素（AST、ALT）との関連（98 例）

A. 目的変数：AST

	単相関	多変量	
		Model 1	Model 2
体幹脂肪量 (kg)	0.16	0.15	0.27†
ASM (kg)	-0.084	-0.13	-0.27†

B. 目的変数：ALT

	単相関	多変量	
		Model 1	Model 2
体幹脂肪量 (kg)	0.416**	0.414**	0.48**
ASM (kg)	0.115	0.10	-0.15

†  $p < 0.05$ , \*  $p < 0.01$ , \*\*  $p < 0.001$ , 数値: 標準化  $\beta$ , Model 1: 年齢による調整, Model 2: 年齢と ASM, または年齢と体幹脂肪量による調整

AST は単相関では体幹脂肪量および ASM と関連がなかったが、それぞれを調整することで、体幹脂肪量とは正、ASM とは負の相関が認められた。ALT は ASM とは関連せず、体幹脂肪量とは単相関、補正後も正の相関が認められた。

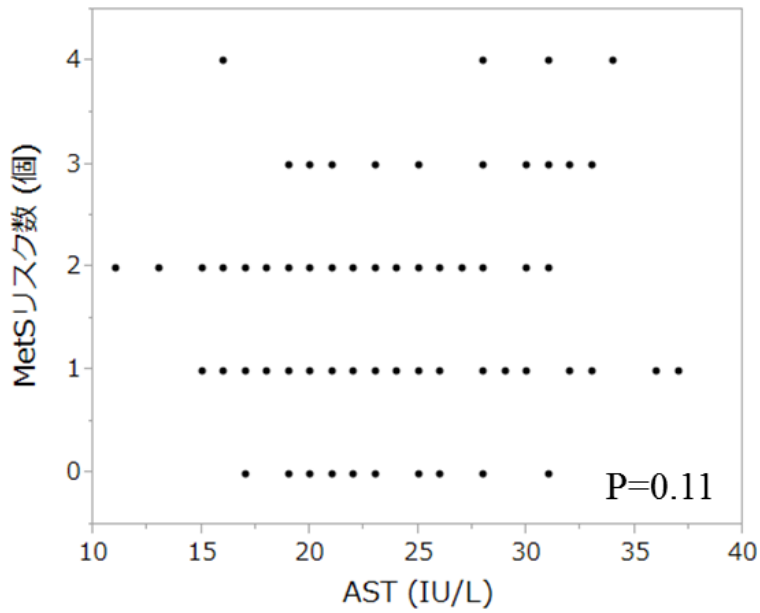
## AST、ALT と MetS

MetS リスク数との単相関では、AST とは関連がなかったが ( $p = 0.11$ )、ALT とは有意な正の相関が認められ ( $r = 0.21$   $p = 0.0094$ ) (図 14)、年齢調整後も有意であったが (標準化  $\beta = 0.24$   $p = 0.0032$ )、さらに VFA を調整因子として加えると関連性が消失した ( $p = 0.084$ )。ALT は HOMA-IR (早朝空腹時血糖 < 140 mg/dL の 153 例で検討) とは有意な正の相関 ( $r = 0.26$   $p = 0.0010$ )、アディポネクチン (137 例で検討) とは有意な負の相関 ( $r = -0.24$   $p = 0.0047$ )、PAI-1 (137 例で検討) とは有意な正の相関が認められた ( $r = 0.28$   $p = 0.0008$ ) (図 15)。これらの因子は年齢の調整後も有意な関連が認められたが、さらに VFA を調整因子として加えると、アディポネクチンとの関連性は消失したが ( $p = 0.47$ )、HOMA-IR、PAI-1 との関連は有意であった (それぞれ  $p = 0.032$ ,  $p = 0.029$ ) (表 9)。

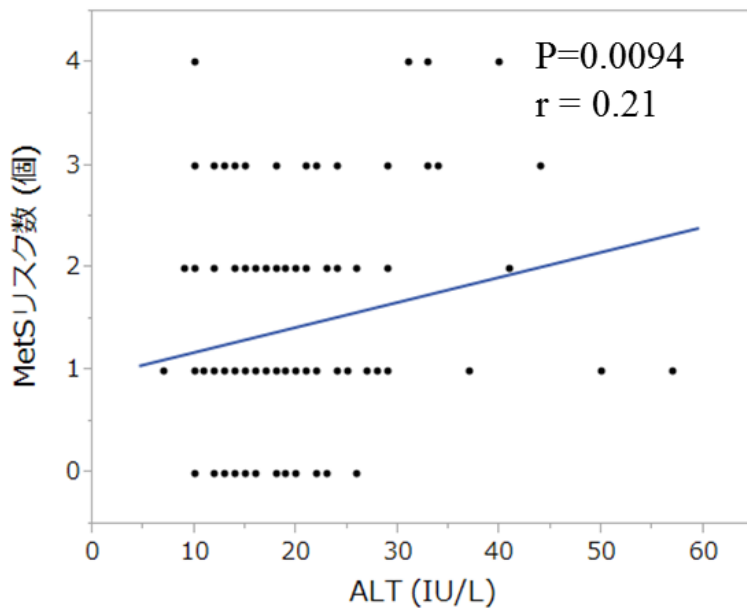
また、各リスク因子の有無における ALT の検討では、血圧高値の有無や血糖高値の有無と ALT 値には関連がなかったが (それぞれ  $p = 0.74$ ,  $p = 0.099$ )、脂質異常症のあるものは平均 21.1 IU/L であり、ないものの平均値 17.4 IU/L と比較し、有意に ALT が上昇していた ( $p = 0.011$ ) (図 16)。

図 14. AST、ALT と MetS リスク数

A. AST

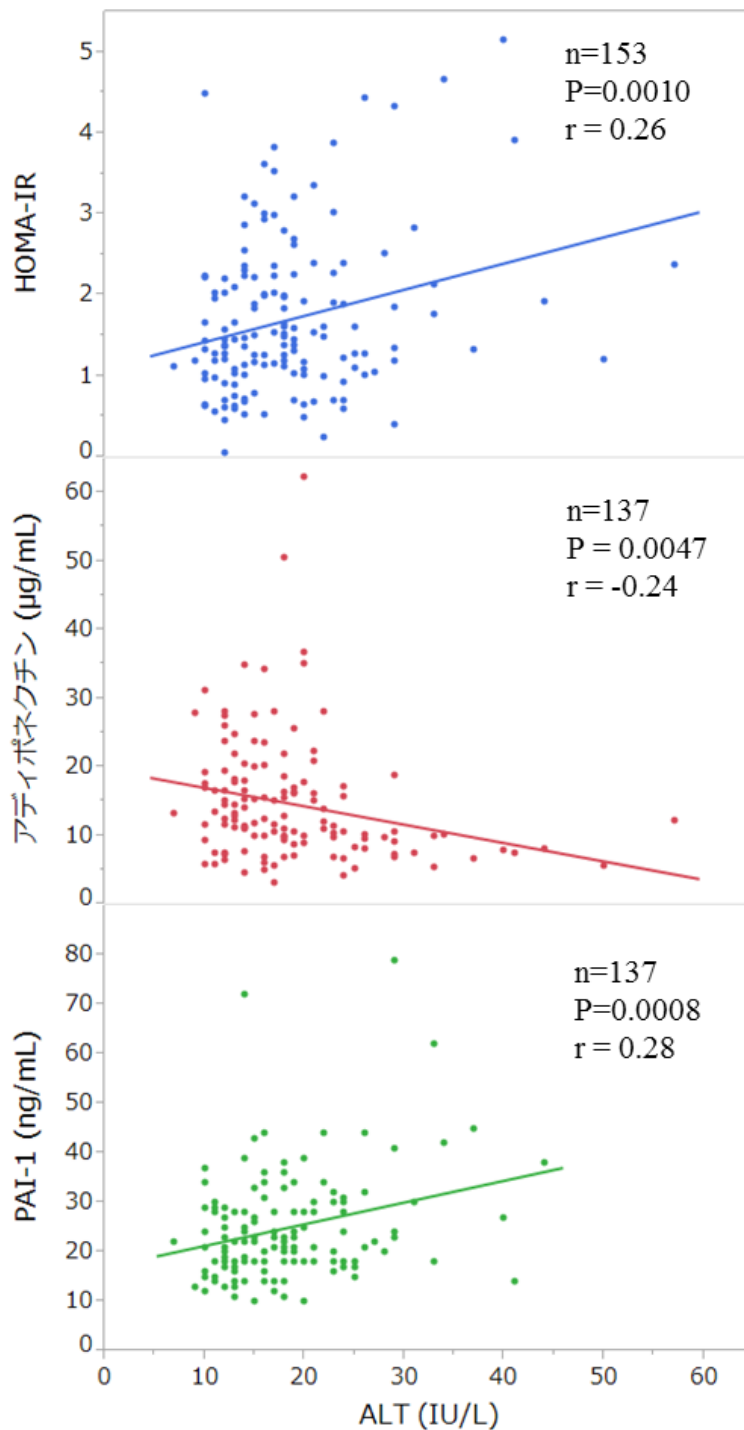


B. ALT



AST は MetS リスク数との関連がなかったが、ALT は正の相関が認められた。

図 15. ALT と HOMA-IR、アディポネクチン、PAI-1



HOMA-IR は空腹時血糖< 140 mg/dL の対象者 153 例で算出。ALT は HOMA-IR、PAI-1 とは正、アディポネクチンとは負の相関が認められた。



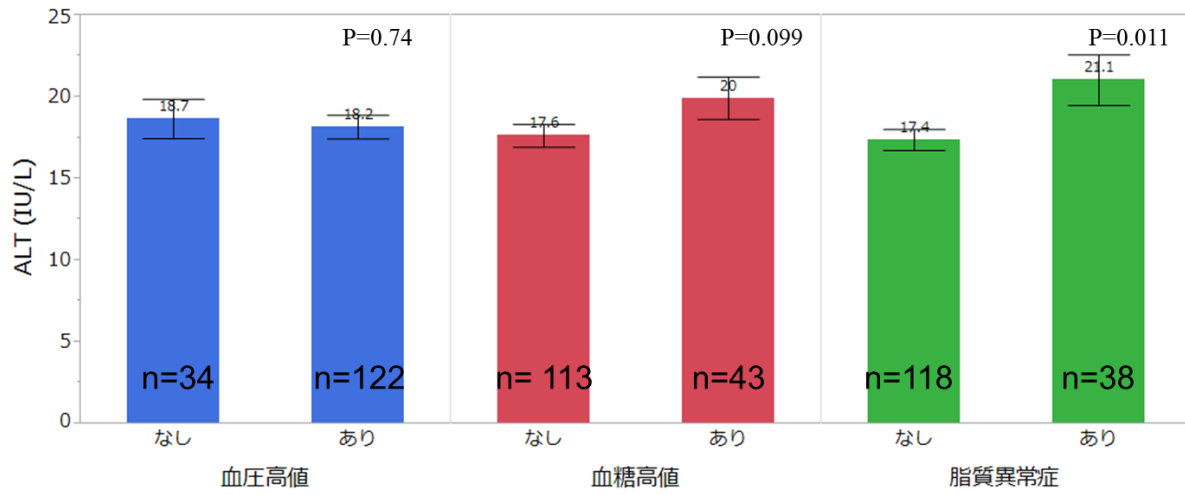
表 9. ALT と MetS リスク数、HOMA-IR、アディポネクチン、PAI-1 との関連

目的変数	ALT との 単相関	多変量	
		Model 1	Model 2
MetS リスク数 n = 156	0.21*	0.24*	0.14
HOMA-IR n = 153	0.26*	0.29**	0.17†
アディポネクチン n = 137	-0.24*	-0.23*	-0.060
PAI-1 n = 137	0.28**	0.28*	0.19†

† p < 0.05, \* p < 0.01, \*\* p < 0.001, 数値: ALT の標準化 β, Model 1: 年齢による調整, Model 2: 年齢, VFA による調整

ALT は年齢調整後も MetS リスク数、HOMA-IR、アディポネクチン、PAI-1 との間にそれぞれ相関が認められたが、VFA を調整後にも関連があった項目は HOMA-IR と PAI-1 のみであった。

図 16. MetS リスク因子と ALT



各リスク因子の中では、脂質異常症をもつものの ALT が上昇していた。

## 研究-1 結果のまとめ

### AST

- ・ 脂肪量との関連はない。
- ・ 脂肪量調整後の骨格筋量と関連している可能性がある。

### ALT

- ・ 加齢に伴い低下する。
- ・ 内臓脂肪・皮下脂肪の両者に正の相関がある。
- ・ **MetS** のリスク数、**HOMA-IR**、**PAI-1** と正の相関、**adiponectin** と負の相関があり、  
さらに **HOMA-IR**、**PAI-1** は内臓脂肪とは独立した関連がみられた。

