

令和元年度日本フルハップ研究助成報告書

高齢者の健康余命に及ぼすフレイル、生活習慣病の影響の検討

－高齢期のフレイルと生活習慣病が自立喪失に及ぼす影響－

北村 明彦

東京都健康長寿医療センター研究所

共同研究者：新開 省二（東京都健康長寿医療センター研究所）

清野 諭（東京都健康長寿医療センター研究所）

横山 友里（東京都健康長寿医療センター研究所）

## 研究の背景

高齢者の介護予防対策を推進するためには、わが国の高齢者の健康余命に影響する要因を科学的に解明し、そのエビデンスに基づいた施策展開が望まれる。健康余命への影響因子としては、疾病や身体的健康度のみでなく、最近では機能的健康度という概念のもとで「フレイル」が注目されている。フレイルとは、「加齢とともに心身の活力（例えば筋力や認知機能等）が低下し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの危険性が高くなった状態」と定義される。高齢化が進むわが国では疾病予防と介護予防の重要性が増す中、それぞれの予防施策の核である生活習慣病（高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病等）とフレイルが高齢者の健康余命に及ぼす影響について、その交互作用も含めて定量的に明らかにする必要性は極めて高いと考えられる。

「高齢者の健康余命に及ぼすフレイル、生活習慣病の影響の検討」という研究課題にて、3年間研究に取り組んだ成果として、2017年度は、フレイルが日本人高齢者の自立喪失（要介護発生または死亡）の有意の危険因子であることを明らかにした。すなわち、フレイル無し群に比しフレイル群では自立喪失の発生リスクは約2.4倍と推定された。さらに、フレイル群の自立喪失発生リスクは、前期高齢者で約3.4倍、後期高齢者で約1.7倍と、前期高齢者の方が自立喪失に及ぼすフレイルの影響がより大きいことから、フレイル対策を高齢期の中でもより早期に推進することの重要性を示した。

2018年度は、生活習慣病の中でも特にフレイルとの関連が注目されている糖尿病に焦点を当て、糖尿病が要介護発生や死亡に及ぼす影響について検討を行った。その結果、糖尿病無しかつフレイル無し群を対照群とした場合、糖尿病有しかつフレイル有り群では、死亡リスクが約5.0倍、要介護発生リスクが約3.9倍、自立喪失リスクが約4.1倍といずれも比較

的高いリスク上昇を示した。これに対して、糖尿病でもフレイルが無い群では、全死亡、要介護発生、自立喪失の有意なリスク上昇を示さなかったことから、肥満の是正や薬剤治療による適正な血糖管理に加え、フレイルの予防または改善を図ることにより、地域の高齢糖尿病患者の健康余命延伸効果をもたらす可能性が高いことが示唆された。

最終年度にあたる今年度（2019年度）は、生活習慣病因子とフレイル及びその関連因子が地域高齢者の要介護発生や死亡に及ぼす影響を総合的に分析し、各因子が健康余命に及ぼす影響を相対危険度のみならず寄与危険度の観点からも明らかにしたいと考えた。この理由としては、2020年度から全国的に開始される「高齢者の保健事業と介護予防の一体的実施」<sup>1)</sup>の課題が挙げられる。本施策の中で、保健事業の柱は、生活習慣病の予防・重症化予防であり、介護予防にはフレイル対策が位置づけられているが、現状では、期待される事業効果は示されていない。すなわち、フレイル及び生活習慣病が高齢者の自立した生活の喪失にどの程度寄与しているか、高齢者の集団においてフレイルを予防または改善した場合に、その集団全体の自立喪失の発生をどの程度の割合で抑えることが可能か等の公衆衛生的視点に立った知見は含まれていない。

## 目的

本研究では、地域在住高齢者の自立喪失発生に対する生活習慣病やフレイル関連因子の影響度について寄与危険度を含めて示す。すなわち、要介護発生または死亡を自立喪失とみなし、健診の場で評価できる身体所見、生活習慣、既往歴、及びフレイル、低栄養、認知機能低下が自立喪失に及ぼす影響の強さ（ハザード比）と大きさ（寄与危険度割合）を明らかにすることが本研究の目的である。

## 方法

### 対象集団

群馬県 K 町（2015 年国勢調査人口 6,518 人、老年人口 2,406 人）において、2002～11 年の期間内に高齢者健診を受診したことがある 65 歳以上の男女計 1,524 人を対象者とした。分析にあたっては、初回受診時（ベースライン時）に既に介護保険による要介護認定（要支援含む）を受けていた者 71 人を除外し、さらに分析項目に欠損値を含む 182 人を除外した 1,271 人のうち、追跡期間が 1 年以上の 1,214 人（男性 520 人、女性 694 人）を対象とした。追跡期間を 1 年以上に限定した理由は、健診時に既に要支援以上のレベルであったが要介護認定を受けていなかった者が含まれる可能性をできるだけ除外するためである。なお、分析対象者全員のベースライン時の基本的日常生活動作は全員自立していた。

対象者からは健診情報を研究目的で使用するについて文書による同意を得た。追跡調査を含む本研究については、東京都老人総合研究所倫理委員会で承認を受け（2003 年 8 月 13 日：15 財研究第 870 号）、その後、東京都健康長寿医療センター研究所倫理委員会で継続的に追加の承認を得た。

### フレイル、生活習慣病の関連因子

高齢者健診の詳細は既報<sup>2)</sup>の通りである。フレイルに関連する因子としては、フレイル区分、及び低栄養の指標である低体重（BMI < 20kg/m<sup>2</sup>）、貧血（ヘモグロビン濃度 < 13.0g/dL（男性）、< 12.0g/dL（女性））、低アルブミン血症（血清アルブミン値 ≤ 3.8 g/dL）、認知機能低下（Mini-Mental State Examination<sup>3)</sup>（MMSE）得点 ≤ 23 点）を採

り上げた。フレイル区分の判定は、本研究では Fried らが提唱したフレイルの phenotype モデル<sup>4)</sup>の概念を用い、わが国の J-CHS 基準<sup>5)</sup>等を参考にして、1) 体重減少：6 ヶ月以内に (2 ないし) 3kg 以上の体重減少 (自己申告)、2) 疲弊：Geriatric Depression Scale<sup>10)</sup>の 「自分が活気にあふれていると思いますか」の質問に「いいえ」と回答、3) 活動量低下：外出が 1 日 1 回未満 (自己申告)、4) 動作の緩慢：通常歩行速度が 1.0m/sec 未満、5) 弱々しさ：握力が男で 26kg 未満、女で 18kg 未満の 5 項目を操作的に定義し、そのうち 3 項目以上該当をフレイル、1~2 項目該当をプレフレイルと判定した。

生活習慣病因子は、特定健診および後期高齢者健診項目を中心に、最大血圧値、最小血圧値、高血圧 (最大血圧値 $\geq$ 140mmHg、最小血圧値 $\geq$ 90mmHg、または降圧剤服用中)、降圧剤服用、血清総コレステロール値、高コレステロール血症 (血清総コレステロール値 $\geq$ 220mg/dL、または薬剤治療中)、低コレステロール血症 (血清総コレステロール値 $<$ 180mg/dL)、血清 HDL コレステロール値、糖尿病 (空腹時血糖値 $\geq$ 126mg/dL、随時血糖値 $\geq$ 200 mg/dL、または薬剤治療中)、Body mass index (BMI)、肥満 (BMI $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>)、腎機能低下 (推算糸球体濾過量 (eGFR)  $<$  60mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満)、喫煙 (現在、習慣的に吸う)、飲酒 (毎日または時々飲む)、脳卒中・心臓病・がんの既往 (自己申告) を採り上げた。

