

令和6年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツール
の開発と応用のための研究(23FA1006)」2024年度分担研究報告書

端野・壮瞥町研究

研究分担者	大西浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	教授
研究協力者	中田 圭	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	助教
	小山雅之	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	講師

研究要旨

地域在住高齢者集団において、簡易なバイオマーカーがサルコペニア予備軍(PS)を特定できるか評価することを本研究の目的とした。この研究の方法は、2017年に壮瞥町で健康診断を受けた65歳以上の289人が対象となった。検証コホートは、2018年から2023年の間に同町で調査された65歳以上の184人で、2017年の調査には参加していない人々で構成された。PSの予測因子が特定され、シンプルなスコアリングシステムを開発した。

結果としては、2017年のテストコホートの平均年齢は74歳(男性128人、女性161人)であったのに対し、検証コホートの平均年齢は72歳(男性82人、女性101人)であった。PSの有病率は2つのコホート間で差は認められなかった。単変量ロジスティック回帰分析では、PSの有無を従属変数として、年齢(OR 1.13)、貧血(OR 4.54)、ヘモグロビン(OR 0.63)が有意な因子として特定された($p < 0.001$)。年齢、BMI、ヘモグロビンを調整し、AICが最も低かったものを選択した多変量ロジスティック回帰モデルでは、PSの予測においてAUC 0.747が達成された。このモデルの外部検証ではAUCが0.733であった。年齢、BMI、ヘモグロビン値のカットオフ値から導き出された簡易予測スコアは、初期コホートにおけるPS予測のAUCが0.711、外部検証コホートにおけるAUCが0.658であった。

結論としては、年齢、BMI、ヘモグロビンに基づくシンプルなスコアは、地域社会に住む高齢者集団においてPSを効果的に推定し、スクリーニングのための実用的で利用しやすいツールを提供する可能性が示唆された。

A. 研究目的

加齢に伴う身体機能の低下は、公衆衛生上の重大な問題であり、医療および介護提供者にとって大きな負担となっている。サルコペニアは、加齢に伴う筋肉量、筋力、および機能の低下である。世界的に

平均寿命が延びるにつれ、サルコペニアのリスクを抱える高齢者の人口も増加している。サルコペニアは、障害の悪化、入院、長期介護の必要性による医療費の増加と関連している。サルコペニアは、高齢者の一般的な罹患率および死亡率の原因

である転倒や骨折のリスクを高める。さらに、サルコペニアは糖尿病や心血管疾患などの慢性疾患の管理を複雑にし、医療制度をさらに疲弊させる。

サルコペニアの早期診断は、適切な介入を実施し、関連する健康リスクを低減するために重要である。したがって、臨床的および機能的評価を通じてサルコペニアを診断するための基準、ツール、および方法を選択することが不可欠である。しかし実際には、筋肉量と筋力の評価には機器が必要であり、診断プロセスは複雑で、歩行速度や椅子からの立ち上がり回数など、いくつかの指標を追加する必要がある。このため、2018年にサルコペニアに関する欧州ワーキンググループ（EWGSOP2）が新たなコンセンサスを発表し、筋力の重要性を強調した。サルコペニアが疑われる場合の診断は、筋力の評価（握力または5回の起立・着席の反復能力）に基づいて行い、二重エネルギーX線吸収測定法、または、生体電気インピーダンス分析を用いて確認する必要がある。診断機器がない場合は、ふくらはぎ周囲長などの筋肉量の減少を代替指標として含める。さらに、サルコペニアのスクリーニングのための非侵襲的で安全な方法を見つける試みも行われている。また、サルコペニアアジアワーキンググループ（AWGS）が定義した「サルコペニアの可能性」は、筋力および身体能力の低下を指す新しい概念である。これは、サルコペニアを予防するための早期発見と介入の重要性を示している。サルコペニアのスクリーニングツールとして、SARC-F質問票、臨床的フレイルスケール、フレイルリス

