

平成 24-26 年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)
平成 25 年度分 分担研究報告書

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

高齢者における不適切薬および多剤併用の考察

研究代表者 飯島勝矢 東京大学 高齢社会総合研究機構 准教授

研究協力者 石井伸弥 東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座

研究要旨：

地域在住高齢者における不適切薬剤の使用および多剤併用の実態を検討した日本の研究は数少ない。今回我々は地域在住高齢者の不適切薬剤および多剤併用の頻度とそれに関連する因子を検討した。千葉県柏市の自立した 65 歳以上の地域在住高齢者 2044 人(男性;1014 人、女性;1030 人)を対象とした。不適切薬剤は Beers 基準(2012 年度版)を用いて同定し、多剤併用は服薬数が 5 剤以上と定義した。年齢・性別・(不適切薬においてのみ)服薬数・疾患数・虚弱状態・肥満度・IADL・ヘルスリテラシー・社会的凝集性・教育レベル・居住状態・社会的孤立と不適切薬剤および多剤併用の関連を多変量ロジスティック回帰を用いて検討した。不適切薬剤の使用は 19.4%の高齢者に見られ、多剤併用は 22.6%の高齢者に見られた。全服薬中、頻度が高かったものは、順に降圧薬(42.3%)、消化性潰瘍治療薬(21.5%)、抗血小板薬(12.3%)であり、不適切薬剤使用者の中での不適切薬剤の頻度は順にベンゾジアゼピン系(51.4%)、NSAIDs(13.9%)、降圧薬(11.8%)であった。多変量解析において不適切薬剤の使用には、女性(オッズ比[OR] 2.03、95%信頼区間[CI]1.52-2.70)、服薬数(OR 1.52; 95%CI 1.44-1.61)、前虚弱状態(OR 1.39; 95%CI 1.05-1.84)が正に、IADL(OR 0.76; 95%CI 0.60-0.97)および社会的凝集性(OR 0.74; CI 0.56-0.96)が負に関連していた。多剤併用では、男性(OR 1.53; 95%CI 1.17-2.01)、疾患数(OR 2.70; 95%CI 2.40-3.05)、IADL(OR 1.30; 95%CI 1.01-1.69)、虚弱状態(OR 2.84; 95%CI 1.82-4.44)が正に関連していた。地域在住高齢者においても不適切薬の使用および多剤併用が高い頻度で見られた。今回同定された因子を用いて、薬物有害事象のリスクが高い高齢者を同定するのに役立つ可能性があると思われる。

A. 研究目的

高齢者では若年者と比べて薬物有害事象が多いことが知られているが、それには多く

の要因が関与している。まず、加齢に伴って薬物動態や薬力学が変化し、成人に対する通常量投与であっても結果的に過量投与

となってしまうことがある。また、高齢者においては複数の慢性疾患を有することが多いため、自ずと多剤を長期間併用することが多い。しかし、多剤を用いることによって予期せぬ薬物間相互作用や薬物有害事象の危険性が高まる。そして多くの医療機関を受診する機会も増えるため、それらの医療機関間で連携が取れていなければ薬剤の重複あるいは逆に必要な薬剤が処方されていないことが起こり得る。このような処方薬剤が増加することによる薬物有害事象リスクの増加を予防するためには非薬物療法を用いたり、優先順位が高い薬剤に限って処方し、薬剤数を減らすことが重要である。しかし、その一方で高齢者に対して必要な薬剤が処方されていない過少医療もまた問題となっている。そこで、高齢者において、有益な薬効と比較して有害事象を起こす危険性が高く減薬の対象となるべき薬剤を同定する試みがなされてきた。それらの薬剤は不適切薬（Potentially inappropriate medications, PIM）と呼ばれている。PIMを同定する試みとして米国で作成された Beer's List、¹ヨーロッパで作成された STOPP and START、²日本老年医学会による「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」などがあるが、最も広く研究において用いられているのが Beer's List である。この Beer's List は元々個人の研究グループによって作成されたものであるが、2012年に改訂された際に米国老年医学会による支援を受けて医学的なエビデンスに基づいて PIM を同定している。このように、薬物有害事象の危険因子のうち、薬物に関連するものとして多剤併用と PIM の使用が挙げられる。

本研究事業において、千葉県柏市をフィールドとして、初年度（平成 24 年度）に無作為抽出された柏市在住の満 65 歳以上の自立もしくは要支援の高齢者 2044 人（平均年齢 73.0 ± 5.5 歳）を対象として、28 回にわたる大規模健康調査『栄養とからだの健康増進調査』を実施した。その初年度のデータを用いて多剤併用と PIM 使用の柏市地域在住高齢者における頻度およびそれらの危険因子を調査した。

B. 研究方法

対象：今回、初年度（平成 24 年度）には千葉県柏市をフィールドとして、無作為抽出された柏市在住の満 65 歳以上の高齢者 2044 人（平均年齢 73.0 ± 5.5 歳、男女比は約 1:1、前期高齢者：後期高齢者は約 6:4）を対象として、28 回にわたる大規模健康調査『栄養とからだの健康増進調査』を実施した。詳細な調査内容は他の報告書に譲る。今回の解析においては初年度調査に参加した全ての参加者を対象としている。

PIM、多剤の定義：PIM は Beer's List 2012 を用いて同定した。服薬数 5 剤以上から薬物有害事象の危険性が高まる事が知られているため、本研究においては 5 剤以上を多剤と定義した。

予測変数：PIM、多剤併用に関連する可能性のある因子として考慮した項目は年齢、性別、（PIM についてのみ）服薬数、疾患数、虚弱、手段的日常生活動作（IADL）、肥満度、ヘルスリテラシー、社会的凝集性、教育レベル、居住状態、社会的孤立である。それぞれの項目は以下のように定義した。

◎疾患数

本研究調査で被験者に yesno 形式で既往の有無を調査した 7 疾患（糖尿病、がん、脳卒中、心臓疾患、高血圧、骨粗鬆症、腎臓疾患）の内、既往ありと答えた疾患の数とした。

