

E. 結 論

地域在住の高齢者に対してABI測定および脈波検査を用いた動脈硬化健診をおこなった。上記検査は、簡便かつ短時間で大規模な健診にも導入可能なものであると考えられた。健診所見では「左右いずれかのABIが0.9未満」と「三角波がみられる」の動脈硬化性疾患に対する陽性反応適中度がいずれも90%を超え、所見としてもほぼ独立しており動脈硬化のスクリーニングにこの2項目をあわせて用いることの有用性が示唆された。また、無症状者においても下肢ASOと診断された者がみられ、症状の無い者にABI測定および脈波検査をおこなう有用性が示唆された。しかしながらABI異常または脈波異常がある者にしか精査をおこなうことができなかつたため、健診の有用性についてはさらなる検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

- 1) 岡山 明：国民の代表集団における14年間の追跡調査による生活習慣・健康診断結果が高齢者のADL生命予後に及ぼす影響に関する研究. 平成10年度厚生省老人保健事業推進費等補助金(老人保健健康増進等事業分)要介護状態となることと関連する指標の検討と測定に関する研究報告書1999;3-7.
- 2) 増田善昭：動脈波の臨床. メジカルビュー社、東京、2002.
- 3) Fowkes FGR, et al. Validity of duplex scanning in the detection of peripheral

arterial disease in the general population. Eur J Vasc Surg 1992;6:31-5.

高齢者におけるビタミンサプリメント、健康食品、医師処方ビタミン摂取者の特性と
ビタミンサプリメント、医師処方ビタミン摂取が栄養素摂取量評価に与える影響

分担研究者 辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・教授

研究要旨

近年、健康志向に伴い、ビタミンサプリメントの使用は増加傾向にある。ビタミンサプリメント摂取者の特性および生活習慣が報告されているが、わが国の高齢者におけるデータはない。本研究では、70歳以上の在宅高齢者を対象とし、ビタミンサプリメントや健康食品、医師処方ビタミンについて摂取者と非摂取者の特性および生活習慣を検証した。さらにビタミンサプリメント、医師処方ビタミン摂取が栄養素摂取量評価（食物摂取頻度調査票 FFQ）に与える影響を検討した。その結果、ビタミンサプリメント、医師処方ビタミン摂取者は、生活習慣と健康行動に関心を持ち、配慮していることが明らかになり、また健康食品摂取者は女性に多く、健康食品の疾病治療効果を期待して摂取する傾向が示された。医師処方ビタミン服用者は主観的健康感や身体機能が低く、痛みがある人が多かった。ビタミンサプリメント、医師処方ビタミン摂取が栄養素摂取量評価に与える影響については、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンEを検討した結果、ビタミンEで誤分類の程度が最も大きく、FFQ+ビタミンサプリメント・処方ビタミンEでビタミンE高摂取と分類された者（395人）のうち、FFQのみでは102人（25.8%）が中～低位摂取と評価されていた。

研究協力者

尾形 美樹子 東北大学大学院公衆衛生学分野
栗山 進一 東北大学大学院公衆衛生学分野

タミン服用者を対象にその特性を明らかにすることである。またビタミンサプリメント摂取、処方ビタミン服用が食物摂取頻度調査票 Food Frequency Questionnaire (FFQ)による栄養素摂取量評価にどのような影響を与えるかビタミンC、ビタミンD、ビタミンEで検討を行った。

A. 研究目的

近年、高齢化社会の到来に伴い、生活習慣病の増加や将来の健康に対する不安が生じ、健康の維持・増進、疾病の改善や予防を期待してビタミンサプリメント、健康食品を摂取する者が増加している。

我が国において、ビタミンサプリメント使用者の特性について中年者を対象にした調査は報告されているが、高齢者を対象にした報告はされていないのが現状である。

本研究の目的は高齢者におけるビタミンサプリメント摂取者、健康食品摂取者、医師処方ビ

B. 研究方法

1) 対象

宮城県仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区に居住する70歳から96歳の高齢者2,730名に対し、「寝たきり予防健診（Comprehensive Geriatric Assessment: CGA）」の実施案内を配布した。2002年7月から8月に健診を実施し、1,198名（43.9%）が健診に参加した。その参加者のうち調査研究に関する同意を得た1,178名を研究対象者とし横断調査を行った。

2) 調査方法

健診受診者には服用している処方薬、市販薬、摂取している栄養補助食品を会場に持参してもらった。薬剤師1名が、これら全てを点検・確認し、コンピュータにより薬品名等を記録した。この記録をもとに以下のように分類した。

a. ビタミンサプリメント

医師処方以外のビタミン類(市販薬およびビタミンを主成分とした栄養補助食品のビタミンA、B、C、D、E、プロビタミンA、マルチビタミン)をビタミンサプリメントとした。

b. 健康食品

ビタミンサプリメント以外の栄養補助食品を健康食品とした。

c. 処方ビタミン

医師の診断により投与されたビタミン(ビタミンA、B、C、D、E、K、プロビタミンA、マルチビタミン)を処方ビタミンとした。

健診受診者には1対1の面接による聞き取り調査を行なった。それにより質問内容から、飲酒、喫煙状態、教育歴、配偶者の有無、主観的健康感の程度、痛みの程度、身体機能評価尺度・MOSスコア、散歩の有無、食物摂取頻度の情報を得ることができた。これらの項目とビタミンサプリメント、健康食品、処方ビタミンの摂取者と非摂取者との関連を検討した。ビタミンC、D、EについてはFFQで評価した各ビタミン摂取量とビタミンサプリメント、処方ビタミン摂取量を加え実際のビタミンC、D、Eの摂取量がどのように変化するかを比較検討した。

3) 解析方法

研究同意者を男女別に摂取者と非摂取者に分け、ビタミンサプリメント、健康食品、処方ビタミンの摂取状況について、検討項目として選択した項目で比較を行なった。解析に用いた項目は、年齢(連続変数)、Body Mass Index (BMI) (kg/m^2)、喫煙状態(生涯非喫煙者、現在喫煙者・過去喫煙者)、飲酒状態(生涯非飲酒者、現在飲酒者・過去飲酒者)、最終学校卒業時年齢(16歳以下、17歳以上)、配偶者(有り、無し)、

主観的健康感の程度(非常に健康である、まあ健康な方である、どちらともいえない、あまり健康ではない、健康ではない)、痛みの程度(まったく痛くなかった、ごく弱い痛みは感じた、弱い痛みを感じた、中くらいの強さの痛みを感じた、強い痛みを感じた)、身体機能評価尺度・MOSスコア(0-4、5-6)、散歩(する、しない)、肉(豚肉・牛肉)、緑色野菜の摂取頻度(1回/週以下、2-3回/週以上)である。

これらの項目はビタミンサプリメント摂取行動と関連する要因として先行研究において言及されているものである。

解析は統計解析ソフトSAS、Version8.2(SAS Inc、CaryNC)を用いた。摂取者と非摂取者の解析においては χ^2 検定を行い、 $P<0.05$ を有意水準とした。