## 研究-2 高齢女性の骨格筋量、筋力低下と関連する因子 (2-1) ならびに転倒 (2-2)

### についての検討

DXA 検査を行った 23 例中、AWGS のサルコペニアの基準でしめされた SMI 5.4 kg/m<sup>2</sup> をカットオフとすると、7 例 (30 %) が低骨格筋量群、握力 18 kg 未満をカットオフとすると 26 例中 16 例 (62 %) が低筋力群、歩行速度 0.8 m/秒未満をカットオフとすると 17 例中 3 例 (18 %) が低身体機能群に該当した。骨格筋量 (低下の有無の 2 群)、筋力 (低下の有無の 2 群) の関連性を  $\chi^2$  検定で検討したが、両者に関連性は認められなかった ( $p = 0.49$ ) (表 10)。

骨格筋量低下の有無と各因子との関連を表 11 に示す。

低骨格筋量群では、非低下群と比べて、年齢、体幹脂肪量、大腿骨頸部骨密度に差はなく、BMI のみ有意差が認められた (低骨格筋量群 :  $19.9 \pm 1.6$  kg/m<sup>2</sup>, 非低下群 :  $24.2 \pm 4.9$  kg/m<sup>2</sup>  $p = 0.034$ )。年齢調整後では、BMI における 1 kg/m<sup>2</sup> の上昇が、低骨格筋量となるリスクの 45 % 低下 (オッズ比 : 0.55, 95% 信頼区間 : 0.25 - 0.89,  $p = 0.0069$ ) に相当した。身体計測値では低骨格筋量群のものは上腕周囲長、大腿周囲長、下腿周囲長が低値であったが、下腿周囲長のみ有意差が認められた (低骨格筋量群 :  $29.5 \pm 1.7$  cm, 非低下群 :  $32.2 \pm 2.3$  cm,  $p = 0.011$ )。下腿周囲長における 1 cm の上昇が、低骨格筋量となるリスクの 52 % 低下 (オッズ比 : 0.48, 95% 信頼区間 : 0.19 - 0.86,  $p = 0.0095$ ) に相当した。両群間での血液バイオマーカー、MetS リスク数、身体機能検査、高齢者総合機能評価に関する指標には差がなかった。

表 10. 骨格筋量 2 群と筋力 2 群の関連

		筋力2群		計
		低筋力群	非低下群	
骨格筋量2群	低骨格筋群	5	2	7
	非低下群	9	7	16
	計	14	9	23

$\chi^2$ 検定 p=0.49

数値は n 数。骨格筋量（低下の有無の 2 群）、筋力（低下の有無の 2 群）の両者に有意な関連性は認められなかった。

表 11. 骨格筋量低下の有無と各因子

	低骨格筋量群	非低下群	年齢調整後 p 値
n	7	16	
年齢 (y)	77.0±3.6	76.6±8.4	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.9±1.6†	24.2±4.9	0.0069
体幹脂肪量 (kg)	7.40±2.66	7.98±5.44	NS
大腿骨頸部骨密度 (g/cm <sup>2</sup> )	0.726±0.130	0.717±0.168	NS
上腕周囲長(cm)	22.6±2.4	25.4±4.4	NS
上腕筋面積(cm <sup>2</sup> )	32.3±5.9	39.0±11.6	NS
	(n=6)	(n=14)	
大腿周囲長(cm)	37.5±4.2	41.5±5.7	NS
下腿周囲長(cm)	29.5±1.7†	32.2±2.3	0.0095
Alb (g/dL)	3.79±0.41	3.82±0.39	NS
Cr (mg/dL)	0.63±0.09	0.68±0.09	NS
DHEA-S (μg/dL)	64.6±27.4	64.2±37.4	NS
	(n=7)	(n=15)	
総テストステロン	0.24±0.12	0.21±0.11	NS
(ng/mL)	(n=6)	(n=13)	

表 11. (続き)

	低骨格筋量群	非低下群	年齢調整後 p 値
n	7	16	
FGF-23 (pg/mL)	37.3±0.6	41.9±27.6	NS
	(n=3)	(n=9)	
25-OH ビタミン D	19.8±3.2	20.4±7.7	NS
(ng/mL)	(n=4)	(n=12)	
MetS リスク数 (個)	1.20±0.84	1.57±1.02	NS
(ウエスト周囲長除く)	(n=5)	(n=14)	
MetS リスク数 (個)	1.20±0.84	2.14±1.29	NS
(ウエスト周囲長含む)	(n=5)	(n=14)	
握力平均 (kg)	15.9±3.4	16.4±5.0	NS
4m歩行 (秒)	3.56±0.45	3.86±1.11	NS
	(n=4)	(n=10)	
Up & Go (秒)	10.6±2.7	13.0±5.2	NS
Barthel index (/100 点)	95.8±10.2	98.6±5.3	NS
	(n=6)	(n=14)	

表 11. (続き)

	低骨格筋量群	非低下群	年齢調整後 p 値
n	7	16	
Lawton IADL (/8 点)	7.3±1.0 (n=6)	6.8±1.2 (n=13)	NS
GDS (/15 点)	3.3±3.0 (n=7)	4.5±3.0 (n=15)	NS
MMSE (/30 点)	22.7±4.2 (n=7)	22.9±4.3 (n=15)	NS
HDS-R (/30 点)	23.6±5.3 (n=7)	21.0±4.4 (n=7)	NS

DHEA-S: デヒドロエピアンドロステロンサルフェート, FGF: Fibroblast Growth factor, Up&Go: timed get up-and-go test, IADL: instrumental ADL, GDS: Geriatric Depression Scale, MMSE: Mini-Mental State Examination, HDS-R: 長谷川式簡易知能評価スケール, 上腕筋面積:  $\text{上腕周囲} - \pi \times \text{上腕三頭筋皮下脂肪厚}^2 / 4\pi$  より算出, 数値±標準偏差値, † p < 0.05, \* p < 0.01, \*\* p < 0.001, 低骨格筋量群欄内(v.s. 非低下群), 欠損値がある場合には下段に記載, 年齢調整 p 値(骨格筋量低下を予測するロジスティック回帰で年齢調整後の結果, 数値は p 値, NS: 有意差なし)

骨格筋量低下の有無と関連があったものは、BMI 低値と下腿周囲長低値のみで、血液バイオマーカー、MetS リスク因子、身体機能検査、高齢者総合機能評価の指標には関連がなかった。



次に握力による筋力低下の有無と各因子との関連を表 12 に示す。筋力低下群では、非低下群と比べて、年齢が高く、BMI、四肢骨格筋量、大腿骨頸部骨密度、四肢の身体計測値が低かったが、これらに有意差はなかった。血液バイオマーカーでは、筋力低下群は血清 Alb (筋力低下群:  $3.65 \pm 0.31$  g/dL, 非低下群:  $4.01 \pm 0.37$  g/dL,  $p = 0.012$ ) および総テストステロン (筋力低下群:  $0.18 \pm 0.10$  ng/mL, 非低下群:  $0.35 \pm 0.20$  ng/mL,  $p = 0.016$ ) が有意に低値であり、FGF-23 (筋力低下群:  $51.1 \pm 23.0$  pg/mL, 非低下群:  $27.2 \pm 9.8$  pg/mL,  $p = 0.035$ ) が有意に高値であった。それぞれの年齢調整後では、Alb 0.1 g/dL の上昇で筋力低下群となるリスクが 35 % 低下 (オッズ比: 0.65, 95% 信頼区間: 0.39 - 0.90,  $p = 0.0063$ )、総テストステロン 0.01 g/dL の上昇でリスクが 10 % 低下 (オッズ比: 0.90, 95% 信頼区間: 0.78 - 0.98,  $p = 0.013$ )、FGF-23 1 pg/dL の上昇でリスクが 54 % 上昇 (オッズ比: 1.54, 95% 信頼区間: 1.10 - 3.63,  $p = 0.0009$ ) することが分かった。身体機能検査では、筋力低下群では下肢筋力が低く、4 m 歩行速度、椅子立ち上がり時間、timed get up-and-go test が遅かったが、timed get up-and-go test (筋力低下群:  $14.4 \pm 2.7$  秒, 非低下群:  $10.2 \pm 1.8$  秒,  $p = 0.028$ ) のみ有意差が認められ、1 秒の上昇が、筋力低下群となるリスクの 50 % 上昇 (オッズ比: 1.50, 95% 信頼区間: 1.08 - 2.47,  $p = 0.0085$ ) に相当した。両群間での高齢者総合機能評価の指標には差がなかった。

表 12. 筋力低下の有無と各因子

	筋力低下群	非低下群	年齢調整後 p 値
n	16	10	
年齢 (y)	78.5±6.9	74.4±6.2	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9±5.0	23.8±4.1	NS
体幹脂肪量 (kg)	7.78±5.18	7.85±4.17	NS
	(n=14)	(n=9)	
ASM (kg)	13.9±3.5	14.4±2.5	NS
	(n=14)	(n=9)	
SMI (kg/m <sup>2</sup> )	6.57±1.76	6.19±1.03	NS
	(n=14)	(n=9)	
大腿骨頸部骨密度 (g/cm <sup>2</sup> )	0.703±0.153	0.750±0.143	NS
上腕周囲長 (cm)	23.9±3.1	25.8±4.9	NS
上腕筋面積 (cm <sup>2</sup> )	34.0±7.4	38.0±13.4	NS
	(n=13)	(n=10)	
大腿周囲長 (cm)	39.3±5.1	42.4±5.3	NS
下腿周囲長 (cm)	30.9±2.4	33.2±3.4	NS

表 12. (続き)

	低筋力群	非低下群	年齢調整後 p 値
n	16	10	
Alb (g/dL)	3.65±0.31†	4.01±0.37	0.0063
Cr (mg/dL)	0.65±0.11	0.68±0.06	NS
DHEA-S (μg/dL)	58.6±36.4	68.8±27.5	NS
	(n=16)	(n=9)	
総テストステロン	0.18±0.10†	0.35±0.20	0.013
(ng/mL)	(n=15)	(n=7)	
E2 (pg/mL)	14.9±3.5	15.8±9.1	NS
	(n=9)	(n=4)	
FGF-23 (pg/mL)	51.1±23.0†	27.2±9.8	0.0009
	(n=8)	(n=6)	
1,25-(OH) <sub>2</sub> ビタミン D	41.6±16.2	58.5±12.6	NS
(pg/mL)	(n=9)	(n=4)	
25-OH ビタミン D	22.5±6.1	18.3±6.9	NS
(ng/mL)	(n=10)	(n=8)	

表 12. (続き)

	低筋力群	非低下群	年齢調整後 p 値
n	16	10	
MetS リスク数(個)	1.57±1.02	1.50±0.93	NS
(ウエスト周囲長除く)	(n=14)	(n=8)	
MetS リスク数(個)	2.00±1.36	2.00±1.07	NS
(ウエスト周囲長含む)	(n=14)	(n=8)	
下肢筋力平均 (kg)	10.4±5.9	14.2±3.4	NS
	(n=8)	(n=4)	
4m歩行 (秒)	4.14±1.25	3.58±0.39	NS
	(n=11)	(n=6)	
Up & Go (秒)	14.4±2.7†	10.2±1.8	0.0085
椅子立ち上がり (秒)	12.5±3.4	9.5±2.7	NS
	(n=9)	(n=4)	
Barthel index (/100 点)	97.7±6.2	96.3±8.8	NS
	(n=15)	(n=8)	
Lawton IADL (/8 点)	7.1±1.1	7.1±1.2	NS
	(n=14)	(n=8)	

表 12. (続き)

	低筋力群	非低下群	年齢調整後 p 値
n	16	10	
GDS (/15 点)	3.8±3.2 (n=15)	4.2±2.4 (n=10)	NS
MMSE (/30 点)	23.3±3.7 (n=15)	22.8±5.1 (n=10)	NS
HDS-R (/30 点)	21.4±5.6 (n=15)	21.7±5.0 (n=10)	NS

ASM: 四肢骨格筋量, SMI: ASM /身長<sup>2</sup>, DHEA-S: デヒドロエピアンドロステロンサルフェート, E2: エストラジオール, FGF: Fibroblast Growth factor, Up&Go: timed get up-and-go test, IADL: instrumental ADL, GDS: Geriatric Depression Scale, MMSE: Mini-Mental State Examination, HDS-R: 長谷川式簡易知能評価スケール, 上腕筋面積: 上腕周囲 -  $\pi \times$  上腕三頭筋皮下脂肪厚<sup>2</sup> /  $4\pi$  より算出, 数値±標準偏差値, † p < 0.05, \* p < 0.01, \*\* p < 0.001, 低筋力群欄内(v.s. 非低下群), 欠損値がある場合には下段に記載, 年齢調整 p 値(筋力低下を予測するロジスティック回帰で年齢調整後の結果, 数値は p 値, NS: 有意差なし)

