

高齢期のフレイル，メタボリックシンドロームが要介護認定情報を用いて定義した自立喪失に及ぼす中長期的影響：草津町研究

キタムラ アキヒコ シンカイ ショウジ タニグチ ユウ アmano ヒデノリ
北村 明彦* 新開 省二* 谷口 優* 天野 秀紀*
セイノ サトシ ヨコヤマ ユリ ニシ マリコ フジワラ ヨシノリ
清野 諭* 横山 友里* 西 真理子* 藤原 佳典*

目的 わが国の高齢者の健康余命への影響因子の解明に資するため，地域高齢者の追跡研究により，高齢期のフレイルおよびメタボリックシンドローム（MetS）が健康余命のエンドポイントである自立喪失（要介護発生または死亡）に及ぼす中長期的な影響を明らかにする。

方法 群馬県草津町において，2002～11年の高齢者健診を受診した65歳以上の男女計1,524人のうち，ベースライン時に既に要介護認定（要支援含む）を受けていた者71人を除外した1,453人を対象とし，平均7.0年（最大12.4年）の追跡を行った。分析は使用項目の欠損値を有する者を除き，フレイルは1,335人に対し，1) 6か月以内に2～3 kg以上の体重減少，2) 握力が男で26 kg未満，女で18 kg未満，3) 「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，4) 通常歩行速度が1.0 m/s未満，5) 外出が1日1回未満の5項目のうち，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。MetS区分は1,450人に対し，日本の内科系8学会の基準に準じて判定した。フレイル，MetSを含む関連因子と自立喪失等との関連は1,217人に対してCox比例ハザードモデルを用いた回帰分析等により解析した。

結果 追跡期間中の自立喪失発生者数は494人（要介護発生376人，要介護発生前死亡118人）であった。男女ともにフレイル群，プレフレイル群はフレイルなし群に比し自立喪失発生率は有意に高率であったが，MetS区分と自立喪失発生率との間には一定の関連は認められなかった。フレイルなし群を基準とした場合のプレフレイル群，フレイル群の性・年齢調整自立喪失ハザード比（HR）（95%信頼区間）は各々1.5（1.2-1.9），2.4（1.8-3.3）であり，さらにMetS区分，低コレステロール血症・慢性腎臓病・貧血・低アルブミン血症・認知機能低下・脳卒中既往の有無を調整した多変量調整自立喪失HRはプレフレイル群で1.5（1.2-1.9），フレイル群で2.1（1.5-2.9）であった。また，前期高齢者の方が後期高齢者に比し，プレフレイル群，フレイル群の自立喪失HRは高値を示した。

結論 フレイルは日本人高齢者の中長期的な自立喪失の有意の危険因子であることを明らかにした。高齢期のMetSの有無はその後の自立喪失に影響を及ぼしていなかった。

Key words：フレイル，メタボリックシンドローム，要介護，死亡，追跡研究，地域在住高齢者

日本公衆衛生雑誌 2017; 64(10): 593-606. doi:10.11236/jph.64.10_593

I 緒 言

健康日本21（第2次）の目標の一つである健康寿命延伸のためには，わが国の高齢者の健康余命に影響する因子を科学的に解明し，関連因子に対する効果的な対策を講じることが重要である。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」という概念である^{1,2)}。フレイルを有する高齢者の予後については，欧米諸国の約3～10年間の複数の追跡研究において，フレイルが生活機能障害や死亡のリスクを有意に上昇させることが明らかとなっている^{1,3～5)}。しかしながら，日本人高齢者を対象とした追跡研究は少なく，大府市住民^{6～8)}，および石川県の一町住民⁹⁾を対象とした研究にて，フレイル（虚弱）が要介護状態発

* 東京都健康長寿医療センター研究所
責任著者連絡先：〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2
東京都健康長寿医療センター研究所 北村明彦

生のリスクを有意に上昇させることが示されているものの、いずれの研究も追跡期間が2~3年の短期間の追跡研究であり、さらには死亡リスクについては評価されていない。

一方、健康寿命延伸のためには生活習慣病予防の推進も重要と考えられ、わが国では、脳卒中、高血圧、糖尿病、心臓病等による要介護発生や死亡リスクの上昇が報告されているが^{10~13)}、現在のわが国の生活習慣病予防対策の重点であるメタボリックシンドローム (MetS) の予後に関する疫学研究的な大部分は、40歳以上の壮年期と高齢者を合わせた対象における循環器疾患の発生・死亡リスクの上昇を示したものである^{14~18)}。すなわち、わが国の高齢者のみを対象とした MetS と死亡、要介護状態発生との関連については未だ明確に示されていない。

以上の背景のもと、本研究では、日本人高齢者のフレイルおよび MetS が健康余命に及ぼす中長期的な影響を検討した。本研究の目的は、地域の高齢者コホートの平均7年間の追跡研究により、フレイル、MetS等の諸因子による、自立喪失、要介護発生、死亡のリスク上昇の程度を明らかにすることである。その際、前期高齢者、後期高齢者に分けた分析も行うことにより、特定健診事業から後期高齢者医療保健事業にわたる高齢者対象の健康診査の今後の在り方に資するエビデンスを示したい。

II 研究方法

1. 対象コホート

対象コホートは、群馬県草津町 (2010年国勢調査人口7,160人、老年人口2,281人、高齢化率32%) において、2002~11年の高齢者健診を受診した65歳以上の住民男女計1,524人である。同町で実施されている高齢者健診の詳細は既報¹⁹⁾の通りである。本研究の分析にあたっては、2002~11年に一度以上健診を受診した者全員を対象とし、期間内で2回以上受診した者については最初に受診した健診 (ベースライン健診) 時点の所見を採用した。本研究においては、ベースライン健診時に既に国の介護保険制度で要介護認定 (要支援含む) を受けていた者71人を除外した1,453人 (男性623人、女性830人) を対象とした。

健診受診者には、健診情報を研究目的で使用することについて文書による同意を得た。また、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され (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部門倫理委員会で随時追加承認を受けた。

2. フレイル、メタボリックシンドロームの定義

本研究におけるフレイルの判定は、Friedらが提唱したフレイルの phenotype モデル¹⁾ の概念を用い、先行研究である Cardiovascular Health Study (CHS)¹⁾、Study of Osteoporotic Fractures (SOF)³⁾、Obu Study^{6~8)} や J-CHS 基準²⁰⁾ 等を参考にして、1) 体重減少: 6か月以内に (2ないし) 3 kg 以上の体重減少 (自己申告)、2) 筋力低下: 握力が男で26 kg 未満、女で18 kg 未満、3) 疲労感: Geriatric Depression Scale 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、4) 歩行速度の低下: 通常歩行速度が1.0 m/s 未満、5) 身体活動の低下: 外出が1日1回未満 (自己申告) の5項目のうち、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定義した。MetSの判定は、日本の内科系8学会の基準²¹⁾ に依り、腹囲高値 (男性85 cm 以上、女性90 cm 以上) を必須項目として、血圧高値 (収縮期血圧 \geq 130 mmHg かつ/または拡張期血圧 \geq 85 mmHg、または降圧剤服用中)、脂質異常 (血清トリグリセライド値 \geq 150 mg/dL かつ/または HDL コレステロール値 $<$ 40 mg/dL、または薬剤治療中)、血糖高値 (空腹時血糖値 \geq 110 mg/dL、または随時血糖値 \geq 140 mg/dL、または薬剤治療中) のいずれか2項目以上合併の場合を MetS、1項目合併の場合を MetS 予備群と定義した。

さらに、高血圧 (収縮期血圧 \geq 140 mmHg かつ/または拡張期血圧 \geq 90 mmHg、または降圧剤服用中)、低コレステロール血症 (血清総コレステロール値 $<$ 180 mg/dL)、高コレステロール血症 (血清総コレステロール値 \geq 220 mg/dL、または薬剤治療中)、糖尿病 (空腹時血糖値 \geq 126 mg/dL または随時血糖値 \geq 200 mg/dL、または薬剤治療中)、Body mass index (BMI) 低値 (BMI \leq 20 kg/m²)、BMI 高値 (BMI \geq 25 kg/m²)、慢性腎臓病 (推算糸球体濾過量 $<$ 60 mL/分/1.73 m² 未満)、貧血 (ヘモグロビン濃度 $<$ 13.0 g/dL (男性)、 $<$ 12.0 g/dL (女性))、低アルブミン血症 (血清アルブミン \leq 3.8 g/dL)、脳卒中、心臓病、がんの既往 (自己申告)、認知機能低下 (MMSE 得点 \leq 23点) についても健康余命の関連因子として分析に用いた。