C. 研究結果

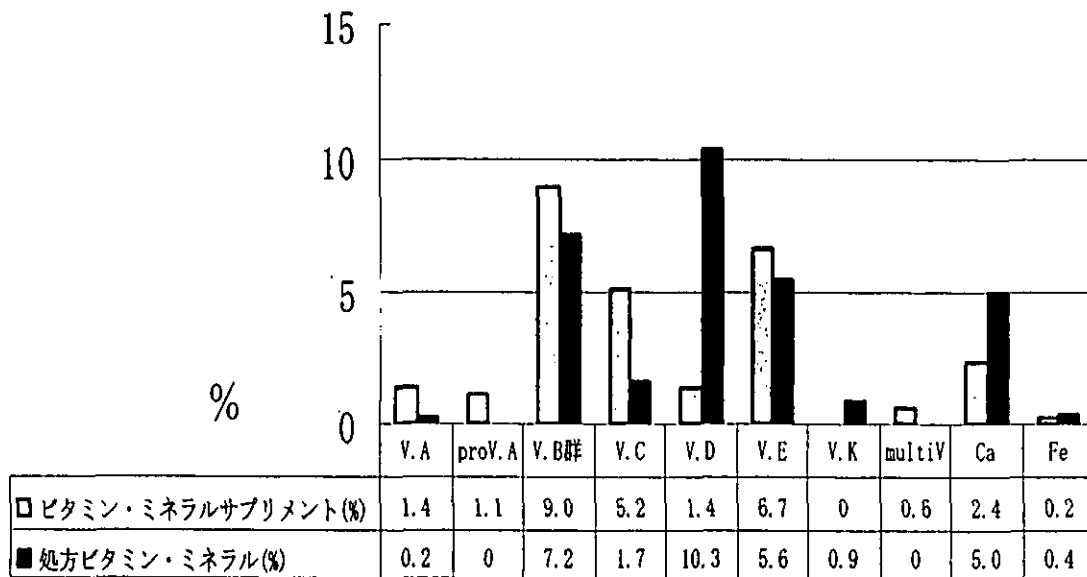
1) ビタミンサプリメント、健康食品、処方ビタミンの摂取状況

ビタミンサプリメント摂取者は1,168人中135人で、うち男性47人(9.7%)、女性は88人(12.9%)であった。ビタミンサプリメントで最も摂取者が多かったビタミン(以下V)はV.B群でビタミンサプリメント摂取者の9.0%であり、V.Eが6.7%、次いでV.C、V.A、V.Dの順であった(図1)。

健康食品の摂取者は1,168人中161人で、摂取者は13.8%であり、健康食品の摂取種類は70種類余にのぼり、摂取頻度が高かった食品はグルコサミン(コンドロイチン含有)、アガリクス、藻類(クロレラ、スルピリナ)、ブルーベリーなどであり、その他にEPA・DHA、香酢などであった(図2)。

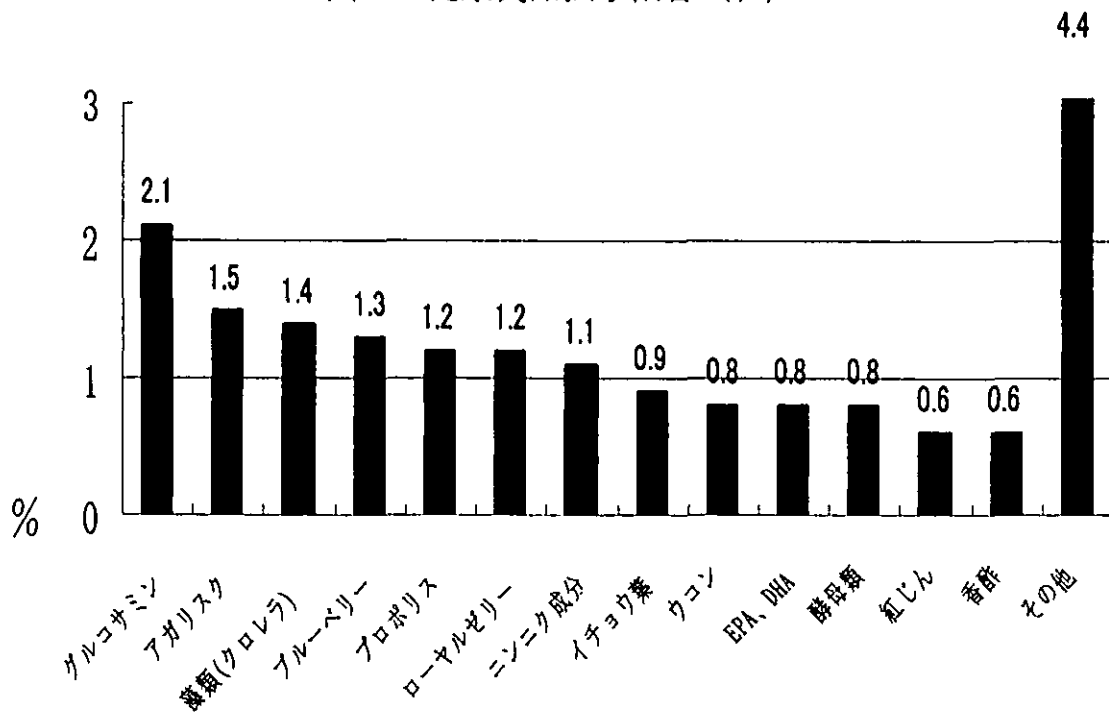
処方ビタミン服用者は1,168人中243人で、服用者は全体の20.8%であった。ビタミンサプリメント摂取者と比較してビタミンD、ビタミンK、ミネラルのCa(カルシウム)服用者が多かった。ProVA(プロビタミンA)、multiV(マルチビタミン)の服用者はいなかった(図1)。

図1 ビタミン・ミネラルサプリメントと
処方ビタミン・ミネラルの摂取割合(%)



ビタミン・ミネラル

図2 健康食品摂取割合(%)



健康食品名

2) 解析対象者の基本特性

解析対象者 1,178 人 (男性 489 人、女性 689 人) の平均年齢 (標準偏差) は男性 76.4 歳 (4.7)、女性 76.9 歳 (4.9) であった。

① ビタミンサプリメント摂取者の特性

ビタミンサプリメント摂取者の基本特性を男性でみると (表 1)、摂取者と非摂取者の平均年齢、平均 BMI は変わりなく、生涯非飲酒者 (P=0.030)、主観的健康感が良好 (P=0.009) で、散歩しない (P=0.006)、緑色野菜を週 2-3 回以

上摂取する (P=0.027) 男性にビタミンサプリメント摂取者が多かった。

女性 (表 1) では平均年齢が摂取者 (75.2 歳)の方が非摂取者 (77.2 歳) と比べ 2 歳低く (P<.0001)、平均 BMI は摂取者と非摂取者で差はなく、生涯非喫煙者 (P=0.035)、配偶者がいて (P=0.019)、身体機能が高い女性に摂取者が多かった (P=0.009) (表 1)。

