

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 10 日現在

機関番号：16301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659382

研究課題名(和文) 老年者フレイルティの新しい評価指標としての立位動揺性

研究課題名(英文) Association of postural instability and frailty syndrome in older person

研究代表者

三木 哲郎 (miki, tetsuro)

愛媛大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00174003

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：一般地域住民を対象とした疫学研究から、開眼片足保持時間の低下が、無症候性脳血管障害や認知機能の低下、サルコペニアの独立した規定因子であることを明らかにした。これらの臨床的形質自体は明らかな疾患ではないものの、高齢期におけるQOLに大きく影響する。本研究から、立位保持時間がフレイルティの共通した指標となりうることが示されたことは、潜在的なリスクを有する老年者を簡便に見分ける手立てを提案した点で、貴重な成果といえる。

研究成果の概要(英文)：Shorter one-leg standing time was identified as an independent determinant for asymptomatic cerebral damage, including lacunar infarction, periventricular hyperintensity, and microbleeds, impaired cognitive function, and smaller femoral muscle area by a cross-sectional association study in Japanese general population.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般(含心身医学)

キーワード：フレイルティ 立位動揺性 重心動揺 動脈硬化 脳血管障害

1. 研究開始当初の背景

老年者における虚弱（フレイルティ）は日常機能の低下や生命予後悪化のリスクとなる。見かけ上健全な老年者であっても、筋力低下や骨粗鬆症、軽度認知機能障害など顕在化しないフレイルティを抱える例は多く、その早期発見が急務の課題となっている。歩調障害など運動機能低下が老年者フレイルティを反映する可能性が指摘されているが、そういった運動機能低下の要因にバランス障害があり、申請者らの予備的な検討では、立位での動揺性増加が筋力や骨密度低下など老年者フレイルティと相関する可能性が示唆されている。

立位動揺性の評価は非侵襲的であり、かつ血圧測定と同等に簡便であることから、動揺性の増加が新しいリスク因子として確立され、かつ古典的なリスク因子のみで評価した場合に比して認知機能低下、生命予後悪化のリスクをより高精度に評価可能となれば、ハイリスク者の効率的な抽出と予防介入とが実現され、臨床医学・予防医学の発展と成人・高齢者保健の向上に大きく寄与することが期待される。家庭血圧測定の普及により、5年間で4兆円の医療費が削減されることが示されていることから、新しく有意義な臨床パラメータの開発は卓越した成果を生むことが実証されている。

2. 研究の目的

自立した一般地域住民を対象に、立位での動揺性と筋力低下(サルコペニア)、骨粗鬆症、無症候性脳萎縮、軽度認知機能障害などとの相関を明らかにし、老年者フレイルティの簡便な評価指標としての立位動揺性の有用性を明らかにすること。

3. 研究の方法

【対象者】

申請者らが愛媛大学医学部附属病院で運営する人間ドック（抗加齢ドック）受診者を対象とする。抗加齢ドックは動脈硬化と動脈硬化性疾患、ならびに認知機能低下などの加齢性疾患に特化したドックであり、おもに愛媛県下の一般地域住民が対象である（平均67歳）。ドック受信者のうち、本研究に同意の得られたケースを解析対象とする。

【重心動揺性の評価】

重心動揺計 GS-5500（アニマ社製）を用いて評価する。重心動揺計は、足底圧を感知して電気信号化するプレート部と情報解析用のコンピューターとで構成され、プレート上に直立した被検者の足底圧の垂直作用力の変化を検出・分析する。測定は開眼および閉眼で60秒ずつ行う。

【開眼片足立ち時間の評価】

60秒を最大として開眼での片足立ち保持時間を測定する。脚の選択は被検者の自由とし、2回測定のうち最大値を評価に用いる。

【無症候性脳血管障害】

頭部MRI(3テスラ)から無症候性脳血管障害を評価し、動脈硬化性臓器障害の指標とする。脳血管障害の評価は、無症候性ラクナ梗塞、側脳室白質病変、微小出血について行う。それぞれの病変は脳ドックガイドラインに従って評価する。

