

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
- Atia, 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.
- Jagus, 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., Ronnema, 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, Soininen, 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にいて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かない。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

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出すことである。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

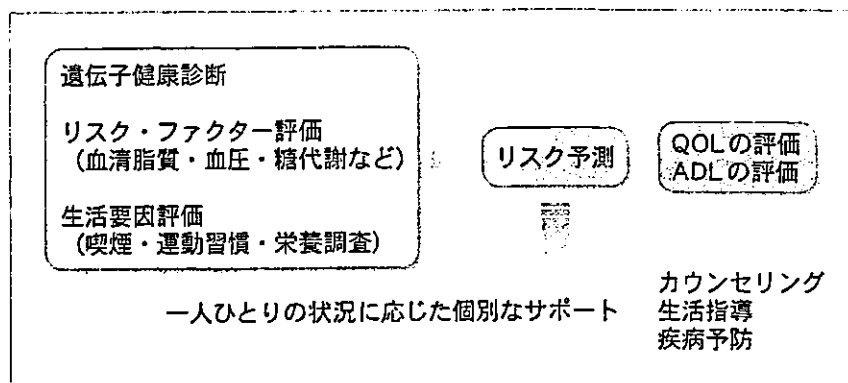


図1 オーダーメイド・サポート

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。

◎こころの健康

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こ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こ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ねばならない。

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

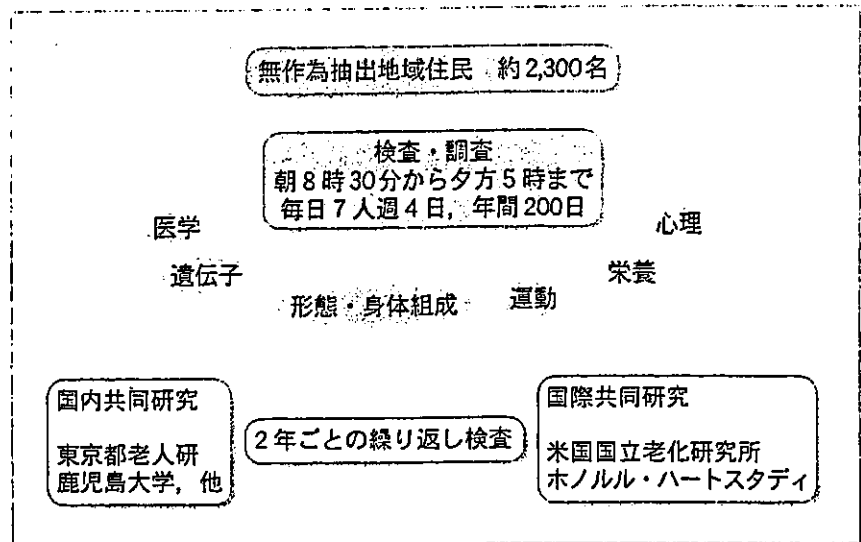


図2 国立長寿医療センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の実施

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でできるものである。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

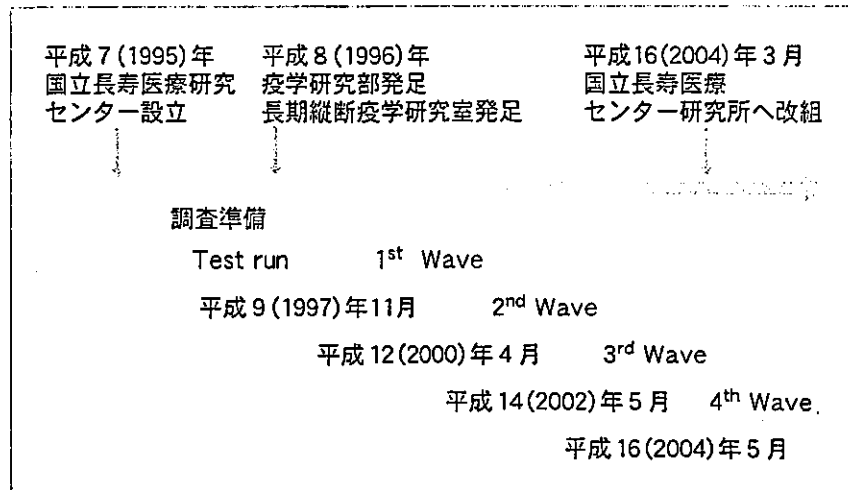


図3 国立長寿医療センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の経緯

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, 厚生の指標, 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/>

IPS 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

高齢者の抑うつと 脂肪摂取

安藤富士子 国立長寿医療センター疫学研究部

Ando, Fujiko

下方浩史 国立長寿医療センター疫学研究部

Shimokata, Hiroshi

はじめに

国民栄養調査によると平成2年以降、エネルギー摂取量に占める脂肪エネルギー比は25%を超えている。健康日本21¹⁾や食生活指針²⁾では、「脂肪の過剰摂取」への注意が喚起されており、健康日本21では「20～40歳代の1日あたりの平均脂肪エネルギー比率を25%以下に減少させること」が目標の一つとして掲げられている。これは、脂肪の過剰摂取が高脂血症や肥満、虚血性心疾患やある種の癌を引き起こす、という多くの疫学研究結果に基づいている。しかし、この目標値をそのまま高齢者にあてはめてよいのか、また、脂肪の過小摂取が心身にどのような影響を及ぼすかについて、十分に検討することも必要である。

健康日本21がこれからの健康づくりの大きな課題として取り上げている9つの課題のなかに「食生活・栄養」と「心の健康」がある。とくに高齢者では、

長年の食生活のあり方は、心身の健康と密接なかかわりをもっていると考えられる。しかし、「心の健康」に「日常の食生活」がどのようなかかわりをもつかについての研究は少ない。

われわれは高齢者に多い「抑うつ」に「脂肪摂取」が及ぼす影響について、厚生労働省長寿科学総合研究事業の一環として検討を続けてきた。本稿ではこの研究のなかで明らかになったことや、いままでに国内外で報告された研究結果をまとめた。

