

分担研究報告書

フレイルおよび要介護の要因－老化に関する長期縦断疫学研究

研究分担者 大塚 礼

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター

老年学・社会科学センターNILS-LSA 活用研究室・室長

研究要旨 長期にわたって追跡されている地域住民コホートのデータを用いて、フレイル、認知機能低下、要介護認定となる要因を解析した。要介護はフレイルや認知機能の低下があることと関連しており、この3者には共通の要因があると考えられる。今回の解析では、ADLの低下と抑鬱がその共通の要因であった。身体的要因と心理精神的要因がともに重要であり、どちらかにだけ集中するのではなく、バランスの取れた介護予防が求められる。

A. 研究目的

老化に伴って心身機能が低下している状態をフレイルと言う。日本老年医学会ではフレイルを健常な状態と要介護状態（日常生活でサポートが必要な状態）の中間の状態と定義している。フレイルは放置すれば要介護となる可能性が高い一方で、予防し回復させていくことも可能である。本研究では長期にわたって追跡されている地域住民コホートのデータを用いて、フレイル、認知機能低下、要介護認定となる要因を解析した。

B. 研究方法

1. 対象

本研究の対象は地域住民から年齢・性別に層化し無作為に選ばれた「国立長寿

医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」の参加者（観察開始時年齢 40-79 歳）である。NILS-LSA では 1997 年から、医学、心理、運動、身体組成、栄養、社会的背景、生活習慣などの詳細な調査を毎日 7 人ずつ実施し、2 年ごとに追跡観察をしてきた。本コホートは追跡中のドロップアウトと同じ人数の参加者を補充して行うダイナミックコホートである。2012 年度までに 7 回の調査を終了しており、総参加者数 3,983 人、延べ 16,338 回の測定データが得られている。本研究ではフレイルのリスクに関しては第 2 次調査から第 7 次調査までの 10 年間で 2 回以上調査に参加し、データに欠損がなく、初回にフレイルがなく 65 歳以上であった男女 819 人を対象とし

た。認知機能障害リスクに関しては第 1 次調査から第 7 次調査までの 12 年間に 2 回以上調査に参加し、初回に認知機能障害のなく 65 歳以上であった男女 1,604 人を対象とした。要介護認定に関しては第 6 次調査から第 8 次調査までの 5 年間に 2 回以上調査に参加し、初回に要介護認定を受けておらず、65 歳以上であった男女 945 人を対象とした。

2. 測定項目及び解析方法

Fried らは Cardiovascular Health Study (CHS) で、フレイルを Shrinking (身体の萎縮)、Exhaustion (疲労・消耗)、Low activity (活動量の減少)、Slowness (動きの緩慢さ)、Weakness (弱々しさ) の 5 つの要素で定義している。本研究では、このうち 3 項目以上に該当した場合をフレイルと定義した。

Shrinking は 2 年間で体重が 5 パーセント以上減少した場合、Exhaustion は原法と同じ抑うつ調査に用いられる The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) 調査票の質問項目 Q7「何をするのも面倒だ」及び Q20「仕事が手につかない」の 2 項目のどちらかもしくは両方に「週 1~2 日」、「週 3~4 日」、「週 5 日以上」と回答した場合、Low activity は Minnesota Leisure-time Physical Activity 質問票を元にした質問票を用いての面接による聞き取りでの身体活動調査で、余暇身体活動量が 65 歳以上の対象者の性別下位 20%未満の場合とした。また、Slowness は通常の歩行で 10 メートルの歩行にて秒速 1 メートル未満の歩行速度の場合、Weakness は握力が男性で 26 キログラム未満、女性で 18

キログラム未満の場合とした。認知機能障害は MMSE で 23 点以下とした。要介護認定の有無は第 6 次、7 次、8 次の各調査における自記式の調査票から得た。