3. 自立喪失、要介護発生、死亡をアウトカムとした追跡調査

草津町と東京都健康長寿医療センター研究所で交わされた共同研究契約に基づき、町から提供された65歳以上住民の住民基本台帳の死亡・転出等の異動情報、要介護認定データをもとに、本研究の分析対象者をベースライン時点から2014年11月3日の時点

まで追跡し、新規の要介護（要支援含む）発生および死亡の有無を調べた。要介護発生日は要介護認定の申請日と定義した。健康余命のエンドポイントは、Katsの活動的余命の定義²²⁾に依拠して、自立喪失（要介護新規発生または要介護発生前の死亡）の発生時点と定義した。要介護発生については、要支援を含む要介護全体のみならず、要介護2以上の中等症以上に限った検討も行った。死亡については、厚生労働省に人口動態調査の調査票情報の利用を申請し、原死因が循環器疾患死亡（原死因コードI00～I99）をアウトカムとした検討も一部行った。追跡期間中の要介護発生前の転出者は141人（9.7%）であり、転出日をもって追跡打ち切りとした。

4. 統計解析

フレイルの頻度は、フレイル基準5項目のいずれかの項目の未測定者（問診や検査に時間がかかり過ぎる等の理由による拒否が大部分を占める）118人を除く計1,335人を分析対象として算出し、メタボリックシンドロームの頻度は、未採血または腹囲測定未実施者3人を除く計1,450人を分析対象として算出した。次に、フレイル区分別（フレイルなし、プレフレイル、フレイル）、MetS区分別に、ベースライン時点より比較的短期である3年間、および中期的な7年間の各アウトカムの発生率（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各アウトカムの発生日または転出等による打ち切り日までの追跡期間の合計値を用いた。各区分間の発生率の差の検定には傾向性の χ^2 検定を用いた。

フレイル、MetS等の関連因子が自立喪失等に及ぼす影響の解析にあたっては、下記の説明変数の全項目が測定できた者かつ追跡期間1年未満の者を除外した計1,217人を分析対象とした。まず、追跡期間中の自立喪失発生の有無の2群間で、ベースライン健診の主な関連所見の平均値および割合を比較した。検定には、連続量に関してはStudent t検定、離散量に関しては χ^2 検定を用い、さらに分散分析により年齢調整後の各変量の差の検定を行った。次に、Cox比例ハザードモデル（強制投入法）を用いた回帰分析により、フレイル区分、MetS区分を同時投入した場合の各アウトカム発生の性、年齢調整ハザード比（HR）と95%信頼区間（CI）を算出した。その際、フレイル区分とMetS区分、およびフレイル区分と年齢区分（65～74歳、75歳以上）の交互作用の検討も行った。本解析にあたっては、フレイルと要介護発生との因果関係の逆転の可能性（健診でフレイルと判定された時点で既に要支援以上のレベルにあったが要介護認定を受けていなかった

たものの、しばらく経ってさらに状態が悪化してから要介護認定を受けたという可能性）をできるだけ排除するため、ベースライン時点から追跡期間が1年未満の発生者を含む対象者を除外した。さらに、説明変数として、性別、年齢、フレイル、プレフレイル、MetS予備群、MetS、低コレステロール血症、慢性腎臓病、貧血、低アルブミン血症、認知機能低下、脳卒中の既往を同時投入した場合の各アウトカム発生のHRについても算出した。

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

III 研究結果

分析対象者計1,453人の追跡期間は平均7.0年（最大12.4年）、その間の自立喪失発生者数は494人（要介護発生376人、要介護発生前死亡118人）であった。また、要介護（要介護2以上）をアウトカムとした場合の平均追跡期間は7.2年であり要介護（要介護2以上）発生者数は201人、死亡をアウトカムとした場合の平均追跡期間は7.9年であり全死亡数は276人（内、循環器疾患死亡数84人）であった。

1. フレイル、メタボリックシンドロームの頻度

ベースライン健診時のフレイル、MetSの頻度を表1に示す。フレイルの頻度は、65～74歳では男性で約5%、女性で約10%と女性の方が男性よりも約2倍高率であった（ $P=0.001$ ）。75歳以上では、フレイルの頻度は男女とも65～74歳に比し約3倍の高率を示し、とくに女性では約34%と比較的高値を示した。プレフレイルの頻度は、男女いずれの年齢層でも約50～60%であった。一方、MetSの頻度は、男性では、65～74歳で約29%と比較的高率を占めたが、75歳以上では約18%と頻度は減少した（ $P<0.05$ ）。女性のMetSの頻度は、65～74歳と75歳以上で大差なく約13～14%であった。MetS予備群の頻度は、男女いずれの年齢層でも約11～13%であった。

2. フレイル区分、メタボリックシンドローム区分別にみた自立喪失発生率

フレイル区分、MetS区分別の自立喪失、要介護、死亡の発生率（3年間、7年間の発生率）を表2に示す。男女ともに、フレイルなし、プレフレイル、フレイルとフレイルの程度が進んだ群ほど、各アウトカムの3年間発生率、7年間発生率はいずれも有意に高値を示した。7年間の自立喪失発生率をみると、男性では、フレイルなし群に比し、プレフレイル群で約2倍、フレイル群で約5倍の発生率を示し、女性でも、フレイルなし群に比し、プレフレイル群で約2.5倍、フレイル群で約6.5倍の自立喪失

表1 フレイル, メタボリックシンドロームを有する者の頻度 (草津町, 健診受診高齢者, 2002-2011年)

	男 性			女 性		
	人数	プレフレイル, %	フレイル, %	人数	プレフレイル, %	フレイル, %
65~74歳	455	50.3	4.6	571	58.8	10.3
75歳以上	118	61.9	14.4	191	57.1	33.5
計	573	52.7	6.6	762	58.4	16.1

	男 性			女 性		
	人数	メタボ予備群, %	メタボリックシンドローム, %	人数	メタボ予備群, %	メタボリックシンドローム, %
65~74歳	497	12.7	29.4	629	12.1	12.6
75歳以上	125	11.2	18.4	199	12.1	14.1
計	622	12.4	27.2	828	12.1	12.9

注) フレイルの頻度は, フレイル基準 5 項目のいずれかの項目の未測定者118人を除く計1,335人を分析対象として算出し, メタボリックシンドロームの頻度は, 未採血または腹囲測定未実施者 3 人を除く計1,450人を分析対象として算出した。

発生率を認めた。一方, MetS 区分間では各アウトカムの 3 年間および 7 年間発生率は男女とも一定の関連性を認めず, むしろ男性では, メタボなし群の方が MetS 予備群や MetS 群よりも自立喪失, 要介護 (要支援含む), 全死亡の 3 年および 7 年間発生率が高い傾向を示した。

3. フレイル, メタボリックシンドローム等の関連因子が自立喪失等に及ぼす影響

追跡期間中の自立喪失発生群と非発生群の間で, ベースライン健診時の主な関連所見の平均値と割合を比較した結果を表 3 に示す。年齢調整後の検定結果では, 男性では, 自立喪失発生群は非発生群に比し, 貧血, 脳卒中の既往, 認知機能低下の割合が有意に高く, またプレフレイルの割合が高い傾向を示した ($P=0.06$)。女性では, 自立喪失発生群は非発生群に比し, 降圧剤服用, 脳卒中既往, フレイルの割合が有意に高く, 逆に血清総コレステロール値の平均値が有意に低値であった。

フレイル区分, MetS の各区分における自立喪失, 要介護発生, 全死亡の性・年齢調整 HR を表 4 に示す。高齢者全体では, プレフレイル群, フレイル群の自立喪失 HR (95%CI) はそれぞれ 1.5 (1.2-1.9), 2.4 (1.8-3.3) といずれも有意であった。これに対し, MetS 予備群および MetS の自立喪失 HR はそれぞれ 0.8, 1.0 と関連性は全く認められず, さらに自立喪失リスクに対するフレイル区分と MetS 区分の交互作用も有意ではなかった。他のアウトカムの HR についてもほぼ同様の結果であった。前期高齢者, 後期高齢者に分けた分析結果では, 前期高齢者の方が後期高齢者よりもフレイル群