筋力低下の有無と関連があったものは、Alb と総テストステロン, FGF-23, Up&Go で、身体計測値、MetS, 高齢者総合機能評価には関連がなかった。

## 転倒イベントと身体組成

転倒調査を行った 51 例のうち、2006 年からの 2 年間で 10 例が転倒イベントを発症した。表 13 に結果を示す。転倒イベントを起こしたものはしなかったものと比較して、年齢がより高かったが有意差はなかった ( $p = 0.052$ )。身体組成との関連では、ASM、体幹脂肪量とは関連がなく、大腿骨頸部の骨密度が有意に低値であった ( $p = 0.044$ ) が、年齢調整を行うと、この関連性は消失した ( $p = 0.081$ )。転倒イベントと、加齢関連性ホルモン、MetS リスク数に関してでは両群間に有意差はなかった。

表 13. 転倒イベントと各因子

	転倒あり	転倒なし	年齢調整後 p 値
n	10	41	
年齢 (y)	77.9±5.6	74.0±5.5	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.6±3.1	22.5±3.2	NS
ASM (kg)	12.6±1.1	13.1±1.8	NS
SMI (kg/m <sup>2</sup> )	5.62±0.63	5.72±0.68	NS
上肢 ASM (kg)	2.99±0.24	3.01±0.35	NS
下肢 ASM (kg)	9.62±0.97	10.12±1.55	NS
VFA (cm <sup>2</sup> )	78.6±39.5	91.6±46.6	NS
SFA (cm <sup>2</sup> )	165.8±83.9	181.9±77.4	NS
大腿骨頸部骨密度 (g/cm <sup>2</sup> )	0.605±0.057† (n=8)	0.680±0.098 (n=36)	NS
Alb (g/dL)	4.10±0.18	4.16±0.23	NS
Hb (g/dL)	13.0±1.35	13.1±0.82	NS
Cr (mg/dL)	0.75±0.19	0.67±0.09	NS
空腹時血糖 (mg/dL)	95.6±6.9	95.6±9.9	NS
HbA1c (%)	5.6±0.5	5.4±0.3	NS

表 13. (続き)

	転倒あり	転倒なし	年齢調整後 p 値
n	10	41	
DHEA-S (μg/dL)	582.8±329.5 (n=8)	665.3±300.4 (n=37)	NS
コルチゾール (μg/dL)	11.6±5.7 (n=8)	12.8±5.3 (n=37)	NS
総テストステロン (ng/mL)	0.203±0.142 (n=8)	0.210±0.107 (n=36)	NS
E2 (pg/mL)	13.4±3.2 (n=8)	12.1±3.4 (n=37)	NS
MetS リスク数(個)	1.90±1.37	2.15±0.99	NS

(ウエスト周囲長含む)

ASM: 四肢骨格筋量, SMI: ASM /身長<sup>2</sup>, VFA: visceral fat area, SFA: subcutaneous fat area, Hb: ヘモグロビン, DHEA-S: デヒドロエピアンドロステロンサルフェート, E2: エストラジオール, 数値±標準偏差値, † p < 0.05, \* p < 0.01, \*\* p < 0.001, 転倒あり群欄内(v.s. 非低下群), 欠損値がある場合には下段に記載, 年齢調整 p 値(転倒ありを予測するロジスティック回帰で年齢調整後の結果, 数値は p 値, NS: 有意差なし)

転倒は年齢が高かったが有意差はなかった。身体組成では転倒群で大腿骨頸部の骨密度が有意に低値であったが、年齢調整を行うと、この関連性は消失した。その他、加齢関連ホルモン、MetS は転倒との関連がなかった。



## 研究-2 結果のまとめ

- ・ 骨格筋の2群と筋力の2群間には関連がなかった。

### 骨格筋低下群

- ・ 各身体計測値が低下し、特に **BMI** と下腿周囲長で明らかであった。
- ・ 血液バイオマーカー、身体機能、高齢者総合的機能評価とは関連がなかった。

### 筋力低下群

- ・ 血液バイオマーカーは **Alb**・総テストステロンが低値、**FGF-23** が高値であった。
- ・ 各身体機能検査値が低下し、特に **timed get up-and-go test** で明らかであった。
- ・ 身体計測値、高齢者総合的機能評価とは関連がなかった。

### 転倒イベント発生群

- ・ 大腿骨骨密度が有意に低かったが、年齢調整後に消失した。
- ・ 骨格筋量、血液バイオマーカーとは関連がなかった。

### 研究-3 高齢女性の身体組成と MetS に関する検討

DXA 法による ASM の算出が可能であった高齢女性 100 例の臨床的特徴を表 14、表 15 に示す。研究-1 と比較すると、平均年齢は  $75.3 \pm 6.4$  歳、平均 BMI は  $22.2 \pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup>、平均 VFA は  $90.6 \pm 46.0$  cm<sup>2</sup> であり、年齢と体型はほぼ同じ集団であった。

MetS のリスク因子別の検討でも、血圧高値が 78 例 (78%)、低 HDL コレステロール血症が 22 例 (22%)、血糖高値は糖尿病治療者を除外したが 28 例 (28%) (研究-1 : 27%) と変わりなく、ウエスト周囲長以外の MetS の平均リスク数も  $1.36 \pm 0.88$  個と変わりなかった。高中性脂肪血症が 7 例 (7%) (研究-1 : 11%)、MetS の有病率が 27 例 (27%) (研究-1 : 31%) とやや減少していた。

表 14. 高齢女性 100 例の臨床的特徴 ①

項目	平均±標準偏差値	範囲
年齢 (y)	75.3 ± 6.4	[65-91]
身長 (cm)	150.5 ± 6.2	[134.7-164.4]
体重 (kg)	50.2 ± 8.2	[30.5-74.3]
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.2 ± 3.2	[15.9-30.5]
ウエスト周囲長 (cm)	82.8 ± 10.9	[54.0-107.0]
VFA (cm <sup>2</sup> )	89.7 ± 45.2	[17.5-227.1]
SFA (cm <sup>2</sup> )	171.9 ± 75.4	[27.1-353.9]
ASM (kg)	12.9 ± 1.8	[9.2-20.5]
SMI (kg/m <sup>2</sup> )	5.70 ± 0.64	[4.41-8.20]
空腹時血糖 (mg/dL)	96.2 ± 10.9	[77-139]
HbA1c (%)	5.5 ± 0.4	[4.6-6.9]
空腹時インスリン (μIU/mL)	7.03 ± 3.45	[0.2-18.5]
HOMA-IR	1.70 ± 0.93	[0.05-4.66]

VFA: 内臓脂肪面積, SFA: 皮下脂肪面積, ASM: 四肢骨格筋量, SMI: ASM /身長<sup>2</sup>, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance

表 15. 高齢女性 100 例の臨床的特徴 ②

項目	n (%)
メタボリックシンドローム (MetS) とリスク因子	
MetS, n (%)	27 (27.0)
MetS リスク数	1.36 ± 0.88
血圧高値, n (%)	78 (78)
高中性脂肪血症, n (%)	7 (7)
低 HDL コレステロール血症, n (%)	22 (22)
血糖高値, n (%)	28 (28)
喫煙歴	
喫煙中, n (%)	4 (4)
禁煙中, n (%)	3 (3)
喫煙なし, n (%)	93 (93)
飲酒歴	
非常用飲酒者, n (%)	92 (92)
常用飲酒者, n (%)	8 (8)
多量飲酒者, n (%)	0 (0)

表 15. (続き)

項目	n (%)
心血管疾患の既往	
脳梗塞, n (%)	4 (4)
虚血性心疾患, n (%)	3 (3)
内服治療	
降圧薬, n (%)	45 (45)
フィブレート系薬剤, n (%)	1 (1)
スタチン系薬剤, n (%)	26 (26)

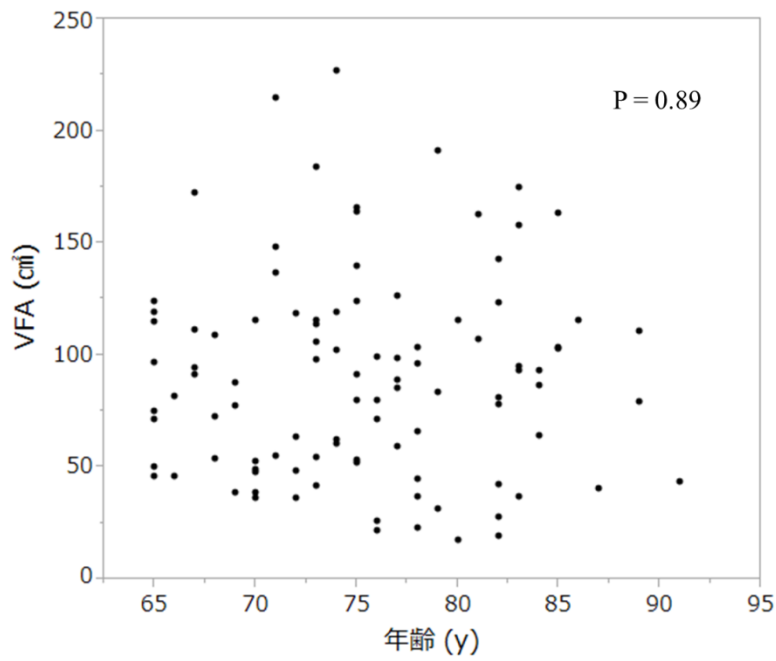
MetS リスク数はウエスト周囲長を除いた MetS の各リスク数の合計 (0 - 4 個) で、平均±標準偏差値で表記。各リスクの人数は内服治療者を含む。

### 年齢と身体組成

年齢と身体組成との単相関では、年齢は BMI や VFA (図 17A) とは有意な関連が認められなかったが、体重 (図 17B)、SFA (図 17C)、ASM (図 17D) との間に有意な負の相関が認められた(それぞれ  $r = -0.397, -0.21, -0.49, p < 0.0001, p = 0.036, p < 0.0001$ )。年齢と VFA との関連では体重を調整後に有意な正の相関が認められた (標準化  $\beta = 0.538, p < 0.0001$ )。

図 17. 年齢と身体組成との関連

A. VFA



B. 体重

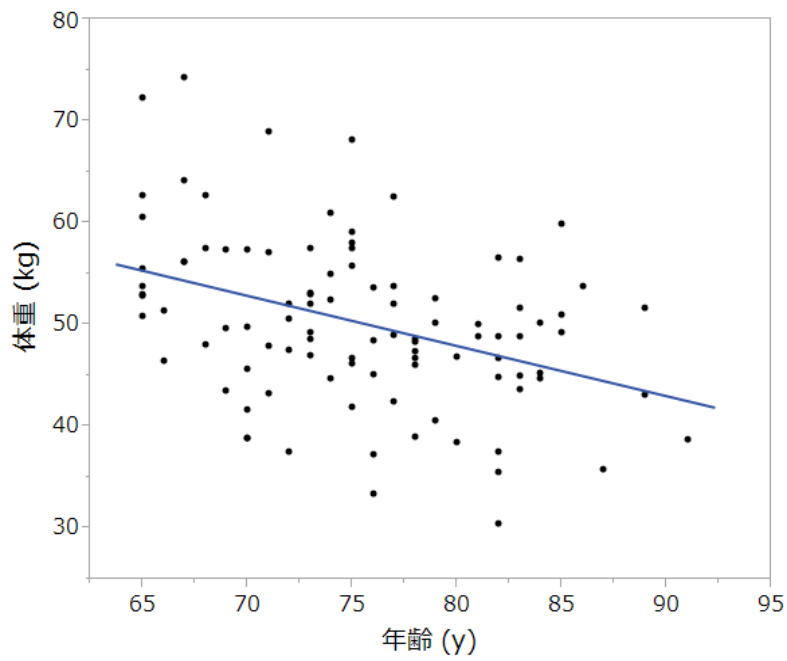
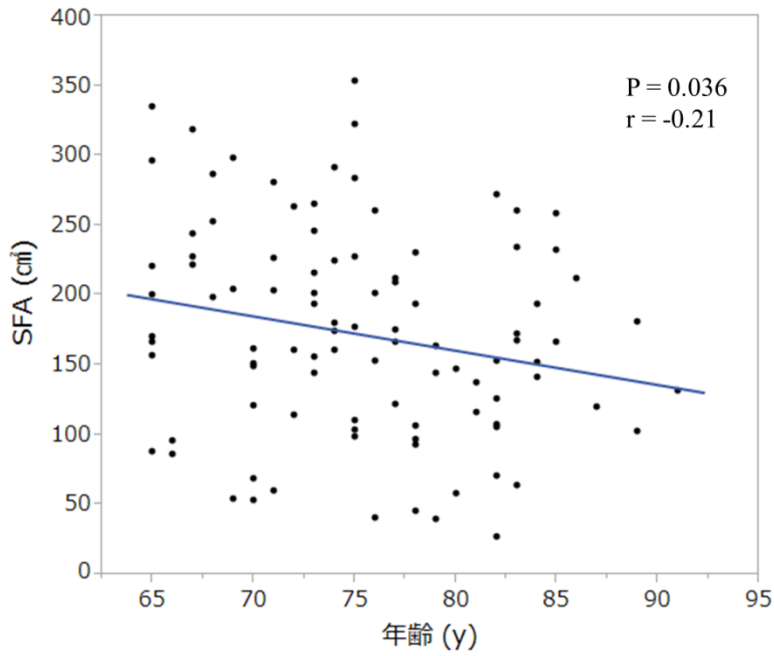
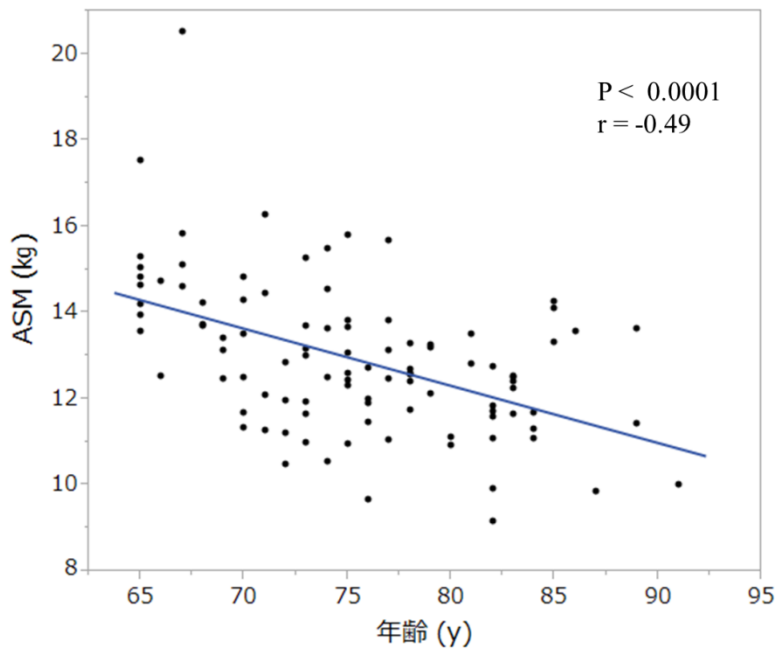


