

平成 30 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

－糖尿病とフレイルの合併が健康余命に及ぼす影響－

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）

谷口 優（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の推進のためには、わが国の高齢者の健康余命に影響する因子を解明し、効果的な対策を講じることが重要と考えられる。糖尿病患者数は2000年代から世界中で増加しており、65歳から79歳では2017年の9,800万人から、2045年には1億9,100万人に倍増すると予想される¹。我が国においても、糖尿病が強く疑われる者の割合は、男女とも高齢になるほど高くなっており今後も増加することが予想される。従って、糖尿病患者の健康寿命を延ばすためには、糖尿病に関連した死亡や自立喪失の発生を抑制することが重要である。

近年、高齢者の糖尿病患者の予後に与える要因としてフレイルが注目されている。中国の病院研究では、フレイルで高齢の糖尿病患者は、健康（フレイルでない）な糖尿病患者より入院回数が多く²、米国セントルイスの病院調査では、フレイルの高齢糖尿病患者は、非フレイルの高齢糖尿病患者に比し、自立喪失発生率が3.6倍も高いことが報告されている³。地域住民を対象としたカナダとイタリアの研究では、糖尿病とフレイルは互いに独立した死亡リスク要因であること、また、糖尿病よりもフレイルの方が死亡リスクに与える影響はより大きい^{4,5}と報告されている。また、スペインの縦断研究では、死亡や自立喪失発生のリスク上昇は、糖尿病患者におけるフレイルの重症度と正の関連が示されている⁶。

しかしながら、これらの臨床研究や疫学研究では、糖尿病の有無とフレイルの有無を組み合わせた死亡や自立喪失に与える影響は明らかになっていない。また、諸外国と同様に糖尿病が増加しているアジア人¹において、フレイルが糖尿病や自立喪失発生との関連にどのような影響を与えているかについて検討した報告は無い。アジア諸国は、欧米諸国に比べ肥満の割合が低いにも関わらず、糖尿病患者の有病率は欧米諸国と同様、または多いという特徴がある⁷。

目的 日本の地域高齢者を対象とした平均 8 年間の追跡研究により、糖尿病及びフレイルが健康余命のエンドポイントである死亡、及び自立喪失（要介護状態発生または死亡）発生に及ぼす影響を明らかにする。

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 年に高齢者健診を受診した 65 歳以上の男女計 1,524 人を対象者とした。高齢者健診受診者の大部分は総合的機能評価を受けた。受診者のうち、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、分析項目のうち 1 つ以上欠損がある 182 人を除外した 1,271 人（男性 544 人、女性 727 人）に対し、平均 8.1 年（最大 13.4 年）追跡調査を行った。健診受診者には、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。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、迅速審査での承認を続け、最新では東京都健康長寿医療センター研究部門倫理委員会にて承認を受けた（2018 年 3 月 20 日：整理番号 K45）。

調査項目と測定方法

調査項目・方法については、先行研究で詳細について記載している^{8,9}。簡潔にまとめると、随時採血を行った後、ただちに遠心分離機を用いて血清を分離した。標準化された方法にて、血清総コレステロール、アルブミン、血糖、クレアチニン、ヘモグロビン、および、

ヘモグロビン A1c (HbA1c) 等を測定した。推算糸球体濾過量 (eGFR) は、日本腎臓病学会の式を用いて算出した： $eGFR (ml/min/1.73 m^2) = 194 \times (\text{血清クレアチニン [酵素法]} - 1.094 \times (\text{年齢}) - 0.287 \times (\text{女性の場合} : 0.739))^{10}$ 。HbA1c 値は、日本糖尿病学会の単位 (JDS) を用いて測定し、下記の換算式を用いて国際標準値 (NGSP) を算出した： $HbA1c (NGSP) (\%) = 1.02 \times HbA1c (JDS) (\%) + 0.25\%^{11}$ 。

身長は靴下、ストッキングを着用して測定し、体重は軽装で測定し、身長と体重から体格指数 (Body mass index、BMI) [$\text{体重 (kg)} / \text{身長 (m)}^2$] を算出した。収縮期血圧および拡張期血圧は、5分安静後にオシロメトリック法を用いた自動血圧測定装置で計測した。喫煙状況、および既往歴 (高血圧、脂質代謝異常、糖尿病、脳卒中、心臓病、がん)、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病等の疾患の服薬状況は、面接で聞き取った。

総合的機能評価では、握力と歩行速度の測定、認知機能検査 (MMSE)¹²、短縮版老年期うつ評価尺度 (the short form of the Geriatric Depression Scale, GDS)¹³ の問診、及びフレイルのスクリーニングのために簡易な質問調査を行った。握力 (kg) は、利き手で油圧式握力計を可能な限り強く握ってもらい、2回測定して高い方の値を分析に使用した。歩行速度は、全 11m の直線歩行路のうち 3m から 8m にテープで印をつけ、訓練を受けた検査者が通常の歩行速度で 5m 歩行にかかる時間を測定し、速度 (m/sec) を算出した。