先行文献などから、フレイルや要介護の要因となる項目を選定した。独居の有無、高血圧症、糖尿病の有無は自記式の調査票によって判定した。握力は握力計を用い、右手より開始し左右 2 回ずつ。左右とも最大値を採用し、左右の平均値を測定値とした。歩行速度は 10m の歩行路で「普段歩いている速さ」で歩いた場合の速度を分速で求めた。

体格の指標として体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除した値 (Body Mass Index: BMI) を用いた。DXA 法による全身のスキャンで左右上下肢の重量から脂肪量、骨量を除いた徐脂肪徐骨重量を求め、上肢及び下肢の筋量とした。DXA 法で求めた四肢筋量 (kg) を身長 (m) の二乗で除した値 (Skeletal Muscle Index: SMI) を求め、骨格筋量の指標とした。抑鬱の有無は抑鬱のスクリーニングテストである CES-D を用いた。手段的 ADL は老研式活動能力指標を用いた。

これらのデータを用いて、年齢および性別を調整した COX 比例ハザードモデルにて、リスク要因によるハザード比を求めた。痩せは BMI が 18.5 未満とした。歩行速度は 60m/分未満 (1m/秒未満) を歩行速度低下とした。血清アルブミンは 1g/dL あたり、握力は 1kg あたり、CES-D は 1 点あたりのハザード比を求めた。解析は R 3.6.3 を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究

に関する倫理指針」を遵守し、国立長寿医療研究センターにおける倫理・利益相反委員会での研究実施の承認を受けた上で実施した。調査に参加する際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報保護などについて半日をかけて十分に説明を行い、調査の対象者全員から検体の保存を含むインフォームドコンセントを得た。また同一の人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントにて本人への確認を行った。分析においては、参加者のデータをすべて集团的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努めた。

C. 研究結果

1. フレイルリスク要因

追跡期間中に、65歳以上の男女 819人のうち、フレイルとなったのは 98人であった。

フレイルとなるリスク要因のハザード比を図 1 に示す。独居のハザード比は 0.53 (95%信頼区間 0.28-0.99、 $p<0.05$) であり、独居であることにより、フレイルのリスクはむしろ低下していた。BMI が 18.5kg/m^2 未満の痩せはハザード比が 2.93 (1.58-5.45、 $p<0.001$) であり、痩せは有意なリスクとなっていた。血清アルブミンも 1g/dL あたりのハザード比が 0.51 (0.26-0.97、 $p<0.05$) と有意に小さく、アルブミン濃度が低いほどリスクとなっていた。CES-D もハザード比が 1.83 (1.43-2.33、 $p<0.001$) と有意であり、抑鬱の得点が高いほどフレイルになるリスクが高かった。老研式生活機能指標も

0.84 (0.74-0.94、 $p<0.01$) と有意に小さく、手段的生活機能が低いことがフレイルのリスクになっていた。高血圧症、糖尿病、骨格筋量、認知機能はフレイルの有意なリスク要因とはなっていなかった。

2. 認知機能障害リスク要因

追跡期間中に、65歳以上の男女 1,604人のうち、認知機能障害となったのは 171人であった。

COX 比例ハザードモデルによる認知機能障害リスク要因のハザード比は、握力が 0.68 (0.51-0.90、 $p<0.01$)、CES-D が 1.36 (1.11-1.66、 $p<0.01$)、老研式生活機能指標が 0.73 (0.66-0.80、 $p<0.001$) であり、握力が弱いほど、抑鬱が強いほど、ADL が低いほど認知機能低下のリスクとなっていた。独居、痩せ、血清アルブミン、高血圧、糖尿病、歩行速度、骨格筋量は認知機能障害のリスクとはなっていなかった。