図 17. (続き)

C. SFA



D. ASM

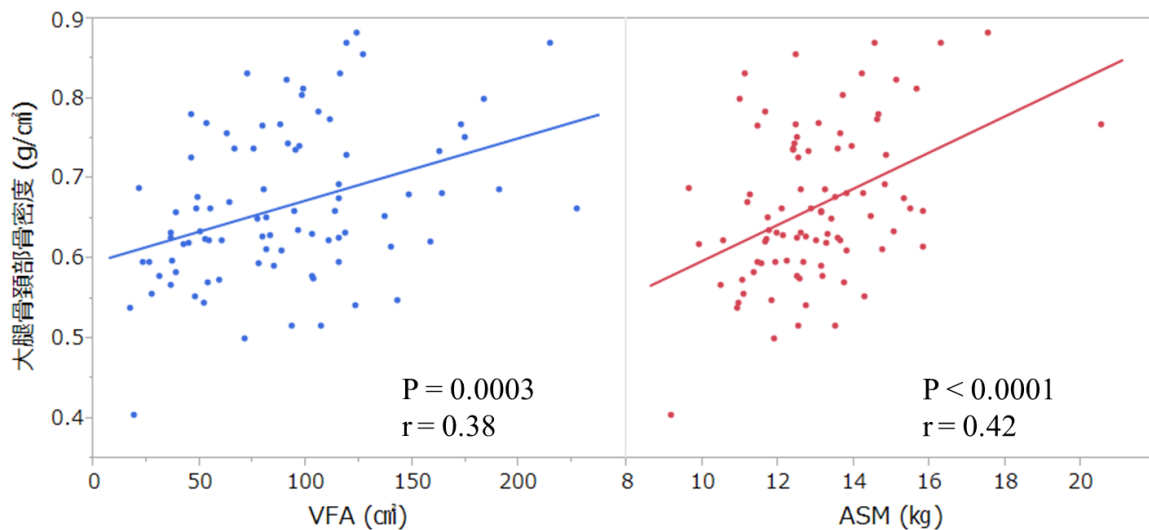


年齢は体重、SFA、ASM との間に有意な負の相関が認められた。

## 身体組成間の関係

大腿骨頸部の骨密度は VFA および ASM との間に有意な正の相関が認められた（それぞれ  $p = 0.0003$ ,  $p < 0.0001$ ）（図 18）。この関連は VFA と ASM を調整した重回帰分析においても、それぞれが独立して骨密度との正の相関が認められた（VFA: 標準化  $\beta = 0.246$   $p = 0.023$ , ASM: 標準化  $\beta = 0.311$   $p = 0.0042$ ）。

図 18. VFA、ASM と大腿骨頸部骨密度



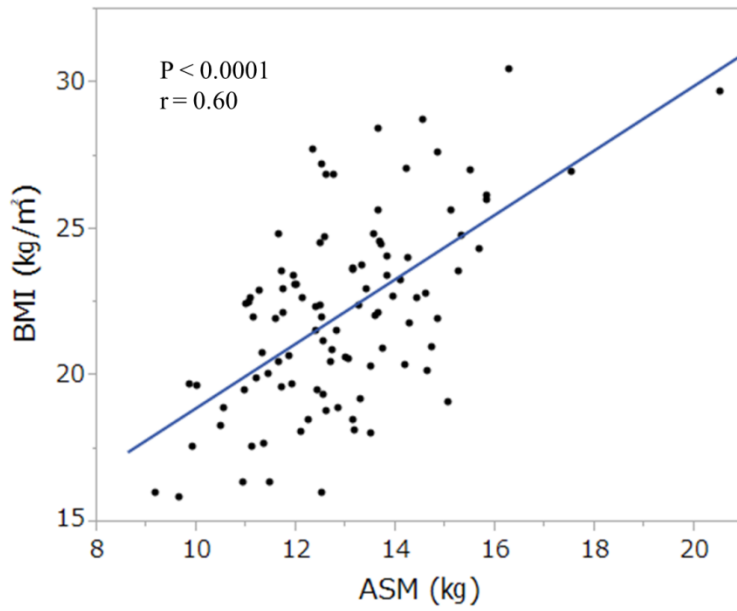
VFA、ASM は共に大腿骨頸部の骨密度との間に有意な正の相関が認められた。

BMI と ASM との間には有意な正の相関があり ( $r = 0.60$ ,  $p < 0.0001$ ) (図 19A)、BMI と VFA もまた正の相関があり ( $r = 0.72$ ,  $p < 0.0001$ )、ASM と VFA もまた有意な正の相関が認められた ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.0001$ ) (図 19B)。つまり、骨格筋量の多いものほど肥満が多く、さらには内臓脂肪も多いという関係があり、ASM 値は VFA 値に大きく影響を受けることが分かった。

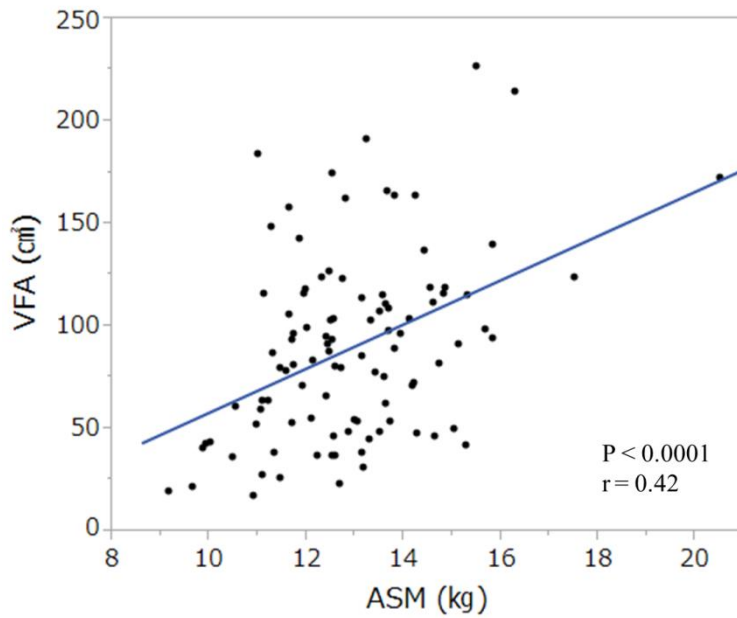


図 19. ASM と BMI、VFA

A. BMI



B. VFA



単相関において、ASM は BMI や VFA と正の相関が認められた。

## 身体組成と MetS リスク数

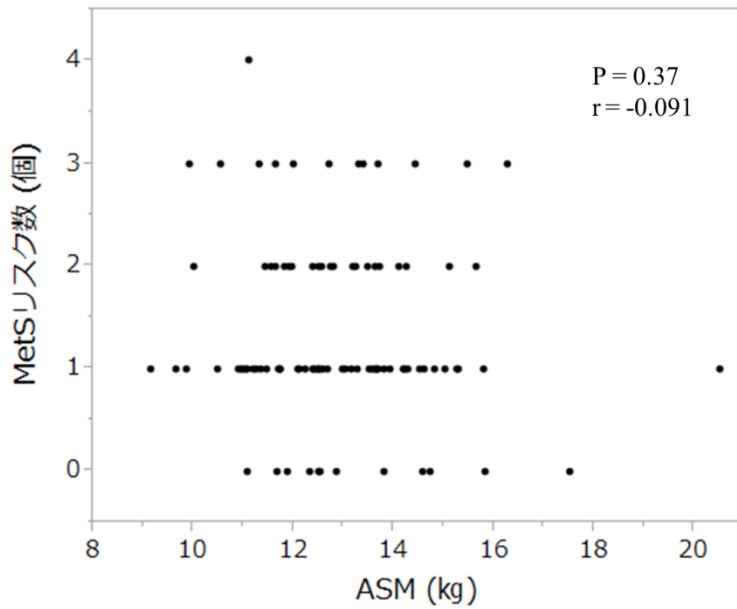
リスク数は年齢との間に有意な正の相関が認められた ( $r = 0.27, p = 0.0075$ )。身体組成との関連では、BMI、SFA、ASM (図 20A) とは関連がなく、VFA のみと有意な正の相関が認められた ( $r = 0.28, p = 0.0053$ ) (図 20B)。リスク数と VFA、SFA との重回帰分析では、VFA が SFA とは独立して有意にリスク数と正の相関が認められることが示された (VFA: 標準化  $\beta = 0.334$   $p = 0.0095$ , SFA: 標準化  $\beta = -0.089$   $p = 0.48$ )。

次に多変量解析のため、MetS リスク数を目的変数とした重回帰分析を行った。表 16 に示すように単相関では、ASM は関連がなく ( $p = 0.36$ )、VFA のみがリスク数と有意な正の相関が認められたが ( $p = 0.0053$ )、それぞれ、VFA と ASM を調整した Model 1 では ASM が MetS リスク数と有意な負の相関が出現し ( $p = 0.019$ )、さらに VFA はリスク数の標準化  $\beta$  値が 0.277 から 0.381 へと上昇し、正の相関がより強くなった ( $p = 0.0004$ )。さらに年齢を調整した Model 2 でも ASM との負の相関、VFA との正の相関は変わらず認められた (それぞれ  $p = 0.040, p = 0.0006$ )。さらに、リスク重複を示す MetS リスク数が 2 つ以上のものを検出するための ROC 解析においても、VFA 単独では AUC (area under the curve) が 0.676 であったのに対し、VFA と ASM による AUC は 0.721 と改善を認めた。これらの多変量解析における結果は、MetS リスク数のうち血圧高値を除く血糖高値と高中性脂肪血症、低 HDL-コレステロール血症によるリスク数を用いても同様であった。単相関では、ASM は関連がなく ( $p = 0.59$ )、VFA のみがリスク数と有意な正の相関が認められ ( $r = 0.306$   $p = 0.0019$ )、それぞれ

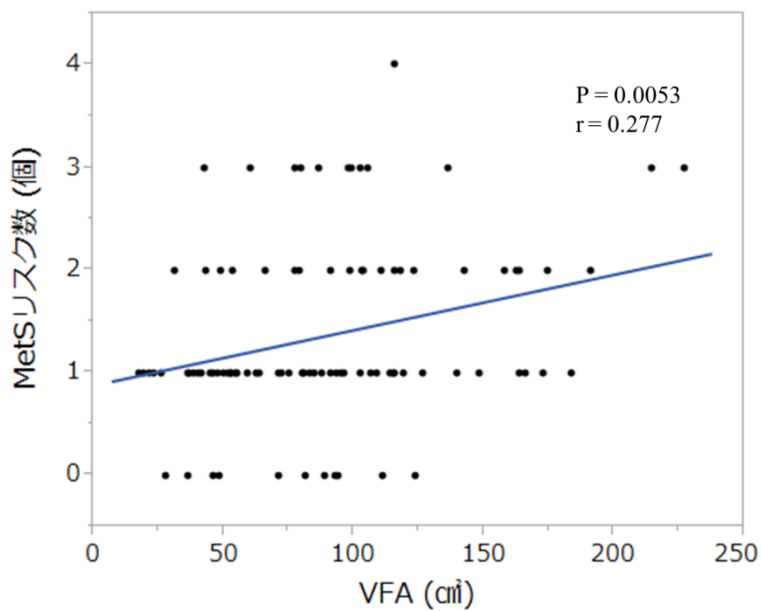
VFA と ASM を調整すると、ASM がリスク数と有意な負の相関が出現し（標準化  $\beta = -0.221$   $p = 0.036$ ）、VFA は標準化  $\beta$  値が上昇し、正の相関がより強くなった（標準化  $\beta = 0.398$   $p = 0.0002$ ）。さらに年齢を調整した解析でも ASM との負の相関、VFA との正の相関は変わらず認められた（それぞれ  $p = 0.041$ ,  $p = 0.0002$ ）。