抑うつとは

抑うつ（うつ状態）とは憂うつで気分がめいったり、興味や喜びがわかない、集中力や決断力がでない、活力がなく、疲れやすいといった心の状態である。抑うつ状態が続くと、自分が怠け者になったとか、周囲に申し訳ないと感じて焦ったり、自分を責めたりする傾向が強くなり、悲観的になるあまり、退職や自殺に至る場合もある。

また、出歩いたり、何かをは

じめたりするのがおっくうになり、「閉じこもり」の原因になるともいわれている。このように生活の質を著しく悪化させる抑うつは、地域に住む高齢者の10～20%に認められると報告されている³⁾。

栄養と抑うつとの かかわり

高齢者の抑うつには医学・社会・心理学的な要因が複雑に関与すると考えられているが、近年、栄養学的な要因と抑うつとの関係についても知見が得られるようになってきた。

国内の研究では宮地らが、農村高齢女性での高脂血症と抑うつとの関連について報告している⁴⁾。一方、柴田らの報告では、血清コレステロール値と抑うつとの間には横断的な関連は認められなかったが、追跡調査では血清コレステロール値は4年後の抑うつ状態の進行と関連しており、コレステロールが高い者では抑うつ得点が上昇しにくかったという⁵⁾。

欧米でも脂肪の摂取や脂肪代謝と抑うつとの関係についていくつかの報告がなされている。1993年にLancetに掲載されたMorganらの報告⁶⁾によると、地域在住高齢男性で低コレステロール血症であった者では高コレステロール血症であった者と比較して、10年以上あとの抑うつ危険性が約3倍高かった。また、うつ病の患者では

血清コレステロール値が低いと自殺企図が増える, という報告もある⁷⁾。その一方で, 地域高齢者の抑うつと低コレステロール血症との見かけ上の関連は, 関連要因を調整すると消失する, と Brown らは報告している⁸⁾。

魚介類に多く含まれる n-3 系脂肪酸 (ドコサヘキサエン酸 (DHA), エイコサペンタエン酸 (EPA) など) の摂取は脳血管障害のリスクを下げる事が知られているが, うつ病患者では血漿リン脂質中における n-3 系多価脂肪酸の欠乏がみられるとの報告がある⁹⁾。n-3 系脂肪酸の抑うつとの関係については, Hibbeln らは中枢神経系の細胞膜の n-3/n-6 比の低下が神経内分泌や受容体の性状に影響を与える可能性を指摘し, 魚摂取量の多い国ではうつ病の頻度が低いと報告している¹⁰⁾。実際に抑うつや感情には脳内のセロトニンやエピネフリンが関連しているが, 血中セロトニンや, その基となるアミノ酸であるトリプトファンの摂取と抑うつとの関連も報告されている。

しかし, 高齢者において栄養摂取が抑うつに与える影響を検討した研究はきわめて限られており, 一定方向の結論に至っていない。

全国調査による横断的検討

われわれは 1996 年から 1997

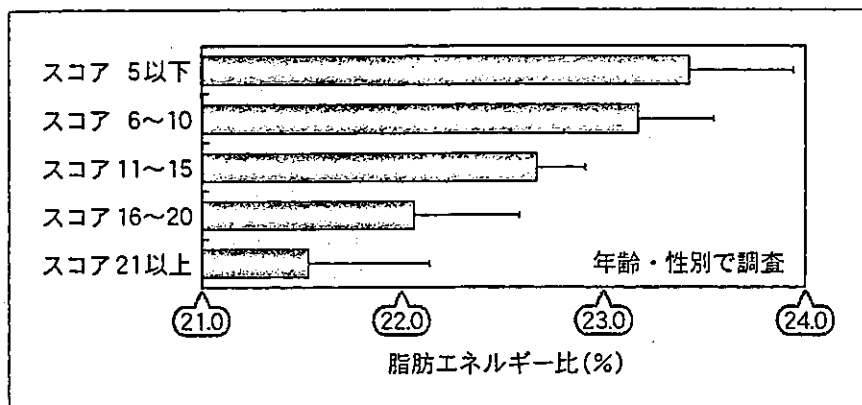


図1 脂肪エネルギー比と抑うつスコア

平成9年度厚生省長寿科学総合研究事業「老化の多施設共同縦断疫学調査に関する研究 (主任研究者 下方浩史)」報告書より

年にわたって全国の無作為抽出世帯に対する質問票郵送調査 (有効回答数 1528 世帯 2763 名) を行った。このなかの栄養調査 (厚生省簡易栄養調査表) および抑うつスコア (CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Score, NIMH), の結果を用いて抑うつと栄養摂取との関連について検討した。抑うつスコアと年齢・性別との間には有意な相関は認められなかった。抑うつスコアは脂肪摂取 (摂取量, 摂取エネルギー比) と有意な逆相関を示した (図1)。炭水化物, たんぱく質, アルコール, 食塩の摂取量およびエネルギー摂取量とうつスコアには相関はなく, 抑うつによる食欲の低下などの関連も認められなかった。脂肪摂取量 1 日 40 g 以下, もしくは脂肪エネルギー比 25 % 以下で抑うつスコアの有意な上昇を認めた (平成9年度厚生省長寿科学総合研究事業「老化の多施設

共同縦断疫学調査に関する研究」報告書)。

しかし, この調査は横断的なものであり, また, 抑うつや食事摂取に関連すると考えられる慢性疾患, 身体活動度や ADL (activity of daily life; 日常生活動作) などの背景要因を十分考慮することができなかった。

栄養摂取と抑うつに関する縦断的疫学研究

前述の結果を踏まえ, 高齢者の栄養摂取状況と抑うつとの関連を医学的, 社会的背景要因を考慮して検討するための班研究を平成11年から平成13年にわたって行った (厚生労働省長寿科学研究事業「高齢者の抑うつと栄養に関する疫学的研究」班員: 安藤富士子, 川上憲人, 長谷川恭子, 等々力英美, 足立知永子)。