3. 要介護認定リスク要因

参加した 65歳以上の男女 945人であり、追跡中期間中に要介護認定になったのは 47人であった。

要介護認定の有意なリスク要因となっていたのは、歩行速度、CES-D、老研式生活機能指標、MMSE であり、歩行速度のハザード比は 2.63 (1.03-6.70、 $p<0.05$)、CES-D 得点のハザード比は 1.68 (1.19-2.37、 $p<0.01$)、老研式 ADL のハザード比は 0.68 (0.58-0.81、 $p<0.001$)、MMSE 得点のハザード比は 0.81 (0.71-0.93、 $p<0.01$) であった。歩行速度が 1m/秒 未満であること、また抑鬱が強いほど、ADL が低いほど、認知機能が低いほど要介護認定のリスクとなっていた。独居、痩せ、

血清アルブミン、高血圧、糖尿病、握力、骨格筋量は要介護認定のリスクにはなっていないかった。

D. 考察

本研究では、フレイルとなる要因は、BMI18.5未満の痩せ、血清アルブミンが低いこと、CES-Dの特点が高いこと、生活機能が低いことであり、独居はむしろフレイルを予防する要因であった。NILS-LSAは地域住民のコホートであるが、施設型の調査を行っており、比較的元気な人たちが参加する傾向がある。独居の高齢者は、自分の身の回りのことはすべて自分自身で行う必要があり、このためフレイルにはかえってなりにくいのではないかと考えられる。

認知機能障害のリスク要因は握力が弱いこと、CES-D得点が高いこと、生活機能が低いことであり、その中でも抑鬱の関連の強さが目立った。

要介護となるリスク要因は歩行速度が1m/秒未満であること、CES-D得点が高いこと、ADLが低いこと、MMSE得点が高いことであった。

高血圧症、糖尿病、骨格筋量は、フレイル、認知機能障害、要介護のリスク要因ではなかった。逆にCES-Dの得点が高いこと、ADLが低いことは、共通のリスク要因になっており、抑鬱の予防やADLの維持が特に重要であることがわかった。

E. 結論

要介護はフレイルや認知機能の低下があることと関連しており、この3者には共通の要因があると考えられる。今回の

解析では、ADLの低下と抑鬱がその共通の要因であった。身体的要因と心理精神的要因がともに重要であり、どちらかにだけ集中するのではなく、バランスの取れた介護予防が求められる。

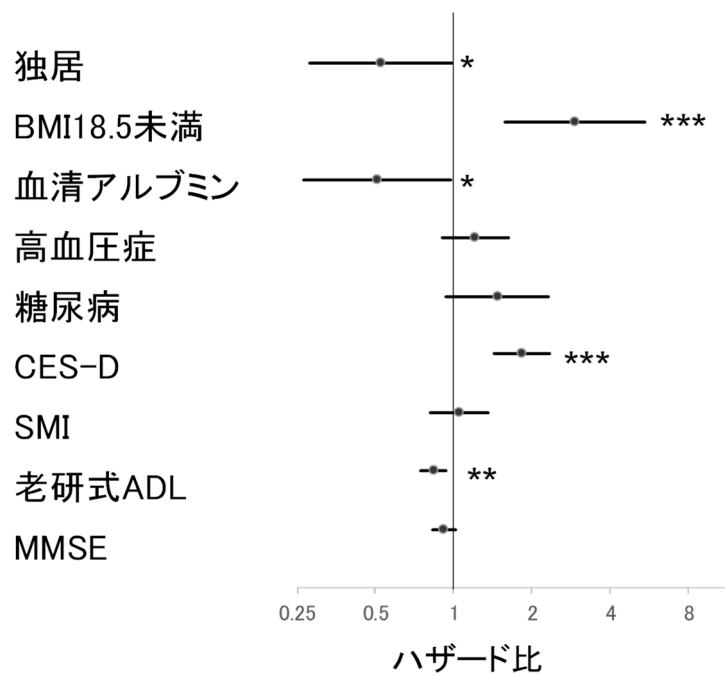


図 1. フレイルとなる要因
(COX 比例ハザードモデルによるハザード比、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$)

