

えた群では、ストレスのない運動群に比べて内臓脂肪蓄積が有意に多く、その増加に伴い代謝性疾患や動脈硬化への進展が認められたことを報告した。このことは、いくら病態改善によって好ましい健康行動であっても、心理的特性が悪化した状態で行うと効果がないばかりか、病態の悪化を引き起こす可能性があるということを示唆している。そこで本研究における介入プログラムでは、対象者が心理的に無理なく生活習慣改善に取り組めるようなプログラム内容を設定した。

本研究では、介入前において20%の者が精神健康度不良と判定されたが、この群においてはVFAの有意な高値が観察された。しかし、介入前後では、精神健康度正常群よりも不良群の方において、介入後の精神健康度をはじめ、全身持久力、内臓脂肪蓄積、TGおよび危険因子の集積数の改善の程度が有意に大きかった。さらに、同群におけるMS保有者の割合も介入前の約3分の1に減少し、精神健康度正常群よりも大きな減少を示した。このことは、臨床的観点から解釈すれば、本研究で実施された介入が精神健康度の悪化していた者に対して特に効果的であったことを示唆している。また元来、精神健康度が良好な群においても肥満度、一部の代謝指標は改善したものの、介入を行っても同群における精神健康度はベースライン以上に改善しにくいものと考えられた。

介入前のMSの有無は介入後の精神健康度の変化に関連を認めなかった。

このことから、比較的病歴の短い耐糖能異常者においては、病態がその後の精神健康度に影響するというよりもむしろ、精神健康度の方が病態に影響する可能性が強いものと推察された。また、GHQスコアの変化と独立して関連していたのはTGであったことから、本研究において検討したMSに関連する因子のうち、特に脂質代謝の改善が危険因子集積数の改善、つまりMSの改善要因であろうと推察された。

E. 結論

耐糖能異常者においては、精神健康度の改善とともに全身持久力、内臓脂肪蓄積および危険因子の集積数が改善し、これらの因子間に相互関連性があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 研究発表

1) Kumagai, S. (Edited by Radak, Z.): Exercise and Type 2 diabetes mellitus. In Exercise and Disease: Prevention Through Training. pp157-167, Meyer and Meyer Sport, Oxford, 2004.

2) 熊谷秋三:高齢者の健康支援とは - 運動行動との観点から - . 高齢者体力づくり支援士ドクターコース、(財)体力づくり指導協会編、pp17-33, 2004.

3) 熊谷秋三、坂口淳子:(食生活編集部・編):耐糖能異常者のための「健

- 康観変容プログラム」。やさしくわかる糖尿病。フットワーク出版社, 218-225, 2005.
- 4) Kumagai S, Kishimoto H, Suwa M, Zou B, Sasaki H: The leptin to adiponectin ratio is a good biomarker for the prevalence of metabolic syndrome, dependent of visceral fat accumulation and endurance fitness in obese patients with diabetes mellitus. *Metab Syndrome Related Disorder* (in press)
- 5) Nagano, M., Kai, Y., Zou, B., Hatayama, T., Suwa, M., Sasaki, H., and Kumagai, S: The contribution of visceral fat and cardiorespiratory fitness to the risk factors in the Japanese patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 53:644-649, 2004.
- 6) Zou, B., Sasaki, H., and Kumagai, S.: Association between relative hypogonadism and metabolic syndrome in newly-diagnosed adult male patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus. *Metabolic Syndrome Related Disorder*, 2:39-48, 2004.
- 7) 畑山知子、畝 博、吉武 裕、木村靖夫、諏訪雅貴、平野（小原）裕子、熊谷秋三*：地域在住高齢者の転倒発生への身体的・精神的要因に関する前向き研究。健康支援、6:12131, 2004.
- 8) Suwa, M., Nakano, H., and Kumagai, S.: Inhibition of calcineurin increases MCT1, MCT4 and glycolytic enzyme activities in the rat soleus muscle. *Clin. Exper. Pharmacol Physiol*, 32: , 2005.
- 9) Nagano, M., Sasaki, H., and Kumagai, S.: Cardiorespiratory fitness and visceral fat impact the relationship between psychological fitness and metabolic syndrome in Japanese males with type 2 diabetes mellitus. *Metabolic Syndrome & Related Disorder* (accepted)
- 10) 熊谷秋三：健康支援学の構築？その課題と展望一、教育と医学、9月号（特集：これからの健康支援）、615:4-14, 2004.
- 11) 熊谷秋三、山津幸司：生活習慣改善のための行動変容：運動不足・過食行動を解消する健康行動支援プログラムとケース別の対応法。月刊 Nurse Data, 25:14-21, 2004.
- 12) 熊谷秋三、佐々木 悠：軽症糖尿病患者に対する「健康行動支援プログラム」の意義とその評価。日本臨床 63 巻、(増刊号 2)、「耐糖能障害－基礎・臨床研究の最前線－」、2005（印刷中）
- 13) 長野真弓、佐々木 悠、熊谷秋三：耐糖能障害症例における動脈硬化危険因子の軽減のための内臓脂肪面積目標値。日本臨床 63 巻(増刊号 2)、「耐糖能障害－基礎・臨床研究の最前線－」、2005（印刷中）
- 14) 山津幸司、足達淑子、熊谷秋三：非対面による行動的体重コントロールプログラムの開発・評価とその意義。健康科学, 27: 2005.（印刷中）
- 15) 岸本裕代、諏訪雅貴、熊谷秋三：糖尿病患者の代謝性症候群（メタボリックシンドローム）と脂肪細胞由来の生理活性物質（アディポサイトカイン）

および血管炎症マーカーとの関連性。
健康科学,27: 2005. (印刷中)

2. 学会発表

1)熊谷秋三、鄒 歩浩、長野真弓、畑山知子、岸本裕代、諏訪雅貴、佐々木悠、二宮 寛：男性2型糖尿病患者の代謝性症候群と性ホルモンおよびレプチン、アディポネクチンとの関連性。第12回西日本肥満研究会、松山市、愛媛、2004.7.10.-11.

2)Kumagai, S., Zou, B, Suwa, M., Kishimoto, H., and Sasaki, H: Association between relative hypogonadism and metabolic syndrome in newly- diagnosed adult male patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus. 6th Hong Kong Diabetes and Cardiovascular Risk Factor- Ease Meet West Symposium. Hong Kong, China, 2004.10.1-3.

3)Kai, Y., Nagano, M., Zou, B., Sasaki, H., and Kumagai, S.: Relative contribution of fitness and fatness on metabolic syndrome in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. 51th Annual Meeting of American College of Sports Medicine, Indianapolis, USA, 2003.6.2-5.

4)Hatayama, T., Une, H., Kimura, Y., Yoshitake, Y., Suwa, M., Hirano (Ohara), Y., and Kumagai, S.: A prospective study on the relationships among physical disability, mental problems, and falls in community-dwelling elderly. 51th Annual Meeting of American College of Sports Medicine, Indianapolis, USA, 2003.6.2-5.