表 1 ビタミンサプリメント摂取者・非摂取者の基本特性及び生活習慣との関連

	男性 (n=487)			女性 (n=681)		
	摂取者 (n=47)	非摂取者 (n=440)	P値	摂取者 (n=88)	非摂取者 (n=593)	P値
平均年齢 (標準偏差)	76.0 (4.7)	76.4 (4.6)	0.589	75.2 (4.0)	77.2 (4.9)	<.0001
Body Mass Index (kg/m ²)	23.4 (2.4)	23.5 (3.0)	0.955	24.0 (3.9)	24.2 (3.7)	0.649
喫煙 (%)						
生涯非喫煙	27.7	17.5		93.1	84.6	
現在・過去喫煙者	72.3	82.5	0.090	6.9	15.4	0.035
飲酒 (%)						
生涯非飲酒者	31.9	18.6		67.1	61.2	
現在・過去飲酒者	68.1	81.4	0.030	33.0	38.8	0.293
最終学校卒業時年齢 (%)						
16歳以下	19.2	22.7		23.9	29.7	
17歳以上	80.9	77.3	0.578	76.1	70.3	0.257
配偶者 (%)						
有り	89.4	87.6		52.3	39.1	
無し	10.6	12.4	0.732	47.7	61.0	0.019
主観的健康感 (%)						
不良	12.8	31.0		39.5	41.2	
良好	87.2	69.0	0.009	60.5	58.8	0.772
痛み (%)						
不良	66.7	69.3		84.9	82.5	
良好	33.3	30.7	0.712	15.1	17.5	0.582
MOSスコア (%)						
0-4点	19.2	21.7		35.2	50.1	
5-6点	80.9	78.3	0.681	64.8	49.9	0.009
散歩 (%)						
しない	51.1	31.0		51.3	44.2	
する (1回/週以上)	48.9	69.0	0.006	48.7	55.8	0.243
肉 (豚・牛) 摂取頻度 (%)						
1回/週以下	55.3	61.0		56.8	58.8	
2-3回/週以上	44.7	39.0	0.452	43.2	41.2	0.729
緑色野菜摂取頻度 (%)						
1回/週以下	8.5	22.4		13.6	17.9	
2-3回/週以上	91.5	77.6	0.027	86.4	82.1	0.325

②健康食品摂取者の特性

健康食品摂取者を男女間で比較すると女性(15.9%)の方が男性(10.9%)より摂取者が多かった(P=0.015)。男性では平均年齢、平均BMIで摂取者と非摂取者で大きな差はなかったが、女性では摂取者の平均年齢は非摂取者に比べ低く(P=0.022)、平均BMIが高かった(P=0.032)(表2)。

グルコサミン摂取は男性摂取者と比べ女性摂取者に有意に多かった(P=0.003)。女性では関節炎を発症したことがある人(自己申告)は関節炎を発症しなかった人に比べグルコサミン摂取者が多かった(P=0.0002)。また、高コレステロール血症であると回答している人は回答していない人と比較して健康食品の摂取者が多かった(P=0.049)。

表2 健康食品摂取者・非摂取者の基本特性及び生活習慣との関連

	男性(n=487)			女性(n=681)		
	摂取者(n=53)	非摂取者(n=434)	P値	摂取者(n=108)	非摂取者(n=573)	P値
平均年齢(標準偏差)	76.5(4.8)	76.4(4.6)	0.846	75.9(4.2)	77.1(4.9)	0.022
Body Mass Index(kg/m ²)	22.9(2.7)	23.5(3.0)	0.163	24.9(3.7)	24.1(3.7)	0.032
喫煙(%)						
生涯非喫煙	20.8	18.2		86.5	85.6	
現在・過去喫煙者	79.3	81.8	0.657	13.5	14.4	0.804
飲酒(%)						
生涯非飲酒者	26.4	19.1		63.9	61.6	
現在・過去飲酒者	73.6	80.1	0.210	36.1	38.4	0.654
最終学校卒業時年齢(%)						
16歳以下	13.2	23.5		21.3	30.4	
17歳以上	86.8	76.5	0.090	78.7	69.6	0.055
配偶者(%)						
有り	88.7	87.7		50.0	39.0	
無し	11.3	12.3	0.838	50.0	61.0	0.033
主観的健康感(%)						
不良	32.1	28.8		45.3	40.1	
良好	67.9	71.2	0.625	54.7	59.9	0.324
痛み(%)						
不良	69.2	69.1		86.5	82.1	
良好	30.8	31.0	0.981	13.5	17.9	0.269
MOSスコア(%)						
0-4点	24.5	21.1		44.4	48.9	
5-6点	75.5	78.9	0.568	55.6	51.4	0.400
散歩(%)						
しない	44.7	31.8		45.3	45.1	
する(1回/週以上)	55.3	68.2	0.077	54.7	54.9	0.981
肉(豚・牛)摂取頻度(%)						
1回/週以下	56.6	61.0		57.4	58.7	
2-3回/週以上	43.4	39.1	0.547	42.6	41.3	0.798
緑色野菜摂取頻度(%)						
1回/週以下	22.6	20.8		13.1	18.2	
2-3回/週以上	77.4	79.2	0.757	86.9	81.9	0.205

③医師処方ビタミン服用者の特性

医師処方ビタミンを服用している男性は非服用者と比べると平均年齢、平均 BMI で差はなかったが、主観的健康感が不良 ($P<.0001$) で、痛みがあり ($P=0.024$)、身体機能が低かった ($P<.0001$)。

女性の処方ビタミン服用者は非服用者に比べ平均年齢に差はなく、平均 BMI が僅かに低い傾向にあり ($P=0.068$)、主観的健康感が不良 ($P=0.002$) で、痛みがある人 ($P=0.001$) が多かった (表 3)。

表 3 処方ビタミン服用者・非服用者の基本特性及び生活習慣との関連

	男性 (n=487)			女性 (n=681)		
	服用者 (n=58)	非服用者 (n=429)	P値	服用者 (n=185)	非服用者 (n=491)	P値
平均年齢 (標準偏差)	76.9(4.9)	76.3(4.6)	0.380	77.0(4.5)	76.9(4.9)	0.648
Body Mass Index (kg/m ²)	23.2(3.4)	23.5(2.9)	0.431	23.8(3.5)	24.4(3.7)	0.068
喫煙 (%)						
生涯非喫煙	10.3	19.6		84.8	86.1	
現在・過去喫煙者	89.7	80.4	0.088	15.2	13.9	0.672
飲酒 (%)						
生涯非飲酒者	12.1	21.0		60.5	62.4	
現在・過去飲酒者	87.9	79.0	0.111	39.5	37.6	0.661
最終学校卒業時年齢 (%)						
16歳以下	25.0	22.0		28.2	29.2	
17歳以上	75.0	78.0	0.614	71.8	70.1	0.793
配偶者 (%)						
有り	91.2	87.4		35.2	42.7	
無し	8.8	12.7	0.401	64.8	57.3	0.075
主観的健康感 (%)						
不良	51.7	26.1		50.6	37.3	
良好	48.3	73.9	<.0001	49.4	62.7	0.002
痛み (%)						
不良	82.1	67.3		91.2	79.8	
良好	17.9	32.7	0.024	8.9	20.2	0.001
MOSスコア (%)						
0-4点	41.4	18.9		54.4	45.8	
5-6点	58.6	81.2	<.0001	45.7	54.2	0.047
散歩 (%)						
しない	32.7	33.3		46.8	44.7	
する (1回/週以上)	67.3	66.8	0.936	53.3	55.4	0.643
肉(豚・牛)摂取頻度 (%)						
1回/週以下	52.6	61.5		57.7	58.7	
2-3回/週以上	47.4	38.5	0.200	42.3	41.3	0.813
緑色野菜摂取頻度 (%)						
1回/週以下	19.6	21.2		15.5	18.0	
2-3回/週以上	80.4	78.8	0.789	84.5	82.0	0.443