糖尿病とフレイルの定義

糖尿病は、米国糖尿病学会¹⁴の基準に準じて、空腹時 (食後 8 時間以上) 血糖値が 126mg/dL 以上、または随時血糖が 200mg/dL 以上、または HbA1c 値 (NGSP) が 6.5% 以上、またはこれらの検査値にかかわらず糖尿病治療中の者と定義した。

フレイルの定義は、Friedらの基準¹⁵に準拠し、1) 6ヶ月以内に2~3kg以上の体重減少(自己申告)、2) 握力が男で26kg未満、女で18kg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(自己申告)、4) 通常歩行速度が1.0m/sec未満、5) 外出が1日平均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判定した¹⁶。

追跡と死亡と要介護発生

本研究の解析対象者をベースライン時点から2015年12月時点まで追跡し、死亡及び要介護(要支援含む)発生の有無を調べた。追跡期間中で要介護発生前に転出した129名(10.1%)は、転出日をもって追跡打ち切りとした。死亡は、介護保険情報に基づき死亡の有無を把握した後、全国人口動態統計の2次利用により全死因を確認した。要介護発生は、介護保険情報に基づき介護が必要である(要支援1度以上)と新規に認定された者とした¹⁷。要介護発生日は介護保険申請日とした。自立喪失は、要介護認定または要介護認定前の死亡が発生した時点と定義した。

統計解析

糖尿病の有無別にフレイル区分ごとのベースラインの対象者特性を調べるため、累積ロジスティック回帰モデル、または共分散分析により性、年齢調整後の平均または割合を算出した。次に、Cox比例ハザード回帰モデルを用いて、糖尿病の有無別にフレイル区分ごとの累積自立生存曲線を描いた。そして、フレイル無しを対照とした場合のフレイル、プレフレイルの死亡、要介護発生の性、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、観察人年は、死亡、要介護発生、または地域外への転出のうち、最初に発生したイベントの時点とベースラインの健診時点の差から算出した。因果の逆転の影響を考慮し、追跡期間が1年未満の者を除外した計1,214人を分析対象とした。

さらに、交絡因子を強制投入した場合の多変量調整 HR と 95%CI を算出した。交絡因子には、性、年齢、高血圧（収縮期血圧が ≥ 140 mmHg 以上、または拡張期血圧 ≥ 90 mmHg、または降圧剤の服薬者）、高コレステロール血症（血清総コレステロール値 ≥ 220 mg/dL、または脂質低下薬の服薬者）、低コレステロール血症（血清総コレステロール値 < 180 mg/dL）、低 High density lipoprotein (HDL) コレステロール血症（HDL コレステロール値 < 40 mg/dL）、慢性腎臓病（eGFR < 60 mL/分/1.73m²未満）、過体重（BMI ≥ 25.0 kg/m²）、低体重（BMI ≤ 20.0 kg/m²）、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 ≤ 3.8 g/dL）、認知機能低下 [MMSE 得点 ≤ 23 点]、脳卒中既往（自己申告）、喫煙状況（現在喫煙の有無）を用いた。さらに、フレイル区分と死亡、要介護発生との関連に及ぼす糖尿病の有無の影響（交互作用）についての検討も行った。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 解析対象者計1271人のうち、糖尿病患者は176人（14%）であった。糖尿病患者の平均 HbA1c 値は7.5%、BMI 平均値は24.2kg/m²、薬剤治療率は45%であった。糖尿病治療薬の使用者のうち10%がインスリンを使用していた。また、ベースライン時にフレイルであった者は151人（12%）であった。糖尿病の有無に関わらず、フレイル区分が重くなるに従い高齢であり、女性が多い傾向であった（表1）。さらに、糖尿病の無い群では、フレ

イル区分が重いほど、低コレステロール血症、低アルブミン血症、低 MMSE、脳卒中既往の割合が高かった（性、年齢調整後）。糖尿病有り群では、フレイル区分が重いほど、性、年齢調整後の低体重、貧血、低アルブミン血症の割合が高い傾向を示した。また、フレイル区分に関わらず、糖尿病患者の平均 HbA1c は 7.4～7.6%、BMI 平均値は 24.0～24.5kg/m² であり、同様に糖尿病のない者の HbA1c は約 5.5%、BMI 平均値は 23.0kg/m² であった。

