

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18年度総括・分担研究報告書

主任研究者 下方浩史

平成19年(2007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) から
～第4次調査モノグラフの作成～

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. 国立長寿医療センター研究所 老化に関する長期縦断研究 (NILS-LSA)
～平成18年度の研究成果～

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 18 年度には、平成 16 年度に開始した第 4 次調査を平成 18 年 7 月には終了し、引き続いて第 5 次調査を実施中である。平成 19 年 2 月末現在 744 名の調査が終了している。NILS-LSA の医学、栄養、心理、運動、身体組成の各分野で検討を進めた。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有病率の加齢変化と喫煙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

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

A. 研究目的

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。対象者は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。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用いた。

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）。

ADLは、移動、食事、失禁、入浴、着脱衣の5項目を、IADLは、「老研式活動能力指標」のうち手段的自立に関する5項目として、日用品の買い物、食事の準備、公共交通機関を利用した外出、請求書の支払い、預貯金の出し入れを用いた。そして、「ADL（またはIADL）の自立」とは、「ADL（またはIADL）5項目すべてが自立している状態」と定義し、それ以外の場合を「ADL（またはIADL）は非自立」とした。

説明変数は、栄養状態を反映する検査値を身体的要因として血清アルブミン、血清コレステロール、血色素量を用いた。これら量的変数は、ベースライン時における四分位を求め、4つの四分位階級に分けたカテゴリ変数として解析に用いた。心理社会的要因としては、老研式活動能力指標から、知的能動性、社会的役割を用い、良好・不良の二値変数として用いた。調整変数として、ベースライン時年齢、性別をモデルに投入した。また、目的変数がADLの場合は、IADL自立度を説明変数として用いた。さらに、加齢変化の有無を同定するために、8年間の時間経過を量的変数としてモデルに投入した。

③ 日本人大規模集団による横断的および縦断的解析－喫煙が及ぼすメタボリックシンドローム有病率の加齢変化

対象は1989年から2005年にわたる17年間に人間ドックを受診した115,180名（男性72,865名[非喫煙者34,633名、喫煙者38,232名]、女性42,315名[非喫煙者37,375名、喫煙者4,940名]）である。1989年から2005年までの初回受診

者における年代別、喫煙者のメタボリックシンドローム有病のリスクを検討するため、ロジスティック回帰により受診年度を調整した罹患率とその95%信頼区間、非喫煙者に対する喫煙者の罹患オッズ比とその95%信頼区間を求めた。本コホートではメタボリックシンドローム有病率に明らかな出生コホート効果を認めため、縦断的解析には測定年度で調整し1998年の予測値として表した。縦断的解析では17年間に繰り返し測定した受診者を対象に Generalized estimating equation (GEE)を用いて解析した。メタボリックシンドローム発症率の1989年から2005年にいたる経年変化を検討するため複数回受診者のデータを使った縦断的解析(GEEによる経年変化、年度をカテゴリー変数として解析)を行い、年齢の2次式で調整し、50歳時の推定値として表した。なお降圧剤使用者は高血圧、血糖降下剤またはインスリン使用者は耐糖能異常者に組み入れた。

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

1991～2006年まで鹿児島県大島郡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。健診では、神経学的診察以外に、既往歴、生活習慣に関する問診、血圧、Mini Mental Scale Examination (MMSE)、栄養状態について検討した。受診者の延べ人数は3429名であった。今回は10年間隔で健診を受けた213名(女性133名、男性80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

ー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 18 年度には、平成 16 年度に開始した第 4 次調査を平成 18 年 7 月に 2,383 で終了し、引き続いて第 5 次調査を実施している。平成 19 年 2 月末現在 744 名の調査が終了している。今年度は終了した第 4 次調査の全データの照合、確認が終了し、第 4 次調査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。NILS-LSA の医学、栄養、心理、運動、身体組成の各分野で検討を進め成果をあげた。

② 地域在住高齢者における健康指標の加齢変化

1. 解析対象者の追跡状況と有効回答率)

各年においては、追跡調査参加者は 91 ~ 97% であった。各変数の有効回答割合は、いずれの調査年においてもほぼ 100% であった。

2. 生活機能自立度の経年変化

調査年別に、生活機能として ADL、IADL の自立者割合を図 1 に示す。ADL、IADL とともに、時間の経過につれて自立者の割合が低下していた。

3. 知的能動性、社会的役割良好者割合

の経年変化

調査年別に、知的能動性や社会的役割が良好であると評価された者の割合を検討した。社会的役割は時間の経過につれて良好な者の割合が低下していたが、知的能動性ではほぼ横ばいであった。