④ 食物摂取頻度調査票 Food Frequency Questionnaire (FFQ)によって評価されたビタミン摂取量とビタミンサプリメント、処方ビタミン摂取量を加えたビタミン摂取量

FFQ によって評価されたビタミン摂取量がビタミンサプリメント、処方ビタミン摂取によってどのように変化するかをビタミン C、ビタミン D、ビタミン E について検討を加えた (表 4)。ビタミンサプリメント、処方ビタミンの摂取量は食物から摂取するよりも 1 度に多量の摂取量となる。高齢者が摂取したビタミンサプリメントの表示から 1 日あたりの摂取量をみるとビタミン C (アスコルビン酸として) では 100~1,000mg、ビタミン D (コレカルシフェロールとして) は 10 μ g、ビタミン E (ニコチン酸トコフェロールとして) は 100~300mg となる。処方ビタミンでは各ビタミンとも投与量は適宜増減で、ビタミン C の 1 日投与量が 200~1,800mg、ビタミン D は (アルファカルシドールとして) 0.5~4.0 μ g、ビタミン E は (ニコチン酸トコフェロールとして) 300~600mg であった。以上から、ビタミンサプリメント、処方ビタミン摂取者は最も高い分割に分類した。その結果、FFQ 評価 V.C+(V.C サプリメント+処方 V.C) でビタミン C 高摂取と分類された者 (352 人) のうち、FFQ のみでは 59 人 (16.8%) が中~低位摂取と評価され、同じくビタミン D では 386 人のうち、93 人 (24.1%) が中~低位と評価されており、更にビタミン E では 395 人のうち、102 人 (25.8%) が中~低位摂取と評価されていた。

D. 考 察

ビタミンサプリメント摂取者は男性では生涯非飲酒者であり、主観的健康感が良好で、緑色野菜の摂取者が多かった。女性摂取者では平均年齢が 2 歳低く、生涯非喫煙者が多く、身体機能が高く、配偶者がいる人が多かった。ビタミンサプリメント摂取者は精神的にも、身体的にも、日常健康に配慮(散歩を除く)している人が多いことが示唆された。このことは中年者を対象とした先行研究でも日ごろ健康に関心を

表 4 FFQ によって評価されたビタミン摂取量とビタミンサプリメント、処方ビタミン摂取量を加えたビタミン摂取量

		FFQ評価V.C + (V.Cサプリメント + 処方V.C)		
		高摂取量 Q4	中-低摂取量 (Q1-Q3)	合計
FFQのみ	高摂取量 Q4	293	0	293
	中-低摂取量 (Q1-Q3)	59	816	875
		352	816	1168

		FFQ評価V.D + (V.Dサプリメント + 処方V.D)		
		高摂取量 Q4	中-低摂取量 (Q1-Q3)	合計
FFQのみ	高摂取量 Q4	293	0	293
	中-低摂取量 (Q1-Q3)	93	782	875
		386	782	1168

		FFQ評価V.E + (V.Eサプリメント + 処方V.E)		
		高摂取量 Q4	中-低摂取量 (Q1-Q3)	合計
FFQのみ	高摂取量 Q4	293	0	293
	中-低摂取量 (Q1-Q3)	102	773	875
		395	773	1168

V.C, V.D, V.Eの欠損値は10

示し、配慮している人にビタミンサプリメント摂取者が多いことと一致する。

健康食品では女性の摂取者で平均年齢が低く、平均 BMI が僅かに高かった。更に女性の健康食品摂取者が男性と比較して多かったことや、関節炎を持つ人にグルコサミンを摂取する女性が多かったこと、高コレステロール血症であると申告している人に健康食品摂取者が多かったことから、女性では健康食品は疾病治療

に有効であると信じて摂取している高齢者が多いことが示唆される。

処方ビタミンは何らかの疾患があつて服用をしているため、健康状態と深く関わっていることは当然であるといえる。また女性に処方ビタミンのうちV.D、V.K、カルシウムの服用者が多かったことは骨粗しょう症との関連があるためではないかと考えられる。

FFQ とビタミンサプリメント、処方ビタミン摂取量との関連についてはV.C、V.D、V.Eのビタミンサプリメントや処方ビタミンがビタミン摂取量評価に大きく関わっていることが明らかとなった。このことからビタミン摂取量进行评估する際には、ビタミンサプリメントや処方ビタミンの摂取を考慮しなければ、ビタミン高摂取者の約1/4が中～低摂取に誤分類され、栄養と健康との関連に関する研究結果に多大な影響を与えることが示唆された。

今回「寝たきり予防健診」を受診した高齢者の受診率は男性43.6%、女性44.1%の計43.9%であった。これはこの鶴ヶ谷地区において健診することができる、健康に対し関心があり、意欲を持っている集団と考えられ、そのため高齢者を代表しうる集団とはいえないだろう。したがってビタミンサプリメント等の摂取状況については、本研究結果は参考値とすべきであろう。

E. 結論

高齢者において、ビタミンサプリメント摂取者は健康行動に日常配慮していることが示され、健康食品については疾病への効果を期待している摂取者が多いことが示唆された。ビタミン摂取量进行评估する場合、ビタミンサプリメント、処方ビタミンの摂取状態を考慮しなければ高摂取者の約1/4が誤分類される。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

- 1) 健康・栄養情報研究会. 国民栄養の現状. 平成13年厚生労働省国民栄養調査結果. 第一出版.
- 2) Fukuhara S, Ware JE Jr et al. Psychometric and clinical tests of Validity of the Japanese SF-36 health Survey. J Clin Epidemiol. 1998; 51: 1045-1053.
- 3) Subar AF, Block G. Use of vitamin and mineral supplements: demographics and amounts of nutrients consumed. The 1987 Health Interview Survey. Am J Epidemiol. 1990; 132: 1091-1101.
- 4) Dorant E, van den Brandt PA et al. The use of vitamins, minerals and other dietary supplements in The Netherlands. Int J Vitam Nutr Res. 1993; 63: 4-10.
- 5) Slesinski MJ, Subar AF et al. Trends in use of vitamin and mineral supplements in the United State: the 1987 and 1992 National Health Interview Surveys. J Am Diet Associ. 1995; 95: 921-93.
- 6) Houston Dk, Jonson MA et al. Health and dietary characteristics of supplement users in an elderly population. Int J Vitam Nutr Res. 1997; 67: 183-91.
- 7) Lyle BJ, Mares-Perlman JA et al. Supplement users differ from nonusers in demographic, lifestyle, dietary and health Characteristics. J Nutr. 1998; 128: 2355-62.
- 8) Kirk SF, Cade JE et al. Diet and lifestyle Characteristics associated with dietary supplements use in women. Public Health Nutr. 1999; 2: 69-73.
- 9) Marques-Vidal P, Arveiler D et al. Characteristics of male vitamin supplement users aged 50-59 years in

- France and Northern Ireland: the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. *Int J Vitam Nutr Res.* 2000; 70: 102-9.
- 10) Balluz LS, Kieszak SM et al. Vitamin and mineral supplement use in the United States. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Fam Med.* 2000; 9: 258-62.
- 11) Frank E, Bendich A et al. Use of vitamin-mineral supplements by female physicians in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 969-75.
- 12) Satia-Abouta J, Kristal AR et al. Dietary supplement use and medical conditions: the VITAL study. *Am J Prev Med.* 2003; 24: 43-51.
- 13) Foote JA, Murphy Sp et al. Factors associated with dietary supplement use among healthy adults of five ethnicities: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2003; 157: 888-97.
- 14) Ishihara J, Sobue T et al. Demographics, lifestyles, health characteristics, and dietary intake among dietary supplement users in Japan. *Int J Epidemiol.* 2003; 32: 546-53.
- 15) Gunther S, Patterson RE et al. Demographic and health-related correlates of herbal and specialty supplement use. *J Am Diet Assoc.* 2004; 104: 27-34.
- 16) White E, Patterson RE et al. VITamins And Lifestyle Cohort Study: study design and characteristics of supplement users. *Am J Epidemiol.* 2004; 159: 83-93.