における各アウトカムの HR はいずれも高く, 前期高齢者ではフレイル群の自立喪失, 要介護 (要支援含む), 要介護 (2 以上), 死亡の HR (95%CI) はそれぞれ 3.4 (2.3-5.3), 2.9 (2.3-5.3), 4.3 (2.3-5.3), 3.7 (2.3-5.3) と比較的高い値を示した。

各関連因子の自立喪失, 要介護発生, 全死亡の多変量調整 HR を表 5 に示す。高齢者全体でみると, フレイル群の自立喪失, 要介護発生, 全死亡 HR は概ね表 4 に示した HR よりもやや低値となったが有意差は同様に認められた。前期高齢者では後期高齢者よりもフレイル群における自立喪失等のリスクは高く, 前期高齢者での多変量調整自立喪失 HR (95%CI) は, プレフレイル群, フレイル群のそれぞれで 1.5 (1.1-2.1) と 2.9 (1.8-4.4) であった。前期高齢者では, プレフレイル, フレイルの他に自立喪失発生に有意に関連していた加齢以外の因子は, 低コレステロール血症, 貧血, 低アルブミン血症, 認知機能低下, 脳卒中既往であった。後期高齢者では, フレイル以外の因子として, 自立喪失発生には有意ではないものの認知機能低下が正の関連を示し ($P=0.06$), 要介護 2 以上の発生には認知機能低下 ($P=0.001$), 全死亡には慢性腎臓病, 貧血, 低アルブミン血症, 認知機能低下がそれぞれ有意な関連を示した。

IV 考 察

草津町の 65 歳以上の健診受診者計 1,453 人の平均 7 年 (最大 12 年) の追跡研究により, 健康余命のエンドポイントである自立喪失, および要介護発生, 全死亡のいずれのアウトカムにもフレイルが有意の

表2 フレイル区分, メタボリックシンドローム区分別の自立喪失, 要介護, 死亡の3年間, 7年間の発生率 (草津町, 健診受診高齢者)

〈男性〉	フレイル区分				メタボリックシンドローム区分			
	フレイル なし	プレ フレイル	フレイル	P値 ^{c)} (傾向性)	メタボ なし	メタボ 予備群	メタボリック シンドローム	P値 (傾向性)
人数 ^{a)}	233	302	38		376	77	169	
平均年齢, 歳	69.5	71.1	74.8	$P<0.001$	71.0	70.4	69.8	$P=0.047$
総追跡期間, 人年 ^{b)}	1,798.7	2,088.5	230.9		2,655.4	514.9	1,196.8	
ベースラインより3年間の発生率 ^{c)}								
自立喪失 ^{d)}	11.8	31.0	88.9	$P<0.001$	34.1	18.0	18.9	$P=0.06$
要介護 (要支援含む)	1.5	15.5	49.4	$P<0.001$	17.1	4.5	8.4	n.s.
要介護 (要介護2以上)	1.5	9.4	19.8	$P=0.01$	7.5	0	8.4	n.s.
全死亡	10.3	18.6	67.2	$P=0.001$	21.3	13.5	12.5	n.s.
循環器疾患死亡	0	3.5	9.6	$P=0.04$	2.8	9.0	0	n.s.
ベースラインより7年間の発生率								
自立喪失	22.8	42.9	110.4	$P<0.001$	41.7	21.0	35.8	n.s.
要介護 (要支援含む)	10.7	24.4	77.3	$P<0.001$	24.6	11.6	18.9	n.s.
要介護 (要介護2以上)	5.0	11.1	42.8	$P<0.001$	12.1	9.2	8.4	n.s.
全死亡	29.5	53.6	124.7	$P<0.001$	53.7	26.9	41.6	n.s.
循環器疾患死亡	2.9	9.3	38.4	$P=0.001$	9.3	17.9	4.2	n.s.
〈女性〉								
	フレイル なし	プレ フレイル	フレイル	P値 (傾向性)	メタボ なし	メタボ 予備群	メタボリック シンドローム	P値 (傾向性)
人数	194	445	123		621	100	107	
平均年齢, 歳	68.7	70.9	75.7	$P<0.001$	70.8	71.3	70.9	
総追跡期間, 人年	1,480.2	3,245.9	740.3		4,313.4	727.9	758.3	
ベースラインより3年間の発生率								
自立喪失	12.4	27.8	85.1	$P<0.001$	32.1	47.3	23.7	n.s.
要介護 (要支援含む)	12.4	20.6	63.0	$P<0.001$	24.7	36.4	13.5	n.s.
要介護 (要介護2以上)	1.8	3.1	15.1	$P=0.01$	5.1	0	3.4	n.s.
全死亡	0	7.7	26.1	$P<0.001$	8.9	10.4	10.0	n.s.
循環器疾患死亡	0	3.1	11.6	$P=0.007$	3.9	6.9	3.3	n.s.
ベースラインより7年間の発生率								
自立喪失	13.6	32.9	90.8	$P<0.001$	34.5	41.8	33.9	n.s.
要介護 (要支援含む)	11.9	26.7	77.4	$P<0.001$	27.6	36.4	27.1	n.s.
要介護 (要介護2以上)	5.9	8.8	32.0	$P<0.001$	11.5	13.8	6.5	n.s.
全死亡	5.3	20.9	58.1	$P<0.001$	23.4	27.7	16.6	n.s.
循環器疾患死亡	1.8	6.2	20.3	$P=0.002$	8.3	10.4	3.3	n.s.

n.s.: not significant

注) a) フレイル区分別人数は, フレイル基準5項目のいずれかの未測定者118人を除く計1,335人を分析対象とし, メタボリックシンドローム区分別人数は, 未採血または腹囲測定未実施者3人を除く計1,450人を分析対象としてそれぞれ求めた。

b) 総追跡期間は, 自立喪失をエンドポイントにした場合の期間。

c) 発生率の単位は (人/千人・年)。

d) 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。

e) P値は, $P<0.10$ の場合のみ記載した。

リスク上昇をもたらすことが明らかになった。本研究は, わが国で初めて高齢者のフレイルの中長期的な予後を示したものである。フレイル群における自立喪失, 要介護発生, 全死亡の性, 年齢調整HR

はいずれも前期高齢者の方が後期高齢者に比し高く, いずれも3~4倍の比較的高いリスク比を示した。このことは, フレイルを高齢期の中でもより早期に見出し改善した場合は, 将来の自立喪失リスク

表3 ベースライン時の主な関連所見の平均値、割合—追跡期間中の自立喪失発生の有無別—(草津町、健診受診高齢者、追跡期間1年未満の対象者を除外、2002~2011年)