図 20. ASM、VFA と MetS リスク数

A. ASM



B. VFA



単相関において、ASM は MetS リスク数とは関連せず、VFA のみ正の相関が認められた。

表 16. MetS リスク数と ASM、VFA との関連

目的変数 MetS リスク数	単相関	多変量	
		Model 1	Model 2
R <sup>2</sup>	-	0.128	0.129
ASM	- 0.091	- 0.250†	-0.240†
VFA	0.277*	0.381**	0.378**

† p < 0.05, \* p < 0.01, \*\* p < 0.001, 数値: 標準化 β, Model 1: ASM, VFA による調整, Model 2: 年齢, ASM, VFA による調整

単相関では ASM は MetS リスク数との間に関連がなかったが、VFA を調整すると有意な負の相関が出現し、VFA においても ASM の調整後、MetS リスク数に対する標準化 β 値が上昇した。これらの関連は年齢調整後も有意なままであった。

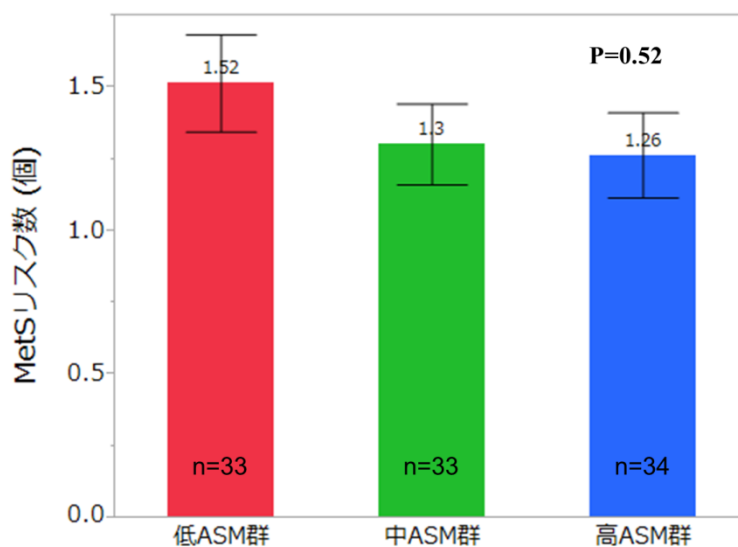
## ASM3 分位での検討

これまでの検討で、ASM は VFA と正の相関があり、ASM 単独では MetS リスク数との関連を示すことは出来なかったが、VFA を調整することで、MetS との間に有意な負の相関があることを示した。そこで、ASM と MetS リスク数との関連にどのような特徴があるのかについて、対象を低 ASM 群、中 ASM 群、高 ASM 群の 3 分位に分け (それぞれ 33 例, 33 例, 34 例, ASM の範囲は 9.168 - 12.09 kg, 12.12 - 13.51 kg, 13.57 - 20.51 kg)、各群と MetS リスク数との関連性をみた。ASM3 群と MetS リスク数との間には予想通り、関連性は認められなかった ( $p = 0.52$ ) (図 21)。ASM3 群における平均 VFA 値はそれぞれ 75.6、84.0、108.8  $\text{cm}^2$  であり、ASM 値が増加すると VFA が有意に上昇していること ( $p = 0.0085$ ) が示され、前述した単回帰分析の結果がここでも確認できた。このことから、ASM は高くなるほど VFA が上昇するにも関わらず、VFA と MetS リスク数との関連性が認められず、有意ではないものの低 ASM 群で最も MetS リスクが高いということが分かった。

そこで、次に各 ASM3 群内において、VFA 75  $\text{cm}^2$  以上を内臓脂肪型肥満として、MetS リスクとの関連性を検討してみると、低 ASM 群においてのみ内臓肥満群が非肥満群と比較して有意に MetS リスク数が多く ( $p = 0.037$ ) (図 22A)、さらに低 ASM 群内の内臓肥満群の平均 MetS リスク数が 1.93 個と各群内で最も高い結果であった。これら全ての内臓肥満の有無 2 群間には有意な年齢の差は認められなかった (それぞれ  $p = 0.51$ ,  $p = 0.068$ ,  $p = 0.34$ )。また同様の検討を VFA 100  $\text{cm}^2$  以上でも行ったところ、

同様の結果が得られ ( $p = 0.039$ ) (図 22B)、低 ASM 群の内臓肥満群の平均 MetS リスク数が 2.13 と各群内で最も高い結果であった。内臓肥満の有無による 2 群間での年齢差は中 ASM 群、高 ASM 群に有意差が認められた (中 ASM 群 非肥満群 : 75.1 歳、内臓肥満群 79.5 歳、 $p = 0.040$ 、高 ASM 群 非肥満群 : 69.1 歳、内臓肥満群 73.7 歳  $p = 0.042$ ) が、低 ASM 群には年齢の有意差は認められなかった ( $p = 0.20$ )。以上のことから、骨格筋量が低く、かつ内臓脂肪が多いもの、つまり sarcopenic obesity と考えられるものが、最も MetS リスク数が多いことが分かった。

図 21. ASM3 群と MetS リスク数

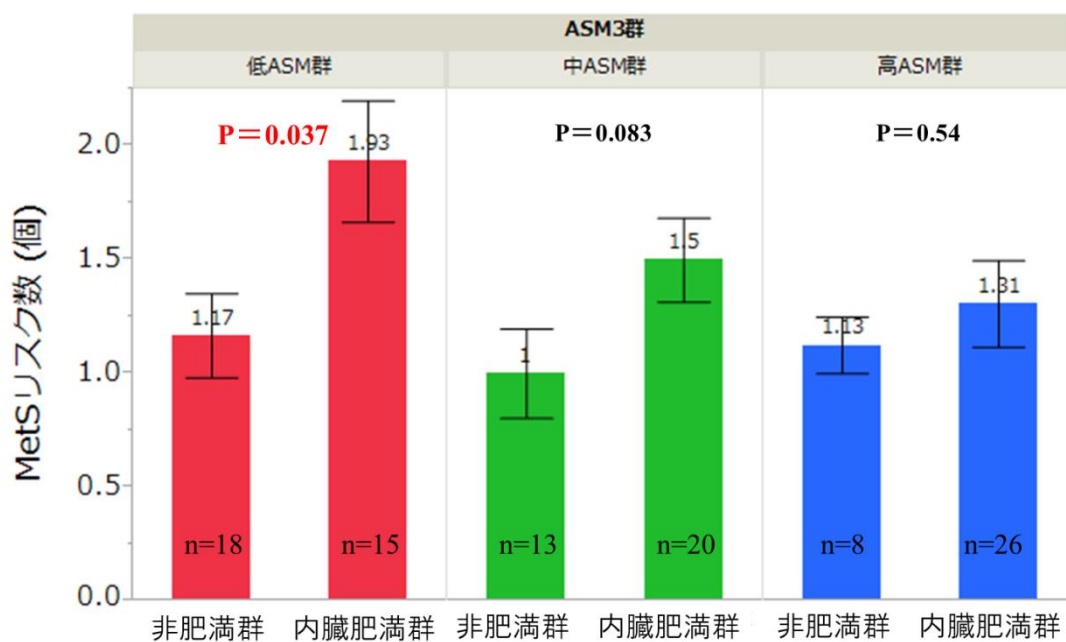


ASM 範囲 低 ASM 群: 9.168 - 12.09 kg, 中 ASM 群: 12.12 - 13.51 kg, 高 ASM 群: 13.57 - 20.51 kg, error bar: SE 値

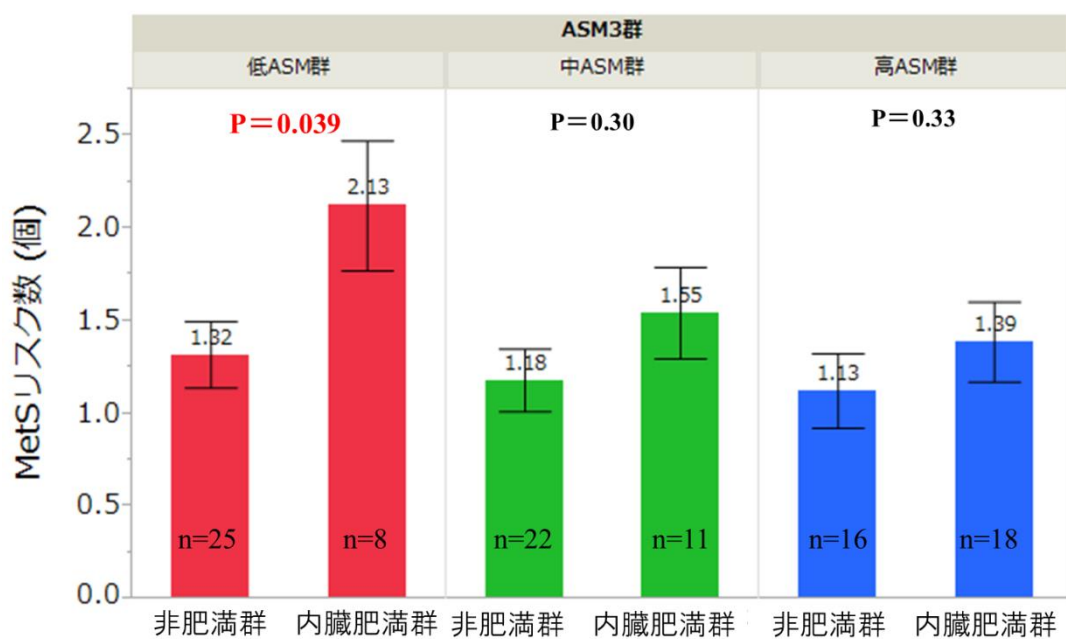
ASM3 群間と MetS リスク数との間に関連はなかった。

図 22. ASM3 分位内での内臓脂肪型肥満の有無

A. VFA : カットオフ値 75 cm<sup>2</sup>



B. VFA : カットオフ値 100 cm<sup>2</sup>



error bar: SE 値

カットオフに関係なく、低 ASM 群の内臓肥満群で最も MetS リスク数が高く、低 ASM 群でのみ内臓肥満の有無に有意差が認められた。



## 上肢、下肢骨格筋量と MetS リスク数

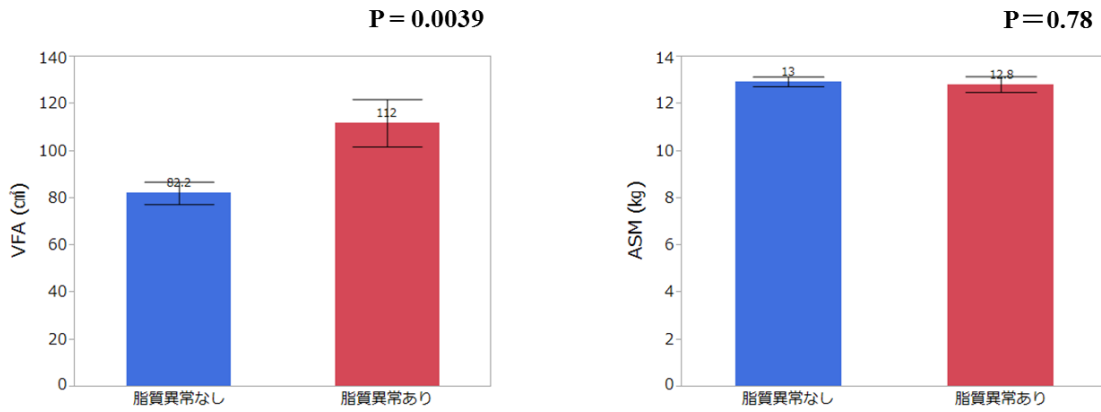
上肢 ASM および下肢 ASM には有意な強い正の相関が認められ ( $r = 0.71$ ,  $p < 0.0001$ )、回帰直線では下肢 ASM =  $1.05 + 2.98 \times$ 上肢 ASM であり、下肢は上肢よりも約 3 倍強の骨格筋があることが示された。MetS リスク数を目的変数とする重回帰分析を行うと、単相関では四肢 ASM と同様にどちらの因子も関連が認められなかった。VFA 調整後では下肢 ASM のみ有意な負の関連が認められ (標準化  $\beta = -0.253$ ,  $p = 0.018$ )、上肢 ASM とは関連がなかった ( $p = 0.093$ )。