### **自立喪失の追跡調査**

介護保険情報を用いて、ベースライン時点から 2015 年 12 月 3 日までの新規の要介護 (要支援含む) 発生及び死亡の有無を調査した。追跡期間中の転出等での異動者は 132 名 (10.4%) であり、異動日をもって追跡打ち切りとした。要介護発生日は要介護認定の申請

日とした。自立喪失発生は、Katz の活動的余命の定義<sup>6)</sup>に依拠して、要介護発生または要介護発生前の死亡と定義した。要介護発生者については、主治医意見書の「傷病名に関する意見」欄の診断名に基づき、要介護発生の原因疾患を特定した（主治医意見書情報が得られなかった1名を除く）。死亡については、人口動態調査の2次利用により、原死因（国際疾病分類：ICD-10）を特定した（突合できなかった1名を除く）。

### 統計解析

共分散分析により、男女別に自立喪失発生群と非発生群間で、ベースラインの主な関連所見の平均値・割合の年齢調整値を比較した。次に、各要因の有無別に自立喪失発生率（人／千人・年）を算出した。分母となる追跡人年は、ベースライン時点から自立喪失発生日または追跡打ち切り日までの追跡期間の合計値を用いた。そして、Cox 比例ハザードモデルを用いた回帰分析により、各要因保有群における自立喪失発生の性・年齢調整ハザード比

(HR)、多変量調整 HR、各 95%信頼区間 (CI) を算出した。多変量調整 HR の算出にあたっては、性別、年齢、同居者の有無を調整変数とし、説明変数は、生活習慣病予防、介護予防施策に関連する因子として、高血圧、糖尿病、肥満、低体重、腎機能低下、貧血、低アルブミン血症、喫煙、脳卒中・心臓病・がんの既往、認知機能低下、フレイル区分（フレイル、プレフレイル）の各要因の中から、アウトカムイベント数を考慮して適宜選択した。

自立喪失発生に対する各要因の寄与危険度割合は、Rockhill らの方法<sup>7)</sup>による集団寄与危険度割合 (Population attributable fraction : PAF) を以下の式によって求めた：PAF= (自立喪失発生者に占める要因保有者の割合) × (要因の多変量調整 HR - 1) / 要因の多変量調整 HR。

各要因の HR と PAF は、自立喪失を要介護発生（要支援以上）と死亡に分けた算出も行った。また、対象者を男女別、及び前期高齢者（937 人）と後期高齢者（277 人）に分けた分析も行った。

以上の統計解析は、IBM SPSS statistics 23 を使用し、両側検定で  $P < 0.05$  を統計的に有意とした。

## 結果

分析対象者 1,214 人の追跡期間は平均 8.1 年（最大 13.4 年）、その間の自立喪失発生者数は 475 人（要介護発生 372 人、要介護発生前死亡 103 人）であった。また、要介護（要介護 2 以上）発生者数は 203 人、全死亡数は 275 人（要介護発生後の死亡も含む）であった。

表 1 に、自立喪失発生の有無別にみたベースラインの主な関連所見の年齢調整平均値・割合を示す。男性では、自立喪失発生群は非発生群に比し、貧血、喫煙、脳卒中の既往、認知機能低下の割合が有意に大きく、プレフレイルの割合が大きい傾向を示した。女性では、自立喪失発生群は非発生群に比し、降圧剤服用、糖尿病、脳卒中既往、フレイルの割合が有意に大きく、高血圧、肥満、腎機能低下の割合が大きい傾向を示した。

表1. 自立喪失発生の有無別にみたベースラインの主な関連所見の平均値、割合(年齢調整)

	男性			女性		
	自立喪失 <sup>1</sup> 発生	自立喪失非発生	P値 <sup>2</sup>	自立喪失発生	自立喪失非発生	P値
人数	207	313		268	426	
年齢、歳	73.7±5.4	68.7±3.8	<0.001	74.7±5.7	68.5±4.4	<0.001
最大血圧値、mmHg	139.4±22.2	138.3±21.7	n.s.	138.8±21.8	135.8±21.0	n.s.
最小血圧値、mmHg	80.3±12.9	80.3±12.6	n.s.	78.1±12.3	76.8±11.8	n.s.
高血圧、%	62.0	58.1	n.s.	62.8	54.9	0.073
降圧剤服用、%	34.7	28.8	n.s.	40.6	29.8	0.012
血清総コレステロール値、mg/dl	191.0±35.8	195.0±34.9	n.s.	211.1±38.2	215.3±36.8	n.s.
高コレステロール血症、%	21.4	26.1	n.s.	54.7	55.3	n.s.
低コレステロール血症、%	36.7	30.4	n.s.	12.6	10.1	n.s.
血清HDLコレステロール値、mg/dl	57.0±15.3	56.0±14.9	n.s.	62.8±16.6	64.1±16.0	n.s.
糖尿病、%	22.7	17.9	n.s.	14.3	8.1	0.026
BMI、kg/m <sup>2</sup>	23.0±3.2	23.2±3.1	n.s.	23.5±3.6	23.2±3.5	n.s.
肥満、%	21.1	25.4	n.s.	32.2	24.8	0.069
低体重、%	14.6	13.4	n.s.	16.1	16.6	n.s.
腎機能低下、%	29.5	28.1	n.s.	29.3	22.0	0.055
貧血、%	11.7	5.7	0.028	7.3	8.8	n.s.
低アルブミン血症、%	8.4	5.0	n.s.	3.8	2.6	n.s.
喫煙、%	39.5	22.5	0.001	12.9	9.9	n.s.
飲酒、%	60.8	63.0	n.s.	21.4	27.2	n.s.
脳卒中既往、%	11.3	4.3	0.008	8.2	2.6	0.004
心臓病既往、%	7.7	12.8	n.s.	7.3	5.0	n.s.
がん既往、%	3.0	2.8	n.s.	2.0	3.7	n.s.
認知機能低下、%	10.9	5.6	0.049	9.4	7.5	n.s.
フレイル、%	7.9	5.0	n.s.	26.0	8.5	<0.001
プレフレイル、%	56.7	48.2	0.095	55.9	59.4	n.s.
同居者有り、%	85.2	86.5	n.s.	77.0	74.8	n.s.

n.s.: not significant (P≥0.1)

注)各カテゴリー変数の定義は、文中(研究方法欄)を参照のこと。

1)自立喪失の定義:初回の要介護認定(要支援1以上)または認定前死亡。

2)P値は、P<0.10の場合のみ記載した。

表2に各要因の有無別にみた自立喪失発生率と性・年齢調整自立喪失発生HRを示す。対象者全体でみると、フレイル群からの自立喪失発生率が113.3(人/千人・年)と最も高く、次いで認知機能低下、脳卒中既往、貧血、低アルブミン血症の各群からの自立喪失発生率が比較的高率であった。自立喪失発生HRは、フレイル群が2.5(95%CI:1.9-3.4)と最も高く、さらに脳卒中既往、認知機能低下、プレフレイル、貧血、低アルブミン血症、糖尿病、喫煙群の自立喪失発生HRが1.3~1.7と有意に高値を示した。年齢区分別にみると、前期高齢者では、自立喪失発生HRが有意に高値であった要因群は対象者全体的の場合と同様であったが、いずれの要因群のHRも対象者全体的の場合よりも高い傾向を示した。特に、フレイル群の自立喪失発生HRは3.9(2.7-5.8)と最も高値を示した。後期高齢者では、自立