健忘型軽度認知機能障害の診断における生物学的マーカーの検討

分担研究者 荒井啓行

東北大学大学院医学系研究科先進漢方治療医学（ツムラ）寄附講座・教授

研究要旨

高齢者の痴呆性疾患の増加とともに、その早期診断の精度が重要となってきた。最近の疫学調査にて、本邦でもアルツハイマー型痴呆(AD)の患者の増加が報告されている。このため、今後抗AD療法を早期から導入する必要性が求められる時代が到来するに際し、ADに進む前段階と考えられている高齢者の軽度認知機能障害(amnestic MCI)を的確に診断していく必要がある。

我々は、amnestic MCIと正常記憶高齢者を分ける客観的診断法である、髄液中tau蛋白(CSF-tau)、髄液中A β 1-42蛋白(CSF-A β 1-42)、SPECTにおける後部帯状回の小脳に対する血流比(CBFpc ratio)を用い、どのマーカーが最も信頼性があるかの検討を行った。

研究協力者

松井 敏史 東北大学大学院老年呼吸器病態学分野
丸山 将浩 東北大学大学院老年呼吸器病態学分野
高橋 秀徳 東北大学大学院老年呼吸器病態学分野
根本 都 東北大学大学院老年呼吸器病態学分野
富田 尚希 東北大学大学院老年呼吸器病態学分野
佐々木英忠 東北大学大学院老年呼吸器病態学分野

的確に診断し、早期の対応が必要になってくると考えられる。しかし、診断においては医師の主観や経験によって左右され、決して客観的とは言いきれない。このため客観的な診断を行うため、より精度の高い検査法が必要となってくる。

神経機能画像の分野ではMCI症例での糖代謝PET画像を評価し、後部帯状回での糖代謝が特異的に低下するとの報告がある。これはSPECT画像解析でも同様な結果が得られることがわかっている。

また、Bio-markerの分野においては鑑別マーカーとしてCSF-tau及びCSF-A β 1-42値の評価が知られている。CSF-tauは神経細胞死を反映し、変性した神経細胞より遊離しさらに細胞外腔、脳脊髄液中へと拡散するものと考えられる。当科ではAD患者と正常者のCSF-tauを比較しAD患者に有意に増加していることを確認した。MCIレベルの検討においては認知機能に変化を認めなかったnon-progressive typeと、ADに進行したprogressive typeとの、ベースラインでのCSF-tau値を比較した結果 non-progressive typeは正常域にあったのに対して、progressive

A. 研究背景

高齢化社会の到来とともに高齢痴呆患者の増加は医学的、社会的にも大きな問題となっている。日本における高齢痴呆患者の多くは、脳血管性痴呆もしくはアルツハイマー型痴呆(AD)であると言われ、ここ数十年の疫学調査で後者の増加が取り上げられている。

このため、ADに進む前段階と考えられている高齢者の軽度認知機能障害(amnestic MCI)を

typeは有意に上昇していることを確認した。これより、認知機能の障害が軽度であってもCSF-tau値の上昇はADへの進行を予測する有力な指標であることが示唆された。

一方、老人斑を構成する物質であるアミロイド(蛋白(Aβ)は40-43個のアミノ酸から構成されており、C末端側のアミノ酸数40個のAβ1-40と、42個のAβ1-42の存在が知られている。Aβ1-42は前者に比し凝集性が強く、またより強い神経毒性を有することがわかっている。タウと同様にAβもCSF中に見出されることがわかっており、以前の研究にて、AD患者では正常者に比しCSF-Aβ1-42値は有意に減少すると報告している。MCIレベルにおけるCSF-Aβ1-42値を用いた正常者との鑑別研究においては2グループが相反する結果として報告され、MCIは正常者に比しCSF-Aβ1-42値が有意に増加しているという報告と、ADに進行したMCI患者では正常者に比較してCSF-Aβ1-42値の減少するという報告がある。

そこで正常高齢者との鑑別においてこれら3つの補助的診断マーカーのうちどれが最も信頼性があるかreceiver operating characteristics(ROC)解析を行い評価した。

B. 研究方法

東北大学医学部附属病院老年呼吸器内科もの忘れ外来を受診した50名(鶴ヶ谷研究の参加者のうち二次健診として受診された症例を含む)の患者を対象とした。

amnesic MCIはPetersenらが提唱する以下のクライテリアに記憶検査による客観的評価を加えて診断した。

- (1) 記憶障害の訴えが本人または近縁者よりある。
- (2) 全般的な認知機能は正常。
- (3) 日常生活動作は保たれている。
- (4) 日本版改訂ウェクスラー記憶検査の遅延再生項目において正常記憶者の平均-1.5SD未満の記憶障害が認められる。
- (5) 痴呆のクライテリアは満たされない。

そして日本版改訂ウェクスラー記憶検査を施行した。logical memory II、visual reproduction II、verbal paired associates II、visual paired associates IIの総得点を年齢補正した遅延再生項目において正常者の平均-1.5SDで28名のamnesic MCI患者と22名の非認知機能障害者(No cognitive impairment:NCI)とに分類した。年齢、教育歴にamnesic MCI

	NCI	amnesic MCI	p-value
Number	22	28	
Age (yr)	68.5±8.5	71.1±5.5	N.S.
Gender (M/F)	8/14	10/18	N.S.
Education period (yr)	10.6±1.7	11.7±2.0	N.S.
MMSE (points)	28.0±2.0	26.1±1.5	0.003
WMS-R Logical memory II	12.5±5.9	2.0±1.6	<0.0001
Visual reproduction II	24.4±8.1	5.1±6.4	<0.0001
Delayed recall (age adjusted)	95.4±11.0	57.7±6.8	<0.0001

NCI: No cognitive impairment

表1 ベースラインにおける clinical characteristics

(71.1 ± 5.5歳、11.7 ± 2.0年間)とNCI(68.5 ± 8.5歳、10.6 ± 1.7年間)間に有意差を認めなかった。MMSE scoreはamnesic MCIで26.1 ± 1.5点、NCIでは28.0 ± 2.0点と有意差を(p=0.003)認めた(表1)。