クスコア、FRAILスケール、フレイル指数などが提案されている。しかし、病院や健診センター、高齢者保健施設などでは、依然として時間的制約や人的資源の制限があり、すべてのリスク対象者に対して、アンケートが十分に利用しやすい形とは言えないのが現状である。このため、血液バイオマーカーを導入した代替診断法の探索が試みられている。しかし、特殊な機器を必要したり、院内の検査で完結しない高額な検査であったり、すべての診療や健診で実施することは困難である。そのためサルコペニアの早期発見のためには、サルコペニアの初期段階から簡便にサルコペニアと判定できることが重要である。本研究ではサルコペニアの前段階である「サルコペニア予備軍：possible sarcopenia」に注目した。本研究の目的は、地域在住高齢者において、簡便な血液検査でサルコペニア予備軍を予測できるかどうかを明らかにすることである。

B. 研究方法

本研究では、2017年の壮瞥町における健康診断に参加した605人のうち、65歳以上の住民を対象とした。65歳未満の238人とデータ欠損の78人を除外した結果、合計289人が対象となった（図1. a）。

さらに、本研究で開発したモデルの妥当性を検証するために、2017年には参加せず、2018年から2023年の間に丹野・壮瞥研究に参加した65歳以上の184人を対象に加えた（2020年と2021年は新型コロナウイルス感染症の流行により研究

は実施されなかった)。これらのコホート(2018年、2019年、2022年、2023年)から、65歳未満の607人と、2017年のコホートとデータが重複している908人を除外した。対象が重複している人については、最も新しいデータのみを分析に用いた(図1.b)。

測定項目

筋力は握力により評価し、被験者は立位で両手の握力を2回測定した。測定にはSmedley型動力計(Grip D、タケイ科学器械株式会社、新潟、日本)を使用した。歩行速度は、1mの加速・減速ゾーンを設けた4mの歩行テストにより、快適なペースで評価した。サルコペニアの可能性の診断基準は、2019年のAWGSガイドラインに準拠した。骨格筋量を除外したカットオフ値は、以下のとおり定義された。(a)利き手の握力が男性で28kg未満、女性で18kg未満、(b)快適な歩行速度が1.0m/s未満。いずれかの基準を満たす参加者は、「サルコペニアの可能性あり」と分類された。貧血はWHOの基準に従って、男性ではHb<13g/dL、女性ではHb<12g/dLと定義された。

統計分析

IBM SPSS Statistics version 29.0(米国ニューヨーク州アーモンク)を使用して統計分析を行い、有意水準は $P < 0.05$ とした。まず、2017人の参加者におけるデータ分布の正規性を、コルモゴロフ・スミルノフ検定を用いて検証した。正規

分布する変数は平均値±標準偏差で、正規分布しない変数は中央値(範囲)で示した。群間差は、正規分布するデータについてはスチューデントのt検定、正規分布しないデータについてはマン・ホイットニーU検定を用いて分析した。カテゴリ変数はカイ二乗検定を用いて分析した。次に、2017人の参加者の中から関連因子を特定するために、サルコペニアの可能性を従属変数として単変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量分析で有意な予測因子が特定されたため、その後、サルコペニアの可能性に対する最適な予測モデルを開発するために、多変量ロジスティック回帰モデルにそれらの因子を含めた。臨床応用を促進するために、最終モデルから簡略化されたスコアリングシステムを導き出し、「サルコペニアの可能性簡易スコア(PSSS)」と名付けた。モデルとPSSSの予測精度は、2017人の参加者におけるROC曲線と曲線下面積(AUC)分析により評価された。モデルとPSSSは、別の検証コホートでもさらに検証された。2017人のコホートと検証参加者の両方について、感度と特異性の分析により、最適なPSSSのカットオフ値が決定された。

(倫理面への配慮)

本研究は、札幌医科大学倫理審査委員会の承認を得て行われており、対象者より書面でのインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

参加者の特性

表 1 では、身長、体重、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、ヘモグロビン、hs-CRP、血漿グルコース、握力については、男性が女性よりも有意に高い値を示した。一方、TC、HDL-C、LDL-C については、女性が男性よりも有意に高い値を示した。歩行速度とサルコペニアの可能性については、性差は認められなかった。

