

全人的コホート研究によるサルコペニアのリスクスコア開発

代表研究者 京都大学大学院医学研究科 准教授 田原 康玄
共同研究者 京都大学大学院医学研究科 教授 松田 文彦
京都大学大学院医学研究科 准教授 池添 冬芽

【まとめ】

大規模地域住民を対象としたコホート研究における長期縦断解析からサルコペニア(骨格筋量の減少)のリスク因子を探索した。加齢、低体重に加えて、低アルブミン、動脈硬化、残存歯数の減少、インスリン抵抗性がリスク因子として抽出された。これら因子の寄与度(回帰係数)から、サルコペニア発症に対するリスクチャートを作成した。

1. 研究の目的

高齢期における過度の筋量・筋力の減少(サルコペニア)の予防は、健康寿命を確保する上で極めて大きな意義を持つ。特に長寿命化を果たしたことで高齢化率が30%に迫る我が国では、サルコペニアの予防は喫緊の課題となっている。

高齢者のみならず中年者も含め、将来、サルコペニアを来すリスクが高いケースを精度良く抽出することは、サルコペニア予防の第一義である。栄養や運動の不足、耐糖能異常などがサルコペニアのリスク因子として報告されているが、ハイリスク者を精度良く抽出するためには、こういったリスク因子とその影響度を明らかにすることが欠かせない。また、その情報に基づくリスクチャートを作成することは、ハイリスク者を見分ける一助となる。

そこで本研究では、滋賀県長浜市民1.2万人を対象とする「ながはまコホート」の長期縦断解析から、サルコペニアのリスク因子を包括的に解明し、その知見に基づいて臨床・予防現場で簡便に活用可能なリスクチャートを開発することを目的とした。

2. 研究方法と経過

2-1. 対象者

ながはまコホートの登録者を対象とした。当該コホートは、2007年度から実施した第1期調査(2011年度まで)で10,082人(30

～74歳の健常者)をリクルートし、その後の死亡・転出を含む脱落相当例を補いつつ、5年を1事業期間としてフィールド調査を繰り返すダイナミックコホートである。

本研究では、第2期調査(2012～2016年度)で収集済みの臨床情報等を活用した。また、第3期調査(2017～2021年度予定)を行い、長期縦断解析に必要な情報を収集した。

ながはまコホートは、京都大学医の倫理委員会、ならびに長浜市事業審査会の承認を得て実施している。コホート登録者からは、収集した臨床情報等の活用に関して包括同意を得ている。

2-2. フィールド調査

本研究助成の期間中(2018年12月から12ヶ月間)に、臨床情報等の収集を目的とした現地フィールド調査を以下の日程で実施した。

2018年12月16～19日	338人
2019年1月18～21日	309人
2019年2月15～18日	326人
2019年10月10～13日	267人

なお本報告書では、2019年12月15～18日に行ったフィールド調査のデータも含めて解析を行った。

2-3. サルコペニア

骨格筋量は、多周波数生体インピーダンス法(InBody 430)を用いて測定した。左右の上肢と下肢の骨格筋量を身長²で除した四肢骨格筋指数(Skeletal Muscle Index: SMI)を骨格筋量の指標とした。SMIが男性で7.0kg/m²未満、助成で5.7kg/m²未満である場合をSMI低下とした。

握力は、座位にて左右2回ずつ測定した最大値を採用した。歩行速度の測定には12メートルの歩行路を使用し、歩行開始点か

ら 4メートルと 10メートルの通過時間から算出した。

2期調査では、歩行速度と握力は 60歳以上(希望者)でのみ測定していたことから、本報告書では最もデータボリュームが大きい SMI に焦点を当てた解析結果を示す。

2-4. 動脈硬化

動脈硬化は、上腕足趾間の脈波伝播速度 (brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV) で評価した。具体的には、上肢と下肢に装着したカフで検出した動脈圧脈波の到達時間差と身長とから伝播速度を計算した (Vasera-1500、フクダ電子)。

2-5. 残存歯数

残存歯数は歯科医が確認した。齲歯や治療済みの歯も含め、残存している歯の数をカウントした。

2-6. その他の臨床情報・問診情報

本研究に必要なその他の基本的臨床情報や問診情報は、ながはまコホートのフィールド調査で収集した情報から抽出した。インスリン抵抗性の指標として、血糖とインスリン値から算出した HOMA 指数を使用した。一般的な栄養状態の指標としてアルブミン値 (AG 比) を用いた。