表 1. 糖尿病、フレイルの区分別対象者の主な特性（性、年齢調整）

	全体	糖尿病(-)				糖尿病(+)			
		フレイルなし	プレフレイル	フレイル	P値	フレイルなし	プレフレイル	フレイル	P値
人数	1271	361	601	128		52	106	23	
女性, %	57.2	49.9	62.6	76.6	<0.001	17.3	42.5	82.6	<0.001
年齢, 歳	71.0 (5.6)	69.1	71.1	76.1	<0.001	69.6	71.0	72.5	0.047
HbA1c, %	5.78 (1.0)	5.50	5.49	5.48	n.s.	7.39	7.58	7.47	n.s.
糖尿病服薬, %	6.4	0	0	0	-	51.0	44.5	32.0	n.s.
高血圧, %	58.9	55.0	58.6	54.3	n.s.	68.7	73.3	67.6	n.s.
高コレステロール値, %	41.5	43.6	42.5	40.8	n.s.	30.6	33.4	51.0	n.s.
低コレステロール値, %	20.2	15.2	19.7	28.7	0.006	28.5	24.9	25.0	n.s.
eGFR低値, %	26.6	25.8	27.0	32.5	n.s.	21.2	19.6	41.5	n.s.
現在喫煙, %	18.9	17.0	19.3	16.8	n.s.	21.2	19.5	40.3	n.s.
Body mass index, kg/m ²	23.2 (3.2)	23.2	23.0	22.9	n.s.	24.5	24.1	24.0	n.s.
過体重, %	25.8	25.3	23.0	25.9	n.s.	38.7	34.0	38.2	n.s.
低体重, %	15.6	14.3	17.2	18.6	n.s.	2.0	12.4	20.8	0.06
貧血, %	8.4	9.7	7.8	10.4	n.s.	8.6	3.6	16.0	0.09
低アルブミン血症, %	4.7	2.8	4.6	8.1	0.06	5.9	4.0	20.7	0.02
低MMSEスコア, %	8.7	6.2	8.9	14.9	0.02	4.0	10.3	13.1	n.s.
脳卒中既往, %	5.7	3.1	5.3	13.4	<0.001	6.9	6.5	6.5	n.s.

カッコ内:標準偏差

追跡期間中の死亡数は 275 人、自立喪失発生数は 475 人（要介護発生 372 人、要介護発生前死亡 103 人）であった。糖尿病とフレイル区分別の累積自立生存率は、図 1 に示すとおり、糖尿病無し群ではフレイルなしと比較し、プレフレイル、フレイルの累積自立生存率は

次第に低下した ($P < 0.001$)。糖尿病有り群でも同様の傾向であったが、特にフレイルにおける累積生存率の低下が顕著であった ($P = 0.001$)。

図 1. 糖尿病とフレイル区分別累積自立生存率

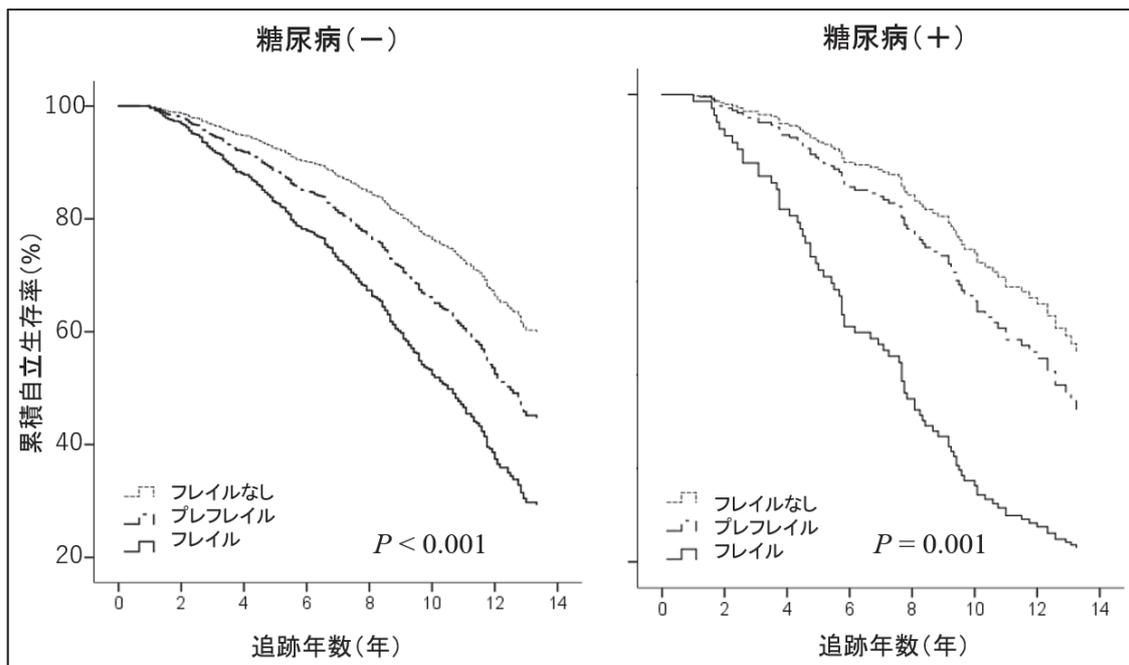


表 2 に糖尿病の有無別にみたフレイル区分別の死亡、要介護発生、自立喪失発生のハザード比を示す。多変量調整 HR をみると、糖尿病無し群では、フレイルなしに比べ、プレフレイル、フレイルでは死亡、要介護発生、自立喪失のリスクはいずれも 1.6~2.2 倍高かった。同様に、糖尿病有り群でも、フレイル区分が重くなるほど死亡、要介護発生、自立喪失の各リスクは上昇した。また、表には示さないが、糖尿病の有無による交互作用は、要介護発生の多変量調整 HR においてのみ有意であった。