	男		女		性			
	自立喪失 ^(b) 非発生	自立喪失 発生	P値 ^(c) (2群間の差)	P値 (年齢調整後)	自立喪失 非発生	自立喪失 発生	P値 (2群間の差)	P値 (年齢調整後)
人数 ^(a)	340	182			459	236		
年齢, 歳	68.9±3.8	74.2±5.5	P<0.001	—	68.8±4.5	74.9±5.8	P<0.001	—
最大血圧値, mmHg	138.5±20.2	139.2±21.2	n.s.	n.s.	134.9±19.9	140.8±20.2	P<0.001	n.s.
最小血圧値, mmHg	81.0±11.7	79.1±12.6	P=0.07	n.s.	77.1±11.1	77.7±11.1	n.s.	n.s.
高血圧, %	59.7	59.3	n.s.	n.s.	52.9	68.2	P<0.001	n.s.
降圧剤服用, %	29.7	33.5	n.s.	n.s.	29.2	43.6	P<0.001	P=0.045
血清総コレステロール値, mg/dl	195.4±32.4	189.8±33.6	P=0.06	P=0.05	216.5±33.7	207.8±35.5	P=0.002	P=0.011
低コレステロール血症, %	29.7	38.5	P=0.05	P=0.05	8.7	15.7	P=0.007	P=0.08
高コレステロール血症, %	25.6	21.4	n.s.	n.s.	56.4	51.3	n.s.	n.s.
血清HDLコレステロール値, mg/dl	55.5±14.0	58.2±14.6	P=0.04	n.s.	63.8±14.8	63.1±15.4	n.s.	n.s.
糖尿病, %	14.1	17.0	n.s.	n.s.	5.7	8.5	n.s.	P=0.07
BMI, kg/m ²	23.4±3.03	22.5±2.87	P=0.002	n.s.	23.3±3.22	23.3±3.35	n.s.	n.s.
BMI 低値, %	11.0	19.2	P=0.02	n.s.	15.9	16.9	n.s.	n.s.
BMI 高値, %	26.5	18.1	P=0.04	n.s.	25.7	31.4	n.s.	n.s.
慢性腎臓病, %	26.8	31.9	n.s.	n.s.	18.7	36.0	P<0.001	P=0.08
貧血, %	4.7	14.3	P<0.001	P=0.007	6.5	11.4	P=0.03	n.s.
低アルブミン血症, %	5.3	8.2	n.s.	n.s.	2.6	3.8	n.s.	n.s.
脳卒中既往	4.7	12.1	P=0.004	P=0.005	2.8	8.5	P=0.002	P=0.005
心臓病既往	11.5	9.3	n.s.	P=0.08	4.8	8.5	P=0.06	n.s.
がん既往	3.7	4.7	n.s.	n.s.	5.0	3.7	n.s.	n.s.
認知機能低下, %	5.0	12.6	P=0.003	P=0.01	4.1	16.1	P<0.001	n.s.
メタボ予備群, %	12.6	9.9	n.s.	n.s.	11.8	12.3	n.s.	n.s.
メタボリックシンドローム, %	28.2	25.8	n.s.	n.s.	12.4	13.1	n.s.	n.s.
プレフレイル, %	47.6	58.8	P=0.02	P=0.06	59.3	55.9	n.s.	n.s.
フレイル, %	3.5	11.5	P=0.001	n.s.	7.4	30.1	P<0.001	P<0.001

n.s.: not significant

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。

a) 本分析は、関連所見の全項目が測定できた者でかつ追跡期間1年未満の者を除外した計1,217人を対象とした。

b) 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。

c) P値は、P<0.10の場合のみ記載した。

表4 フレイル、メタボリックシンドロームの各区分における自立喪失、要介護発生、全死亡の性、年齢調整ハザード比（草津町、健診受診高齢者、追跡期間1年未満の対象者を除外）

	高齢者全体 (発生数 418人)		前期高齢者 (発生数 219人)		後期高齢者 (発生数 199人)			
	交互作用項なし		交互作用項あり		交互作用項なし		交互作用項あり	
	HR	(95%CI)	HR	(95%CI)	HR	(95%CI)	HR	(95%CI)
性別 (男=1, 女=2)	0.8	(0.7-1.0)	0.8	(0.7-1.0)	0.8	(0.6-1.1)	0.8	(0.6-1.1)
年齢, +1歳	1.1***	(1.1-1.14)	1.1***	(1.1-1.14)	1.1**	(1.0-1.14)	1.1***	(1.1-1.15)
フレイル区分 (ref: フレイルなし)								
フレイル	1.5**	(1.2-1.9)	1.4*	(1.0-2.0)	1.6**	(1.1-2.1)	1.3	(0.8-2.2)
フレイル	2.4***	(1.8-3.3)	3.0***	(1.9-4.6)	3.4***	(2.3-5.3)	1.7*	(1.0-2.7)
メタボ区分 (ref: メタボなし)								
メタボ予備群	0.8	(0.6-1.1)	0.9	(0.4-1.7)	0.8	(0.3-2.1)	0.7	(0.5-1.2)
メタボリックシンドローム	1.0	(0.8-1.3)	1.0	(0.6-1.7)	1.0	(0.7-1.4)	1.0	(0.7-1.5)
フレイル区分×メタボ区分								
フレイル・メタボ予備群	0.9	(0.4-2.1)	1.0	(0.3-3.0)	1.0	(0.3-3.0)	1.0	(0.3-3.2)
フレイル・メタボ予備群	0.8	(0.3-2.2)	1.1	(0.3-4.7)	1.1	(0.3-4.7)	0.8	(0.2-3.0)
フレイル・メタボリックシンドローム	0.9	(0.5-1.7)	0.9	(0.5-1.7)	0.9	(0.4-2.0)	1.0	(0.3-2.8)
フレイル・メタボリックシンドローム	1.1	(0.5-2.2)	1.2	(0.5-3.3)	1.2	(0.5-3.3)	1.0	(0.3-3.1)
フレイル区分×年齢区分								
フレイル・75歳以上	1.2	(0.8-1.7)	—	—	—	—	—	—
フレイル・75歳以上	0.7	(0.4-1.2)	—	—	—	—	—	—

	高齢者全体 (発生数 324人)		前期高齢者 (発生数 161人)		後期高齢者 (発生数 163人)			
	交互作用項なし		交互作用項あり		交互作用項なし		交互作用項あり	
	HR	(95%CI)	HR	(95%CI)	HR	(95%CI)	HR	(95%CI)
性別 (男=1, 女=2)	1.2	(0.9-1.5)	1.2	(0.9-1.5)	1.4	(1.0-2.0)	1.0	(0.7-1.4)
年齢, +1歳	1.1***	(1.1-1.14)	1.1***	(1.1-1.2)	1.1**	(1.0-1.19)	1.1***	(1.1-1.16)
フレイル区分 (ref: フレイルなし)								
フレイル	1.5**	(1.1-2.0)	1.2	(0.8-1.7)	1.3	(0.9-1.8)	1.7*	(1.0-2.8)
フレイル	2.4***	(1.7-3.4)	2.9***	(1.8-4.7)	2.9***	(1.7-5.0)	2.2**	(1.3-3.9)
メタボ区分 (ref: メタボなし)								
メタボ予備群	0.8	(0.6-1.2)	0.7	(0.3-1.6)	0.8	(0.3-2.3)	0.8	(0.5-1.3)
メタボリックシンドローム	1.0	(0.7-1.3)	0.9	(0.5-1.6)	1.0	(0.6-1.4)	1.0	(0.7-1.6)
フレイル区分×メタボ区分								
フレイル・メタボ予備群	1.4	(0.6-3.7)	1.4	(0.6-3.7)	1.3	(0.4-4.2)	1.8	(0.4-9.4)
フレイル・メタボ予備群	1.0	(0.3-3.2)	1.0	(0.3-3.2)	0.9	(0.2-4.5)	1.4	(0.2-8.3)
フレイル・メタボリックシンドローム	1.2	(0.6-2.6)	1.2	(0.6-2.6)	1.3	(0.5-3.4)	1.0	(0.3-3.3)
フレイル・メタボリックシンドローム	1.0	(0.4-2.5)	1.0	(0.4-2.5)	1.2	(0.4-4.0)	0.8	(0.2-3.0)
フレイル区分×年齢区分								
フレイル・75歳以上	1.4	(1.0-2.1)	—	—	—	—	—	—
フレイル・75歳以上	0.8	(0.4-1.3)	—	—	—	—	—	—

表4 フレイル、メタボリックシンドロームの各区分における自立喪失、要介護発生、全死亡の性、年齢調整ハザード比（草津町、健診受診高齢者、追跡期間1年未満の対象者を除く）（つづき）