4. 血液検査データの経時的変化

(1) 血清アルブミン

各年において第 1 四分位階級 (Q1) の割合は 30% 程度であるが、2000 年は第 4 四分位階級 (Q4) が約 40% を占めるようになり、その反面、第 2 四分位階級 (Q2) の割合が減少した。

(2) 血清総コレステロール

1994 年以降、第 1 四分位階級 (Q1) に該当する者が 4 割近くを占めるようになっていた。第 4 四分位階級 (Q4) の該当者は 1994 年以降、2 割程度になっていた。

(3) 血色素量

時間の経過とともに、第 1 四分位階級 (Q1) の割合が増加し、2000 年には全体の 4 割を占めるようになっていた。

5. 生活機能自立度低下に寄与する要因の解析

(1) ADL 自立度低下

繰り返しデータに対する多重ロジスティック回帰分析の結果、ADL 自立度低下には、IADL 自立度 (非自立)、社会的役割 (不良)、血清アルブミン値 (低値) が有意に影響しており、8 年間の加齢変化も有意であった。

(2) IADL 自立度低下

IADL 自立度低下については、知的能動性 (不良)、社会的役割 (不良)、そして血清アルブミン値 (低値) が有意に影響

しており、IADL 自立度低下においても、有意な加齢変化が同定された。

③ 日本人大規模集団による横断的および縦断的解析—喫煙が及ぼすメタボリックシンドローム有病率の加齢変化

メタボリックシンドローム有病率の経年変化は日本の診断基準では男性では喫煙者、非喫煙者とも 1989 年から 2005 年にかけて徐々に有病率が増加している。いずれの年度も喫煙者の有病率は非喫煙者の有病率を下回っている。一方女性においては非喫煙者の有病率はほぼ横ばいであるが、喫煙者の有病率は 2005 年まで徐々に低下している。一方 ATP III の診断基準では男性では喫煙者、非喫煙者の有病率の相違は明らかではない。

複数回受診者のみを対象にした縦断解析を基に喫煙、非喫煙別のメタボリックシンドローム有病率の加齢変化を 1998 年の予測値として求めた。日本の診断基準では男性では喫煙者、非喫煙者を問わず、加齢とともに上昇し喫煙者では 55 歳前後、非喫煙者では 60 歳前後をピークに以後減少を表した。非喫煙者ではその有病率は 40 歳代以降喫煙者に比較して高値を示した。一方女性では喫煙者では有病率は 80 歳までは加齢とともに増加したが、非喫煙者では 70 歳代をピークに以後減少した。ATP III の診断基準でもほぼ同様な動向を示したが、男性では喫煙、非喫煙の有病率の差が軽微であった。

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 70.3 歳、10 年後の年齢は 79.9 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、膝蓋腱反射、つぎ足歩行、しゃがみ立ち、下肢振動覚、片足立ち、アキレス腱反射、歩行困難、尿失禁などであった。男性では、上肢・下肢振動覚、握力、聴力、アキレス腱反射、片足立ち、つぎ足歩行、Mann 試験、下肢数字識別覚などであった。MMSE スコアは、全例で初回 26.7 ± 2.7 から 10 年後 26.0 ± 3.6 ($p=0.00852$)、女性では初回 26.8 ± 2.4 から 10 年後 26.2 ± 3.4 ($p=0.03306$)、男性では初回 26.4 ± 3.1 から 10 年後 25.7 ± 4.0 ($p=0.12085$) と女性で軽度の低下が認められた。MMSE スコアの変化と神経所見、生活習慣、栄養素などと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。

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 18 年度には、平成 16 年度に開始した第 4 次調査を平成 18 年 7 月には終了し、引き続いて第 5 次調査を実施中である。平成 19 年 2 月末現在 744 名の調査が終了している。NILS-LSA の医学、栄養、心理、運動、身体組成の各分野で検討を進めた。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有病率の加齢変化と喫煙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。

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長期縦断疫学研究（NILS・LSA）から
～第4次調査モノグラフの作成～

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。引き続き第4次調査を開始し、平成18年7月に2,383人にて終了することができた。現在第5次調査を実施中であるが、平成19年2月末現在744名の調査が終了している。今年度は終了した第4次調査の全データの照合、確認が終了し、第4次調査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 18 年度には第 4 次調査を終了し、引き続いて第 5 次調査を開始している。