## MetS リスクの各因子と身体組成との関連

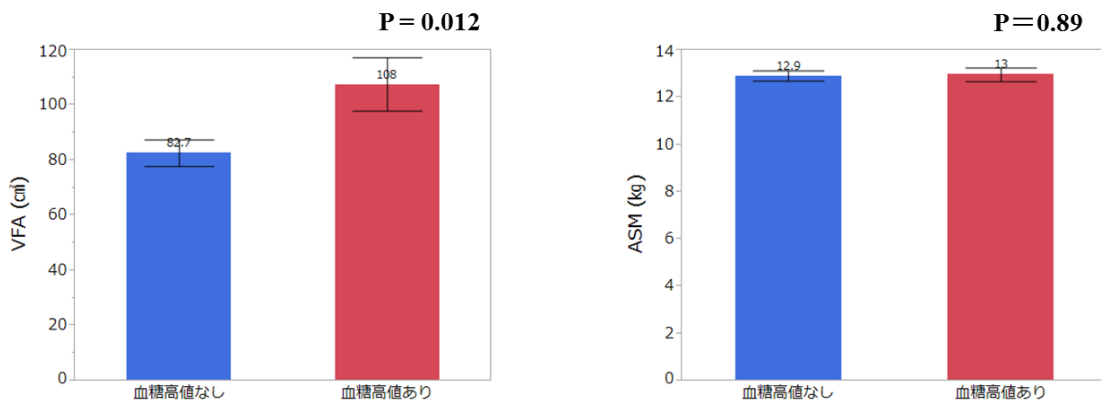
血圧高値の有無 2 群において VFA および ASM は両者ともに関連が認められなかった (それぞれ  $p = 0.083$ ,  $p = 0.36$ )。高血圧の基準である 140/90 mmHg によるカットオフ値でも同様の解析を行ったが、有意差は認められなかった (それぞれ  $p = 0.98$ ,  $p = 0.79$ )。脂質異常症の有無 2 群ではリスクありの群で有意に VFA が高いことが分かったが ( $p = 0.0039$ )、ASM は関連が認められなかった (図 23A)。血糖高値の有無 2 群ではリスクありの群で有意に VFA が高いことが分かったが ( $p = 0.012$ )、ASM とは関連が認められなかった (図 23B)。

図 23. 脂質異常症、血糖高値の有無と VFA、ASM 値

A. 脂質異常症（リスクなし 75 例 リスクあり 25 例）



B. 血糖高値（リスクなし 72 例 リスクあり 28 例）



error bar: SE 値

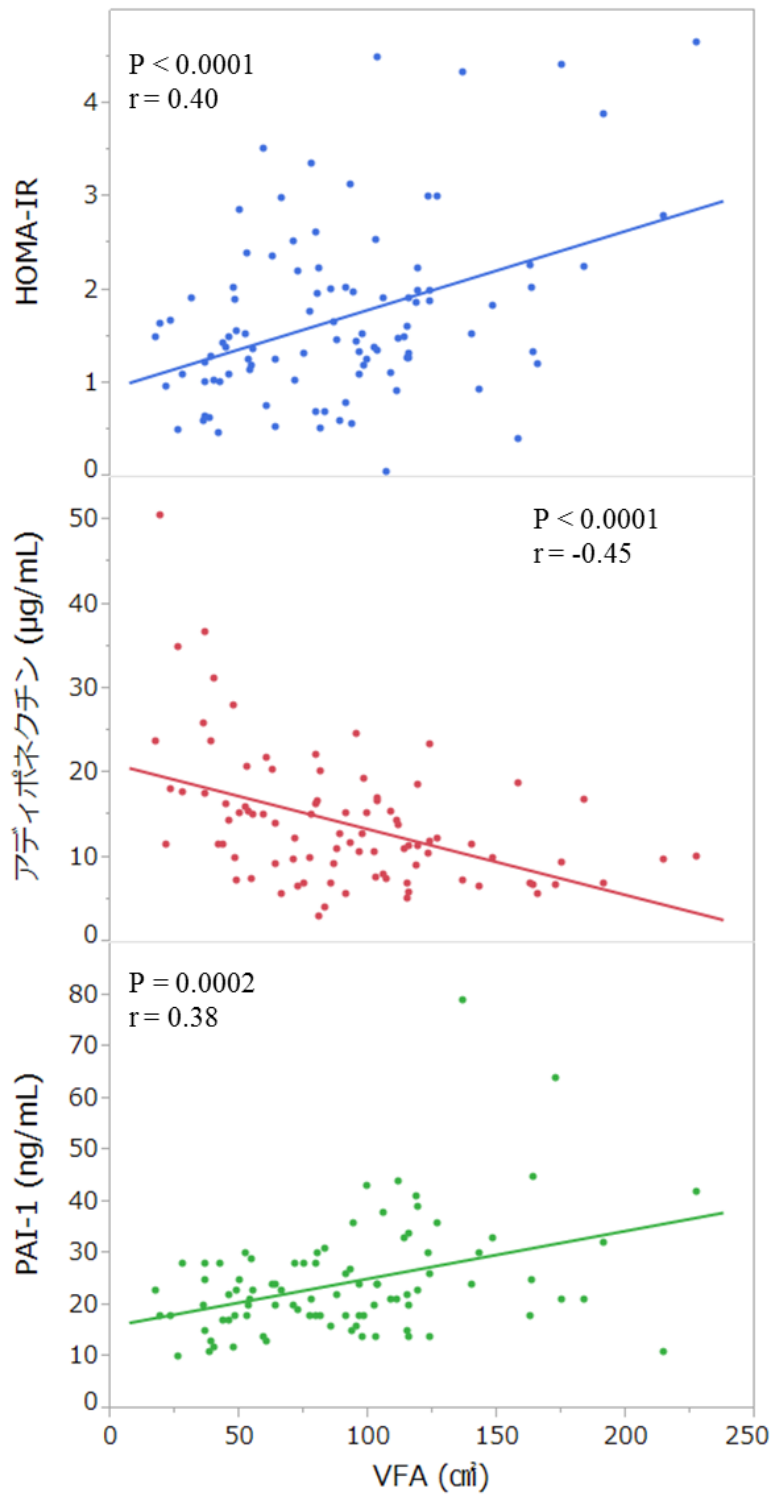
脂質異常症、血糖高値の有無で VFA 値は有意差が認められたが、ASM 値は有意差がなかった。

## 身体組成と MetS 関連血液バイオマーカー

前述したように VFA および ASM は正の相関が認められることから、各血液検査項目を目的変数として、VFA、ASM のそれぞれを独立変数とする重回帰分析を行った。

HOMA-IR と身体組成との関連では、VFA は ASM とは独立して、HOMA-IR との間に有意な正の相関が認められたが、ASM とは関連がなかった（それぞれ  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.90$ ）。さらに VFA と空腹時血糖値 ( $r = 0.23$ ,  $p = 0.021$ )、および空腹時インスリン値 ( $r = 0.39$ ,  $p < 0.0001$ ) の単相関では両者ともに有意な正の相関が認められた。アディポネクチンと身体組成との関連では、VFA は ASM とは独立して、アディポネクチンとの間に有意な負の相関が認められたが、ASM との間に関連は認められなかった（それぞれ  $p = 0.0003$ ,  $p = 0.21$ ）。さらに PAI-1 と身体組成との関連では、VFA は ASM とは独立して、PAI-1 との間に有意な正の相関が認められたが、ASM との間に関連は認められなかった（それぞれ  $p = 0.0055$ ,  $p = 0.16$ ）。VFA と HOMA-IR、アディポネクチン、PAI-1 との単相関関係を図 24 に示す。

図 24. VFA と HOMA-IR、アディポネクチン、PAI-1



VFA は HOMA-IR、PAI-1 と正、アディポネクチンと負の相関が認められた。

### 研究-3 結果のまとめ

- ・ 骨格筋量は年齢とは負の相関、BMI・VFA とは正の相関がある。
- ・ 骨格筋量と MetS リスク数との関連は単独では関連がないが、内臓脂肪量を調整することで有意な負の相関が認められた。
- ・ 内臓脂肪量と MetS リスク数との関連においても、骨格筋量を調整するとその関連性がより強くなった。
- ・ 骨格筋量 3 分位による検討では、低骨格筋群での内臓肥満群で最も MetS リスク数が高かった。

## 7. 考 察

本研究は、平均年齢 75 歳以上の高齢女性という、これまで報告が比較的少なく、対象とされにくい層に対して、腹部 CT による内臓脂肪、皮下脂肪の評価、さらに DXA 法による骨格筋量、腹部脂肪量の評価を行い、得られた身体組成から MetS および関連する因子に対しての検討を行った臨床研究である。

研究-1 では、高齢女性において、AST、ALT といった肝酵素と内臓脂肪、MetS との関連を検討し、ALT 高値は、比較的正常域であっても、腹部脂肪量と関連があり、MetS リスク重複、インスリン抵抗性に関連していることを明らかにした。

ALT はこれまで、加齢に伴う変化がほとんどないと考えられてきたが、最近、加齢とともに低下するといった報告が続いており(43-44)、本研究ではさらに高齢の集団であっても、ALT が加齢に伴い低下することを示した。この加齢変化の機序は未だ不明な点も多いが、今回の結果からは飲酒とは関連がなく、体重補正によってこの関連が消失したことから、加齢に伴う栄養摂取量の低下などにより、肝臓内の脂肪蓄積が低下している可能性が考えられる。

これまでに報告された脂肪性肝疾患に関する肝酵素と MetS との報告では、AST / ALT 比を用いたものが多く、その比は心血管疾患との関連性が高いといった報告も多い(35)。しかし、AST は肝臓以外にも心筋や骨格筋、赤血球などにも多く存在しており、肝臓にのみ存在する ALT とは性質が異なるものと考えられる。また、血中半減

期も AST では 11～15 時間、ALT では 40～50 時間と大きな開きがあることも知られており、本研究においては AST、ALT 単独を用いて検討を行った。

以前より、ALT 値が内臓脂肪と関連があることは報告があるが(45)、本研究では脂肪分布という観点から、内臓脂肪量、皮下脂肪量を分けて検討を行い、その結果、高齢女性の ALT が内臓脂肪、皮下脂肪の両者ともに独立した関連があることが分かった。このことは脂肪性肝疾患の病変に内臓脂肪は原因の一つとして、皮下脂肪は肥満という結果の一つとして、それぞれ関与しているものと考えられる。

さらに本研究では DXA 法による骨格筋量との関連を検討し、AST の上昇が腹部脂肪を調整後に骨格筋減少と関連があることを示した。このメカニズムは不明であるが、AST は骨格筋にも多く存在しているため、その高値は潜在的な骨格筋の破壊などと関連している可能性もあり、今後の更なる検討が必要である。

また今回、高齢女性の ALT 高値は MetS リスク重複ばかりではなく、インスリン抵抗性、アディポサイトカイン異常、線溶阻害マーカーの上昇との関連が認められ、さらに MetS に大きく影響を与えている内臓脂肪の調整後も、インスリン抵抗性、線溶阻害マーカーの上昇とは関連が認められた。ALT 上昇は脂肪性肝疾患の存在を反映しているため、肝臓内でのインスリン作用および作用部位の低下から、高インスリン血症が起こり、内臓脂肪とは独立した肝由来のインスリン抵抗性増悪が起こると考えられる。一方で、線溶阻害因子である PAI-1 は血栓形成を促進し、心筋梗塞や深部静脈血栓症などの血栓性血管疾患の発症に関与していることが知られており、内臓脂肪と

の間に大きな関係があることが知られているが、その他にも PAI-1 は肝細胞でも発現していることが知られており、内臓脂肪とは独立した肝由来の PAI-1 増加が起こる可能性があると考えられる。

研究 2-1 では、AWGS のアジア人のためのサルコペニア基準を用いて、高齢女性における骨格筋低下および筋力低下の意義を調査し、骨格筋量低下は筋力低下や身体機能、加齢関連血液バイオマーカー、転倒イベントとの間に関連がなかったが、筋力低下では身体機能の低下や加齢関連の血液バイオマーカーとの間に関連があることが示唆された。骨格筋量と筋力は、正の相関がみられることが多いが、必ずしもその程度は強くないことが報告されており(46-47)、特に高齢になるほどその関係性は弱くなると考えられる。

本研究でも、骨格筋量低下と筋力低下による集団分布において偏りは認められず、骨格筋量低下の有無による握力にも差がなかった。このことは、筋力が筋量だけに依存しているわけではなく、速筋や遅筋などの筋線維組成、筋組織自体の神経原性変化が関与しているためと推測される。加齢に伴って、筋量も低下するが、前述のそれ以外の要素も大きく低下することが知られており、高齢者では骨格筋量の低下速度よりも、筋力や身体機能の低下速度の方がより速くなり(48)、そのため筋力と骨格筋量との関連が弱くなるとも考えられる。そして、骨格筋量低下と筋力低下を比較すると、筋力低下の方がより、ADL の低下や死亡リスクなどとの関連が深いことが知られて