脳脊髄液は患者あるいは家族より承諾を得て腰椎穿刺を行い採取した。CSF-Aβ1-42はsandwich ELISA法(INNOTEST, (-amyloid1-42, Innogenetics NV, Ghent, Belgium)を、CSF-tauも sandwich ELISA法(INNOTEST, hTAU-Ag; Innogenetics NV, Ghent, Belgium)を用いて測定した。また1.5TeslaのMRIを用いて頭部をスキャンした。IMP-SPECTは3検知器型ガンマカメラ(Multi SPECT 3, Siemens, USA)を用いて、111Mqの[123I]iodoamphetamineを静注15分後に撮影した。得られた各症例の画像データをSPM99software(26)を用いて各症例のMRI画像をテンプレートと対応するSPECTデータを標準脳図譜へ変換し、Unix workstation computerを用いて変換されたデータを環軸断にて小脳に、矢状断にて後部帯状回(Brodmann's areas 23 and 31)に関心領域(Region Of Interest:ROI)を設定し、小脳に対する後部帯状

回の血流比(CBFpc ratio)を測定した。amnesic MCIとNCIとの鑑別においてCSF-tau、CSF-Aβ1-42、CBFpc ratioのうちどのマーカーが最も信頼性があるかROC解析を行い評価した。

C. 結果

ROC解析の結果、CSF-tauではarea under curve(AUC)が0.93とCSF-Aβ1-42、CBFpc ratioのそれに対して有意に高く(p<0.05)、CSF-Aβ1-42、CBFpc ratioでは共に0.72となった(Fig.1)。CSF-tau値はamnesic MCI群で524.7 ± 238.6 pg/ml、NCI群では201.5 ± 89.6 pg/mlとamnesic MCI群で有意に(p<0.0001)高値であった。CBFpc ratioはamnesic MCI群で0.91 ± 0.12、NCI群では1.00 ± 0.08とamnesic MCI群で有意に(p=0.005)低値であった。CSF-Aβ1-42値に関しては両群ともに有意差を認めなかった(図1)。

D. 考察

本研究では3者の補助的診断マーカーの信頼性を検討した。現在のところamnesic MCI群、NCI群ともに十分に臨床経過を追えてはいない

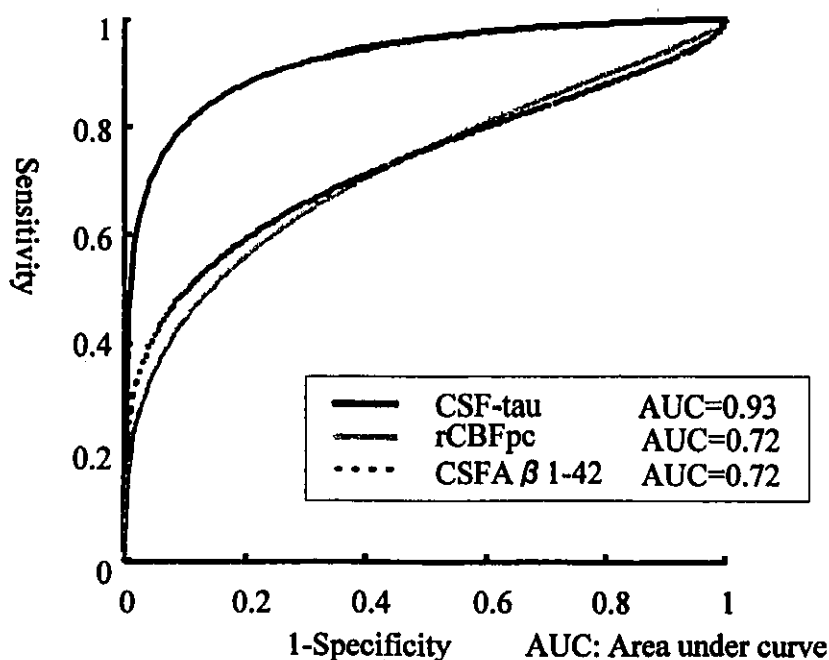


図1 NCIとamnesicMCIとの鑑別における各マーカーの測定結果とROC解析による信頼精度の比較

	NCI	amnesic MCI	p-value
CSF-tau(pg/ml)	201.5±89.6	524.7±238.6	<0.0001
CSF-A β 1-42 (pg/ml)	462.9±132.6	365.6±162.5	N.S.
CBFpc ratio	1.00±0.08	0.91±0.12	0.005

が、他施設の疫学的研究などの結果から察するに amnesic MCI 群の患者は数年以内に AD に進行するものと予想される。SPECT における MCI ステージでの機能低下が後部帯状回に現れる理由に関しては十分な見解が得られていない。病理学的分野において 1996 年 Hyman らは、MCI レベルの剖検脳において神経原線維変化や老人斑が認められ病理学的に AD の変化を満たし、海馬と密接に連絡している嗅内野の神経細胞数の低下が特徴的だったと報告している。いわゆる AD の病理学的変化は一般的に海馬周辺より始まり、大脳皮質に拡大していくものと考えられているが MCI レベルで後部帯状回に特徴的な病理学的変化をなす報告は無い。また、嗅内野をはじめとする海馬傍回は後部帯状回と密接な神経連絡をなしている。また SPECT 画像においては、ある領域に梗塞や脱髄などの障害が起こると投射線維を介して他の離れた部位の機能低下が起こり remote effect と呼ばれる現象が認められる。

以上のことから後部帯状回に機能低下が現れる理由として、

1. 海馬領域のような微細な構造物の微妙な変化を評価する為には SPECT 装置の空間解像力が十分でない。
2. 血流・代謝を反映する機能画像は神経細胞数よりもシナプス活動を反映する。
3. 病変部と神経連絡をもち、離れた正常域での機能低下(remote effect)によってなされた結果として考えられている。

最近英国の Burns らは、MCI を認める立場をとりつつ、正常加齢を逸脱して AD へと向かう病的過程を、正常→無症候段階→自覚的認知障害段階→他覚的認知障害段階→AD と分類している。また、2003 年当科では、物忘れの自覚はあっても MMSE やウェクスラー記憶検査で正常範囲の 2 症例を報告した。

2 名ともベースラインにおいて CSF-tau が高値であり、MRI や機能画像においても明らかな異常所見は認められなかった。彼らはおそらく Burns らが提唱する自覚的認知機能障害段階 (Subjective cognitive complaints) という MCI の前段階に該当するステージであったと思われる。約 1 年経過を観察したところ、うち 1 名は MCI の概念に相当するレベルに進行した。このことから CSF-tau は AD 病変を反映し、MCI の前段階からすでに上昇している可能性が考えられるのである。MCI において CSF-A β 1-42 の変化に先立って CSF-tau の増加を認める理由は現在のところ明らかでない。

E. 結論

MCI レベルにおいて CSF-tau 値の増加は AD への進行予測マーカーであると考えられ、また MCI と正常者との鑑別において CSF-tau 値、CSF-A β 1-42 値、CBFpc ratio のうち、CSF-tau 値がこの 3 者のなかで最も信頼性の高いマーカーであると思われた。

AD への進行を早期に予測するという観点としての現行の MCI の診断クライテリアでは、Stable MCI というヘテロな集団までも診断してしまう恐れがあり、CSF-tau のような supportive なマーカーを加えることによりさらに診断精度を高める必要性を感じる。