各分担研究の詳細は報告書に譲るが, ここではわれわれが 1997 年から愛知県大府市なら

びに東浦町で行っている「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学調査(NILS-LSA ; National Institute for Longevity Sciences? Longitudinal Study of Aging)」での解析結果を示す。この調査の対象は愛知県大府市および知多郡東浦町の40~79歳の地域住民からの無作為抽出者である。第1回調査の参加者2,267名のうち3日間食事秤量調査, 1年間の食物摂取頻度調査およびCES-Dの調査を完遂した2,142名(男性1,073名, 女性1,069名)を横断的検討ならびに背景要因の検討の対象とした。さらにこのうち平成13年11月までに2年後の調査を完遂した, 初回調査時年齢65歳以上の442人(男性247名, 女性185名)を縦断的検討の対象者とした。

横断的検討では抑うつスコアと栄養素等摂取量との相関は, 男性のエネルギー, たんぱく質, 脂肪, 炭水化物, 糖質, カロテンおよびビタミンA効力, ビタミンD・E, n-3系脂肪酸, 個別の脂肪酸ではEPA(エイコサペンタエン酸), DHA(ドコサヘキサエン酸)やリノレン酸等で有意であり, これらの摂取量が多い者では抑うつ傾向が低いことが示された。年齢調整後も, 抑うつのない者(抑うつスコア16未満)ではこれらの栄養素摂取量が有意に多かった。食品では男性で豆類, 野菜類の摂取が

表1 2年後の抑うつの有無を目的変数としたロジスティック分析(ステップワイズ法による)

	Odds比(1s.dあたり)	95%信頼区間	p
男性			
魚介類脂肪	0.308	0.105-0.908	<0.05
ビタミンD	0.361	0.137-0.950	<0.05
アラキジン酸	1.660	1.016-2.712	<0.05
獣鳥肉類	2.261	1.154-4.431	<0.05
女性			
(有意な項目なし)			

初回調査時に抑うつがなかった者を対象とし, 年齢, 初回時抑うつスコア, 老研式生活活動度指標, 喫煙, 自覚的健康度, 就業, 家庭内収入, 学歴, HDLコレステロール, アルカリフォスファターゼ, 遊離T₃, 甲状腺刺激ホルモン, 血小板数, BMIを調整した。

平成13年度厚生労働省長寿科学研究事業「高齢者の抑うつと栄養に関する疫学的研究(主任研究者 安藤富士子)」報告書より

多い者で抑うつが少なく, 女性では果実類, 嗜好飲料, 調味香辛料が多い者で抑うつが少なかった。

アミノ酸についてはほとんどすべてのアミノ酸摂取量と抑うつ得点の間に年齢調整後も負の相関が認められたが, エネルギー摂取量とたんぱく質摂取量で調整すると有意な関連はほぼ消失したので, 特定のアミノ酸摂取と抑うつとの関連は少ないと考えた。医学的・社会的背景要因を調整後も総エネルギー, たんぱく質, 脂肪, コレステロール, ビタミンA, D, E, n-3系脂肪酸低摂取者(下位1/3)の抑うつ頻度(抑うつスコア16以上)は高摂取者(上位1/3)の約2倍であった。

初回調査時に抑うつのなかった65歳以上の高齢者を対象として2年後の抑うつの有無を目的変数, 食品群や栄養素等摂取

状況を独立変数, 横断的検討で明らかになった背景因子を調整変数としてステップワイズ多重ロジスティック分析を行った。その結果, 女性では有意な項目は認められなかったが, 男性では, 魚介類脂肪, 獣肉類, ビタミンD, アラキジン酸が有意となった(表1)。魚介類脂肪やビタミンD摂取量1s.d.(標準偏差)増加に対するOdds比はそれぞれ, 0.308, 0.361であり, 摂取量が1s.d.増えるごとに抑うつの危険率が約1/3に減少することが示された。魚介類脂肪摂取量の1s.d.は2.5g/dayであり, ビタミンDの1s.d.は127.6IU/dayであった。

一方, 獣肉類, アラキジン酸の摂取量1s.d.増加あたりOdds比はそれぞれ2.261, 1.660であり, これらの摂取量の多い者では2年後の抑うつ頻度は増加し, とくに獣肉類では

抑うつ危険率がほぼ2倍になるという結果が得られた。

また、初回調査時の各食品群、栄養素の摂取量で対象を3群に分けて、2年後の食欲の項を除いた19項目抑うつスコアを比較した。初回時の抑うつおよび有意な背景要因をすべて調整したあとでも、男性では魚介類脂肪、魚介類、DHA、ビタミンD、ナイアシン、エイコサトリエン酸を多くとっている者では少ない者に比較して、抑うつが有意に少ないという結果であった。とくに魚介類脂肪とDHA、ビタミンD、ナイアシンにおいては3分位のなかでもっとも多くとっている群（上位群）が突出して抑うつスコアが低いという共通した分布を示していた。魚介類由来脂肪摂取量上位群のカットオフポイントは4.8 g/dayであった。

今後の展開

今回の研究結果では魚介類由来脂肪が高齢者の抑うつを予防

する可能性が示された。しかし、これは観察研究の結果であり、なんらかの要因、たとえば健康志向のライフスタイルなどが魚介類脂肪摂取と抑うつ抑制の双方に影響を与えている可能性も否定できない。また、栄養が抑うつに与える影響についてのメカニズムについても直接に明らかにしたものではない。今後、介入研究によって、魚介類脂肪に抑うつ抑制効果があるのかどうかを実証する必要があるとともにメカニズムについての基礎的研究も望まれる。

文献

- 1) 健康・栄養情報研究会編：健康日本21（21世紀における国民健康づくり運動）の目標など。国民栄養の現状—平成13年厚生労働省国民栄養調査結果，第一出版，東京，2003，p. 192-202.
- 2) 厚生省健康作りのための食生活指針策定検討会：食生活指針。国民栄養の現状—平成13年厚生労働省国民栄養調査結果，第一出版，東京，p. 204，2003.
- 3) 清水弘之，川上憲人，原谷隆史，岩田昇，北村俊則：地域における高齢者の社会年齢とうつ病の発生に関する疫学的研究。Advances in Aging

and Health Research 1997，（財）長寿科学振興財団，東浦町，1998，p. 99-108.