表2. 糖尿病とフレイル区別にみた全死亡、要介護発生、自立喪失発生の多変量調整ハザード比

	フレイルなし	プレフレイル	フレイル	傾向性P値
糖尿病(－)				
全死亡				
症例数	44	132	51	
性別、年齢調整HR	1	1.5 (1.1, 2.2)	2.2 (1.4, 3.4)	0.001
多変量調整HR*	1	1.6 (1.1, 2.3)	1.9 (1.2, 3.0)	0.003
要介護				
症例数	61	179	75	
性別、年齢調整HR	1	1.6 (1.2, 2.1)	2.4 (1.7, 3.5)	<0.001
多変量調整HR*	1	1.6 (1.2, 2.2)	2.1 (1.5, 3.1)	<0.001
自立喪失				
症例数	82	224	88	
性別、年齢調整HR	1	1.6 (1.2, 2.0)	2.4 (1.7, 3.3)	<0.001
多変量調整HR*	1	1.6 (1.2, 2.0)	2.1 (1.5, 2.9)	<0.001
糖尿病(+)				
全死亡				
症例数	9	29	10	
性別、年齢調整HR	1	2.2 (1.0, 4.8)	8.9 (2.9, 27.4)	<0.001
多変量調整HR*	1	2.1 (0.9, 4.9)	6.6 (2.0, 22.0)	0.003
要介護				
症例数	15	29	13	
性別、年齢調整HR	1	1.0 (0.5, 2.1)	3.4 (1.3, 9.2)	0.03
多変量調整HR*	1	0.9 (0.4, 2.0)	2.9 (1.0, 8.1)	0.06
自立喪失				
症例数	20	45	16	
性別、年齢調整HR	1	1.4 (0.8, 2.5)	4.4 (1.9, 10.2)	0.003
多変量調整HR*	1	1.4 (0.7, 2.5)	3.7 (1.6, 9.0)	0.007