表 2 では、サルコペニア予備軍を従属変数とした単変量ロジスティック回帰分析では、年齢、喫煙、飲酒、脂質異常症、貧血、ヘモグロビン、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪が有意な因子として採択された。サルコペニア予備軍を予測する多変量モデルでは、最適なモデルを構築するために、いくつかの因子を組み合わせた（表 3）。赤池情報量規準（AIC）に基づくモデル選択により、年齢、BMI、ヘモグロビンを含むモデル 3 が最良のモデルとして特定された。モデルの外部検証結果を表 4 に示す。2017 年のテストコホートと 2018 年から 2023 年の検証コホートの特性を比較した。社会人口統計学的特性に関しては、コホート間で性別分布、体重、BMI、生活習慣に有意な差は認められなかった。しかし、検証コホートはテストコホートと比較して年齢が有意に若く（74.0 歳対 72.0 歳、 $p=0.03$ ）、脂質異常症の割合が低く、アルブミン、血清鉄、LDL-C が低く、BNP が高かった。握力、歩行速度、サルコペニアの可能性の有病率については、両コホート間で差は認められなかった。

年齢、BMI、ヘモグロビン値を用いてサ

ルコペニア予備軍を予測するための AUC は、テストコホートでは 0.747、検証コホートでは 0.733 であり、同等の予測性能を示した（図 2. a）。

臨床的に適用可能な予測ツールの必要性を認識し、私たちはシンプルなスコアリングシステムを開発した。回帰係数とユードインデックスに基づき、年齢では 76.5 歳、BMI では 23.45、ヘモグロビンでは 13.85 をカットオフ値とした。合計 4 点の「サルコペニア簡易評価スコア（PSSS）」は、以下のように設計された。すなわち、年齢が 75 歳以上で 1 点、BMI が 23.5 以上で 1 点、貧血を示すヘモグロビンで 2 点とした。図 3 は、2017 年および検証対象者の PSSS スコアの分布とサルコペニア予備軍の有病率を示している。PSSS を用いたサルコペニア予備軍の予測における AUC は、2017 年参加者は 0.711、検証対象者は 0.658 であった（図 2. b）。

最後に、表 5 は、PSSS の感度、特異度、陽性適中率（PPV）、陰性適中率（NPV）を示している。サルコペニア予備軍を特定するための最適なカットオフスコアは、2017 年の参加者および検証コホートの両方で 2 点であった。

D. 考察

我々の新たな発見は、地域在住の高齢者集団におけるサルコペニアの可能性を予測する際に、年齢と BMI に対するヘモグロビンの追加が AUC 0.747 を示したことである。これは、同じ地域の別の年度に調査対象となった被験者についても同

じ傾向であった。
外来診療を受けている韓国人高齢者
2,123 人の地域在住高齢者集団において、AWGS 2019 診断アルゴリズムスクリーニングツールを用いたサルコペニアの可能性の有病率は、男性で 20.1%、女性で 29.2%と報告されており、SARC-F にふくらはぎ周囲長の測定を追加することで、サルコペニアの可能性のスクリーニングがより適切になる可能性が示唆されている。我々の研究では、その割合は男性で 29.7%、女性で 32.9%と、やや高かった。SARC-F 質問票に測定値を加えることで検出能力は高まるが、追加作業は避けられない。

貧血を年齢に加え、BMI をサルコペニアの可能性を予測するために加えることは、いくつかの観点から妥当な結果である。ヘモグロビン値とサルコペニアに関しては、最近のメタアナリシスでサルコペニア患者は対照群よりもヘモグロビン値が有意に低いことが示され、同じ中国における東アジアの人口を対象としたサブグループ分析でもサルコペニア群でヘモグロビン値が低いことが報告されている。この分野では依然としていくつかの相違点がある。台湾の人口を対象とした横断的研究では、ヘモグロビンは身体能力と筋力のみに関連し、サルコペニアや筋肉量とは関連しないことが示された。一方、60 歳以上の中国人を対象とした別の横断的研究では、ヘモグロビンはサルコペニアおよび骨格筋量と関連しているものの、筋肉量や歩行速度とは関連していないことが示された。しかし、別の研究では、ヘモグロビンが高齢者の握力と