5)Shigematsu R, Okura T, Kumagai S, Kai Y, Hiyama T, Sasaki Y, Amagai H, Tanaka K :Cutoff values of intra-abdominal fat area for the prevention of metabolic disorders in women. 51th Annual Meeting of American College of Sports Medicine, Indianapolis, USA, 2003.6.2-5.

6)諏訪雅貴、江頭 徹、中野裕史、佐々木 悠、熊谷秋三：メトホルミン慢性投与がラット骨格筋の代謝特性に及ぼす影響。第12回西日本肥満研究会、松山市、愛媛、2004.7.10.-11.

7)Yamatsu, K., Kumagai, S., and Sasaki, H.: Mediated behavioral intervention for increasing daily physical activity in Japanese patients with diabetes mellitus. World Congress of Behavioral and Cognitive Therapies, Kobe, Japan, July 20-24,2004,

8)Yamatsu, K., Kumagai, S., and Sasaki, H.: Effects of a mediated behavioral intervention for increasing daily physical activity in Japanese patients with diabetes mellitus.28th International Congress of Psychology, Beijing, China, Aug. 8-13, 2004.

9)岸本裕代、長野真弓、鄒 歩浩、佐々木 悠、熊谷秋三：糖尿病患者のMetabolic syndrome に関する運動疫学研究。第7回運動疫学研究会、東京、2004.9.13.

10)長野真弓、畑山知子、熊谷秋三：地域高齢者の精神健康度と主観的体力および実測された体力との関連性。第59回日本体力医学会、大宮市、

2004.9.14-16.

11) 諏訪雅貴、中野裕史、熊谷秋三：カルシニューリン阻害によるラットヒラメ筋の解糖系酵素活性およびMCT-1、MCT-4 タンパクの増加. 第59回日本体力医学会、大宮市、2004.9.14-16.

12) 長野真弓、庄野信浩、上園慶子、佐々木 悠、熊谷秋三：吐水吸引刺激装置による局所皮下脂肪減少効果に関する研究. 第25回日本肥満学会年次学術集会. 大阪、2004.9.29-30.

13) 諏訪雅貴、熊谷秋三、佐々木 悠：メトホルミン投与がラット骨格筋の代謝特性に及ぼす影響. 第25回日本肥満学会年次学術集会. 大阪、2004.9.29-30.

14) 江頭 徹、諏訪雅貴、中野裕史、佐々木 悠、熊谷秋三：メトホルミン慢性投与がラット骨格筋の代謝特性に及ぼす影響. 第42回日本糖尿病学会九州地方会、佐世保市、2004.10.22-23.

15) Yamatsu, K., Kumagai, S., and Sasaki, H.: Usefulness of adherence to diabetes education and mediated supports following face-to-face counseling on body compositions, metabolic and endurance fitness in Japanese patients with Diabetes mellitus. 2nd USA-Japan Meeting on Diabetes Education, Kanagawa, Japan, 2004.Oct.10-11,

16) 山津幸司、熊谷秋三：糖尿病患者に対する健康行動支援プログラム継続の意義と対面指導後の通信サポートの有効性. 第31回日本スポーツ心理学会、大阪、2004.12.2-4.

17) 村田 伸、熊谷秋三、津田 彰：足部柔軟性の再現性と妥当性に関する研究？ 健常成人と障害高齢者における検討？. 第6回日本健康支援学会年次学術集会、福岡市、2005.2.19-20.

18) 岸本裕代、長野真弓、山津幸司、佐々木 悠、諏訪雅貴、熊谷秋三：中高年耐糖能異常者の代謝異常症候群 (metabolic syndrome) の実態とその改善要因としての脂肪細胞由来の生理活性物質の関与. 第6回日本健康支援学会年次学術集会、福岡市、2005.2.19-20.

19) 山津幸司、熊谷秋三、佐々木悠：糖尿病患者に対する健康行動支援プログラムにおける通信サポートの有効性. 第6回日本健康支援学会年次学術集会、福岡市、2005.2.19-20.

20) 長野真弓、岸本裕代、佐々木 悠、高柳茂美、熊谷秋三：耐糖能異常者における心理的特性と生活習慣改善プログラムの効果について. 第6回日本健康支援学会年次学術集会、福岡市、2005.2.19-20.

21) 宅間真佐代、大石真理子、熊谷秋三：食行動の栄養教育効果に関する研究. 第6回日本健康支援学会年次学術集会、福岡市、2005.2.19-20.

22) 山津幸司、熊谷秋三、佐々木 悠：糖尿病教室の継続率向上を意図した通信サポートの有効性. 第18回九州スポーツ心理学会、宮崎市、2005.3.5-6.

23) Kumagai, S., Nagano, M., Zou, B., and Sasaki, H. (Keynote Lecture) : The contribution of visceral fat and cardiorespiratory fitness to the risk factors or metabolic syndrome in the

Japanese patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. 9th Annual Meeting of East Asia Sport and Exercise Science. An Dong City, Korea, 2004.8.10-11.

24)熊谷秋三 (企画・座長) : Metabolic fitness 改善のための多施設共同介入研究? 研究の主旨? .日本体力医学会プロジェクト研究公開発表. 第 59 回日本体力医学会、大宮市、2004.9.14-16.

25)熊谷秋三、鄒 歩浩、諏訪雅貴、佐々木 悠 (企画・座長・シンポジスト) : 中高年耐糖能異常者の metabolic fitness の実態とその改善要因としての性ホルモンおよび脂肪細胞由来の生理活性物質の関与日本体力医学会プロジェクト研究公開発表. 第 59 回日本体力医学会、大宮市、2004.9.14-16.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告

日本人大規模集団による横断的および縦断的解析
血清脂質の加齢変化と喫煙習慣
10万人の14年間の縦断的解析結果から

分担研究者 葛谷雅文

名古屋大学大学院医学系研究科発育・加齢医学講座老年科学

研究要旨 喫煙習慣は血清脂質に影響を与えることはよく知られているが、加齢変化が喫煙習慣の血清脂質に与える効果にどのような影響を及ぼしているかは不明である。本研究は上記の件を明らかにする目的で大規模健診集団を使用し、高脂血症未治療者を対象に14年間の縦断調査をもとに検討した。横断的解析では喫煙習慣者は総じて総コレステロール、LDL、HDLコレステロールは低値で、逆に中性脂肪は高値を示した。縦断的解析では喫煙者における総、LDLコレステロールの低下作用は男性で加齢と共に増強し、女性ではその低下作用は60歳代までで、それ以降逆に喫煙者でコレステロールが高値を示した。喫煙習慣のHDLコレステロール低下作用は加齢の影響を男性女性とも受けなかった。喫煙習慣のトリグリセライドは増加作用は助成では50台から増強し、逆に男性では50歳をピークに加齢と共に低下していた。以上より、喫煙習慣の血清脂質に与える影響は、性、さらには加齢の影響を強く受けることが明らかになった。