【軽度認知機能障害】

軽度認知機能障害（MCI）は、CERAD (Consortium to Establish Registry for Alzheimer's Disease)をレファレンスとして米国で開発されたMCI screenを用いて評価する。MCI screenは直後再生・遅延再生・遅延自由再生・手がかり再生等に関する対面式のテストバッテリーであり、MCIに対する感度・特異度が極めて高く、日本人における交差妥当性も確認されている。浦上らによって開発された認知機能評価スケール（TDAS）も使用する。

【大腿筋面積（サルコペニア）】

サルコペニアの指標として、両足大腿部の断面像をCTで撮影し、筋面積を測定した。

4. 研究成果

抗加齢ドック受診者を対象としたコホート研究から、これまでにのべ2,328件の立位動揺性（重心動揺、開眼片足立ち）のデータを得た。このうち、複数回受診した例を除く1,816件（65±10歳）について集計したところ、60秒を最大とした開眼片足立ち測定で、対象者の74.0%が60秒間立位を保持できていた。片足立位保持時間が短くなるほど高齢であった（60秒以上：63.0歳、40～59秒：70.6歳、20～39秒：71.3歳、20秒未満：74.1歳）。

頭部MRIから評価した無症候性ラクナ梗塞と立位保持時間との関連を検討すると、保持時間が短くなるにつれて有病率が増加しており（60秒以上：7.2%、40～59秒：9.7%、20～39秒：12.3%、20秒未満：18.2%、 $p<0.001$ ）、性・年齢・収縮期血圧・BMIを調整した多変量解析においても、片足立位保持時間はラクナ梗塞と有意に関連した（ $p=0.009$ ）。食後の過度の血圧低下がラクナ梗塞のリスクになることを報告したが（J Hypertens）、片足立位保持時間とラクナ梗塞との関連は食事性血圧変化とは独立であった。動揺に片足立位保持時間は、側脳室白質病変（ $p=0.001$ ）や微小出血（ $p<0.001$ ）とも独立して関連していた。また、無症候性脳血管障害にはインスリン抵抗性が関連することも報告したが（Clin Hemorheol Microcirc）、片足立位保

長時間とラクナ梗塞、側脳室白質病変、微小出血との関連は HOMA 指数で評価したインスリン抵抗性とも独立であった。両足立位で測定する重心動揺のパラメータ（総軌跡長、単位軌跡長等）と脳血管障害とは関連しなかったことから、より負荷の高い片足立位保持時間の方が、臓器障害のより鋭敏なマーカーになる可能性がある。

MCI と片足立位保持時間との関連を検討したところ、保持時間が短くなるにつれて TDAS のスコアが有意に低下していた（60 秒以上：14.4 点、40～59 秒：13.9 点、20～39 秒：13.8 点、20 秒未満：13.5 点、 $p<0.001$ ）。この関係は、主な共変量（年齢、性別、BMI）の調整後も有意であり（ $p<0.001$ ）、我々の従前の研究成果が例数を増やした解析でも再現された。認知機能の低下には、動脈硬化が関連することを報告したが（J Am Geriatr Soc）、片足保持時間と MCI との関連は、脈波伝播速度（PWV）や頸動脈肥厚（IMT）とは独立であった。また、食後の過度の血圧上昇が動脈硬化と関連することも報告したが（Atherosclerosis）、片足保持時間と MCI との関連は、安静時血圧や食事性血圧変化とも独立であった。無症候性脳血管障害との関連研究の場合と動揺に、MCI との関連は重心動揺のパラメータより片足立位保持時間の方が強く、片足立位測定が脳血管障害のみならず認知機能との関連においても簡便かつ優れた指標であるといえる。

