

700500342 A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

老化とその要因に関する
長期縦断的疫学研究

平成17年度総括・分担研究報告書

主任研究者 下方浩史

平成18年（2006年）3月

内 容

I. 総括研究報告書

老化とその要因に関する長期縦断的疫学研究

主任研究者 国立長寿医療センター研究所疫学研究部部長 下方浩史

II. 分担研究報告書

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)

分担研究者 国立長寿医療センター研究所疫学研究部部長 下方浩史

2. 地域在住高齢者における健康指標の加齢変化

分担研究者 東京都老人総合研究所 副参事研究員 吉田英世

3. 日本人大規模集団による横断的および縦断的解析—メタボリックシンドローム
発症率の加齢変化—10万人の16年間の縦断的解析結果から

分担研究者 名古屋大学大学院医学系研究科発育・加齢医学講座学助教授
葛谷雅文

4. 地域在宅高齢者における神経学的所見の長期縦断研究

分担研究者 京都府立医科大学神経内科・老年内科教授 中川正法

5. 中高年者における歩行中の床反力特性—加齢変化とその性差

分担研究者 国立長寿医療センター研究所長期縦断疫学研究室長
安藤富士子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

V. モノグラフ

I . 総括研究報告書

総括研究報告書

老化とその要因に関する長期縦断的疫学研究

主任研究者 下方浩史 国立長寿医療センター研究所疫学研究部長

研究要旨 日本人の老化および老年病に関する詳細な縦断的基礎データを収集蓄積し、日本人の老化像を明らかにし、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、老年病を予防する方法を見いだすことを目的に、医学・心理学・運動生理学・形態学・栄養学などの広い分野にわたっての学際的かつ詳細な老化の長期縦断研究を継続して行っている。基幹施設である長寿医療センターで行っている地域住民への詳細な疫学的調査に基づく老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）は平成 17 年度には、平成 16 年度に開始した第 4 次調査を継続して実施し、平成 18 年 6 月には終了する予定である。平成 18 年 2 月末現在 1,961 名の調査が終了している。また、各班員はそれぞれのコホートで縦断的個別研究を行い、NILS-LSA で実施できない詳細な神経学的所見の加齢変動や大規模な集団でのメタボリックシンドロームと加齢との関連の縦断的解析、地域住民の長期にわたる縦断的解析による健康指標の加齢変化の検討などについて、班研究の中でそれぞれに成果が得られた。

下方浩史：国立長寿医療センター研究所
疫学研究部長

吉田英世：東京都老人総合研究所副参事
研究員

葛谷雅文：名古屋大学医学部助教授

中川正法：京都府立医科大学教授

安藤富士子：国立長寿医療センター長期
縦断疫学研究室長

A. 研究目的

当研究班は老化や老年病の成因を疫学

的に解明しその予防を進めていくために、医学・心理学・運動生理学・形態学・栄養学などの広い分野にわたっての学際的かつ詳細な老化に関する縦断的調査データの収集および解析を行うことを目的にしている。

B. 研究方法

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）：基幹施設での地域住民を対象とした老化の学際的縦断調査である。調査対象者は、当セン

ター周辺の愛知県大府市および知多郡東浦町の観察開始時年齢が40歳から79歳までの地域住民からの無作為抽出者である。調査内容資料の郵送後、参加希望者に調査内容に関する説明会を実施し、文章による同意（インフォームドコンセント）の得られた者を対象者とした。対象は40、50、60、70代男女同数とし2年ごとに調査を行っている。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約2,400人のコホートとする。長寿医療研究センターの施設内で、頭部MRIおよび二重X線吸収装置(DXA)の4スキャンでの骨量評価、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2000名をこえる対象者の全員に2年に一度ずつ、毎日7名を朝9時から夕方4時まで業務として行っている。

②地域在住高齢者における健康指標の加齢変化

1992年7月に秋田県N村に在住していた65歳以上の村民のうち、会場招待型健康診査の受診者(748名:男性300名、女性448名)を追跡対象者とした。本研究に用いた健康指標は、握力、血清アルブミン、血清コレステロール、Body Mass Index (BMI)、そして運動能力指標として最大歩行速度である。その他に、生活機能の指標としてPADL(起立、入浴、食事、更衣)、手段的日常生活動作(IADL:老研式活動能力指標の下位尺度「手段的自立」の5項目)も解析に使用した。

生活機能はそれぞれ「自立」・「非自立」の2段階で、主観的健康度は「健康」・「不

健康」の2段階で評価した。

ベースライン調査が実施された1992年から2000年までの2年毎に測定された値を使用して、Mixed linear modelによる解析をおこなった。解析の際、調整変数として、ベースライン調査時における年齢、性別、各測定時におけるPADL自立度・IADL自立度を投入した。

③日本人大規模集団による横断的および縦断的解析—メタボリックシンドローム有病率の加齢変化—10万人の16年間の縦断的解析結果から

対象は1989年から2004年にわたる16年間に人間ドックを受診した112,960名(男性70,996名、女性41,964名)で、16年間の平均受診回数は男性3.4回、女性3.0回である。採血は早朝空腹時に行い、測定項目は中性脂肪、HDL-コレステロール、血圧、body mass index (BMI)、血糖である。メタボリック・シンドロームの定義はメタボリック・シンドローム診断基準検討委員会の基準ならびにUS National Cholesterol Education Program (NCEP)のガイドラインを用いた。なお両診断基準ともウェスト周囲径が含まれているが、今回用いた健診データにはその項目が含まれていないためBMI \leq 25を代用した。