A. 研究目的

過去の疫学研究により喫煙習慣と血清脂質の関係はよく知られ、一般に喫煙により中性脂肪が上昇し、逆にHDLコレステロールが低下することが報告されている。

我々は以前1989年から1998年ま

での十年間に人間ドックを受診した対象者を縦断的に解析し、血清脂質の加齢による影響を検討した。¹⁾ その結果は総コレステロール、LDLコレステロールは男女とも60歳程度までは加齢と共に上昇し、HDLコレステロールは男性ではあまり加

齡の影響を受けず、女性は加齢と共に低下する。また中性脂肪は男性が40歳代まで、女性は60歳代まで上昇することを報告した。今回我々は先の血清脂質の加齢変化を検討したコホートにさらに1999年から2003年までのデータを追加し、喫煙習慣の加齢変化に伴う血清脂質への影響を検討した。

B. 研究方法

本調査では以前使用した同一コホートを使用した。^{1),2)} 対象は1989年と2003年の14年間に愛知県内の人間ドックを受診した103,648名(男性65,789名、女性37,859名)である。14年間ののべ受診回数は合計307,308回(男性204,064回、女性103,244回)で、平均受診回数は男性3.1回、女性2.7回ある。受診者の初回受診時の平均年齢 \pm SD(年齢範囲)は男性 44.7 ± 9.3 歳(14-94歳)、女性は 43.3 ± 9.4 歳(17-85歳)で、BMI(kg/m²)は男性 23.1 ± 2.8 、女性 21.6 ± 2.8 、喫煙率は男性53.4%、女性11.8%であった。全対象者の背景を表1に示した。なお、高脂血症薬服用者は解析から除いた。なお、喫煙習慣の有無はドック健診時の調査票より抽出した。

各年齢群の横断的血清脂質の喫煙の有無別の解析は初診受診年度で調整し、さらにBMIで調整後1996年受診、BMI=22での推定値で表した。1989年から2003年までの縦断データから推定した各年齢での喫煙

の有無による血清脂質値の解析は、喫煙の有無別に、各血清脂質値を受診年度、BMIで調整し年齢の二次式で推定した。Mixed effect modelで個人差を調整し、また1回前の受診がある場合にはその測定値との自己相関も調整した。結果は受診年度、1996年、BMI=22での推定値を示した。なお縦断的解析において複数回受診者で喫煙習慣が変わった者は解析からはずした。データの集計解析はSAS version 8.2を使用して行った。

採血は12時間以上の絶食後の早朝空腹時に行った。測定項目は血清総コレステロール、中性脂肪(トリグリセライド)、HDL・コレステロールである。LDL・コレステロールはFriedewaldの式を用いて計算した。(倫理面への配慮)検診者の血清脂質のデータは全て集団的に分析し、個々のデータの提示などは行わず、個人のプライバシー保護に努めた。

C. 研究結果

図1に年度別に見た喫煙率の推移(年齢で調整し50歳での喫煙率で示す)を示した。男性女性とも年度の経過にて喫煙率は有意に低下していた(p trend < 0.001)。図2に1989年から2003年までの健診初診時の血清脂質を男女別、喫煙の有無別、年齢別に示した。以前の我々の報告と同様、男性では20歳代から50歳代まで徐々に血清総コレステロールは増加し、それ以降はほぼ水平に推

移する。一方女性は 20 代から 60 歳まで上昇し、その上昇程度は男性に比較して急激である。60 歳以後はほぼ水平に推移する。このパターンは LDL・コレステロール、トリグリセライド、リポ蛋白とほぼ同様である。ただしトリグリセライドは男性において 50 歳代からむしろ低下する傾向にある。HDL コレステロールは男性では 30 歳代まで減少し、その後はほぼ水平に推移する。女性は 20 歳代から徐々に減少し、その傾向は 60 歳以降も継続しているようである。この脂質の加齢に伴う推移は喫煙者でもほぼ同様な傾向にあった。しかし、喫煙者では総コレステロール、LDL コレステロールは全年齢で非喫煙者に比較し低値をとり、特に 40 歳代よりその差は拡大している。女性では喫煙者、非喫煙者の差は男性に比較し総コレステロール、LDL コレステロールとも軽度で有るが、いずれの年齢におうても喫煙者で低値を取るようであった。HDL コレステロールにおいては男性、女性とも各年齢で喫煙者で低値を、トリグリセライドでは逆に喫煙者で高値をしめた (図 2)。

以前我々は同一コホート (1998 年までの) において各血清脂質値には受診者の明らかな出生コホートによる相違が有ることを報告した。¹⁾ 健診初診時の各血清脂質の年齢群別のデータを受診年度、ならびに BMI で調整し、受診年度を 1996 年、BMI=22 の時の血清脂質値を表 2 に

表した。男性では 25-34 歳から高齢者まで総コレステロール、LDL コレステロール値は喫煙群で低値を示し、助成の LDL コレステロールは 25-44 歳のみ非喫煙者に比較して喫煙者で低値を示した。HDL コレステロールは男性では喫煙者で非喫煙者に比較し 25-74 歳まで、女性はさらに低年齢 (<25 歳) から低値をとり、その効果は 64 歳まで持続した。トリグリセライドは HDL コレステロールと同じような年齢群で逆に喫煙群で高値を取った。

1989 年から 2003 年の 14 年間の縦断的観察に基づいて、各血清脂質値を受診年度、BMI で調整し年齢の二次式で推定した。Mixed effect model で個人差を調整し、また 1 回前の受診がある場合にはその測定値との自己相関も調整し、BMI=22 の時の 30 歳から 70 歳の推定血清脂質値を図 3 に示した。また各年齢別 (25 歳から 75 歳まで) の喫煙の有無別の推定血清脂質値の差を (喫煙者-非喫煙者) を図 3 に表した。総コレステロール、LDL コレステロール値は女性において喫煙の影響は年齢により大きく変化し、60 歳より若い年代では喫煙者で低値、60 歳代で逆転し、65 歳以上ではむしろ喫煙者で高値をとる。一方男性では総、LDL コレステロール値とも各年齢一貫して喫煙者で低値をとった。しかし、加齢と共に喫煙によるその低下作用は増強した。HDL コレステロールは男性、女性とも喫煙者、非喫

煙者の差は加齢の影響を受けず、終始喫煙者で低値をとった。トリグリセライドではほぼ各年齢で喫煙者で男性、女性とも高値を取ったが、女性では40歳から50歳で非喫煙者との差は最低となり、それ以後非喫煙者との差は増大した（喫煙のトリグリセライド上昇作用の増大）。一方男性では逆で、40歳から50歳代に非喫煙者との差がピークとなり、以後加齢と共に減少した。

D. 結論

Craig ら³⁾は喫煙と血清脂質との関係を報告した54論文のメタアナリシスを行い、喫煙により総コレステロールは3.0%、中性脂肪は9.1%、LDLコレステロールは1.7%増加し、HDLコレステロールは5.7%減少すると報告している。しかし、喫煙習慣が加齢による血清脂質値の変動にどのような影響を与えるかに関する報告は今までになされていない。今回我々は20歳代から80歳代までの男女合計103,648名の14年間に及ぶ縦断調査をもとに、加齢変化が喫煙習慣の血清脂質値に与える影響に関して検討した。結果で述べたごとく、喫煙習慣により総コレステロール、LDLコレステロール値の変動は加齢の影響を大きく受けることが明らかになった。今までの報告は多くが喫煙習慣により血清総コレステロール、LDLコレステロール値は軽度上昇するとの報告が多かったが、今回の検討では男性では全ての年代で横断的、縦断的解析のいず

