

Goldmann perimetry, as stipulated in the Japanese criteria. Visual impairment is assessed by summing the visual acuities in both eyes in Japan, which is different from the criteria of WHO and other countries. In the WHO classification, visual impairment is also assessed by both visual acuity and visual field testing, and visual field loss is based on the results of a Bjerrum screen, a simple apparatus for standardized perimetry.²⁰ The low vision criteria (<0.3 in the better eye) in the WHO classification based on visual acuity seems convenient for assessing visual impairment worldwide, including developing countries. However, it seems reasonable that stricter criteria for visual impairment should be adopted, in addition to the WHO criteria, to investigate the risk factors for visual impairment in developed countries.

Two relative limitations of the present study are noted. First, the cause of visual impairment was not investigated. Previous surveys^{7,8,10,32,33} have shown that the leading cause of visual impairment in white populations was age-related macular degeneration, and in black populations it was cataract. In Japan, it was reported that the main causes of blindness were diabetic retinopathy, cataract, and glaucoma.³¹ As mentioned above, we considered cataract a main factor accounting for the association between visual impairment and the independent predictors (older age, myopia, low education). However, the true cause of visual impairment in our population has not been identified. Second, it seems likely that there is a selection bias in our population. Because the examinations of the NLS-LSA are performed at the research center, those with low physical abilities (including blindness) or those living in an institution are unlikely to participate in our survey, which may influence our findings. However, it is reasonable to conclude that our findings accurately represent the range of visual acuity among the community-dwelling middle-aged, and elderly, as most of them are self-supporting.

Despite the acknowledged limitations of our approach, we conclude that the visual impairment rate in our population is considerably lower than the rates for populations in other surveys. In addition to racial differences, a difference in lifestyle and environment, such as food intake or exposure to sunlight, may be responsible for the different visual impairment rates. The medical insurance system in Japan may also allow those with a lower socioeconomic status to avail themselves of appropriate eye care, which may decrease the prevalence of visual impairment in the Japanese compared to that for other nationalities.

We also reported previously on the higher prevalence of myopia in the younger population²⁸ and emphasize here that the presence of myopia is a significant risk factor for visual impairment. Further study of this relation may help prevent future visual impairment for those who have myopia at a young age.

Acknowledgment. This study was supported by Health Sciences Research Grants (Research on Eye and Ear Sciences, Immunology, Allergy, and Organ Transplantation, H12-kannkakuki-009) from the Ministry of Health and Welfare, Japan.

References

1. Rubin GS, West SK, Munoz B, et al. A comprehensive assessment of visual impairment in a population of older Americans: the SEE Study, Salisbury Eye Evaluation Project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:557-568.
2. Haegerstrom-Portnoy G, Schneck ME, Brabyn JA. Seeing into old age: vision function beyond acuity. *Optom Vis Sci* 1999;76:141-158.
3. Tielsch JM, Sommer A, Witt K, Katz J, Royall RM. Blindness and visual impairment in an American urban population: the Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1990;108:286-290.
4. Dana MR, Tielsch JM, Enger C, Joyce E, Santoli JM, Taylor HR. Visual impairment in a rural Appalachian community: prevalence and causes. *JAMA* 1990;264:2400-2405.
5. Klein R, Klein BE, Linton KL, De Mets DL. The Beaver Dam Eye Study: visual acuity. *Ophthalmology* 1991;98:1310-1315.
6. Hyman L, Wu SY, Connell AM, et al. Prevalence and causes of visual impairment in the Barbados Eye Study. *Ophthalmology* 2001;108:1751-1756.
7. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:653-658.
8. Attebo K, Mitchell P, Smith W. Visual acuity and the causes of visual loss in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103:357-364.
9. Taylor HR, Livingston PM, Stanislavsky YL, McCarty CA. Visual impairment in Australia: distance visual acuity, near vision, and visual field findings of the Melbourne Visual Impairment Project. *Am J Ophthalmol* 1997;123:328-337.
10. Munoz B, West SK, Rubin GS, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: the Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol* 2000;118:819-825.
11. Zainal M, Ismail SM, Ropilah AR, et al. Prevalence of blindness and low vision in Malaysian population: results from the National Eye Survey 1996. *Br J Ophthalmol* 2002;86:951-956.
12. Michon JJ, Lau J, Chan WS, Ellwein LB. Prevalence of visual impairment, blindness, and cataract surgery in the Hong Kong elderly. *Br J Ophthalmol* 2002;86:133-139.
13. Rodriguez J, Sanchez R, Munoz B, et al. Causes of blindness and visual impairment in a population-based sample of U.S. Hispanics. *Ophthalmology* 2002;109:737-743.
14. Dandona R, Dandona L, Srinivas M, Giridhar P, Nutheti R, Rao GN. Planning low vision services in India: a population-based perspective. *Ophthalmology* 2002;109:1871-1878.
15. Van der Pols JC, Bates CJ, McGraw PV, et al. Visual acuity measurements in a national sample of British elderly people. *Br J Ophthalmol* 2000;84:165-170.
16. Ministry of Health, Labour and Welfare. Persons and children with disabilities in Japan: research report on the actual condition of persons with disabilities in 1996 (in Japanese). Tokyo: Dai-ichi Hoki; 1999. p. 23-115.
17. Ministry of Health, Labour and Welfare. Persons and children with disabilities in Japan: research report on the actual condition of persons with disabilities in 1991 (in Japanese). Tokyo: Dai-ichi Hoki; 1994. p. 11-96.
18. Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NLS-LSA). *J Epidemiol* 2000;10:S1-S9.
19. Yoshimine N. Analysis on difference by region and quality of cohort in aging-related factors: annual report of comprehensive research on aging and health, 1997 (in Japanese). Vol 5. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, 1998. p. 188-191.
20. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision. Geneva: World Health Organization; 1992.
21. SAS language guide for personal computers, version 6.03. Cary, NC, USA: SAS Institute; 1988.
22. Tobari I. Visual acuity and aging (in Japanese). *Aging Dis* 1997;10:459-464.

23. Ichikawa H. The visual functions and aging (in Japanese). *Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol)* 1981;35:9-26.
24. West SK, Valmadrid CT. Epidemiology of risk factors for age-related cataract. *Surv Ophthalmol* 1995;39:323-334.
25. Wong TY, Klein BE, Klein R, Tomany SC, Lee KE. Refractive errors and incident cataracts: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1449-1454.
26. Lim R, Mitchell P, Cumming RG. Refractive associations with cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:3021-3026.
27. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Risk factors for incident nuclear opacities. *Ophthalmology* 2002;109:1303-1308.
28. Shimizu N, Nomura H, Ando F, Niino N, Miyake Y, Shimokata H. Refractive errors and associating factors with myopia in adult Japanese population. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47:6-12.
29. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Moss SE, Cruickshanks KJ. The relation of socioeconomic factors to age-related cataract, maculopathy, and impaired vision: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1994;101:1969-1979.
30. Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Leger CL, Michel F, Papoz L. Risk factors for cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts: the POLA study, Pathologies Oculaires Liees a l'Age. *Am J Epidemiol* 2000;151:497-504.
31. Nakae K, Kogure F, Nagaya Y, Mishima S. Status of newly registered visual handicapped persons in Japan (in Japanese). *J Health Welfare Statistics* 1991;44:13-22.
32. VanNewkirk MR, Weih L, McCarty CA, Taylor HR. Cause-specific prevalence of bilateral visual impairment in Victoria, Australia: the Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 2001;108:960-967.
33. Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, et al. The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1996;103:1721-1726.

Cognitive function in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus

Nanaka Mogi^a, Hiroyuki Umegaki^{a,*}, Ayako Hattori^a, Noriki Maeda^b, Hisayuki Miura^c, Masafumi Kuzuya^a, Hiroshi Shimokata^d, Fujiko Ando^d, Hideki Ito^e, Akihisa Iguchi^a

^aDepartment of Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-Cho, Showa-Ku, Nagoya, Aichi, 466-8550, Japan

^bDepartment of Endocrinology, Gifu Prefectural Tajimi Hospital, 5-161 Maehata-Cho, Tajimi, Gifu, 507-8522, Japan

^cDepartment of Internal Medicine, Chubu National Hospital, 36-3, Gengo, Morioka, Obu, Aichi, 474-8511, Japan

^dDepartment of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences 36-3, Gengo, Morioka, Obu, Aichi, 474-8511, Japan

^eDepartment of Endocrinology, Tokyo Tama Metropolitan Geriatric Medical Center, 1-7-1, Aoba-Cho, Higashimurayama, Tokyo, 189-0002, Japan

Received 19 January 2003; received in revised form 25 June 2003; accepted 17 July 2003