④地域在宅高齢者における神経学的所見の長期縦断研究

1991~2005年にわたり、鹿児島県大島郡K町(人口7524名)の60歳以上の在宅高齢者を対象に、神経内科専門医による神経学的診察を隔年毎に行った。検診では、神経学的診察以外に、既往歴、生活習慣に関する問診、血圧、Mini

Mental Scale Examination (MMSE)、栄養状態について検討した。本検診を開始した 1991～2005 年までの検診受診者の延べ人数は 3319 名であった。今回は 10 年間隔で検診を受けた 172 名(女性 119 名、男性 53 名)を検討対象とした。

⑤ 中高年者における歩行中の床反力特性 —加齢変化とその性差

対象は「老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」の第三回調査に参加した 40-84 歳の地域住民男女 2318 名である。中央に二台のフォースプレートを設置した 9.5m の歩行路上を、対象者が通常歩行した際の床反力データを 1200Hz で記録した。分析項目は、足が接地した支持期間中における鉛直 (Fz1, Fz2, Fz3)、前後 (Fy1, Fy2, Fy3)、左右 (Fx1, Fx2, Fx3) 方向の計 9 つの床反力ピーク値 (% : 体重比) である。分析はすべての床反力ピーク値に関して、年齢との関連をピアソンの相関係数、性差を Student t 検定、加齢変化の性差を共分散分析により検討した。統計処理は SAS 統計パッケージを用いて評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は、長寿医療センターでの基幹研究に関しては、同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た上で実施し、全員からインフォームドコンセントを得ている。人間ドック受診者に関しては、個人名や住所など識別データをファイルにしないなど個人のデータの秘密保護に関して十分に配慮し、研究を実施している。また分担研究でのフィールド調査では個々の研究者がその責任に

において、それぞれのフィールドで、自由意志での参加、個人の秘密の保護など被験者に対して十分な説明を行い、文書での合意を得た上で、倫理面での配慮を行って調査を実施している。

C. 研究結果

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)

老化に関する長期縦断疫学調査 (NILS-LSA) は国立長寿医療センターにて平成 9 年 11 月に開始された。平成 11 年度に 2,267 名のコホートを完成させ、新たな参加者を加えながら 2 年ごとの繰り返し調査を行っている。平成 13 年度には第 2 次調査 2,259 名、平成 16 年 5 月には第 3 次調査 2,378 名の調査が終了した。平成 17 年度には、平成 16 年度に開始した第 4 次調査を継続して実施し、平成 18 年 6 月には終了する予定である。平成 18 年 2 月末現在 1,961 名の調査が終了している。このうち平成 17 年 5 月末までの 1,073 名についての全データの照合、確認が終了しており、第 4 次調査中間データとしてまとめモノグラフを作成した (添付資料)。またモノグラフは第 1 次から 3 次調査までの調査結果と同様にインターネット上で公開した。

② 地域在住高齢者における健康指標の加齢変化

縦断解析の結果、8 年間の追跡において有意な加齢変化が認められた健康指標は、握力、血清アルブミン、BMI、最大歩行速度であった。ただし、変化量 (5 年あたり) の絶対値は比較的小さかった。

死亡や欠損値の存在による推定結果へ

の影響の程度を検討するために、生存者や生存者でデータに欠損が無い者に限定して解析を行ったが、それぞれの結果の間には顕著な差は認められなかった。

③ 日本人大規模集団による横断的および縦断的解析—メタボリックシンドローム有病率の加齢変化—10万人の16年間の縦断的解析結果から

16年間による縦断解析では男性、女性ともメタボリック・シンドローム有病率には birth cohort effect を認め、男性では若い年代の方が有病率は高く、逆に女性では若い年代の方が有病率は低値であった。縦断的解析から予測される年齢別メタボリック・シンドローム有病率では、男性で日本の診断基準では50歳代まで、NCEPの基準では60歳代まで増加し、以後低下した。女性では両基準とも80歳まで加齢とともに有病率は上昇した。また日本の基準に比較しNCEPの基準ではメタボリック・シンドロームの有病率は性別、年齢を問わず高値であった。

④ 地域在宅高齢者における神経学的所見の長期縦断研究

初回時の年齢は70.5歳、10年後の年齢は80.3歳であった。10年間に症状悪化が症状改善より10%以上高かった神経所見は、女性では、握力、つぎ足歩行、膝蓋腱反射、アキレス腱反射、歩行困難、片足立ち、下肢振動覚、しゃがみ立ち、尿失禁などであった。男性では、片足立ち、アキレス腱反射、握力、つぎ足歩行、聴力、Mann試験、下肢数字識別覚、MMSE、指—指試験などであった。MMSEスコアは、全例で初回 26.9 ± 2.5 から10年後 26.2 ± 3.6 ($p=0.00667$)、

女性では初回 26.9 ± 2.4 から10年後 26.3 ± 3.5 ($p=0.07049$)、男性では初回 26.9 ± 2.6 から10年後 25.8 ± 3.9 ($p=0.03363$)と男性で低下が認められた。MMSEスコアの変化は、年齢、BMIと有意な相関を認め、女性では握力との相関も示唆された。他の神経所見、生活習慣、栄養素などの相関はみられなかった。手袋型感覚障害などの表在感覚や運動失調などが加齢による影響をうけにくいことが明らかとなった。

⑤ 中高年者における歩行中の床反力特性—加齢変化とその性差

性別に関わらず鉛直方向のFz3、前後方向のFy3に年齢と有意な負の関連が ($p<0.001$)、鉛直方向のFz2、前後方向のFy2、左右方向のFx1に年齢と有意な正の関連が認められた ($p<0.05$, $p<0.001$)。また鉛直方向のFz3、前後方向のFy1、左右方向のFx2、Fx3は女性より男性の方が大きな値を示し ($p<0.001$)、鉛直方向のFz2、左右方向のFx1は男性より女性の方が大きな値を示した ($p<0.001$)。さらに年齢との関連および性差が認められた床反力ピーク値の内、鉛直方向のFz2、Fz3に男性より女性における加齢変化の大きいことが認められた (Fz2: 自由度=1、F値=34.74、 $p<0.001$, Fz3: 自由度=1、F値=21.45、 $p<0.001$)。