2. 検査および調査項目（第 5 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、ABI、脈波速度
⑤骨密度：二重 X 線吸収装置（DXA）による全身及び腰椎、左右大腿骨頸部骨密度測定、膝 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重心動揺検査
- ③ 3 次元歩行分析、
- ④身体活動調査、③次元加速度計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
- ③嗜好飲料調査

（5）心理学分野

- ①知能（MMSE、WAIS-R-SF、WAIS 数唱）
- ②ライフイベント
- ③日常苛立ち事尺度
- ④余暇に関する調査
- ④ADL(Katz Index、老研式活動能力指標)
- ⑤仕事に対するコミットメント尺度
- ⑥生きがい調査
- ⑦生活満足度（LSI-K）
- ⑧自尊感情尺度(Self Esteem)
- ⑨性格検査（NEO-FFI）
- ⑩死に対する態度尺度

⑪うつ (CES-D)

⑫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名の検査が終了した。平成16年5月には2,378名の第3次調査が終了し、第4次調査を開始して平成18年7月に2,383名の検査が終了した。引き続いて第5次調査を開始し、平成19年1月末現在661名の調査が終了している。

平成18年度には平成18年7月に終了した第4次調査の2,383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/eip/index-j.html>)とともにインターネット上に公開を行った。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。

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、平成16年度から第4次調査、平成18年度からは第5次調査を行っており、調査は10年目を迎え、縦断的解析が可能となってきた。

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く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90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。

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、世界に誇ること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 18 年度には第 4 次調査を終了させ、引き続いて第 5 次調査を開始した。今年度は終了した第 4 次調査の 2,383 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) 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, 59(3); 21-29, 2006.
- 2) 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.
- 3) 西田裕紀子, 新野直明, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年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, 12 (1): 101-104, 2006.
- 4) 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 12(1):180-184, 2006.
- 5) 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。日本未病システム学会雑誌 12(1):188-191, 2006.
- 6) 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.
- 7) Shimokata H, Ando F, Fukukawa Y, Nishita Y: Klotho gene promoter polymorphism and cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*, 6; 136-141, 2006.
- 8) 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).
- 9) Itho Z, Harada A, Matsui Y, Takemura M, Wakao N, Suzuki T, Nihashi S, Kawatsu S, Shimokata H, Ishiguro N. Can you diagnose for vertebral fracture correctly in plain X-ray? *Osteoporos Int* 2006 (in press).
- 10) Uchida Y, Nakata S, Nakashima T, Niino N, Ando F, Shimokata H: Distortion product otoacoustic emissions and tympanometric measurements in an adult population-based study. *Auris Nasus Larynx* 33(4); 397-401, 2006.
- 11) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of polymorphisms in forkhead box C2 and perilipin genes with bone mineral density in community-dwelling Japanese individuals *Int J Mol Med* 18(1), 119-127, 2006.
- 12) Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H: Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2006 (in press).
- 13) Ishida S, Funakoshi A, Miyasaka K, Shimokata H, Ando F, Takiguchi S. Association of SH-2 containing inositol 5'-phosphatase 2 gene polymorphisms and hyperglycemia. *Pancreas* 33(1); 63-67, 2006.
- 14) Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Dietary supplement use by community-living population in Japan: Data from the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 16(6); 249-260, 2006.
- 15) Kozakai R, Doyo W, Ando F, Shimokata H: Age-related changes of postural stability and physical function in middle-aged and elderly Japanese *Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 55(Suppl), S227-230, 2006
- 16) 下方浩史、安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博：加齢とメタボリックシンドローム－年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性－。日本未病システム学会雑誌（印刷中）。
- 17) 安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博、下方浩史：一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討。日本未病システム学会雑誌（印刷中）。
- 18) 西田裕紀子、福川康之、丹下智香子、

安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者・高齢者のエピソード記憶に関する横断的検討．日本未病システム学会雑誌（印刷中）．

19) 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.

20) 下方浩史：認知症による社会的負担．最新医学 61(12); 2368-2373, 2006.

21) 下方浩史：食生活と長寿．日本老年医学会雑誌、2006（印刷中）．

22) 下方浩史：老化および老年病の疫学的研究．Geriatric Medicine（印刷中）．

23) 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、7-13, 2006.

24) 下方浩史：疫学．標準理学療法学・作業療法学．専門分野 基礎理学療法学．内山 靖編 pp165-179, 東京、医学書院, 2006.