2-7. 統計解析

集計値は平均±標準偏差、または頻度で示した。連続変数の群間差は分散分析で、頻度差は χ^2 乗検定で検討した。追跡期間中の低 SMI 発症に関連する因子の抽出には、ロジスティック回帰分析を用いた。再調査時の測定値の変化をアウトカムとする解析であって発症日を特定できないため、当該分析方法を採用した。全ての統計解析は JMP pro 14.0 で行い、P 値が 0.05 を下回った場合に帰無仮説を棄却した。

3. 研究の成果

第 2 期調査時の対象者(全解析対象者 9,764 人のうち、全ての測定値に欠損や外れ値の無い 8,169 人) の特徴を表 1 に示した。

表 1 2 期調査時の対象者の特徴

	対照群 6,560 人	低 SMI 群 1,609 人	P
年齢, 歳	58 ± 13	62 ± 13	<0.001
性別, 男性%	33.7	23.4	<0.001
BMI, kg/m ²	22.9 ± 3.2	19.5 ± 2.2	<0.001
SMI, kg/m ²	6.9 ± 0.9	5.7 ± 0.6	<0.001
SBP, mmHg	125 ± 18	124 ± 19	0.021
DBP, mmHg	72 ± 11	70 ± 10	<0.001
降圧剤, %	25.4	22.5	0.015
HbA1c, %	5.6 ± 0.5	5.5 ± 0.5	0.001
血糖, mmHg	88 ± 13	86 ± 13	<0.001
HOMA 指数	0.92 ± 1.01	0.67 ± 0.86	<0.001
血糖降下剤, %	5.2	4.2	0.083
アルブミン, g/dl	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.2	0.017
グロブリン, g/dl	2.9 ± 0.4	3.0 ± 0.4	<0.001
AG 比	1.48 ± 0.21	1.46 ± 0.22	0.001
HDL-C, mg/dl	66 ± 17	72 ± 18	<0.001
LDL-C, mg/dl	118 ± 29	116 ± 29	0.090
baPWV, cm/秒	1290 ± 237	1350 ± 257	<0.001
残存指数	24.1 ± 6.2	22.9 ± 7.1	<0.001

第 2 期調査時に SMI の低下が観察されなかった 6,560 人のうち、これまでに 3,132 人が第 3 期調査を受診した。平均追跡期間は 1,525±107 日であった。

第 3 期調査で新たに低 SMI に分類されたのは 267 名であり、罹患率は 20.4 (1,000 人年あたり) であった。低 SMI 発症群の特徴を表 2 にまとめた。

表 2 3 期調査時に SMI 低下を来した対象者の特徴

	対照群 2,865 人	新規低 SMI 群 267 人	P
年齢, 歳	57 ± 13	62 ± 12	<0.001
性別, 男性%	32.6	27.0	0.061
BMI, kg/m ²	22.9 ± 3.2	20.8 ± 2.1	<0.001
SMI, kg/m ²	6.9 ± 0.9	6.2 ± 0.6	<0.001
SBP, mmHg	123 ± 17	124 ± 19	0.641
DBP, mmHg	72 ± 11	70 ± 10	0.001
降圧剤, %	21.8	19.9	0.470
HbA1c, %	5.5 ± 0.4	5.6 ± 0.5	0.300
血糖, mmHg	87 ± 11	88 ± 14	0.534
HOMA 指数	0.88 ± 0.89	0.80 ± 1.05	0.133
血糖降下剤, %	4.4	4.1	0.830

アルブミン, g/dl	4.3 ± 0.2	4.2 ± 0.2	<0.001
グロブリン, g/dl	2.9 ± 0.4	2.9 ± 0.4	<0.001
AG 比	1.49 ± 0.20	1.46 ± 0.20	0.042
HDL-C, mg/dl	66 ± 17	72 ± 18	<0.001
LDL-C, mg/dl	117 ± 29	116 ± 27	0.752
baPWV, cm/秒	1270 ± 224	1343 ± 258	<0.001
残存指数	24.6 ± 5.5	22.9 ± 7.2	<0.001

平均追跡期間4年での低 SMI の発症に影響する因子を同定する目的で、ロジスティック回帰分析を行った (表3)。回帰分析に投入する説明変数は、表1と表2の結果を参考に選択した。その結果、高齢、低体重、低アルブミン、動脈硬化、残存歯数減少、インスリン抵抗性がリスク因子として抽出された。

表3 4年後の低 SMI 発症に対するロジスティック回帰分析

	OR	95%信頼区間	P
年齢, 歳	1.013	0.997 -1.030	0.106
性別, 女性	0.191	0.126 -0.290	<0.001
体重, kg	0.818	0.795 -0.841	<0.001
アルブミン, g/dl	0.440	0.228 -0.849	0.014
baPWV, cm/秒	1.001	1.000 -1.002	0.003
残存歯数	0.974	0.952 -0.996	0.019
HOMA 指数	1.241	1.083 -1.423	0.002

上記のロジスティック回帰分析で計算された各因子の回帰係数から、低 SMI 発症のリスクチャートを作成した (表4)。

表4 4年後の低 SMI 発症のリスクチャート

項目	値	得点	項目	値	得点
年齢	<40	0	アルブミン	<4.2	10
	40-49	2		<4.3	6
	50-59	4		<4.4	4
	60-69	6		≥4.4	0
	>70	8		baPWV	<1100
性別	男性	25	<1250		3
	女性	0	<1400		5
体重	<45	120	≥1400	8	
	<50	105	残存指数	28	0
	<55	90		≥24	1
	<60	75		≥20	2
	<65	60		≥16	4

<70	45	HOMA 指数	<16	7
<75	30		<0.5	0
<80	15		<1.0	1
≥80	0		<1.5	3
			≥1.5	6

4. 今後の課題

低 SMI の発症率は比較的高く、3,000 人強を母集団とした分析でも、リーズナブルなリスク因子を抽出することができた。低 SMI の発症は高齢期に限ったことではなく、中年期でも観察された。筋力やパフォーマンスを直接反映しない SMI のみでの評価ではあるが、サルコペニア予防の必要性は高齢期に限らないことを示唆している。

SMI 低下には加齢・体重とは独立して低アルブミンや残存歯数の減少がリスク因子として抽出された。このことは、骨格筋量の減少やサルコペニア予防に適切なタンパク質の確保が重要であることを示唆している。高齢者では咀嚼力の低下によってエネルギー源が炭水化物に偏りがちであるとする報告もあることを考え合わせると、タンパク質を摂取しやすい食品や料理の開発など、サルコペニア予防において今後取り組むべき栄養・食品学的課題は多い。

我々は、別のコホート研究において、脈波伝播速度が骨格筋量の減少と関連することを報告してきた。本研究においても同様の関連が認められたことは、両者の関連を強く裏付ける。動脈硬化がサルコペニアと関連するメカニズムは十分に解明されていないが、骨格筋量の減少 (標的臓器の減少) によるインスリン抵抗性が、動脈硬化や動脈壁の器質的变化を来すことが一つの要因として考えられる。

本研究で開発したリスクチャートは、体重の影響が顕著であるものの、それ以外のリスク因子については、それらがどの程度発症リスクを高めるのかを可視化するには役立つ情報となった。アルブミン、baPWV、HOMA 歯数などの臨床検査を必要とする因子が含まれることから、今後は地域やベッドサイドで手軽に評価できる因子に限定するなど、より実用的なチャートの開発を継続していく必要がある。

5. 研究成果の公表方法

本報告書の内容は、今後、老年医学会等の関連学会での発表を経て、論文化を進める。本研究に関連して発表した原著論文は以下の通りである。

- Tabara Y, Matsumoto T, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Nagashima S, Funada S, Kosugi S, Hirai T, Nakayama T, Wakamura T, Chin K, Matsuda F; Nagahama study group. Lifestyle habits associated with nocturnal urination frequency: The Nagahama study. *Neurourol Urodyn*. 2019; **38**:2359-2367.
- Tabara Y, Ikezoe T, Matsumoto T, Murase K, Setoh K, Funada S, Kawaguchi T, Nagashima S, Kosugi S, Hirai T, Nakayama T, Wakamura T, Chin K, Ichihashi N, Tsuboyama T, Matsuda F. Association of weak hip abduction strength with nocturia in older women: The Nagahama study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019; **19**:1010-1016.
- Matsumoto T, Tabara Y, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Nagashima S, Kosugi S, Nakayama T, Wakamura T, Hirai T, Matsuda F, Chin K; Nagahama Study Group. Association between sleep disturbance and nocturnal blood pressure profiles by a linear mixed model analysis: the Nagahama study. *Sleep Med*. 2019; **61**:104-109.
- Tabara Y, Matsumoto T, Murase K, Setoh K, Kawaguchi T, Nagashima S, Kosugi S, Hirai T, Nakayama T, Wakamura T, Chin K, Matsuda F; and the Nagahama study group. Frequent nocturnal urination in older men is associated with arterial stiffness: The Nagahama study. *Hypertens Res*. 2019; **42**:1996-2001.

以上