D. 考察

老化の疫学研究には個人の老化を経時的に追跡する縦断的研究が不可欠である。老化や老年病に関する疫学的な研究は、さまざまな臓器にかかわり、さらには医学的な問題だけでなく生活要因や環境因

子、心理学的な側面までをも含むものであり、学際的な知識や経験を要する。フラミンガム・スタディのような世界各地で行われている縦断研究の多くは癌や循環器疾患などの特定の疾患をエンドポイントとしたコホート研究であり、老化の研究を目指したものではない。老化の縦断研究には長期にわたる繰り返しの観察が重要であり、一般に10年以上の年月、膨大な専門的人材、費用を要する。このため施設での設備を利用した総合的な老化に関する縦断的研究は、国際的に見ても米国国立老化研究所（NIA）における Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) など少数である。BLSA は人件費を除いても年間5億円以上もの費用をかけて実施され、研究結果は欧米人の真の老化をとらえたものとして高く評価されており、その調査法は老化の疫学研究の基礎となっている。しかし日本ではこうした施設型の老化の疫学研究はほとんど実施されていない。縦断疫学研究には多くの検査および調査が必要で、多くの分野の専門スタッフが必要なため膨大な研究費がかかる。また研究が長期にわたることや、老化、老年病全体に幅広い知識を持つ研究者数がきわめて少ないことも日本で研究がすすまない原因となっている。本研究では、長寿医療センターの施設内で、頭部 MRI および二重 X 線吸収装置 (DXA) の 4 スキャンでの骨量評価、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を 2,000 名をこえる対象者の全員に 2 年に一度ずつ毎日の業務として行っている。調査を行っているどの分野においても、その内容および

規模ともに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などの優れた研究機関との多施設共同での分担比較調査を含み、極めて包括的内容となっており、アジア地域における初の老化の大規模縦断疫学調査としてきわめて重要である。

E. 結論

本研究は老化や老年病の成因を疫学的に解明しその予防を進めていくために、医学・心理学・運動生理学・形態学・栄養学などの広い分野にわたっての学際的かつ詳細な縦断的調査研究を行うことを目的にしている。基幹施設である長寿医療センターでの地域住民への詳細な疫学的調査に基づく縦断研究では平成 17 年度には、第 4 次調査を継続して実施し、平成 18 年 6 月には終了する予定である。平成 18 年 2 月末現在 1,961 名の調査が終了している。今年度は第 3 次調査に参加した 2,378 名の千項目以上の各種検査についてデータのチェック・修正等を行い、性別年齢別標準値を老化の基礎データとして英文で作成した。各班員はそれぞれのコホートで縦断的個別研究を行い、日本人における老化縦断研究をすすめた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

各分担研究報告書に記載した。

II. 分担研究報告書

分担研究報告書

施設型長期縦断疫学研究

国立長寿医療センター老化に関する縦断的研究（NILS-LSA）から

分担研究者 下方 浩史

国立長寿医療センター研究所疫学研究部長

研究要旨 老化に関する長期縦断疫学調査(NILS-LSA)は国立長寿医療センターにて平成9年11月に開始された。平成11年度に2,267名のコホートを完成させ、新たな参加者を加えながら2年ごとの繰り返し調査を行っている。平成13年度には第2次調査2,259名、平成16年5月には第3次調査2,378名の調査が終了した。平成17年度には、平成16年度に開始した第4次調査を継続して実施し、平成18年6月には終了する予定である。平成18年2月末現在1,961名の調査が終了している。このうち平成17年5月末までの1,073名についての全データの照合、確認が終了しており、第4次調査中間データとしてまとめモノグラフを作成した（添付資料）。またモノグラフは第1次から3次調査までの調査結果と同様にインターネット上で公開した。

A. 研究目的

本研究の目的は老化や老年病の成因を疫学的に解明しその予防を進めていくために、医学・心理学・運動生理学・形態学・栄養学などの老化に関わる広い分野にわたっての学際的かつ詳細な縦断的調査データの収集および解析を行うことを目的にしている。高齢化が急速に進む日本の社会において、高齢者の健康を増進させ、疾病を予防し、老化の進行を少しでも遅らせて、医療費を低減させることは急務である。厚生行政に関連する基本的研究を目指す長期縦断疫学調査は時代

の要請と考えられる。

日本人における加齢による身体的および精神的変化の包括的基礎的データの蓄積が縦断的に得られることは、(1)基礎医学から社会科学まで長寿科学総合研究事業全体の基礎データとなるばかりでなく、(2)正常老化と加齢に関連した身体諸臓器の病的変化を明確に区別し、老化機序の解明に貢献するとともに、(3)環境・遺伝要因による老化や老年病に与える影響が解明され、予防法が明らかになり、(4)研究成果は国民全体の保健や医療・福祉の向上を通して、社会に大きく貢献する。

日本におけるこの老化に関しての大規模な長期縦断研究から得られたデータは、国内ばかりでなくインターネットなどを通して世界へも情報を発信することにより、今後の長寿科学の発展へ大きく貢献できるものと期待される。