Abstract

The current study was conducted to investigate the cognitive function in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus (DM). Participants included 69 diabetic and 27 nondiabetic subjects (60 to 85 years old). The cognitive functional tests conducted were the Mini-Mental State Examination (MMSE), Word Lists Recall (immediate, delayed), Digit Symbol Test (Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised [WAIS-R]), and the Stroop Color Word Test. Hemoglobin A1c (HbA1c) was measured as the index of glycemic control, and information about recent hypoglycemic episodes was gathered by using questionnaires. Student's *t* test showed that DM subjects had significantly lower scores in the MMSE ($P < .01$) and Digit Symbol Test ($P < .05$) than non-DM subjects. The scores of the Digit Symbol Test in diabetes subjects had a significant negative relationship with HbA1c ($r = -.433$; $P < .001$), and insulin-use had a significant relationship with the scores of the MMSE and Digit Symbol Test. Subjects in the DM group were further divided by insulin use. Comparison of insulin-treated DM subjects, non-insulin-treated DM subjects, and nondiabetic subjects by analysis of variance followed by Bonferroni's post hoc test showed that insulin-treated DM subjects had significantly lower scores in the MMSE and Digit Symbol Tests than both non-insulin-treated DM subjects ($P < .05$) and nondiabetic subjects ($P < .01$). Our study suggests that Japanese elderly DM subjects, especially those with insulin treatment, have poor cognitive function.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Digit Symbol Test; MMSE; HbA1c; Insulin; Hypoglycemia

1. Introduction

Cognitive function in elderly diabetes mellitus (DM) subjects has been of interest for more than 80 years and has been explored in several studies; however, the outcomes of these studies have not been entirely conclusive (Strachan, Deary, Ewing, & Frier, 1997). Although most studies have concluded that cognitive performance is worse in elderly DM subjects (Gradman, Laws, Thompson, & Reaven, 1993; Miles & Root, 1922; Perlmutter et al., 1984; Reaven, Thompson, Nahum, & Haskins, 1990), some studies have reported that cognitive function in type 2 DM subjects is comparable to that in non-DM subjects (Atiea, Moses, & Sinclair, 1995; Mattlar, Falck, Ronnema, & Hyypa,

1985). These studies have been performed mainly in Western countries. Because cognitive functional tests are based on language communication, studies should be performed using subjects with different genetic and cultural backgrounds in different languages.

Among the factors involved in the mechanism of cognitive impairment in DM subjects, glycemic control may be one of the most important (Gradman et al., 1993; Meneilly, Cheung, Tessier, Yakura, & Tuokko, 1993). Few studies have investigated the relationship between glycemic control and cognitive function in DM patients. However, one study reported that glycemic control, as measured by hemoglobin A1c (HbA1c) levels, showed a significant negative correlation with cognitive function in DM patients (Reaven et al., 1990). Another reported that oral hypoglycemic medication improved some domains of cognitive ability (attention/concentration, new learning, and problem solving) (Gradman

* Corresponding author. Tel.: +81-52-744-2365; fax: +81-52-744-2371.
E-mail address: umegaki@med.nagoya-u.ac.jp (H. Umegaki).

et al., 1993). To maintain glycemic control, a combination of several kinds of treatments—including diet regulation, oral medication, and/or insulin treatment—is needed for DM patients. Large prospective studies have shown that persons with DM are at an increased risk of developing dementia, including Alzheimer's disease, particularly when treated with insulin (Ott et al., 1996, 1999). However, the effects of various treatments on cognitive function in DM patients have not been well investigated. For example, there has been only one study—that of Jagusch, Cramon, Renner, & Hepp, 1992—on the effect of treatment in nondemented DM patients; the results showed that insulin-treated subjects had slower simple reaction times. Recently we investigated the effect of treatment on the brain atrophy in elderly DM subjects, and found that the insulin-treated group had the most severe atrophy (Ushida et al., 2001).

Given this situation, the present study was initiated with the following three goals. First, we compared the domains of cognitive functional tests in elderly Japanese subjects (age > 60 years) with type 2 DM with a group of elderly non-DM subjects (age > 60 years). Second, we wanted to determine whether there was any correlation between the measures of cognitive function and the degree of glycemic control in patients with type 2 DM. Third, we investigated the effect of DM treatment on the performance of cognitive function tests.

2. Subjects and methods

2.1. Subjects

There were 69 subjects with type 2 DM and 27 non-DM subjects. All subjects were outpatients at Nagoya University Hospital in Aichi, Japan, at Gifu Prefectural Tajimi Hospital in Gifu, Japan, at Chiaki Hospital in Aichi, Japan, or at Aoki Kinen Hospital in Mie, Japan. They ranged in age from 60 to 85 years old. All subjects with diagnosis of dementia, depressive disorders by the clinical criteria defined by DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) or DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), respectively, or any other diseases known to affect cognitive function, or subjects who had cerebral infarctions of more

Table 1
Characteristics of participants by diabetes status

Variable	DM subjects	Non-DM subjects	P value
N	69	27	–
Age	71.6 ± 5.6	73.4 ± 6.6	0.164
Gender (% female)	70.4	52.2	0.107
Education (years)	10.4 ± 2.7	11.4 ± 3.0	0.167
Hypertension (%)	52.5	50.0	0.845
Hyperlipidemia (%)	36.5	60.0	0.074
HbA1c (%)	8.0 ± 1.0	5.7 ± 0.4	P < .01

Data are the mean ± S.D. unless otherwise indicated.

Student's unpaired *t*-test (age, education, HbA1c) and Kruskal–Wallis analysis (other variables).

Table 2
Performance on measures of cognitive function by diabetes status

Measure	DM subjects	Non-DM subjects	P value
MMSE	27.1 ± 2.2	28.3 ± 1.7	P < .05
Word List (immediate)	5.7 ± 1.7	6.2 ± 1.7	0.254
(delayed)	7.1 ± 2.2	6.7 ± 2.0	0.364
WAIS-R Digit Symbol	36.3 ± 10.9	43.0 ± 12.1	P < .05
Stroop Color Word Test	19.2 ± 12.8	15.0 ± 6.7	0.113

Data are the means ± S.D., unless otherwise indicated.

A higher score indicates better performance, except in the case of the Stroop Color Word Test.

Student's unpaired *t*-test.

WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised.

than 1 cm in diameter as visualized by brain CT or MRI, and/or had neurological signs or symptoms, and/or clinical histories of stroke including transient ischemic attacks were excluded. No subjects had audio–visual deficiencies sufficient to impair their performance in the cognitive functional assessments. All participants were independent in terms of performing their daily activities.

An ethical committee approved the study protocol and all patients gave their written informed consent prior to the investigation. After the provision of informed consent, the cognitive functional tests were administered individually to each subject. HbA1c was measured as a marker of glycemic control. DM patients were asked if they had had any hypoglycemic episodes during the recent month over the last month by questionnaire. At the day of the assessment subjects had breakfast as usual and the assessment was performed before noon. The doctors checked the physical conditions of the subjects before the assessment and confirmed that they were not hypoglycemic. Hypertension was diagnosed as follows: prescription of antihypertensive medicine, systolic blood pressure (SBP) of 160 mm Hg or higher, and/or diastolic blood pressure (DBP) of 95 mm Hg or higher. The diagnosis of hyperlipidemia was based on the *Japan atherosclerosis society guidelines for diagnosis and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease* (Japan Atherosclerosis Society, 2002). Regarding complications of

Table 3
Correlation coefficients between scores of cognitive tests and diabetic characteristics

Variables	MMSE	WAIS-R
WAIS-R Digit Symbol	0.456**	–
Diabetes duration	0.078	–0.155
HbA1c	–0.205	–0.433**
Neuropathy	–0.075	0.005
Nephropathy	–0.008	–0.021
Retinopathy	–0.095	0.015
Hypoglycemia	–0.265	–0.229
Insulin-treatment	–0.379**	–0.304*

Pearson's correlation coefficients analysis (MMSE, WAIS-R digit symbol, Diabetes duration HbA1c) and Spearman's correlation coefficients analysis (other variables).

* *P* < .05.

** *P* < .01.

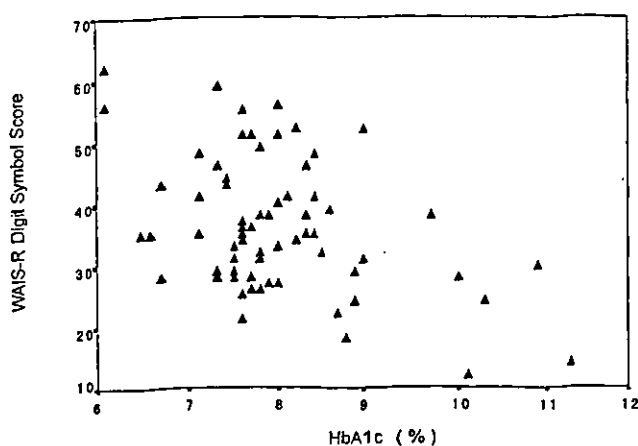


Fig. 1. Relationship between glycosylated hemoglobin (HbA1c) concentration and score of WAIS-R Digit Symbol on DM subjects ($N = 69$, $r = -0.433$, $P < 0.001$).

DM, neuropathy was diagnosed as elevated vibratory perception thresholds or symptomatic neuropathy including paresthesia; retinopathy was diagnosed as simple retinopathy and more advanced; and nephropathy was diagnosed as microalbuminuria ($30 \text{ mg/g} \leq \text{albumin-to-creatinine ratio} < 200 \text{ mg/g}$) and more advanced.