◎虚弱 Fried の定義による。体重減少、筋力減少、疲れやすさ、歩行速度減少、活動性低下の 5 症状のうち、3 つ以上の症状を有りと答えた場合虚弱と判定する。1 ～ 2 項目では前虚弱、0 項目で健常とする。

◎手段的日常生活動作 老研式活動評価指標を用いて評価した。

◎肥満度 Body Mass Index (BMI)を用いて評価した。18.5 以下を低体重、25 以上を肥満とし、そのいずれにも当てはまらない (BMI18.5 以上 25 未満) 被験者を正常とした。

◎ヘルスリテラシー Suka らによるヘルスリテラシースケール 14 項目の内、本研究調査では Communicative health literacy 5 項目を調査した。³ その 5 項目合計得点を中央値によって高ヘルスリテラシー群と低ヘルスリテラシー群の 2 群に分けた。

◎社会的凝集性 Sampson による地域共同体との結びつきを調べる social cohesion 5 項目を本研究調査で調査している。⁴ その合計得点を中央値によって高社会的凝集性群、低社会的凝集性群の 2 群に分けた。

◎教育レベル 最終学歴によって、大学・短大・専門学校以上相当、高等学校相当、中学校相当またはそれ以下の 3 群に分けた。

◎居住状態 独居かそうではないかで 2 群に分けた。

◎社会的孤立 家族や近隣との関わり度合を示す Lubben Social Network Scale 6 項目を用いて調査した。⁵ 合計得点 12 点未満を社会的孤立状態と定義した。

解析方法

PIM、多剤併用と予測変数との一対一の相関をまずはカイ二乗検定によって調べた。次に PIM、多剤併用と予測変数との他の予測変数を調整した関連を調査するために、PIM、大罪併用をそれぞれ目的変数とした多変量ロジスティック回帰を行った。

C. 結果

患者特性を表 1 に示す。

表 1 患者特性

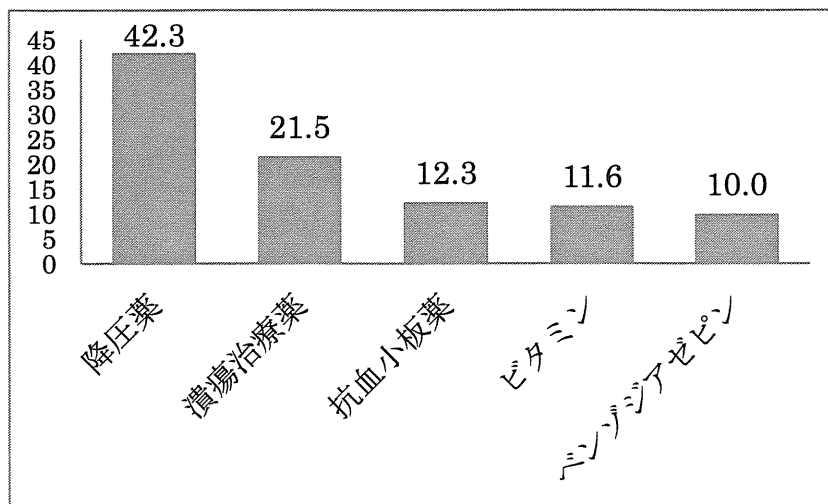
	PIM 使用	PIM 不使用	P 値	多剤併用あり	多剤併用なし	P 値
	397 (19.4%)	1647 (80.6%)		461 (22.6%)	1583 (77.5%)	
年齢(歳)	74.8 ± 6.1	72.6 ± 5.4	<.001	75.8 ± 6.1	72.2 ± 5.2	<.001
性別			0.005			0.01
男	43.3%	51.1%		54.7%	48.1%	
女	56.7%	48.9%		45.3%	51.9%	
服薬数(剤)	5.6 ± 3.3	2.2 ± 2.4	<.001	7.2 ± 2.5	1.6 ± 1.5	<.001
疾患数	2.0 ± 1.2	1.3 ± 1.1	<.001	2.5 ± 1.2	1.2 ± 1.0	<.001

虚弱			<.001			<.001
健康	31.9%	49.0%		31.9%	50.0%	
前虚弱	52.6%	44.3%		49.5%	45.0%	
虚弱	15.6%	6.7%		18.6%	5.5%	
BMI			0.07			<.001
やせ	5.6%	6.4%		4.8%	6.7%	
正常	68.2%	72.6%		66.2%	73.4%	
肥満	26.3%	21.0%		29.1%	20.0%	
IADL score	4.79±0.06	4.87±0.02	0.004	4.82±0.04	4.86±0.02	0.21
ヘルスリテラシー						
高	38.4%	38.6%	0.23	37.0%	39.0%	0.46
社会的凝集性						
高	65.0%	58.9%	0.02	61.7%	59.6%	0.40
教育レベル						
大卒以上	34.3%	38.1%	0.07	36.0%	37.8%	0.75
高校	47.1%	47.6%		47.9%	47.3%	
中学以下	18.6%	14.3%		16.1%	14.9%	
社会的孤立	23.9%	21.5%	0.28	25.2%	21.0%	0.057
独居	13.6%	10.4%	0.07	13.5%	10.4%	0.06

解析対象とした 2044 名の高齢者の内 74.3%では少なくとも 1 剤を使用していた。5 剤以上の多剤併用は 461 人 (22.6%) に見られた。また、397 名(19.4%)には少なくとも 1 剤の PIM の使用が見られた。この PIM を使用していた 397 名の内、301 名 (75.8%) は PIM を 1 剤、73 人 (18.4%) は PIM を 2 剤、20 人 (5.0%) は PIM を 3

剤使用していた。使用された薬剤では降圧薬が最も多く、潰瘍治療薬、抗血小板薬、ビタミン、ベンゾジアゼピンがそれに次いでいた。(図 1) 降圧薬、ベンゾジアゼピン系では男女差が著明にみられ、降圧薬は男性に、ベンゾジアゼピン系では女性に多く使用がみられた。(いずれも $p<.001$)