- 4) 宮地尚子，東あかね，小笹晃太郎・他：農村住民における抑うつと一般健康状態および生活習慣。日本公衆衛生誌，41：452-460，1994.
- 5) Shibata, H., Kumagai, Shu., Watanabe, S., Suzuki, T.: Relationship of serum cholesterol and vitamin E to depressive status in the elderly. *J. Epidemiol.*, 9: 261-267, 1999.
- 6) Morgan, R.E., Palinkas, L.A., Barrett-Connor, E.L., Wingard, D.L.: Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet*, 341: 75-79, 1993.
- 7) Sullivan, P.F., Joyce, P.R., Bulik, C.M., Mulder, R.T., Oakley-Browne, M.: Total cholesterol and suicidality in depression. *Biol. Psychiatry*, 36: 472-477, 1994.
- 8) Brown, S.L., Salive, M.E., Harris, T. B., Simonsick, E.M., Guralnik, J.M., Kohout, F.J.: Low cholesterol concentrations and severe depressive symptoms in elderly people. *BMJ*, 308: 1328-32, 1994.
- 9) Maes, M., Christophe, A., Delanghe, J., Altamura, C., Neels, H., Meltzer, H. Y.: Low omega 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res.*, 85(3), 275-91, 1999.
- 10) Hibbeln, J.R., Salem, N. Jr.: Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am. J. Clin. Nutr.*, 62: 1-9, 1995.

* * *

研究報告・1

Klotho遺伝子G-395A多型と
認知機能障害

下方 浩史

西田裕紀子

新野 直明

安藤富士子*



背景および目的

加齢に伴う認知機能の低下は、高齢者の日常生活や社会参画の障害となり、高齢者のQOLに大きな影響を与える。加齢に伴う認知機能の低下には大きな個人差があり、リスクを有するグループを見出し、予防や早期診断を行うことが重要である¹⁾。Klotho遺伝子は、早期老化症候を示す変異マウスから単離された遺伝子であり²⁾、ヒトでも老化関連遺伝子として検討が始められている。本研究の目的は、klotho遺伝子多型の老化に伴う認知機能低下への影響を明らかにして、認知機能障害への対応の糸口を見出すことである。



方法

1. 対象

対象は、国立長寿医療センターで行われている年齢および性別で層化無作為抽出された一般住民を対象とした、長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の第1次調査対象者で、40歳から79歳までの男女2,234名である^{3,4)}。本研究は、国立療養所中部病院(現・国立長寿医療センター)における倫理委員会での研究実施の承認を受け、「疫学的手法を用いた研究等に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」を遵守し、全員からインフォームド・コンセントを得て実施している。

2. 認知機能

WAIS-R知能検査短縮版(WAIS-R-SF)⁵⁾を実施しIQを求めるとともに、言語性知能として「知識」、「類似」、

動作性知能として「絵画完成」、「符号」の評価得点を計算した。また60歳以上の対象者では、痴呆のスクリーニングテストである mini-mental state examination (MMSE) も実施した⁶⁾。これらの検査は臨床心理の専門家による面接にて行った。

3. 背景因子

認知機能に関連する可能性のある背景要因が遺伝子多型によって異なっているかどうかを確認するため、質問紙によって調査された喫煙率、教育歴、年収の各項目を用いた。

4. MRI所見

対象者の全員に頭部MRIを実施した。脳梗塞はT₂強調画像にて高信号、T₁強調画像で低信号の直径が3 mm以上15 mm以下の限局性病変とした。脳萎縮は「なし」、「軽度」、「中等度」、「高度」の4段階に分けているが、解析に当たっては「あり」、「なし」の2区分で頻度の検討を行った。側脳室体部を通るスライスでの脳実質面積(B)、側脳室面積(V)を計測し、脳室面積に対する脳実質面積の割合(VBR)を求めた⁷⁾。

5. 遺伝子多型

蛍光法によるアレル特異DNAプライマー測定システムを用いて、klotho遺伝子G-395A多型のタイピングを行った⁸⁾。

6. 統計解析

Klotho遺伝子G-395A多型の野生型(GG)と変異型(GA/AA)の間で、連続変数ではt検定にて平均値の差の検定を、カテゴリー変数については χ^2 検定により分布の

*国立長寿医療センター研究所疫学研究部

表1 Klotho遺伝子G-395A多型の分布

遺伝子多型	男性	女性	全体
GG	827(73.6%)	812(73.2%)	1,639(73.4%)
GA	271(24.1%)	268(24.1%)	539(24.1%)
AA	26(2.3%)	30(2.7%)	56(2.5%)
計	1,124(100.0%)	1,110(100.0%)	2,234(100.0%)

表2 年齢群別にみたklotho遺伝子多型による背景因子, MRI所見, 認知機能の比較

	40~59歳			60~79歳		
	GG	GA/AA	p*	GG	GA/AA	p*
年齢(歳)	49.9±0.2	49.5±0.3	NS	68.5±0.2	69.3±0.3	NS
性別(男性%)	51.2	49.5	NS	49.7	50.5	NS
喫煙率(%)	27.3	27.4	NS	18.1	18.3	NS
教育歴(高卒まで%)	63.0	63.3	NS	84.7	81.4	NS
年収(650万円未満%)	20.3	18.2	NS	64.6	68.6	NS
MRI						
脳梗塞(あり%)	2.1	2.7	NS	17.8	18.3	NS
脳萎縮(あり%)	15.5	14.9	NS	71.0	73.1	NS
VBR	0.099±0.001	0.101±0.001	NS	0.131±0.001	0.136±0.002	NS
WAIS-R						
IQ	105.6±0.5	104.6±0.8	NS	99.8±0.5	102.6±0.8	p=0.004
知識	10.0±0.1	9.8±0.2	NS	9.7±0.1	10.1±0.2	p=0.062
絵画完成	10.3±0.1	10.2±0.1	NS	9.8±0.1	10.4±0.2	p=0.002
類似	10.8±0.1	10.7±0.1	NS	9.6±0.1	10.0±0.2	p=0.028
符号	12.3±0.1	12.0±0.2	NS	10.8±0.1	11.1±0.1	NS
MMSE	-	-	-	27.2±0.1	27.4±0.1	p=0.099