25) 安藤富士子、今井具子、下方浩史：抑うつと栄養．アクティブシニア社会の食品開発指針（津志田藤二郎、高城孝助、小久保貞之、横山理雄編集）、Science Forum.（東京）p172-175, 2006.

26) 下方浩史：第8章 栄養疫学．ウエルネス栄養疫学改訂第7版（沖増 哲編），医歯薬出版、東京（印刷中）．

27) 下方浩史：EURODEM．老年期痴呆ナビゲーター（平井俊策監修）、p74-75、メディカルレビュー社、東京、2006.

2. 学会発表

1) Kozakai R, Kitamura I, Koda M, Doyo W, Ando F, Shimokata H: The relationship

between body composition and physical activity in Japanese middle-aged and elderly.

Sixth International Conference on Dietary Assessment Methods. Copenhagen, April 27-29, 2006.

2) Imai T, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Nutrient assessment of dietary supplement and medicine (prescription and non-prescription), The sixth international conference on dietary assessment methods. Copenhagen, Denmark, April 29, 2006.

3) Ando F, Kitamura I, Kozakai R, Imai T, Shimokata H: Impact of Obesity-related Factors on Urinary Incontinence in the Middle-aged and Elderly Women. The 6th International Conference on Dietary Assessment Methods. Copenhagen, Denmark, April 29, 2006.

4) 下方浩史：栄養疫学の手法を用いた根拠の蓄積と栄養教育への応用．シンポジウム7 人間栄養学による根拠と栄養教育への応用．第60回日本栄養・食糧学会、静岡、2006年5月21日．

5) 下方浩史：食生活と長寿．市民公開シンポジウム 高齢者の健康と食．第48回日本老年医学会総会．金沢．2006年6月7日．

6) 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（疫学研究部）中高年者における筋量と脂肪量による体格分類と身体活動量との関連．第48回日本老年医学会総会．金沢．2006年6月8日．

7) 安藤富士子、福川康之、中村美詠子、下方浩史（疫学研究部）大豆由来イソフラボン摂取量と認知機能との関連-横断

的検討-.第 48 回日本老年医学会総会. 金沢. 2006 年 6 月 9 日.

8) 北村伊都子、小坂井留美、甲田道子、安藤富士子、下方浩史(疫学研究部) 中高年者の身体組成とサルコペニアの分布についての横断的検討. 第 48 回日本老年医学会総会. 金沢. 2006 年 6 月 7 日.

9) 中村美詠子、安藤富士子、下方浩史(疫学研究部) 栄養と骨密度との関連に及ぼす Interleukin-6 遺伝子多型の影響. 第 48 回日本老年医学会総会. 金沢. 2006 年 6 月 8 日.

10) 道用亘、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史(疫学研究部) 中高年者における歩行中の両脚支持時間と床反力ピーク値との関連. 第 48 回日本老年医学会総会. 金沢. 2006 年 6 月 9 日.

11) 松井康素、竹村真理枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者の骨密度に関する縦断的研究-(2)-骨塩量、計測面積変化の分けての解析. 第 24 回日本骨代謝学会学術集会、東京、2006 年 7 月 8 日.

12) 竹村真理枝、松井康素、原田敦、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者の骨密度に関する縦断的研究-(1)-. 第 24 回日本骨代謝学会学術集会、東京、2006 年 7 月 6 日.

13) 葛谷雅文、安藤富士子、井口昭久、下方浩史: メタボリックシンドローム発症率の加齢変化ならびに過去 16 年間の発症率の動向 - 10 万人の 16 年間の縦断的解析結果から. シンポジウム 3 メタボリックシンドローム: 診断基準から 1 年間を経過して. 第 38 回日本動脈硬化学会. 東京、2006 年 7 月 13 日. 抄録集 126.

14) 下方浩史: 健康長寿のための実践活動. 特別講演第 52 回東海公衆衛生学会学術大会. 大府. 2006 年 7 月 22 日.

15) Shimokata H: Long-term longitudinal studies. Japan International Cooperation Agency (JICA) lecture, Obu, Aug 22, 2006.

16) Kitamura I, Koda M, Ando F, Shimokata H Associations of serum testosterone with obesity and insulin resistance in the middle-aged and elderly Japanese men. The 10th International Congress on Obesity. Sydney, Australia, September 7, 2006.

17) Koda M, Kitamura I, Imai M, Ando F, Shimokata H, Miyasaka K, Funakoshi A: The polymorphisms in cholecystokinin 1 receptor was associated with midlife weight gain in women. The 10th International Congress on Obesity. Sydney, Australia, September 7, 2006.