	高齢者全体 (発生数 183人)		前期高齢者 (発生数 76人)		後期高齢者 (発生数 107人)	
	交互作用項なし	交互作用項あり	交互作用項なし	交互作用項あり	交互作用項なし	交互作用項あり
	HR (95%CI)	HR (95%CI)	HR (95%CI)	HR (95%CI)	HR (95%CI)	HR (95%CI)
性別 (男=1, 女=2)	1.1 (0.8-1.6)	1.2 (0.8-1.6)	1.4 (0.8-2.3)	1.4 (0.8-2.3)	1.0 (0.7-1.5)	1.0 (0.7-1.6)
年齢, +1歳	1.1*** (1.1-1.2)	1.1*** (1.1-1.2)	1.1* (1.0-1.2)	1.1* (1.0-1.2)	1.1*** (1.1-1.2)	1.1*** (1.1-1.2)
フレイル区分 (ref: フレイルなし)						
フレイル	1.9** (1.2-3.0)	1.3 (0.7-2.2)	1.7 (1.0-3.1)	1.3 (0.7-2.6)	2.0 (1.0-4.1)	1.6 (0.7-3.9)
フレイル	3.3*** (2.0-5.5)	3.9*** (2.0-7.5)	4.3*** (2.1-8.6)	4.2*** (1.9-9.0)	2.9** (1.4-6.3)	2.7* (1.1-6.7)
メタボ区分 (ref: メタボなし)						
メタボ予備群	0.9 (0.6-1.3)	1.0 (0.3-2.9)	0.9 (0.5-1.8)	1.0 (0.2-4.6)	0.8 (0.5-1.4)	0.8 (0.2-3.9)
メタボリックシンドローム	1.0 (0.6-1.4)	0.3 (0.1-1.3)	0.9 (0.5-1.6)	0.2 (0.03-1.9)	1.1 (0.6-1.9)	0.5 (0.1-3.8)
フレイル区分×メタボ区分						
フレイル・メタボ予備群	1.0 (0.3-3.4)	1.0 (0.3-3.4)	1.2 (0.2-6.4)	1.2 (0.2-6.4)	1.1 (0.2-6.4)	1.1 (0.2-6.4)
フレイル・メタボ予備群	0.7 (0.2-2.8)	0.7 (0.2-2.8)	0.4 (0.1-1.4)	0.4 (0.3-4.4)	1.0 (0.1-6.8)	1.0 (0.1-6.8)
フレイル・メタボリックシンドローム	4.5 (1.0-20.9)	4.5 (1.0-20.9)	5.3 (0.6-46.5)	5.3 (0.6-46.5)	3.3 (0.4-30.9)	3.3 (0.4-30.9)
フレイル・メタボリックシンドローム	2.4 (0.4-13.0)	2.4 (0.4-13.0)	3.0 (0.3-32.6)	3.0 (0.3-32.6)	1.5 (0.1-16.7)	1.5 (0.1-16.7)
フレイル区分×年齢区分						
フレイル・75歳以上	1.5 (0.9-2.5)	1.5 (0.9-2.5)	—	—	—	—
フレイル・75歳以上	0.8 (0.4-1.5)	0.8 (0.4-1.5)	—	—	—	—

	高齢者全体 (死亡数 243人)		前期高齢者 (死亡数 115人)		後期高齢者 (死亡数 128人)	
	交互作用項なし	交互作用項あり	交互作用項なし	交互作用項あり	交互作用項なし	交互作用項あり
	HR (95%CI)	HR (95%CI)	HR (95%CI)	HR (95%CI)	HR (95%CI)	HR (95%CI)
性別 (男=1, 女=2)	0.4*** (0.3-0.5)	0.4*** (0.3-0.5)	0.3*** (0.2-0.5)	0.3*** (0.2-0.5)	0.5*** (0.3-0.7)	0.5*** (0.3-0.7)
年齢, +1歳	1.1*** (1.08-1.12)	1.1*** (1.07-1.15)	1.1 (1.0-1.14)	1.1 (1.0-1.15)	1.1*** (1.1-1.2)	1.1*** (1.1-1.2)
フレイル区分 (ref: フレイルなし)						
フレイル	1.7** (1.2-2.4)	2.0** (1.3-3.1)	2.1** (1.4-3.3)	2.3** (1.3-3.9)	1.1 (0.6-1.8)	1.2 (0.6-2.3)
フレイル	2.5*** (1.6-3.9)	2.8** (1.5-5.3)	3.7*** (2.0-6.9)	3.6** (1.7-7.5)	1.5 (0.8-2.8)	1.5 (0.7-3.1)
メタボ区分 (ref: メタボなし)						
メタボ予備群	0.6* (0.4-1.0)	0.8 (0.3-2.0)	0.6 (0.3-1.2)	0.7 (0.2-2.8)	0.6 (0.3-1.1)	0.7 (0.2-2.4)
メタボリックシンドローム	0.9 (0.6-1.2)	1.1 (0.5-2.1)	1.0 (0.6-1.5)	1.1 (0.5-2.5)	0.8 (0.5-1.3)	0.9 (0.3-2.9)
フレイル区分×メタボ区分						
フレイル・メタボ予備群	0.6 (0.2-1.9)	0.6 (0.2-1.9)	0.8 (0.1-4.6)	0.8 (0.1-4.6)	0.6 (0.1-3.1)	0.6 (0.1-3.1)
フレイル・メタボ予備群	1.2 (0.3-4.8)	1.2 (0.3-4.8)	1.0 (0.1-12.9)	1.0 (0.1-12.9)	1.6 (0.3-8.7)	1.6 (0.3-8.7)
フレイル・メタボリックシンドローム	0.7 (0.3-1.6)	0.7 (0.3-1.6)	0.8 (0.3-2.1)	0.8 (0.3-2.1)	0.7 (0.2-2.8)	0.7 (0.2-2.8)
フレイル・メタボリックシンドローム	1.0 (0.4-2.6)	1.0 (0.4-2.6)	1.2 (0.3-4.8)	1.2 (0.3-4.8)	1.0 (0.2-4.5)	1.0 (0.2-4.5)
フレイル区分×年齢区分						
フレイル・75歳以上	0.9 (0.5-1.4)	0.9 (0.5-1.4)	—	—	—	—
フレイル・75歳以上	0.8 (0.4-1.6)	0.8 (0.4-1.6)	—	—	—	—

HR: ハザード比, CI: 信頼区間, ref: ハザード比が1となる基準カテゴリー

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001

注) 本分析は、関連所見の全項目が測定できた者でかつ追跡期間1年未満の者を除外した計1,217人を対象とした。

a) 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。

表5 各関連因子の自立喪失, 要介護発生, 全死亡の多変量調整ハザード比 (草津町, 健診受診高齢者, 追跡期間1年未満の対象者を除外)

〈自立喪失 ^{a)} 〉	高齢者全体 (発生数 418人)			前期高齢者 (発生数 219人)			後期高齢者 (発生数 199人)		
	HR	(95%CI)	P値	HR	(95%CI)	P値	HR	(95%CI)	P値
性別 (男=1, 女=2)	0.9	(0.7-1.1)	0.16	1.0	(0.8-1.4)	0.81	0.8	(0.6-1.1)	0.12
年齢, +1歳	1.1	(1.08-1.12)	<0.001	1.1	(1.03-1.14)	0.003	1.1	(1.04-1.13)	<0.001
プレフレイル, (無=0, 有=1)	1.5	(1.2-1.9)	0.001	1.5	(1.1-2.1)	0.01	1.2	(0.8-1.9)	0.30
フレイル, (無=0, 有=1)	2.1	(1.5-2.9)	<0.001	2.9	(1.8-4.4)	<0.001	1.5	(0.9-2.5)	0.097
メタボ予備群, (無=0, 有=1)	0.9	(0.6-1.2)	0.43	1.1	(0.7-1.6)	0.81	0.8	(0.5-1.3)	0.43
メタボリックシンドローム, (無=0, 有=1)	1.0	(0.8-1.3)	0.85	1.2	(0.8-1.6)	0.49	1.0	(0.7-1.5)	0.96
低コレステロール血症, (無=0, 有=1)	1.0	(0.8-1.3)	0.79	1.5	(1.1-2.0)	0.02	0.8	(0.6-1.2)	0.23
慢性腎臓病, (無=0, 有=1)	1.2	(1.0-1.5)	0.12	1.2	(0.9-1.6)	0.27	1.1	(0.8-1.5)	0.40
貧血, (無=0, 有=1)	1.5	(1.1-2.0)	0.02	2.3	(1.4-3.5)	<0.001	1.3	(0.8-2.0)	0.30
低アルブミン血症, (無=0, 有=1)	1.6	(1.0-2.5)	0.07	2.0	(1.2-3.6)	0.02	1.6	(0.7-3.7)	0.30
認知機能低下, (無=0, 有=1)	1.7	(1.3-2.3)	<0.001	2.0	(1.2-3.1)	0.005	1.5	(1.0-2.1)	0.06
脳卒中既往, (無=0, 有=1)	1.7	(1.2-2.3)	0.003	2.1	(1.3-3.4)	0.002	1.3	(0.8-2.1)	0.27