Mean±SE

*: 連続変数はt検定, カテゴリー変数は χ^2 検定を行った。

差があるかを比較検討した。

3. 結果

野生型(GG)は1,639名, ヘテロ変異型(GA)は539名, ホモ変異型(AA)は56名であり, Aアレル変異の頻度は14.6%であった(表1)。

ホモ変異をもつ者が少なかったため, ヘテロ変異型とホモ変異型をまとめて変異型とし, 60歳未満と60歳以上のそれぞれの年齢群で背景因子, MRI所見, WAIS-R得点, MMSE得点について野生型との比較を行った(表2)。

60歳未満と60歳以上の両群ともに, 年齢, 性別, 喫煙率, 教育歴, 年収に遺伝子多型による有意差はなかった。

MRIでの脳梗塞像の有無, 脳萎縮の有無, VBRに関しても, 60歳未満と60歳以上の両群ともに, 遺伝子多型による有意差はなかった。

WAIS-Rについては, 60歳以上群では野生型でIQは99.8±0.5(平均±SE), 変異型で102.6±0.8であり, 野生型で有意に低かった(p=0.004)。「類似」, 「絵画完成」の評価得点も野生型で有意に低かった(p=0.028, p=0.002)。「知識」の評価点については変異群でやはり高い傾向が認められたが(p=0.062), 「符号」については有意差は認められなかった。一方60歳未満群では, IQおよび下位得点のすべての項目で有意差は認められなかった。

60歳以上群ではMMSEを実施しているが, 変異型でわ

ずかに得点が高い傾向が認められた($p = 0.099$)。

4 考察

Klotho遺伝子G-395A多型のアレル変異の頻度は14.6%であり、日本人を対象とした他の研究での頻度14.3%とほぼ一致していた⁹⁾。

認知機能は年齢とともに低下する。その原因にはアルツハイマー病、脳血管障害などがあるが、必ずしもこうした疾病がなくても加齢に伴う認知機能の低下は避けられない。しかし、認知機能低下の個人差は大きく、またその要因は明らかでない。

今回の検討で、老化関連遺伝子の1つであるklotho遺伝子の多型が認知機能の個人差に影響し、その影響は60歳以上の対象者にも認められたことから、klotho遺伝子の多型は加齢に伴う認知機能と関連することが推定された。またMRI所見では、klotho遺伝子の多型は脳萎縮や脳梗塞には無関係であり、認知機能の障害は、アルツハイマー病や脳血管性痴呆などの脳の器質的な異常とは関係なく起きているものと思われた。

加齢に伴う認知機能低下には多くの因子が関連する。Klotho遺伝子の多型はその1つであると推定されるが、他の遺伝子や多くの環境因子、そしてそれらの相互作用が認知機能低下を引き起こしていると思われる。認知機能の低下の素因となる多型をもっている、高い認知機能を保持できている者も多い。そのような対象者には、生活因子や環境因子にどのような特徴があるのかを検討することで、効率的な予防法を検討することが可能であろう。今後の縦断的追跡によって、認知機能の低下が遺伝子多型によってどのように異なるのが明らかになっていくものと期待される。

5 結語

老化関連遺伝子であるklotho遺伝子G-395A多型により、60歳以上の対象者で明らかな認知機能の差が認められ、klotho遺伝子が加齢による認知機能障害に関与している可能性が示唆された。

文 献

- 1) 下方浩史, 藤澤道子, 安藤富士子: 老化・老年病の分子疫学. *Mol. Med.* 39: 576-581, 2002.
- 2) Kuro, M., Matsumura, Y., Aizawa, H. et al.: Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 390: 45-51, 1997.
- 3) Shimokata, H., Ando, F. and 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. *Geriat. Med.* 36: 21-26, 1998.
- 5) Wechsler, D.: Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised Manual, Psychological Corporation, New York, 1981.
- 6) Folstein, M. F., Folstein, S. E. and McHugh, P. R.: Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12: 189-198, 1975.
- 7) Zatz, L. M. and Jernigan, T. L.: The ventricular-brain ratio on computed tomography scans: validity and proper use. *Psychiatry Res.* 8: 207-214, 1983.
- 8) Yamada, Y., Izawa, H., Ichihara, S. et al.: Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N. Engl. J. Med.* 347: 1916-1923, 2002.
- 9) Kawano, K., Ogata, N., Chiano, M. et al.: Klotho gene polymorphisms associated with bone density of aged postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.* 17: 1744-1751, 2002.