B. 研究方法

1. 対象

対象は国立長寿医療センター周辺（大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時年齢 40～79 歳）である。調査内容資料の郵送後、参加希望者に調査内容に関する説明会を開催し、文書による同意（インフォームドコンセント）の得られた者を対象としている。対象者は 40,50,60,70 歳代男女同数とし 2 年ごとに観察を行う。一日 6 人ないし 7 人、年間 200 日で約 1,200 人について以下の老化関連要因の検査を行う。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約 2,400 人のコホートとする。平成 16 年度から第 4 次調査を開始している。

2. 検査および調査項目（第 4 次調査）

（1）医学分野

- ①問診、聴打診、検尿、生活調査、病歴調査、嗜好調査、使用薬物調査、
- ②血液検査：血球計算、一般生化学検査、糖代謝、微量元素、老年病マーカー
- ③神経系：頭部 MRI
- ④循環機能：血圧、脈拍、安静時心電図、頸動脈エコー、心エコー、
- ⑤骨密度：DXA、胸腰椎 X 線写真

（2）形態学分野

①形態測定：身長、体重、腹囲、腰囲、腹部前後幅等

②体脂肪率：DXA 法

③脂肪厚・筋肉厚測定（腹膜上、腹部、大腿前部、上腕三頭筋部）：超音波法

④腹腔内脂肪量：腹部 CT

（3）運動生理学分野

①体力計測（タケイ体力診断システム）、

②重心動揺

③ 3 次元歩行分析、

④身体活動調査、モーションカウンタ（1 週間）

（4）栄養学分野

① 3 日間食事記録調査（秤量法、写真記録併用）

②サプリメント調査

（5）心理学分野

①知能（MMSE、WAIS-R-SF）

②ライフイベント

③ストレス尺度

④ADL(Katz Index、老研式活動能力指標)

⑤パーソナリティー

⑥生活満足度（LSI-K、SWLS）

⑦家族関係、

⑧ストレス対処行動

⑨死生観

⑩うつ（CES-D、GDS）

⑪ソーシャルサポート、ソーシャルネットワーク

（倫理面への配慮）

本研究は、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た上で実施し、対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

平成9年11月から国立長寿医療センターにて老化の長期縦断疫学調査(NILS-LSA)を開始した。平成11年度に第1次調査を終了し、40歳から79歳までの地域住民2,267名でのデータ収集を終えた。平成14年5月には第2次調査2,259名の検査が終了し、平成16年5月には2,378名の第3次調査が終了している。引き続き第4次調査を開始し平成18年2月末までに1,961名の検査が終了している。

平成17年度には平成17年5月末までの1,073名についての全データの照合、確認が終了し、千項目以上の各種検査について、性別年齢別標準値を老化の基礎データとして英文でモノグラフを作成した(添付資料)。またすでにインターネットに公開をしている第1次調査、第2次調査、第3次調査の結果(<http://www.nils.go.jp/department/ep/index-j.html>)とともにインターネット上に公開を行っている。このように包括的かつ詳細な老化の基礎データの公開は他に例のないものである。数多くの専門学術雑誌への発表や学会発表など500を超える成果の発表を調査開始以来、今年度までに行っている。

D. 考察

国立長寿医療センターでは日本で唯一の長期縦断疫学研究室が設置されたのを機に、平成9年11月から老化の長期縦断疫学調査研究(NILS-LSA)を米国国立老化研究所(NIA)での老化に関する縦

断研究(BLSA)を越える内容・規模で開始した。最初の6ヶ月は一日2名の検査から始め、平成10年度から一日7名の検査を開始している。2年半で第1次調査を終了し、平成12年度から第2次調査を、平成14年度から第3次調査を、平成16年度から第4次調査を行っており、縦断的解析が可能になり始めている。

本調査研究は、施設ですべての検査を実施する利点を生かし、医学のみならず、運動生理学、栄養学、心理学研究を最新の機器を用いて、世界的にも最高水準の検査を広汎に実施することを目指している。調査項目は非常に多岐にわたっており、医学、運動機能、心理、栄養の各分野で、最先端の機器を使用し、精度の高い検査を実施している。これに要するスタッフは常勤の研究者に加えて、事務、データ管理、臨床検査技師、栄養士、臨床心理士、放射線技師など、非常勤のアシスタント等、さらには研究生や長寿医療センター病院からの研究参加者を含めて現在総勢80名である。

世界各地で行われている縦断疫学調査の多くは癌や循環器疾患などの特定の疾患をエンドポイントとしたコホート研究である。老化の縦断研究には10年以上にわたる年月、膨大な専門的人材、費用を要し、施設での総合的な老化に関する縦断的研究は、国際的に見ても米国NIAにおけるBaltimore Longitudinal Study of Aging(BLSA)など少数である。BLSAは人件費を除いても年間5億円以上の費用をかけて実施され、研究結果は欧米人の真の老化をとらえたものとして高く評価されており、その調査法は老化の疫

学研究の基礎となっている。

本研究は、長寿医療センターの施設内で、頭部 MRI、二重 X 線吸収装置(DXA)の 4 スキャンでの骨量評価、腹部 CT に夜腹腔内脂肪量の定量、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の調査を、2,000 名をこえる対象者の全員に 2 年に一度ずつ、毎日 7 名を朝 9 時から夕方 4 時まで年間を通して業務として行っている。調査を行っているどの分野においてもその内容および規模ともに老化および老年病の縦断的研究としては、世界に誇るこのできるものである。

E. 結論

老年学、老年医学の研究には加齢変化を経時的に観察する長期縦断研究の実施が必要である。国立長寿医療センターが主体となって行われている老化に関する長期縦断研究(NILS-LSA)は、平成 11 年度に 2267 名のコホートを完成させ、以後 2 年ごとの繰り返し調査を行っている。平成 16 年 5 月には第 3 次調査が終了し、引き続いて第 4 次調査を開始した。今年度は平成 17 年 5 月末までの 1,073 名についての全データの照合、確認が終了し、千項目以上の各種検査について性別年齢別標準値を老化の基礎データとして英文で作成した(添付資料)。またすでにインターネットに公開をしている第 1 次調査、第 2 次調査、第 3 次調査の結果(<http://www.nils.go.jp/department/ep/index-j.html>)とともにインターネット上に一般に公開を行っている。また、医学、栄養、運動、心理、身体組成の各分野で