〈要介護 (要支援含む)〉	高齢者全体 (発生数 324人)			前期高齢者 (発生数 161人)			後期高齢者 (発生数 163人)		
	HR	(95%CI)	P値	HR	(95%CI)	P値	HR	(95%CI)	P値
性別 (男=1, 女=2)	1.2	(1.0-1.6)	0.11	1.7	(1.2-2.5)	0.003	1.0	(0.7-1.4)	1.00
年齢, +1歳	1.1	(1.09-1.13)	<0.001	1.1	(1.05-1.2)	0.001	1.1	(1.07-1.2)	<0.001
プレフレイル, (無=0, 有=1)	1.5	(1.1-2.0)	0.01	1.2	(0.8-1.8)	0.30	1.7	(1.0-2.8)	0.06
フレイル, (無=0, 有=1)	2.0	(1.4-3.0)	<0.001	2.3	(1.4-3.8)	0.001	2.2	(1.2-3.9)	0.009
メタボ予備群, (無=0, 有=1)	0.9	(0.6-1.3)	0.62	1.2	(0.7-2.0)	0.50	0.8	(0.5-1.3)	0.34
メタボリックシンドローム, (無=0, 有=1)	1.0	(0.7-1.4)	0.93	1.1	(0.7-1.6)	0.73	1.0	(0.7-1.6)	0.87
低コレステロール血症, (無=0, 有=1)	0.9	(0.7-1.3)	0.71	1.5	(1.0-2.2)	0.06	0.8	(0.5-1.2)	0.22
慢性腎臓病, (無=0, 有=1)	1.2	(0.9-1.5)	0.13	1.3	(0.9-1.8)	0.13	1.1	(0.8-1.5)	0.76
貧血, (無=0, 有=1)	1.4	(1.0-2.1)	0.07	2.6	(1.6-4.4)	<0.001	1.1	(0.7-1.9)	0.69
低アルブミン血症, (無=0, 有=1)	1.3	(0.7-2.3)	0.40	2.4	(1.2-4.7)	0.01	0.8	(0.3-2.4)	0.69
認知機能低下, (無=0, 有=1)	1.7	(1.2-2.3)	0.003	2.1	(1.2-3.6)	0.008	1.2	(0.8-1.9)	0.39
脳卒中既往, (無=0, 有=1)	2.0	(1.4-2.8)	<0.001	2.7	(1.6-4.6)	<0.001	1.5	(0.9-2.4)	0.13

〈要介護 (要介護2以上)〉	高齢者全体 (発生数 183人)			前期高齢者 (発生数 76人)			後期高齢者 (発生数 107人)		
	HR	(95%CI)	P値	HR	(95%CI)	P値	HR	(95%CI)	P値
性別 (男=1, 女=2)	1.1	(0.8-1.6)	0.46	1.8	(1.0-3.0)	0.04	0.9	(0.6-1.4)	0.70
年齢, +1歳	1.1	(1.08-1.14)	<0.001	1.1	(1.03-1.3)	0.01	1.1	(1.05-1.2)	<0.001
プレフレイル, (無=0, 有=1)	1.8	(1.2-2.9)	0.008	1.6	(0.9-2.9)	0.13	1.9	(0.9-4.0)	0.08
フレイル, (無=0, 有=1)	2.8	(1.6-4.7)	<0.001	3.5	(1.7-7.4)	0.001	2.8	(1.3-6.2)	0.01
メタボ予備群, (無=0, 有=1)	1.0	(0.7-1.6)	0.95	1.2	(0.6-2.5)	0.56	0.9	(0.5-1.7)	0.79
メタボリックシンドローム, (無=0, 有=1)	1.0	(0.6-1.5)	0.86	0.9	(0.5-1.7)	0.75	1.0	(0.6-1.9)	0.90
低コレステロール血症, (無=0, 有=1)	1.0	(0.7-1.5)	0.91	1.7	(1.0-3.0)	0.06	0.8	(0.5-1.4)	0.47
慢性腎臓病, (無=0, 有=1)	1.2	(0.9-1.6)	0.30	0.9	(0.5-1.5)	0.69	1.4	(0.9-2.1)	0.17
貧血, (無=0, 有=1)	1.3	(0.8-2.1)	0.33	2.6	(1.3-5.4)	0.009	1.0	(0.5-1.8)	0.96
低アルブミン血症, (無=0, 有=1)	1.7	(0.8-3.5)	0.14	3.4	(1.5-8.0)	0.005	0.9	(0.3-3.2)	0.89
認知機能低下, (無=0, 有=1)	2.6	(1.8-3.8)	<0.001	3.2	(1.6-6.3)	0.001	2.3	(1.4-3.7)	0.001
脳卒中既往, (無=0, 有=1)	1.7	(1.0-2.8)	0.04	1.4	(0.6-3.5)	0.43	1.5	(0.8-2.8)	0.21

〈全死亡〉	高齢者全体 (死亡数 243人)			前期高齢者 (死亡数 115人)			後期高齢者 (発生数 128人)		
	HR	(95%CI)	P値	HR	(95%CI)	P値	HR	(95%CI)	P値
性別 (男=1, 女=2)	0.4	(0.3-0.5)	<0.001	0.3	(0.2-0.5)	<0.001	0.4	(0.3-0.6)	<0.001
年齢, +1歳	1.1	(1.06-1.1)	<0.001	1.1	(1.0-1.1)	0.13	1.0	(1.0-1.1)	0.08
プレフレイル, (無=0, 有=1)	1.7	(1.2-2.4)	0.003	2.0	(1.3-3.2)	0.002	1.1	(0.7-1.9)	0.67
フレイル, (無=0, 有=1)	2.2	(1.4-3.4)	<0.001	3.2	(1.7-6.1)	<0.001	1.4	(0.7-2.6)	0.31
メタボ予備群, (無=0, 有=1)	0.7	(0.4-1.1)	0.09	0.7	(0.3-1.4)	0.27	0.7	(0.4-1.4)	0.33
メタボリックシンドローム, (無=0, 有=1)	0.9	(0.6-1.2)	0.47	1.0	(0.7-1.6)	0.89	0.8	(0.5-1.3)	0.33
低コレステロール血症, (無=0, 有=1)	1.1	(0.8-1.4)	0.72	1.2	(0.8-1.9)	0.31	0.9	(0.6-1.4)	0.62
慢性腎臓病, (無=0, 有=1)	1.3	(1.0-1.7)	0.099	1.0	(0.6-1.5)	0.95	1.5	(1.0-2.2)	0.03
貧血, (無=0, 有=1)	1.8	(1.2-2.6)	0.003	1.9	(1.0-3.5)	0.04	1.8	(1.1-2.9)	0.02
低アルブミン血症, (無=0, 有=1)	1.9	(1.1-3.1)	0.02	1.5	(0.7-3.2)	0.27	2.7	(1.2-6.0)	0.02
認知機能低下, (無=0, 有=1)	1.7	(1.2-2.4)	0.004	1.7	(1.0-3.2)	0.07	1.7	(1.1-2.7)	0.02
脳卒中既往, (無=0, 有=1)	1.3	(0.9-2.1)	0.19	1.5	(0.8-3.1)	0.22	1.1	(0.6-2.1)	0.65

HR: ハザード比, CI: 信頼区間

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。

本分析は, 関連所見の全項目が測定できた者でかつ追跡期間1年未満の者を除外した計1,217人を対象とした。

^{a)} 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。

の低減効果がより大きいことを示唆している。後期高齢者では、フレイルなし群からの自立喪失等の発生率が比較的高かったため、フレイル群における自立喪失発生のHRは前期高齢者のHRよりも小さくなったと考えられる。例えば、自立喪失発生率は、前期高齢者ではフレイルなし群で20.5（対千人年）、フレイル群78.3であったのに対し、後期高齢者では、それぞれ86.3と149.3であった。

これに対し、MetSについては、男女ともに自立喪失等のアウトカムの発生率との間に一定の関連は認められなかった。さらに、自立喪失リスクに対するフレイルとMetSの交互作用が有意でなかったことから、MetSは、直接的にも間接的にも自立喪失発生には影響を及ぼしていないと考えられた。