喪失発生率はいずれの要因群でも総じて高率であったが、自立喪失発生 HR は、フレイル群のみが有意に高値を示した。

表2. 各要因の有無別にみた自立喪失発生率と各要因群の性・年齢調整自立喪失発生ハザード比

要因	対象者全体 (n=1,214)			前期高齢者 (n=937)			後期高齢者 (n=277)		
	要因(+ )群 の発生率	要因(- )群 の発生率	HR (95%CI)	要因(+ )群 の発生率	要因(- )群 の発生率	HR (95%CI)	要因(+ )群 の発生率	要因(- )群 の発生率	HR (95%CI)
高血圧	54.3	40.2	1.1 (0.9-1.4)	37.4	27.6	1.2 (1.0-1.6)	111.3	105.8	1.0 (0.8-1.4)
糖尿病	58.9	46.7	1.3 (1.0-1.6)*	50.4	30.2	1.6 (1.2-2.1)**	98.1	111.0	0.9 (0.6-1.4)
肥満	48.8	48.3	1.1 (0.9-1.3)	32.7	33.3	0.9 (0.7-1.2)	123.9	105.1	1.3 (0.9-1.8)
低体重	55.5	47.2	1.1 (0.9-1.5)	35.2	32.8	1.1 (0.8-1.5)	127.0	106.1	1.2 (0.9-1.7)
腎機能低下	64.3	43.0	1.2 (1.0-1.4)	40.5	30.9	1.2 (0.9-1.6)	126.3	100.3	1.2 (0.9-1.5)
貧血	85.4	45.8	1.5 (1.1-2.0)*	55.1	31.8	2.1 (1.4-3.2)**	162.4	104.1	1.3 (0.8-2.0)
低アルブミン血症	77.9	47.3	1.5 (1.0-2.3)*	55.7	32.3	2.3 (1.4-3.8)**	215.4	106.9	1.4 (0.6-2.9)
喫煙	57.2	46.4	1.3 (1.1-1.7)*	45.9	30.1	1.7 (1.3-2.3)***	118.0	108.0	1.0 (0.7-1.4)
脳卒中既往	88.0	46.2	1.7 (1.2-2.3)**	69.1	31.5	2.5 (1.6-3.9)***	123.5	108.0	1.2 (0.8-1.8)
心臓病既往	51.9	48.1	0.9 (0.7-1.3)	32.6	33.2	0.9 (0.5-1.4)	106.4	109.8	1.0 (0.6-1.6)
がん既往	54.2	48.2	1.2 (0.7-2.1)	25.4	33.3	0.7 (0.3-1.8)	145.3	108.3	1.8 (0.9-3.6)*
認知機能低下	104.7	44.6	1.7 (1.3-2.2)***	73.0	31.4	2.6 (1.7-3.9)***	141.4	104.0	1.4 (1.0-1.9)*
フレイル	113.3	41.7	2.5 (1.9-3.4)***	92.5	29.1	3.9 (2.7-5.8)***	139.2	101.6	1.6 (1.0-2.5)*
プレフレイル	49.6	46.9	1.5 (1.2-1.9)***	33.9	32.2	1.5 (1.2-2.1)**	104.3	117.7	1.3 (0.8-1.9)

+P<0.1、\*P<0.05、\*\*P<0.01、\*\*\*P<0.001

HR:ハザード比、CI:信頼区間

注)各要因の定義は、文中(研究方法欄)を参照のこと。

1)自立喪失の定義:初回の要介護認定(要支援1以上)または認定前死亡。

2)発生率(人/千人・年)=発生数/対象者の総追跡年×1000。

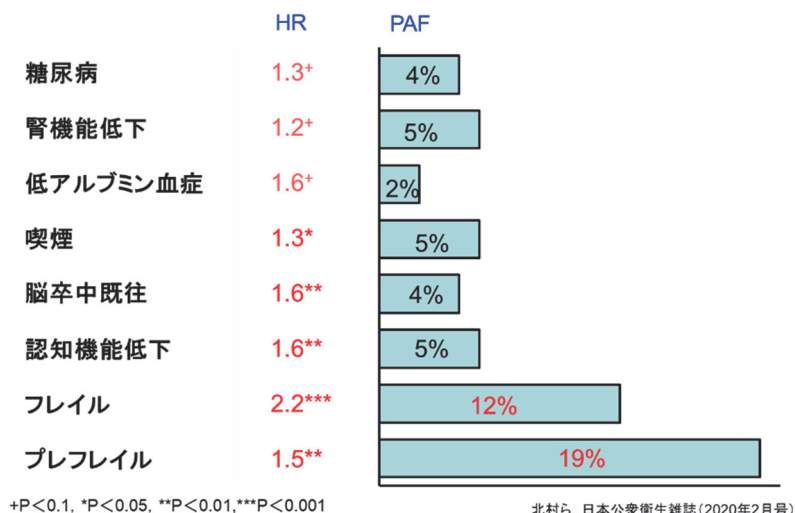
3)フレイル、プレフレイルのHRIは、フレイル無し群を基準として算出。

図1と図2に対象者全体の自立喪失、要介護発生、全死亡の多変量調整 HR と PAF を示す。図1に示す通り、自立喪失の HR が有意に高値であった要因は、フレイル、プレフレイル、認知機能低下、脳卒中既往、喫煙であった。また、自立喪失への PAF は、プレフレイルが 19%、フレイルが 12%と他の要因に比し高率であった。

### 図1. 自立喪失のリスクファクター (草津町研究)

—多変量調整ハザード比(HR)、集団寄与危険度割合(PAF)—

2002-11年の健診受診者65歳以上1,214人を平均8.1年追跡、自立喪失発症475例

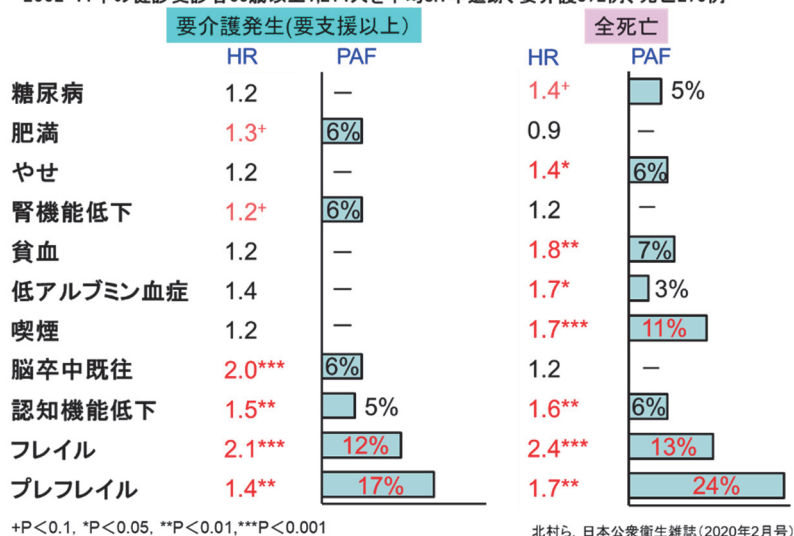


自立喪失の内訳別にみると、図2に示す通り、要介護発生（要支援以上）に対する各要因の多変量調整 HR と PAF はいずれも自立喪失に対する値と概ね同様であった。全死亡に対しては、フレイル、プレフレイル、貧血、低アルブミン血症、低体重、喫煙、認知機能低下の各要因における HR が有意に高値であった。全死亡に対する PAF は、プレフレイル 24%、フレイル 13%であり、次いで喫煙が 11%と比較的高率を示した。