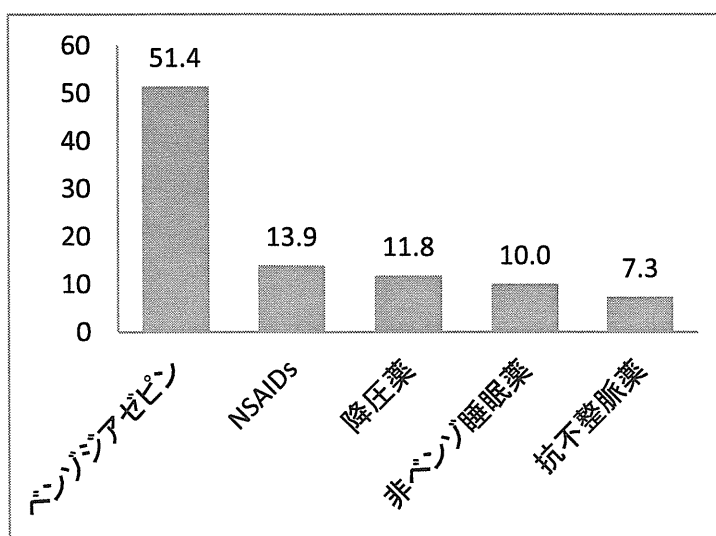
図1. 使用薬剤の頻度（全服薬者対象）



PIM と同定された薬剤の内、最も頻度が多くみられたものはベンゾジアゼピン系薬剤であり、それに次いで NSAIDs、降圧薬、

非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、抗不整脈薬であった。（図2）

図2. PIM の分類（PIM 服用者対象）



5 剤以上の多剤併用を目的変数とした多変量ロジスティック回帰の結果を表2に示す。

多剤併用と疾患数、虚弱であること、IADL とは正の関連が見られた。逆に女性である

ことは多剤併用とは負の関連が見られた。

表 2. 多剤併用と患者特性の関連

変数		オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
年齢		1.08(1.06-1.11)	<.001
性別	女性	0.65(0.48-0.86)	0.002
疾患数		2.70(2.40-3.05)	<.001
虚弱状態			
	前虚弱	1.30(1.01-1.70)	0.06
	虚弱	2.84(1.82-4.44)	<.001
BMI			
	正常	1.16(0.66-2.06)	0.60
	肥満	1.71(0.94-3.13)	0.08
IADL		1.30(1.01-1.69)	0.04
ヘルスリテラシー	高	0.98(0.75-1.27)	0.88
社会的凝集性	高	0.81(0.63-1.05)	0.11
教育レベル	高校	1.27(0.87-1.84)	0.21
	大学卒	1.04(0.69-1.55)	0.87
	独居	1.08(0.73-1.61)	0.69
	社会的孤立	0.98(0.73-1.33)	0.90

PIM を目的変数とした多変量ロジスティック回帰の結果を表 3 に示す。女性であること、服薬数、前虚弱であるこ

と PIM の使用には正の関連がみられた。一方、IADL と社会的凝集性とは負の関連が見られた。

表 3. PIM と患者特性の関連

変数		オッズ比 (95%信頼区間)	p 値
年齢		1.01(0.98-1.00)	0.51
性別	女性	2.03(1.52-2.71)	<.001
服薬数		1.52(1.44-1.61)	<.001
疾患数		0.89(0.78-1.01)	0.08
虚弱状態			
	前虚弱	1.39(1.05-1.84)	0.02

	虚弱	1.36(0.85-2.18)	0.20
BMI			
	正常	1.22(0.69-2.15)	0.49
	肥満	1.19(0.65-2.18)	0.58
IADL		0.76(0.60-0.97)	0.03
ヘルスリテラシー	高	1.19(0.91-1.56)	0.20
社会的凝集性	高	0.74(0.56-0.96)	0.02
教育レベル	高校	0.81(0.56-1.17)	0.26
	大学卒	0.87(0.59-1.30)	0.51
独居		0.95(0.64-1.42)	0.81
社会的孤立		0.97(0.71-1.32)	0.84

D. 考察と今後の計画

今回我々は薬物に関連する薬物有害事象の危険因子として PIM および多剤併用に注目しそれらの自立した地域在住高齢者における頻度およびそれらの関連因子を調査した。PIM を同定するために Beer's List 2012 を用いた。これは 2012 年に医学的エビデンスに基づいて改定されたものであるが、まだこの 2012 年版を用いて PIM を同定し、その頻度を調べた試みは少ない。今回我々はこの Beer's List 2012 による PIM の頻度が 19.4% と高いことを報告した。女性であること、服薬数、前虚弱であることと PIM の使用には正の関連がみられた。IADL と社会的凝集性とは負の関連が見られた。一方、多剤併用は 22.6% にみられた。多剤併用と疾患数、虚弱であること、IADL とは正の関連が見られた。逆に女性であることは多剤併用とは負の関連が見られた。今回の結果の内、PIM の服用や多剤併用の性差は注目に値すると思われる。PIM の使用は女性に多く見られ、多剤併用は男性に多く見られた。これは PIM の 51.4% を占め

るベンゾジアゼピン系薬剤 (PIM の 51.4%) の使用が女性に多く、全処方 の 42.3% を占める降圧薬の使用が男性に多いためと思われる。

今回の研究結果を解釈する上でいくつか注意が必要である。まず、薬剤のデータは自己申告によって収集しているため、用量や期間が不明であることも多く正確性に欠ける可能性がある。同様に既往歴に関しても自己申告である。また、横断研究であるため、観察された関連が因果関係を示唆しているのかどうかについては判断できない。そうした注意が必要であるものの、我々の研究は Beer's List 2012 による PIM と多剤併用の頻度が自立した地域在住高齢者において高いことを示した点で意義深いと考えられる。また、PIM 使用と多剤併用の関連因子を見いだしたが、これらの観察された関連因子は PIM や多剤併用、ひいては薬物有害事象の高リスク群を同定するのに役立つと考えられる。