れにおいても喫煙習慣者では逆に総コレステロール、LDLコレステロールともに非喫煙者に比較し、低値を示した。女性では60歳代まで男性同様喫煙群で低値であるが、60歳代で逆転し60歳代以降は喫煙者で高い値を示した。欧米の報告との相違の原因は不明であるが、人種の相違、または遺伝的、生活習慣の相違が関与している可能性が有ると思われる。実際黒人では白人に比較し喫煙のLDLコレステロールに与える影響が異なることが報告されている。また、日本人のmeta-analysisにおいても少なくとも喫煙のLDLコレステロール増加作用は観察されていない。

一方トリグリセライドは今までの報告では喫煙群で非喫煙群に比較し高値をとることが報告されているが、今回の検討ではこの喫煙のトリグリセライドに与える影響も加齢の影響を受けていることが明らかになった。すなわち男性では喫煙の中性脂肪上昇効果は70歳中ごろまでで、それ以降は逆に喫煙は中性脂肪を低下させていた。女性に関してはそのような効果は認められず、80歳代まで一貫して喫煙は中性脂肪を上昇させ、むしろ加齢によりその上昇効果は増強していた。

HDLコレステロールは喫煙により低下することが多くの疫学調査で明らかにされている。今回の検討でも同様な効果を認めた。この効果は大きな加齢変化を受けないようであ

る。

喫煙による血清脂質の変動効果のメカニズムは十分な解明が未だなされていないが、脂質代謝にかかわる酵素の変動が想定されている。今までの報告では HDL コレステロールとトリグリセライドの変動は連動しており、共通のメカニズム（ある一つの酵素活性の変動）が想定されてきた。しかし、今回の我々の検討では喫煙の HDL コレステロールとトリグリセライドの変動は互いに異なった加齢変化をとり、同一酵素原因論を説明するには無理が有ると思われた。

文献

- 1) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Changes in Serum Lipid Levels during a 10 Year Period in a Large Japanese Population: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. *Atherosclerosis* 163:313-320, 2002.
- 2) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata, H. Effect of Aging on Serum Uric Acid Levels: Longitudinal Changes in a Large Japanese Population Group. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 57: M660-664, 2002
- 3) Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ*. 1989;298:784-8.

G. 研究発表

1. 論文発表

Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids-the cross sectional and longitudinal analysis in Japanese large cohort. 投稿中

研究協力者：

安藤富士子（国立長寿医療研究センター疫学部）

下方浩史（国立長寿医療研究センター疫学部）

井口昭久（名古屋大学大学院医学系研究科発育・加齢医学講座（老年科学））

Table 1. Characteristics of participants

	Men	Women
Number of subjects	65,789	37,859
Total no. of measurements for 14 years	204,064	103,244
No. of measurements per subject for 14 years, mean (SD)	3.1 (2.9)	2.7 (2.5)
Age (y), mean (SD)	44.7 (9.3)	43.3 (9.4)
Age range (y)	14-94	17-85
Height (cm) at initial measurement, mean (SD)	168.5 (6.0)	156.0 (5.4)
Body weight (kg) at initial measurement, mean (SD)	65.6 (9.3)	52.4 (7.3)
BMI (kg/m ²) at initial measurement, mean (SD)	23.1 (2.8)	21.6 (2.9)
Smoker (%) at initial examination	53.4%	11.8%
Serum lipid levels at initial measurement		
total cholesterol (mM), mean (SD)	5.15 (0.90)	5.14 (0.94)
LDL cholesterol (mM), mean (SD)	3.02 (0.81)	2.94 (0.85)
HDL cholesterol (mM), mean (SD)	1.42 (0.34)	1.75 (0.37)
triglyceride (mM), mean (SD)	1.60 (1.16)	0.98 (0.56)

Table 2. the cross sectional data of serum lipid levels at initial examination of each subject from 1989 through 2003.

Age groups (years)	<25		25~34		35~44		45~54		55~64		65~74		75=<	
	nonsmoker	smoker	nonsmoker	smoker	nonsmoker	smoker	nonsmoker	smoker	nonsmoker	smoker	nonsmoker	smoker	nonsmoker	smoker
male														
number of subjects	154	229	3212	4119	11684	15293	9630	10704	5177	4363	739	366	94	24
age (year)	mean (SD)	21.9 (2.2)	22.5 (1.6)	31.4 (2.4)	31.4 (2.5)	39.4 (2.9)	39.4 (2.9)	49.3 (2.9)	49.0 (2.9)	58.4 (2.6)	58.1 (2.5)	67.7 (2.6)	67.4 (2.4)	78.1 (3.0)
total cholesterol (mM)	mean (SD)	4.38 (0.81)	4.29 (0.71)	4.95 (0.87)	4.87 (0.89)	5.16 (0.89)	5.05 (0.90)	5.32 (0.88)	5.17 (0.90)	5.38 (0.89)	5.15 (0.88)	5.33 (0.82)	5.13 (0.87)	4.65 (1.04)
LDL-cholesterol (mM)	mean (SD)	2.44 (0.73)	2.39 (0.66)	2.88 (0.77)	2.82 (0.79)	3.03 (0.79)	2.94 (0.81)	3.14 (0.78)	3.04 (0.83)	3.22 (0.80)	3.05 (0.81)	3.18 (0.74)	3.06 (0.85)	2.63 (0.77)
HDL-cholesterol (mM)	mean (SD)	1.51 (0.29)	1.45 (0.30)	1.48 (0.32)	1.39 (0.32)	1.47 (0.34)	1.37 (0.32)	1.49 (0.35)	1.37 (0.33)	1.48 (0.36)	1.37 (0.35)	1.49 (0.37)	1.41 (0.39)	1.43 (0.35)
triglyceride(mM)	mean (SD)	0.97 (0.51)	0.99 (0.49)	1.31 (0.97)	1.49 (1.11)	1.48 (1.03)	1.71 (1.27)	1.58 (1.13)	1.78 (1.29)	1.52 (1.01)	1.67 (1.14)	1.49 (0.98)	1.52 (0.95)	1.29 (0.60)
female														
number of subjects	499	131	4579	750	13803	1916	10172	1206	3802	403	501	45	49	4
age (year)	mean (SD)	22.5 (1.5)	22.2 (1.5)	30.9 (2.5)	30.6 (2.7)	39.3 (2.9)	39.3 (2.9)	49.1 (2.9)	48.8 (2.8)	58.0 (2.6)	58.0 (2.6)	67.9 (2.7)	67.7 (2.6)	77.9 (2.8)
total cholesterol (mM)	mean (SD)	4.57 (0.75)	4.43 (0.83)	4.66 (0.77)	4.59 (0.78)	4.90 (0.80)	4.77 (0.79)	5.44 (0.92)	5.37 (0.93)	5.90 (0.93)	5.72 (0.90)	5.91 (0.94)	5.95 (1.05)	5.91 (1.60)
LDL-cholesterol (mM)	mean (SD)	2.44 (0.66)	2.34 (0.77)	2.53 (0.67)	2.45 (0.70)	2.73 (0.72)	2.66 (0.74)	3.21 (0.84)	3.17 (0.87)	3.60 (0.85)	3.53 (0.87)	3.65 (0.85)	3.73 (0.92)	3.79 (1.59)
HDL-cholesterol (mM)	mean (SD)	1.78 (0.32)	1.70 (0.32)	1.78 (0.35)	1.74 (0.37)	1.77 (0.36)	1.68 (0.37)	1.75 (0.39)	1.67 (0.38)	1.71 (0.41)	1.56 (0.38)	1.66 (0.40)	1.54 (0.29)	1.33 (0.25)
triglyceride(mM)	mean (SD)	0.74 (0.34)	0.90 (0.65)	0.77 (0.40)	0.89 (0.48)	0.87 (0.43)	0.95 (0.49)	1.07 (0.60)	1.17 (0.65)	1.30 (0.73)	1.42 (0.75)	1.33 (0.67)	1.49 (0.65)	1.74 (0.62)