高齢化が進みアルツハイマー型痴呆患者が増加する中、今後抗 AD 療法を早期から導入する必要性が求められる時代が到来するに際し、MCI というこの先 AD に進行するの否か判断を迷う段階においては、CSF-tau 値の評価は強力かつ重要な AD への予測診断法であるものと考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Maruyama M, Arai H, Okamura N, Matsui M, Sasaki H. Biomarkers in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003;51:1671-1672.
2. Arai H, Matsui T, Maruyama M, Okamura N, Sasaki H. Classification of dementias. *Lancet* 361:1227-1228, 2003.
3. Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H, Suzuki M, Shiomitsu T, Akatsu H, Yamamoto T, Staufenbiel M, Yanai K, Arai H, Sasaki H, Kudo Y, Sawada T. Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J. Neuroscience*. In press, 2004.
4. Maruyama M, Matsui T, Tanji H, Nemoto M, Tomita N, Ootsuki M, Arai H, Sasaki H, Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in aging, stable and progressive mild cognitive impairment: Implications for two major pathways. *Arch. Neurol.* In press, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

介護予防に特化した高齢者疼痛制御と肺癌制御の一举両得プログラムの開発
----- 鶴ヶ谷研究による実証の試み -----

研究協力者 海老原 覚 東北大学大学院医学系研究科老年呼吸器病態学分野・助手

研究要旨

要介護となる主な原因の一つは、腰痛や膝関節痛などによる様々な痛みであり、日本には現在その痛みを制御せずに介護を行う人的、社会的資源はない。また一方、肺癌は日本人男性の癌死の1位であり、女性でも急増している。そこ我々はこの重要な2つの問題を一举に解決する可能性のある方法を見出した。基礎的研究や小規模疾病集団での研究は終了し、現在本「鶴ヶ谷研究」にて大規模前向き調査中である。

研究協力者
海老原孝枝 東北大学大学院老年呼吸器病態
学分野
神田 暁郎 東北大学大学院老年呼吸器病態
学分野
佐々木英忠 東北大学大学院老年呼吸器病態
学分野

A. 研究背景

要介護の状態は様々な要因にて発生するがその中で大きなウエイトを占めるものは腰痛や膝関節痛などによる様々な痛みである。炎症などによる痛みの対処法の基本は安静、つまり動かさないことであるが、それには多大なマンパワーのみならずマッスルパワーが必要である。このマッスルパワーは当然のことながら女性介護者より男性介護者の方が効率よく発揮できる

が、日本では男性介護者の数が圧倒的に少ない¹⁾。

例えば、看護師の数で調べてみると表1にみられるように圧倒的に男性は女性より少なく、現在日本には看護師に正看護師、准看護師という資格別に2種類の看護師が存在し男性の准看護師は圧倒的少数派で待遇、その他の面で虐げられた存在である。こういった人々は、精神病院で働いていることが多い。こういった極度なアンバランスは様々な弊害をもたらす。平成12年に公になった仙台市郊外の北稜クリニックにおける筋弛緩剤投与事件はこの大きなアンバランスが原因となっていることを我々は英国臨床医学総合誌「Lancet」で発表し¹⁾、この我々の主張は受け入れられた。ぜひとも、厚生労働省は国家的急務としてこのアンバランスの是正に努めていただきたく、行政の重要な仕事と思われる。

我々、医療従事者として高齢者の疼痛問題への対処は薬物療法が最も簡便であり、その中心は非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAID）である。現在、日本では20種類以上の経口NSAIDが使用されている。現在の本邦における経口NSAIDの市場は表2のようになっている。

この表からわかるように本邦ではロキソニンが圧倒的なシェアを占めている。近年、COX-2選択性の強い新薬が開発され作用機序上、副作用発現が少なさそうとのことで売上が台頭して

表1 日本の看護師（1997年の状況）

	女性	男性
准看護師	551033人 (56.6%)	14885人 (1.5%)
正看護師	389042人 (40.0%)	18589人 (1.9%)

() 内は看護士全体に対する割合。
海老原らLancet 2001; 357: 1351 より改変。

表2 2003年上半期経口NSAID市場

一般名	売上 (百万円)	商品名	COX-2選択性 (対COX-1 IC比)
2003年上半期全売上	40,948		
Loxoprofen sodium	15,502	ロキソニン	1.9倍
Meloxicam	4,409	モービック	6.1倍
Etodolac	3,958	ハイペン、オステラック	6倍
Diclofenac sodium	3,638	ボルタレン、ナボール	2.9倍
Zaltoprofen	3,593	ソレトン、ペオン	4倍
Lomoxicam	2,310	ロルカム	データなし
Indometacin farnesil	914	インフリー	0.16倍
Mefenamic acid	741	ポンタール	データなし
Ampiroxicam	732	フルカム	1.9倍
Mofezolac	597	ジソペイン	データなし

きている。しかしながら、こうした新薬は薬価が高いことを考えるとロキソニンの経口NSAIDの中で処方されている錠数は莫大な比率であることが解る。なぜこのように圧倒的なシェアを占めつづけているのだろうか。もちろん、ロキソニンが使いやすい（副作用が少なく、効果がよい）よい薬であることは想像に難くないのだが、我々は発想の転換により、ロキソニンの常用者が健康で長生きし続け、さらにロキソニンを常用し続けることにより、ロキソニンの消費が蓄積されていると考えた。

1988年オーストラリアの疫学者クーネが、アスピリンを服用している人の大腸癌罹患率が服用していない人より約40%少ないことを発見し報告した。その後、米国がん協会による大規模な調査など数多くの研究が行われ、いくつかのNSAIDが癌の予防効果があることが確認された。しかしながら、ロキソニンは日本開発の薬であり、アジア周辺各国でしか販売されておらず、ロキソニンに関してのそのような研究はほとんどなされてこなかった。そこで、今回の研究ではロキソニンを常用している人はロキソニンを常用している人より本当に①長生きするのか？②要介護老人になりずらいのか？③癌になりずらいのか？を研究することを目的とする。

以上が究極の研究目的であるが、その基となる研究として、①ロキソニンは実験腫瘍を抑制

するのか？②ロキソニンは肺癌患者の予後を延長するのかについて平成15年度は研究し成果を挙げた。

1. ロキソニンは実験腫瘍を抑制するのか？

B. 研究方法

我々はマウスの皮下にLewis Lung Carcinoma cellを移植し、ロキソニンを投与した群と投与しない群にわけその腫瘍の増大を測定した。また、腫瘍の血管新生の様子を、第Ⅷ因子の免疫染色により定量化した。さらに強力な血管新生因子であるVascular Endothelial Growth Factor (VEGF)をELISA法により定量化した。

C. 研究結果

海老原ら *Acta Oncol* 2003; 42: 62-70 より抜粋

図1

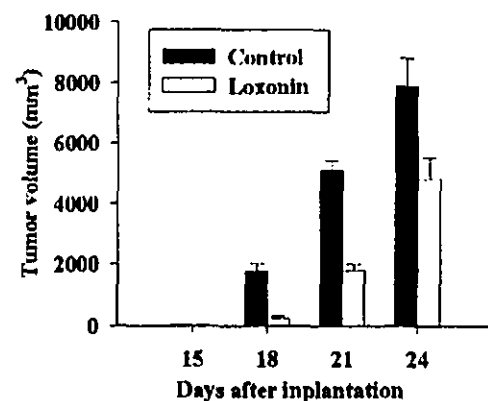


図1よりわかるとおり、ロキソニンは実験的腫瘍の増大を抑制した。我々はこの機序を解明すべく、我々は腫瘍内の血管新生について調べた。

すると図2に示されるように、腫瘍内の血管密度はロキソニン投与群にて有意に減少していた。以上のことより、ロキソニンは血管新生を抑えることにより、腫瘍の増大を抑制していることが判明した。

