

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11134

研究課題名（和文）中年肥満者への減量介入が20年後のフレイル予防にもたらす効果

研究課題名（英文）Intensive weight loss interventions in adulthood and the prevention of frailty over a 20-year period.

研究代表者

田中 喜代次（Tanaka, Kiyoji）

筑波大学・体育系・名誉教授

研究者番号：50163514

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、中年期における生活習慣改善による減量介入が、20年後のフレイル予防に及ぼす影響を検証した。2000～2005年に実施された減量介入研究の参加者と、同自治体に居住する同性・同年代の一般高齢者を比較した。総合機能評価健診を行い、フレイル、サルコペニア、認知機能、うつ状態、食品摂取多様性、身体活動を評価した。その結果、減量介入参加者と非参加者の間に有意な差は見られず、生活習慣介入の残存効果・遺産効果は確認されなかった。一方で、減量介入に参加した人々は、20年後の健診時に肥満であるリスクが有意に高かった。今後は、より比較可能性の高い対照群の設定やサンプルサイズの拡大が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、中年期の生活習慣改善による減量介入は高齢期のフレイル、サルコペニア、認知機能低下などと有意な関連を示さなかった。一方で、減量介入を受けた人は20年後に肥満の割合が有意に高いことが明らかになった。この知見は、中年期に肥満であった人が集中的な生活習慣改善を受けることが、長期的な好ましい生活習慣の維持につながっていないことを示している。このことから、生活習慣介入は一時期に留まらず、逆戻り予防も見据えた継続的な対策が必要であると考えられる。この視点は、今後の特定健診・保健指導の在り方に重要な示唆を与えるものである。

研究成果の概要（英文）：This study explored the long-term effects of weight loss interventions through lifestyle modifications during middle age on the prevention of frailty after 20 years. Participants from a weight loss intervention study conducted between 2000 and 2005 were compared with age- and gender-matched older adults residing in the same municipality. Comprehensive assessments included evaluations of frailty, sarcopenia, cognitive function, depressive symptoms, dietary diversity, and physical activity. The results revealed no significant differences between the intervention and control groups, indicating that the long-term benefits of lifestyle interventions were not apparent. Notably, participants in the weight loss intervention group exhibited a significantly higher prevalence of obesity at the 20-year follow-up. Future research should focus on establishing more comparable control groups and increasing the sample size to better understand this relationship.

研究分野：健康増進学、老年学

キーワード：フレイル 減量介入 追跡調査

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

フレイルは「多臓器にわたる生理学的恒常性の累積的な低下により、軽症の疾患や感染症、手術、服薬などのストレスに対するレジリエンス(回復力)が脆弱化することで、要介護の危険性が高まった状態」と定義される(Clegg et al., Lancet, 2013)。フレイルは転倒・骨折、認知症、自立喪失、死亡と密接に関連することが明らかとなっている(Hoogendijk et al., Lancet, 2019)。わが国では65歳以上の地域在住高齢者の11.2%がフレイルに該当する(Satake et al., Geriatr Gerontol Int, 2017)とされる。フレイルは、早期の適切な介入により健常に戻りうるが、加齢の影響が顕在化する前の中年期から予防策を講じることが極めて重要である。

わが国の保健医療政策に目を向けると、40~74歳には肥満やメタボリックシンドローム(心血管リスクの集積)に着目した特定健診がおこなわれ、ハイリスク者には食習慣改善の徹底と運動実践を促す特定保健指導が提供されている(Fukuma et al., JAMA Intern Med, 2020)。特定健診・保健指導の長期目標は要介護化を先延ばしし、健康長寿の実現と医療費の節減を達成することにある。しかし、中年期の生活習慣改善による減量介入が健常と要介護の中間状態にあるフレイルを予防するか否かは明らかでない。この点を検証した研究は世界で1件のみ(Simpson et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2020)であり、国内の検証は皆無である。