Data were adjusted for BMI, and year of initial examination, and expressed at BMI=22, *p<0.05, †p<0.0001

Table 3. The estimated serum lipid levels of smokers and nonsmokers from age of 30 years through 70 years with ten years interval.

		30		40		50		60		70		
		nonsmokers	smokers	nonsmokers	smokers	nonsmokers	smokers	nonsmokers	smokers	nonsmokers	smokers	
Male	total cholesterol (mM)	mean	4.83	4.76	5.10	5.02	5.14	5.14	5.28	5.14	5.19	5.00
		95%CI	4.80 - 4.85	4.74 - 4.78	5.09 - 5.11	5.01 - 5.03	5.24 - 5.26	5.13 - 5.15	5.26 - 5.29	5.12 - 5.15	5.16 - 5.22	4.96 - 5.04
			†		†		†		†		†	
	LDL-cholesterol (mM)	mean	2.78	2.73	2.98	2.91	3.10	3.02	3.14	3.04	3.10	2.99
		95%CI	2.76 - 2.80	2.71 - 2.75	2.97 - 2.99	2.90 - 2.92	3.09 - 3.11	3.01 - 3.03	3.13 - 3.15	3.02 - 3.06	3.07 - 3.13	2.95 - 3.03
		*		†		†		†		†		
HDL-cholesterol (mM)	mean	1.51	1.43	1.53	1.41	1.54	1.40	1.54	1.40	1.52	1.40	
	95%CI	1.50 - 1.52	1.42 - 1.44	1.53 - 1.54	1.41 - 1.42	1.54 - 1.54	1.40 - 1.41	1.53 - 1.54	1.39 - 1.41	1.51 - 1.53	1.39 - 1.42	
		†		†		†		†		†		
triglyceride (mM)	mean	1.19	1.35	1.32	1.60	1.38	1.68	1.36	1.60	1.26	1.34	
	95%CI	1.16 - 1.22	1.32 - 1.38	1.31 - 1.34	1.59 - 1.62	1.36 - 1.39	1.67 - 1.70	1.34 - 1.38	1.58 - 1.62	1.22 - 1.30	1.29 - 1.40	
		†		†		†		†		*		
Female	total cholesterol (mM)	mean	4.63	4.60	5.06	4.96	5.47	5.35	5.86	5.79	6.23	6.28
		95%CI	4.61 - 4.65	4.56 - 4.65	5.05 - 5.07	4.93 - 4.98	5.46 - 5.48	5.32 - 5.38	5.85 - 5.88	5.74 - 5.85	6.20 - 6.27	6.15 - 6.40
					†		†		*			
	LDL-cholesterol (mM)	mean	2.53	2.51	2.88	2.82	3.23	3.16	3.56	3.54	3.88	3.96
		95%CI	2.51 - 2.54	2.47 - 2.55	2.88 - 2.89	2.79 - 2.84	3.22 - 3.24	3.13 - 3.19	3.55 - 3.58	3.49 - 3.59	3.85 - 3.92	3.85 - 4.08
				†		†		†				
HDL-cholesterol (mM)	mean	1.72	1.66	1.75	1.67	1.76	1.65	1.75	1.61	1.71	1.55	
	95%CI	1.71 - 1.73	1.64 - 1.68	1.75 - 1.76	1.65 - 1.68	1.76 - 1.77	1.64 - 1.67	1.74 - 1.75	1.59 - 1.64	1.69 - 1.72	1.50 - 1.61	
		†		†		†		†		†		
triglyceride (mM)	mean	0.83	0.97	0.93	1.04	1.06	1.19	1.22	1.41	1.42	1.70	
	95%CI	0.82 - 0.84	0.94 - 1.00	0.92 - 0.93	1.03 - 1.06	1.05 - 1.06	1.17 - 1.21	1.21 - 1.23	1.37 - 1.44	1.40 - 1.44	1.62 - 1.78	
		†		†		†		†		†		

The values were estimated for each age using the least square means methods in the mixed effects model, and were adjusted for the examination year at 1996 and BMI at 22. *p<0.05, †p<0.0001