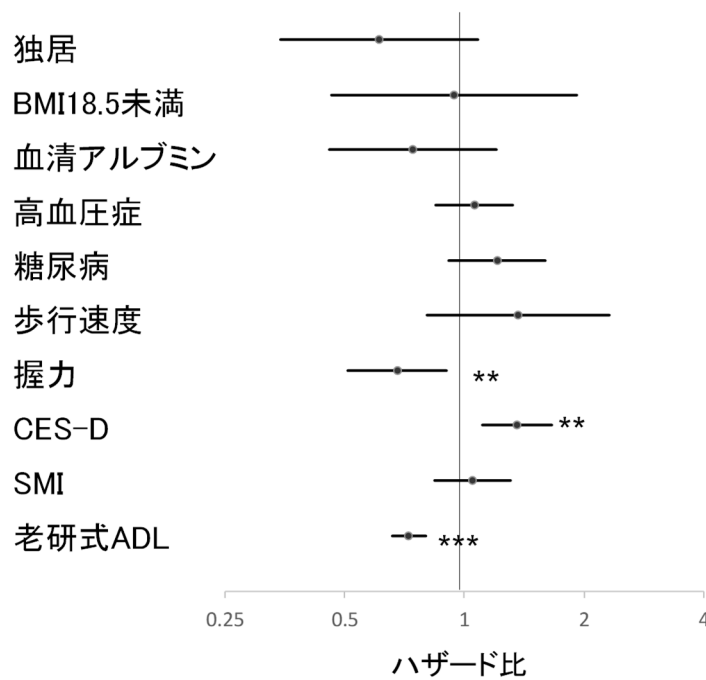


図 2. 認知機能障害となる要因
(COX 比例ハザードモデルによるハザード比、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$)

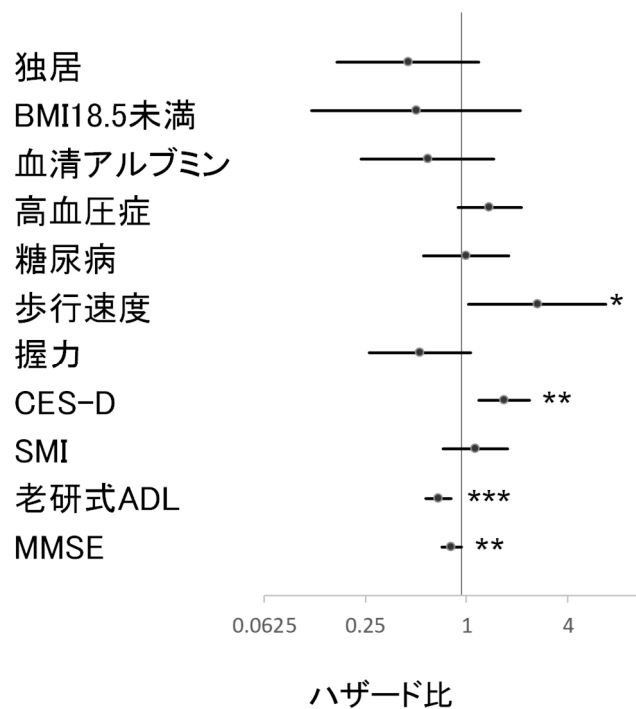


図 3. 要介護認定となる要因
(COX 比例ハザードモデルによるハザード比、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$)

F. 健康危険情報

なし

Japanese community-dwellers.

Environ Health Prev Med 24; 24

(7pages), 2019.

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ogawa T, Uchida Y, Nishita Y, Tange C, Sugiura S, Ueda H, Nakada T, Suzuki H, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Hearing-Impaired Elderly People Have Smaller Social Networks: A Population-Based Aging Study. Arch Gerontol Geriatr 83; 75-80, 2019.

2) Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H: Hemoglobin A1c and 10-year information processing speed in

3) Yuki A, Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H: Daily Physical Activity Predicts Frailty Development Among Community-Dwelling Older Japanese Adults. J Am Med Dir Assoc 20(8); 1032-1036, 2019.