我々の研究グループの新開らは、今回と同じ地域である草津町の高齢者を対象として、Friedらの定義に基づくフレイルを外的基準として、要介護リスクを質問紙法でスクリーニングするための「介護予防チェックリスト」を開発し²³⁾、70歳以上の住民を対象に同チェックリストを用いて判定したフレイルあり群はなし群に比し、4年後の自立喪失発生の多変量調整HRが2.43（1.70-3.47）であることを先に報告した²⁴⁾。今回の研究は、対象年齢を65歳以上とし、フレイルの判定基準に歩行速度、握力といった客観的項目を採用し、かつ追跡期間を最大12年間まで延長して、フレイルと自立喪失等のアウトカムとの関連を解明した点に特徴がある。

先行研究である米国のCHS¹⁾では、本研究と同じく平均7年間の追跡調査の結果、男女計でフレイル群の全死亡HRは多変量調整後で1.6、プレフレイル群（intermediate）で1.3と報告されており、同じく米国のSOF³⁾における全死亡の年齢調整HRは、女性のフレイル群で2.8、プレフレイル群で1.5と示されている。また、CHS、SOFを含む欧米諸国の追跡期間4~11年の11研究のメタアナリシスの結果⁵⁾では、全死亡HRはフレイル群で2.0、プレフレイル群で1.3と報告されている。本研究では、全死亡の多変量調整HRは、フレイル群で2.2、プレフレイル群で1.7であったことから、欧米の先行研究とは研究対象、フレイルの判定項目、調整因子、分析期間等の差異があるにも関わらず、概ね同等の死亡リスク比を示していると考えられた。

フレイルが要介護発生に及ぼす影響に関しては、大府市研究⁸⁾では要介護発生の多変量調整HRは、フレイル群で4.65、プレフレイル群で2.52、石川県の一町研究⁹⁾では、虚弱群の要介護発生HRは、生活機能検査参加群で2.55、不参加群で4.46と報告されており、本研究における要介護（要支援含む）発

生の多変量調整HR（フレイル群で2.0、プレフレイル群で1.5）と比べるといずれも高い値となっている。この理由として、本研究では、分析対象が健診受診者でありかつベースライン時に要介護認定（要支援含む）を受けていた者を除外しての分析結果であるのに対し、大府市研究では、ベースライン時の要介護認定者の中でも要介護3以上の者のみを除外するなど除外基準が異なること、石川県の一町研究では要介護認定を受けていない地域在住高齢者を対象として、国の基本チェックリストの選定基準をもとに虚弱の判定を行ったという方法論の相違が関係していると推察される。また、本研究は長期間の追跡調査に基づいており、要介護発生のリスク比は、因果の逆転を防ぐためにベースライン時点から追跡期間が1年未満の発生者を含む対象者を除外して算出したことも研究間での結果の相違に影響を及ぼしたものと考えられた。

高齢期のMetSが死亡、要介護発生に及ぼす影響を示した先行研究はわが国では見当たらない。循環器疾患に限れば、壮年期~高齢者を合わせた対象において、MetSは循環器疾患死亡の有意の危険因子であることを示した茨城県の研究¹⁷⁾、循環器疾患発症の有意の危険因子であることを示した久山町研究¹⁴⁾、吹田研究¹⁵⁾、秋田・大阪・茨城・高知研究（Circulatory Risk in Communities Study）¹⁸⁾が挙げられる。このうち吹田研究¹⁵⁾では、対象者を60歳以上の男性に限った場合、MetSの有無と循環器疾患発生との間に有意の関連を示さなかった。また、斉藤らは日本の3地域住民の平均14.7年の追跡研究²⁵⁾から、65歳以上では、腹囲と循環器疾患死亡との間には男女とも一定の関連を示さず、また、男性では腹囲と全死亡の間に有意の負の関連を認めたことを報告している。以上の知見を併せると、わが国では高齢期のMetSが循環器疾患発生・死亡に及ぼす影響は小さく、男性を中心として、腹部肥満でない群での死亡リスクが比較的高いと推察されることから、本研究で示された高齢期のMetSと死亡率との関連性は妥当なものであると考えられた。NCEP/ATP III（the Adult Treatment Panel III guideline of the National Cholesterol Education Program）やWHO（World Health Organization）等のメタボリックシンドローム基準を用いた欧米諸国の研究成績^{26~29)}をみても、高齢者が含まれる対象では、米国のHealth ABC Study²⁷⁾やスウェーデンのUppsala countyの地域住民研究²⁸⁾等、メタボリックシンドロームと全死亡との関連は有意でないことを示す研究が多い。ただ、米国のCHS²⁹⁾では、メタボリックシンドロームは全死亡のリスクを22%高めること

が示されているが、死因の内訳をみると循環器疾患死亡リスクが有意に高く、循環器疾患以外の死亡リスクには影響していない。

本研究の限界としては、まずは、対象者が一つの町の健診受診者であるため、この結果が他の集団にもあてはまるかは不明である。しかしながら、厚生労働省が公表している2008年度の性・年齢階級・保険者種別ごとのMetS該当者数、予備群該当者数³⁰⁾から、全保険者の65~74歳計で再掲した結果、全国では男性ではMetS該当が25.5%、予備群が17.8%、女性ではそれぞれ12.5%と8.9%であり、本研究対象者の成績(表1)と比べると、男女ともに大差がないと考えられる。フレイルの頻度については、わが国で公表されている65歳以上高齢者のフレイルの有病率に関する5つの研究をメタアナリシスした結果³¹⁾によると、フレイルの有病率が7.4%(95%信頼区間:6.1-9.0)、プレフレイルの有病率が48.1%(同:41.6-54.8)と報告されているが、このメタアナリシスの結果と比べると、本研究対象者(男女計)のフレイルの頻度は12%、プレフレイルの頻度は56%と比較的高い傾向を示した。しかしながら、研究間でフレイルの診断基準の相違や対象地域の特性が異なるため、現状では厳密な比較は困難と考えられる。二つ目の限界として、本研究で用いた健康余命のエンドポイントは、要介護認定データに基づいているため、介護保険申請を行っていない等の理由により要介護認定を受けていない要支援、要介護者はアウトカムの発生者に含まれていない。このため、表2で示した自立喪失や要介護の発生率は過小評価されていると考えられる。草津町研究では、在宅高齢者を対象として隔年ごとに実施している悉皆訪問調査の結果と介護保険認定状況との突合を行い、歩行、食事、入浴、着替え、排泄の5項目の基本的日常生活動作のうち一項目以上介助が必要な「非自立者」のうち、実際に要介護認定を受けている者の割合は、調査年により異なるが75~84%であることを既に報告している¹⁹⁾。三つ目の限界としては、死亡や要介護等の危険因子の分析の際に、フレイルと併存するとされる諸疾患や病態の影響を十分に調整できなかった点が挙げられる。すなわち、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、外科疾患や最近の入院歴等³²⁾である。これらの併存疾患とフレイルが自立喪失に及ぼす影響に関しては、交互作用も含めて今後詳細に検討していく必要があると考えられる。四つ目の限界として、フレイル、MetSともにベースラインの1時点のみの評価であるため、追跡期間中の各要因の経時的変化の影

響については考慮できていない。

本研究成果の公衆衛生学的な意義としては、高齢者の「フレイル」が自立喪失の有意の危険因子であることを明らかにした点にある。そして、そのフレイルの評価は、前期高齢期に行うことがより望ましい可能性が示唆された。フレイルを改善させるための運動、栄養、社会参加等からなる介入研究の知見が積み重なりつつある現状をふまえると、フレイルやプレフレイルと判定された者に対して、フレイル進行の先送りを図るための働きかけを組織的に進めることは、高齢者の健康余命延伸の効果をもたらす可能性が高い。

一方、MetSに関しては、壮年期のMetSの悪影響に関しては、特に循環器疾患発生の促進要因としてほぼ確立されている^{14~18)}。本研究においても、脳卒中の既往が自立喪失の独立した危険因子となったが、その脳卒中発症の危険因子としてMetSは重要である。このことからMetS対策は高齢期に到達する以前に行われることが望ましいと考えられる。

V 結 語

地域高齢者を対象とした平均7年間の追跡研究において、フレイルは高齢者の自立喪失の有意の危険因子であることが明らかとなった。すなわち、高齢者に対するフレイルの評価により将来の自立喪失発生を予測できる可能性が示された。これに対し、高齢期のMetSは自立喪失に影響を及ぼしていなかった。

本研究は、草津町と東京都健康長寿医療センター研究所との共同研究として実施された。草津町の保健センター、高齢福祉課、住民課等の各部署の担当者の皆様、研究所関係者各位、ならびに本研究へ参加、協力いただきました健診受診者の皆様に深甚の謝意を表します。本研究については、東京都健康長寿医療センター研究所長期縦断研究プロジェクト研究費、文部科学省および日本学術振興会の科学研究費補助金(基盤B:課題番号20390190, 21390212, 24390173, 26310111, 17H04140)、科学技術振興機構社会技術研究開発センターの助成を受けて実施した。本研究に関して開示すべきCOIはない。

(受付 2017. 4.25)
(採用 2017. 8.31)

文 献

- 1) 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(3): M146-M156.
- 2) Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(6): 392-397.