立位動揺性には、下肢の筋肉量が関連することが想定されるため、CT で撮影した大腿部の筋面積との関連を検討した。その結果、保持時間が短くなるにつれて筋面積が有意に低下していた（60 秒以上：111.3 cm^2 、40～59 秒：110.8 cm^2 、20～39 秒：107.6 cm^2 、20 秒未満：105.0 cm^2 、 $p=0.008$ ）。筋面積は男女で有意に異なるが（男性 132.9 cm^2 、女性 94.8 cm^2 ）、片足保持時間と筋面積との関連は、性別での解析でも同様であった（男女とも $p<0.001$ ）。性別、年齢、および筋面積に強く影響する体重を調整した多変量解析においても、片足保持時間は筋面積の独立した説明因子であった（ $p<0.001$ ）。サルコペニア、あるいはサルコペニアと肥満が合併したサルコペニア肥満が動脈硬化と関連することを報告したが（Int J Cardiol）、片足保持時間と筋面積との関連は、頸動脈肥厚（IMT）や脈波伝播速度（PWV）とも独立であった。また、サルコペニアと動脈硬化との関連に脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの一種であるレプチンが関連することも報告したが（PLoS One）、片足保持時間と筋面積との関連はレプチンとも独立していた。

以上の結果から、片足立位保持時間の低下は、無症候性脳血管障害や認知機能の低下、筋肉量の低下といった高齢者で頻回に観察

される臨床的形質（フレイルティ）と有意に関連することが示された。フレイルティ自体は疾患ではないものの、循環器疾患や認知症、寝たきりといったアウトカムの重要なリスクであると同時に、高齢期における QOL にも大きく影響する。立位保持時間が、フレイルティの共通した指標となりうることが本研究で示されたことは、潜在的なリスクを有する老年者を簡便に見分ける手立てを提案した点で、貴重な成果といえる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件) 全て査読あり

1. Tabara Y, Okada Y, Uetani E, Nagai T, Igase M, Kido T, Ochi N, Ohara M, Takita R, Kohara K, Miki T. Postprandial hypotension as a risk marker for asymptomatic lacunar infarction. *J Hypertens.* 2014;32:1084-90.
2. Tabara Y, Igase M, Saito I, Nishida W, Kohara K, Sakurai S, Kawamura R, Okada Y, Hitsumoto S, Onuma H, Nagai T, Takata Y, Uetani E, Takita R, Kido T, Ochi N, Osawa H, Tanigawa T, Miki T. Association of hematological parameters with insulin resistance, insulin sensitivity, and asymptomatic cerebrovascular damage: the J-SHIP and Toon Health Study. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;55:297-311.
3. Kohara K, Igase M, Tabara Y, Miki T. Atherosclerotic indices for the prediction of cognitive impairment in a middle-aged to elderly general population: shimanami health promoting program study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:1996-7.
4. Uetani E, Tabara Y, Igase M, Guo H, Kido T, Ochi N, Takita R, Kohara K, Miki T. Postprandial hypertension, an overlooked risk marker for arteriosclerosis. *Atherosclerosis.* 2012;224:500-5.
5. Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T. Arterial stiffness in sarcopenic visceral obesity in the elderly: J-SHIP study. *Int J Cardiol.* 2012;158:146-8.
6. Kido M, Kohara K, Miyawaki S, Tabara Y, Igase M, Miki T. Perceived age of facial features is a significant diagnosis criterion for age-related carotid atherosclerosis in Japanese subjects: J-SHIP study. *Geriatr Gerontol Int.* 2012;12:733-40.
7. Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T. Leptin in sarcopenic visceral obesity: possible link between adipocytes and myocytes. *PLoS One.* 2011;6:e24633.
8. Igase M, Tabara Y, Ochi M, Kohara K, Miki T. Sarcopenia and visceral obesity: implications for postural instability in the elderly population. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 2011;48:47-50.

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕
該当なし

〔その他〕
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三木 哲郎 (MIKI TETSURO)
愛媛大学・プロテオ医学研究センター・教授
研究者番号：00174003

(2) 研究分担者

小原 克彦 (KOHARA KATSUHIKO)
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：30260384

田原 康玄 (TABARA YASUHARU)
京都大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：00268749

(3) 連携研究者