研究報告・2

Werner helicaseの遺伝子変異と 地域在住中高年者の血圧・心疾患

安藤富士子 新野 直明 下方 浩史*

背景および目的

Werner症候群(遺伝性早老症: progeria of the adult)は常染色体優性遺伝性疾患であり、白内障、白髪、禿頭、動脈硬化症、細動脈硬化症、糖尿病、骨粗鬆症などの老年病を早期に発症することで知られている¹⁾。1996年に発見されたWerner helicase遺伝子はWerner症候群の原因遺伝子の1つとされ²⁾、DNAに対してendonuclease, helicaseという2つの機能を示す180 kDの核タンパク質遺伝子である。この遺伝子の変異により遺伝子修復が障害されることが、Werner症候群の病態に関連すると考えられている。

白人Werner症候群患者の主な死亡原因は心筋梗塞であり、いくつかのWerner helicase遺伝子変異と動脈硬化症との関連について報告されている^{3,4)}が、一定の方向性をもった結論は得られていない。

本研究の目的は、Werner helicase(WRN)の遺伝子多型(SNP)の1つである1367Cys/Argについて、地域在住中高年者における分布と血圧・心疾患との関連について検討することである。

2 方法

対象は、国立長寿医療センターで行われている「老化に関する長期縦断疫学調査(NILS-LSA)」の第1回調査参加者の中で、Werner helicaseの遺伝子変異(T/C, Cys1367Arg)が同定された40~79歳の男女2,217人である。NILS-LSAは、愛知県大府市および知多郡東浦町の

40歳から79歳の地域住民から、年齢・性別に層化無作為抽出された者を対象として調査参加を依頼し、調査内容の説明会の後、文書による同意の得られた者を対象に1997年から行われている縦断疫学調査⁵⁾であり、「疫学的手法を用いた研究等に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」を遵守し、国立療養所中部病院(現・国立長寿医療センター)における倫理委員会での研究実施の承認を受け実施されている。

WRN SNP(T/C, Cys1367Arg)は、蛍光法によるアレル特異DNAプライマー測定システム(東洋紡)を用いてタイピングした⁶⁾。

高血圧症および心疾患の既往は、事前に調査用紙を配布し参加者に記入してもらい、調査当日に医師が面接し確認をした。「治療中」、「以前治療したことがある」、「(指摘されたが)治療せず」を「既往あり」とし、「(治療・指摘されたこと)なし」を「既往なし」とした。利尿剤・降圧剤の服用状況については、調査前2週間以内の服薬の有無を面接時に医師が確認した。

血圧は約15分間の安静後、座位で自動血圧計(コーリン, BP-204RV)を用いて測定した。心電図虚血性所見は、自動解析装置付心電計(NEC, Kartizer 5500)を用いてミネソタコードを自動判定し、Korsらの定義⁷⁾に基づいて、ST低下・上昇、陰性T、伝導障害所見のいずれかが認められた者を虚血性所見ありとした。

解析にはSAS 8.2を用い、まずWRN SNP(T/C, Cys1367Arg)の野生型(TT)と変異型(TC/CC)の性別・年代別の分布を確認した。次にSNP間で高血圧症・心疾

*国立長寿医療センター研究所疫学研究部

表2 高血圧症・心疾患と Werner helicase 遺伝子 T/C (Cys1367Arg) 多型

		男性			女性		
		野生型	変異型	p	野生型	変異型	p
		TT	TC/CC		TT	TC/CC	
<対象全体(n=2,217)での検討>							
高血圧症の既往(有)	全体	23.7	30.7	0.05	26.5	30.3	n.s.
	60歳未満	14.9	12.3	n.s.	13.3	12.5	n.s.
	60歳以上	33.0	45.2	0.02	39.0	50.7	0.05
心疾患の既往(有)	全体	11.7	13.3	n.s.	10.0	13.9	n.s.
	60歳未満	5.8	8.2	n.s.	5.3	4.6	n.s.
	60歳以上	18.0	17.2	n.s.	15.0	24.7	0.03
<降圧剤・利尿剤の服薬のない者(n=1,740)での検討>							
収縮期血圧(mmHg)	全体	121.2±0.6	119.5±1.6	n.s.	120.4±0.7	119.4±1.7	n.s.
	60歳未満	120.5±0.8	117.1±2.0	n.s.	116.8±0.9	114.9±2.0	n.s.
	60歳以上	122.2±1.1	122.6±2.6	n.s.	124.9±1.1	128.2±3.0	n.s.
拡張期血圧(mmHg)	全体	75.5±0.4	74.5±1.0	n.s.	73.0±0.4	72.4±1.0	n.s.
	60歳未満	76.0±0.5	74.1±1.2	n.s.	71.7±0.5	70.5±1.2	n.s.
	60歳以上	74.8±0.6	75.0±1.5	n.s.	74.5±0.6	76.2±1.7	n.s.
心電図虚血性所見(有)	全体	21.4	11.6	0.01	16.1	20.5	n.s.
	60歳未満	18.6	6.0	0.01	14.1	14.8	n.s.
	60歳以上	25.4	18.5	n.s.	18.6	31.7	0.04

疾患既往・心電図虚血性所見の頻度は%で表示し、多型間で χ^2 検定を行った。

血圧は平均値±標準誤差で表示し、多型間でt検定を行った。

n.s.: not significant

表1 Werner helicase 遺伝子 T/C (Cys1367Arg) 多型の分布(人数(%))

対象	人数	野生型	変異型	p
		TT	TC/CC	
全体	2,217	1,886(85.1)	331(14.9)	
性別				
男性	1,115	949(85.1)	166(14.9)	n.s.
女性	1,102	937(85.0)	165(15.0)	
年代別				
40歳代	556	482(86.7)	74(13.3)	n.s.
50歳代	548	461(84.1)	87(15.9)	
60歳代	561	486(86.6)	75(13.4)	
70歳代	552	457(82.8)	95(17.2)	

多型間で χ^2 検定もしくは Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。

n.s.: not significant

患の既往頻度について、性別・年代別(60歳未満/以上)に χ^2 検定で検討した。また、降圧剤・利尿剤の服用のない者1,740人について、収縮期・拡張期血圧、心電図虚血

性所見の有無についても同様に、性別・年代別でt検定あるいは χ^2 検定を用いて検討した。

3. 結果

WRN SNPのTT, TC, CCはそれぞれ1,886人(85.1%), 317人(14.3%), 14人(0.6%)で、T allele, C alleleの頻度は92.2%, 7.8%であった。ホモ変異(CC)は男性5人(0.4%), 女性9人(0.8%)と少人数であったので、以下、野生型(TT)群と変異型(TC/CC)群の2群を比較した。分布に性差・年代差は認められなかった(表1)。Hardy-Weinbergの平衡は保たれていた。