【参考文献】

- [1] American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**: 616-31.
- [2] Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2008; **46**: 72-83.
- [3] Suka M, Odajima T, Kasai M, et al. The 14-item health literacy scale for Japanese adults (HLS-14). *Environmental health and preventive medicine* 2013; **18**: 407-15.
- [4] Sampson RJ, Raudenbush SW, Earls F. Neighborhoods and violent crime: a multilevel study of collective efficacy. *Science* 1997; **277**: 918-24.
- [5] Lubben J, Blozik E, Gillmann G, et al. Performance of an abbreviated version of the Lubben Social Network Scale among three European community-dwelling older adult populations. *The Gerontologist* 2006; **46**: 503-13.
- Neck Strength in Relation to the Final Menstrual Period in a Multi-Ethnic Cohort. *Osteoporosis Int.* 2013 Sep;24(9):2471-81 [PMID: 23436075]
2. Akishita M, Ishii S, Kojima T, Kozaki K, Kuzuya M, Arai H, Arai H, Eto M, Takahashi R, Endo H, Horie S, Ezawa K, Kawai S, Takehisa Y, Mikami H, Takegawa S, Morita A, Kamata M, Ouchi Y, Toba K. Priorities of healthcare outcomes for the elderly. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Jul;14(7):479-84 [PMID: 23415841]
3. Greendale GA, Ishii S, Huang MH, Karlamangla AS. Predicting the Timeline to the Final Menstrual Period: the Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):1483-91 [PMID: 23533245]
4. Ishii S, Cauley JA, Greendale GA, Crandall CJ, Danielson ME, Ouchi Y, Karlamangla AS. C-Reactive Protein, Bone Strength, and 9-year Fracture Risk: Data from The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res.* 2013 Jul;28(7):1688-98 [PMID: 23456822]
5. Mori T, Ishii S, Greendale GA, Cauley JA, Sternfeld B, Crandall CJ, Han W, Karlamangla AS. Physical Activity as Determinant of Femoral Neck Strength Relative to Load in Adult Women. Findings from the Hip Strength Across the Menopause Transition Study. *Osteoporosis Int* 2014 Jan;25(1):265-72.[PMID: 23812598]

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishii S, Cauley JA, Greendale GA, Crandall CJ, Huang MH, Danielson ME, Karlamangla AS. Trajectories of Femoral

6. Okamura H, Ishii S, Ishii T, Eboshida A. Prevalence of dementia in Japan: a systematic review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2013 Jul 13;36(1-2):111-118 [PMID: 23860389]

7. Ishii S, Miyao M, Mizuno Y, Tanaka-Ishikawa M, Akishita M, Ouchi Y. Association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women. *Osteoporosis Int.* 2014 Mar;25(3):1099-105 [PMID: 24318630]

8. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K, Ouchi Y, Kikutani T, Higashiguchi T, Obuchi S, Ishikawa-Tanaka K, Hirano H, Kawai H, Tsuji T, Iijima K. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatrics and Gerontology International.* 2014 Feb;14 Suppl 1:93-101 [PMID:24450566]

9. 石井伸弥・秋下雅弘 認知症高齢者の薬物療法：課題と対応 老年精神医学雑誌 24:749-755,2013

10. 石井伸弥・飯島勝矢. サルコペニアのスクリーニング法. 医学のあゆみ 248:665-669, 2014

2. 和文著書

1. 石井伸弥 第6章サルコペニアの原因にはどのようなものがありますか?. 関根里恵・小川純人/編集:サルコペニア24のポイント;p31-35. フジメディカル出版・大阪、2013

2. 石井伸弥 第3章老年症候群の治療 第8節 腰痛. 秋下雅弘/編集:高齢者のための薬の使い方 ストップとスター

ト;p101-105. ぱーそん書房・東京、2013

3. 石井伸弥 第4章その他の治療 第7節変形性膝関節症. 秋下雅弘/編集:高齢者のための薬の使い方 ストップとスタート;p167-170. ぱーそん書房・東京、2013

3. 学会発表

1. Ishii S, Miyao M, Tanaka-Ishikawa M, Akishita M, Ouchi Y. Serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women: A cross-sectional analysis. Joint Meeting of IBMS and JSBMR. Kobe, Jun 2013

2. Ishii S, Kojima T, Ezawa K, Kawai S, Takehisa Y, Akishita M. Factors associated with unexpected early discharge in Japanese institutionalized elderly patients. EUGMS. Venezia, Italy, Oct 2013

3. Ishii S, Tanaka T, Iijima K. Detecting Sarcopenia in Community-dwelling Older Adults. ICFSR, Barceloa, Spain, March 2014

4. Kojima T, Ishii S, Kameyama Y, Yamaguchi Y, Ogawa S, Akishita M. Low BMI is associated with adverse drug reactions in geriatric inpatients. ICFSR, Barceloa, Spain, March 2014

5. 石井伸弥、秋下雅弘、江頭正人、小島太郎、江澤和彦、川合秀治、池端幸彦、美原盤、武久洋三、鳥羽研二. 老人保健施設と療養病床における薬剤使用とイベントの調査. 日本老年医学会年次学術集会. 大阪, June 2013

F. 健康危険情報

なし

G. 知的財産権の出願、登録状況

なし

平成 24-26 年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)
平成 25 年度分 分担研究報告書

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

日本人高齢者におけるサルコペニア肥満とうつの関連

研究代表者 飯島勝矢 東京大学 高齢社会総合研究機構 准教授

研究協力者 石井伸弥 東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座

研究要旨：サルコペニアと肥満は両者が互いに影響し合い、悪循環を形成するといわれている。今回我々は日本の高齢者においてサルコペニア肥満とうつの関連について調査した。

千葉県柏市の自立した地域在住 65 歳以上の高齢者 1757 名（男性 896 名、女性 861 名）を対象として平成 24 年度に調査を行った。サルコペニアは bioimpedance analysis による筋肉量、握力、および歩行速度を用いて、肥満は体脂肪率を元にして定義した。うつ症状は老年期うつ病評価尺度（GDS-15）を用いて調査した。サルコペニアと肥満の有無によって作成された 4 群と GDS6 点以上のうつ傾向の関係を年齢、慢性疾患、抗うつ薬の使用、教育水準、身体活動度、社会凝集度、社会的孤立を調整し、性によって層別化した多変量ロジスティック回帰分析を用いて評価した。