解析が進められている。日本におけるこの老化に関しての大規模な長期縦断研究は、本研究は今後の予防医療の方向を決定づけるものとなり、医療面での世界への貢献の一助となるものと期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwao N, Iwao S, Muller DC, Koda M, Ando F, Shimokata H, Kobayashi F, Andres R: Differences in the relationship between lipid CHD risk factors and body composition in Caucasians and Japanese. *Int J Obes* 29(2); 228-235, 2005.
- 2) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of the androgen receptor and klotho genes with bone mineral density in Japanese women. *J Mol Med* 83(1); 50-57, 2005.
- 3) Uchida Y, Nakashima T, Ando F, Niino N, Shimokata H: Is there a relevant effect of noise and smoking on hearing? *Int J Audiol*, 44(2), 86-91, 2005.
- 4) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a -1997G->T polymorphism of the collagen Ia1 gene with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Hum Biol* 77; 27-36, 2005.
- 5) Shimokata H, Ando F, Niino N, Miyasaka K, Funakoshi A: Cholecystokinin A receptor gene promoter polymorphism and intelligence. *Ann Epidemiol* 15(3); 196-201,

2005.

6) Miyasaka K, Kawanami T, Shimokata H, Ohta S, Funakoshi A : Inactive aldehyde dehydrogenase-2 increased the risk of pancreatic cancer among smokers in a Japanese male population. *Pancreas* 30(2):95-98, 2005.

7) 小笠原仁美、新野直明、安藤富士子、下方浩史：中年期地域住民における転倒の発生状況。保健の科学 47(4)：301-305,2005.

8) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of polymorphisms in CYP17, MTP, and VLDLR with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. *Genomics* 86; 76-85, 2005.

9) 小坂井留美、道用亘、安藤富士子、下方浩史、池上康男：中高年者における余暇身体活動および青春期の運動経験と骨密度との関連。総合保健体育科学 28(1): 1-7, 2005.

10) Asano K, Nomura H, Iwano M, Ando F, Niino N, Shimokata H, Miyake Y: Relationship between astigmatism and aging in middle-aged and elderly Japanese. *Jpn J Ophthalmol.* 49(2): 127-133, 2005.

11) 道用亘、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史、布目寛幸、池上康男：中高年における歩行動作の特徴。総合保健体育科学 28(1); 37-45. 2005.

12) 福川康之、西田裕紀子、中西千織、坪井さとみ、新野直明、安藤富士子、下方浩史：友人との死別が成人期の抑うつに及ぼす影響—年齢および家族サポートの調節効果—。心理学研究, 76(1); 10-17,

2005.

13) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: cross-sectional and longitudinal analysis in a Japanese large cohort. *Atherosclerosis* 185(1); 183-199, 2006.

14) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of a microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism with blood pressure in Japanese women. *Int J Mol Med* 17(1):83-88, 2006.

15) 西田裕紀子、新野直明、小笠原仁美、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者における転倒恐怖感の要因に関する縦断的検討。日本未病システム学会雑誌, 11(1), 101-103, 2005.

16) 今井具子、安藤富士子、新野直明、下方浩史：四訂および五訂日本食品標準成分表を用いて算出した栄養素等摂取量推定値の比較。日本栄養・食糧学会誌, 2, 2006 (印刷中)

17) Okamura K, Ando F, Shimokata H. Serum total and free testosterone level of Japanese men: a population-based study. *Int J Urol* 12: 810-814, 2005.

18) 下方浩史、安藤富士子、今井具子、中村美詠子：栄養摂取と骨密度減少との関連への遺伝子の影響に関する研究。日本未病システム学会雑誌, 2006 (印刷中).

19) 安藤富士子、小坂井留美、道用亘、下方浩史：閉経後女性の体力と骨密度の関連に MMP-12(A-82G)遺伝子多型が及ぼす影響。日本未病システム学会雑誌, 2006 (印刷中).