性別に高血圧症・心疾患の既往を60歳未満・以上に分けて比較検討した結果を表2上に示した。高血圧症の既往は男女ともに60歳以上変異型群で有意に高く、男性では全体でも変異型群で有意に高かった。心疾患の既往は女性の60歳以上変異型群で有意に高かった。

次に、対象の中で降圧剤・利尿剤を服用していない者について、血圧と心電図虚血性所見をSNP間で比較検討

した(表2下)。収縮期血圧は男女とも年代にかかわらず遺伝子多型による有意な差を認めなかった。拡張期血圧についても同様に男女ともに有意な差は認められなかった。心電図虚血性所見は60歳未満の変異型群男性で有意に低かったが、60歳以上の変異型群女性では逆に有意に高かった。

4 考察

1367Cys/Arg遺伝子多型の分布は人種によって異なっているが、本研究のコホートにおけるWRN T/C (Cys1367Arg)の遺伝子多型の分布は、Ogataらの日本人での報告⁸⁾(TT, TC, CC=87.5%, 12.2%, 0.3%)と大きく隔たるものではなかった。

1367Cys/Arg遺伝子多型と動脈硬化関連疾患との関係については、Yeら⁴⁾が日本人において、149人の心筋梗塞患者をコントロール群と比較して、1367Cys/Cysでは心筋梗塞の相対危険度が有意に高いことを示している。

一方Castroら³⁾は、フィンランド人とメキシコ人とでWRN SNPの1074Leu/Pheと1367Cys/Argについて検討し、冠動脈疾患患者では1074Phe alleleが冠動脈狭窄に関連することや、1367Arg alleleをもった者では冠動脈閉塞の危険性が低い傾向があることを示したが、いずれも統計的には有意ではなかった。

このようにWRN SNPと動脈硬化関連疾患との関係は、人種や遺伝子多型の位置で異なると考えられ、いまだ一定の方向性をもつ結論は得られていない。

今回の研究では、高血圧症や心疾患の既往は60歳以上で1367Cys/Arg遺伝子多型の変異型でむしろ頻度が高い、という結果であった。その一方で心電図虚血性変化は、男性の60歳未満群では変異型でその頻度が有意に低いという結果であった。すなわち動脈硬化関連疾患の中でも、疾患の種類や所見、またその性別や年代によってWRN SNPとの関連が異なっており、WRN SNPが動脈硬化性疾患発症にどのように関連するかについては、今後、これらを考慮して検討することが必要と考えられた。

5 結語

Werner症候群の原因遺伝子の1つとされるWerner helicase T/C (Cys1367Arg) 遺伝子多型の地域住民における分布と、動脈硬化関連疾患との関係を検討した。遺伝子多型の分布は従来との報告と同様であったが、疾患との関係は一定の方向性をもつ結論は得られなかった。

文 献

- 1) Epstein, C. J., Martin, G. M., Schultz, A. L. et al.: Werner's syndrome: a review of its symptomatology, nature history, pathologic features, genetics and relationships to the natural aging process. *Medicine* 45: 177-221, 1966.
- 2) Yu, C. E., Oshima, J., Fu, Y. H. et al.: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 272: 258-262, 1996.
- 3) Castro, E., Edland, S. D., Lee, L. et al.: Polymorphisms at the Werner locus: II. 1074Leu/Phe, 1367Cys/Arg, longevity, and atherosclerosis. *Am. J. Med. Genet.* 95: 374-380, 2000.
- 4) Ye, L., Miki, T., Nakura, J. et al.: Association of a polymorphic variant of the Werner helicase gene with myocardial infarction in a Japanese population. *Am. J. Med. Genet.* 70: 103, 1997.
- 5) Shimokata, H., Ando, F. and 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.
- 6) Yamada, Y., Izawa, H., Ichihara, S. et al.: Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N. Engl. J. Med.* 347: 1916-1923, 2002.
- 7) Kors, J. A., Crow, R. S., Hannan, P. J. et al.: Comparison of computer-assigned Minnesota Codes with the visual standard method for new coronary heart disease events. *Am. J. Epidemiol.* 151: 790-797, 2000.
- 8) Ogata, N., Shiraki, M., Hosoi, T. et al.: A polymorphic variant at the Werner helicase (WRN) gene is associated with bone density, but not spondylosis, in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Metab.* 19: 296-301, 2001.

研究報告・16

地域在住高齢者の転倒恐怖感に関連する 要因の検討

西田裕紀子
下方 浩史*

新野 直明

小笠原仁美

安藤富士子

背景および目的

高齢者の転倒は、骨折などの身体的外傷だけでなく心理面にも多大な影響を及ぼす。特に転倒に対する心理的反応である転倒恐怖感¹⁾は、その後の社会活動や余暇活動を制限し、生活の質を低下させる大きな要因になると指摘されている^{1,2)}。

転倒恐怖感と関連する要因としては、直接の転倒経験よりもむしろ、歩行機能やバランスの障害、骨折経験などの身体状況が有意であることが報告されてきた^{2,3)}。一方、心理的ケアの重要性³⁾や社会活動低下との関連^{2,5)}も示唆されており、さらに心理・社会的側面を考慮して検討する必要があると考えられる。

本研究では、転倒経験、骨折経験、生活機能などの身体的要因に加えて心理・社会的要因を取り上げ、転倒恐怖感に関連する要因について検討する。

2. 方法

1. 対象

対象は、国立長寿医療研究センター（現・国立長寿医療センター研究所）疫学研究部が行っている「老化に関する長期縦断疫学調査（National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA)）」の第一次調査（1997～2000年）に参加した地域在住高齢者である。NILS-LSAは、年齢および性で層化無作為抽出された地域住民を対象とした、老化と老年病に関する縦断

的コホート調査であり、国立療養所中部病院（現・国立長寿医療センター）倫理委員会の了承の下に「調査への参加の文書による同意（informed consent）」の得られた者を対象として行われている⁶⁾。