4) Shirai Y, Kuriki K, Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Imai T, Ando F, Shimokata H: Association between green tea intake and risk of cognitive decline, considering glycated hemoglobin level, in older Japanese

adults: the NILS-LSA study. *Nagoya J Med Sci* 81(4); 655-666, 2019.

5) Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Fish and Meat Intake, Serum Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Levels, and Mortality in Community-Dwelling Japanese Older Persons. *Int J Environ Res Pub Health* 16(10); 1806 (12pages), 2019.

6) Zhang S, Otsuka R, Tomata Y, Shimokata H, Tange C, Tomida M, Nishita Y, Matsuyama S, Tsuji I: A cross-sectional study of the associations between the traditional Japanese diet and nutrient intakes: The NILS-LSA project. *Nutr J* 18; 43

7) Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Otsuka R, Iwata K, Tange C, Ando F, Ito K, Shimokata H, Arai H: Links between physical frailty and regional gray matter volumes in older adults: A voxel-based morphometry study. *J Am Med Dir Assoc* 20(12); 1587-1592, 2019.

8) Liu S, Ando F, Fujita Y, Liu J, Maeda T, Shen X, Kikuchi K, Matsumoto A, Yokomori M, Tanabe-Fujimura C, Shimokata H, Michikawa M, Komano H, Zou K: A clinical dose of angiotensin-converting enzyme (ACE)

inhibitor and heterozygous ACE deletion exacerbate Alzheimer's disease pathology in mice. *J Biol Chem*, 294: 9760-9770, 2019.

9) Chou MY, Nishita Y, Nakagawa T, Tange C, Tomida M, Shimokata H, Otsuka R, Chen LK, Arai H: Role of gait speed and grip strength in predicting 10-year cognitive decline among community-dwelling older people. *BMC Geriatr* 19(1); 186(11pages), 2019.

10) Otsuka R, Kato Y, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Imai T, Ando F, Shimokata H, Arai H: Protein intake per day and at each daily meal and skeletal muscle mass declines among older community dwellers in Japan. *Public Health Nutr* (in press).

11) Shirai Y, Kuriki K, Otsuka R, Kato Y, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Imai T, Ando F, Shimokata H: Green tea and coffee intake and risk of cognitive decline in older adults: the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging. *Public Health Nutr* (in press).

12) Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Tomida M, Imai T, Ando F, Shimokata H. Dietary diversity and all-cause and cause-specific mortality in Japanese community-dwelling older

adults. *Nutrients* (in press).

13) Tsukasaki K, Matsui Y, Arai H, Harada A, Tomida M, Takemura M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Association of muscle strength and gait speed with cross-sectional muscle area determined by mid-thigh computed tomography - A comparison with skeletal muscle mass measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Frailty Aging* (in press)

14) Kozakai R, Nishita Y, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Age-related changes in physical fitness among community-living middle-aged and older Japanese: A 12-year longitudinal study. *Res Q Exerc Sport* (in press).

2. 学会発表

1) 安藤富士子、下方浩史：サルコペニアの長期縦断疫学研究－筋量・筋力・身体活動の加齢変化とそのリスクファクター。第92回日本整形外科学会学術総会、横浜、2019年5月10日。

2) 木下かほり、大塚礼、丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史、荒井秀典：地域在住中高年における食事性炎症指数が握力と歩行速度に及ぼす影響。第61回日本老年医学会学術集会、仙台、2019年6月7日。

3) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史、荒

井秀典：地域在住高齢者におけるフレイル評価の変化パターン。第61回日本老年医学会学術集会、仙台、2019年6月7日。

4) 富田真紀子、丹下智香子、西田裕紀子、中川威、大塚礼、安藤富士子、下方浩史、荒井秀典：身体的フレイルと幸福感に関する検討－並行潜在成長曲線モデルによる縦断解析。日本老年社会学会第61回大会、仙台、2019年6月8日。

5) Zhang S, Otsuka R, Tomata Y, Shimokata H, Tange C, Tomida M, Nishita Y, Tsuji I. Japanese diet and risk of incident frailty: The NILS-LSA project. The 13th Asian Congress of Nutrition, Bali, Indonesia, Aug 6, 2019.