いる(49-50)。今回の研究でも、筋力低下群は身体機能の有意な低下が認められたが、骨格筋量の低下は身体機能とは関連がなく、**timed get up-and-go test** や通常歩行速度での身体機能評価では、低骨格筋量群が、そうでない群に比べて身体機能が高いといった逆転現象も認められた。この様な結果は、今回用いた基準である四肢骨格筋量を身長<sup>2</sup>で除した評価方法自体により、身長低下のあるようなものでの骨格筋量を過大評価してしまっていた可能性も考えられる。

血液バイオマーカーとの関連では、今回の研究にて、高齢女性における総テストステロン低下が筋力低下と関連があった。女性においてもテストステロンは産生されており、主に卵巣、副腎などから分泌され、閉経後に大きく減少するが、その後はほとんど加齢変化なく少量の分泌が続くとされている(51-52)。テストステロンは女性においても蛋白同化作用を有するため、筋力にも影響を与えている可能性があり、また今回の結果はこれまでの報告よりも、さらに高齢集団であるため、後期高齢期以降の女性において、これらのアンドロゲンホルモンレベルが骨格筋の維持に重要な影響を及ぼしている可能性も考えられる。

また、今回 **FGF-23** の高値もまた、低筋力と関連が認められた。**FGF23** は、主に骨細胞から産生され、**Klotho-FGF** 受容体複合体に結合することにより、リンと **1,25-(OH)<sub>2</sub>ビタミン D** 濃度を低下させるなどの作用を有するホルモンである(53)。いくつかの疫学研究により、**FGF-23** の高値が死亡率や心血管疾患、**CKD (Chronic Kidney Disease)** の進行や骨折など、特に **CKD** 患者において多くの有害事象と関係することが報告さ

れている(54)。FGF-23 がなぜこのようなアウトカムに関連しているか、に関しては、未だ不明な点も多いが、ビタミン D 濃度の低下や腎機能障害は筋力低下に関連している可能性があるため(55-56)、加齢による腎機能障害が FGF-23 の高値を導き、その作用の一つでもある活性型ビタミン D 濃度の低下や腎機能障害に関連する栄養障害などが関与している可能性も考えられる。本研究では、1,25-(OH)<sub>2</sub> ビタミン D が、有意ではなかったが、低筋力群において低下していた ( $p = 0.094$ )。このような現象はサルコペニアの一部を説明できる可能性もあり、今後、さらなる大規模な前向き調査での確認とメカニズムの解明が必要であると考えられる。

研究 2-2 では、2 年間の転倒イベント調査を行い、各因子との検討を行ったが、関連性は見られなかった。既存の報告では、転倒を起こすリスクとして、筋力低下、バランス障害、歩行障害、視力障害、可動域制限、認知機能障害が知られているが(57)、本対象者では筋力についての評価が行われなかったことと、ADL が自立した高齢者を対象としたことから、関連性が認められなかった可能性がある。

研究-3 では、高齢女性における MetS の病態形成に関して、内臓脂肪蓄積との強い関連性を確認するとともに、さらに骨格筋量低下もまた独立して影響を及ぼしている可能性が認められた。

今回、横断的検討ではあるが、加齢に伴う体重減少に皮下脂肪量及び骨格筋量の低

下が関与している可能性が示唆された。そして、内臓脂肪量は相対的にその割合が上昇することも確認された。皮下脂肪は栄養状態を反映しているとも考えられ、骨格筋量と皮下脂肪量の両者が同時に低下することから、加齢に伴う体重減少の原因としてはサルコペニアばかりではなく、加齢における消化吸収能の低下や食欲不振などを介した潜在的な低栄養の要素の存在も示唆された。

また、骨格筋量そのものが、体重・体格による影響を強く受けるため、今回、骨格筋量が高いものほど脂肪量が多いという関係が認められ、MetS などの肥満に関連する項目と骨格筋量との関連を検討するにあたり、その関連の評価が複雑となることがわかった。今回の検討では、内臓脂肪を調整因子として加えたことで、骨格筋量低下がリスク数重複と関連があることが明らかとなり、この結果は有病率が高く、内臓脂肪との関連が認められなかった血圧高値の因子を除いた場合においても同様に認められた。

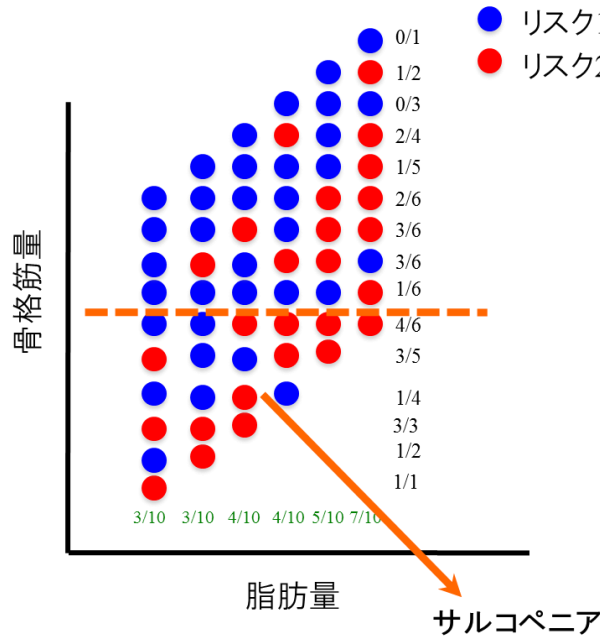
これまでにも、骨格筋量と MetS との関連を検討した研究がいくつか存在するが、かならずしも結論は一致せず、関連がないと結論付ける論文もある(58)。しかし、これらの研究の多くは、MetS の最も重要な要素である内臓脂肪の評価が行われておらず、DXA 法による全身脂肪量が用いられることが多い。前述したように DXA 法では、骨量、脂肪量、その他軟部組織を骨格筋量と推定しているため、測定された全身脂肪量と四肢骨格筋量との間には強い関連が存在すると考えられ、これらを同時に補正することは、必ずしも正しい結果にはつながらない可能性がある。また、一般的な DXA

法による骨格筋量の評価として用いられている四肢骨格筋量を身長<sup>2</sup>で除した SMI は、高齢女性における骨粗鬆症などに伴う身長低下の影響を考慮すると、骨格筋量を過大評価してしまうため、信頼性に問題がある可能性がある。

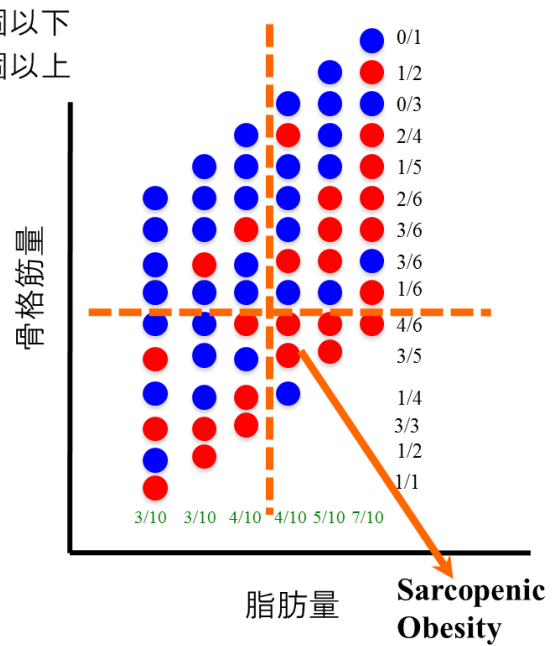
今回、得られた結果において興味深いのは、多変量解析にて、骨格筋量を調整後、内臓脂肪蓄積と MetS リスク重複との関連がより強くなったことである。このことから、骨格筋重量そのものが直接、代謝障害に関連しているというよりは、内臓脂肪との割合、バランスが高齢者の MetS の病態として重要であることが推測され、その後行った骨格筋量ごとの検討においても、低骨格筋群における内臓脂肪蓄積が最も MetS のリスク重複と関連しており、逆に高骨格筋量群では内臓脂肪蓄積があっても、リスクの重複が起こりにくいといった特徴が観察された。つまり、高齢者 MetS における身体組成評価では、内臓脂肪量や骨格筋量それぞれの評価ばかりではなく、これらの割合が重要であると考えられ、図 25A に示すようなこれまでのサルコペニアや sarcopenic obesity に用いられてきた一元的なカットオフ値ではなく、図 25B のような多元的な指標がより望ましいと推測される。それを裏付ける報告として、ASM (kg) / VFA (cm<sup>2</sup>) 比が MetS や動脈硬化により関連あるとする報告(59)や、MetS 単独のものよりも MetS とサルコペニアを両方有するものの方がより、MetS の各リスクの悪化と関連しているといった報告などがあり(60)、今回の結果は、これまでの報告された現象とも一致すると考えられる。

図 25. 身体組成評価と MetS リスク重複との関連 (概念図)

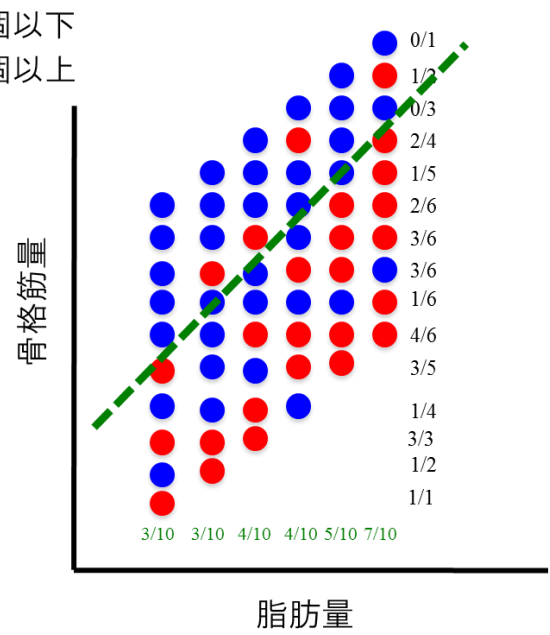
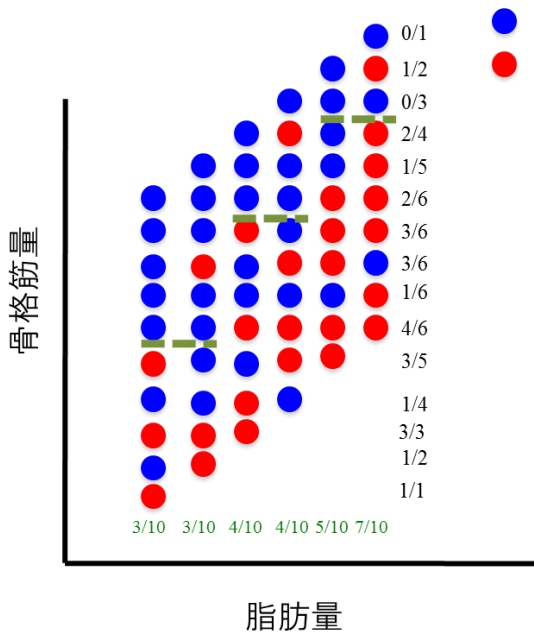
A. サルコペニア基準



Sarcopenic Obesity



B.