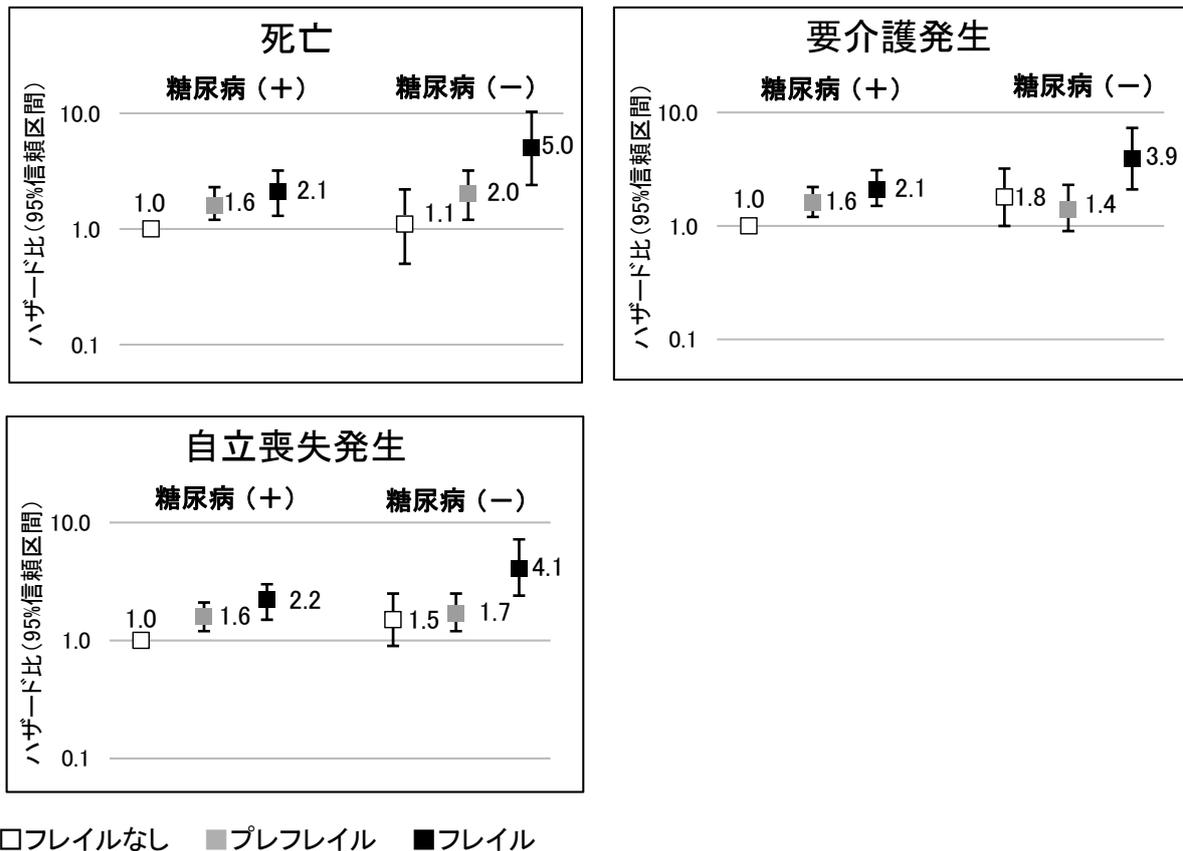
HR: ハザードリスク比

*調整変数: 性、年齢、高血圧、高コレステロール血症、低コレステロール血症、低HDLコレステロール血症、慢性腎臓病、過体重、低体重、貧血、低アルブミン血症、認知機能低下、脳卒中既往、喫煙状況

糖尿病の有無とフレイル区分の組み合わせ別の死亡、要介護発生、自立喪失発生の多変量調整ハザード比を図2に示す。糖尿病無しかつフレイル無し群を対照とした場合、糖尿病有るかつフレイル群の多変量調整死亡HR(95%CI)は、5.0(2.4-10.3)、要介護発生HRと自立喪失HRは、それぞれ3.9(2.1-7.3)、4.1(2.4-7.2)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、糖尿病有りがかつフレイル無し群では、死亡 HR、要介護発生 HR、自立喪失発生 HR はそれぞれ 1.1 (0.5-2.2) 、 1.8 (1.0-3.2) 、 1.5 (0.9-2.5) であり、いずれも有意なリスク上昇は認められなかった。

図 2. 死亡、要介護発生、自立喪失発生の多変量調整ハザード比と 95%信頼区間
—糖尿病とフレイルの組み合わせ別検討—



考察 地域高齢住民の 1271 人を平均 8.1 年追跡した本研究において、糖尿病無しかつフレイル無し群と比し、糖尿病有りがかつフレイル群の死亡または要介護発生リスクは、それぞれ 5.0 倍、3.9 倍と著明に高かった。対照的に、糖尿病有りがかつフレイル無し群では、糖尿病無しかつフレイル無し群と比し、要介護発生リスクが 1.8 倍高い傾向を示したが、死亡リスクの有意な上昇は認められなかった。

本研究は、集団レベルで糖尿病の有無とフレイル区分を組み合わせた死亡と要介護発生リスクを初めて明らかにした研究である。イタリアの1288人を対象とした先行研究では、糖尿病有り群と無し群のそれぞれで、フレイルの程度が重いほど、全死亡リスクが増加したことを報告している⁵。また、スペインの高齢者1825人を対象とした追跡研究⁶では、糖尿病患者においてフレイルの重症度と全死亡リスクや要介護リスクの正の関連を示した。しかしながら、どちらの先行研究でも、糖尿病無し群に比べた糖尿病有りがつフレイル群の死亡や要介護発生リスクは報告されていない。

本研究の糖尿病有り群のHbA1cは平均7.5%、平均BMIは24.2kg/m²、糖尿病の治療割合は45%であった。他国の先行研究における糖尿病患者のBMI、糖尿病の治療割合はそれぞれ、27.6～31.1 kg/m²、67～96%であると報告されていることから^{4,6,18,19}、本研究の糖尿病有り群はBMIと治療率が他国と比べて少ないことから、比較的軽度の糖尿病患者を中心に構成されていると考えられる。そのため、本研究成績は、集団レベルでみた場合、軽度の糖尿病を有する者の自立喪失発生リスクは、フレイルの程度に大きく影響を受けることを示したものであると解釈される。英国の35万人の40～70歳を対象とした大規模追跡研究¹⁸では、フレイルの一要素である握力低下に着目し、糖尿病無しかつ握力が高い群と比べ、糖尿病有りがつ握力が弱い群では全死亡リスクが2.79倍高く、糖尿病有りがつ握力が高い群では1.36倍高かった。65歳以上の3,641人の日本人を対象とした追跡研究²⁰では、糖尿病無しかつBMI適正群に比し、糖尿病有りがつ痩せ群の全死亡リスクは4.2倍高かったが、糖尿病有りがつBMI適正群では、死亡リスクの有意な上昇は認められなかった。これらの先行研究は本研究の結果を支持するものであると考えられる。