2.2. Assessment of cognitive function

Cognitive function was assessed by structured performance tests that were selected to represent a broad range of cognitive domains, including those measured in previous studies in type 2 DM. Strachan et al. (1997) summarized psychological tests used among the previous studies into six broad categories. In considering total administration time

and elderly subjects' burden to complete the test battery, we decided to investigate four of these categories, and selected the following standardized psychological tests for measurement of each. (1) Mental Status: the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHigh, 1978) was used to evaluate this category. The MMSE assesses orientation, registration, attention, calculation, language, and recall with a score range from 0 to 30. (2) Verbal Memory: the Word List (a subtest of the Alzheimer's Disease Assessment Scale [ADAS] (Mohs, Rosen, & Davis, 1983)) was used. This test asks subjects to read aloud and remember 10 concrete words printed on individual cards. The subjects' immediate recall is evaluated directly after reading the words, and the delayed recall is assessed at 30 min after reading the words. The score range is 0–10. (3) Complex Psychomotor Skill: the Digit Symbol Test (a subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised [WAIS-R]; Shinagawa, Kobayashi, Fujita, & Maekawa, 1990) was used. This test consists of a sample line with nine pairs of numbers and meaningless symbols. Subjects are asked to fill in the blanks with the correctly paired symbols in 90 s. The score range is 0–93. (4) Attention: the Stroop Color Word Test (Stroop, 1935; Japanese version) employs a card with 24 colored dots and a card with 24 names of colors printed in different colored ink, e.g., the word “yellow” printed in blue ink. Subjects are asked to name the color of the dots as quickly as possible, and then to name the color of the ink that a color word was printed in as quickly as possible. Seconds to completion are recorded and the difference between the time required to read the word card and that required to read the dots card is calculated. Well-trained psychological testers administered all four tests in the same order for all subjects.

Table 4
Characteristics and performance on measures of cognitive function by diabetes subgroup

Variable	Insulin-treated diabetes	Noninsulin diabetes	Nondiabetic subjects	P value
N	13	56	27	
Age	72.8 ± 6.3	71.3 ± 5.4	73.4 ± 6.6	0.261
Education (year)	10.5 ± 2.6	10.4 ± 2.7	11.4 ± 3.0	0.386
MMSE	25.4 ± 2.0 ^{††}	27.5 ± 2.0 [†]	28.3 ± 1.7 [§]	$P < .01$
Word List (immediate)	5.2 ± 1.5	5.9 ± 1.7	6.2 ± 1.7	0.205
(delayed)	6.8 ± 1.3	7.2 ± 2.3	6.7 ± 2.0	0.567
WAIS-R Digit Symbol	29.2 ± 8.1 ^{††}	37.9 ± 10.8 [§]	43.0 ± 12.1 [§]	$P < .01$
Stroop Color Word Test	17.8 ± 7.6	19.5 ± 13.8	15.0 ± 6.7	0.252
HbA1c (%)	8.7 ± 1.5 [†]	7.9 ± 0.8 ^{¶¶}	5.7 ± 0.4 ^{§§}	$P < .01$
Hypertension (%)	53.2	50.0	50.0	0.845
Hyperlipidemia (%)	36.4	36.6	60.0	0.074

Data are the mean ± S.D., unless otherwise indicated.

A higher score indicates better performance, except in the case of the Stroop Color Word Test.

ANOVA. Bonferroni's post-hoc test showed following:

[†] Significant difference with noninsulin diabetes ($P < .05$) and nondiabetic subjects ($P < .01$).

^{††} Significant difference with noninsulin diabetes ($P < .05$) and nondiabetic subjects ($P < .05$).

[‡] Significant difference with insulin-treated diabetes ($P < .05$).

^{¶¶} Significant difference with insulin-treated diabetes ($P < .05$) and nondiabetic subjects ($P < .05$).

[§] Significant difference with insulin-treated diabetes ($P < .01$).

^{§§} Significant difference with insulin-treated diabetes ($P < .05$) and noninsulin subjects ($P < .05$).

2.3. Statistical analysis

All data are presented as the means \pm S.D. Comparisons between two groups were made by using Student's *t*-test or the Kruskal–Wallis analysis. Pearson's correlation coefficients and Spearman's correlation coefficients were calculated for parametric and nonparametric variables, respectively. For the Spearman's correlation coefficients, nonparametric variables were coded as follows. The existence of DM complication or hypoglycemic episode was scored as 1, and the absence of these parameters was scored as 0. The use of insulin was scored as 1, and the nonuse as 0. Comparisons among three groups were made by using analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni's post hoc test. In all analyses, values of $P < .05$ were considered to indicate statistical significance. All analysis was performed with SPSS software for Windows (SPSS Inc., 2001).

3. Results

The characteristics of the subjects included in the current study are shown in Table 1. There were no significant differences between DM patients and non-DM subjects in any area except HbA1c ($P < .01$). Table 2 shows the means and S.D. for four measures of cognitive function in DM and control subjects. The DM group performed significantly worse in the MMSE ($P < .05$) and Digit Symbol Test ($P < .05$), and tended to perform more poorly in other tests, although these differences were not significant. The results of the correlation analysis between cognitive tests scores and diabetic characteristics are shown in Table 3. The scores of the Digit Symbol Test in DM subjects had a significant negative correlation with HbA1c ($r = -.433$, $P < .001$, Fig. 1). The insulin-use for DM treatment was also significantly correlated to the Digit Symbol Test ($r = -.304$, $P < .05$). Further, we divided the DM group into two subgroups: an insulin-treated and a non-insulin-treated group. The history of insulin treatment ranged from 1 to 30 years (mean = 10.85; S.D. = 11.10). The frequencies of daily insulin injection were scored as follows: once = 3, twice = 6, three times = 3, four times = 1. ANOVA showed that both the MMSE and Digit Symbol Test scores were significantly different among the three groups ($P < .01$, $P < .01$, respectively, Table 4). Bonferroni's post hoc test showed that the scores of the MMSE and Digit Symbol Test in the insulin-treated DM group was significantly lower than those in the non-insulin-treated DM ($P < .05$), and non-DM ($P < .01$) subjects. Insulin-treated DM subjects had significantly higher HbA1c. The prevalence of DM complications and hypoglycemic episodes by DM treatment were compared and are shown in Table 5. The frequency of hypoglycemic episodes was from three times a year to once a month. No subjects experienced hypoglycemic coma or hospitalization from hypoglycemia-related events. Only

Table 5

The characteristics and presence of diabetic complication and hypoglycemia by diabetic treatment groups

Variable	Insulin-treated DM	Noninsulin DM	<i>P</i> value
Diabetes Duration (year)	19.2 \pm 12.6	13.7 \pm 11.2	.164
Neuropathy (%)	66.7	59.2	.637
Retinopathy (%)	63.6	31.2	$P < .05$
Nephropathy (%)	58.3	31.2	.084
Hypoglycemia (%)	36.4	11.4	.060

Data are [the] mean \pm S.D., unless otherwise indicated.

Student's *t*-test. (diabetes history), Kruskal–Wallis analysis (other variables).

prevalence of retinopathy was significantly different between insulin-treated and non-insulin-treated DM subjects.

4. Discussion

In the current study we investigated cognitive function in the Japanese elderly with type 2 DM. Recently many studies—primarily from Western countries—have reported cognitive functional deficits in elderly DM subjects, and the term “diabetic encephalopathy” is seeing increasing use (Biessels, der Heide, Kamal, Bley, & Gispen, 2002). Nonetheless, there have been few reports showing cognitive deficits in Japanese subjects with DM. Our results suggest that DM-related cognitive impairment does exist in Japanese subjects, and that such impairment is not dependent on cultural or genetic background.

In the present study the insulin-treated subjects had the worst cognitive function. Three possible mechanisms could be hypothesized for the poor cognitive function in insulin-treated subjects. In the present study, subjects receiving insulin-treatment had significantly higher HbA1c, and the scores of the Digit Symbol test were negatively correlated with HbA1c; therefore, the effects of hyperglycemia should be given primary consideration. Secondly, hypoglycemia-related neuronal damage may have been involved, since insulin-treated elderly DM subjects reportedly have more risks for hypoglycemia (Schorr, Ray, Daugherty, & Griffin, 1997). However, several studies have shown that subjects with impaired glucose tolerance who receive no drug treatment and are at minimum risk for hypoglycemia also sometimes show cognitive impairment (Convit, Wolf, Tarshish, & de Leon, 2003; Vanhanen et al., 1988). This suggests that hypoglycemia may not be a major factor for cognitive functional deficits. Our study failed to show a significant correlation between hypoglycemia and the scores of cognitive functional tests. Thirdly, direct effects of insulin on the neuronal system may have played a role in the poor cognitive function of insulin-treated subjects. Recently, insulin and its receptor have been shown to be present in the brain and appear to play a modulatory role in synaptic transmission (Schwartz, Figlewicz, Baskin, Woods, & Porte, 1992). Ott et al. (1996, 1999) reported that insulin-treated subjects are at greater risk for dementia. In the present study,

however, analysis of the correlation coefficient between fasting serum insulin levels in non-insulin-treated DM subjects and the performance on cognitive functional tests failed to show any significant differences ($P = .092-0.645$, data not shown).

As discussed above, hyperglycemia may be a major factor for cognitive impairment in elderly DM subjects. However, in the current study, microangiopathies, including neuropathy, were very weakly related to the scores of the MMSE and Digit Symbol test. The duration of DM also showed no significant relationship with the scores of the cognitive functional tests. These findings suggest that cognitive impairment in DM subjects is induced by mechanisms other than microangiopathy. The scores of the Digit Symbol test had a significant negative association with HbA1c, which reflects the status of glycemic control in a relatively short period of time. Interestingly, several studies have shown that improvement in glycemic control had beneficial effects on cognitive function in elderly DM subjects (Gradman et al., 1993; Meneilly et al., 1993). This would suggest that the cognitive function in DM subjects is affected at least partially by the blood glucose levels for a relatively short period of time. Further longitudinal studies with a larger number of subjects will be needed to follow the cognitive function in elderly DM subjects, as well as investigations into the mechanism by which hyperglycemia affects cognitive function.

5. Conclusion

In conclusion, we demonstrated that Japanese elderly with DM had mild cognitive impairment. Hyperglycemia may be a major factor for this cognitive impairment; however, further studies with increased number of subjects and longitudinal studies will be needed to clarify this relation.

References

- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R)* (3rd rev. ed.). Washington, DC: Author
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)* (4 ed.). Washington, DC: Author
- Atiea, J. A., Moses, J. L., & Sinclair, A. J. (1995). Neuropsychological function in order subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, *12*, 679–685.
- Biessels, G. J., der Heide, L. P., Kamal, A., Bleys, R. L. A., & Gispen, W. H. (2002). Ageing and diabetes: implication for brain function. *European Journal of Pharmacology*, *441*, 1–14.
- Convit, A., Wolf, O. T., Tarshish, C., & de Leon, M. J. (2003). Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100* (4), 2019–2022.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHigh, P. R. (1978). "Mini-mental state": a practical method of grading the cognitive function of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189–198.
- Gradman, T. J., Laws, A., Thompson, L. W., & Reaven, G. M. (1993). Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society*, *41*, 1305–1312.
- Jagusch, W., Cramon, D. Y., Renner, R., & Hepp, K. D. (1992). Cognitive function and metabolic state in elderly diabetic patients. *Diabetes, Nutrition & Metabolism*, *5*, 265–274.
- Japan Atherosclerosis Society. (2002). *Japan atherosclerosis society guidelines for diagnosis and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease* (Tokyo).
- Mattlar, C. E., Falck, B., Ronnemaa, T., & Hyyppa, M. T. (1985). Neuropsychological cognitive performance of patients with type-2 diabetes. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine*, *17*, 101–105.
- Meneilly, G. S., Cheung, E., Tessier, D., Yakura, C., & Tuokko, H. (1993). The effect of improved glycemic control on cognitive functions in elderly patients with diabetes. *Journal of Gerontology*, *48*, M117–M121.
- Miles, W. R., & Root, H. F. (1922). Psychologic tests applied to diabetic patients. *Archives of Internal Medicine*, *30*, 767–777.
- Mohs, R. C., Rosen, W. G., & Davis, K. L. (1983). The Alzheimer's Disease Assessment Scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacology Bulletin*, *19*, 448–450.
- Ott, A., Stolk, R. P., Harskamp, F. V., Pols, H. A., Hofman, A., & Breteler, M. M. (1999). Diabetes mellitus and the risk of dementia—the Rotterdam study. *Neurology*, *53*, 1937–1942.
- Ott, A., Stolk, R. P., Hofman, A., Harskamp, F. V., Grobbee, D. E., & Breteler, M. M. (1996). Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam study. *Diabetologia*, *39*, 1392–1397.
- Perlmutter, L. C., Hakami, M. K., Hodgson-Harrington, C., Ginsberg, J., Katz, J., Singer, D. E., & Nathan, D. M. (1984). Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients. *American Journal of Medicine*, *77*, 1043–1048.
- Reaven, G. M., Thompson, L. W., Nahum, D., & Haskins, E. (1990). Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. *Diabetes Care*, *13*, 16–21.
- Schorr, R. I., Ray, W. A., Daugherty, J. R., & Griffin, M. R. (1997). Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Archives of Internal Medicine*, *157*, 1681–1686.
- Schwartz, M. W., Figlewicz, D. P., Baskin, D. G., Woods, S. C., & Porte, D. (1992). Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocrine Reviews*, *13* (3), 387–414.
- Shinagawa, F., Kobayashi, S., Fujita, K., & Maekawa, H. (1990). *Japanese manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised* (pp. 115–118). Tokyo: Nihon-bunka-kagaku-sya.
- SPSS Inc. (2001). *SPSS Base 11.0J User's Guide* (Tokyo).
- Strachan, M. W., Deary, I. J., Ewing, F. M., & Frier, B. M. (1997). Is type 2 diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? *Diabetes Care*, *20*, 438–445.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643–662.
- Ushida, C., Umegaki, H., Hattori, A., Mogi, N., Aoki, S., & Iguchi, A. (2001). Assessment of brain atrophy in elderly subjects with diabetes mellitus by computed tomography. *Geriatrics and Gerontology International*, *1*, 33–37.
- Vanhanen, M., Kovisto, K., Kuusisto, J., Mykkanen, L., Helkala, E. L., Hanninen, T., Riekkinen, P. Sr, Soiminen, H., & Laakso, M. (1988). Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, *21* (3), 398–402.

はじめに

2003年度のWHOの報告によると、日本人の平均寿命は世界192カ国中でいちばん長く81.9歳に達している。百歳を超えるような長寿を迎えられる人は、従来は限られたごく一部の人だけだと思われていた。実際、老人福祉法が制定された1963年には百歳以上のいわ

ゆる百寿者は153人に過ぎなかった。しかし現在、日本の百寿者は2万人を超えるようになり、ふつうの人でも百歳まで生きることが、決して夢ではなくなってきた¹⁾。

一方で、一人の女性が生涯に産む子どもの数は2を大きく下回り、平成14年度には1.32となっている。少子化と平均寿命の延長によって、日本の高齢者の割合は世界にほかに類をみない速度で増

大しつつある。日本の21世紀は高齢者の時代であり、長寿社会の時代となるだろう。高齢者ができる限り健康で活動的であり、社会に参画していかなければ、これからの日本の社会は成り立っていない。したがって、きたるべき日本を豊かで活力に満ちたものとするためには、老化・老年病に関する研究を推進し、老化の制御と老年病の克服をはかり、高齢者の自立と積極的な社会参加を促進する長寿科学の展開が必要なのである。

長寿科学の展開

長寿科学は長寿社会を支えるための科学であり、老年医学や老年学を含んだ、さらに大きな領域の学際的な科学分野である。薬物治療やリハビリテーション、介護を中心とした従来からの高齢者医療と、画一的な栄養、運動、休養といった高齢者への古典的な健康増進支援から、今後新たな長寿科学へと展開していくと考えられ、そのなかでもとくに重要な分野について述べてみる。

■先端医療の老年医学への応用

老化が進み機能が障害された臓器への移植医療、どのような細胞にも分化することのできる能力をもつES細胞からの臓器の再生、遺伝子治療による臓器機能の回復と老化予防についての可能性など

高齢者の健康づくり—その現状と今後

長寿科学の今後の展開

KEY WORD

長寿科学, 老年医学,
縦断研究, 分子疫学,
オーダーメイドサポート

国立長寿医療センター研究所
疫学研究部

下方浩史

Shimokata, Hiroshi

は今後の展開が期待できる分野である。ナノテクノロジーによるマイクロマシンを利用した非侵襲的な検査や副作用の少ない効果的な治療なども、とくに虚弱な高齢者には有用であろう。

■総合ホルモン補充療法

性ホルモンを中心にさまざまなホルモンを組み合わせる総合ホルモン補充療法が「若返りの技術」として実用化されつつある。米国では食品医薬品局で老化防止に関する有効性が認定され、米国各地の老化防止クリニックなどでは1カ月に200万円もの費用がかかる総合ホルモン補充療法による老化の予防がすでに行われている。しかし使われる性ホルモンや成長ホルモンの投与は副作用も多く、ときとして健康を害することがある。

■予防老年医学

痴呆や骨粗鬆症などのいわゆる老年病は慢性に経過し治療がむずかしい。医療費の増大という観点から考えても予防を重点においた医療をめざすべきである。予防老年医学 (preventive geriatrics) という分野の研究の推進が望まれる。とくに疾病の発症を予防する一次予防が重要であり、そのための基礎データやエビデンスの蓄積が長寿科学の課題となる。

■老年病の分子疫学

特定の老年病への罹患の危険率が遺伝子診断によってある程度予測できれば、老年病が発症する前に対象を絞っての効果的な対処ができる。老化進行や老年病の素因としての遺伝子多型と環境要因の影響解明をめざす老化・老年病の分子疫学は今後の研究の進展がもっとも望まれる分野である。分子疫学研究によって、どのような遺伝子多型が疾病発症に関与するのかを見出すことは重要な課題ではあるが、それ以上に重要なのは疾病罹患の素因があっても発症しないようにするにはどうするかを見つけることである。老化や老年病には数多くの遺伝子多型が関与し、それらの遺伝子多型間の相互作用あるいは環境および生活因子との相互作用が疾患発症には重要であるので、多数の対象者で数多くの遺伝子多型を検討するとともに多数の背景要因を観察することが必要となる²⁾。

■オーダーメイド・サポート

日本人の生活は多様化し、個人差が拡大しつつある。21世紀の日本の医療は、個人個人の素因の違いや環境および生活要因に応じた

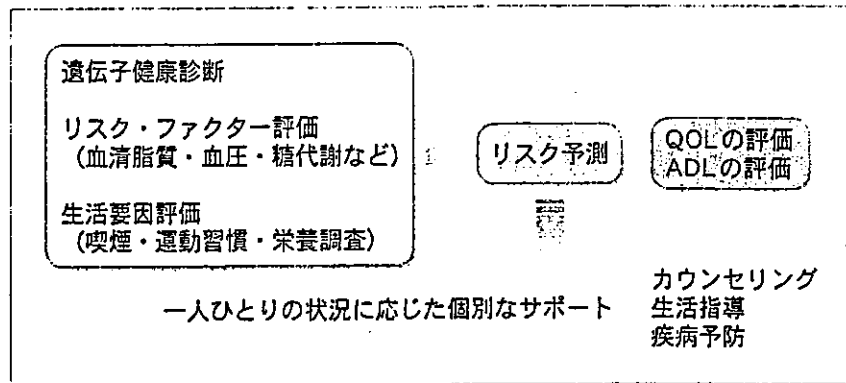


図1 オーダーメイド・サポート

疾病予防と治療，健康支援をめざすものでなければならない。これが長寿科学のめざすべきオーダーメイド・サポートである（図1）。遺伝子診断と，生活要因の評価，血清脂質や血圧などのリスクファクターの評価から疾患罹患のリスクを評価し，さらに生活の質（QOL）や日常生活動作（ADL）の評価から，一人ひとりの状況に応じた最適な個別サポートを行うことができる。

■包括医療

高齢者では一人の患者が同時に多くの慢性疾患に罹患しており，また介護，健康維持や社会復帰に関して，多くの専門家の関与を要する。医師や看護師だけでなく，栄養士やソーシャルワーカーなどのチームによる包括的な医療のシステムづくりが必要である。

■代替医療の再評価

日本では古くから用いられている生薬，温熱療法，鍼，マッサージなどの代替医療は高齢者の慢性的な症候に有効なことも多く，その再評価を行う研究も進められている。米国では国立の研究機関である National Center for Complementary and Alternative Medicine が1998年に設立され，代替医療に関する積極的な研究が行われている。

■サプリメント

栄養が偏りがちな高齢者には，健康維持のためにビタミン剤などのサプリメントを効率よく使っていくことが必要である。しかし疾病予防に関しての有効性についてはまだ明らかでないことが多い。高齢者を対象とした実証研究の推進が望まれる。

■ ところの健康

高齢者には医療の現場だけでなく、退職、家族との死別など、さまざまな場面でのところのケアが必要である。臨床心理士などの専門家によるところの健康のケアが今後はさらに重要になってくると思われる。

■ 遠隔医療・モニタリング

高齢者のみの世帯や高齢者の一人暮らしの世帯が今後はさらに増加していく。インターネットを利用した在宅での健康管理や遠隔医療、モニタリングが身体機能の低下した高齢者の場合にはとくに有効である。また介護機器や支援機器など工学分野でも長寿科学への貢献が期待されている。

■ 共生社会

世代や障害の有無を越えて、互いに対等な関係のなかで「ともに生きる」社会をめざす。バリアフリーあるいはユニバーサルデザインといった概念で示されるように、障害をもった高齢者も若い人と同じように生活していけるような環境づくりが必要である。高齢者が積極的に社会参画できるようなシステムづくりも推進していかなければならない。

このようにさまざまな分野での長寿科学の展開が期待されるなかで、その基盤となる日本人の老化および老年病に関する詳細なデータを収集蓄積し、日本人の老化像を明らかにしていくような調査研究が今後の長寿科学の推進には不可欠である。欧米人とは大きく異なる文化、食生活、遺伝的背景をもつ日本人には、老化に関しても、欧米人のデータをそのまま利用することはできない。老化や老年病に関して独自のデータ集積を行っていく必要がある。

老化の進行、老年病の発症・進展を予測し、その予防を進めていくには、遺伝子、身体・心理状態などの要因の解明に加えて、環境要因、生活習慣、疾患などが人生のどの時期でどのようにかかわったかを明らかにしていかななくてはならない。そのためには老化が始まる以前の段階から、できるだけ詳細かつ広範なデータを集約解析することが必要である。また、老化をより正確に判定するためには、多くの対象者に繰り返し調査を行って、実際に加齢変化を観察する縦断的な検討を行っていかなければならない。

膨大なデータからの解析によって、老化および老年病に関する危険因子を解明して、高齢者の心身の健康を守り、老年病を予防する

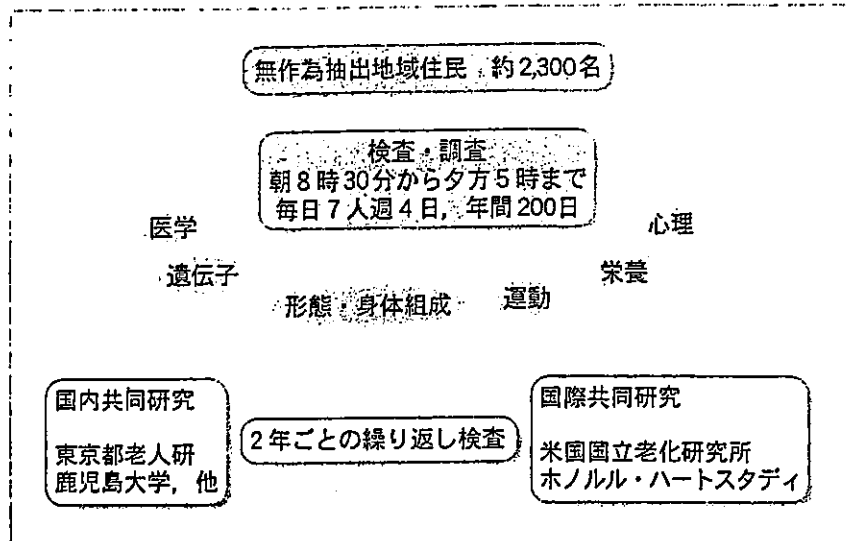


図2 国立長寿医療センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の実施

方法を見出すことが可能となる。それに応えるような研究を推し進めていくことが時代の要請であろう。

老化に関する長期縦断疫学調査研究

平成7年に国立中部病院に国立長寿医療研究センターが併設され、その1年後に疫学研究部がセンター内に開設された。疫学研究部には長期縦断疫学研究室がつくられ、約1年半の準備期間を経て平成9年11月から「老化に関する長期縦断疫学調査研究(NILS-LSA: National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging)」を開始した³⁻⁵⁾。

本研究の対象者は、観察開始時年齢が40歳から79歳までの無作為抽出された2,000名を超える地域住民である。毎日7名の検査を朝8時30分から夕方5時まで長寿医療研究センターの施設内で行い、年間を通して調査を続けている(図2)。調査は2年ごとに繰り返し行われ、その内容は頭部MRI、末梢骨定量的CT(pQCT)および二重X線吸収装置(DXA)の4スキャンでの骨量評価、老化・老年病関連DNA検査、包括的心理調査、運動調査、写真記録を併用した栄養調査などに及んでいる。調査を行っているどの分野においても、またその内容および規模ともに、老化の縦断研究としては世界に誇ることのできるものである。さらに東京都老人総合研究所、米国NIAでの縦断研究(BLSA: Baltimore Longitudinal Study of Aging)、日系米人を対象にしたホノルル・ハートスタディ(HHS)など国内外の優れた研究機関との共同の比較調査を含み、きわめて包

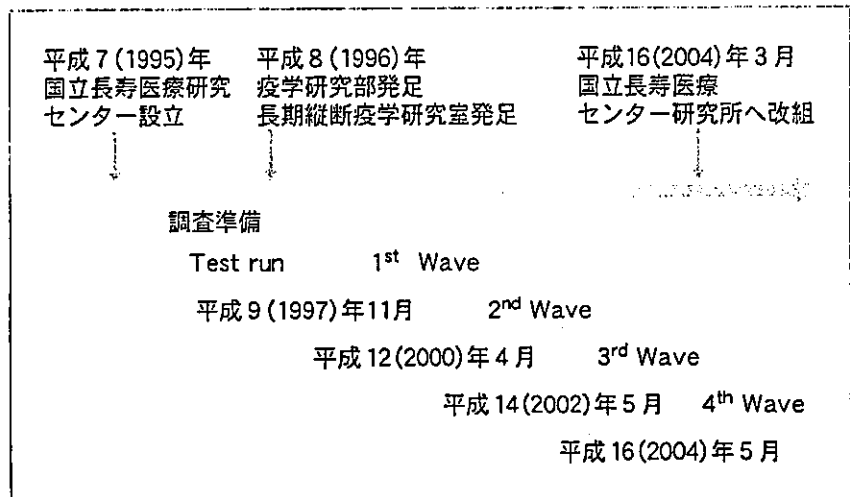


図3 国立長寿医療センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の経緯

括的内容となっている。

平成11年度に終了した第一次調査で2,267名のコホートを完成させ、平成13年度には第二次調査を終了、平成16年5月に第三次調査を終了し、第四次調査を開始する(図3)。第一次および第二次調査の膨大な検査の結果はインターネットを介して公開している(<http://www.nils.go.jp/organ/ep/index.html>)。また現在までに学術専門誌や国内外の学会などに、NILS-LSAから400近い発表がなされている。

平成16年3月に長寿医療研究センターは長寿医療センター研究所に、中部病院は長寿医療センター病院に改組になった。長寿医療センターは、高齢者の医療と長寿科学の研究の拠点となる診療機関と研究機関をあわせもつナショナル・センターとして、今後の日本の長寿科学の展開に貢献していくものと期待されている。

おわりに

長寿科学は今後の日本の未来を切り拓くもっとも重要な研究分野である。21世紀、世界一の高齢社会になると予想されている日本で、世界をリードしていくような長寿科学研究が展開していくことが望まれる。

文献

- 1) 厚生統計協会(編): 国民衛生の動向, 厚生指標, 50: 40-64, 2003.
- 2) 下方浩史, 藤澤道子, 安藤富士子: 老化・老年病の分子疫学. *Molecular Medicine*, 39: 576-581, 2002.
- 3) Shimokata, H., Ando, F., Niino, N.: A new comprehensive study on aging—the National

Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J. Epidemiol.*, 10: S1-S9, 2000.

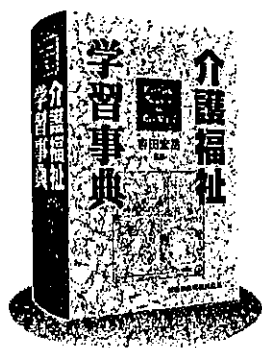
4) 下方浩史: 長期縦断研究の目指すもの. *Geriatric Medicine*, 36: 21-26, 1998.

5) 下方浩史, 安藤富士子: 健康科学における縦断加齢研究. *健康支援*, 1: 11-19, 1999.

介護福祉士国家試験・卒業時共通試験に完全対応!
介護福祉を学ぶひとの教育現場と介護臨床現場をつなぐエンサイクロペディア!

Encyclopedic Studybook for Care Workers

介護福祉学習事典



好評発売中

(社)日本介護福祉士養成施設協会副会長・研修委員長

吉田宏岳 監修

編集幹事 高垣節子・橋本祥恵・喜多祐荘・藤井伸生・森 扶由彦

■A5判・1,010頁・2色刷・定価 4,830円 (本体 4,600円 税5%)

ISBN4-263-23398-0

- ◆21世紀の介護福祉を担う人びとが共通に理解しておくべき事項を体系的に一冊にまとめた、わが国で初めての介護福祉の「スタンダード」となる学習百科事典。解説事典として収載した中項目は110。五十音索引項目は約5,000!
- ◆わが国最新・最高の内容とデータを収載。介護福祉士の国家試験、卒業時共通試験に完全対応!

●弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>

IFP 医歯薬出版株式会社 / ☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / TEL.03-5395-7610 / FAX.03-5395-7611

2004年5月作成 T1

体脂肪分布と合併症，身体活動量， フィットネスの関連

下方浩史*，小坂井留美*，北村伊都子*，安藤富士子*

はじめに

中年になって腹が大きくなる中年太りを自覚している人は多いであろう。日本語には「太っ腹」という表現がある。いわゆる「太っ腹」は腹部が大きく肥大していることを指しているが、度量の大きい様子を示す表現でもある。典型的な中年太りは、手足はあまり太くならず、腹だけがどんどん出てくるというものであり、この「太っ腹」に相当する。このような体型の肥満は中年期の男性によくみられるが、女性でも更年期以後、女性ホルモンの分泌が低下するとやはり男性の場合と同じような腹だけが出てくる腹部を中心とした肥満が多くなる。従来、肯定的な意味合いで使われることが多かった「太っ腹」が、現在では多くの疾患の要因となることがわかってきた。

肥満は体脂肪が過剰に蓄積した状態ともいえるが、体脂肪の絶対量だけでなく、その分布が健康と大きくかかわっている。つまり体重から計算した肥満度などからみると、同じ程度の肥満であっても、脂肪のつき方によって、生活習慣病を中心とするさまざまな疾病のリスクにつながる危険な肥満と、健康にはあまり危険ではない肥満がある。危険な肥満は腹部に脂肪が集中する肥満で、これを腹部型の肥満という。逆に殿部や大腿部に脂肪がついて腹部にはあまりつかない殿部大腿部型の肥満では、生活習慣病などの発生率は低く

なっている¹⁾。

肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病の4つの組み合わせは「死の四重奏」と呼ばれる。また肥満者におけるインスリン抵抗性に基づいた耐糖能異常、高インスリン血症、脂質代謝異常、高血圧症をきたす一連の症候群を危険因子重積症候群(Multiple Risk Factor Syndrome)あるいは「症候群X」ということがある²⁾。これらの概念の背景には、腹部型の脂肪分布がある(図-1)。体脂肪分布が重要な発症因子である、もしくは病態に関連していることが報告されている疾患・病態には、糖尿病、耐糖能異常、高脂血症、高血圧、虚血性心疾患、脳血管障害、乳癌、卵巣癌、子宮体癌、胆嚢疾患、痛風、高尿酸血症、多血症、関節障害、月経異常、不妊症、女性多毛症、多嚢胞性卵巣症候群、呼吸障害、睡眠時無呼吸症候群、脂肪肝などがある。これらの1つ1つについて検討していくことは、紙面の都合上不可能なので成書を参考にさせていただきたい¹⁾。

これら腹部型体脂肪分布に起因する疾患は遺伝的な素因に左右される部分も多いが、重要なのは減量や禁煙など、ライフスタイルを変えることにより、ある程度は予防、治療できることである。

腹部型肥満になぜ生活習慣病が多いのか

腹腔内の脂肪組織は門脈を介して直接肝臓へとつながっており、血行からみると肝臓から遠く離れている皮下脂肪とは大きく異なっている。皮下

* 国立長寿医療センター研究所疫学研究部

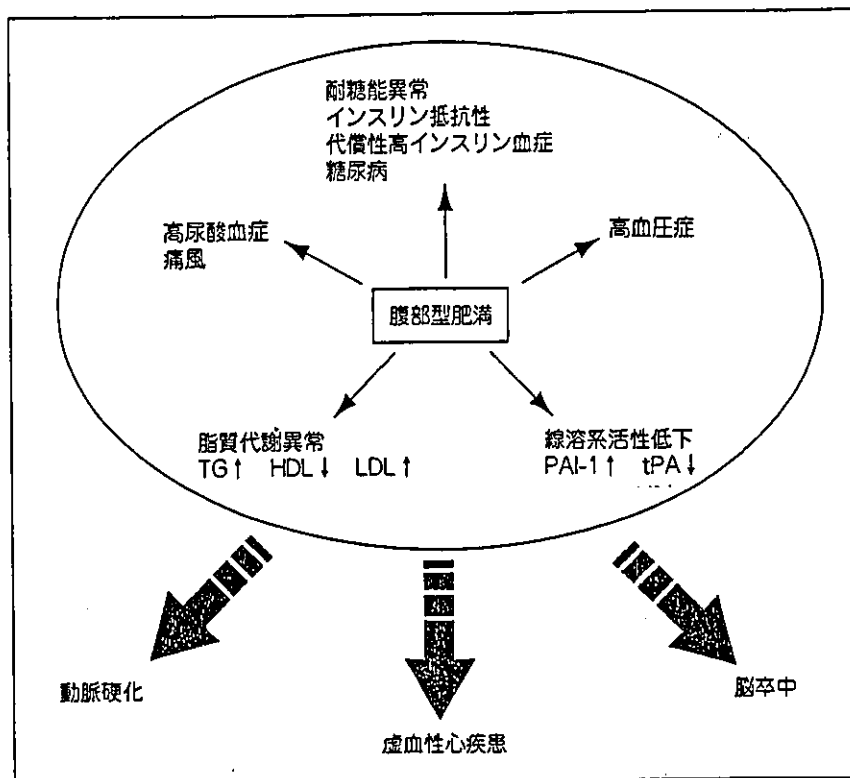


図-1 腹部型肥満を中心とした危険因子重積症候群(Multiple Risk Factor Syndrome)の病像

脂肪から動員された脂肪は、末梢静脈、心臓、肺動脈、肺静脈、再び心臓そして動脈を経由し、一部だけが肝臓へ到達することになる。一方、腹腔内脂肪組織から肝臓へ脂肪が動員される場合には、門脈を通して直接、肝臓へ到達し、脂肪は迅速にまた効率よく肝臓で利用されることになる。腹腔内に脂肪が蓄積されるのは、エネルギーを保存するには好都合なのである。また手足に脂肪がたまると、筋肉の発達するスペースがなくなる。しかし女性では腹腔内に脂肪が多く蓄積すると妊娠して子宮が大きくなるスペースが足りなくなるので、筋肉の発育に邪魔になっても殿部や大腿部に脂肪をためることになる。男性ホルモンは筋肉を発育させ、腹部に脂肪を蓄積するように、女性ホルモンは殿部や大腿部に脂肪をためるように働くと考えられる。

人類は何十万年と獲物を追って暮らす狩猟生活を送ってきた。安定した食糧供給が得られる農耕や牧畜が行われるようになったのは、人類の歴史からするとごく最近のことである。大きな獲物が捕れられれば大量に食べて、獲物が捕れないとき

に備えるという飽食と飢餓を繰り返す狩猟生活では、過剰なエネルギーを効率よく腹部に脂肪として蓄積できる能力は、生存のためには非常に有利なものだったであろう。何十万年もの長期にわたって、こうした能力を遺伝素因としてもつ人が生存に適応し、遺伝素因をもたない人が淘汰されてきた。

しかし、生存に適した能力として選択されてきた素因は、現代の飽食の時代には、かえって健康を害する原因となってきた。腹腔内の脂肪は門脈を介して直接肝臓に入り、肝臓から全身に脂質を送り込み高脂血症をきたす。また、組織のインスリン抵抗性が高くなり糖尿病を引き起こすことになる。これが血圧を引き上げる原因にもなり、その結果多くの生活習慣病を発症させる。

体脂肪分布の分類方法

体脂肪分布のパターンの分類には、代謝障害をきたしやすいタイプの体脂肪分布として、図-2のように Abdominal obesity (腹部型肥満)、生活習

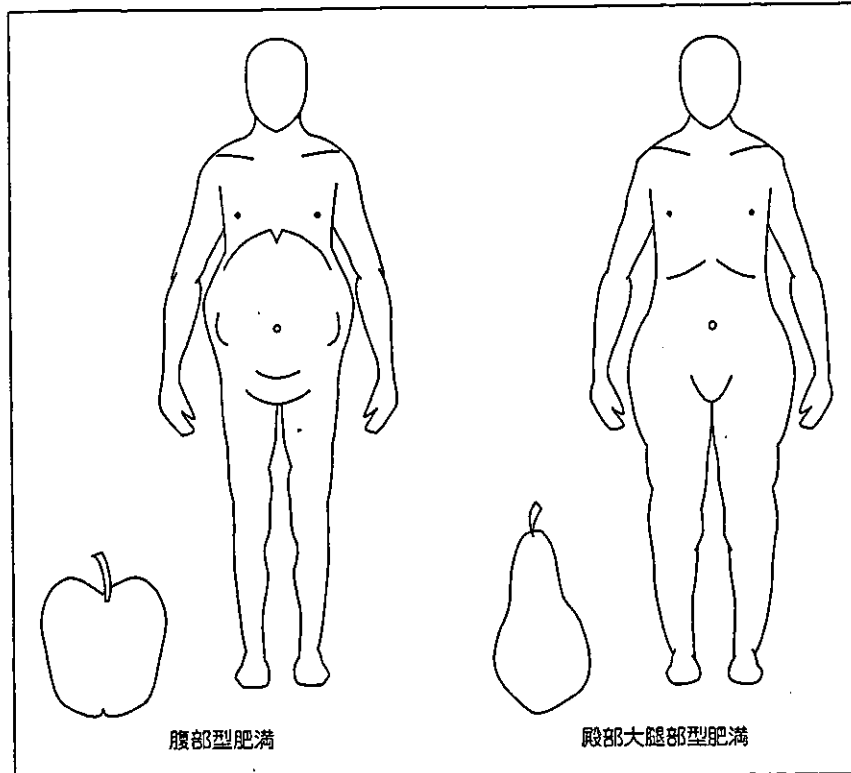


図-2 腹部型肥満と殿部大腿部型肥満(文献1より引用)

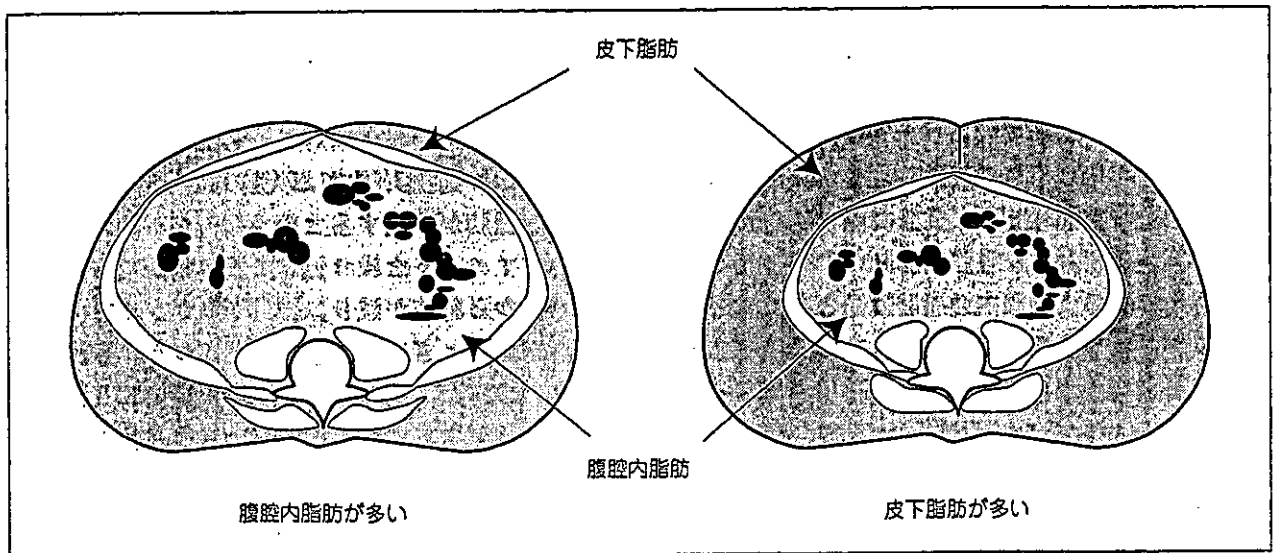


図-3 臍部における腹部 CT 像(文献1より改変)

同じウエストサイズでも腹腔内脂肪と皮下脂肪の割合は大きく異なることがある。

慣病の発症率の低い Gluteo-femoral obesity (殿部大腿部型肥満)の大きく2種類に分類する方法がある。腹部型肥満は男性型肥満、リング型肥満ともいわれ、殿部大腿部型肥満は女性型肥満、洋ナシ型肥満ともいわれる。体脂肪の分布の指標はメジャーで簡単に測定できるウエスト・ヒップ比

(WHR)、皮脂厚計で測定された肩甲骨下の皮下脂肪厚と上腕三頭筋部の皮下脂肪厚の比などが使われる。体脂肪の分布を正確に測定するには二重X線吸収装置(DXA)が有用である。身体の部位別の脂肪重量が計測できるので、これを用いて総脂肪に対する体幹の脂肪量を求めることができ

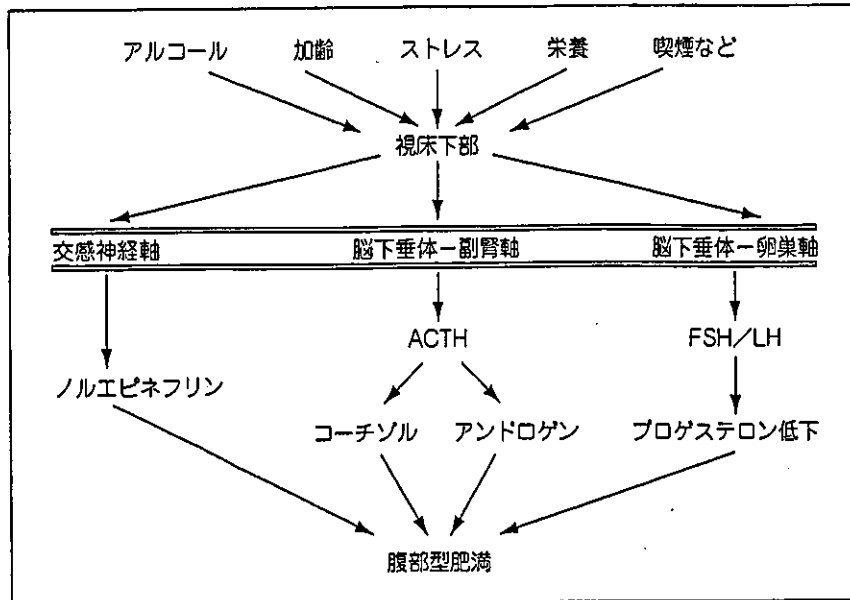


図-4 視床下部と腹部型肥満との関係(文献1より改変)

る。

腹腔内脂肪は皮下脂肪と代謝動態が異なり、同じように腹部に脂肪が蓄積していても、それが腹腔内なのか、あるいは腹壁の皮下脂肪なのかで、臨床的な意義は大きく違ってくる。腹腔内の脂肪量を計測するには、CT スキャンを使うことが多く、臍部断面での腹腔内脂肪面積が腹腔内脂肪量の指標として用いられる(図-3)。また臍部の腹部CTで求めた腹腔内脂肪と腹部の皮下脂肪との面積比(VSR)は相対的な腹腔内脂肪の蓄積の指標として有用である。腹腔内の脂肪は主として大網や腸管膜へ蓄積される脂肪を指す。こうした脂肪を内臓脂肪というが、内臓脂肪という用語は脂肪肝などの内臓の実質内に蓄積した脂肪を意味したり、あるいは腹腔内以外の臓器やその周囲への脂肪蓄積を意味したりすることもある。やはり腹腔内脂肪という表現がより正確かもしれない。

体脂肪分布に影響を与える因子

体脂肪分布には遺伝的な要因が関与しており、体脂肪の総量自体よりも遺伝の影響は強いと推測されている。体脂肪分布に関連するといわれている遺伝子多型もいくつか報告されている³⁾。

成人では男性は女性に比べて腹部に蓄積する脂肪量が多いが、思春期以前の小児では体脂肪分布

の性差は小さく、また閉経後の女性では、体脂肪は腹部に蓄積されやすくなる。これらは主として体脂肪分布が性ホルモンによって大きく影響を受けるからである。とくに中年期の過食・運動不足を起因とする急激な体重増加は、男性では腹部型肥満となりやすい。

食事の体脂肪分布に対する影響ははっきりしていないが、動物実験では砂糖の大量投与により腹腔内へ脂肪が蓄積するという報告がある。やせるためダイエットを繰り返すと、体重が減るときには全身から脂肪が減り、減量が続かなくて再び体重が増えるときには腹部に脂肪が付き、腹部型の脂肪分布になる。アルコールの大量摂取も腹部型の脂肪蓄積を起こす。喫煙により体脂肪の再分布が起こり、腹部型の分布となるが⁴⁾、こうした変化の機序として、やはり性ホルモンの関与が考えられている。

コルチゾールの過剰によって引き起こされるクッシング症候群は満月様顔貌、中心性肥満など体脂肪分布の異常が特徴的である。慢性的なストレス刺激は、コルチゾールの分泌を増加させ腹部型肥満の原因ともなる。コルチゾールは脂肪細胞の受容体を介して脂肪合成を促進させるが、その受容体の数は腹部の脂肪組織で多く腹部へ脂肪が蓄積する。

カテコールアミンに対する脂肪細胞の感受性

も、脂肪細胞の存在位置によって異なる。カテコールアミンの刺激により、腹部の脂肪組織では脂肪合成の方向に傾き、腹部に脂肪が蓄積した腹部型の肥満を呈する。

こうした生体のホルモンのコントロールの中樞は視床下部にあり、視床下部からの刺激が、交感神経系、副腎系、性腺系の3つの軸を介して、腹部型肥満を発症、進行させるのである(図-4)¹⁾

体脂肪分布と身体活動, フィットネス

身体活動はエネルギーを消費させ、身体に蓄積された余分な脂肪を燃焼させる。肥満の解消に大いに役立つのだが、身体活動によって体脂肪分布を特異的に変えることはできるのだろうか。

1950年代にすでに体型と運動による酸素消費量についての検討が行われている⁵⁾。対象は30人の男子学生で、酸素消費量と肥満、体型との間に強い相関が認められた。体重, $r=0.75$; lean body mass, $r=0.67$; 胸囲, $r=0.68$; 腹囲, $r=0.68$, などである。しかし体重を一定にした偏相関係数はすべて有意ではなかった。

特定の部位の脂肪を減らすためには、その部位を中心とした運動をすることが役立つのだろうか。Norlandら⁶⁾は女子大生を対象に、腹部などの特定部位だけの運動を行かせたグループと全身運動を行かせたグループに分けて、体型の差が生じるかを検討してみた。その結果、どちらのグループも運動で皮下脂肪厚や腹囲、腰囲などが変化するが、特定部位の運動と全身運動の種類による差はないことをみいだした。

体重の変動と体脂肪分布の変化について、われわれは男性では体重変動で腹部の脂肪量が腰部の脂肪量に比べて大きく変化するが、女性では腹部、腰部の脂肪は平行して変化することを報告している⁷⁾。食事制限による減量でも、運動負荷による減量でも体重が減少すれば、とくに男性では腹部の脂肪が減る。多くの介入研究で、身体活動がWHRや内臓脂肪の量を減少させると報告されているが、運動による特異的な効果かどうかはわからない。運動による体脂肪分布の変化は体重変動自体によるものである可能性がある。体重の変

化量で補正した体脂肪分布の変化をみた場合、変化はごく小さなものになってしまう。

国立長寿医療センターで実施されている老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)⁸⁾での調査結果を用いて体脂肪分布と身体活動、フィットネスの関連について検討を行ってみた。対象は無作為抽出された40~81歳までの地域住民で、検討に用いた体脂肪分布と身体活動、フィットネスのすべての項目に欠損がなかった男性942名、女性881名である。体脂肪分布の指標としてWHR, DXAで測定した体幹脂肪量が全脂肪量に占めるパーセント、臍部の腹部CTで求めた内臓脂肪と皮下脂肪の面積比(VSR)の3つを用いた。身体活動の指標として、ライフコーダー(スズケン)を1週間連続装着して求めた1日当たりの歩数、身体活動量調査票⁹⁾を用いて求めた年間平均の余暇身体活動量(METs・min/yr), 仕事身体活動量(METs・min/yr), 総身体活動量(METs・min/yr)を用いた。フィットネスの指標としてはNILS-LSAで行われている運動機能検査のうちの代表的な項目として、長座位前屈(cm), 全身反応時間(sec), 上体起こし(回/30sec), 膝伸展筋力(kg), 握力(kg), 脚伸展パワー(W), 閉眼での重心動揺面積(cm²)を用いた。

上記の各体脂肪分布指標と身体活動、フィットネスとの関連について、年齢、喫煙、BMIで調整した性別の偏相関係数を求めた(表-1)。身体活動と体脂肪分布に関しては、男女ともに弱い相関が一部にみられただけであり、とくに内臓脂肪との関連では男性の平均歩数と弱い負の相関が得られたのみであった。フィットネスに関しては男性のWHRとの相関が全項目でみられた。重心動揺面積の大きさは体幹脂肪の割合、WHR, VSRのすべてで男女ともに正の相関を示した。重心動揺の項目以外では男女ともにVSRはフィットネスとの関連が弱かった。

肥満になるほど、年齢が高くなるほど、そして喫煙者ほど腹部に脂肪がたまりやすい。また肥満者では身体活動は低く、年齢が高くなるほど、そして喫煙する人ほど身体活動は少なくなる。こうした影響を除かなければ身体活動が体脂肪分布に及ぼす影響は正確には評価できない。上記のよう

表-1 国立長寿医療センター，老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)における体脂肪分布と身体活動，フィットネスの関連性別にみた年齢，喫煙，BMIで調整した偏相関係数

	男性(n=942)			女性(n=881)		
	体幹脂肪%	WHR	VSR	体幹脂肪%	WHR	VSR
長座位前屈 (cm)	-0.050	-0.150***	-0.077*	-0.055	-0.083*	-0.059
全身反応時間 (sec)	-0.007	0.093**	-0.005	-0.035**	-0.011	-0.004
上体起こし (回/30sec)	-0.050	-0.141***	-0.092	-0.097	-0.076*	-0.064*
膝伸展筋力 (kg)	-0.126***	-0.172***	-0.001	0.007	-0.028	0.049
握力 (kg)	-0.110***	-0.093**	0.011	-0.010	-0.054	0.045
脚伸展パワー (W)	-0.068*	-0.126***	0.008	0.014	-0.010	-0.038
重心動揺面積 (cm ²)	0.071*	0.142***	0.091**	0.092**	0.090**	0.097**
平均歩数 (steps/day)	-0.004	-0.025	-0.067*	0.068*	0.057	-0.050
余暇身体活動量 (METs・min/yr)	-0.018	-0.023	0.005	0.064*	0.022	0.007
仕事身体活動量 (METs・min/yr)	-0.074*	-0.026	0.004	-0.071*	-0.041	-0.014
総身体活動量 (METs・min/yr)	-0.064*	-0.033	-0.011	-0.077*	-0.044	-0.006

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

に年齢，喫煙，BMIで調整し，同じ年齢で，同じ肥満度，同じ喫煙習慣であるとして検討を行うと身体活動と体脂肪分布の関連は例えあっても弱いものとなる。

これらの結果から，身体活動は肥満解消には重要な手段であり，運動は体重減少を介して体脂肪分布を変化させる可能性はあるが，運動自体は直接に体脂肪分布を変化させるものではないことがわかる。ただし，この結果は一般住民が日常生活のなかで行っている身体活動のレベルでの検討に

よるものであり，内分泌系に大きな影響を与えるような激しい運動では，体脂肪分布にも影響があるかもしれない。

腹筋運動をすれば，特別に腹部の脂肪だけが減るというわけではないが，腹筋が強くなり，腹壁の緊張が高まれば，外見上腹部の突出は，多少は小さくなるという効果はあるだろう。