Fig. 1

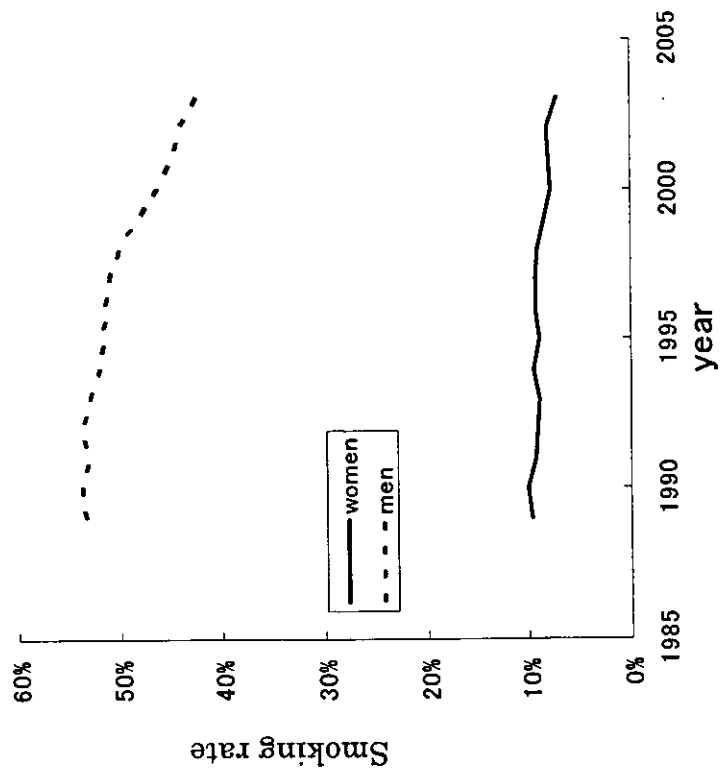


Fig.2

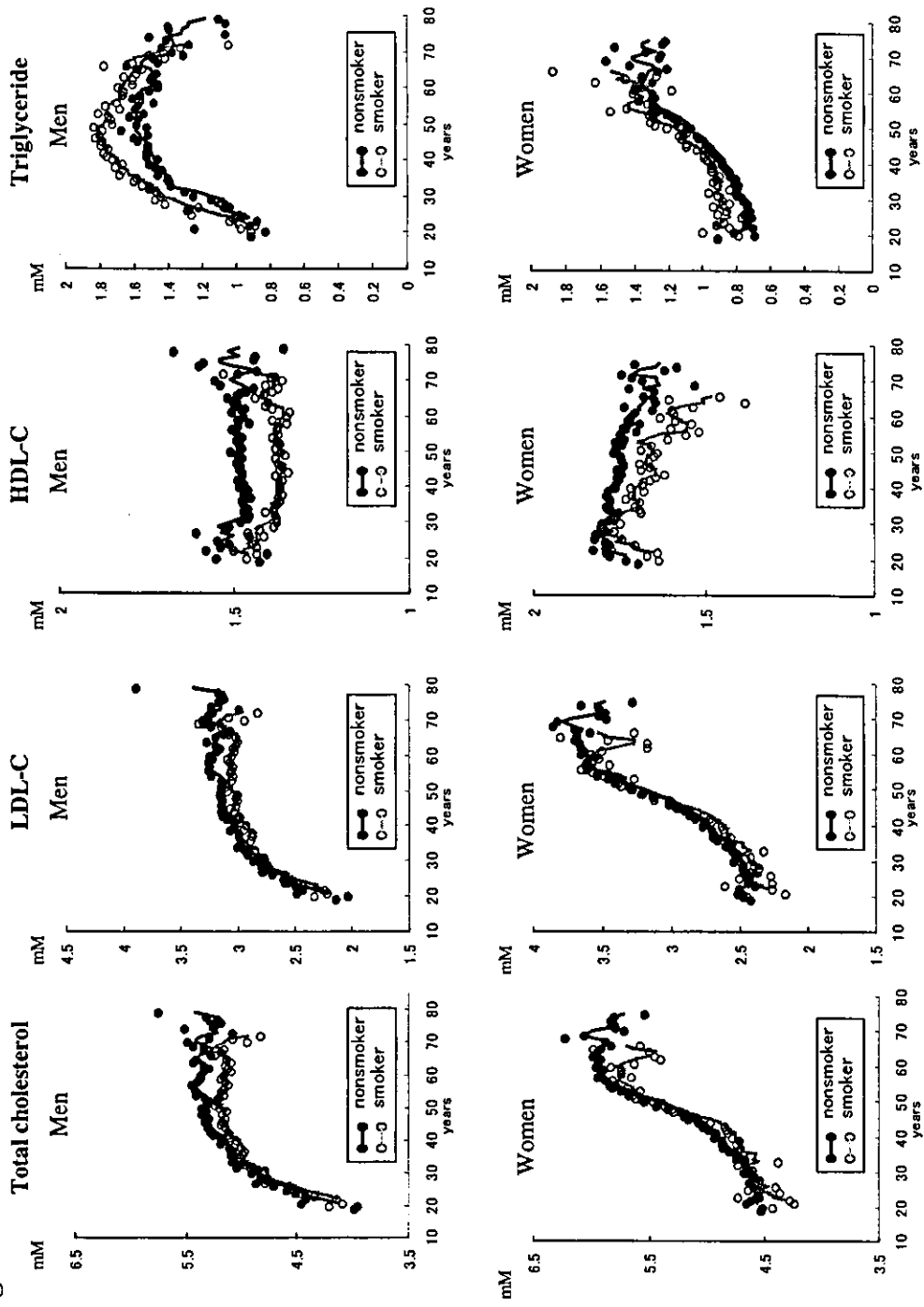
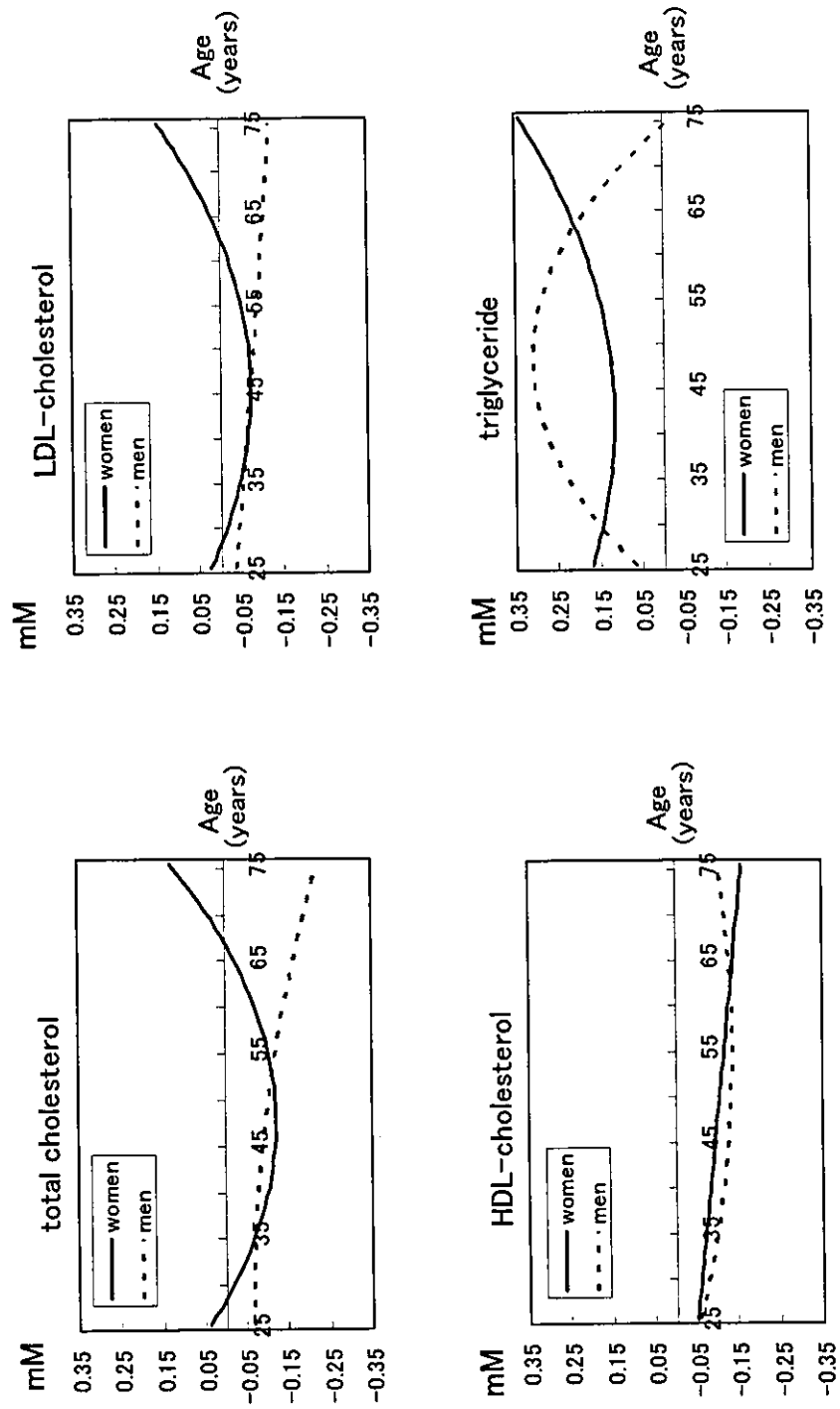