2. 研究の目的

本研究は中年期の生活習慣改善による減量介入が20年後のフレイル予防にもたらす影響の検証を目的とする。学術的意義として、臨床的に意味のある中年期の体重減少および心血管リスクの低下、付随して集中的に身に付けた健康管理スキルが長期にわたって残存し、健康余命の延伸に貢献するか否か(遺産効果)を明らかにできる(Rapp et al., J Am Geriatr Soc, 2017)。社会的意義としては、特定健診・保健指導(40~74歳)とフレイル・要介護化予防策(75歳以上)を一体的かつシームレスに推進することの科学的根拠を提供できる。

3. 研究の方法

(1) デザインとセッティング

研究代表者らが2000~2005年に茨城県筑西市明野地区(旧・明野町)および同県阿見町にて開催した減量介入研究(Tanaka et al., Obes Res, 2004)に参加した者を改めて募集し、2023年12月に筑西市で、2024年2月に阿見町で総合機能評価健診をおこなった。同時に両自治体に在住する同性・同年代の一般高齢者を対象に健診をおこない、結果を横断的に比較した。本研究のプロトコルは東京都健康長寿医療センター研究所の研究倫理委員会から承認(R23-097)された。すべての対象者から同意を得たうえで実施した。

(2) 対象者

対象者は過去の減量介入研究に参加した、健診時点で40歳以上の中高齢者および同自治体に在住する同性・同年代の一般高齢者であった。前者は過去の研究参加者であるが、倫理規定に則って氏名、住所等の個人情報はずでに破棄しており、本研究では利用できない。そのため当該自治体に協力を仰ぎ、(1)自治体広報誌、(2)全戸回覧広告、(3)機縁法、(4)ポスター掲示により対象者を募集した。阿見町においては過去の研究参加者名簿の記録が同町健康づくり課に残されていたため、同町内での協議・了承を得て、同町から郵送にて直接本研究への参加を求める文書を送付した。

(3) 調査項目

主要曝露変数

本研究の主要曝露変数は約20年前の減量介入研究への参加有無である。質問票により「2000年~2005年頃に、本日の会場で実施した減量教室に参加しましたか。」と尋ね、「参加した」、「参加していない」、「覚えていない」のいずれかで回答を求めた。本研究では「参加した」と回答した人を参加群、「参加していない」または「覚えていない」と回答した人を不参加・不明群に分類した。

評価項目

主要評価項目はフレイル該当とし、日本版CHS基準および基本チェックリストで判定した。副次評価項目はサルコペニア、認知機能低下、うつ病の該当、食事摂取状況および身体活動とした。サルコペニアはAWGS2019、認知機能は自記式認知症チェックリスト、うつ病はGDS-15で判定した。食事摂取状況は食品摂取多様性尺度、身体活動は三軸加速度計(Active style Pro HJA-750c)で計測した。

その他の変数

人口統計学的特徴(性、年齢、居住地域、独居、就労)および既往歴(高血圧、脳卒中、心疾患、糖尿病、脂質異常症)を質問票により把握した。また、身長と体重を健診時に実測し、body

mass index を算出した。

(4) 統計解析

始めに、減量介入研究の参加者と一般高齢者の人口統計学的特徴や既往歴を比較した。次に、主要評価項目と副次評価項目であるフレイル、サルコペニア、認知機能低下、うつ、食事摂取状況および身体活動について、減量介入参加者と非参加者をカイ二乗検定で比較した。主解析として、それらの評価項目を目的変数、減量介入研究の参加有無を曝露変数、性、年齢を交絡変数とした多重ロジスティック回帰分析を施した。

4. 研究成果

(1) 対象者

解析対象者は平均 73.6 歳の 109 名であった。うち、阿見町の健診への参加者は 64 名 (58.7%) であり、女性が 79 名 (72.5%) を占めた。109 名のうち、2000~2005 年に減量介入研究に参加したものは 28 名 (25.7%) だった。表 1 に減量介入研究への参加状況ごとに見た、人口統計学的特性および既往歴等を示した。両群間でほとんどの項目で著差は認められなかったが、唯一参加群で健診時の BMI が高く、肥満に相当する BMI が 25kg/m² 以上の割合が大きかった。