### 図2. 要介護発生・死亡のリスクファクター (草津町研究)

—多変量調整ハザード比(HR)、集団寄与危険度割合(PAF)—

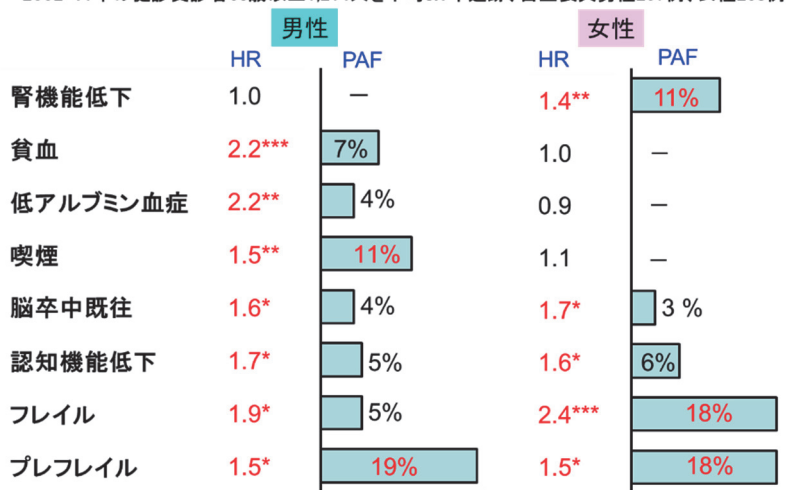
2002-11年の健診受診者65歳以上1,214人を平均8.1年追跡、要介護372例、死亡275例



性別、及び前期・後期高齢者別の分析結果を示す。性別にみると、図3に示す通り、男女共通してフレイル、プレフレイル、認知機能低下、脳卒中既往の自立喪失 HR が有意に高く、さらに、男性では貧血、低アルブミン、喫煙、女性では腎機能低下の HR が有意に高値であった。自立喪失の PAF は、男性ではプレフレイルが 19%と最も大きく、次いで喫煙が 11%であり、女性では、フレイル、プレフレイルがともに 18%、腎機能低下が 11%と比較的高率を示した。年齢区分別にみると、図4に示す通り、前期高齢者では、自立喪失の多変量調整 HR はフレイルが 3.4 (2.3-5.1) と最も高く、次いで脳卒中既往、貧血、低アルブミン、認知機能低下、喫煙、プレフレイル、糖尿病の HR が有意に高値を示した。前期高齢者の自立喪失の PAF は、プレフレイルが 18%、フレイルが 13%、喫煙が 11%と比較的高率であった。後期高齢者では、自立喪失の多変量調整 HR が有意に高値であった要因は肥満のみであり、さらに有意ではないものの認知機能低下の HR が高い傾向を示した。

**図3. 自立喪失のリスクファクター (草津町研究)**  
 —多変量調整ハザード比(HR)、集団寄与危険度割合(PAF)—

2002-11年の健診受診者65歳以上1,214人を平均8.1年追跡、自立喪失男性207例、女性268例



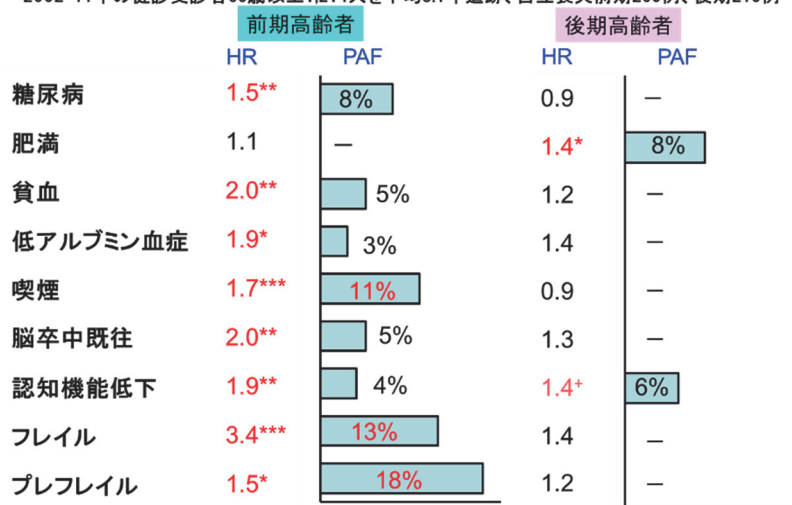
+P<0.1, \*P<0.05, \*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001

北村ら, 日本公衆衛生雑誌(2020年2月号)

図4. 自立喪失のリスクファクター (草津町研究)

—多変量調整ハザード比(HR)、集団寄与危険度割合(PAF)—

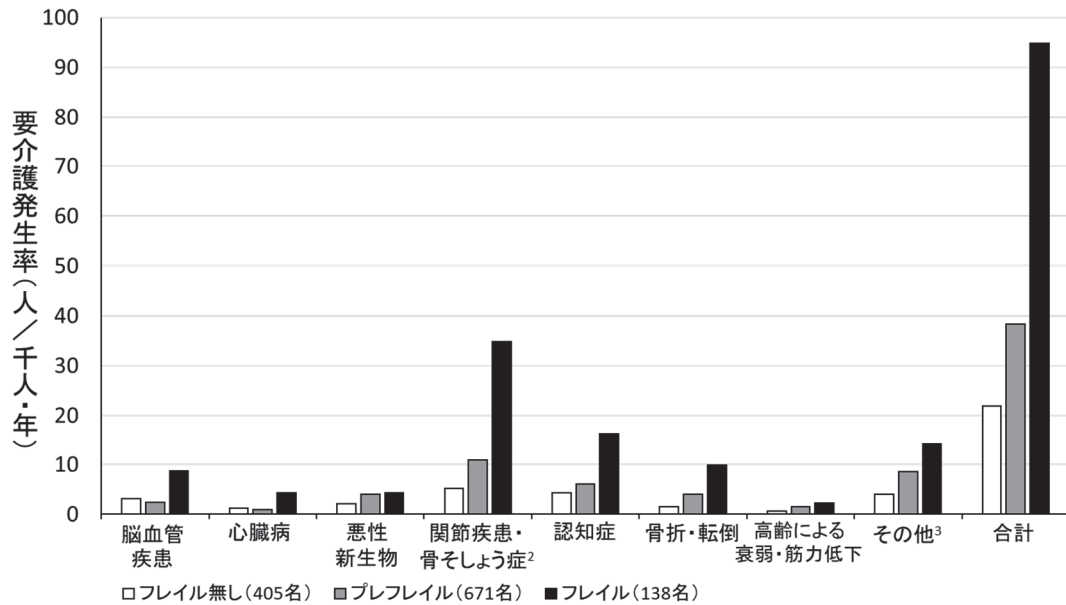
2002-11年の健診受診者65歳以上1,214人を平均8.1年追跡、自立喪失前期260例、後期215例