- 20) 西田裕紀子, 新野直明, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住高齢者の抑うつに関連要因 - 日常活動能力に着目して. 日本未病システム学会雑誌, 2006 (印刷中).
- 21) Ogasawara H, Niino N, Ando F, Shimokata H: Frequencies and Circumstances of Falls among the community-dwelling middle-aged. *Health Care*. 47(4): 301-305, 2005
- 22) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H. Association of a -1997G-->T polymorphism of the collagen Ia1 gene with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Hum Biol*, 77; 27-36, 2005.
- 23) Suzuki Y, Ando F, Ohsawa I, Shimokata H, Ohta S: Association of alcohol dehydrogenase 2*1 allele with liver damage and insulin concentration in the Japanese. *J Hum Genet*. 51(1); 31-37, 2006.
- 24) Shimokata H, Ando F, Fukukawa Y, Nishita Y: Klotho gene promoter polymorphism and cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 2006 (in press).
- 25) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Preproghrelin Leu72Met variant contributes to overweight in middle-aged men of a Japanese large cohort. *Intern J Obes* 2006 (in press).
- 26) 下方浩史: 高齢者の定義および人口動態. 老年学. 標準理学療法・作業療法学. 専門基礎分野 (第2版). 大内尉義編 東京、医学書院、37-44, 2005.
- 27) 下方浩史: 老化に対する遺伝的要因と生活習慣の関わり. *Advances in Aging and Health Research* 2005 のばそう健康寿命-老化と老年病を防ぎ、介護状態を予防する. 長寿科学健康財団. 愛知. 19-28, 2005.
- 28) 下方浩史: 高齢者の栄養と食生活. *ウエルネス公衆栄養学* 第6版 (沖増哲編), pp.199-210, 医歯薬出版、東京、2005.
- 29) 下方浩史: 栄養疫学の考え方と方法. *ウエルネス公衆栄養学* 第6版 (沖増哲編), pp.35-46, 医歯薬出版、東京、2005.
- 30) 下方浩史: 公衆栄養学における情報処理をどうおこなうか. *ウエルネス公衆栄養学* 第6版 (沖増哲編), pp.64-70. 医歯薬出版、東京、2005.
- 31) 下方浩史: EURODEM. 老年期痴呆ナビゲーター (平井俊策監修)、メディカルレビュー社、東京、2005 (印刷中)
- 32) 下方浩史、安藤富士子: 老いるということ/個人差. 看護のための最新医学講座 (第2版) 第17巻 井藤英喜編 東京、中山書店 56-61, 2005.
- 33) 小坂井留美、下方浩史: スポーツと長寿. *Advances in Aging and Health Research* 2006 健康長寿と運動. 長寿科学健康財団. 愛知, 2006 (印刷中).
- 34) 内田育恵、下方浩史: 高齢者と難聴 - 疫学調査の結果から. *Aging and Health* 14(1); 11-14, 2005.
- 35) 下方浩史: 高齢者の生活習慣はどこまで是正すべきか. 日本老年医学会雑誌, 2005 (印刷中)
- 36) 下方浩史: 健康で長生きをするための栄養摂取. *明日の食品産業* 12; 3-5, 2005.
- 37) 下方浩史: 超高齢者医療の重要性.

公衆衛生．社会医学的視点から．J
Integrated Med 16(2); 102-105, 2006.

2. 学会発表

1) 今井具子、安藤富士子、中村美詠子、
下方浩史：地域在住中高年者の栄養補助
食品摂取状況—縦断的検討—．第 59 回日
本栄養・食糧学会．東京．2005 年 5 月 14
日．

2) Kozakai R, Doyo W, Ando F, Shimokata
H: Age-related changes of postural stability
and physical function in middle-aged and
elderly Japanese. The 8th Asian Federation
Sports Medicine Congress. Tokyo. May
12th, 2005.

3) 安藤富士子、小坂井留美、道用亘、下
方浩史：体力・運動と骨量との関連に遺
伝子多型が及ぼす影響．第 47 回日本老年
医学会学術集会．東京、2005 年 6 月 16
日．

4) 下方浩史：「老年医療における
Controversy」高齢者の生活習慣はどこ
まで是正すべきか．第 47 回日本老年医学
会学術集会．東京、2005 年 6 月 17 日．

5) 道用亘、小坂井留美、安藤富士子、下
方浩史（疫学研究部）中高年者における
速歩行中の速度と下肢関節ピークトルク
の関連．第 47 回日本老年医学会学術集会．
東京、2005 年 6 月 16 日．

6) 小坂井留美、北村伊都子、甲田道子、
道用亘、新野直明、安藤富士子、下方浩
史（疫学研究部）中高年者における
sarcopenia 指標と身体機能との関連．日
本老年医学会第 47 回大会．東京、2005
年 6 月 17 日．

7) 福川康之、西田裕紀子、安藤富士子、

中西千織、坪井さとみ、下方浩史：中高
年地域住民の対人関係と死亡リスクとの
関連．日本老年社会学会第 47 回大会．
東京、2005 年 6 月 17 日．

8) 西田裕紀子、福川康之、安藤富士子、
中西千織、坪井さとみ、新野直明、下方
浩史：地域在住中高年者の知的機能と余
暇活動との関連．日本老年社会学会第
47 回大会．東京、2005 年 6 月 17 日．

9) Fukukawa Y, Nishita Y, Ando F,
Nakanishi C, Tsuboi S, Kozakai R,
Shimokata H: Stress, Social Interactions,
and Depressive Symptoms among Japanese
Middle-aged and Older Adults. The 18th
World Congress of the International
Association of Gerontology. Rio de Janeiro,
June 2005.

10) Doyo W, Kozakai R, Ando F, Shimokata
H: Age-associated gender differences in
walking among middle-aged and elderly
adults in Japan. The 18th World Congress
of the International Association of
Gerontology. Rio de Janeiro, June 30th,
2005.

11) Kozakai R, Kitamura I, Koda M, Doyo
W, Niino N, Ando F, Shimokata H:
Relationship between appendicular skeletal
muscle mass and physical function in
Japanese elderly. The 18th World Congress
of the International Association of
Gerontology. Rio de Janeiro, June 2005.

12) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安
藤富士子、下方浩史：Vit A と骨密度及び
脊椎骨折との関連．第 23 回日本骨代謝学
会、大阪、2005 年 7 月 23 日．

13) 小坂井留美、道用亘、安藤富士子、

下方浩史：中高年者における平衡機能の加齢変化と歩行特性との関連。第8回運動疫学研究会。名古屋，2005年8月7日。

14) 道用亘，小坂井留美，安藤富士子，下方浩史：地域在住中高年者における歩行動作の加齢変化の性差。第8回運動疫学研究会。名古屋，2005年8月7日。

15) 今井具子，中村美詠子，安藤富士子，下方浩史：地域在住中高年者の栄養補助食品摂取状況—縦断的検討—。第16回日本老年医学会東海地方会。名古屋，2005年8月27日。

16) 福川康之，西田裕紀子，丹下智香子，安藤富士子，中西千織，坪井さとみ，下方浩史：中高年期のストレス・対人関係と抑うつとの関連。第69回日本心理学会。東京，2005年9月10日。

17) 西田裕紀子，福川康之，丹下智香子，安藤富士子，中西千織，坪井さとみ，新野直明，下方浩史：成人中後期女性のライフイベントと日常苛立ち事経験。第69回日本心理学会。東京，2005年9月10日。

18) 西田裕紀子，新野直明，福川康之，安藤富士子，下方浩史：地域在住中高年者における‘転倒恐怖感による行動制限’と関連する要因の検討。第64回日本公衆衛生学会。北海道，2005年9月15日。

19) 安藤富士子，小坂井留美，下方浩史：地域在住中高年女性の尿失禁関連要因～腹部肥満は肥満よりも強い関連要因か～。第64回日本公衆衛生学会。北海道，2005年9月15日。

20) 中村美詠子，近藤今子，久保田晃生，古川五百子，鈴木輝康，中村晴信，青木

伸雄，下方浩史：睡眠時間と目覚め、自覚症状に関する検討—静岡県子ども生活実態調査。第64回日本公衆衛生学会総会。北海道，2005年9月16日。

21) 西田裕紀子，新野直明，小笠原仁美，福川康之，安藤富士子，下方浩史（疫学研究部） 地域在住中高年者における転倒恐怖感の要因に関する縦断的検討。第9回高齢者介護・看護・医療フォーラム。東京，2005年10月8日。

22) 安藤富士子，福川康之，西田裕紀子，下方浩史：地域在住中高年者の「閉じこもり」関連要因の年代別特徴。第9回高齢者介護・看護・医療フォーラム。東京，2005年10月8日。

22) 安藤富士子，北村伊都子，小坂井留美，下方浩史：「閉じこもり」の身体組成の特徴～「閉じこもり要因としての身体的症状との関連～。第26回日本肥満学会。北海道，2005年10月14日。

23) 北村伊都子，小坂井留美，甲田道子，安藤富士子，下方浩史：中高年者の脂肪と筋量—Sarcopenic Obesity と加齢変化に関する検討。第26回日本肥満学会。北海道，2005年10月14日。

24) 下方浩史：特別講演。生活習慣病予防の取り組み—21世紀の新たなストラテジーを目指して—。第6回広島保健福祉学会。三原，2005年11月12日。

25) 下方浩史：臨床重要課題 Subclinical hypothyroidism の実態調査と治療手引き：中高年地域住民における潜在性甲状腺機能低下症と潜在性甲状腺機能亢進症の頻度。第48回日本甲状腺学会。東京，2005年11月23日。

26) 下方浩史，安藤富士子，今井具子，

中村美詠子：栄養摂取と骨密度減少との関連への遺伝子の影響に関する研究．第12回日本未病システム学会．大阪．2006年1月28日．抄録集 p77, 2006.

27) 福川康之, 西田裕紀子, 安藤富士子, 今井具子, 中村美詠子, 下方浩史：中高年期の抗酸化ビタミン摂取と認知機能との関連．第16回日本疫学会大会．名古屋．2006年1月24日．

28) 下方浩史：長寿と栄養．第3回健康長寿食品研究会．名古屋．2006年1月17日．

29) 西田裕紀子, 新野直明, 福川康之, 安藤富士子, 下方浩史：地域在住高齢者の抑うつとの関連要因－日常活動能力に着目して－．第12回日本未病システム学会．大阪．2006年1月27日．

30) 安藤富士子, 小坂井留美, 道用亘, 下方浩史：閉経女性の体力と骨密度の関連に MMP-12(A-82G)が及ぼす影響．第12回日本未病システム学会．大阪．2006年1月28日．第12回日本未病システム学会抄録集, p79.

31) 今井具子, 中村美詠子, 安藤富士子, 下方浩史：栄養調査における栄養補助食品について－栄養素を含む処方薬の実態－．第16回日本疫学会大会．名古屋．2006年1月24日．

32) 道用 亘, 小坂井留美, 安藤富士子, 下方浩史：中高年者における歩行中の床反力特性－加齢変化とその性差．第16回日本疫学会大会．名古屋．2006年1月23日．

33) 小坂井留美, 北村伊都子, 甲田道子, 道用亘, 安藤富士子, 下方浩史：中高年者における筋量と脂肪量による体格分類

とその筋力特性－Sarcopenia の評価に向けた基礎的検討－．第16回日本疫学会大会．名古屋．2006年1月23日

地域在住高齢者における健康指標の加齢変化

分担研究者 吉田英世 東京都老人総合研究所 副参事研究員

研究要旨

地域在住高齢者を対象とした縦断調査データを用いて、客観的に評価された様々な健康指標における加齢変化の有無を、縦断データ解析法 (longitudinal data analysis) を用いて検討した。その結果、8年間の追跡において有意な加齢変化が認められた健康指標は、握力、血清アルブミン、BMI、最大歩行速度であった。ただし、変化量 (8年間あたり) の絶対値は比較的小さかった。

死亡や欠損値の存在による推定結果への影響の程度を検討するために、生存者や生存者でデータに欠損が無い者に限定して解析を行ったが、それぞれの結果の間には顕著な差は認められなかった。

キーワード：健康指標、縦断解析、線形混合モデル、握力、血清アルブミン

研究協力者

鈴木隆雄 東京都老人総合研究所副所長
石崎達郎 京都大学大学院医学研究科助教授
今中雄一 京都大学大学院医学研究科教授

A. 研究目的

高齢者の健康評価においては、健康の定義や指標にはさまざまなものが存在している。これまで我々は生活機能自立度や自分自身の健康状態をどのように捉えているかを評価する主観的健康度について、その加齢変化の有無を検討してきた。40歳以上の国民を対象とする老人保健法における保健事業では、中年期の生活習慣病予防とともに、高齢期、特に後期高齢者に対する健康評価が、介護保険における介護予防事業と連動して、導入されることになった。