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/非肥満は男性でそれぞれ 4.8%, 9.4%, 25.3%, 60.5%、女性で 6.6%, 14.6%, 27.0%, 51.8%であった。うつ傾向は男性で 9.7%に、女性で 10.6%にみられた。多変量ロジスティック回帰分析において男性ではサルコペニア/肥満のみがうつ傾向と有意な関連がみられた(オッズ比 2.74、95%信頼区間 1.19-6.30、 $p=0.01$)が、女性においてはサルコペニア/肥満とうつ傾向の関連は有意ではなかった($p=0.06$)。同様の共変数を調整した重回帰分析においては男女ともに GDS 得点とサルコペニア/肥満との有意な関連がみられた($p<0.01$)。

日本人自立高齢者においてサルコペニア肥満は特に男性においてうつ症状との関連がみられた。

A. 研究目的

高齢者においてうつは極めて有病率の高い精神疾患である。10%を超える有病率を報告している研究もある。そしてうつが糖尿病や高血圧などの各種の疾患に悪影響を

与え、また要介護状態につながる事も指摘されている。その為、高齢者においてうつに関連する因子を同定し、うつにつながるメカニズムの解明を目指すと共にうつの高リスク群を同定する試みが為されてきた。高齢者において肥満は身体活動度の低下や

日常機能の低下との関連が指摘されているため、肥満とうつの関連についても多くの研究がなされてきたが、相互に相矛盾する報告が多く、一貫した結果はみられていない。

一方で要介護状態につながるとして注目を集めてきた概念としてサルコペニア（筋肉減少症）がある。サルコペニアもまた身体活動度の低下との関連が指摘されているが、サルコペニアとうつの関連については十分な検討が為されていない。さらには、サルコペニアとうつが合併した病態はサルコペニア肥満と呼ばれ、その両者の相乗効果による悪影響が懸念されているが、サルコペニア肥満とうつの関連についても十分な検討は為されていない。

本研究事業において、千葉県柏市をフィールドとして、初年度（平成 24 年度）に無作為抽出された柏市在住の満 65 歳以上の自立もしくは要支援の高齢者 2044 人（平均年齢 73.0 ± 5.5 歳）を対象として、28 回にわたる大規模健康調査『栄養とからだの健康増進調査』を実施した。その初年度のデータを用いてサルコペニアと肥満のうつに対する影響を調査した。

B. 研究方法

対象：今回、健康調査初年度（平成 24 年度）に参加した全ての参加者を対象としている。それらの対象者の中で、サルコペニア肥満を定義するのに用いられた変数（筋肉量、握力、歩行速度、体脂肪率）およびうつを調べるのに用いた Geriatric Depression Scale (GDS) に欠損値があった症例は解析より除外した。その結果、解析対象となつ

たのは男性 896 名、女性 861 名の計 1757 名である。

サルコペニアの定義：

サルコペニアに関しては EWGSOP の提唱した定義に基づき筋肉量の低下と筋肉機能（筋力または身体能力）の低下の両方の存在を要件とした。¹ 筋肉量については四肢 SMI、筋力は握力、身体能力は通常歩行速度を用いた。

具体的には、まず BIA (Inbody 430, Biospace) を用いて四肢筋量の測定を行った。この四肢筋量(kg)を身長(m)の二乗(m²)で除した値を skeletal muscle index (SMI) (kg/m²)とし、これを筋肉量の基準とした。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 倍を引いた男性 7.0kg/m²、女性 5.8kg/m²を基準値とし、これを下まわった場合に低筋肉量と判定した。² 筋力の評価には握力、身体能力の評価には通常歩行速度を用いたが、これらの評価項目には日本人における cut-off 値が確立されていないため、下五分位をそれぞれ低筋力、低身体能力と判定した(cut-off 値: 握力では男性 30 kg, 女性 20kg; 通常歩行速度では男女とも 1.26 m/s)。低筋肉量に加え、低筋力または低身体能力のいずれかが認められた場合にサルコペニアと判定した。

肥満の定義：BIA を用いて調べた体脂肪率を用いて肥満を定義した。American College of Sports Medicine の示した cut-off 値（男性 28%、女性 35%）を用い、体脂肪率が cut-off 値より高い場合に肥満と

定義した。³

うつの定義：抑うつ症状の有無を Geriatric depression scale (GDS)15 項目を用いて調査した。この GDS-15 が 6 点以上の場合にうつと判定した。

共変数：うつとサルコペニア肥満の関連を考える際に考慮した共変数は年齢、身体活動度、疾患数、抗うつ薬の使用、教育レベル、社会的孤立、社会凝集性である。それぞれの項目は以下のように定義した。

◎身体活動度

自己記入式アンケート GPAQ によって活動量を調査し、METs で表した。

◎疾患数

本研究調査で被験者に yesno 形式で既往の有無を調査した 7 疾患（糖尿病、がん、脳卒中、心臓疾患、高血圧、骨粗鬆症、腎臓疾患）の内、既往ありと答えた疾患の数とした。

◎教育レベル 最終学歴によって、大学・短大・専門学校以上相当、高等学校相当、中学校相当またはそれ以下の 3 群に分けた。

◎社会的孤立 家族や近隣との関わり度合を示す Lubben Social Network Scale 6 項目を用いて調査した。5 合計得点 12 点未満を社会的孤立状態と定義した。⁴

◎社会的凝集性 Sampson による地域共同体との結びつきを調べる social cohesion 5 項目を本研究調査で調査している。⁴ その合計得点を中央値によって高社会的凝集

表 1. 男性患者特性

	非サルコペニア・ 非肥満	非サルコペニア・ 肥満	サルコペニア・ 非肥満	サルコペニア・ 肥満
	N=542, 60.5%	N=227, 25.3%	N=84, 9.4%	N=43, 4.8%