+P<0.1, \*P<0.05, \*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001

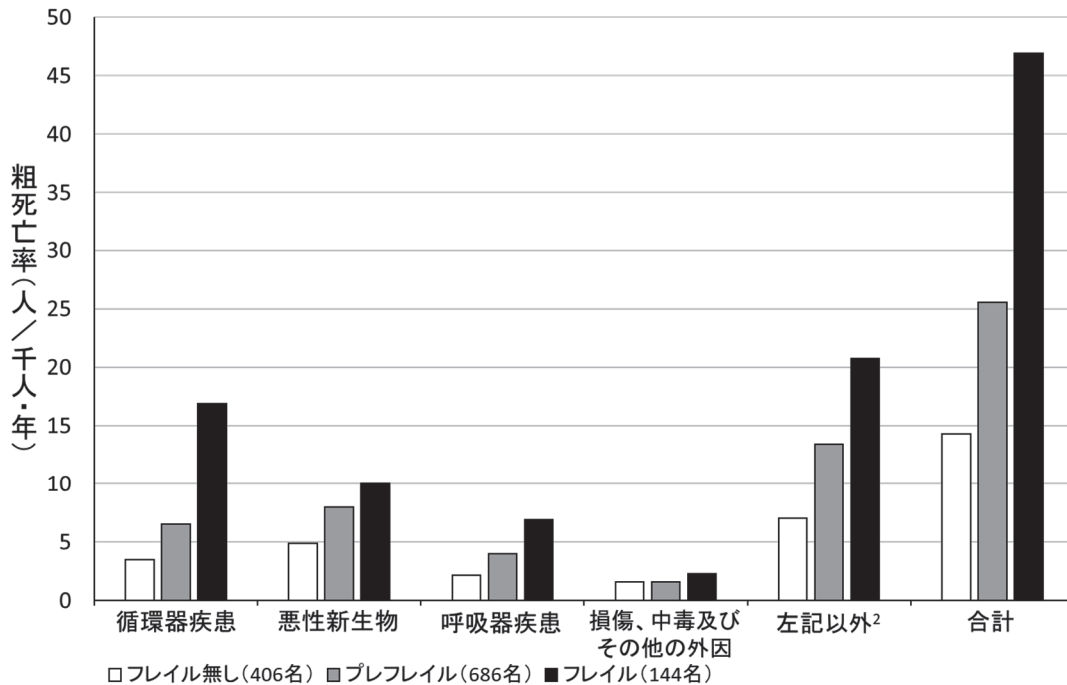
以上より、自立喪失、要介護発生、全死亡のいずれに対しても、フレイル、プレフレイルの PAF が比較的大きかったことから、その機序を探るために、フレイル区分別に要介護の原因疾患別の発生率、および原死因別の死亡率を算出した。図5に示す通り、フレイルの程度が高い区分ほど、概ね全ての疾患の要介護発生率は高くなった。フレイル群において最も高い要介護発生率を示した原因疾患は、関節疾患・骨そしょう症であり、次いで、認知症、骨折・転倒、脳血管疾患の順で高い発生率を示した。全死亡に関しては、図6に示す通り、フレイルの程度が高い区分ほど、各原死因の死亡率は高率であったが、フレイル群において最も高い死亡率を示した原死因は循環器疾患であった。

図5. ベースラインのフレイル区分別にみた  
要介護発生率(原因疾患別<sup>1)</sup>)



注) 1) 原因疾患は主治医意見書の「傷病名に関する意見」欄の診断名に基づく。但し主治医意見書情報が得られなかった1名を除く。  
 2) 骨そしょう症による胸腰椎圧迫骨折を含む  
 3) その他: 呼吸器疾患、糖尿病、腎疾患、消化器疾患、神経疾患、動脈硬化性疾患、視覚障害など

図6. フレイル区分別にみた死亡率(原死因別<sup>1)</sup>)



注) 1) 原死因は人口動態調査死亡票の原死因(ICD10)に基づく。但し原死因不明の1名を除く。  
 2) 左記以外: 内分泌疾患、腎疾患、消化器疾患、神経疾患、症状・徴候及び異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないものなど

## 考察

本研究では、フレイル、プレフレイルが集団全体の自立喪失発生に寄与する割合が最も大きい要因であることを明らかにした。すなわち、対象者全体の自立喪失に対する PAF は、プレフレイルが 19%、フレイルが 12%を占め、他の要因に比し明らかに大きかった。この傾向は、要介護発生と全死亡のそれぞれで検討した場合も同様であった。本研究によって示された高齢者の自立喪失、要介護発生、死亡に対するフレイルの集団寄与危険度割合については、先行研究は見当たらず、学術的に新規性が高いと考えられる。

フレイルから要介護状態に至る過程を探るために、要介護発生時の原因疾患を主治医意見書から調べた結果からは、フレイル群では関節疾患・骨そしょう症の発生率が最も高く、次いで、認知症、骨折・転倒の発生率が高率であった。フレイルから関節疾患が起りやすい理由としては、フレイルに合併することの多いサルコペニア（筋量・筋力低下）やロコモティブシンドローム<sup>8,9)</sup>が進行し、要介護に至るまでの膝や腰椎の変形性関節症等が悪化するものと考えられる。高齢者を対象とした追跡研究の系統的レビュー<sup>10-12)</sup>では、フレイルは転倒・骨折、骨そしょう症による脆弱性骨折のリスクを有意に高めることが示されている。また、フレイルと認知症との関連については、地域在住高齢者を対象とした7研究のメタ解析の結果、フレイルは認知症の発生、特に血管性認知症の発生リスクを有意に高めることが報告されている<sup>13)</sup>。

死亡に関しては、フレイル群において最も高い死亡率を示した原死因は、循環器疾患であった。フレイルが循環器疾患の発症・死亡リスクを高めることは、海外の6研究のメタ解析の結果からも示されている<sup>14)</sup>。私どもの研究グループでも高齢日本人の追跡研究により、歩

行速度や握力が低レベルの群では、将来の循環器疾患死亡リスクが 2.4~2.7 倍高まることを報告した<sup>15)</sup>。フレイルが循環器疾患を惹起する機序としては、慢性炎症や凝固系亢進、動脈硬化、心機能不全、アンドロゲン・成長ホルモン等の分泌低下等の種々の因子の介在が示唆されている<sup>16,17)</sup>。

生活習慣病因子としては、喫煙の全死亡に対する PAF が対象者全体で 11%、男性では 18%と比較的高率を示した。1980~90 年代の日本人 40~79 歳の約 30 万人の追跡研究によって、全死亡への現在喫煙の PAF は男性で 21.9%と報告されている<sup>18)</sup>。この先行研究では、男性の喫煙率は 54.4%、全死亡の HR は never-smokers に比し current smokers で 1.63 (1.56-1.70) と示されており、本研究における喫煙率 29.2%、全死亡 HR 1.7 と比較すると、期間や年齢層の相違による喫煙率の差が PAF の相違に影響していると推察される。本研究ではさらに、喫煙の要介護発生（要支援以上）に対する PAF が男性と前期高齢者とともに 11%であることを明らかにした。大崎研究では、65 歳以上男女計で要介護発生への喫煙の PAF が 2.6%と報告されている<sup>19)</sup>が、本研究により、男性や前期高齢者では要介護発生に対する喫煙の寄与度がより大きいことが示された。脳卒中既往については、要介護発生（要支援以上）リスクが約 2 倍高かったことから、健診を受診した脳卒中既往者に対して要介護状態への進行防止を図ることの重要性があらためて確認された。

本研究結果でもう一つ注目すべきは、年齢区別にみた場合、前期高齢者において、自立喪失にはフレイル、プレフレイル、脳卒中既往、貧血、低アルブミン、認知機能低下、喫煙、糖尿病といった複数の危険因子との関連が明らかとなった点である。このことは、前期高齢期からフレイルならびに生活習慣病の予防・改善を図ることが自立喪失リスクの低減効果をもたらすことを示唆している。特に前期高齢者のフレイルに関しては、自立喪失の

HR、PAFともに比較的大きい値を示したことから、前期高齢期からのフレイル対策が重要であると考えられる。後期高齢者においてフレイルの自立喪失の多変量調整 HR が有意とならなかった理由は、表 2 に示す通り、後期高齢者ではフレイル無し群でも自立喪失発生率が比較的高く、フレイル区分間の差が大きくなかったためである。すなわち、後期高齢者の自立喪失発生率は、フレイル群で 139.2 (対千人年)、プレフレイル群で 104.3 であったのに対し、フレイル無し群では 92.3 であった。これに対し、前期高齢者では、順に 92.5、33.9、22.4 であり、フレイル群とフレイル無し群の自立喪失発生率の差が顕著であった。

後期高齢者では、さらに、肥満の自立喪失の HR が有意に高かった。後期高齢者の肥満群から発生した要介護の原因疾患を調べた結果 (表略)、関節疾患・骨そしょう症が全体の 38% と最も大きい割合を占めたことから、過体重によるロコモティブシンドロームの悪化が要介護発生に影響していると考えられた。

本研究の限界としては、第一には、対象者が一つの町の健診受診者であり、分析の母数は全体で約 1,200 人と少数であるため、それぞれのアウトカムに対する各要因の HR 及び PAF の 95% 信頼区間が大きい点が挙げられる。そのため、今後さらに大きな集団を対象として検討する必要がある。二つ目の限界は、対象が健診受診者であるため、脳卒中、心臓病、がんの現病歴を有する者や比較的重度の高血圧、糖尿病、腎機能低下者は少数しか含まれていない。このため、健診未受診者も含めた地域全体の高齢者を対象に検討した場合は、各生活習慣病因子の自立喪失発生 HR、PAF ともにより高値となる可能性がある。三つ目の限界は、本分析には、追跡期間中の要因の出現や要因レベルの経時的変化は考慮されていない。このため、ベースライン時にはフレイルが無くても、追跡途中でフレイルが進行して自立喪失に至るケースの評価が出来ていない。四つ目の限界としては、フレイルと併存すると



される諸疾患—骨・関節疾患、ロコモティブシンドローム、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、消化器疾患、神経性疾患、外科疾患等—については評価していない。さらに、口腔機能、及び身体活動量、栄養摂取状況、社会参加状況、及び介護保険申請に影響する因子である手段的サポートの有無等の社会的因子については、調査年によって項目の相違があったため検討できなかった。

以上のような限界はあるものの、健診の場で評価することが可能な生活習慣病とフレイルの関連因子を用いて、自立喪失の中長期的な影響因子を明らかにしたことに本研究の意義がある。その結果、フレイル、プレフレイルが集団の自立喪失に最も大きく寄与していたことから、フレイルという要介護の前段階状態を健診にて評価して、有効な介入により要介護発生を防ぐことにより、地域全体の高齢者の健康余命の延伸に一定の効果をもたらすと考えられる。

## 結論

高齢者健診の受診者を対象とした検討の結果、自立喪失に寄与する割合が最も大きい要因はフレイル、プレフレイルであった。地域高齢者の健康余命の延伸のためには、フレイル予防対策と生活習慣病予防対策ともに効果的であることを示すエビデンスが得られ、特に、前期高齢期からフレイル予防、ならびに生活習慣病の予防・改善を図ることが集団全体の自立喪失の低減に寄与すると考えられた。

## 参考文献

- 1) 厚生労働省．高齢者の保健事業と介護予防の一体的な実施に関する有識者会議．高齢者の保健事業と介護予防の一体的な実施に関する有識者会議報告書．平成 30 年 12 月 3 日．<https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000495224.pdf> (2019 年 6 月 28 日アクセス可能).
- 2) 新開省二、吉田裕人、藤原佳典、他．群馬県草津町における介護予防 10 年間の歩みと成果．日本公衆衛生雑誌 2013;60:596-605.
- 3) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-198.
- 4) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146-156.
- 5) 佐竹昭介（主任研究者）．フレイルの進行に関わる要因に関する研究（25-11）．長寿医療研究開発費 平成 27 年度総括報告．愛知：国立長寿医療研究センター．2015.  
<http://www.ncgg.go.jp/ncgg-kenkyu/documents/27/25xx-11.pdf> (2019 年 6 月 28 日アクセス可能).
- 6) Katz S, Branch LG, Branson MH, et al. Active life expectancy. N Engl J Med 1983;309:1218-1224.
- 7) Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. Am J Public Health 1998;88:15-19.
- 8) Landi F, Calvani R, Cesari M, et al. Sarcopenia as the Biological Substrate of Physical Frailty. Clin Geriatr Med 2015;31:367-374.
- 9) Yoshimura N, Muraki S, Iidaka T, et al. Prevalence and co-existence of locomotive syndrome, sarcopenia, and frailty: the third survey of Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability (ROAD) study. J Bone Miner Metab 2019 (in press) .

- 10) Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, et al. Frailty and the prediction of negative health outcomes: a meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:1163.e1-1163.e17.
- 11) Li G, Thabane L, Papaioannou A, et al. An overview of osteoporosis and frailty in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18:46.
- 12) Kojima G. Frailty as a predictor of fractures among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Bone* 2016;90:116-122.
- 13) Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, et al. Frailty as a predictor of Alzheimer disease, vascular dementia, and all dementia among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:881-888.
- 14) Veronese N, Cereda E, Stubbs B, et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing Res Rev* 2017; 35:63-73.
- 15) Nofuji Y, Shinkai S, Taniguchi Y, et al. Associations of walking speed, grip strength, and standing balance with total and cause-specific mortality in a general population of Japanese elders. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:184.e1-7.
- 16) Sergi G, Veronese N, Fontana L, et al. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 976-983.
- 17) Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M158-66.
- 18) Katanoda K, Marugame T, Saika K, et al. Population attributable fraction of mortality associated with tobacco smoking in Japan: a pooled analysis of three large-scale cohort studies. *J Epidemiol* 2008;18:251-264.
- 19) Zhang S, Tomata Y, Newson RB, et al. Combined healthy lifestyle behaviours and incident disability in an elderly population: the Ohsaki Cohort 2006 Study. *J Epidemiol Community Health* 2018;72:679-684.

## 研究発表

(論文発表)

1. Kitamura A, Taniguchi Y, Seino S, Yokoyama Y, Amano H, Y, Fujiwara Y, Shinkai S. Combined effect of diabetes and frailty on mortality and incident disability in older Japanese adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2019; 19:423-428.
2. 北村明彦、清野諭、谷口優、横山友里、天野秀紀、西真理子、野藤悠、成田美紀、池内朋子、阿部巧、藤原佳典、新開省二. 高齢者の自立喪失に及ぼす生活習慣病、機能的健康の関連因子の影響：草津町研究. *日本公衛誌*. 2020;67(2):134-145.
3. 北村明彦、清野諭、野藤悠、藤原佳典、新開省二. フレイルの概念について－公衆衛生的視点から－. *地域保健* 11月号. 2019.11.
4. Kaito S, Taniguchi Y, Kitamura A, Seino S, Amano H, Yokoyama Y, Fukuda H, Yokokawa H, Fujiwara Y, Shinkai S, Naito T. Trajectories of Kidney Function and Associated Factors Among Community-Dwelling Older Japanese: A 16-year Longitudinal Study. *Clinical and Experimental Nephrology* (in press)
5. Seino S, Kitamura A, Abe T, Taniguchi Y, Yokoyama Y, Amano H, Nishi M, Nofuji Y, Narita M, Ikeuchi T, Fujiwara Y, Shinkai S. Dose-Response Relationships Between Body Composition Indices and All-Cause Mortality in Older Japanese Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Feb 14. pii: S1525-8610(19)30827-8. doi: 10.1016/j.jamda.2019.11.018.
6. 清野諭、野藤悠、北村明彦、新開省二. 地域型フレイル対策～フレイル予防におけるエビデンスの普及と実装～. *介護予防・健康づくり*. 2018;5(2):71-77.
7. Seino S, Kitamura A, Tomine Y, Tanaka I, Nishi M, Taniguchi Y, Yokoyama Y, Amano H,

- Fujiwara Y, Shinkai S. Exercise Arrangement Is Associated With Physical and Mental Health in Older Adults. *Med Sci Sports Exerc*, (in press).
8. Abe T, Kitamura A, Taniguchi Y, Amano H, Seino S, Yokoyama Y, Nishi M, Narita M, Ikeuchi T, Fujiwara Y, Shinkai S. Pathway from gait speed to incidence of disability and mortality in older adults: A mediating role of physical activity. *Maturitas*. 2019;123:32-36.
  9. Taniguchi Y, Kitamura A, Ishizaki T, Fujiwara Y, Shinozaki T, Seino S, Mitsutake S, Suzuki H, Yokoyama Y, Abe T, Ikeuchi T, Yokota I, Matsuyama Y, Shinkai S. Association of Trajectories of Cognitive Function with Cause-Specific Mortality and Medical and Long-Term Care Costs. *Geriatr Gerontol Int*, 2019 (in press) .
  10. Taniguchi Y, Kitamura A, Kaito S, Yokoyama Y, Yokota I, Shinozaki T, Seino S, Murayama H, Matsuyama Y, Ikeuchi T, Fujiwara Y, Shinkai S. Albumin and Hemoglobin Trajectories and Incident Disabling Dementia in Community-Dwelling Older Japanese. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019 Jul 17:1-10. doi: 10.1159/000499837. [Epub ahead of print].
  11. Kugimiya Y, Watanabe Y, Igarashi K, Hoshino D, Motokawa K, Edahiro A, Ueda T, Takano T, Sakurai K, Taniguchi Y, Kitamura A, Nasu I, Shinkai S, Hirano H. Factors associated with masticatory performance in community-dwelling older adults: a cross-sectional study. *The Journal of the American Dental Association*, 2019(in press).
  12. Abe T, Kitamura A, Seino S, Yokoyama Y, Amano H, Taniguchi Y, Nishi M, Narita M, Ikeuchi T, Tomine Y, Fujiwara Y, Shinkai S. Differences in the Prevalence of and Factors Associated with Frailty in Five Japanese Residential Areas. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16(20), E3974; <https://doi.org/10.3390/ijerph16203974>.

(学会発表)

1. 北村明彦、谷口優、天野秀紀、清野諭、横山友里、西真理子、藤原佳典、新開省二. 地域高齢者の自立喪失に及ぼす生活習慣病と機能的健康の影響度：草津町研究. 第29回日本疫学会学術総会, (一橋講堂：東京都) 示説. H.31.1.31-2.1.
2. 新開省二、谷口優、野藤悠、清野諭、北村明彦. フレイル～地域全体への予防介入とその効果～. 第29回日本疫学会学術総会, (一橋講堂：東京都) シンポジウム. H.31.1.31.
3. 陣内裕成、北村明彦、松平浩、柿花宏信、羽山実奈、村木功、久保田康彦、本田瑛子、岡田武夫、今野弘規、山岸良匡、木山昌彦、磯博康. 慢性腰痛・膝痛の発生・持続・受療・体操指導実施率の実態調査—地域における対策推進のために. 第29回日本疫学会学術総会, (一橋講堂：東京都) 示説. H.31.1.31-2.1.
4. 北村明彦. 健康寿命の延伸を目指して—フレイル対策について—. 第49回滋賀県公衆衛生学会特別講演、2019. 2. 23 ピアザ淡海 (大津市)
5. 北村明彦、清野諭、阿部巧、谷口優、天野秀紀、西真理子、横山友里、成田美紀、藤原佳典、新開省二. 高齢健診受診者におけるサルコペニアの有病率と関連因子. 第61回日本老年医学会学術集会 (仙台国際センター等：仙台市) 口演. R.1.6.6-8.
6. 谷口優、北村明彦、藤原佳典、清野諭、鈴木宏幸、横山友里、天野秀紀、成田美紀、阿部巧、新開省二. 認知機能の経時的変化パターンと身体・心理・社会的機能との関連. 第61回日本老年医学会学術集会 (仙台国際センター等：仙台市) 口演. R.1.6.6-8.
7. 清野諭、北村明彦、阿部巧、谷口優、天野秀紀、西真理子、横山友里、成田美紀、藤原佳典、新開省二. 地域在住高齢者の身体組成指標と総死亡リスクとの量・反応関係.