表 1 対象者の特徴

	全体	減量介入研究への参加状況	
		不参加・不明	参加
N	109	81	28
女性 (%)	79 (72.5)	60 (74.1)	19 (67.9)
年齢 (mean (SD))	73.6 (7.03)	73.7 (6.12)	73.0 (9.30)
年齢 ≥75 (%)	55 (50.5)	41 (50.6)	14 (50.0)
減量介入研究に参加 (%)	28 (25.7)	0 (0.0)	28 (100.0)
阿見町に居住 (%)	64 (58.7)	54 (66.7)	10 (35.7)
Body mass index (mean (SD))	23.0 (3.30)	22.4 (3.06)	24.8 (3.39)
Body mass index ≥25 (%)	27 (24.8)	13 (16.0)	14 (50.0)
独居 (%)	20 (18.3)	17 (21.0)	3 (10.7)
仕事をしている (%)	30 (27.5)	21 (25.9)	9 (32.1)
既往歴			
高血圧 (%)	53 (48.6)	36 (44.4)	17 (60.7)
脳卒中 (%)	1 (0.9)	1 (1.2)	0 (0.0)
心疾患 (%)	11 (10.1)	8 (9.9)	3 (10.7)
糖尿病 (%)	12 (11.0)	10 (12.3)	2 (7.1)
脂質異常症 (%)	46 (42.2)	36 (44.4)	10 (35.7)

(2) 減量介入研究への参加状況別にみたフレイル等の状況

減量介入研究の参加状況別にみたフレイル等の状況を表 2 で比較した。その結果、フレイル、サルコペニア、認知機能、うつ状態、食品摂取多様性、身体活動のすべてにおいて群間に顕著な違いは認められなかった。点推定値のみで判断すると、減量介入研究に参加した群でフレイルの該当割合が多い傾向にあった。

表 2 減量介入研究への参加状況別にみたフレイル等の状況

	全体	減量介入研究への参加状況		P 値
		不参加・不明	参加	
N	109	81	28	
フレイル (KCL≥8) (%)	9 (8.3)	5 (6.2)	4 (14.3)	0.34
フレイル (J-CHS) (%)	5 (4.6)	2 (2.5)	3 (10.7)	0.21
サルコペニア (%)	6 (5.6)	6 (7.5)	0 (0.0)	0.33
自記式認知症尺度 (%)	11 (10.1)	8 (9.9)	3 (10.7)	1.00
GDS ≥5 点 (%)	27 (24.8)	21 (25.9)	6 (21.4)	0.83
食品摂取多様性得点 ≥7 点 (%)	24 (22.0)	21 (25.9)	3 (10.7)	0.16
中高強度活動時間 ≥150 分 (%)	84 (79.2)	65 (81.2)	19 (73.1)	0.54

KCL: 基本チェックリスト、J-CHS: 日本版 Cardiovascular Health Study 基準、GDS: Geriatric Depression Scale-15

(3) 減量介入研究への参加とフレイル等の関連

さらに減量介入研究への参加とフレイル、認知機能、うつ状態、食品摂取多様性、身体活動の関連を性と年齢で補正したロジスティック回帰分析により検証した (表 3)。その結果、どの変

数においても有意な関連は認められなかった。なお、当初の計画にないアウトカムであるが、肥満をアウトカムとして同様の解析を施したところ、減量介入研究に参加していない人に比べて、参加した人で健診時に肥満に該当するリスクが有意に高いことが示された。

表3 性・年齢で調整した減量介入研究への参加とフレイル等の関連

	粗オッズ比 (95%信頼区間)	性・年齢調整オッズ比 (95%信頼区間)
フレイル (KCL \geq 8)	2.53 (0.63, 10.20)	2.43 (0.60, 9.90)
フレイル (J-CHS)	4.68 (0.74, 29.62)	4.56 (0.71, 29.08)
サルコペニア	-	-
自記式認知症尺度	1.09 (0.27, 4.45)	1.06 (0.26, 4.35)
GDS \geq 5 点	0.78 (0.28, 2.18)	0.77 (0.27, 2.17)
食品摂取多様性得点 \geq 7 点	0.34 (0.09, 1.25)	0.33 (0.09, 1.25)
中高強度活動時間 \geq 150 分	0.63 (0.22, 1.76)	0.63 (0.21, 1.85)
(参考)		
肥満 (BMI \geq 25)	5.23 (2.02, 13.51)	5.21 (2.00, 13.62)

KCL：基本チェックリスト、J-CHS：日本版 Cardiovascular Health Study 基準、GDS：Geriatric Depression Scale-15、BMI：body mass index.