さらに、本研究では、糖尿病無し群において、フレイルの重症度と死亡、要介護発生リス

クの有意な正の関連を認め、この結果は先行研究と一致するものである。研究間でフレイルの定義が異なるためリスク比を厳密に比較することは困難であるが、先行研究では、フレイルは、糖尿病の有無を調整因子に含めた多変量調整ハザード比において、全死亡リスクを1.2-2.2倍程度高め^{15, 16, 21, 22}、要介護発生リスクを1.8-3.2倍程度高める^{15, 16, 22, 23}ことが報告されており、本研究で示されたリスク比は同程度であった。

本研究の限界としては、対象集団は一地域の健診を受診した人に限られるため、糖尿病患者数が少なかったことが挙げられる。このため糖尿病あり群でフレイル区分別のリスク比の信頼区間が比較的大きくなった。日本では、糖尿病患者の多くは医療機関を受診しているため、地域の健診を受診しない場合が多い。そのため、今回示された糖尿病の頻度や重症度、及び死亡や要介護発生への影響度は、地域全体の糖尿病の実際よりも過小評価となっている可能性がある。糖尿病の死亡リスク、要介護発生リスク比の精度をより高めるためには、さらなる大規模追跡研究が必要である。2つ目の限界点として、死亡数が少数であったため、死因別の解析を行うことが難しかった。最後に、フレイルに関連する交絡要因である老年症候群²⁴、サルコペニア²⁵、転倒と骨折²⁶、糖尿病の合併症²⁷、糖尿病の罹患期間²⁸、や社会的地位²⁹などの要因を調整できなかった点が挙げられる。

本研究の強みとしては、通常的生活習慣病健診項目のみならず、総合的な機能評価項目を含めた要因を交絡要因として調整できたことが挙げられる。さらに、行政データである人口動態統計や介護保険情報を利用して追跡研究の死亡や要介護発生を確認していることから、エンドポイントの把握率は高いと考えられる。また、対象者全員に血糖値とHbA1cを測定し、客観性のある指標を用いて、糖尿病の重症度を明確に判断することが出来た。これまで

の研究では^{5, 6, 18}、糖尿病は治療の有無、または医師による診断を受けたという自己申告によって確認を行っているものが大部分である。

本研究では、フレイルの予防や改善は、血糖管理と併せて糖尿病患者の健康寿命の延伸に有効である可能性を示した。糖尿病患者への食事や運動の介入は、フレイルの程度に応じて内容を考慮する必要がある。糖尿病患者にとって、体重管理は基本的な管理手段であるが、食事制限は貧血、低アルブミン血症やフレイルを悪化させる可能性がある。このため、糖尿病の食事療法は、フレイルの程度や低栄養の状態に応じて様々な食事の選択肢を検討する必要があると考えられる。さらに、地域住民の健診において、糖尿病の有無に関わらず、高齢者のフレイルの評価が有用である可能性も示された。フレイルが発見または疑われる時は、基礎疾患の治療・管理を行うとともに、レジスタンス運動や蛋白質の多い食品や心理社会的プログラム³⁰を含む多方面の介入により、フレイルの改善に取り組むことが重要である。

結論 日本の地域高齢者を対象とした前向き研究により、比較的軽度の糖尿病患者の死亡、要介護発生、自立喪失リスクはフレイルの有無に大きく影響を受けることを明らかにした。糖尿病無しかつフレイル無し群と比べ、糖尿病有しかつフレイル有り群の死亡リスクと要介護発生リスクは、それぞれ、5.0倍、3.9倍であった。糖尿病無しかつフレイル無し群と比べ、糖尿病有しかつフレイル無し群の死亡リスク、要介護発生リスクは高い傾向を示したが有意ではなかった。

本研究より、地域高齢者の健康余命の延伸対策の観点から見た場合、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組織的に進めることにより、糖尿病患者を含めた住民全体の健康余命の延伸をもたらす可能性が高いことが示された。

参考文献

1. IDF DIABETES ATLAS Eighth edition 2017. Diabetes in people older than 65 years. Available from <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>. Accessed 18 Oct 2018
2. Li Y, Zou Y, Wang S, et al. A Pilot Study of the FRAIL Scale on Predicting Outcomes in Chinese Elderly People With Type 2 Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:714.e7-714.e12.
3. Liccini A, Malmstrom TK. Frailty and Sarcopenia as Predictors of Adverse Health Outcomes in Persons With Diabetes Mellitus. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:846-851.
4. Hubbard RE, Andrew MK, Fallah N, Rockwood K. Comparison of the prognostic importance of diagnosed diabetes, co-morbidity and frailty in older people. *Diabet Med* 2010;27:603-606.
5. Cacciatore F, Testa G, Galizia G, et al. Clinical frailty and long-term mortality in elderly subjects with diabetes. *Acta Diabetol* 2013;50:251-260.
6. Castro-Rodríguez M, Carnicero JA2, Garcia-Garcia FJ3, et al. Frailty as a Major Factor in the Increased Risk of Death and Disability in Older People With Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:949-955.
7. Chan JC, Malik V, Jia W, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA* 2009;301:2129-2140.
8. Shinkai S, Yoshida H, Taniguchi Y, et al. Public health approach to preventing frailty in the community and its effect on healthy aging in Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16 Suppl 1:87-97.
9. Taniguchi Y, Shinkai S, Nishi M, et al. Nutritional biomarkers and subsequent cognitive