関連していることが示された。こうした相違の一部は、参加者の平均年齢など、サンプルの選択方法が異なることによるものかもしれない。

本質的なメカニズムは、ヘモグロビンがサルコペニアに及ぼす多面的な影響である。そのひとつは、ヘモグロビン濃度自体の減少効果であり、酸素供給量の減少が骨格筋の低酸素症を引き起こし、筋力や機能に影響を及ぼす可能性を示唆している。また、酸素供給の低下に伴うタンパク質合成の阻害により、筋肉量や筋力が減少する可能性もある。ヘモグロビンに関連するいくつかの因子も影響を受ける。エリスロポエチン受容体がヒトの骨格筋で発現しているため、骨格筋の機能低下によりヘモグロビン産生が減少する可能性がある。鉄代謝の障害はミトコンドリア代謝とミオグロビン合成に影響を及ぼし、その結果、筋機能が低下する。炎症性サイトカインは、筋タンパク質のバランスを崩し、細胞のアポトーシスを促進し、筋修復と再生を阻害することで、高齢者の筋肉量の減少と身体機能の低下に関連している。

本研究では、地域社会の高齢者の大半はヘモグロビン値が正常範囲内であった。ヘモグロビン減少の一般的な原因としては、鉄欠乏、葉酸欠乏、ビタミン B1 欠乏、腎機能障害によるエリスロポエチン産生の低下、血液疾患などが挙げられる。しかし、重度の貧血の症例はなく、進行した血液疾患やその治療歴のある入居者もいなかった。血清鉄も測定されたが、有意な減少は認められず、関連因子として採用されることもなかった。

SARC-F のような医療問診票を用いてサルコペニア予備軍をスクリーニングすることは、簡単なステップではあるが、ヘモグロビンを年齢と BMI に加えるべき潜在的な患者を選択するのに役立つ可能性がある。さらに、これらの知見は、日常的な外来受診や健康診断の際にサルコペニアの可能性をスクリーニングするための簡便な方法を提供できる可能性がある。

E. 結論

地域在住の高齢者において、ヘモグロビン値を年齢と BMI に加えることで、サルコペニア予備軍を簡単に層別化できる可能性がある。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文査読ありの科学誌に投稿予定