6) 西田裕紀子、内田育恵、大塚礼、丹下智香子、富田真紀子、中川威、杉浦彩子、安藤富士子、下方浩史：難聴者の認知機能低下を緩衝する心理社会的要因とは：地域高齢者を対象とする縦断疫学調査から。第9回日本認知症予防学会学術集会、名古屋、2019年10月19日。

7) Mizuno T, Matsui Y, Tomida M, Tange C, Nishita Y, Shimokata H, Ishiguro N, Otsuka R, Arai H: Assessment of muscle quality by cross-sectional computed tomography scan of quadriceps. The 5th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Taipei, Nov 22, 2019.

8) Nishita Y, Takahashi Y, Tange C, Tomida M, Nakagawa T, Otsuka R, Ando F, Shimokata H, Arai H: Personality and incidence of physical frailty in community-dwelling older people: A 10-year longitudinal study. The 11th International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania Regional Congress, Taipei, Oct 24, 2019.

9) Ando F, Kozakai R, Yuki A, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Otsuka R, Shimokata H: The effect of current or past habitual exercises on physical frailty in community-dwelling older people. The 11th International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania Regional Congress, Taipei, Oct 25, 2019.

10) 加藤友紀, 大塚礼, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史: 中高年男性における骨格筋量減少に影響を及ぼす遺伝的要因とアミノ酸摂取量の交互作用に関する縦断研究. 第 26 回日本未病システム学会学術総会、名古屋、2019 年 11 月 16 日.

11) 安藤富士子, 小坂井留美, 幸篤武, 丹下智香子, 富田真紀子, 西田裕紀子, 大塚礼, 下方浩史: 若年成人期・中年期の運動習慣が地域在住高齢女性の筋量・筋力・身体機能に及ぼす影響. 第 26 回

日本未病システム学会学術総会、名古屋、2019 年 11 月 16 日.

12) 甲田道子, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史: 飲酒量と体幹および四肢の皮下脂肪との関係. 第 26 回日本未病システム学会学術総会、名古屋、2019 年 11 月 16 日.

13) 富田真紀子, 西田裕紀子, 丹下智香子, 中川威, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史: 中高年者のワーク・ファミリー・コンフリクトが高血圧に及ぼす影響. 第 26 回日本未病システム学会学術総会、名古屋、2019 年 11 月 17 日.

14) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 中川威, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典: 地域在住高齢者の身体的フレイルと余暇活動. 第 26 回日本未病システム学会学術総会、名古屋、2019 年 11 月 17 日.

15) 西田裕紀子, 大塚礼, 丹下智香子, 富田真紀子, 中川威, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者における Purpose in life が生存に及ぼす影響: 8 年間の追跡調査. 第 26 回日本未病システム学会学術総会、名古屋、2019 年 11 月 17 日.

16) 大塚礼, 木下かほり, 丹下智香子, 富田真紀子, 西田裕紀子, 中川威, 安藤富士子, 下方浩史, 荒井秀典: 身体的プレフレイルの変化 3 群におけるベースラインの栄養学的要因の検討. 第 30 回日

本疫学会学術集会，2月21日，京都，
2020.

17) Huang ST, Tange C, Otsuka R,
Nishita Y, Peng LN, Hsiao FY, Tomida
M, Shimokata H, Arai H, Chen LK:
Frailty subtypes and long-term
outcomes. The 5th NCGG-ICAH
Symposium, Apr, 11th, Obu, 2019.

18) Chou MY, Nishita Y, Nakagawa T,
Tange C, Tomida M, Shimokata H,
Otsuka R, Chen LK, Arai H: Role of
gait speed and grip strength in
predicting 10-year cognitive decline
among community-dwelling older
people. The 5th NCGG-ICAH
Symposium, Apr, 12th, Obu, 2019.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし