

博士論文（要約）

高齢者における身体組成とメタボリックシンドロームとの

関連についての臨床的研究

野 村 和 至

## 「目的」

加齢とともに骨格筋が減少し、内臓脂肪が相対的に増加するため、高齢者では同じ BMI であっても、その組成は個々でかなり異なっている。一方で、動脈硬化性病変は、加齢に伴い増加してくることから、メタボリックシンドローム (MetS) が関与している可能性がある。本研究では未だ不明な点が多い高齢女性における MetS、サルコペニアの病態を明らかにすることを目的とし、腹部 CT による内臓脂肪、皮下脂肪の評価、dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) 法による骨格筋、腹部脂肪の評価を行い、次に示す研究 1-3 の検討を行った。

### 研究-1 高齢女性の肝酵素と内臓脂肪、MetS に関する検討

肝臓の脂肪性変化は、内臓脂肪蓄積の結果として起こるため、MetS を合併しやすく、また、肝内でのインスリン抵抗性を悪化させるため、MetS 発症や増悪のリスクの一つとも考えられる。近年、これら脂肪性肝疾患は予後に大きく影響することが分かってきた。そこで、AST、ALT が MetS や身体組成にどのような関連、意義を持つか、についての検討を行った。

### 研究-2 高齢女性の骨格筋量低下、筋力低下と関連する因子 (2-1) ならびに転倒 (2-2) についての検討

2014 年 2 月に Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) から、アジア人を対象とした初めてのサルコペニア基準が提唱された。そこで、新基準を用いて、骨格筋量低下、筋力低下における身体計測値、身体機能検査、血液バイオマーカーなどとの関連を検討した (研究 2-1)。また、2 年間の縦断的転倒調査の結果から、転倒イベント発症と身体組成、血液バイオマーカーとの関連性についても検討した (研究 2-2)。

### 研究-3 高齢女性の身体組成と MetS に関する検討

我々は以前に、高齢者においても内臓脂肪蓄積が MetS の病態と強く関連していることを報告した。しかし、高齢者の代表的な身体組成変化である骨格筋減少もまた、インスリン抵抗性などから MetS に関連している可能性があると考え、身体組成と MetS との関連についての検討を行った。

## 「方法」

研究-1、研究-3 は、健診で医療機関を受診した、自立した 65 歳以上の女性のうち、

身体組成や MetS のリスク因子に影響を及ぼすと考えられる疾患や薬剤などを除いた 158 例を登録。全例、臍レベルの腹部 CT から、内臓脂肪面積 (VFA)、皮下脂肪面積 (SFA) を測定し、研究-1 では肝治療者を除く 156 例、研究-3 では DXA 検査結果のある 100 例を対象として解析した。研究 2-2 の転倒に関する検討では身体組成評価のある対象者の中で、2 年間の転倒に関する縦断的調査を受けた 51 例に対して解析を行った。

研究 2-1 は、東大病院老年病科に通院・入院した 65 歳以上の女性のうち、急性疾患や運動障害などを除く 26 例を対象とし、DXA 法による  $SMI < 5.4 \text{ kg/m}^2$  を低骨格筋群、握力  $< 18 \text{ kg}$  を低筋力群として解析を行った。

全ての対象者は問診、空腹時採血、血圧測定を受けた。研究 2-1 では各種身体計測、身体機能検査が行われた。研究-2、研究-3 は、DXA 検査から四肢骨格筋量 (ASM: kg)、および体幹脂肪量 (kg) が計測された。MetS 基準は、2009 年に国際関連学会が共同で発表した統一基準を用い、MetS リスク数はウエスト長を除く 0-4 個で検討した。

## 「結果」

### 研究-1 高齢女性の肝酵素と内臓脂肪、MetS に関する検討

対象の高齢女性 156 例の平均年齢は  $75.3 \pm 6.7$  歳、平均 BMI は  $22.4 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ 、平均 VFA は  $89.9 \pm 44.3 \text{ cm}^2$  であった。MetS のリスク別では、血圧高値が 78% あり、高中性脂肪血症が 11%、低 HDL コレステロール血症が 21%、血糖高値は 27% に認められ、MetS の有病率は 31% であった。脂肪分布である VFA および SFA は、AST とは関連がなかったが、ALT とは両者ともに有意な正の相関が認められ (共に  $p < 0.001$ )、年齢調整後、さらに VFA、SFA を調整後も有意な関連があった。一方、98 例の DXA 法による身体組成評価では、AST は ASM、体幹脂肪量による単相関では関連がなかったが、年齢、ASM、体幹脂肪量を調整すると体幹脂肪量とは有意な正の相関が、ASM とは有意な負の相関が出現した (それぞれ  $p = 0.02$ ,  $p = 0.03$ )。ALT は体幹脂肪量との間に単相関、多変量解析いずれも有意な正の相関が認められたが (全て  $p < 0.001$ )、ASM とは関連がなかった。MetS リスク数との単相関において、AST は関連がなかった。ALT は有意な正の相関が認められ ( $p = 0.009$ )、年齢調整後も有意であったが、さらに VFA を調整するとこの関連性は消失した。さらに ALT は HOMA-IR とは有意な正の相関 ( $p = 0.001$ )、アディポネクチンとは有意な負の相関 ( $p = 0.005$ )、PAI-1 とは有意な正の相関が認められた ( $p < 0.001$ )。このうちアディポネクチンは VFA 調整後に ALT との関連性が消失したが、HOMA-IR、PAI-1 は共に年齢、VFA を調整後も ALT との有意な関連が認められた。

研究-2 高齢女性の骨格筋量、筋力低下と関連する因子 (2-1) ならびに転倒 (2-2) についての検討

対象は 23 例中 7 例が低骨格筋量群、26 例中 16 例が低筋力群に分類された。骨格筋量、筋力のそれぞれの 2 群間に関連性は認められなかった ( $p=0.49$ )。低骨格筋量群では、身体計測値の BMI ( $P=0.03$ )、下腿周囲長 ( $P=0.01$ ) の低下とのみ有意な関連が認められ、年齢調整後も有意であったが、その他の血液バイオマーカー、MetS リスク数、身体機能検査には有意差がなかった。一方、筋力低下群は、身体計測値に有意差のある項目はなかったが、血液バイオマーカーでは Alb ( $p=0.01$ )、総テストステロン ( $p=0.02$ ) が有意に低値、FGF-23 ( $p=0.04$ ) が有意に高値、身体機能検査では Timed get up-and-go test ( $p=0.03$ ) の有意な時間遷延があり、それぞれ年齢調整後も有意な関連があった。

転倒調査を行った 51 例のうち、2 年間で 10 例が転倒を起こした。転倒は年齢、四肢骨格筋量 (ASM)、体幹脂肪量とは関連がなく、大腿骨頸部の骨密度が有意に低値であった ( $p=0.04$ ) が、年齢調整後にこの関連は消失した。

研究-3 高齢女性の身体組成と MetS に関する検討

年齢と身体組成との単相関では、年齢は体重、SFA、ASM との間に有意な負の相関が認められた(それぞれ  $p<0.001$ ,  $p=0.04$ ,  $p<0.001$ )。年齢と VFA との関連は単相関ではなかったが、体重調整後に有意な正の相関が認められた ( $p<0.001$ )。大腿骨頸部の骨密度は VFA、ASM とそれぞれ有意な正の相関があり (共に  $p<0.001$ )、この関連はそれぞれ ASM、VFA の調整後も、それぞれが独立して正の相関が認められた (それぞれ  $p=0.02$ ,  $p=0.004$ )。身体組成の各因子間では、BMI と ASM、BMI と VFA との間には有意な正の相関があり、ASM と VFA もまた有意な正の相関が認められた (全て  $p<0.001$ )。つまり、骨格筋量の多いものほど肥満のものが多く、さらには内臓脂肪も多いという関係があり、直接的な ASM では VFA に大きく影響を受けることが分かった。リスク数と身体組成との単相関では、BMI、SFA、ASM とは関連がなく、VFA のみ有意な正の相関が認められた ( $p=0.005$ )。多変量解析では VFA を調整したところ、ASM と MetS リスク数との間に有意な負の相関が出現した ( $p=0.019$ )。さらに ASM を調整した VFA ではリスク数の関連性を示す標準化  $\beta$  が 0.28 から 0.38 へと正の相関がより強くなった ( $p<0.001$ )。これらは年齢調整後も同様であった (それぞれ  $p=0.04$ ,  $p<0.001$ )。さらに、リスク重複を示す MetS リスク数が 2 つ以上のものを検出するための ROC 解析においても、VFA 単独では AUC (area under the curve) が 0.676 であったのに対し、VFA と ASM による AUC は 0.721 と改善を認めた。

次に、実際にどのような身体組成のものが、MetS リスク数上昇と関連するかについて、ASM 値により 3 分位に分け（それぞれ 33 例, 33 例, 34 例）、検討を行った。ASM3 群と MetS リスク数との間には予想通り、関連性は認められなかったが、各 ASM 群内で VFA75cm<sup>2</sup> 以上を内臓肥満群として、MetS リスクとの関連性を見てみると、低 ASM 群の内臓肥満群が非肥満群と比べて有意に MetS リスク数上昇と関連しており (p=0.04)、低 ASM・内臓肥満群の平均 MetS リスク数は全群で最も高いことが分かった。さらに VFA のカットオフ値を 100cm<sup>2</sup> 以上として解析しても、同様の結果であった。また、今回の検討では ASM と HOMA-IR、アディポネクチンとの関連性は VFA 調整後も確認できなかった。

#### 「結論」

本研究の結果から、高齢女性において、肝酵素の上昇は内臓脂肪蓄積や MetS の病態と関連していること、骨格筋低下と筋力低下には、必ずしも関連がないが、筋力低下はより身体機能障害と関連していること、MetS の病態形成に関して、内臓脂肪蓄積だけではなく、骨格筋量低下が関与していることが示唆された。このことは、高齢者医療において、身体組成を考慮にいれた診療を行うことの重要性を示すものと考えられる。