2. 学会発表

第 80 回日本公衆衛生学会の演題提出
予定

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

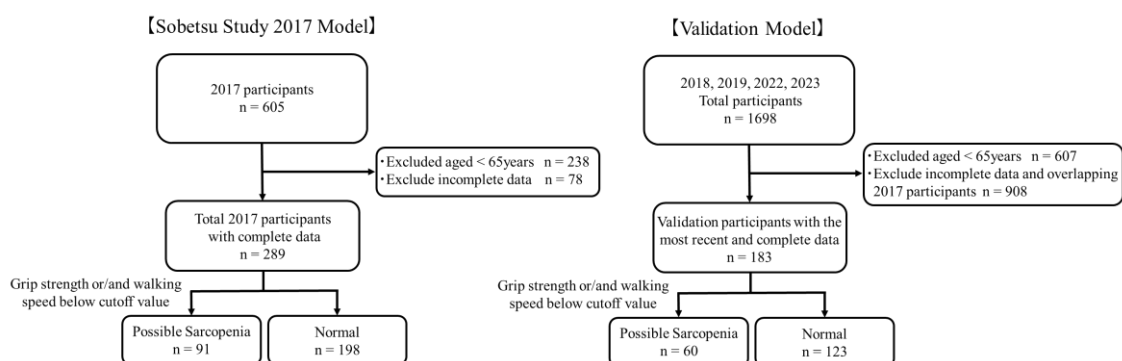


図 1. 研究対象集団のフローチャート。

表 1 研究参加者の特性における男女の比較

Characteristic	All (n = 289)	Men (n = 128)	Women (n = 161)	P-value
Sociodemographics				
Age (years)	74.0 (70.0-80.0)	74.0 (70.0-80.0)	75.0 (69.5-80.0)	0.93
Height (cm)	155.5 ± 9.1	163.3 ± 6.0	149.4 ± 5.8	<0.01
Weight (kg)	55.8 (48.4-64.3)	64.1 ± 10.6	51.3 ± 8.9	<0.01
BMI	22.9 (21.1-25.5)	23.7 (21.5-26.3)	22.4 (20.7-25.2)	<0.01
Smoking (%)	6.9	11.7	3.1	<0.01
Drinking (%)	35.4	55.1	19.9	<0.01
Comorbidities				
Hypertension (%)	58.1	57.8	58.4	0.92
Dyslipidemia (%)	58.1	52.3	62.7	0.08
Diabetes mellitus (%)	5.9	7.8	4.3	0.21
Anemia (%)	12.1	13.3	11.2	0.59
Haematological Parameters				
Albumin (g/dL)	4.5 (4.3-4.6)	4.5 (4.3-4.6)	4.5 (4.3-4.6)	0.36
eGFR (mL/min/1.73m ²)	62.2 (55.4-68.7)	61.6	61.7	0.85
Hemoglobin (g/dL)	13.7 (13.0-14.5)	14.5 (13.7-15.3)	13.3 (12.6-13.7)	<0.01
Serum Iron (μg/dL)	99.0 (81.0-119.0)	103.0 (85.0-121.0)	97.0 (79.5-117.0)	0.17
hs-CRP (mg/dL)	0.05 (0.02-0.10)	0.06 (0.03-0.11)	0.04 (0.02-0.08)	<0.01
BNP (pg/mL)	22.4 (12.9-39.7)	22.7 (12.0-42.2)	23.1 (13.9-39.0)	0.51
Plasma glucose (mg/dL)	98.0 (90.0-108.5)	100.0 (92.0-110.0)	95.0 (89.0-104.5)	<0.01
HbA1c (%)	5.7 (5.4-5.9)	5.7 (5.5-6.1)	5.7 (5.4-5.9)	0.40
TC (mg/dL)	205.6 ± 36.6	194.0 ± 32.0	214.8 ± 37.6	<0.01
HDL-C (mg/dL)	61.0 (52.0-74.0)	59.0 (48.0-71.0)	65.0 (54.0-79.0)	<0.01
LDL-C (mg/dL)	119.7 ± 28.9	113.0 ± 27.4	125.1 ± 29.1	<0.01
TG (mg/dL)	91.0 (69.0-121.5)	92.0 (69.0-125.0)	89.0 (68.5-112.5)	0.42
Components of sarcopenia				
Hand-grip strength (kg)	27.8 (23.1-37.9)	38.3 ± 7.7	24.0 ± 4.5	<0.01
Walking speed (m/s)	1.1 (1.0-1.3)	1.1 (1.0-1.3)	1.1 (1.0-1.3)	0.84
Possible sarcopenia (%)	31.5	29.7	32.9	0.56

Data are presented as the mean ± standard deviation, median (interquartile ranges) or frequency.

BMI, Body mass index; BNP, brain natriuretic hormone; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP, High-sensitivity C-reactive protein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TC, Total cholesterol; TG, triglycerides.

表2 2017年の参加者におけるサルコペニアの独立予測因子の単変量ロジスティック回帰分析。

	OR	95% CI	P-value
Age	1.13	1.08-1.18	<0.001
Sex (Women)	1.16	0.70-1.92	0.557
BMI	1.06	0.99-1.13	0.080
Smoking	0.71	0.25-2.00	0.512
Drinking	0.47	0.27-0.82	0.007
Hypertension	1.01	0.61-1.67	0.979
Dyslipidemia	0.49	0.30-0.81	0.005
Diabetes mellitus	1.57	0.58-4.26	0.379
Anemia	4.54	2.17-9.50	<0.001
Albumin	0.21	0.07-0.62	0.005
eGFR	1.00	0.99-1.02	0.790
Hemoglobin	0.63	0.51-0.78	<0.001
Serum Iron	0.99	0.99-1.00	0.167
hs-CRP	1.05	0.04-28.29	0.979
BNP	1.00	1.00-1.01	0.274
Plasma glucose	1.01	1.00-1.02	0.122
HbA1c	1.23	0.81-1.88	0.325
TC	0.99	0.98-1.00	0.010
HDL-C	0.99	0.99-1.00	0.139
LDL-C	0.99	0.97-1.00	0.077
TG	0.99	0.99-1.00	0.035

BMI, Body mass index; BNP, brain natriuretic hormone; CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP, High-sensitivity C-reactive protein; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; OR, odds ratio; TC, Total cholesterol; TG, triglycerides

表3. 2017年の参加者におけるサルコペニアの可能性に関する多変量ロジスティック回帰分析

	AIC	Age		BMI		Hemoglobin	
		OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value
Model 1	330.0	1.13 (1.08-1.18)	<0.001				
Model 2	325.1	1.14 (1.09-1.19)	<0.001	1.10 (1.02-1.18)	0.009		
Model 3	314.8	1.11 (1.06-1.17)	<0.001	1.14 (1.05-1.23)	0.001	0.67 (0.52-0.85)	<0.001

Model 1: Age, Model 2: Age + BMI, Model 3: Age, BMI + Hemoglobin.

AIC, Akaike's Information Criterion; BMI, Body mass index; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

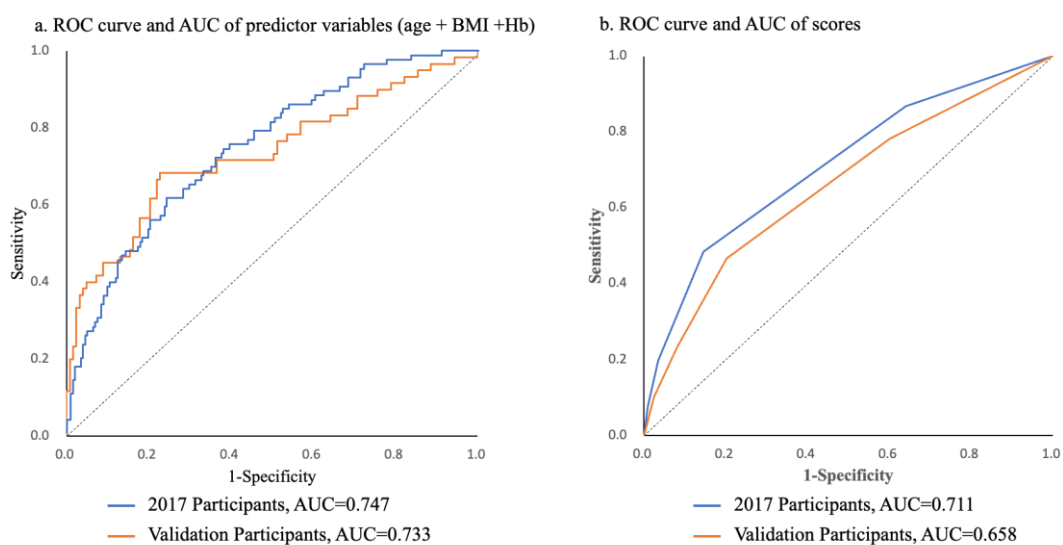


図2 ベースライン（2017年）および検証参加者（2018年、2019年、2022年、2023年）におけるサルコペニアの可能性を検出するための受信者動作特性（ROC）曲線およびROC曲線下面積（AUC）。a. 予測変数（年齢+BMI+Hb）のROC曲線およびAUC、b. スコアのROC曲線およびAUC。

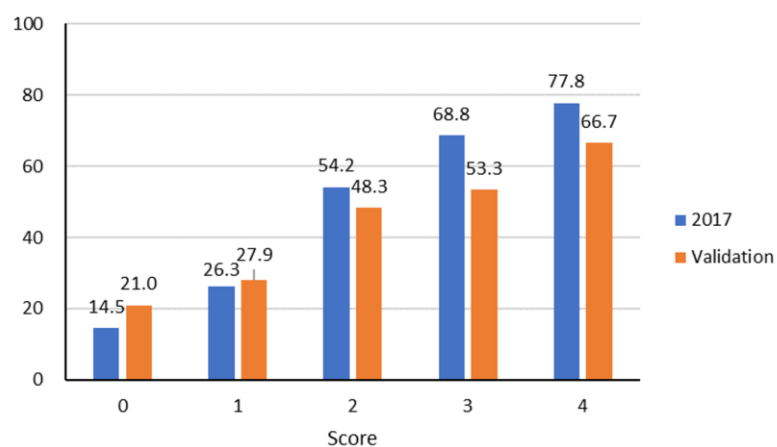


図3. テストコホートと検証コホートにおけるスコアポイント別のサルコペニア予備軍の割合