性群、低社会的凝集性群の 2 群に分けた。

5

解析方法

男女間において筋肉量およびうつの有病率に大きな違いがみられたため、解析は男女で層別解析を行った。解析にあたっては、まず肥満とサルコペニアの有無によって 4 群（サルコペニア・肥満、非サルコペニア・肥満、サルコペニア・非肥満、非サルコペニア・非肥満）を作成した。そしてこの 4 群とうつの関連を多変量ロジスティック回帰によって評価した。この多変量ロジスティック回帰においては共変数を順に加えることによって関連がどのように変化していくか評価する手法を用いた。共変数を加えていない最初のモデル（model 1）に年齢を加え（model 2）、身体活動度、疾患数、抗うつ薬の使用（model 3）、教育レベル、社会的孤立、社会的凝集度（model 4）を順に加えた。

また、サルコペニア・肥満とうつ症状の強度を調べるため、さらにこの 4 群と GDS うつ得点の関連を多変量解析によって評価した。この多変量解析においても共変数を順に加えることによって関連がどのように変化していくか評価する手法を用いた。

C. 結果

男性患者特性を表 1、女性患者特性を表 2 に示す。

年齢	71.8 +/- 4.9	73.1 +/- 5.2	78.8 +/- 5.8	78.0 +/- 4.9
GDS 得点	1.8 +/- 2.2	2.0 +/- 2.4	2.1 +/- 2.2	3.5 +/- 3.2
うつ (GDS >5)	8.3%	9.7%	9.5%	27.9%
抗うつ薬の使用	0.6%	0.9%	1.2%	0%
教育レベル				
中卒以下	8.1%	7.1%	13.1%	23.3%
高校	37.2%	44.5%	40.5%	41.9%
大卒以上	54.7%	48.5%	46.4%	34.9%
社会的孤立	22.7%	20.3%	22.6%	23.3%
社会的凝集度	14.0 +/- 1.8	13.9 +/- 1.8	14.0 +/- 2.1	14.0 +/- 2.0
身体活動度(Mets)	4369 +/- 4234	3380 +/- 3335	3389 +/- 4158	2850 +/- 2498
疾患数	1.2 +/- 1.1	1.5 +/- 1.1	1.6 +/- 1.3	2.1 +/- 1.3
疾患				
心疾患	17.7%	22.0%	32.1%	30.2%
脂質異常	25.5%	36.6%	28.6%	37.2%
高血圧	42.1%	55.5%	38.1%	69.8%
脳梗塞	7.0%	4.9%	9.5%	16.3%
糖尿病	12.4%	16.3%	15.5%	27.9%

表 2. 女性患者特性

	非サルコペニア・ 非肥満 N=446, 51.8%	非サルコペニア・ 肥満 232, 27.0%	サルコペニア・ 非肥満 126, 14.6%	サルコペニア・ 肥満 57, 6.6%
年齢	71.5 +/- 4.7	72.3 +/- 5.1	76.1 +/- 6.0	76.2 +/- 5.5
GDS 得点	2.1 +/- 2.3	2.1 +/- 2.2	3.0 +/- 2.3	3.5 +/- 3.0
うつ (GDS >5)	9.2%	10.3%	11.9%	19.3%
抗うつ薬の使用	0.5%	2.2%	0%	3.5%
教育レベル				
中卒以下	15.7%	20.3%	17.5%	29.8%
高校	58.0%	57.8%	61.1%	45.6%
大卒以上	26.3%	22.0%	21.4%	24.6%

社会的孤立	17.5%	16.0%	27.0%	19.3%
社会的凝集度	14.1 +/- 2.2	14.0 +/- 2.0	13.7 +/- 2.2	13.5 +/- 2.3
身体活動度(Mets)	4091 +/- 3473	3895 +/- 3436	2925 +/- 2813	2648 +/- 2884
疾患数	1.2 +/- 1.1	1.7 +/- 1.2	1.5 +/- 1.2	1.9 +/- 1.2
疾患				
心疾患	10.1%	16.0%	17.5%	19.3%
脂質異常	43.5%	53.0%	39.7%	61.4%
高血圧	29.6%	54.7%	40.5%	52.6%
脳梗塞	3.8%	5.6%	4.8%	7.0%
糖尿病	7.2%	11.6%	4.0%	17.5%

解析対象とした男性高齢者 896 名中、43 名 (4.8%) がサルコペニア・肥満、84 名 (9.4%) がサルコペニア・非肥満、227 名 (25.3%) が非サルコペニア・肥満、542 名 (60.5%) が非サルコペニア・非肥満であった。87 名 (9.7%) は GDS 得点が 6 点以上でうつと判定された。

解析対象とした女性高齢者 861 名中、57 名 (6.6%) がサルコペニア・肥満、126 名

(14.6%) がサルコペニア・非肥満、232 名 (27.0%) が非サルコペニア・肥満、446 名 (51.8%) が非サルコペニア・非肥満であった。91 名 (10.6%) は GDS 得点が 6 点以上でうつと判定された。

次に、うつ (GDS 得点 6 点以上) とサルコペニア・肥満による 4 群の関連を示す。(表 3 : 男性、表 4 : 女性)

表 3. 男性におけるサルコペニア・肥満による 4 群とうつ (GDS 得点 6 点以上) 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	
	OR (95% CI)	P 値	OR (95% CI)	P 値	OR (95% CI)	P 値
Model 1	4.28 (2.05, 8.90)	<0.001	1.16 (0.53, 2.56)	0.71	1.19 (0.69, 2.02)	0.53
Model 2	3.82 (1.75, 8.32)	<0.001	1.02 (0.44, 2.38)	0.96	1.16 (0.68, 1.98)	0.59
Model 3	2.80 (1.25, 6.24)	0.01	0.84 (0.35, 1.99)	0.68	0.97 (0.56, 1.68)	0.92
Model 4	2.74 (1.19, 6.30)	0.02	0.90 (0.37, 2.17)	0.81	1.02 (0.58, 1.79)	0.94

*参照群は非サルコペニア・非肥満群

OR: Odds ratio, オッズ比、CI: confidence interval、信頼区間

Model 1: 共変数無し

Model 2: 年齢で調整

Model 3: 年齢、身体活動度、疾患数、抗うつ薬の使用で調整

Model 4: 年齢、身体活動度、疾患数、抗うつ薬の使用、教育レベル、社会的孤立、社会的凝集性で調整

表 4. 女性におけるサルコペニア・肥満による 4 群とうつ (GDS 得点 6 点以上) 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	
	OR (95% CI)	P 値	OR (95% CI)	P 値	OR (95% CI)	P 値
Model 1	2.36 (1.14, 4.91)	0.02	1.34 (0.71, 2.50)	0.37	1.14 (0.67, 1.94)	0.63
Model 2	2.27 (1.07, 4.85)	0.03	1.29 (0.67, 2.48)	0.45	1.13 (0.67, 1.93)	0.65
Model 3	1.68 (0.77, 3.71)	0.20	1.15 (0.59, 2.25)	0.68	0.96 (0.55, 1.66)	0.87
Model 4	2.11 (0.92, 4.86)	0.08	1.02 (0.50, 2.11)	0.95	1.02 (0.58, 1.80)	0.95

*参照群は非サルコペニア・非肥満群

OR: Odds ratio, オッズ比、CI: confidence interval、信頼区間

Model 1: 共変数無し

Model 2: 年齢で調整

Model 3: 年齢、身体活動度、疾患数、抗うつ薬の使用で調整

Model 4: 年齢、身体活動度、疾患数、抗うつ薬の使用、教育レベル、社会的孤立、社会的凝集性で調整

男性において非サルコペニア・肥満群およびサルコペニア・非肥満群では非サルコペニア・非肥満群を参照群としていずれのモデルにおいてもうつとの関連はみられなかった。しかし、サルコペニア・肥満群ではうつとの危険性との関連が観察され、未調整のオッズ比では 4.28 倍 (95%信頼区間 2.05-8.90) の、全ての共変数を加えたモデ

ルにおいては 2.74 倍 (95%信頼区間 1.19-6.30) のうつとの危険性の上昇がみられた。

女性において非サルコペニア・肥満群およびサルコペニア・非肥満群では非サルコペニア・非肥満群を参照群としていずれのモデルにおいてもうつとの関連はみられなかった。サルコペニア・肥満群では年齢で調

整したモデルでうつ病の危険性との関連が観察され、オッズ比では 2.27 倍 (95%信頼区間 1.07-4.85) のうつ病の危険性の上昇がみられた。全ての共変数を加えたモデルにおいては 2.11 倍 (95%信頼区間 0.92-4.86) のうつ病の危険性の上昇がみられたものの、統

計的な有意さにはいたらなかった。

次に、GDS 得点とサルコペニア・肥満による 4 群の関連を示す。(表 5 : 男性、表 6 : 女性)

表 5. 男性におけるサルコペニア・肥満による 4 群とうつ症状 (GDS 得点) 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	
	回帰係数 (95% CI)	P 値	回帰係数 (95% CI)	P 値	回帰係数 (95% CI)	P 値
Model 1	1.73 (1.01, 2.45)	<0.001	0.33 (-0.21, 0.86)	0.23	0.27 (-0.09, 0.63)	0.14
Model 2	1.50 (0.75, 2.24)	<0.001	0.06 (-0.51, 0.64)	0.82	0.22 (-0.14, 0.58)	0.23
Model 3	1.25 (0.50, 1.99)	0.001	-0.04 (-0.61, 0.52)	0.88	0.09 (-0.27, 0.45)	0.64
Model 4	1.17 (0.44, 1.90)	0.002	-0.01 (-0.56, 0.54)	0.97	0.15 (-0.20, 0.51)	0.40

*参照群は非サルコペニア・非肥満群

CI: confidence interval、信頼区間

Model 1: 共変数無し

Model 2: 年齢で調整

Model 3: 年齢、身体活動度、疾患数、抗うつ薬の使用で調整

Model 4: 年齢、身体活動度、疾患数、抗うつ薬の使用、教育レベル、社会的孤立、社会的凝集性で調整

表 6. 女性におけるサルコペニア・肥満による 4 群とうつ症状 (GDS 得点) 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	
	回帰係数 (95% CI)	P 値	回帰係数 (95% CI)	P 値	回帰係数 (95% CI)	P 値
Model 1	1.38 (0.74, 2.02)	<0.001	0.81 (0.35, 1.27)	0.001	-0.06 (-0.43, 0.31)	0.74
Model 2	1.16	<0.001	0.60	0.01	-0.10	0.60

	(0.51, 1.82)		(0.12, 1.07)		(-0.47, 0.27)	
Model 3	0.90	0.007	0.50	0.04	-0.24	0.20
	(0.24, 1.55)		(0.03, 0.98)		(-0.61, 0.13)	
Model 4	1.01	0.002	0.42	0.08	-0.19	0.30
	(0.38, 1.64)		(-0.05, 0.88)		(-0.54, 0.17)	

*参照群は非サルコペニア・非肥満群

CI: confidence interval、信頼区間

Model 1: 共変数無し

Model 2: 年齢で調整

Model 3: 年齢、身体活動度、疾患数、抗うつ薬の使用で調整

Model 4: 年齢、身体活動度、疾患数、抗うつ薬の使用、教育レベル、社会的孤立、社会的凝集性で調整

男性において非サルコペニア・肥満群およびサルコペニア・非肥満群では非サルコペニア・非肥満群を参照群としていずれのモデルにおいてもうつ症状（GDS 得点）との関連はみられなかった。しかし、サルコペニア・肥満群では GDS 得点との関連が観察され、全ての共変数を加えたモデルにおいてサルコペニア・肥満群で 1.17（95%信頼区間 0.44-1.90）の GDS 得点の上昇がみられた。

女性においても非サルコペニア・肥満群およびサルコペニア・非肥満群では非サルコペニア・非肥満群を参照群としていずれのモデルにおいてもうつ症状（GDS 得点）との関連はみられなかった。しかし、サルコペニア・肥満群では GDS 得点との関連が観察され、全ての共変数を加えたモデルにおいてサルコペニア・肥満群で 1.01（95%信頼区間 0.38-1.64）の GDS 得点の上昇がみられた。

D. 考察と今後の計画

男性において GDS 得点によるうつとサルコペニア・肥満群との関連が観察された。全ての共変数を加えたモデルにおいて 2.74 倍のうつの危険性の上昇である。一方、女性においては年齢調整モデルではサルコペニア・肥満群とうつとの関連がみられたものの、全ての共変数を加えたモデルでは統計学的な有意差に至らなかった。しかし、オッズ比は 2.11 と男性よりわずかに低いながらも 2 を超える高いオッズ比を示していたため、統計学的な有意差に至らなかった原因としてはサンプル数が少ないことによるのではないかと考えられた。実際、うつ症状については、男女ともにサルコペニア・肥満群との関連が観察されている。

サルコペニア・肥満群とうつあるいはうつ症状の関連が観察された一方、サルコペニア・非肥満群や非サルコペニア・肥満群ではうつあるいはうつ症状との関連が見られなかった。これはサルコペニアと肥満の両者が揃った時に相乗効果によってうつの危険性を大きく高めていることを示唆する。

ただ、どのようなメカニズムによってサルコペニア・肥満がうつ病の危険性を高めているのかは今後の研究が必要である。

今回の研究結果を解釈する上でいくつか注意が必要である。まず、GDSは元々うつ病のスクリーニングのために開発されたツールであり、確定診断として用いるものではない。従って、GDSによるうつ病の診断は偽陽性（あるいは偽陰性）の危険性を伴う。また、疾患については自己申告である。最後に、うつ病とサルコペニア・肥満の関連が観察されたが、横断研究であるため、これが因果関係かどうかは今後の介入研究の要素を含む縦断的な研究が必要である。

そうした注意が必要であるものの、我々の研究はサルコペニア・肥満とうつ病の関連が、とりわけ男性において強くみられたことを示した点で意義深いと考えられる。サルコペニア・非肥満群や非サルコペニア・肥満群ではうつ病あるいはうつ病症状との関連がみられず、サルコペニアと肥満のうつ病に対する相乗効果が存在することが示唆される。今回の観察結果は高齢者におけるうつ病の危険因子やそのメカニズムに対して貴重な洞察を与えてくれると共に、今後うつ病に対してどのような介入を行うべきかを考察する上での貴重な知見を与えてくれるものであると考える。

【参考文献】

[1] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; **39**: 412-23.

[2] Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, et al. 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**: e230-3.

[3] Bouchard DR, Dionne IJ, Brochu M. Sarcopenic/obesity and physical capacity in older men and women: data from the Nutrition as a Determinant of Successful Aging (NuAge)-the Quebec longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)* 2009; **17**: 2082-8.

[4] Lubben J, Blozik E, Gillmann G, et al. Performance of an abbreviated version of the Lubben Social Network Scale among three European community-dwelling older adult populations. *The Gerontologist* 2006; **46**: 503-13.

[5] Sampson RJ, Raudenbush SW, Earls F. Neighborhoods and violent crime: a multilevel study of collective efficacy. *Science* 1997; **277**: 918-24.

D. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishii S, Cauley JA, Greendale GA, Crandall CJ, Huang MH, Danielson ME, Karlamangla AS. Trajectories of Femoral Neck Strength in Relation to the Final Menstrual Period in a Multi-Ethnic Cohort. *Osteoporosis Int.* 2013 Sep; **24**(9):2471-81 [PMID: 23436075]

2. Akishita M, Ishii S, Kojima T, Kozaki

- K, Kuzuya M, Arai H, Arai H, Eto M, Takahashi R, Endo H, Horie S, Ezawa K, Kawai S, Takehisa Y, Mikami H, Takegawa S, Morita A, Kamata M, Ouchi Y, Toba K. Priorities of healthcare outcomes for the elderly. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Jul;14(7):479-84 [PMID: 23415841]
3. Greendale GA, Ishii S, Huang MH, Karlamangla AS. Predicting the Timeline to the Final Menstrual Period: the Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):1483-91 [PMID: 23533245]
4. Ishii S, Cauley JA, Greendale GA, Crandall CJ, Danielson ME, Ouchi Y, Karlamangla AS. C-Reactive Protein, Bone Strength, and 9-year Fracture Risk: Data from The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res.* 2013 Jul;28(7):1688-98 [PMID: 23456822]
5. Mori T, Ishii S, Greendale GA, Cauley JA, Sternfeld B, Crandall CJ, Han W, Karlamangla AS. Physical Activity as Determinant of Femoral Neck Strength Relative to Load in Adult Women. Findings from the Hip Strength Across the Menopause Transition Study. *Osteoporosis Int* 2014 Jan;25(1):265-72.[PMID: 23812598]
6. Okamura H, Ishii S, Ishii T, Eboshida A. Prevalence of dementia in Japan: a systematic review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2013 Jul 13;36(1-2):111-118 [PMID: 23860389]
7. Ishii S, Miyao M, Mizuno Y, Tanaka-Ishikawa M, Akishita M, Ouchi Y. Association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women. *Osteoporosis Int.* 2014 Mar;25(3):1099-105 [PMID: 24318630]
8. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K, Ouchi Y, Kikutani T, Higashiguchi T, Obuchi S, Ishikawa-Tanaka K, Hirano H, Kawai H, Tsuji T, Iijima K. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatrics and Gerontology International.* 2014 Feb;14 Suppl 1:93-101 [PMID:24450566]
9. 石井伸弥・秋下雅弘 認知症高齢者の薬物療法：課題と対応 老年精神医学雑誌 24:749-755,2013
10. 石井伸弥・飯島勝矢. サルコペニアのスクリーニング法. 医学のあゆみ 248:665-669, 2014
- 2. 和文著書**
1. 石井伸弥 第6章サルコペニアの原因にはどのようなものがありますか?. 関根里恵・小川純人/編集:サルコペニア24のポイント:p31-35. フジメディカル出版・大阪、2013
2. 石井伸弥 第3章老年症候群の治療 第8節 腰痛. 秋下雅弘/編集:高齢者のための薬の使い方 ストップとスタート:p101-105. ぱーそん書房・東京、2013
3. 石井伸弥 第4章その他の治療 第7節変形性膝関節症. 秋下雅弘/編集:高齢者のための薬の使い方 ストップとスタート:p167-170. ぱーそん書房・東京、2013