- decline among community-dwelling older Japanese: a prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:1276-1283.
10. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-992.
 11. Kashiwagi A, Kasuga M, Araki E, et al. International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *J Diabetes Investig* 2012;3:39-40.
 12. 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.
 13. Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP. The short form of the Geriatric Depression Scale: a comparison with the 30-item form. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991;4:173-178.
 14. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39 Suppl 1:S13-22.
 15. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-156.
 16. Kitamura A, Shinkai S, Taniguchi Y, et al. Impact of frailty and metabolic syndrome on the incidence of loss of independence in community-dwelling older Japanese: the Kusatsu-town study. *Nihon Koshu Eisei Zasshi* 2017;64:593-606. [In Japanese]
 17. Tsutsui T, Muramatsu N. Care-needs certification in the long-term care insurance system of Japan. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:522-527.
 18. Celis-Morales CA, Petermann F, Hui L, et al. Associations Between Diabetes and Both Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality Are Modified by Grip Strength:

- Evidence From UK Biobank, a Prospective Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care* 2017;40:1710-1718.
19. Gregg EW, Mangione CM, Cauley JA, et al; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Diabetes and incidence of functional disability in older women. *Diabetes Care* 2002;25:61-67.
 20. Yano Y, Kario K, Ishikawa S, et al; JMS Cohort Study Group. Associations between diabetes, leanness, and the risk of death in the Japanese general population: the Jichi Medical School Cohort Study. *Diabetes Care* 2013;36:1186-1192.
 21. Chang SF, Lin PL. Frail phenotype and mortality prediction: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Nurs Stud* 2015;52:1362-1374.
 22. Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:1089-1096.
 23. Wong E, Backholer K, Gearon E, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:106-114.
 24. Laiteerapong N1, Karter AJ, Liu JY, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study. *Diabetes Care* 2011;34:1749-1753.
 25. Kim TN, Park MS, Yang SJ, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care* 2010;33:1497-1499.
 26. Volpato S, Leveille SG, Blaum C, Fried LP, Guralnik JM. Risk factors for falls in older disabled women with diabetes: the women's health and aging study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1539-1545.
 27. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the

- EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39:1377-1384.
28. Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Diabetes Care* 2010;33:1055-1060.
29. Regidor E, Franch J, Seguí M, Serrano R, Rodríguez-Artalejo F, Artola S. Traditional Risk Factors Alone Could Not Explain the Excess Mortality in Patients With Diabetes: A national cohort study of older Spanish adults. *Diabetes Care* 2012;35:2503-2509.
30. Seino S, Nishi M, Murayama H, et al. Effects of a multifactorial intervention comprising resistance exercise, nutritional and psychosocial programs on frailty and functional health in community-dwelling older adults: A randomized, controlled, cross-over trial. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17:2034-2045.

研究発表

1. 論文発表

- 1) Taniguchi Y, Kitamura A, Nofuji Y, Ishizaki T, Seino S, Yokoyama Y, Shinozaki T, Murayama H, Mitsutake S, Amano H, Nishi M, Matsuyama Y, Fujiwara Y, Shinkai S. Association of Trajectories of Higher-Level Functional Capacity with Mortality and Medical and Long-Term Care Costs Among Community-Dwelling Older Japanese. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018 Mar 26. doi: 10.1093/gerona/gly024.
- 2) Taniguchi Y, Kitamura A, Shinozaki T, Seino S, Yokoyama Y, Narita M, Amano H, Matsuyama Y, Fujiwara Y, Shinkai S. Trajectories of arterial stiffness and all-cause mortality among community-dwelling older Japanese. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Jul;18(7):1108-1113. doi: 10.1111/ggi.13323. Epub 2018 Apr 2.
- 3) Kojima G, Taniguchi Y, Kitamura A, Shinkai S. Are the Kihon Checklist and the Kaigo-Yobo Checklist compatible with the Frailty Index? *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Jul 3. pii: S1525-8610(18)30284-6. doi: 10.1016/j.jamda. 2018.05.012.