その一方で、栄養状態を評価する血液検査項目や体格指標、体力指標などは、基準値が設定されているが、高齢者ではどの程度を基準とするか、また、加齢に伴ってどのように変化するのか、横断研究による結果は数多く報告されているが、縦断研究データに基づく研究成果は、あまり多く報告されていない。

客観的健康指標データを評価する際、ある一時点における状況を把握し、“高齢であるほど健康と判定された者の割合が低下している”という結果をもって「健康指標 (状態) は加齢によって低下する」と結論している先行研究が多数報告されている。また、ある期間において (た

例えば1年とか5年、長い場合では10年) 同一の対象者を二回評価し、その観察期間における健康状態の加齢変化がどのように現れるのか検討した研究も多数報告されている。しかし、横断的研究や二点間のみにおける追跡研究では、仮に加齢に伴う変化 (低下) が把握されたとしても、その変化は加齢変化以外に、コホート効果や測定時期の影響、さらには調査に応じた被験者の特徴、追跡調査に応じることができた者の特徴といったさまざまな交絡要因の影響を受けている可能性があり、加齢変化のみがとらえられているわけではない。

加齢変化のみを捉える方法として、長期間にわたって同じ対象者を繰り返し調査することで得られた縦断データを、調査時点の影響や出生コホートの影響を統計学的に制御する縦断データ解析法がある。今回取り上げる客観的健康指標は、連続データであるために、線形モデル、特に、縦断データ解析法としての混合線形モデルの使用が可能である。線形混合モデルの使用により、加齢変化の有無を統計学的な検討が可能となるばかりでなく、変化の程度を数量的に評価することも可能となる。

血清アルブミンや総コレステロール、血色素などは生命予後との関連が数多く報告されている。しかし、長期間にわたる追跡研究の場合、これらの指標に加齢変化が無視できない程度に存在していると、生命予後を解析するそのモデルには、それぞれの指標は、加齢変化を考慮し時間依存性共変量として使用する必要が生じてくる。

これらの健康指標が、加齢に伴ってどのように変化していくのか検討することは、これまでに報告されている生存分析の妥当性を検証するばかりでなく、高齢者を対象とする健康診断結果を評価するうえで重要である。

本研究は、東京都老人総合研究所が長年にわたって実施している長期縦断研究「中年からの老化予防総合的長期追跡研究」(TMIG-LISA)の縦断データを用いて、地域在住高齢者における客観的健康指標に加齢変化が認められるかどうか検討することを目的とする。

B. 研究方法

東京都老人総合研究所は、1991年から長期プロジェクト「中年からの老化予防総合的長期追跡研究」を実施している。その一環として、1992年6月に秋田県N村に在住していた65歳以上の全村民のうち、厚生省寝たきり判定度基準でレベルJ1に相当するだけの移動能力を有する者を対象に、1992年7月に会場招待型の健康診査を実施された。本研究ではこの会場招待型健康診査の受診者(748名:男性300名、女性448名)を追跡対象者として、2000年まで毎年実施された追跡調査結果をデータソースとして本研究に用いた。

本研究では、ベースライン調査から2000年までの調査において隔年に評価された指標を含むため、隔年データを解析データとした(1992年、1994年、1996年、1998年、2000年)。客観的健康指標として、握力、最大歩行速度、体格指数(Body Mass Index)、血清アルブミン、総コレステロール、そして血色素量である。

共変量としてベースライン時年齢、性別、生活機能自立度(2種類)を使用した。生活機能自立度は、基本的日常生活動作(ADL:起立、入浴、食事、更衣の4項目)、手段的日常生活動作(IADL:老研式活動能力指標の下位尺度「手段的自立」の5項目)を用い、各指標において全項目自立の場合を「自立」、それ以外の場合を「非自立」とした。

解析は、線形混合モデル(linear mixed model)を使用し、共分散構造にはFirst order autoregressive structureを選択した。

追跡期間中にコホート内の脱落、調査不参加などが存在するため、loss to follow-up biasの影響が考えられるため、感受性分析として1992

年調査の参加者(748名)に対する解析とともに、2000年までの5回の調査全てに参加した者(211名)に限定した解析を同時に実施し、両者の間で解析結果にどの程度の差異が生じているか結果を比較することで、loss to follow-up biasの向きと影響の強さを評価した。

目的変数は各種の客観的健康指標の値、説明変数には、性別、1992年における年齢(65歳を基準とした差分:65歳だと0、66歳では1)、ADL自立度、IADL自立度、そして1992年からの経過年数を使用した。経過年数は連続量として使用し、8年間の経過を「1」として係数を求めた。

解析はSAS Version8.2のMIXEDプロシジャ、REPEATEDステートメントを使用した。

(倫理面への配慮)

調査参加者のプライバシーを保護するために、今回用いたデータには個人名は含まれていない。データ解析用に設定されたID番号のみを用いて統計解析に用いた。

C. 研究結果

1. 解析対象者の追跡状況と有効回答率(表1、表2)

すべての調査年において、調査参加者は95%程度であった。有効回答割合は、ベースライン調査であった1992年はいずれの項目において有効回答率が90%を超えていた。面接調査法によるADLの状況は、毎年100%近い有効回答が得られていたのに対し、血液検査項目では80%程度、握力や歩行能力等の体力測定では、8年間の観察期間中に有効回答率が60%台まで低下してしまった。