- 第 61 回日本老年医学会学術集会（仙台国際センター等：仙台市）口演. R.1.6.6-8.
8. 阿部巧、清野諭、北村明彦、谷口優、天野秀紀、西真理子、横山友里、成田美紀、藤原佳典、新開省二. 高齢期の体組成、身体機能と総死亡リスクとの関連. 第 61 回日本老年医学会学術集会（仙台国際センター等：仙台市）口演. R.1.6.6-8.
  9. 成田美紀、横山友里、西真理子、谷口優、清野諭、天野秀紀、北村明彦、新開省二. 地域在宅女性高齢者における食品摂取多様性と骨粗鬆症との横断的関連. 第 61 回日本老年医学会学術集会（仙台国際センター等：仙台市）口演. R.1.6.6-8.
  10. 天野秀紀、北村明彦、横山友里、成田美紀、西真理子、谷口優、清野諭、吉田裕人、藤原佳典、新開省二. 要介護認定で見られる「認知症」の発症様式・発症前認知機能変化に基づく類型化と類型別危険因子. 第 61 回日本老年医学会学術集会（仙台国際センター等：仙台市）口演. R.1.6.6-8.
  11. 武井卓、板橋美津世、谷口優、北村明彦、新開省二. 高齢者慢性腎臓病と認知機能障害の関連性. 第 61 回日本老年医学会学術集会（仙台国際センター等：仙台市）示説. R.1.6.6-8.
  12. 板橋 美津世、武井 卓、谷口 優、北村明彦、新開 省二. 高齢者慢性腎臓病とフレイルの関連性. 第 61 回日本老年医学会学術集会（仙台国際センター等：仙台市）示説. R.1.6.6-8.
  13. 鈴木隆雄、西田裕紀子、大塚礼、島田裕之、金憲経、北村明彦、藤原佳典、吉村典子、飯島勝矢、牧迫飛雄馬. わが国高齢者の身体機能、サルコペニア、フレイルに関する経時的変動について—長寿コホートの総合的研究（ILSA-J）より—. 第 61 回日本老年医学会学術集会（仙台国際センター等：仙台市）口演. R.1.6.6-8.

14. 池内朋子、北村明彦、清野諭、谷口優、阿部巧、天野秀紀、成田美紀、横山友里、新開省二. 主観年齢に影響する要因の検討：草津町研究. 日本老年社会科学会第61回大会（仙台国際センター等：仙台市）口演. R.1.6.6-8.
15. 山中法子、橘靖子、板橋美津世、谷口優、北村明彦、武井卓. 地域高齢者における腎機能とサルコペニアの関連性. 第62回日本腎臓病学会学術総会（名古屋国際会議場：名古屋市）口演. R.1.6.21-23.
16. 横山友里、吉崎貴大、成田美紀、北村明彦、新開省二. 地域在住高齢者における改良版食品摂取の多様性得点の開発. 第66回日本栄養改善学会学術総会（富山県民会館等：富山市）口演. R.1.9.5-7.
17. 成田美紀、新開省二、横山友里、北村明彦. 高齢者における肉類摂取および食品摂取多様性とフレイルの有無との関連. 第66回日本栄養改善学会学術総会（富山県民会館等：富山市）口演. R.1.9.5-7.
18. 清野諭、阿部巧、北村明彦、谷口優、横山友里、天野秀紀、西真理子、野藤悠、成田美紀、池内朋子、藤原佳典、新開省二. 75歳以上男女の身体組成指標と総死亡リスクとの量・反応関係. 第74回日本体力医学会大会（つくば国際会議場：つくば市）口演. R.1.9.19-21.
19. 横山友里、谷口優、北村明彦、新開省二. 低栄養および食品摂取多様性の加齢変化パターンと認知機能. 第9回日本認知症予防学会学術集会（名古屋国際会議場：名古屋市）シンポジウム. R.1.10.18-20.
20. 池内朋子、清野諭、谷口優、野藤悠、北村明彦、新開省二. 地域在住高齢者の主観的な「若返り」は身体的健康の予測因子となりうるか. 第14回日本応用老年学会大会（京都ノー



- トルダム女子大学：京都市）。口演。R1. 10. 19-20.
21. 北村明彦、西真理子、清野諭、横山友里、野藤悠、谷口優、遠峰結衣、天野秀紀、藤原佳典、新開省二。高齢住民に介護予防につながる行動変容を促す機能チェックフィードバック票の開発。第78回 日本公衆衛生学会総会（高知市文化プラザかるぽーと等：高知市）。口演。R1. 10. 23-25.
22. 新開省二、清野諭、谷口優、横山友里、西真理子、天野秀紀、野藤悠、成田美紀、阿部巧、北村明彦。地域高齢者における血清総コレステロール値と総死亡リスクとの量・反応関係。第78回 日本公衆衛生学会総会（高知市文化プラザかるぽーと等：高知市）。示説。R1. 10. 23-25.
23. Ikeuchi T, Seino S, Taniguchi Y, Narita M, Abe T, Amano H, Yokoyama Y, Kitamura A, Shinkai S. Influencing factors of subjective age: Findings from the Kusatsu Longitudinal Study on Aging and Health. The Gerontological Society of America's 2019 Annual Scientific Meeting, Phoenix, USA. Poster. 2019.9.22-25.
24. Kitamura A, Seino S, Abe T, Taniguchi Y, Yokoyama Y, Amano H, Narita M, Ikeuchi T, Fujiwara Y, Shinkai S. Sarcopenia and the risk of mortality and incident disability in community-dwelling older Japanese. The 11<sup>th</sup> International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania Regional Congress 2019, Taipei, China. Poster. 2019.10.23-27.
25. Taniguchi Y, Kitamura A, Ishizaki T, Fujiwara Y, Seino S, Mitsutake S, Suzuki H, Yokoyama Y, Abe T, Ikeuchi T, Shinkai S. Association of Trajectories of Cognitive Function with Cause-Specific Mortality and Medical and Long-Term Care Costs. The 11<sup>th</sup> International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania Regional Congress 2019, Taipei, China. Poster. 2019.10.23-27.

26. Kugimiya Y, Watanabe Y, Ohara Y, Igarashi K, Hoshino D, Motokawa K, Edahiro A, Ueda T, Takano T, Sakurai K, Taniguchi Y, Kitamura A, Nasu I, Shinkai S, Hirano H. Investigation of masticatory performance-related factors associated with mixing ability and shearing ability in a community-dwelling elderly population. The 11<sup>th</sup> International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania Regional Congress 2019, Taipei, China. Poster. 2019.10.23-27.
27. Shinkai S, Seino S, Taniguchi Y, Amano H, Yokoyama Y, Narita M, Ikeuchi T, Kitamura A and Ito H. Hemoglobin A<sub>1c</sub> levels and the risk of total mortality in community-dwelling older adults without known diabetes. The 11<sup>th</sup> International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania Regional Congress 2019, Taipei, China. Poster. 2019.10.23-27.
28. Ikeuchi T, Seino S, Taniguchi Y, Narita M, Abe T, Amano H, Yokoyama Y, Kitamura A, Shinkai S. Feeling younger at older age: Findings from the Kusatsu longitudinal Study on Aging and Health. The 11<sup>th</sup> International Association of Gerontology and Geriatrics Asia/Oceania Regional Congress 2019, Taipei, China. Poster. 2019.10.23-27.
29. Abe T, Kitamura A, Seino S, Yokoyama Y, Amano H, Taniguchi Y, Sugiyama T, Shinkai S. Travel Modes by Frail Older Adults in Japan: Differences between Metropolitan, Suburban, and Rural Areas. 5<sup>th</sup> International Conference on Transport & Health, Melbourne, Australia. Poster. 2019.11.4-8.
30. 天野 秀紀、北村 明彦、西 真理子、野藤 悠、清野 諭、横山 友里、藤原 佳典、新開 省二。要介護認定で見られる「認知症」の多様性。第30回日本疫学会学術総会、(京都大学：京都市) 示説。 R.2.2.21-22.