2. 学会発表

- 1) 北村明彦、谷口優、天野秀紀、清野諭、海渡翔、武井卓、板橋美津世、藤原佳典、新開省二. 地域高齢者の要介護発生、死亡に及ぼす慢性腎臓病とフレイルの交互影響. 第60回日本老年医学会学術集会（国立京都国際会館：京都市）口演. H.30.6.14-16.
- 2) 北村明彦、谷口優、天野秀紀、清野諭、横山友里、西真理子、成田美紀、池内朋子、海渡翔、阿部巧、干川なつみ、濱口奈緒美、岡部たづる、藤原佳典、新開省二. 地域高齢

- 者の健康余命に及ぼす生活習慣病とフレイルの影響：草津町研究．第 77 回 日本公衆衛生学会総会（ビッグパレットふくしま：郡山市）．口演．H.30.10.24-26.
- 3) 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.
- 4) Ikeuchi T, Kitamura A, Taniguchi Y, Amano H, Narita M, Yokoyama Y, Seino S, Nishi M, Shinkai S. Older adults with lower cognitive performance feeling younger. 24th Nordic Congress of Gerontology, Oslo, Norway, 2018.5.2-4.
- 5) 池内朋子、北村明彦、横山友里、成田美紀、清野諭、西真理子、谷口優、天野秀紀、新開省二．高齢期の未来時間展望と Well-being との関連．日本老年社会科学会第 60 回大会，東京，2018.6.9-10.
- 6) 南潮，藤原佳典，高橋知也，谷口優，天野秀紀，西真理子，清野諭，横山友里，新開省二，北村明彦，高齢者における経済的な理由の就業と生きがい—草津町研究の結果から—．日本老年社会科学会第 60 回大会，東京，2018.6.9-10.
- 7) 高橋知也、藤原佳典、南潮、谷口 優、天野秀紀、西 真理子、清野 諭、横山友里、新開省二、北村明彦．高齢者における就労理由の差異と心身社会的特徴との関連の検討—草津町研究の結果から—．日本老年社会科学会第 60 回大会，東京，2018.6.9-10.
- 8) 谷口優、北村明彦、清野諭、横山友里、石崎達郎、光武誠吾、西真理子、天野秀紀、藤原佳典、新開省二．歩行機能の加齢変化パターンと医療費との関連．第 60 回日本老年医学学会学術集会（国立京都国際会館：京都市）口演．H.30.6.14-16.

- 9) 海渡翔、谷口優、北村明彦、清野諭、天野秀紀、板橋美津世、武井卓、横川博英、藤原佳典、新開省二．地域在住高齢者におけるC r の加齢変化パターンに関する縦断研究－草津町研究－．第 60 回日本老年医学会学術集会（国立京都国際会館：京都市）口演．
H.30.6.14-16.
- 10) 谷口優、北村明彦、石崎達郎、清野諭、横山友里、藤原佳典、鈴木宏幸、光武誠吾、野藤悠、天野秀紀、西真理子、干川なつみ、濱口奈緒美、岡部たづる、新開省二．認知機能の変化パターンと医療費及び介護費との関連－草津町研究－．第 77 回 日本公衆衛生学会総会（ビッグパレットふくしま：郡山市）．口演．H.30.10.24-26.
- 11) 阿部巧、北村明彦、谷口優、天野秀紀、清野諭、横山友里、西真理子、成田美紀、池内朋子、海渡翔、干川なつみ、濱口奈緒美、岡部たづる、藤原佳典、新開省二．身体活動量と全死亡との関連性に及ぼす歩行速度の媒介効果．第 77 回 日本公衆衛生学会総会（ビッグパレットふくしま：郡山市）．示説．H.30.10.24-26.
- 12) 成田美紀、谷口優、北村明彦、池内朋子、天野秀紀、清野諭、横山友里、西真理子、海渡翔、田中泉澄、干川なつみ、濱口奈緒美、岡部たづる、藤原佳典、新開省二．地域在住高齢者における食品摂取多様性の加齢変化パターンと要介護発生との関連．第 77 回 日本公衆衛生学会総会（ビッグパレットふくしま：郡山市）．口演．H.30.10.24-26.
- 13) 海渡翔、谷口優、北村明彦、清野諭、横山友里、阿部巧、池内朋子、西真理子、天野秀紀、板橋美津世、武井卓、横川博英、藤原佳典、新開省二．地域在宅高齢者における腎機能の加齢変化パターンが総死亡に及ぼす影響－草津町研究－．第 77 回 日本公衆衛生学会総会（ビッグパレットふくしま：郡山市）．口演．H.30.10.24-26.

- 14) Amano H, Kitamura A, Yokoyama Y, Narita M, Nishi M, Yoshida H, Fujiwara Y, Shinkai S. Risk factors for types of dementia classified on multivariate trajectories of cognitive functions before incidence. The Gerontological Society of America's 2018 Annual Scientific Meeting, Boston, USA. Poster. 2018.11.14-18.
- 15) Kaito S, Taniguchi Y, Kitamura A, Seino S, Amano H, Itabashi M, Takei T, Yokokawa H, Fujiwara Y, Shinkai S. Trajectories of Kidney Function and Associated Factors Among Community-Dwelling Older Japanese: the Kusatsu study. The Gerontological Society of America's 2018 Annual Scientific Meeting, Boston, USA. Poster. 2018.11.14-18.