骨格筋量と脂肪量との関連のため、Aに示すような骨格筋量が一定のカットオフ値で分類されるサルコペニア基準では、リスク重複の予測に有用性が低く、sarcopenic obesityでは、当てはまる絶対数が少なくなるといった問題がある。そのため、Bに示すような骨格筋量のカットオフ値が脂肪量に応じて段階的、直線的に変動する基準の方がリスク重複の予測に有用性が高いと考えられる。

また、本研究では **MetS** の病態の中心的な要因であるインスリン抵抗性に関して、多変量調整の結果からは内臓脂肪との関連が認められたものの、骨格筋量との関連性は示せなかった。この理由として、骨格筋自体がインスリンの重要な標的臓器であることを考えると、骨格筋の質、つまり筋線維組成や筋組織の神経原性変化、脂肪変性などの要素が強く関与している可能性がある。

今回の研究の強みは、**DXA** 法による骨格筋量、そして腹部 **CT** による脂肪量の評価を用いることにより、正確な身体組成評価が可能であった点である。しかし、研究-3 では筋力や身体機能との関連は検討出来なかった。筋力は **MetS** のリスクとも関連しているといった報告もあり(61)、骨格筋量、筋力に加えて骨格筋の質を評価出来れば、より詳細に骨格筋と **MetS** との関連が明らかにできる可能性がある。

本研究の **Limitation** を示す。まず、第一に、本研究の多くが横断的研究であるため、内臓脂肪と **ALT**、骨格筋量・筋力と身体計測値・身体機能、骨格筋量・内臓脂肪と **MetS** などとの因果関係についての検討が不可能であったことである。第二点としては、脂肪量と肝酵素、骨格筋量・筋力と身体計測値・身体機能、骨格筋量と脂肪量など、それぞれが栄養、運動、加齢など多くの因子に影響されながら、密接に関係しあっているため、検証していない交絡因子の存在を否定できないことである。第三点としては、研究-1 において、脂肪性肝疾患の評価として **AST**、**ALT** を用いたが、腹部超音波検査や肝生検などによる評価、および肝線維化マーカーなどの測定が行われな

かったため、実際の病態との乖離が存在している可能性がある。第四点として、本研究では身体組成評価のための DXA 検査結果は、前後半年以内に検査を受けていたものたちを用いたため、検査時期にタイムラグがあり、正確な身体組成評価ではなかった可能性があることである。第五点として、研究-1、研究 2-2、研究-3 では対象が健診受診者や通院者を含むものが中心であった可能性が高く、また身体組成に影響があると考えられるものを多く除外したため、一般的な高齢女性の集団とは違っている可能性があること、研究 2-1 では、検討症例が少なかったことや入院症例を多く含んでいたこと、認知機能障害のものが多かったこと、などの選択バイアスが存在している可能性があることである。

高齢女性の内臓脂肪蓄積や MetS が実際に ADL 低下や死亡リスクとなり得るか、に関しては未だ不明な点も多い。しかし、高齢者であっても、これら肥満症の治療の基本は、食事療法と運動療法による生活習慣への介入であり、高齢肥満者を対象とした食事および運動療法による介入試験の systematic review によれば、3-4 kg の減量治療は耐糖能、身体機能の改善をもたらし、糖尿病発症や心血管疾患発症を予防することが報告されている(62)。また、Diabetes Prevention Program (DPP)のサブ解析においても、高齢者の境界型糖尿病に対するライフスタイルの改善および減量が、新規糖尿病の発症を予防することが示されている(63)。以上から、高齢者の MetS を身体組成により評価し、高リスク集団に対して、早期に介入を行うことで個々の健康寿命や QOL の向上が期待されるかもしれない。

## 8. 結論

本研究の結果から、高齢女性において、肝酵素の上昇は内臓脂肪蓄積や MetS の病態と関連していること、骨格筋低下と筋力低下には、必ずしも関連がないが、筋力低下はより身体機能障害と関連していること、MetS の病態形成に関して、内臓脂肪蓄積だけではなく、骨格筋量低下が関与していることが示唆された。このことは、高齢者医療において、身体組成を考慮にいたった診療をおこなうことの重要性を示すものと考えられる。



## 9. 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いただいた江頭正人先生、小川純人先生、秋下雅弘先生に何より感謝いたします。

共同研究者である、秀行会 阿部クリニック 中村哲郎先生、小島太郎先生には、研究にご理解を示していただき、協力的に研究を支持、支援していただけたことに大変感謝しております。

阿部クリニックの看護師さん、放射線技師さんをはじめ、第 2 研究室の大学院生、医局員には常に刺激的な議論を頂き、精神的にも支えられ、大きく成長できたと感じています。

そして、本研究の趣旨を理解し快く協力して頂いた、阿部クリニックでの健診患者様、および東京大学医学部附属病院老年病科の患者様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。

## 10. 引用文献

- (1) 内閣府: 平成 23 年版 高齢社会白書, 2011
- (2) 厚生労働省: 平成 19 年 国民健康・栄養調査, 2008
- (3) 厚生労働省: 平成 20 年 人口動態統計, 2009
- (4) 厚生労働省: 平成 19 年 国民生活基礎調査, 2008
- (5) 日本糖尿病学会編: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013, 南江堂, 325-341, 2013
- (6) 吉村典子: 肥満症(第 2 版) 骨・関節疾患, 日本臨床 68 巻: 404-409, 2010
- (7) De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 16:1330-1338, 2005
- (8) Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, Benazeth S, Cynober L, Aussel C. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr.* 82:777-783, 2005
- (9) Al Snih S, Ottenbacher KJ, Markides KS, Kuo YF, Eschbach K, Goodwin JS. The effect of obesity on disability vs mortality in older Americans. *Arch Intern Med.* 167:774-780, 2007
- (10) Rosenberg IH: Summary comments. *Am J Clin Nutr* 50: 123 1S-3S, 1989

- (11) 小川純人: 老年医学系統講義テキスト 虚弱, サルコペニア 日本老年医学会編, 西村書店, 117-120, 2013
- (12) Cefalu WT, Wang ZQ, Werbel S, Bell-Farrow A, Crouse JR 3rd, Hinson WH, Terry JG, Anderson R. Contribution of visceral fat mass to the insulin resistance of aging. *Metabolism*. 44:954-959, 1995
- (13) Nomura K, Eto M, Kojima T, Ogawa S, Iijima K, Nakamura T, Araki A, Akishita M, Ouchi Y. Visceral fat accumulation and metabolic risk factor clustering in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 58:1658-1663, 2010
- (14) Araki A, Ito H, Hattori A, Inoue J, Sato T, Shiraki M, Orimo H: Risk factors for the development of retinopathy in elderly Japanese patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 16:1184-1186, 1993
- (15) Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Onuma T, Tohjima, Kawamori R: Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 21:116-120, 1998
- (16) Beks PHJ, Mackaay AJC, de Vries H, de Neeling JND, Bouter LM, Heine RJ: Carotid artery stenosis is related to blood glucose level in an elderly Caucasian population: The Hoorn Study. *Diabetologia* 40:290-298, 1997
- (17) Wahl PW, Savage PJ, Psaty BM, Orchard TJ, Robbins JA, Tracy RP: Diabetes in older adults: Comparison of 1997 American Diabetes Association classification of

diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet* 352:1012-1015, 1998

- (18) Barrett-Corner E, Ferrara A: Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men: The Rancho Bernard Study. *Diabetes Care* 21:1236-1239, 1998
- (19) Lee JS, Auyeung TW, Leung J, Kwok T, Leung PC, Woo J. Physical frailty in older adults is associated with metabolic and atherosclerotic risk factors and cognitive impairment independent of muscle mass. *J Nutr Health Aging*. 15:857-862, 2011
- (20) Jee SH, Sull JW, Park J, Lee SY, Ohrr H, Guallar E, Samet JM. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med*. 355:779-787, 2006
- (21) Cameron AJ, Dunstan DW, Owen N, Zimmet PZ, Barr EL, Tonkin AM, Magliano DJ, Murray SG, Welborn TA, Shaw JE. Health and mortality consequences of abdominal obesity: evidence from the AusDiab study. *Med J Aust*. 191:202-208, 2009
- (22) Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr*. 86:1339-1346, 2007
- (23) Schooling CM, Lam TH, Li ZB, Ho SY, Chan WM, Ho KS, Tham MK, Cowling BJ, Leung GM. Obesity, physical activity, and mortality in a prospective chinese elderly cohort. *Arch Intern Med*. 166:1498-1504, 2006
- (24) Shah R, Gayat E, Januzzi JL Jr, Sato N, Cohen-Solal A, diSomma S, Fairman E,

Harjola VP, Ishihara S, Lassus J, Maggioni A, Metra M, Mueller C, Mueller T, Parenica J, Pascual-Figal D, Peacock WF, Spinar J, van Kimmenade R, Mebazaa A; GREAT (Global Research on Acute Conditions Team) Network. Body mass index and mortality in acutely decompensated heart failure across the world: a global obesity paradox. *J Am Coll Cardiol.* 63:778-785, 2014

(25) 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.* 12:1995-2004, 2004

(26) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 39:412-423, 2010

(27) 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.* 147:755-763, 1998

(28) Janssen I, Heymsfield SB, Ross R: Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 50: 889-896, 2002

- (29) Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, Kritchevsky SB, Tyllavsky FA, Rubin SM, Harris TB; Health ABC Study Investigators. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc.* 51:1602-1609, 2003
- (30) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit 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.* 15:95-101, 2014
- (31) Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ, Lim KI, Kang HJ, Song W, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obes (Lond).* 33:885-892, 2009
- (32) Hamaguchi M, Takeda N, Kojima T, Ohbora A, Kato T, Sarui H, Fukui M, Nagata C, Takeda J. Identification of individuals with non-alcoholic fatty liver disease by the diagnostic criteria for the metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 18:1508-1516, 2012
- (33) Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Tessari R, Zenari L, Falezza G. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med.* 23:403-409, 2006

- (34) Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 44:865-873, 2006
- (35) Adibi P, Sadeghi M, Mahsa M, Rozati G, Mohseni M. Prediction of coronary atherosclerotic disease with liver transaminase level. *Liver Int*. 27:895-900, 2007
- (36) 森 悦朗, 三谷 洋子, 山鳥 重: 神経疾患患者における日本語版 Mini-Mental State テストの有用性 *神経心理学* 1 巻: 82-90, 1985
- (37) 加藤 伸司, 下垣 光, 小野寺 敦志, 植田 宏樹, 老川 賢三, 池田 一彦, 小坂 敦二, 今井 幸充, 長谷川 和夫: 改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)の作成 *老年精神医学雑誌* 2 巻: 1339-1347, 1991
- (38) Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 14:61-65, 1965
- (39) Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 9:179-186, 1969
- (40) 松林 公蔵, 小沢 利男: 総合的日常生活機能評価法 評価の方法 老年者の情緒に関する評価 *Geriatric Medicine* 32 巻: 541-546, 1994
- (41) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart

Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. 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*. 120:1640-1645, 2009

- (42) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int*. 12:425-430, 2012
- (43) Dong MH, Bettencourt R, Brenner DA, Barrett-Connor E, Loomba R. Serum levels of alanine aminotransferase decrease with age in longitudinal analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 10:285-290, 2012
- (44) Xu Y, Bi YF, Xu M, Huang Y, Lu WY, Gu YF, Ning G, Li XY. Cross-sectional and longitudinal association of serum alanine aminotransaminase and  $\gamma$ -glutamyltransferase with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese people. *J Diabetes*. 3:38-47, 2011
- (45) Gunji T, Matsushashi N, Sato H, Iijima K, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, Urabe A. Risk factors for serum alanine aminotransferase elevation: A cross-sectional study of healthy adult males in Tokyo, Japan. *Dig Liver Dis*. 42:882-887, 2010



- (46) 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* 61: 1059-1064, 2006
- (47) 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.* 159:413-421, 2004
- (48) Auyeung TW, Lee SW, Leung J, Kwok T, Woo J. Age-associated decline of muscle mass, grip strength and gait speed: a 4-year longitudinal study of 3018 community-dwelling older Chinese. *Geriatr Gerontol Int.* 14:S76-S84, 2014
- (49) Al Snih S, Markides KS, Ottenbacher KJ, Raji MA. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res.* 16:481-486, 2004
- (50) Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Rubin SM, Harris TB. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 61:72-77, 2006
- (51) Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.*

90:3847-3853, 2005

- (52) Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:2832-2838, 2000
- (53) Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab.* 20:230-236, 2009
- (54) Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, Wahl P, Gutiérrez OM, Steigerwalt S, He J, Schwartz S, Lo J, Ojo A, Sondheimer J, Hsu CY, Lash J, Leonard M, Kusek JW, Feldman HI, Wolf M; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA.* 305:2432-2439, 2011
- (55) Suzuki T, Kwon J, Kim H, Shimada H, Yoshida Y, Iwasa H, Yoshida H: Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res.* 23, 1309-1317, 2008.
- (56) 奥野 純子, 戸村 成男, 柳 久子, 金 美芝, 大蔵 倫博, 田中 喜代次: 腎機能低下は特定高齢者の身体機能に影響するか 推算糸球体濾過量(eGFR)に基づく検討 *日本老年医学会雑誌* 46 卷: 63-70, 2009
- (57) Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for

prevention. *Age Ageing*. 35:ii37-ii41, 2006

- (58) Koo HS, Kim MJ, Kim KM, Kim YS. Decreased muscle mass is not an independent risk factor for metabolic syndrome in Korean population aged 70 or older. *Clin Endocrinol (Oxf)*. doi: 10.1111/cen.12509. [Epub ahead of print], 2014
- (59) Kim TN, Park MS, Lim KI, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Skeletal muscle mass to visceral fat area ratio is associated with metabolic syndrome and arterial stiffness: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Res Clin Pract*. 93:285-291, 2011
- (60) Sanada K, Iemitsu M, Murakami H, Gando Y, Kawano H, Kawakami R, Tabata I, Miyachi M. Adverse effects of coexistence of sarcopenia and metabolic syndrome in Japanese women. *Eur J Clin Nutr*. 66:1093-1098, 2012
- (61) Sayer AA, Syddall HE, Dennison EM, Martin HJ, Phillips DI, Cooper C, Byrne CD; Hertfordshire Cohort. Grip strength and the metabolic syndrome: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *QJM*. 100:707-713, 2007
- (62) McTigue KM, Hess R, Ziouras J. Obesity in older adults: a systematic review of the evidence for diagnosis and treatment. *Obesity (Silver Spring)*. 14:1485-1497, 2006
- (63) Diabetes Prevention Program Research Group, Crandall J, Schade D, Ma Y, Fujimoto WY, Barrett-Connor E, Fowler S, Dagogo-Jack S, Andres R. The influence of age on the effects of lifestyle modification and metformin in prevention of diabetes. *J Gerontol A*