本研究では、転倒がQOLを脅かす重大な要因になると指摘されている60～79歳の高齢者1,133名の中で、下記の設問すべてに回答しており、認知障害を有する可能性が低い（MMSE \geq 24）1,025名（男性504名：68.5 \pm 5.3歳，女性521名：68.6 \pm 5.6歳）を対象とした。

2. 変数

質問紙法により以下の変数を収集して、コーディングを行った。

結果変数：転倒恐怖感[有(とても怖い・少し怖い) = 1, 無(怖くない) = 0]

説明変数：年代(70歳代 = 1, 60歳代 = 0), 過去1年間の転倒経験(有 = 1, 無 = 0), 骨折経験(有 = 1, 無 = 0), 生活機能[老研式活動能力指標⁷⁾: 低(\leq 10) = 1, 高(11 \leq) = 0], 抑うつ[老人用うつ尺度(GDS)⁸⁾: 高(6 \leq) = 1, 低(\leq 5) = 0], 主観的健康感[不良(非常に悪い・悪い) = 1, 良好(非常に良い・良い・普通) = 0], 同居家族(無 = 1, 有 = 0), 仕事(無 = 1, 有 = 0), 趣味(無 = 1, 有 = 0)

3. 統計解析

χ^2 検定によって結果変数と各説明変数との関連性を検討し、有意な関連($p < 0.05$)を示した変数を説明変数とするロジスティック回帰分析を行った。なお、これまで

*国立長寿医療研究センター（現・国立長寿医療センター研究所）疫学研究部

表1 転倒恐怖感の分布 人数(%)

	60歳代	70歳代	合計
<男性>			
転倒恐怖感有	92(35.4)	135(55.3)	227(45.0)
転倒恐怖感無	168(64.6)	109(44.7)	277(55.0)
合計	260(100.0)	244(100.0)	504(100.0)
<女性>			
転倒恐怖感有	183(68.5)	203(79.9)	386(74.1)
転倒恐怖感無	84(31.5)	51(20.1)	135(25.9)
合計	267(100.0)	254(100.0)	521(100.0)

に転倒恐怖感の分布や関連要因に性差が確認されている³⁾ことから、性別に解析した。統計解析にはSAS release 8.2を用いた。

3. 結果

1. 転倒恐怖感の分布(表1)

転倒恐怖感を有する高齢者は、男性で45.0%、女性では74.1%であり、男性よりも女性の方がその割合が高かった($\chi^2(1)=89.9, p<0.001$)。また、男女ともに、60歳代よりも70歳代の方が転倒恐怖感を有する割合が高かった(男性 $\chi^2(1)=20.2, p<0.001$, 女性 $\chi^2(1)=8.8, p<0.001$)。

2. 転倒恐怖感の関連要因(表2)

男性において、 χ^2 検定によって転倒恐怖感と有意な関連を示した変数は、年代・転倒経験・抑うつ・主観的健康感・仕事であった。これらを説明変数としたロジスティック回帰分析を行った結果、年代(70歳代)・転倒経験(有)・仕事(無)、抑うつ(高)の場合に転倒恐怖感を有する傾向が高かった。一方、女性において、 χ^2 検定によって転倒恐怖感と有意な関連を示した変数は、年代・転倒経験・骨折経験・生活機能・抑うつ・主観的健康感・趣味であった。これらを説明変数としたロジスティック回帰分析を行った結果、骨折経験(有)、年代(70歳代)・主観的健康感(不良)、抑うつ(高)の場合に転倒恐怖感を有する傾向が高かった。

4. 考察

転倒恐怖感を有する対象者は全体で59.8%、男性で45.0%、女性で74.1%であり、地域高齢者を対象としたHowlandら⁴⁾、鈴木ら³⁾の報告と類似する傾向が確認された。

表2 ロジスティック回帰分析結果

結果変数：転倒恐怖感(無=0, 有=1)

	Odds ratio	95%CI
<男性>		
年代(70歳代)	1.77**	1.22~2.59
転倒経験(有)	2.08**	1.21~3.55
抑うつ(高)	1.90*	1.14~3.16
主観的健康感(不良)	1.34	0.77~2.32
仕事(無)	1.94***	1.31~2.87
<女性>		
年代(70歳代)	1.72**	1.14~2.62
転倒経験(有)	1.51	0.88~2.56
骨折経験(有)	2.25**	1.29~3.94
生活機能(低)	1.3	0.54~3.10
抑うつ(高)	1.88†	0.99~3.58
主観的健康感(不良)	2.23*	1.04~4.74
趣味(無)	1.25	0.78~1.99

***: $p<0.001$, **: $p<0.01$, *: $p<0.05$, †: $p<0.10$

注) χ^2 検定によって転倒恐怖感と有意な関連($p<0.05$)を示した項目を説明変数として分析を行った。

今回の結果は横断的調査から得られたものであり、転倒恐怖感と諸変数間の因果関係は特定できないが、男性・女性ともに抑うつとの有意な関連がみられたことから、転倒恐怖感への対処を検討する際には、転倒に対する心理的反応だけではなく、全般的な心理状態を考慮に入れる必要があると思われる。また、男性において仕事との関連が示されたことは、退職期に当たる60歳以降の社会参加が転倒恐怖感を軽減する可能性を示唆している。この社会的側面については、男性・女性ともに多くの高齢者が社会参加や余暇活動への意欲をもっている現状⁵⁾を考えると、仕事以外の社会活動との関連からも検討する必要がある。さらに、男性・女性特有の要因が存在することが示されたことから、転倒恐怖感を軽減するケアを進める際には、性別を考慮する重要性が示唆される。

今後、さらに縦断的調査を行い、転倒恐怖感に伴うQOL指標の変化や、変数間の因果関係について検討する必要がある。

5. 結語

地域在住高齢者の転倒恐怖感は心理・社会的側面と関連すること、男性・女性特有の要因が存在することが示された。