(4) 解釈と今後の展望

本研究の当初の仮説は、減量介入研究に参加した人は集中的に食事管理や運動習慣化の指導を受け、その残存効果、遺産効果により高齢期においてフレイル予防に繋がっていると考えた。しかし、データはこれを支持しなかった。これには以下の理由が考えられる。

まず、減量介入研究に参加した人々に対する適切な対照群が設けられていない可能性がある。同一自治体から同性・同年齢の集団を対照群として集めたが、健康意識の高い集団が対照群に含まれた可能性があり、結果が明確に示されなかった原因となったかもしれない。また、減量介入研究に参加した人々は、参加前に肥満傾向があり、食事や運動などの生活習慣が好ましくなかった可能性がある。そのため、集中的な生活習慣指導を受けたにもかかわらず、その効果が薄れ、元の肥満傾向に戻った可能性がある。さらに、コロナ禍の影響でリクルート時期が遅れ、予定していた対象者数よりも少ない人数での検証となった。サンプルサイズが不足し、統計的検出力が十分でない可能性がある。これらの要因が重なり、明確な結果が得られなかったと考えられる。

今後は、これらの課題を克服するため、過去の減量介入研究の参加者と比較可能な対照群を設定し、より多人数での検証を行うことが、本研究で設定した課題を明確に検証するために必要である。

<引用文献>

- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 381(9868): 752-762, 2013.
- Fukuma S, Iizuka T, Ikenoue T, Tsugawa Y. Association of the National Health Guidance Intervention for obesity and cardiovascular risks with health outcomes among Japanese men. *JAMA Intern Med*. 180(12): 1630-1637, 2020.
- Hoogendijk EO, Afila J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 394(10206): 1365-1375, 2019.
- Rapp SR, Luchsinger JA, Baker LD, Blackburn GL, Hazuda HP, Demos-McDermott KE, Jeffery RW, Keller JN, McCaffery JM, Pajewski NM, Evans M, Wadden TA, Arnold SE, Espeland MA; Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term intensive lifestyle intervention on cognitive function: Action for Health in Diabetes Study. *J Am Geriatr Soc*. 65(5): 966-972, 2017.
- Satake S, Shimada H, Yamada M, Kim H, Yoshida H, Gondo Y, Matsubayashi K, Matsushita E, Kuzuya M, Kozaki K, Sugimoto K, Senda K, Sakuma M, Endo N, Arai H. Prevalence of frailty among community-dwellers and outpatients in Japan as defined by the Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria. *Geriatr Gerontol Int*. 17(12): 2629-2634, 2017.
- Simpson FR, Pajewski NM, Nicklas B, Kritchevsky S, Bertoni A, Ingram F, Ojertanti D, Espeland MA; Indices for Accelerated Aging in Obesity and Diabetes Ancillary Study of the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Trial. Impact of multidomain lifestyle intervention on frailty through the lens of deficit accumulation in adults with type 2 diabetes mellitus. *J Gerontol A Biol Sci Med*

Sci. 75(10): 1921-1927, 2020.

Tanaka K, Okura T, Shigematsu R, Nakata Y, Lee DJ, Wee SW, Yamabuki K. Target value of intraabdominal fat area for improving coronary heart disease risk factors. *Obes Res.* 12(4): 695-703, 2004.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hatanaka S, Tanaka K, Sasai H.
2. 発表標題 Phase angle for muscle quality assessment: comparison with muscle mass in relation to physical function.
3. 学会等名 International Conference on Frailty and Sarcopenia Research 2024, Albuquerque, USA（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中田 由夫 (Nakata Yoshio) (00375461)	筑波大学・体育系・准教授 (12102)	
研究分担者	片山 靖富 (Katayama Yasutomi) (50513371)	皇學館大学・教育学部・准教授 (34101)	
研究分担者	笹井 浩行 (Sasai Hiroyuki) (60733681)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究副部長 (82674)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------