Fig.3



地域在宅高齢者における神経学的所見の長期縦断研究

納 光弘 (鹿児島大学医学部経内科・老年医学 教授)

研究要旨

【目的】われわれは、離島における在宅高齢者の神経学的検診を1991年から行い、加齢による神経系への影響について検討してきた。今回、在宅高齢者の神経学的所見の10年間隔における縦断的变化について検討した。

【方法】1991年から2004年にわたり、人口流動の比較的少ない鹿児島県大島郡K町(人口7524名)の60歳以上の在宅高齢者を対象に、神経内科専門医による神経学的診察を隔年毎に行った。検診では、神経学的診察、生活習慣に関する問診、Mini Mental Scale Examination (MMSE)、栄養状態について検討した。本検診を開始した1991年から2004年までの検診受診者の延べ人数は3189名であった。今回は10年間隔で検診を受けた85名(女性60名、男性25名、初回時年齢69.7歳)を検討対象とした。

【結果】10年間に症状悪化が症状改善より10%以上高かった神経所見は、女性では、握力低下(36.7%)、つぎ足歩行拙劣(30.0%)、片足立ち困難(26.7%)、歩行困難(23.3%)、しゃがみ立ち困難(23.3%)、Mann試験陽性(21.7%)、アキレス腱反射低下(20.0%)、尿失禁(15.0%)などであった。男性では、握力低下(56.0%)、下肢振動覚低下(40.0%)、上肢振動覚低下(32.0%)、アキレス腱反射低下(28.0%)、片足立ち困難(20.0%)であった。MMSEスコアは、悪化例と改善例がほぼ同数で、平均では初回 27.0 ± 2.5 から10年後 26.7 ± 2.9 と変化がなかった。MMSEスコアの変化と年齢、神経所見、生活習慣、栄養などの因子との有意な相関はみられなかった。

【考察】10年間の神経所見の変化では、男女ともに握力低下、下肢機能の低、下肢振動覚の低下が有意であった。MMSEでは、平均スコアに10年間で変化なく、また、MMSE変化と関連する有意な要因は見いだせなかった。これは、今回検討した85名は10年間ある程度定期的に高齢者検診を受診しており、日頃より健康に対する意識が高いことも関与している可能性がある。

【結論】10年間隔の検討は、握力、下肢バランス機能が加齢の影響を最も受け易いことが明らかとなった。MMSEの縦断的变化と有意な関連を示す要因は、加齢以外には見いだせなかった。

共同研究者

中川正法 (京都府立医科大学神経内科・老年内科)
有村公良 (鹿児島大学医学部経内科・老年医学)
秋葉澄伯 (鹿児島大学医学部公衆衛生学)
児玉知子 (鹿児島大学医学部神経内科・老年病学)
立川俱子 (鹿児島栄養士会)

A. 研究目的

加齢に伴い種々の身体機能が影響を受けることは周知のことであるが、神経系に対する加齢の影響とその背景因子を明らかにすることは、今後の高齢化社会における老化予防という点からみてもきわめて重要である。過去の研究において、神経系の加齢変化に関する横断的研究はみられるが、長期の縦断的研究はまれである。われわれは、離島におい

る在宅高齢者の神経学的健診を 1991 年から
行い、加齢による神経系への影響について横
断的、縦断的に検討した。

B. 研究方式

1991 年から 2004 年にわたり、人口流動の
比較的少ない鹿児島県大島郡 K 町 (人口 7524
名、男 3618 名、女 3906 名) の 60 歳以上の在
宅高齢者 (60 歳以上の人口 2410 名、男性 1005
名、女性 1405 名) を対象に、神経内科専門
医による神経学的診察を行った。K 町を東西
の 2 地区に分けて、それぞれの地区を隔年毎
に健診した。

健診では、神経学的診察以外に、既往歴、
生活習慣に関する問診、血圧、Mini Mental
Scale Examination (MMSE)、心電図、血液検
査、体脂肪率および管理栄養士による食生活
を含む栄養状態の調査 (エネルギー、たんぱ
く質、脂質、糖質、食物繊維リン、カリウム、
鉄、ビタミン A、ビタミン B1、ビタミン B2、
ビタミン C) を行った。

表1. 14年間の高齢者健診参加者数

実施年	女性	男性	合計
1991	89	51	140
92	175	119	294
93	197	96	293
94	183	102	285
95	222	109	331
96	198	114	312
97	279	143	422
98	189	109	298
99	146	88	234
2000	85	64	149
2001	80	61	141
2002	84	59	143
2003	34	33	67
2004	51	29	80
合計	2012	1177	3189

今回は、91年-2001年、92年-2002年、
93-2003年、94-2004年の各10年間隔で健

診を受けた85名(初回健診時69.7±5.7歳)、
男性25名(平均年齢70.5±5.9歳)、女性60
名(69.4±5.6歳)を対象として解析を行っ
た。栄養調査との関連については、1995年か
ら2000年の調査結果を用いて検討した。

解析には、統計ソフトSPSSVers. 11.0を用
いた。

表2. 10年間で悪化した神経所見

	全例 (85例)	女性 (60例)	男性 (25例)
握力(右)	-42.4%	-36.7%	-56%
握力(左)	-28.2%	-23.3%	-40%
片足立ち困難	-24.7%	-26.7%	-20%
つぎ足歩行拙劣	-23.5%	-30.0%	-8%
膝蓋腱反射異常	-23.5%	-20.0%	-32%
アキレス腱反射異常	-22.4%	-20.0%	-28%
歩行障害	-20.0%	-23.3%	-12%
Mann 試験陽性	-18.8%	-21.7%	-12%
しゃがみ立ち困難	-18.8%	-23.3%	-8%
下肢振動覚低下	-17.6%	-10.0%	-40%
尿失禁	-11.8%	-15.0%	-4%
頻尿	-11.8%	-10.0%	-16%
階段昇降困難	-9.4%	-6.7%	-16%
運動痛	-9.4%	-10.0%	-8%
指一指試験拙劣	-9.4%	-6.7%	-16%
爪先立ち困難	-8.2%	-10.0%	-4%
嗅覚異常	-8.2%	-6.7%	-12%
眼球運動障害	-7.1%	-5.0%	-12%
筋トヌ異常	-7.1%	-6.7%	-8%
便秘	-7.1%	-3.3%	-16%
MMSE	-7.1%	3.3%	-36%
下肢数字識別覚低下	-5.9%	-5.0%	-8%
運動転換障害	-5.9%	-8.3%	0%
下肢協調運動障害	-5.9%	-5.0%	-8%
ハビンスキー反射陽性	-4.7%	-5.0%	-4%
靴下型感覚障害	-4.7%	-6.7%	0%

倫理面への配慮

健診受診者に対して、本研究の目的・内容について文書にて説明を行い、健診への参加について文書にて了解を得た。また、各データは健診受診番号のみでデータベース化し、データベースファイルはパスワードで管理し、個人のプライバシー保護には十分な配慮を行った。

表3. 神経所見の10年間の変化

	初回	10年後	P 値
年齢	69.7±5.7	79.5±4.4	
MMSE スコア	27.0±2.5	26.7±2.9	0.3249
握力 右	22.7±7.8	19.1±7.5	0.0022
左	21.7±8.0	17.5±7.1	0.0004
振動覚上肢 右	13.5±3.0	13.0±2.6	0.2256
振動覚上肢 左	13.5±3.2	13.0±2.6	0.2989
振動覚下肢 右	10.4±2.7	8.9±2.8	0.0006
振動覚下肢 左	10.2±3.2	9.1±3.0	0.0238

表4. 10年間で「改善」を認めた神経所見

	全例 (85例)	女性 (60例)	男性 (25例)
Spurling 徴候	1.2%	1.7%	0%
下顎反射異常	1.2%	1.7%	0%
下肢触覚異常	1.2%	-1.7%	8%
下肢痛覚異常	1.2%	-1.7%	8%
手袋靴下型感覚障害	1.2%	0.0%	4%
ラセーグ徴候	2.4%	0.0%	8%
根性の感覚障害	2.4%	1.7%	4%
手掌頤反射異常	2.4%	3.3%	0%
頸部運動制限	3.5%	0.0%	12%
口輪筋反射異常	3.5%	1.7%	8%

C. 研究結果

本健診を開始した1991年から2004年までの健診受診者の延べ人数は3189名(女性

2012名、男性1177名)であった(表1)。

10年間に悪化した神経所見は、右握力(-42.4%)、片足立ち困難(-24.7%)、つぎ足歩行拙劣(-23.5%)、膝蓋腱反射異常(-23.5%)、アキレス腱反射異常(-22.4%)などであった(表2)。握力および下肢振動覚は、10年間で有意な低下を認めしたが、上肢振動覚は、10年間で変化を認めなかった(表3)。一方、頸部運動制限、ラセーグ徴候、感覚障害などはむしろ「改善」傾向を示した(表4)。

10年間のMMSEスコアの変化は、初回27.0±2.5、10年後26.7±2.9で有意差を認めなかった(表3)。初回と10年後のMMSEは正の相関を示し(図1)、初回時年齢とMMSE変化は、負の相関を示したが有意ではなかった(図2)。年齢とMMSEとの関係では、初回時、10年後ともにMMSEと正の相関を示した(図3、4)。MMSEおよびその変化量と関連する因子を検討した。一日の歩行時間(図5、6)、BMI、ビタミンC摂取量(図7、8、9)、脂質摂取量(図10)などとの関連はなかった。

さらに、MMSE悪化群と非悪化群に分け、各神経所見悪化との関連を調べた結果、Mannテストに悪化群により多く有所見を認めた(P=0.026)。しかし、性と年齢を調整した多変量解析においては有意な差が認められず、必ずしもMMSE悪化とMannテスト所見に有意な関連があるかどうかは明らかではなかった。同様にMMSE変化を従属変数に、振動感覚、握力を説明変数として、それぞれ性・年齢を調整した多変量解析を行ったが、いずれもMMSE変化との有意な関連は認められなかった(図11)。また、初回時年齢を年代別にカテゴリ化してMMSEの10年後の変化をグラフ(図12)に示した。MMSE変化の中央値は初回年齢毎に下がる傾向がみられている。性別を調整したロジスティック回帰分析では、初回年齢(カテゴリ)が上がるほど、MMSE悪化率が高くなることへの統計学的有意差が認められており($\beta = -0.969$, $SE = 0.381$, $P = 0.011$)、これらの結果からMMSE変化が加

齢によって負に加速されていく傾向が示唆された。

D. 考察

1991年より行っている鹿児島県K町高齢者健診13年間に10年間隔で2回健診を受けた85名の在宅高齢者の神経所見の縦断的变化について検討した。これまでの2年間隔、4年間隔、6年間隔、8年間隔での検討と比較して共通していることは下肢機能の低下が目立つことであった。このことは、下肢機能の老化予防が神経系の加齢予防に重要であることを示唆している。一方、前回までと異なり、痴呆スケールには有意な変化を認めなかった。

神経所見の縦断的検討を行う上での大きな問題は、検者間で所見の取り方にばらつきが見られることである。同一検者においても、その所見にばらつきが見られることがある。

表5. 神経所見を比較する上での問題点
—MMSEスコア—

MMSE変化量	個体数
-7	3
-6	1
-5	3
-4	4
-3	10
-2	7
-1	11
0	12
1	13
2	6
3	3
4	6
5	3
6	2

たとえば、しゃがみ立ち困難という所見は、悪化 25.9%、不変 65.9%、改善 7.1%であり、加齢に伴う妥当な結果と考えられるが、上肢の不随意運動では、悪化 9.4%、不変 83.5%、

改善 7.1%であり、おそらく検者間のばらつきや健診年度による会場の設定、時間的制約などの要因が関与している可能性がある。

MMS スコアでは、-7点から+6点までの変化がみられた(表7)。一般に、±3程度のばらつきがあると言われているが、検者間での事前の打ち合わせを十分に行うことや健診会場の環境を一定にすることなどの対策が必要であろう。

生活習慣と認知機能との関係では、歩行時間、BMI、脂質などとMMSE変化量との間に関連はみられなかった。この点では、今回の10年間隔での神経所見を検討した85名は、われわれの行っている健診を定期的に受診している高齢者が多く、自分の健康に対する問題意識が高く、管理栄養士による栄養指導をよく守っていることと関連している可能性も否定できない。

今回の検討では、神経所見、生活習慣とMMSE変化との関連については、神経所見の有所見数そのものが少なく、統計学的に明らかな差異はなかった。今回検討した85名は、10年後の検診参加が可能であったということ自体が参加者の健康度を示すとも考えられるが、“健康高齢者”の神経学的変化については、さらにデータの蓄積が必要である。

今回の検討は、比較的人口流動の少ない離島の町で行ったものであるが、今後、都市部、山村部のデータを比較することにより、神経所見の経年変化と生活習慣・環境などとの関連がより明確になるものと考えられる。地域住民者を対象とした神経所見の縦断的解析は、健康高齢者の神経学的変化を究明する上でも重要であり、今後さらに検討を進める必要がある。

E. 結論

今回の10年間隔の検討にて、握力、下肢バランス機能が加齢の影響を最も受け易いことが明らかとなった。しかし、MMSEの縦断的变化と有意な関連を示す要因は、加齢以外には見いだせなかった。