- 3) Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med* 2008; 168(4): 382-389.
- 4) Shamliyan T, Talley KM, Ramakrishnan R, et al. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev* 2013; 12(2): 719-736.
- 5) Chang SF, Lin PL. Frail phenotype and mortality prediction: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Nurs Stud* 2015; 52(8): 1362-1374.
- 6) Shimada H, Makizako H, Doi T, et al. Incidence of disability in frail older persons with or without slow walking speed. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16(8): 690-696.
- 7) Yamada M, Arai H. Predictive value of frailty scores for healthy life expectancy in community-dwelling older Japanese adults. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16(11): 1002.e7-1002.e11.
- 8) Makizako H, Shimada H, Doi T, et al. Impact of physical frailty on disability in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2015; 5(9): e008462.
- 9) 浜崎優子, 森河裕子, 中村幸志, 他. 介護予防事業対象者選定における生活機能検査の参加状況と要介護状態発生との関連. *日本公衆衛生雑誌* 2012; 59(11): 801-809.
- 10) 高木 覚, 齊藤重幸, 島本和明. 北海道農村部における耐糖能異常の生命予後に及ぼす影響: 端野・牡警研究(18年間の前向循環器疫学調査)から. *糖尿病* 1998; 41(4): 257-265.
- 11) Shinkai S, Kumagai S, Fujiwara Y, et al. Predictors for the onset of functional decline among initially non-disabled older people living in a community during a 6-year follow-up. *Geriatrics and Gerontology International* 2003; 3(s1): S31-S39.
- 12) Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, et al. Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension* 2008; 51(6): 1483-1491.
- 13) Yano Y, Kario K, Ishikawa S, et al. Associations between diabetes, leanness, and the risk of death in the Japanese general population: the Jichi Medical School Cohort Study. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1186-1192.
- 14) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, et al. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke* 2007; 38(7): 2063-2069.
- 15) Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, et al. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: the Suita study. *Hypertens Res* 2008; 31(11): 2027-2035.
- 16) Noda H, Iso H, Saito I, et al. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. *Hypertens Res* 2009; 32(4): 289-298.
- 17) Irie F, Iso H, Noda H, et al. Associations between metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease in Japanese general population, findings on overweight and non-overweight individuals. *Ibaraki Prefectural Health Study. Circ J* 2009; 73(9): 1635-1642.
- 18) Kitamura A, Yamagishi K, Imano H, et al. Impact of hypertension and subclinical organ damage on the incidence of cardiovascular disease among Japanese residents at the population and individual levels: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Circ J* 2017; 81(7): 1022-1028.
- 19) 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(9): 596-605.
- 20) 佐竹昭介. 長寿医療研究開発費 平成27年度総括研究報告(総合報告及び年度報告) フレイルの進行に関わる要因に関する研究(25-11). 2016. <http://www.ncgg.go.jp/ncgg-kenkyu/documents/27/25xx-11.pdf> (2017年4月3日アクセス可能).
- 21) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 2005; 94(4): 794-809.
- 22) Katz S, Branch LG, Branson MH, et al. Active life expectancy. *N Engl J Med* 1983; 309(20): 1218-1224.
- 23) 新開省二, 渡辺直紀, 吉田裕人, 他. 要介護状態化リスクのスクリーニングに関する研究: 介護予防チェックリストの開発. *日本公衆衛生雑誌* 2010; 57(5): 345-354.
- 24) 新開省二, 渡辺直紀, 吉田裕人, 他. 『介護予防チェックリスト』の虚弱指標としての妥当性の検証. *日本公衆衛生雑誌* 2013; 60(5): 262-274.
- 25) Saito I, Kokubo Y, Kiyohara Y, et al. Prospective study on waist circumference and risk of all-cause and cardiovascular mortality: pooled analysis of Japanese community-based studies. *Circ J* 2012; 76(12): 2867-2874.
- 26) Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1769-1778.
- 27) Butler J, Rodondi N, Zhu Y, et al. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8): 1595-1602.
- 28) Sundström J, Risérus U, Byberg L, et al. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2006; 332(7546): 878-882.
- 29) Mozaffarian D, Kamineni A, Prineas RJ, et al. Metabolic syndrome and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2008; 168(9): 969-978.
- 30) 厚生労働省. 平成20年度 特定健康診査受診者数等

- の性・年齢階級・保険者種別ごとの分布（全国及び都道府県別一覧）. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/shakaihoshoh/iryouseido01/info02a-2.html>（2017年4月3日アクセス可能）.
- 31) Kojima G, Iliffe S, Taniguchi Y, et al. Prevalence of frailty in Japan: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol* 2017; 27(8): 347-353.
- 32) 神崎恒一. フレイルと老年症候群. 葛谷雅文, 雨海照祥, 編. フレイル: 超高齢社会における最重要課題と予防戦略. 東京: 医歯薬出版. 2014; 23-30.
-

Impact of frailty and metabolic syndrome on the incidence of loss of independence in community-dwelling older Japanese: the Kusatsu-town study

Akihiko KITAMURA*, Shoji SHINKAI*, Yu TANIGUCHI*, Hidenori AMANO*,
Satoshi SEINO*, Yuri YOKOYAMA*, Mariko NISHI* and Yoshinori FUJIWARA*

Key words : frailty, metabolic syndrome, disability, mortality, prospective study, community-dwelling older adults

Objectives To investigate the relationship between frailty, metabolic syndrome (MetS), and loss of independence leading to the onset of disability or death among community-dwelling older Japanese.

Methods Between 2002 and 2011, we conducted a 7-year prospective study involving 1,453 residents aged 65 years and over, initially free of disability, who underwent a comprehensive geriatric assessment in Kusatsu town. Statistical analysis was conducted for those with complete values, resulting in a variable number of subjects for each data point. Frailty was defined for 1,335 subjects as three or more of the following criteria: weight loss (>2–3 kg in the past six months), weakness (grip strength was <26 kg for men and <18 kg for women), exhaustion (answer of “no” to the question “Do you feel full of energy?” on the Geriatric Depression Scale), slowness (usual gait speed <1.0 m/s), and low physical activity (answer of “less than once a week” to the question “How often do you usually go outdoors?”). MetS was defined for 1,450 subjects from the Japanese definition. The Cox proportional-hazard regression model was used to estimate hazard ratio (HR) of loss of independence for 1,217 subjects.

Results During the follow-up, 494 cases of loss of independence, including 376 disabilities and 118 deaths were identified. In men and women, the incidence of the loss of independence showed a significant linear trend according to the severity classification of frailty. By contrast, there was no relationship between MetS and the loss of independence. Subjects classified as prefrail and frail had an increased risk of loss of independence compared with robust participants, with sex- and age-adjusted HRs (95% CIs) of 1.5 (1.2–1.9) and 2.4 (1.8–3.3), respectively. After adjusting for sex, age, the presence of MetS, low serum total cholesterol, chronic kidney disease, anemia, low serum albumin, cognitive impairment, and past history of stroke, the respective multivariable HRs (95% CIs) of loss of independence were 1.5 (1.2–1.9) and 2.1 (1.5–2.9). The magnitude of the risk of loss of independence incidence for frailty was greater among the subjects aged 65–74 years than those aged ≥75 years.

Conclusions Frailty was significantly associated with incident loss of independence among elderly Japanese. The presence of MetS had no effect on subsequent onset of disability and mortality in elderly Japanese. Our findings suggest screening and intervention for frailty in the early stage of aging are beneficial to prolong healthy life expectancy of elderly Japanese.

* Research Team for Social Participation and Community Health, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan