

今後は、このように遺伝子健康診断や身体機能の評価、疾病や死亡の危険因子評価、生活要因評価などを行い、個人々々のリスク予測に基づいてカウンセリング、生活指導、疾病予防を行う個別のサポート（オーダーメイドサポート）が積極的に行われていくだろう。また評価に基づいたリスク回避、サプリメントの積極的な利用、女性では老化防止を目指した女性ホルモン補充療法や、さらに強力な総合ホルモン補充療法も行われるようになっていくと思われる。アスピリン服用による血栓予防、エイコサペンタエン酸（EPA）投与による動脈硬化予防など、予防治療といわれる健康人に対する老年病の予防治療も広く行われていくであろう。また現在のところは、老化の進行やさまざまな老年病に対してどの程度の効果があるかはまだ不明であるが、生薬、温熱療法、鍼、マッサージなどの代替医療が見直され、臨床に応用されようとしている。さらに、高齢者への心の

サポートや社会的なサポートのシステム作りも重要な課題であろう。

高齢化が急速に進むなかで、慢性的な障害をもつ老年病患者の数の増大は今後の大きな課題である。いったん発症すると治癒することが難しいことが多い老年病は、予防を目指した研究が進められねばならない。

老化や老年病の予防のための研究には長期にわたる大規模な追跡研究の実施が必要である。平成9年度より国立長寿医療研究センターで長寿縦断疫学研究が開始されて、老化に関するさまざまなデータが収集されている。今後のデータ蓄積や遺伝因子の解明により、多くの老年病や老化に関する障害、そして老化そのものの予防に関する新しい方法論の開発が期待される。

文献

- 1) 厚生統計協会編著. 国民衛生の動向. 厚生指標 45, 37 (2001)
- 2) Gatz M, Pedersen NL, Berg S et al. Heritability for Alzheimer's disease: The study of dementia in Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 52, M117 (1997)
- 3) Horikawa Y, Oda N, Cox NJ et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 26, 163 (2000)
- 4) Tsai HJ, Sun G, Weeks DE et al. Type 2 diabetes and three calpain-10 gene polymorphisms in Samoans: No evidence of association. *Am J Hum Genet* 69, 1236 (2001)
- 5) Hegele RA, Harris SB, Zinman B, Hanley AJ & Cao H. Absence of association of type 2 diabetes with CAPN10 and PC-1 polymorphisms in Oji-Cree. *Diabetes Care* 24, 1498 (2001)
- 6) Lahoz C, Schaefer EJ, Cupples LA et al. Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 154, 529 (2001)
- 7) van Duijn CM, de Knijff P, Cruts M et al. Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 7, 74 (1994)
- 8) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C et al. Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone Miner Res* 12, 1438 (1997)
- 9) 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* 10, S1 (2000)
- 10) 下方浩史. 長期縦断研究の目指すもの. *Geriatr Med* 36, 21 (1998)
- 11) 吉峯 徳. 老化関連要因の地域差および集団の質による差の検討. 厚生省厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究, 平成8年度研究報告書, 長寿科学総合研究費中央事務局編, p113 (1997)



疫学調査におけるMCI

下方 浩史* 藤澤 道子* 安藤富士子*

KEY WORD

認知機能障害
MCI
縦断研究
老化
疫学

POINT

- MCIのうち年間10～15%がアルツハイマー病に移行する。
- 疫学的調査研究により、喫煙や飲酒などのライフスタイルと認知機能障害の関係が明らかにされた。
- 老年期の痴呆には予防が重要であり、危険因子判定によるハイリスクの集団の把握と介入を行っていかねばならない。

はじめに

成人の死亡原因の大多数を占める癌や循環器疾病の予防・治療の研究は急速に進んでいる。一方でこうした疾患による死亡が減って、人々が長生きをするようになればアルツハイマー病やパーキンソン病、骨粗鬆症による骨折など老年者特有の疾患は増えていく。これらの疾患は直接死に結びつくわけではないが、長期にわたって慢性的に進行し、人格を崩壊させたり寝たきりにさせたり、精神的に肉体的に、本人をまた周囲の人々を苦しめる。癌や循環器疾患の研究に比べて老化や老年病の研究を行う研究者、特に予防や早期発見を目指す疫学研究者は少ない。特に痴呆は高齢者の生活の質(QOL)を大きく阻害する。また痴呆患者の増大は介護・医療などを通しての社会・経済的な影響もきわめて大きい。図1は痴呆の発症を平均2年間遅らせた場合の痴呆有病率と費用削減効果を示している。医療費と介護費用の削減効果は5,600億円にも達する。高齢化が急速に進み高齢者が増

加する中で、痴呆を中心とする老年病の予防を目指すような疫学研究の推進はぜひとも必要である。

疫学研究におけるMCI

認知機能障害には、加齢に伴う病的とはいえない健忘主体の認知機能障害(Age Associated Cognitive Impairment: 以下AACI)、痴呆の前段階と考えられる認知機能障害(Mild Cognitive Impairment: 以下MCI)、痴呆の3段階が考えられる。Petersenはアルツハイマー病に移行する前の軽度な障害をMCIとしている¹⁾。MCIでは、記憶力が年齢相応よりも低下しているが、一般的な認知機能は保たれており、ADLも正常である。狭義のMCIはアルツハイマー病に移行していくもののみ指すが、脳血管性痴呆などの前段階の病態も含めていう場合もある。またMCIの診断基準は、現在のところはっきりとは定義されておらず、一般住民でどの程度の割合でMCIに相当する人たちがいるかはわかっていない。PetersenはMCIのうち年間10～15%がアルツハイマー病に移行すると報告している¹⁾。しかしこれは医療機関を受診した患者集団を対

*しもかた ひろし、ふじさわ みちこ、あんどう ふじこ：
国立長寿医療研究センター疫学研究部

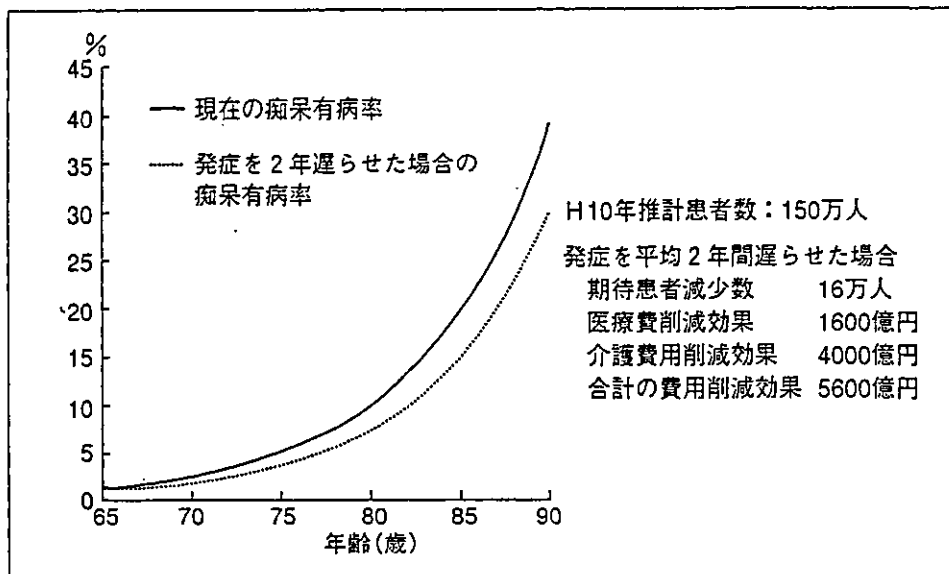


図1 痴呆の発症を平均2年間遅らせた場合の痴呆有病率の費用削減効果

象とした解析であり、一般住民での検討ではないことに留意が必要である。アメリカの国立老化研究所(NIA)で行われているボルチモア加齢縦断研究(BLSA)では一般のボランティア1,236名で平均7.5年の追跡を行い、155名が痴呆と診断され、そのうちの114名がアルツハイマー病になったとしている。全対象者での年間のアルツハイマー病の平均発症率は1.2%であった。またMCIと診断されてからのアルツハイマー病発症までは平均4.4年間であった²⁾。日本での調査では久山町の研究があるが、65歳以上の住民千人あたりでの全痴呆の年間発症率は男性19.3、女性は20.9であった³⁾。このうち半数弱がアルツハイマー病である。日本人でのMCIからのアルツハイマー病発症についてはまだ正確な数値は出されていない。

進行してしまった痴呆では治療を通して知的機能を復活させることは、ほぼ不可能である。老年期の痴呆に対しては何よりも予防が重要であり、そのためにはハイリスクの集団に対しての徹底的な介入をしていかねばならない。痴呆の前段階であるMCIは、予防治療が必要なハイリスク集団としてとらえることが重要である。アルツハイマー病に対してはワクチンなどの予防治療が開発されつつあるが⁴⁾、ワクチンの有

効な使用のためには、まずハイリスクの集団に対しての適用が重要となろう。

脳血管性の痴呆には、当然、動脈硬化に関連するような高血圧、高脂血症、糖尿病などの予防、治療が必要である。しかし比較的早期に痴呆症状を呈する場合や、逆に麻痺などが進行しても知的機能は長く保たれる場合もあり、その遺伝的な素因も含め、危険因子はこの両者では異なる可能性も考えられる。したがって知的障害を早期に来すような脳血管性障害の危険因子をもつハイリスク集団に対しての生活指導、予防治療が重要な意味をもってくる。

高齢者にみられる「物忘れ」の訴えは、老化に伴う無害な変化や、老人性うつ病の一つの症状などとしてとらえるのではなく、痴呆の重要な初期症状の可能性があり、今後は積極的な予防治療の適応例として考慮し対応していくべきものであろう。

長寿医療研究センター長期縦断疫学研究

痴呆を中心とする老年病の予防医療・健康支援の実践にはその基礎となる研究データの蓄積が欠かせない。老化および老年病に関する基礎データの収集のために老化に関する長期にわた

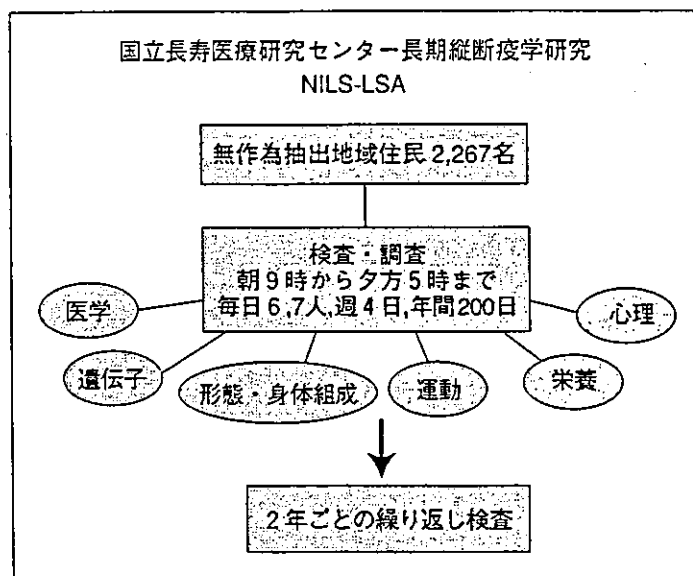


図2 国立長寿医療研究センター長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) の実施概要

る集団の大規模な追跡研究(縦断研究)が行われている。

平成8年度に国立長寿医療研究センターでは長期縦断疫学研究室が作られ、平成9年度より老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)を開始した⁵⁾。対象者は40～79歳までの男女である。一日の検査人数は6名ないし7名で、週4日、年間を通して詳細な老化に関連する検査を行っている(図2)。平成12年4月に2,267名の基礎集団が完成し、以後は2年ごとに検査を繰り返し行っている。対象者は長寿医療研究センター周辺の地域住民とし、地方自治体(大府市および東浦町)の協力を得て、地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出を行い、選定された者の中から自由意志によって参加者を募集した。無作為抽出集団を対象としたのは、一般に募集したボランティアでは裕福で、教育水準が高く、健康で、健康問題に関心のある人たちがばかりが集まる傾向が出てしまうためである。名古屋市南部のこの地域は、大都市のベッドタウン、トヨタグループを中心とした機械工業を近隣にひかえた地域であるとともに、果樹園や田園地帯を残す地域であり、都市と田舎の両方の要素を有している。また全国4,400万世帯から都道府県別に層化した3,000世帯の無作為抽

出世帯による調査結果と比較して、この地域は地理的に日本の中心に位置し、気候風土が全国平均であるだけでなく、この地域に住む人々の多くの生活習慣が、やはり全国平均に近いものであることがわかった。この地域での調査で得られた結果は日本を代表するものといってい

だらう⁶⁾。検査および調査はほとんどすべて施設内に設けた専用の検査センターで行っている。朝8時半から夕方5時までの間に分刻みでスケジュールを組んで、MRIや超音波断層、骨密度測定など最新の機器を利用した医学検査のみならず、詳細な生活調査、栄養調査、運動機能調査、心理検査など広汎で学際的なしかも精度の高い調査・検査を実施している。

認知機能に関連する検査としては、ウエクスラー成人知能検査(WAIS-R)および老年期痴呆のスクリーニング検査であるMMSE(Mini-Mental State Examination)を臨床心理の専門家が担当し、面接での検査を行っている。図3は、WAIS-Rによる知能指数(IQ)とMMSEの得点の分布を示している。MMSEは60歳以上を対象として実施している。IQは100点を頂点とする正規分布に近い分布を示すが、MMSEでは満点が多い一方で、25、26点付近で1つの山を作るの

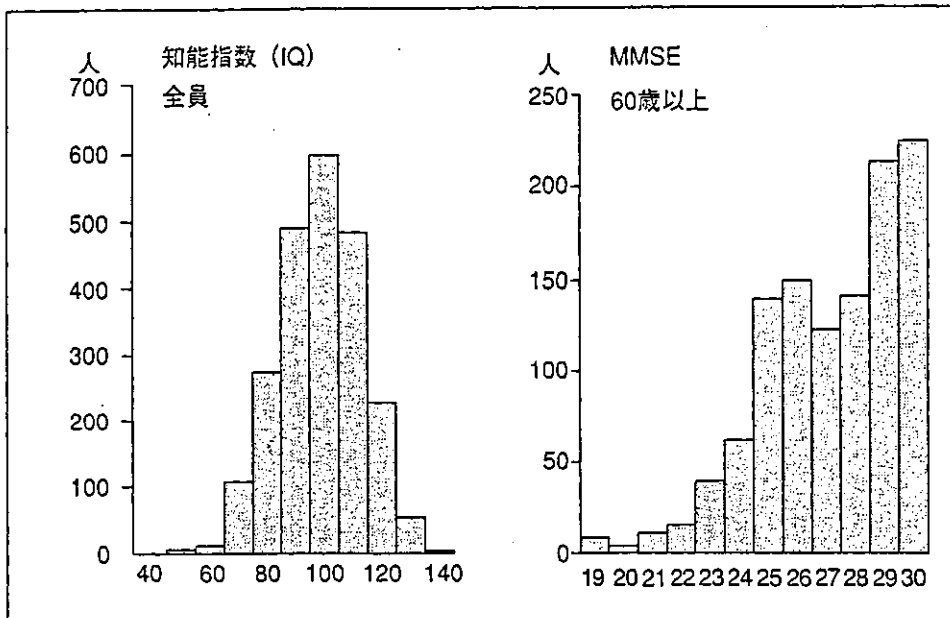


図3 NLS-LSAにおけるウエクスラー知能診断検査による知能指数 (IQ) と MMSEの得点別分布

が特徴的である。

さらに頭部MRIによる脳の血管性病変や萎縮の評価を行うとともに、超音波断層による頸動脈中内膜の肥厚や、眼底の動脈硬化性変化、指尖容積波などで動脈硬化の進行をみている。また、アルツハイマー病や動脈硬化に関連する多数の遺伝子多型の検査も同時に行っている。

MCIの危険因子

NLS-LSAでの多様なデータを用いて、一般住民における認知機能障害の頻度や危険因子についての検討を行った。認知機能低下の第一の要因は加齢である。「符号問題」のような短期記憶・判断力、「絵画完成」のような一般認知機能、「類似問題」での抽象能力は老化とともに低下する。しかし「一般的知識」は加齢変化が少なく、特に男性では加齢変化が全くみられない。

生活習慣と認知機能は老化や老年病と深くかかわっている。特に運動や栄養、喫煙、飲酒などが重要であるが、これに環境、職業、経済、嗜好、文化的背景など複雑な要因が関与する。こうした生活習慣や疾病そのものが認知機能に

どのような影響を与えているのだろうか。男性の喫煙者では学歴や年齢を調整しても明らかに認知機能が低下しており、下位項目では「絵画完成」を除くすべての項目で喫煙者の得点が低くなっていた(図4)。アルコールでは少量の飲酒をする者ではむしろ認知機能が高く、特に少量の日本酒およびワインを飲酒する群で成績がよかった。食事では乳類、野菜類、ビタミン類などを豊富に摂取する群、また余暇運動量の多い群、睡眠を平均6～7時間とる群のいずれも認知機能が高かった。疾病や臨床検査所見との関係を見ると、MRIでの脳萎縮や血管性病変、白質病変がある群、頸動脈の内中膜肥厚のある群、高血圧群、耐糖能異常がある群、甲状腺ホルモンの低下、うつ傾向などで認知機能は低下していた。

痴呆予防のための新しい戦略

現在のところアルツハイマー病の決定的な治療法あるいは予防法はない。しかし近い将来、アルツハイマー病のワクチンや予防薬が開発される可能性は大きい。そのときにハイリスクの人たち、特にMCIの範疇に入る人たちには集中

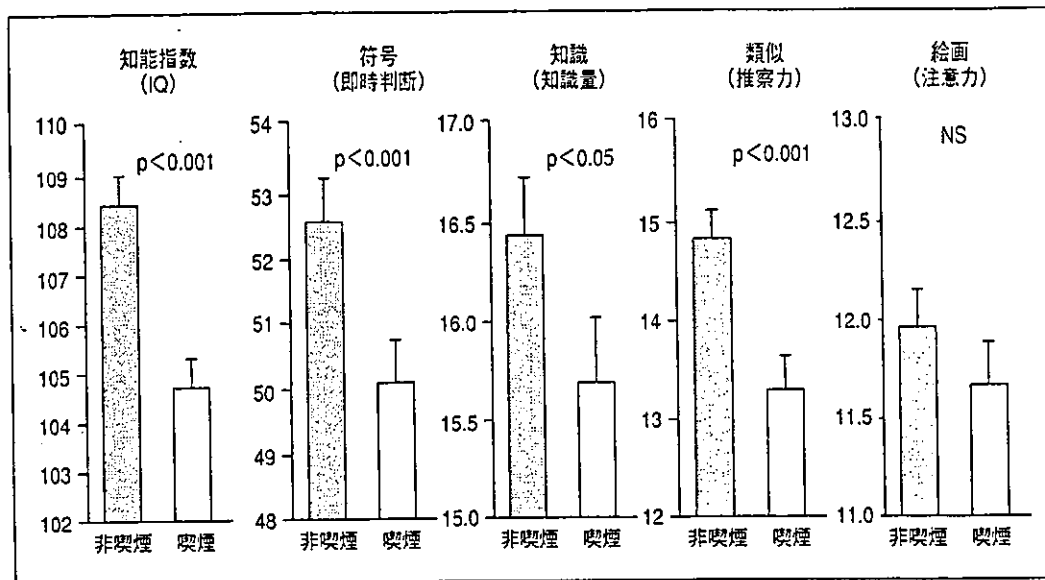


図4 喫煙と認知機能。男性のウエクサー知能診断検査での知能指数(IQ)と各項目の粗点年齢、教育歴で補正し示している。

的な予防が必要である。ハイリスクかどうかは家族歴やアポE4やその他の遺伝子多型、髄液中のタウ総量やリン酸化タウの定量などが重要だといわれている。アポE4は正常人やMCIでは認知機能に影響を与えないという報告が多いが、アルツハイマー病患者ではアポE4をもつ者の割合が明らかに高く、MCIからアルツハイマー病に移行する最も重要な危険因子である⁷⁾。臭覚機能障害、特に障害があってもそれを自覚していないような場合にはMCIからアルツハイマー病に移行する可能性が高いとされている⁸⁾。臭覚障害を伴ってしかもアポE4をもつ場合にはアルツハイマー病発症の確率はさらに高くなるという⁹⁾。

認知機能障害の予防には、栄養、運動、休養という生活改善による古典的な支援だけでなく、最新の医学の成果を使った、また身体だけでなく社会的な側面まで含めた積極的な戦略が重要である。MCIのスクリーニング検査の開発および実施、遺伝子診断による疾病罹患のリスク予測は痴呆の予防医学に大きな影響を与えるだろう。ハイリスクな人々に対しての教育、健康診断、病気の早期発見、早期治療などが可能になる。今後は、遺伝子健康診断や身体機能の評価、疾病や死亡の危険因子評価、生活要因評価など

を行い、個人個人のリスク予測に基づいてカウンセリング、生活指導、疾病予防を行う個別のサポート(オーダーメイド・サポート)が積極的に行われていこう。また評価に基づいたリスク回避、サプリメントの積極的な利用、女性では老化防止を目指した女性ホルモン補充療法や、さらに強力な総合ホルモン補充療法も行われるようになると思われる。アスピリン服用による血栓予防、EPA投与による動脈硬化予防など、予防治療といわれる健康人に対する治療も広く行われていくであろう。また痴呆に対してどの程度の効果があるかはまだ不明だが、生薬・温熱療法・鍼・マッサージなどの代替医療が見直され、臨床に応用されつつある。痴呆患者の心のサポートや社会的なサポートのシステム作りも重要な課題である。

おわりに

高齢化が急速に進む中で、痴呆患者数の増大は今後の大きな課題である。MCIはその多くが近い将来、痴呆に進行していく。MCIは痴呆の前駆症状として重要であり、予防治療の対象としてとらえられるべきであろう。

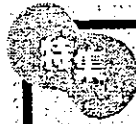
痴呆の発症にはアポE4をはじめとして遺伝

的な素因が重要であるが、遺伝素因だけが発症要因ではない。毎日の日常生活における様々な要因が認知機能や痴呆の発症に大きな影響を与える。今後の医学の進歩は痴呆の予防を目指す積極的な介入や治療を可能にするであろう。ワクチンやホルモン補充療法などの予防治療の実施、様々な遺伝子評価、リスク評価を通して、個人の状況に応じた予防やサポートなどである。しかし、その基礎となるべき日本人における認知機能障害や痴呆の縦断的疫学的研究はまだ少ない。

老化による認知機能の変化や、痴呆の予防のための研究には長期にわたる大規模な追跡研究の実施が必要である。平成9年度より国立長寿医療研究センターで長寿縦断疫学研究が開始されて認知機能障害を含む、老化に関する様々なデータが収集されている。今後のデータ蓄積や遺伝因子の解明により、痴呆予防に関する新しい方法論の開発が期待される。

文 献

- 1) Petersen RC : Mild cognitive impairment : transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia* 15 : 93-101, 2000.
- 2) Kawas C et al : Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease : the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 54 : 2072-2077, 2000.
- 3) 吉武毅人 ほか : 老年期痴呆発症率と危険因子—久山町研究. *老年期痴呆研究会誌* 9 : 177-180, 1995.
- 4) Morgan D et al : A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 408 : 982-985, 2000.
- 5) Shimokata H et al : A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging(NILS-LSA). *J Epidemiol* 10 : S1-9, 2000.
- 6) 吉峯 徳 : 老化関連要因の地域差および集団の質による差の検討. 厚生省厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究, 平成8年度研究報告書, 長寿科学総合研究費中央事務局編, pp113-117, 1997.
- 7) Petersen RC et al : Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 273 : 1274-1278, 1995.
- 8) Devanand DP et al : Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry* 157 : 1399-1405, 2000.
- 9) Murphy C et al : Apolipoprotein E status is associated with odor identification deficits in nondemented older persons. *Ann N Y Acad Sci* 855 : 744-750, 1998.



Short Topics

高齢者臓器疾患は認知機能低下を招く

藤澤 道子* 安藤富士子* 下方 浩史*

KEY WORD

高齢者
認知機能障害
痴呆
高血圧

POINT

- 認知機能障害には、加齢による健忘主体のもの、痴呆の前段階と考えられる軽度認知機能障害、痴呆の3段階が考えられる。
- 一次的に認知機能障害を起こすものとして、脳神経変性疾患、脳血管性のものがあり、二次的には内科的疾患や意識障害などによるものがある。
- 高齢者では老化による様々な変化があり、個人差も大きいために、認知障害に対しても個々人にあった包括的な医療を考える必要がある。

はじめに

尊厳死という言葉で代表されるように、最後まで人間らしく生きたいと多くの人考えている¹⁾。他の動物とは異なった人間らしさというのは、物事を考える力(将来を見通す力、複雑な思考回路など)といえるかもしれない。長寿が達成された現在、他のどの疾患よりも痴呆にはなりたくないと考えている人は多い²⁾。また、認知機能の低下は高齢者の自立を妨げる原因の一つとして重要である。核家族化と高齢化が進み、施設入所の高齢者が増加し、高齢者の生活の質(QOL)の面からも、医療費の増加の面からも、わが国において高齢者の認知機能障害は問題になっている。認知機能は加齢によって低下することはよく知られている。しかし、その機序についてはまだまだわからないことが多い。

ここでは高齢者における認知機能低下を引き起こす臓器疾患ということを中心に話を進めたい。

認知機能障害にはどのようなものがあるか

認知機能障害は、加齢による病的とはいえない健忘主体の認知機能障害(Age Associated Cognitive Impairment: 以下AACI)、痴呆の前段階と考えられる軽度認知機能障害(Mild Cognitive Impairment: 以下MCI)、痴呆の3段階が考えられる。すべての人がこの経過をたどるわけではないが、加齢によってAACI、MCI、痴呆のいずれもその頻度は増大する。AACIは正常な加齢現象の一つと考えられるので、ここでは特には触れない。

MCIや痴呆の原因は大きく分類すると、脳の変性疾患であるアルツハイマー型痴呆等と、脳血管性痴呆がある。また上記以外に二次的に認知機能低下を引き起こすものとして、甲状腺機

*ふじさわ みちこ、あんどう ふじこ、しもかた ひろし:
国立長寿医療研究センター疫学研究部

表1 高齢者に認知機能低下を引き起こすもの

一次性に認知機能が低下するもの 脳神経変性症(アルツハイマー病, 前頭側頭葉型痴呆など) 脳血管性痴呆
二次性に認知機能が低下するもの 内分泌・代謝性疾患(甲状腺機能低下症, 肝疾患, 腎疾患など) 低酸素症, 循環不全(呼吸器疾患, うっ血性心不全, 不整脈など) 精神疾患(うつ状態) ビタミン欠乏症(B ₁ , B ₁₂ など) 意識障害(せん妄, 肝性脳症, 尿毒症性脳症, 薬物性のものなど)

能低下症, うつ状態, ビタミン欠乏症などの疾患がある。さらに認知機能低下を来す病態として, せん妄や薬物によるものや, また肝性脳症や尿毒症性脳症などの代謝異常を来す内科的疾患に伴う意識障害がある(表1)。

アルツハイマー型痴呆などの神経変性疾患は, 原因不明の脳神経細胞の変性によって起こる。最近の医学の進歩により, 痴呆の発症にかかわる可能性のある遺伝的要因や環境的要因の解明, さらには痴呆の進行を遅らせる可能性のある薬剤の開発もされてきており, 認知機能障害の原因究明や治療の展望は徐々に見えてきているといえるかもしれない。

一方, 脳血管性痴呆は脳動脈硬化や脳の微小循環障害に伴う多発性脳梗塞や脳虚血などによって引き起こされる。わが国の脳動脈硬化や微小循環障害の危険因子には, 高血圧, 糖尿病, 喫煙などがあげられている。

二次的に認知機能低下を引き起こす疾患には甲状腺機能低下症, うつ状態, ビタミン欠乏症などがある。これらは, 早期に発見できれば食生活の改善や投薬により改善できることが多いが, ビタミン欠乏症の場合は, 胃切除術の既往や飲酒歴に注意が必要である。

また, 高齢者に多い治療可能な認知機能障害として慢性硬膜下血腫がある。転倒後数カ月たってから症状が出現してくることもあり, 転倒などの頭部打撲の既往が明らかでなくても, 常に疑う必要がある。

慢性に脳低酸素状態を引き起こす呼吸器疾患も長期に続くと認知機能障害が出現する。高齢

者では慢性閉塞性肺疾患や睡眠時無呼吸症候群などが脳低酸素症の原因として多い。

さらに, 一過性の認知機能低下を起こす病態として, 意識障害がある。高齢者に特有の意識障害の一つはせん妄である。せん妄は夜間に現れやすいが, 発熱, 脱水などどのような原因でも起こり得る。高齢者では, 程度に個人差はあるが, 動脈硬化は少なからず誰にでもみられ, 脳血流量の調節能も低下していると考えられ, 些細な原因でもせん妄が出現しやすい。せん妄は急激に出現し, 症状も変動的であることが多く, せん妄を引き起こした原因の改善で急速に軽快する。その他, 肝機能障害, 腎機能障害でも肝性脳症や尿毒症による意識障害が出現し, 認知機能障害が出現する。これらも症状は変動的である。

高齢者に特徴的なもので, 例えば寝たきりになるなどをきっかけにして認知機能が低下する場合がある。これは, 外界からの刺激を受けなくなることにより, 神経精神機能も廃用性に低下するものと思われる。

臓器疾患と認知機能

認知機能障害を招く臓器疾患という観点から見ると, 中枢神経疾患, 肝疾患, 腎疾患, 心疾患, 呼吸器疾患など様々な臓器障害が原因になり得る³⁾。このうち, 肝疾患, 腎疾患によるものは, 毒性物質が肝や腎で代謝されずに体内に蓄積して, 意識障害, 認知機能障害が引き起こされる。心疾患では, 脳虚血による脳低酸素症

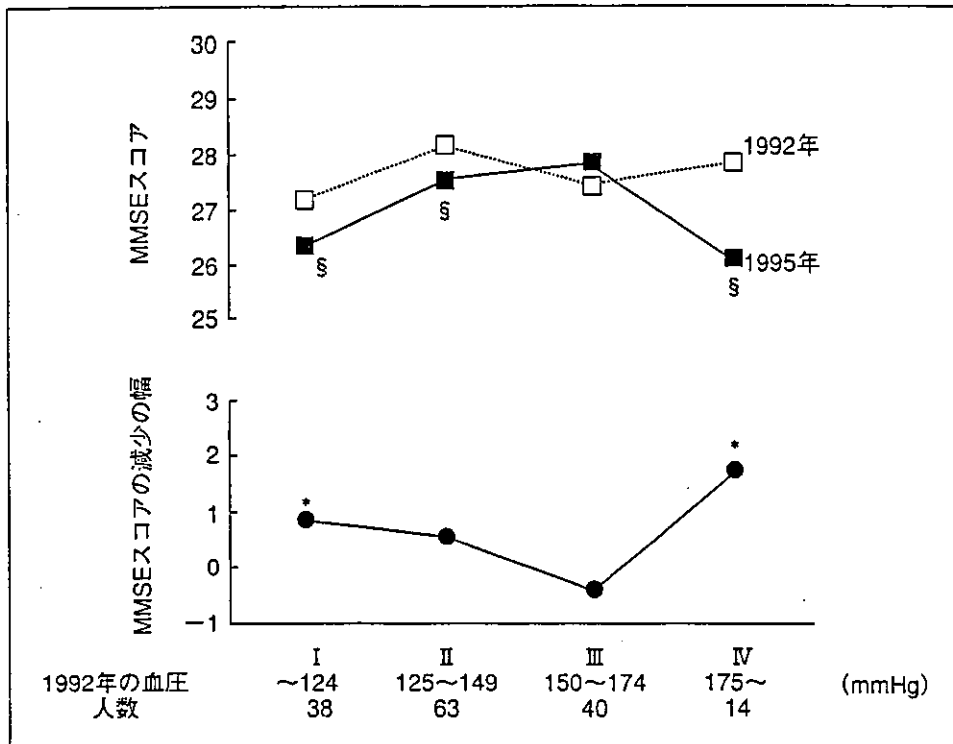


図1 Mini-Mental State Examination (MMSE) の1992年と1995年の血圧階層別スコアの推移と3年間の差⁴⁾

§ : $p < 0.05$, MMSE scores in 1995 vs in 1992 (paired t-test)

* : $p < 0.05$, Decline in MMSE compared with that in group III (Fisher PLSD) (ANOVA : $p < 0.05$)

から意識障害, または脳虚血により脳神経細胞に障害が起こり, 認知機能が低下する. 呼吸器疾患では, 脳低酸素症による意識障害から認知機能が低下する.

肝疾患による肝性脳症ではアンモニアが関連していると言われるが, 必ずしも血液中のアンモニア値と脳症の重症度は一致しない. 診断する指標に血液中のアンモニア値や分子鎖アミノ酸・芳香族アミノ酸比を測定する. 急性期の肝性脳症患者の脳病理所見は, 浮腫といわれる. 治療により浮腫が改善し, 脳症も軽快すると考えられている. しかし, 肝不全自体の改善が困難な場合は, 肝性脳症を繰返し, 神経細胞の変性もみられるようになり, 徐々に認知機能障害も不可逆になっていく. 肝機能障害の原因として多いのは, アルコール性肝障害とウイルス性肝炎である. ウイルス性肝炎は輸血による感染が防がれるようになり, 今後減少していくと思われる. また, アルコール性肝障害も日ごろの

節制により予防は可能である.

腎機能不全でも脳症が出現する. 腎不全による脳症の原因物質はアミン類と言われ, 腎透析で脳症の改善が認められる. 腎機能障害の原因として多いのは, 高齢者では糖尿病性腎症と高血圧による腎機能障害であろう. いずれも, 投薬や生活習慣の改善によって予防できる可能性があり, 教育や啓蒙活動により減少させられると思われる.

うっ血性心不全などの心疾患でも認知機能低下がみられる. 心不全の原因としては, 動脈硬化による虚血性心疾患が多い. 虚血性心疾患の危険因子もまた高血圧, 糖尿病, 喫煙などの生活習慣である. また, 慢性閉塞性呼吸器疾患や睡眠時無呼吸症候群などでも認知機能低下が引き起こされる. 慢性閉塞性呼吸器疾患は, 喫煙などの生活習慣が, また, 睡眠時無呼吸症候群では, 心不全や脳の広範な機能低下(脳血管障害, アルツハイマー病など)が原因になり得る.

表2 起立性低血圧，起立性高血圧，起立性血圧低変動群における認知行動機能と頭部MRIによる無症候性病変の程度⁵⁾

	起立性血圧調節障害		起立性低血圧
	起立性低血圧 dSBP < -20 (n=20)	起立性高血圧 dSBP > 20 (n=29)	-20 ≤ dSBP ≤ 20 (n=285)
認知行動機能			
MMSE	25.8 ± 3.8	25.7 ± 3.4	26.5 ± 3.4
長谷川式スケール改訂版	22.5 ± 4.3*	22.7 ± 4.8*	24.5 ± 4.6
視空間認知・協応動作能力スコア	1569 ± 664*	1718 ± 521*	1934 ± 384
Up & Goテスト	16.4 ± 4.5	19.2 ± 6.9*	15.8 ± 6.3
ADLスコア(24)	21.9 ± 3.8*	22.5 ± 3.3	23.2 ± 1.8
頭部MRI			
ラクナの個数	3.6 ± 1.6*	3.5 ± 1.5*	2.1 ± 1.3
PVH I～II度	2 / 10	1 / 10	15 / 20
PVH III～IV度	8 / 10	9 / 10	5 / 20

MMSE : Mini-Mental State Examination

PVH : Periventricular hyperintense lesions

* : p < 0.05 by Fisher's PLSD (vs 起立性血圧低変動)

こうしてみると，高齢者の認知機能障害を引き起こす臓器疾患の原因として，最も一般的で重要なものとして，高血圧，糖尿病があげられる．文明化された社会では，一般に加齢とともに収縮期血圧も上昇すると言われている．また食生活の欧米化に伴い，近年高齢者においても糖尿病患者数は増えており，高血圧・糖尿病といった生活習慣病の予防がひいては高齢者の認知機能発症抑制につながるとも考えられる．

臓器障害の原因となる高血圧と高齢者の認知機能

わが国では，特に高血圧は脳動脈硬化の重要な危険因子である．若年時の高血圧は，脳動脈硬化や微小循環障害の出現や進行にかかわっていることは明らかになっているが，ここで重要なことは，高齢になってからは，脳血流の調節能が，特に動脈硬化が進んでいる場合には低下しているために，ある程度血圧を保っておく必要がある場合が考えられることである．高齢者では，脳動脈硬化や微小循環障害がすでに存在し，また脳血流の調節能が低下しているため，起立性低血圧や低血圧などが認知機能障害に影

響を及ぼすことが指摘されている．Okumiyaらは⁴⁾，地域在住の75歳以上の後期高齢者を収縮期血圧124mmHg未満，125～149mmHg，150～174mmHg，175mmHg以上の4群に分類し，1992年と3年後の1995年に，Mini-Mental State (MMSE)のスコアの推移を比較しているが，その結果，収縮期血圧150～174mmHgを示した群と比較して，175mmHg以上の血圧高値群だけでなく，124mmHg以下の血圧低値群もともにMMSEのスコアが有意に低下していたことを報告している．すなわち，地域在住高齢者の認知機能と収縮期血圧との間には，J-curve現象がみられるということになる(図1)．

また，血圧はその絶対値だけではなく，起立に伴う変動性も重要である．Matsubayashiらは⁵⁾，地域在住の75歳以上の高齢者で，臥位から立位になるときに収縮期血圧が20mmHg以上低下する起立性低血圧ばかりでなく，逆に20mmHg以上上昇する「起立性高血圧」においても，頭部MRIで無症候性病変が有意に多く，しかも認知機能が低下している事実を報告している(表2)．高齢者に多くみられる血圧の易変動性は，脳循環に悪影響を与え，それが脳の臓器障害をもたらし，ひいては認知機能の低下につ

ながっていると考えられる。したがって、高齢者の血圧管理においては、血圧の値のみならず、その易変動性をも考慮した対処が重要である。

おわりに

高齢者では、比較的軽度の疾患でも全体的な身体機能の低下や複数の疾患があることによって認知機能が低下しやすい。また、疾患が長期にわたって続いているために脳への障害が蓄積して認知機能が低下しやすくなっているともいえる。高齢者の健康問題を考えるうえで大切なことは、ひとつひとつの臓器や疾患にとらわれることなく包括的に精神身体機能を考えることである。

文 献

- 1) 高齢者年NGO連絡協議会：高齢者憲章。日老医誌 36：666-672, 1999.
- 2) Matsubayashi K et al：Global burden of disease. Lancet 350：144, 1997.
- 3) Farmer ME：Cognitive deficits related to major organ failure：the potential role of neuropsychological testing. Neuropsychological Review 4：117-160, 1994.
- 4) Okumiya K et al：J-curve relation between blood pressure and decline in cognitive function in older people living in the community, Japan. J Am Geriatr Soc 45：1032-1033, 1997.
- 5) Matsubayashi K et al：Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in the community. Stroke 28：2169-2173, 1997.

(執筆者連絡先) 藤澤道子 〒474-8511 大府市森岡町源吾36-3 国立長寿医療研究センター疫学研究部

Relationships of Resting Energy Expenditure with Body Fat Distribution and Abdominal Fatness in Japanese Population

Tomohiro Okura¹⁾, Michiko Koda²⁾, Fujiko Ando¹⁾,
Naoakira Niino¹⁾ and Hiroshi Shimokata¹⁾

1) Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences

2) Department of Nutrition, Faculty of Wellness, Chukyo Women's University

Abstract Body fat distribution and abdominal fatness are indicators of risks for coronary heart disease. However, the relationships between resting energy expenditure (REE) and the body fat distribution or the abdominal fatness are unclear. We examined the relationships of REE with whole-body fat distribution (waist, hip and waist-to-hip ratio: WHR) and abdominal fatness (intra-abdominal fat: IF and subcutaneous fat: SF) after adjustment for body composition. 451 men and 471 women were subdivided into two groups, 40–59 years: middle-aged group and 60–79 years: elderly group. REE was measured by an indirect calorimetry system. Percentage of fat mass (%FM), fat mass (FM) and fat-free mass (FFM) were assessed by a dual-energy x-ray absorptiometry method. The IF area (IFA) and SF area (SFA) at the level of the umbilicus were measured using computed tomography. Circumference of waist and hip were measured in a standing position. The WHR, waist circumference and SFA did not significantly ($p > 0.05$) associate with the REE after adjusting for FM, FFM and age in any of the groups. The adjusted REE was significantly and inversely correlated with hip ($r = -0.159$, $p < 0.05$) and IFA ($r = -0.131$, $p < 0.05$) in the elderly men. These results suggest that lower REE may contribute to greater hip and IFA rather than WHR and waist in elderly men. *J Physiol Anthropol* 22 (1): 47–52, 2003 <http://www.jstage.jst.go.jp/en/>

Keywords: resting energy expenditure, body fat distribution, waist-to-hip ratio, intra-abdominal fat area

Introduction

Obesity occurs when energy intake exceeds energy expenditure over a long period. Energy expenditure consists of physical activity, diet-induced thermogenesis and resting energy expenditure (REE). REE is the largest component of total daily energy expenditure and maintains the basic physiologic functions (e.g., heart, renal, hepatic and muscle functions, respiration) [Goran, 2000]. A longitudinal study

[Ravussin et al., 1988] observed that the initial REE negatively correlates with the change in body weight. Several cross-sectional studies [Albu et al., 1997; Carpenter et al., 1998; Forman et al., 1998; Foster et al., 1997] found that a lower REE might be related to a higher prevalence of obesity.

Upper-body obesity (android-type of obesity) was found to be more greatly associated with various obesity-related complications, compared with lower-body obesity, by Vague [1956]. Upper-body obesity is generally estimated by the waist-to-hip ratio (WHR) as an index of body fat distribution. Several studies revealed that WHR was closely associated with risk factors for coronary heart disease (CHD), e.g., impaired glucose tolerance, insulin resistance, lipoprotein metabolic disorder and hypertension [Kissebah et al., 1982; Kissebah and Peris, 1989; Micciolo et al., 1991]. More recently, intra-abdominal fat area (IFA) and subcutaneous fat area (SFA) at the L4-L5 level were estimated using computed tomography [Tokunaga et al., 1983]. An increase in IFA has been demonstrated to be closely associated with CHD risk factors, e.g., hyperlipidemia [Nakamura et al., 1994], hypertension [Kanai et al., 1990] and low insulin sensitivity [Macor et al., 1997]. Thus, IFA is an important indicator for predicting the prevalence of CHD risk factors.

Whether REE plays a role in the alteration in body fat distribution and abdominal fatness is controversial. Several investigators [Tataranni et al., 1994; Weststrate et al., 1990] found significant and positive correlations between REE and WHR or the waist-to-thigh ratio adjusted for body composition, whereas some [Armellini et al., 1992; Schutz et al., 1992] did not. To our knowledge, studies investigating the relationships between REE and IFA using computed tomography (CT) are rare [Macor et al., 1997; Nicklas et al., 1995]. The studies by Macor et al. [1997] and Nicklas et al. [1995] used obese people as the subjects; therefore, there is no study for non-obese and healthy population. Moreover, very few studies have clarified the effects of sex and age on the relationships between REE and WHR or IFA, and the sample

sizes of these studies were insufficient for the findings to be generalized. Therefore, the aim of this study was to examine the influence of REE on the body fat distribution (WHR, waist and hip circumferences) and abdominal fatness (IFA and SFA) assessed by the new method (CT) in a relatively large sample size of the Japanese population.

It may be necessary to take menopausal transition into consideration in women. A longitudinal study [Poehlman et al., 1995] in American women showed that the normal menopausal transition decreased in REE by approximately 100 kcal/day compared to premenopausal women. Thus, we also examined whether the menopausal transition has any influence on REE and various physical variables in Japanese women.

Methods

Subjects

The subjects were 613 men and 564 women who participated in the second wave examination of NLS-LSA (National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging) from April 2000 to May 2001. They were age- and sex-stratified random samples aged from 40 to 79 years and living in the neighborhood of the NLS. Details of the NLS-LSA have been described elsewhere [Shimokata et al., 2000]. Patients who had concomitant renal, hepatic or cardiac disease or diabetes mellitus, or who were being treated with drugs such as beta blockers, which could affect the variables of the study, in particular REE, were excluded. Additionally, patients with thyroid disease, assessed by careful clinical and laboratory estimation (e.g., history of thyroid disease and level of free thyroxine and free triiodothyronine) were also excluded. Subsequently, the numbers of subjects who took part in this study were 451 men and 471 women. The subjects were subdivided into two groups in each sex by age (middle-aged group: 40 to 59 years and elderly group: 60 to 79 years). The aim and design of the study were explained to each subject before they gave their written informed consent. The study was approved by the Committee of the Chubu National Hospital. All measurements were performed at the Chubu National Hospital.

Anthropometric variables

Body weight was measured to the nearest 0.01 kg using a digital scale, height was measured to the nearest 0.1 cm using a wall-mounted stadiometer, and BMI was calculated as weight (kg) divided by height squared (m²). Circumference of the waist was measured at the level of the umbilicus to the nearest 0.1 cm with the subjects in the standing position.

Resting energy expenditure (REE)

REE was estimated by a computerized, open-circuit, indirect calorimetry system (V_{\max} 29, SensorMedics) that measured resting oxygen intake and resting carbon dioxide excretion using a ventilated canopy. The subjects were asked to refrain from all vigorous activity before the measurement. REE

measurement was performed during the morning (between 9:00 and 12:00) after an overnight fast in a comfortable and thermoregulated room with an examiner and a subject. After a 15-minute steady-state period, values were recorded each minute for 10 minutes. Twenty-four hour energy expenditure due to REE was calculated using an equation derived by Bursztein et al. [1989]:

$$\text{REE (kcal/24 h)} = [3.581 \times \dot{V}O_2 (\text{L/min}) + 1.448 \\ \times \dot{V}CO_2 (\text{L/min}) - 0.002] \times 1440 \text{ min}$$

Body composition

Whole-body fat mass (FM), fat-free mass (FFM) and percentage FM (%FM) were assessed by dual-energy x-ray absorptiometry (QDR-4500, Hologic). Transverse scans were used for the measurement of FM and FFM, and pixels of soft tissue were used to calculate the ratio (R value) of mass attenuation coefficients at 40 to 50 keV (low energy) and 80 to 100 keV (high energy), using software version 1.3Z.

Abdominal fat area

The IFA and SFA were measured at the level of the umbilicus (L4-L5). All CT scans (SCT-6800TX, Shimadzu) were performed with the subjects in the supine position. The IFA and SFA were calculated using a computer-software program (FatScan, N2 system) [Yoshizumi et al., 1999]. A region of the SF layer was defined by tracing its contour on each scan, and the range of CT values (in Hounsfield units) for fat tissue was calculated. Total fat area was calculated by delineating the surface with the mean CT value plus or minus 2 standard deviations. The IFA was measured by drawing a line within the muscle wall surrounding the abdominal cavity. The SFA was calculated by subtracting the amount of IFA from the total fat area. The intra-class correlation for repeated IFA determinations in our laboratory is 0.99. The IFA-to-SFA ratio (ISR) was calculated.

Definition of peri- and postmenopausal women

Menopause is defined as the permanent cessation of menstruation resulting from the loss of ovarian follicular activity. Thus, the criterion to define the postmenopausal state is the absence of menses for at least 12 months [Wich and Carnes, 1995]. Perimenopausal women were defined as the women who were not clearly diagnosed at the menopausal state.

Data analysis

Values are expressed as mean \pm standard deviation (SD) in the tables. Differences between age groups, or between sexes were tested using the Student's *t*-test. Relationships between REE and age, the body fat distribution or anthropometric variables were assessed by Pearson's correlation coefficients. Partial correlation coefficients adjusted for age, FM and FFM were calculated to assess the relationships between REE and WHR, waist circumference, hip circumference, IFA or SFA for

Table 1 Physical characteristics of the subjects by sex and age group

		Men (n=451)		Women (n=471)		Sex difference	
		Middle-aged (n=222)	Elderly (n=229)	Middle-aged (n=233)	Elderly (n=238)	Middle-aged	Elderly
Height	m	1.68 ± 0.06	1.63 ± 0.1 ¹	1.54 ± 0.05	1.50 ± 0.1 ¹	Men > Women ²	Men > Women ²
Weight	kg	65.1 ± 9.2	59.6 ± 8.2 ¹	53.9 ± 7.9	51.2 ± 8.2 ¹	Men > Women ²	Men > Women ²
BMI	kg/m ²	23.1 ± 2.8	22.5 ± 2.8 ³	22.7 ± 3.4	22.8 ± 3.2	NS	NS
%FM	%	20.6 ± 4.5	21.4 ± 4.3	30.3 ± 5.0	31.7 ± 4.8 ⁴	Women > Men ²	Women > Men ²
FM	kg	13.6 ± 4.4	12.9 ± 3.8	16.6 ± 4.6	16.5 ± 4.7	Women > Men ²	Women > Men ²
FFM	kg	51.4 ± 6.0	46.7 ± 5.5 ¹	37.4 ± 4.3	34.7 ± 4.3 ¹	Men > Women ²	Men > Women ²
REE	kcal/24 h	1414 ± 202	1284 ± 198 ¹	1144 ± 186	1078 ± 163 ¹	Men > Women ²	Men > Women ²
REE/weight	kcal/24 h/kg	21.7 ± 3.1	21.4 ± 3.0	21.1 ± 3.0	21.0 ± 3.3	NS	NS
REE/FFM	kcal/24 h/kg	27.3 ± 3.6	27.2 ± 3.5	30.4 ± 3.9	30.8 ± 4.0	Women > Men ²	Women > Men ²
Waist	cm	84.4 ± 7.8	84.0 ± 8.0	81.4 ± 8.7	85.1 ± 9.5 ⁴	Men > Women ⁵	NS
Hip	cm	93.3 ± 5.1	90.5 ± 4.7 ¹	91.8 ± 5.0	89.7 ± 5.6 ¹	Men > Women ⁶	NS
Waist-to-hip ratio		0.90 ± 0.05	0.93 ± 0.06 ⁴	0.89 ± 0.07	0.95 ± 0.07 ⁴	NS	NS
IFA	cm ²	86.1 ± 45.9	93.9 ± 55.0	51.3 ± 33.1	74.8 ± 38.4 ⁴	Men > Women ²	Men > Women ²
SFA	cm ²	109.5 ± 46.8	101.9 ± 41.4	160.5 ± 66.3	166.2 ± 63.4	Women > Men ²	Women > Men ²
IFA-to-SFA ratio		0.81 ± 0.37	0.93 ± 0.40 ⁷	0.32 ± 0.15	0.47 ± 0.21 ⁴	Men > Women ²	Men > Women ²

Values are given as mean ± SD.

%FM: percentage of fat mass, FM: fat mass, FFM: fat-free mass, REE: resting energy expenditure, IFA: intra-abdominal fat area, SFA: subcutaneous fat area.

¹ Significantly smaller than middle-aged group ($p < 0.001$).

² Significant difference between men and women ($p < 0.001$).

³ Significantly smaller than middle-aged group ($p < 0.05$).

⁴ Significantly larger than middle-aged group ($p < 0.001$).

⁵ Significant difference between men and women ($p < 0.01$).

⁶ Significant difference between men and women ($p < 0.05$).

⁷ Significantly larger than middle-aged group ($p < 0.01$).

each sex and age group. Additionally, the effect of the menopausal transition on the body fat distribution or anthropometric variables was assessed by an analysis of covariance. In the analysis of covariance, we used age as the covariate because a significant difference was observed in age between pre- (45 ± 5 y) and post menopause (54 ± 5 y) in the middle-aged women. Twenty perimenopausal women were excluded from the analyses. In each statistical analysis, probability values below 0.05 were regarded as significant. Data were analyzed with the Statistical Analysis System (SAS) release 6.12.

Results

Table 1 shows the physical and anthropometric characteristics of the subjects. The results are presented by sex and age, which indicate age and sex differences derived from the Student's *t*-test. REE was smaller in women or elderly subjects compared to men and middle-aged, respectively. Although no difference was found in REE divided by FFM (REE/FFM) between the middle-aged and elderly groups, sex differences existed in both the two age groups.

The possible role of the menopausal transition as a confounding factor in the relationships between REE and body fat distribution or physical variables was examined by analysis of covariance using pre- ($n = 109$) and postmenopausal women

($n = 104$) in the middle-aged group. Table 2 shows no differences in REE (1121 kcal/24 h and 1141 kcal/24 h in pre- and postmenopausal women, respectively), FM (16.4 kg and 16.7 kg), FFM (37.8 kg and 36.9 kg), WHR (0.88 and 0.89), waist circumference (81.1 cm and 81.6 cm), hip circumference (92.2 cm and 91.2 cm), IFA (51.7 cm² and 51.5 cm²) and SFA (154.1 cm² and 166.0 cm²).

Because no menopausal effect was found in REE or any physical variables in the middle-aged women, the menopausal transition was not taken into consideration in the following analyses (Tables 3 and 4).

Table 3 shows the correlation coefficients of age, body composition, body fat distribution and anthropometric variables with REE. FFM had the highest correlation coefficients ($r = 0.496$ to 0.616) of all. REE did not correlate with age in the elderly women or ISR in any of the groups.

Table 4 shows the partial correlation coefficients of the body fat distribution (WHR, waist and hip circumferences) or abdominal fatness (IFA and SFA) with REE adjusted for age, FFM and FM. Table 4 indicates that the WHR, waist circumference and SFA did not significantly ($p > 0.05$) associate with the REE after adjusting for FM, FFM and age in any of the groups. Elderly men had a significant and inverse correlation ($r = -0.159$, $p < 0.05$) between the hip and REE. IFA inversely correlated ($r = -0.131$, $p < 0.05$) with the adjusted REE in the elderly men. No association was found in

Table 2 Comparison of resting energy expenditure, fat mass, fat-free mass, waist-to-hip ratio, waist, hip, intra-abdominal fat area and subcutaneous fat area between pre and postmenopausal women after adjusting for age.

		Premenopausal	Postmenopausal	Group difference
REE	kcal/24 h	1121±166	1141±175	NS
FM	kg	16.4±4.5	16.7±4.7	NS
FFM	kg	37.8±4.4	36.9±4.6	NS
WHR		0.88±0.07	0.89±0.07	NS
Waist	cm	81.1±8.6	81.6±8.8	NS
Hip	cm	92.2±5.1	91.2±5.2	NS
IFA	cm ²	51.7±33.6	51.5±32.9	NS
SFA	cm ²	154.1±62.8	166.0±63.5	NS

Values are given as mean±SD.

REE: resting energy expenditure, FM: fat mass, FFM: fat-free mass, WHR: waist-to-hip ratio, IFA: intra-abdominal fat area, SFA: subcutaneous fat area.

Table 3 Correlation coefficients of age, body composition, fat distribution and anthropometric variables with REE

	Men		Women	
	Middle-aged	Elderly	Middle-aged	Elderly
Age	-0.215 ¹	-0.204 ¹	-0.198 ¹	0.005 NS
BMI	0.462 ²	0.430 ²	0.481 ²	0.458 ²
FM	0.369 ²	0.309 ²	0.409 ²	0.382 ²
FFM	0.496 ²	0.606 ²	0.616 ²	0.565 ²
Waist	0.411 ²	0.415 ²	0.405 ²	0.420 ²
Hip	0.432 ²	0.436 ²	0.526 ²	0.430 ²
Waist-to-hip ratio	0.244 ²	0.286 ²	0.182 ²	0.270 ²
IFA	0.320 ²	0.219 ²	0.319 ²	0.247 ²
SFA	0.279 ²	0.295 ²	0.271 ²	0.303 ²
IFA-to-SFA ratio	-0.002 NS	-0.011 NS	0.112 NS	0.005 NS

FM: fat mass, FFM: fat-free mass, IFA: intra-abdominal fat area, SFA: subcutaneous.

¹ p<0.01.

² p<0.001, significant relationship between REE and each variable.

Table 4 Partial correlation coefficients of resting energy expenditure with body fat distribution and abdominal fatness after adjustment for age, FFM and FM

	Men		Women	
	Middle-aged	Elderly	Middle-aged	Elderly
Waist-to-hip ratio	0.117 ¹	0.123 ²	0.029	0.102
Waist	0.105	0.044	0.069	0.099
Hip	-0.057	-0.159 ³	0.054	-0.044
IFA	-0.052	-0.131 ³	-0.040	-0.067
SFA	-0.039	-0.016	-0.090	0.002

IFA: intra-abdominal fat area, SFA: subcutaneous fat area.

¹ p=0.07.

² p=0.06.

³ p<0.05, significantly correlate with REE.

the women or middle-aged men between REE and IFA or SFA.

Discussion

The purpose of the present study was to examine the relationship of REE with the body fat distribution and the abdominal fatness by sex and age group, and to confirm whether the menopausal transition has an influence on REE, body composition, the body fat distribution and the abdominal fatness in Japanese women. REEs divided by FFM (see Table 1) of this study were near by those (unit is kcal/24 h/kg, men: 28.4, women: 31.2–33.5, obese men: 29.2, obese women: 30.7) in previous studies [Tataranni et al., 1994; Weststrate et al., 1990]. Table 3 shows that REE is strongly associated with body composition (FM and FFM) and age except for in the elderly women, which supports the findings of the previous studies [Armellini et al., 2000; Karhunen et al., 1997; Luhrmann et al., 2001; Neuhauser-Berthold et al., 2000]. Thus, the REE adjusted for FFM, FM and age was used in this study. The major findings were that: 1) the menopausal transition did not influence REE, body composition, body fat distribution or abdominal fatness in Japanese women; 2) no relationship was found between the waist circumference and REE in any groups; 3) the hip circumference and IFA were negatively and significantly associated with REE in the elderly men, which indicates that the hip circumference and IFA are greater in the subjects with lower REE.

Concerning the menopausal transition of the middle-aged women, Poehlman et al. [1995] reported that natural menopause was observed to be associated with reduced REE in a 6-year follow-up longitudinal study. They also found that this reduction was mainly attributable to a decrease in FFM [Poehlman and Tchernof, 1998]. In the present study, as shown in Table 1, REE and FFM decreased in parallel with aging. Additionally, Table 2 indicates that body composition, body fat distribution and abdominal fatness are not affected by the menopausal transition when adjusted for age. That is, REE and various physical variables were more strongly affected by aging itself rather than by the menopausal transition. It is probably for these reasons that no difference was found in REE between the pre- and postmenopausal middle-aged women of the present study.

WHR has been traditionally used as an index of upper-body obesity [Armellini et al., 1992; Nicklas et al., 1995; Schutz et al., 1992; Weststrate et al. 1990]. Weststrate et al. [1990] found that REE adjusted for FFM and FM was positively associated with WHR in a group of premenopausal obese women. Tataranni et al. [1994] used the waist-to-thigh ratio (WTR) in obese men and also observed a significant and positive correlation between WTR and REE. Luhrmann et al. [2001] also found in elderly people that REE showed a significant increase with increasing WHR. Arner [1995] observed that the rate of lipolysis was relatively lower in the subcutaneous femoral/gluteal region and higher in the abdominal region. Therefore, the higher activity of the abdominal fat, e.g., the

higher activity of the triglyceride-free fatty acid cycle could explain the increased REE observed in men with upper-body obesity [Tataranni et al., 1994]. In the present study, as shown in Table 4, WHR tended to be higher in the middle-aged ($r=0.117$, $p=0.07$) and elderly men ($r=0.123$, $p=0.06$) with higher REE, which is likely to support the above reports.

However, WHR is no more than the ratio of the waist circumference to the hip. That is, it is unclear as to what a higher WHR means, larger waist circumference or relatively smaller hip. More recently, several studies have demonstrated that the waist circumference itself was also positively associated with the prevalence of CHD risk factors [Rexrode et al., 1998; Onat et al., 1999; Gray et al., 2000]. Thus, it is interesting to examine the relationships between the waist circumference and REE. The results of this study indicate, however, that no significant correlations exist between the waist circumference and REE in any of the study groups, which suggests that not all the subjects with larger waist circumferences have higher REE.

Ravussin et al. [1988] observed that initial energy expenditure negatively correlated with the rate of change in body weight over a two-year follow-up period. In the United States, obesity is more prevalent in African-Americans than in Caucasians. Several investigators have studied the relationship between obesity and REE using African-Americans and Caucasians [Albu et al., 1997; Carpenter et al., 1998; Forman et al., 1998; Foster et al., 1997]. They found that African-Americans had a lower REE than Caucasians, and that it may be related to the differences observed in the prevalence of obesity between African-Americans and Caucasians. In Pima Indians, it was revealed that people with lower REE due to a familial (genetic) factor had a higher prevalence of obesity [Bogardus et al., 1986]. These findings may indicate that lower REE leads to an increase in body weight. The results of this study indicate that the hip was significantly and negatively associated with REE in the elderly men, suggesting that adipose tissue would be likely to be accumulated in the hip of the subjects with lower REE.

As shown in Table 4, although IFA significantly and negatively correlated with REE in the elderly men, no associations were observed between SFA and REE in any of the groups. Armellini et al. [1992] reported that no difference was observed in IFA between the highest and lowest quartiles of REE adjusted for age and FFM. Leenen et al. [1992] examined this without adjusting for FFM or FM and found that an increase in IFA was positively correlated with a higher level of REE in women but not in men. Our observations are inconsistent with these two findings because they did not adjust REE for age, FFM or FM.

In this study, significant associations between REE and hip circumference or IFA were observed only in the elderly men. Several reasons for the results should be mentioned. Physical activity energy expenditure is the most variable component of total energy expenditure in free-living individuals [Goran and Pohlman, 1992] and decreases with age [Crespo et al., 1996].

Correlations between REE and hip circumference or IFA may be diminished by relatively larger variances of physical activity energy expenditure in the middle-aged subjects compared to the elderly. Although lower correlation coefficients of women between REE and IFA may be partially explained by smaller variances of those compared with men, detailed causes of the differences could not be well explained in the current data.

In conclusion, our data show that REE is affected by age, but not diminished by the natural menopausal transition in Japanese middle-aged women. Lower REE may be closely related to greater hip and IFA in elderly men.

Acknowledgments We are grateful to the participants in the study. We also thank all the investigators, research assistants and laboratory technicians who have contributed to this study. This study was supported by a Grant-in-Aid for comprehensive Research on Aging and Health from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

References

- Albu J, Shur M, Curi M, Murphy L, Heymsfield SB, Pi-Sunyer FX (1997) Resting metabolic rate in obese, premenopausal black women. *Am J Clin Nutr* 66: 531–538
- Armellini F, Robbi R, Zamboni M, Todesco T, Castelli S, Bosello O (1992) Resting metabolic rate, body-fat distribution, and visceral fat in obese women. *Am J Clin Nutr* 56: 981–987
- Armellini F, Zamboni M, De Pergola G, Bissolo L, Turcato E, Giorgino R, Bosello O (2000) Resting energy expenditure, growth hormone indices, body composition and adipose tissue distribution in premenopausal women. *J Intern Med* 247: 709–714
- Arner P (1995) Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med* 27: 435–438
- Bogardus C, Lillioja S, Ravussin E, Abbott W, Zawadzki JK, Young A, Knowler WC, Jacobowitz R, Moll PP (1986) Familial dependent of the resting metabolic rate. *N Engl J Med* 315: 96–100
- Bursztein S, Saphar P, Singer P, Elwyn DH (1989) A mathematical analysis of indirect calorimetry measurements in acutely ill patients. *Am J Clin Nutr* 50: 227–230
- Carpenter WH, Fonong T, Toth MJ, Ades PA, Calles-Escandon J, Walson JD, Pohlman ET (1998) Total daily energy expenditure in free-living elderly African-Americans and Caucasian. *Am J Physiol* 274: E96–101
- Crespo CJ, Keteyian SJ, Heath GW, Sempos CT (1996) Leisure-time physical activity among US adults. *Arch Intern Med* 156: 93–98
- Forman JN, Miller WC, Szymanski LM, Fernhall B (1998) Differences in resting metabolic rates of inactive obese African-American and Caucasian women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22: 215–221
- Foster GD, Wadden TA, Vogt RA (1997) Resting energy expenditure in obese African-American and Caucasian

- women. *Obes Res* 5: 1–8
- Goran MI. Energy metabolism and obesity (2000) *Med Clin North Am* 84: 347–362
- Goran MI, Poehlman ET (1992) Total energy expenditure and energy requirements in healthy elderly persons. *Metabolism* 41: 744–753
- Gray RS, Fabsitz RR, Cowan LD, Lee ET, Welty TK, Jablonski KA, Howard BV (2000) Relation of generalized and central obesity to cardiovascular risk factors and prevalent coronary heart disease in a sample of American Indians: the Strong Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: 849–860
- Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, Fujioka S, Tokunaga K, Tarui S (1990) Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension* 16: 484–490
- Karhunen L, Franssila-Kallunki A, Rissanen A, Kervinen K, Kesaniemi YA, Uusitupa M (1997) Determinants of resting energy expenditure in obese non-diabetic Caucasian women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21: 197–202
- Kissebah AH, Peiris AN (1989) Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 5: 83–109
- Kissebah AH, Vydellungum N, Murray R (1982) Relation of body distribution to metabolic complication of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 163–170
- Leenen R, van der Kooy K, Deurenberg P, Seidell JC, Weststrate JA, Schouten FJ, Hautvast JG (1992) Visceral fat accumulation in obese subjects: relation to energy expenditure and response to weight loss. *Am J Physiol* 263: E913–919
- Luhrmann PM, Herbert BM, Neuhauser-Berthold M (2001) Effects of fat mass and body fat distribution on resting metabolic rate in the elderly. *Metabolism* 50: 972–975
- Macor C, Ruggeri A, Mazzone P, Federspil G, Cobelli C, Vettor R (1997) Visceral adipose tissue impairs insulin secretion and insulin sensitivity but not energy expenditure in obesity. *Metabolism* 46: 123–129
- Micciole R, Bosello O, Ferrari P, Armellini F (1991) The association of body fat location with hemodynamics and metabolic status in men and women aged 21–60. *J Clin Epidemiol* 6: 591–608
- Nakamura T, Tokunaga K, Shimomura I, Nishida M, Yoshida S, Kotani K, Islam AH, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y (1994) Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 107: 239–246
- Neuhauser-Berthold M, Herbert BM, Luhrmann PM, Sultemeier AA, Blum WF, Frey J, Hebebrand J (2000) Resting metabolic rate, body composition, and serum leptin concentrations in a free-living elderly population. *Eur J Endocrinol* 142: 486–492
- Nicklas BJ, Goldberg AP, Bunyard LB, Poehlman ET (1995) Visceral adiposity is associated with increased lipid oxidation in obese, postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 62: 918–922
- Onat A, Sansoy V, Uysal O (1999) Waist circumference and waist-to-hip ratio in Turkish adults: interrelation with other risk factors and association with cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 70: 43–50
- Poehlman ET, Tchernof A (1998) Traversing the menopause: changes in energy expenditure and body composition. *Coron Artery Dis* 9: 799–803
- Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW (1995) Changes in energy balance and body composition at menopause study; a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 123: 673–675
- Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott WG, Boyce V, Howard BV, Bogardus C (1988) Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 318: 467–472
- Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE (1998) Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 280: 1843–1848
- Schutz Y, Tremblay A (1992) Does lipid oxidation differ in gynoid and android obese women? *Int J Obes Relat Metab Disord* 16: 67–69
- Shimokata H, Ando F, Niino N (2000) A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 10: S1–9
- Tataranni PA, Larson DE, Ravussin E (1994) Body fat distribution and energy metabolism in obese men and women. *J Am Coll Nutr* 13: 569–574
- Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S (1983) A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes* 7: 437–445
- Vague P (1956) The degree of masculine differentiation of obesities. *Am J Clin Nutr* 4: 20–34
- Weststrate JA, Dekker J, Stoel M, Begheijn L, Deurenberg P, Hautvast JG (1990) Resting energy expenditure in women: impact of obesity and body-fat distribution. *Metabolism* 39: 11–17
- Wich BK, Carnes M (1995) Menopause and the aging female reproductive system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24: 273–295
- Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Islam AH, Menju M, Yamasaki K, Arai T, Kotani K, Funahashi T, Yamashita S, Matsuzawa Y (1999) Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology* 211: 283–286

Received: May 8, 2002

Accepted: November 25, 2002

Correspondence to: Tomohiro Okura, PhD Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, 36–3 Gengo Morioka-cho Obu Aichi 474–8522, Japan

Tel: +81–562–46–2311 (ex. 817)

Fax: +81–562–44–6593

E-mail address: okura@nils.go.jp

Association of a Polymorphism of the CC Chemokine Receptor-2 Gene with Bone Mineral Density

Yoshiji Yamada,^{1,*} Fujiko Ando,² Naoakira Niino,² and Hiroshi Shimokata²

¹Department of Gene Therapy, Gifu International Institute of Biotechnology and Institute of Applied Biochemistry, Mitake, Gifu 505-0116, Japan

²Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, Obu, Aichi 474-8522, Japan

*To whom correspondence and reprint requests should be addressed. Fax: +81-574-67-6627. E-mail: yoyamada@giib.or.jp.

The possible association of the 190G→A (Val64Ile) polymorphism of the CC chemokine receptor-2 gene (CCR2) with bone mineral density (BMD) was examined in 2215 subjects (1125 men, 1090 women), all of whom were community-dwelling individuals aged 40 to 79 years. Among men aged < 60 years, BMD for the distal radius, lumbar spine, or Ward's triangle was significantly greater in those with the AA genotype than in those with the GG or GA genotypes. For postmenopausal women, BMD for the distal radius or femoral neck was significantly greater in those with the AA genotype than in those with the GG or GA genotypes. In contrast, for men aged ≥ 60 years and for premenopausal women, BMD was not associated with the CCR2 genotype. These results suggest that CCR2 may be a new candidate for a susceptibility locus for bone mass in middle-aged men and postmenopausal women.

CC chemokine receptor-2 (CCR2) is a receptor for monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 and closely related proteins including MCP-2, -3, -4, and -5 [1]. MCP-1 is chemotactic for monocytes and other leukocyte subsets. It is expressed in osteoblastic cells and is induced during bone inflammation [2] and developmentally regulated bone remodeling [3]. The recruitment of monocytes to bone induced by this chemokine has been shown to be associated with an increase in the number of osteoblasts lining the bone surface; however, given that MCP-1 did not directly induce DNA synthesis in osteoblastic cells *in vitro*, it likely promotes the proliferation of osteoblastic cells *in vivo* by stimulating the production of growth factors [4]. The fact that monocytes produce factors that regulate bone formation or resorption, including platelet-derived growth factor, interleukin-1, and tumor necrosis factor- α , suggests that the recruitment of these cells by MCP-1 is important in the regulation of bone remodeling [5].

CCR2 also acts as a coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 [6]. A G→A polymorphism at nucleotide position 190 in CCR2, which results in substitution of isoleucine for valine at amino acid position 64 in the first transmembrane domain of the protein, was shown to be associated with delayed progression to acquired immunodeficiency

syndrome [7]. This polymorphism has also been associated with sarcoidosis [8] and insulin-dependent diabetes mellitus [9]. We have now examined whether the 190G→A (Val64Ile) polymorphism of CCR2 is associated with bone mineral density (BMD) in a population-based study.

The National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) is a population-based prospective cohort study of aging and age-related diseases [10]. We examined the association of the 190G→A polymorphism of CCR2 with BMD in 2215 participants (1125 men, 1090 women (277 premenopausal, 813 postmenopausal)), all of whom were community-dwelling individuals aged 40 to 79 years and were randomly recruited from regions near to the NILS in central Japan. The study protocol was approved by the Committee on Ethics of Human Research of National Chubu Hospital and the NILS, and written informed consent was obtained from each subject.

BMD at the radius was measured by peripheral quantitative computed tomography (pQCT; Desiscan 1000; Scanco Medical, Bassersdorf, Switzerland) and expressed as D50 (distal radius BMD for the inner 50% of the cross-sectional area, comprising mostly cancellous bone), D100 (distal radius BMD for the entire cross-sectional area, including both cancellous and cortical bone), and P100 (proximal radius BMD for the entire cross-sectional area, consisting mostly of cortical bone). BMD for the lumbar spine (L2-L4), right femoral neck, right trochanter, right Ward's triangle, and total body was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA; QDR 4500; Hologic, Bedford, MA). The coefficient of variance of the pQCT and DEXA instruments for each BMD parameter was < 1%.

CCR2 genotype was determined with an automated, colorimetric, allele-specific DNA probe assay system (Toyobo Gene Analysis, Tsuruga, Japan) [11]. In brief, the polymorphic region of the gene was amplified by PCR with sense (5'-GGTGCTCCCTGTCATAAATTTGA-3') and biotin-labeled antisense (5'-ACTTCAGCTTTTTCAGTTTATTAA-3') primers. The reaction mixture (25 μ l) contained 50 ng of DNA, 5 pmol of each primer, 0.2 mM of each deoxynucleoside triphosphate, 2.5 mM MgSO₄, and 1 U of DNA polymerase (KODplus; Toyobo, Osaka, Japan) in KODplus buffer. The amplification protocol comprised initial denaturation at 94°C for 5 minutes; 35 cycles of denaturation at 94°C for 15 seconds, annealing at 55°C for 30 seconds, and

TABLE 1: BMD and other characteristics of men (n = 1125) according to age and CCR2 genotype

	< 60 years (n = 567)					≥ 60 years (n = 558)				
	GG	GA	GG + GA	AA	GG	GA	GG + GA	AA	GG + GA	AA
Number (%)	295 (52.0)	227 (40.0)	522 (92.1)	45 (7.9)	302 (54.1)	214 (38.4)	516 (92.5)	42 (7.5)		
Age (years)	49.8 ± 0.3	49.7 ± 0.4	49.8 ± 0.2	50.2 ± 0.8	68.6 ± 0.3	68.9 ± 0.4	68.7 ± 0.2	67.9 ± 0.8		
BMI (kg/m ²)	23.2 ± 0.2	23.3 ± 0.2	23.3 ± 0.1	23.3 ± 0.4	22.6 ± 0.2	22.5 ± 0.2	22.6 ± 0.1	22.9 ± 0.4		
Smoking (%)	43.1	44.9	43.9	37.8	32.5	34.1	33.1	26.2		
BMD values measured by pQCT (mg/cm ³)										
D50	287.0 ± 3.8	281.6 ± 4.4	284.7 ± 3.1	305.8 ± 9.7 ^a	244.9 ± 3.9	244.9 ± 4.7	244.9 ± 3.0	254.8 ± 10.6		
Adjusted D50	286.5 ± 3.8	281.4 ± 4.4	284.3 ± 2.8	305.4 ± 9.6 ^{a,b}	242.3 ± 3.9	243.1 ± 4.6	242.7 ± 3.1	248.8 ± 10.3		
D100	573.8 ± 5.0	570.7 ± 5.9	572.5 ± 4.7	600.8 ± 13.0 ^a	505.1 ± 5.7	502.3 ± 6.8	503.9 ± 4.4	517.1 ± 15.5		
Adjusted D100	573.1 ± 5.0	570.3 ± 5.9	571.9 ± 3.8	600.2 ± 12.9 ^a	502.1 ± 5.7	500.8 ± 6.7	501.5 ± 4.4	508.9 ± 15.0		
P100	1233.8 ± 7.7	1235.5 ± 9.0	1234.5 ± 5.8	1251.3 ± 19.7	1133.5 ± 9.0	1123.9 ± 10.8	1129.5 ± 6.9	1150.9 ± 24.6		
Adjusted P100	1232.7 ± 7.5	1234.7 ± 8.7	1233.6 ± 5.7	1251.5 ± 19.2	1132.2 ± 9.1	1124.5 ± 10.7	1129.0 ± 7.1	1143.1 ± 24.0		
BMD values measured by DEXA (g/cm ²)										
Total body	1.110 ± 0.005	1.106 ± 0.006	1.108 ± 0.004	1.129 ± 0.013	1.065 ± 0.006	1.059 ± 0.007	1.062 ± 0.004	1.085 ± 0.016		
Adjusted total body	1.110 ± 0.005	1.106 ± 0.006	1.108 ± 0.004	1.130 ± 0.013	1.063 ± 0.006	1.060 ± 0.007	1.062 ± 0.004	1.078 ± 0.015		
L2-L4	0.982 ± 0.007	0.995 ± 0.009	0.988 ± 0.006	1.028 ± 0.019 ^c	0.972 ± 0.011	0.967 ± 0.013	0.970 ± 0.008	1.015 ± 0.029		
Adjusted L2-L4	0.982 ± 0.007	0.994 ± 0.008	0.988 ± 0.005	1.026 ± 0.019 ^c	0.973 ± 0.010	0.970 ± 0.012	0.972 ± 0.008	1.009 ± 0.026		
Femoral neck	0.789 ± 0.006	0.783 ± 0.007	0.786 ± 0.005	0.815 ± 0.015	0.722 ± 0.007	0.707 ± 0.008	0.716 ± 0.005	0.730 ± 0.018		
Adjusted femoral neck	0.790 ± 0.006	0.783 ± 0.007	0.787 ± 0.004	0.816 ± 0.015 ^d	0.722 ± 0.006	0.709 ± 0.007	0.716 ± 0.005	0.722 ± 0.016		
Trochanter	0.684 ± 0.006	0.681 ± 0.007	0.683 ± 0.004	0.709 ± 0.015	0.653 ± 0.006	0.644 ± 0.008	0.649 ± 0.005	0.679 ± 0.017		
Adjusted trochanter	0.685 ± 0.006	0.681 ± 0.006	0.683 ± 0.004	0.709 ± 0.014	0.652 ± 0.006	0.647 ± 0.007	0.650 ± 0.004	0.671 ± 0.015		
Ward's triangle	0.607 ± 0.007	0.608 ± 0.008	0.607 ± 0.005	0.655 ± 0.019 ^e	0.500 ± 0.008	0.483 ± 0.009	0.493 ± 0.006	0.500 ± 0.020		
Adjusted Ward's triangle	0.609 ± 0.007	0.607 ± 0.008	0.608 ± 0.005	0.657 ± 0.018 ^f	0.499 ± 0.007	0.486 ± 0.008	0.494 ± 0.006	0.491 ± 0.019		

Data are means ± SE. Adjusted BMD indicate BMD with adjustment for age, BMI, and smoking status by regression analysis.

^ap = 0.03 versus GG + GA.^bp = 0.05 versus GA.^cp = 0.04 versus GG + GA.^dp = 0.05 versus GG + GA.^ep = 0.04 versus GG, p = 0.05 versus GA, p = 0.01 versus GG + GA.^fp = 0.03 versus GG or GA, p = 0.008 versus GG + GA.