図2

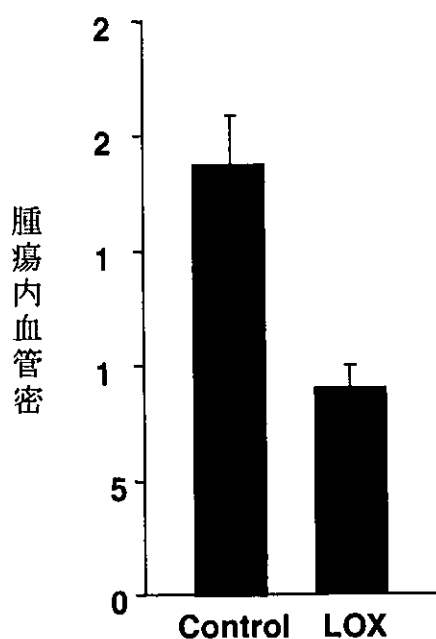
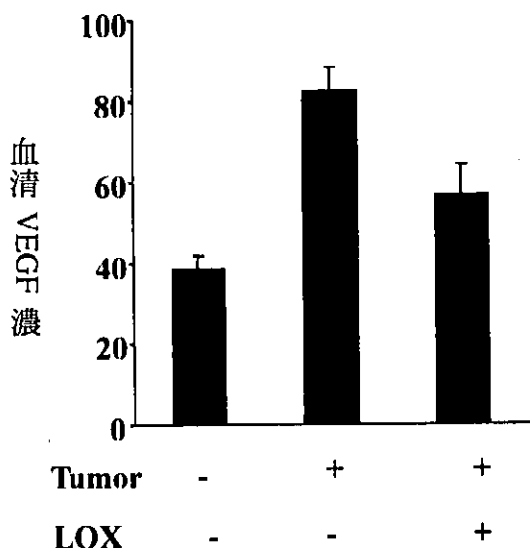


図3



現在知られている血管新生因子の中で最も強力なものの一つが、VEGFであるので、我々はロキソニンが血清中のVEGF濃度に影響を与えているのではないかとの仮説の基に、マウスの血清中VEGF濃度を定量したところ、図3にみられるようにみごとにロキソニンは血清中VEGF濃度を下げている。

以上の結果ロキソニンは実験腫瘍を抑制するという、臨床応用における基礎的根拠が固まった。

2. ロキソニンは肺癌患者の予後を改善するか?

B. 研究方法

1998年1月より2002年1月までに東北大学老年・呼吸器内科を受診した240名の65歳以上のステージIIIb以上の進行非小細胞肺癌患者を医療記録より調査した。ロキソニン常用者の定義は経口摂取が可能な限り定期的にロキソニンを飲んでいる患者とした。240名のうち17名はロキソニン以外のNSAIDを常用しており、また6人は追跡期間中に副作用（胃潰瘍3名、腎障害2名、浮腫1名）が出現し飲んでロキソニンの常用を中止したので解析対象から除いた。残りの217名のうち129名がロキソニンを常用しておらず、88名がロキソニンを常用していた。これらのロキソニン常用群とロキソニン非常用群の予後を非小細胞肺癌の様々な予後因子とともにMultivariate Cox regression analysisにより解析した。

すべての患者から書面にてインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

海老原ら *J Am Geriat Soc* (印刷中)より抜粋表3に見られるように、多変量解析において、ロキソニンの常用はそれだけで独立因子として予後を改善する因子であることが判明した。ロキソニン常用により中央値で71日生存期間が延長された。

表3 患者数と相対危険度

分類	人数		相対危険度 (95% CI)
	Lox群 129人	非Lox群 88人	
性			
男	102	69	1.00
女	27	19	0.64(0.43-0.95)
病期			
IIIb	68	46	1.00
IV	61	42	1.45(1.04-2.02)
PS			
0	26	25	1.00
1	22	25	1.41(0.94-2.12)
2	44	16	1.67(1.04-2.69)
3	33	19	2.77(1.69-4.54)
4	4	3	3.81(1.55-9.36)
体重減少			
無	74	53	1.00
有	55	35	3.72(2.62-5.03)
合併症			
無	38	26	1.00
有	91	62	0.84(0.61-1.15)
放射療法			
無	66	43	1.00
有	63	45	0.68(0.50-0.93)
化学療法			
無	43	30	1.00
有	86	58	0.77(0.55-1.08)
Lox常用			
無	129	0	1.00
有	0	88	0.63(0.47-0.86)
癌疼痛			
無	89	31	1.00
有	40	52	1.20(0.88-1.62)

全体の平均年齢は73 (SD: 6) 歳であった。

D. 考察

我々の研究により、ロキソニンが肺癌を制御することが明らかになった。作用メカニズムから考えると、他の固形腫瘍も制御するはずであるので調べる必要がある。また予防効果があるかどうか調べる必要がある。それらは「鶴ヶ谷研究」の一環として現在進行中である。

本「鶴ヶ谷研究」において、我々は仙台市の大手調剤薬局「ひかり薬局」の全面的ならびに献身的協力の下に、健診受診者全員の常用薬（医薬部外品、健康補助食品を含む）を把握する画期的システムを開発した。このシステムはこれまでの国内外の研究どれもがなし得なかった正確なものであると自負している。

このシステムを用いて我々は「鶴ヶ谷研究」健診受診者に相当数のロキソニン常用者が存在していることを把握している。今後、この人々をフォローアップすることにより、ロキソニン常用が高齢者の健康および介護予防の面からの効用を明らかにしていくつもりである。

E. 結論

以上の研究より、①ロキソニンは実験腫瘍を抑制すること、②ロキソニンは肺癌患者の予後を延長することが明らかになった。このことはロキソニンを常用している人はロキソニンを常用している人より①長生きする、②要介護老人になりづらい、③癌になりづらいという三つの仮説にとって非常に勇気づけられる結果である。現在、日本は世界一の長寿国であり、我々はその要因にロキソニンの存在があるとにらんでいる。ロキソニンは非常に安価な、使いやすい薬剤である。この使用により、要介護発生や癌発生が予防できるのなら、高齢者医療費、介護費用の大幅削減が現実のものとなる。我々はこれを国家的課題として取り組むことを厚生労働科学省に強く進言するものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Kanda A, Ebihara S, Takahashi H, Sasaki H. Loxoprofen sodium suppresses mouse tumor growth by inhibiting vascular endothelial growth factor. *Act Oncol* 2003; 42: 62-70.
2. Kanda A, Ebihara S, Okazaki T, Yasuda H, Sasaki H. Loxoprofen sodium and sur-

vival in older people with advanced non-small cell lung cancer. *J Am Geriatr Soc* (in press)

学会発表

1. 海老原 覚、他：NSAIDによる高齢者非小細胞肺癌の分子標的的制御。平成15年8月10日，伊豆レスピロロジー研究会。

H. 知的財産権
なし

I. 引用文献

1. Ebihara S, Takahashi H, Ebihara T, Satoh E, Sasaki H. Japanese nursing system. *Lancet* 2001; 357: 1351