18) 西田裕紀子、福川康之、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年男性の認知機能と喫煙習慣に関する縦断的検討. 第 17 回日本老年医学会東海地方会、愛知、2006 年 9 月 9 日.

19) 竹村真理枝、松井康素、原田敦、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高年者の骨密度に関する縦断研究(6年間). 第 17 回日本老年医学会東海地方会、愛知、2006 年 9 月 9 日.

20) 西田裕紀子、新野直明、福川康之、安藤富士子、下方浩史: 地域在住高齢者の転倒恐怖感と Quality of life に関する疫学研究. 転倒予防医学研究会第 3 回研究集会、東京、2006 年 10 月 1 日.

21) 竹村真里枝、松井康素、原田敦、安藤富士子、下方浩史: 地域在住中高者年

の骨代謝マーカーによる骨量減少/骨粗鬆症予測. 第8回日本骨粗鬆症学会、東京、2006年10月13日

22) 松井康素、竹村真理枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：血清脂質と骨密度との関係の検討. 第8回日本骨粗鬆症学会、東京、2006年10月13日

23) 丹下智香子、西田裕紀子、福川康之、安藤富士子、下方浩史：成人中・後期における死に対する態度(7). 日本心理学会第70回大会.福岡、2006年11月3日

24) 福川康之、新野直明、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：運動介入プログラムの実践による地域高齢者の転倒予防と心身機能の維持に関する研究. 日本心理学会第70回大会.福岡、2006年11月3日

25) 安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博、下方浩史：一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討. 第13回日本未病システム学会学術集会.東京、2006年12月2日

26) 下方浩史、安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博：加齢とメタボリックシンドローム—年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性—. 第13回日本未病システム学会学術集会.東京、2006年12月2日

27) 西田裕紀子、丹下智香子、福川康之、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者・高齢者のエピソード記憶に関する横断的検討. 第13回日本未病システム学会学術集会.東京、2006年12月2日

28) 杉浦彩子、内田育恵、中島 務、安藤富士子、下方浩史(疫学研究部) 脳梗塞の耳鳴に及ぼす影響.第127回日耳鼻東

海地方部会連合講演会.2006年12月10日.

29) 小坂井留美、北村伊都子、道用亘、金興烈、甲田道子、安藤富士子、下方浩史(疫学研究部) 中高年者における加齢に伴う筋力低下と筋量および脂肪量との関連—Sarcopenia 指標の作成に向けた基礎的検討 II—. 第17回日本疫学会.2007年1月26日.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(研究協力者)

小坂井留美

小笠原仁美

今井具子

道用亘

西田裕紀子

北村伊都子

金興烈

丹下智香子

内田育恵

松井康素

竹村真理枝

杉浦彩子

吉岡真弓

安藤富士子(国立長寿医療センター研究所・疫学研究部)

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する長期縦断調査に基づき、生活機能自立度低下に影響する要因を、縦断データ解析法 (longitudinal data analysis) を用いて解析した。その結果、ADL や IADL の自立度低下には、社会的役割 (不良)、血清アルブミン (第1四分位階級) が有意に影響していた。また、ADL 自立度低下には IADL 自立度 (非自立) が、IADL 自立度低下には知的能動性 (不良) が影響していた。

キーワード：生活機能、ADL、IADL、縦断解析、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

老人保健では、高齢者の健康指標として従来より死亡率や有病率などが用いられてきた。高齢者の多くは、様々な疾病やそれに伴う障害を有することが多く、国民生活基礎調査によれば、65歳以上の高齢者の2人に1人は、病気やけがなどで自覚症状を訴えており、また、高齢者の5人に3人は医療施設や施術所 (はり・きゅう・あんま・柔道整復師等) に通院・通所している。

世界保健機関 (WHO) は、高齢者の健康水準には、これらの保健指標に代えて、日常生活を営む上で必要とされる生活機能が自立しているかどうかを用いることを提唱した。さらにWHOは「生活機能は多面的であるため、評価に際しては日常生活動作能力、精神状態、身体的健康、社会的健康、経済的健康などの各側面について、包括的に評価すべきである」と提言している。

したがって、高齢社会における保健施策の主要な目的は、老化に伴って発生する生活機能の自立度低下を予防し自立状態を維持していくことである。WHOは2001年に国際生活機能分類 (International Classification of

Functioning, Disability and Health: ICF) を発表した。これは1980年から用いられていた国際障害分類 (ICIDH) を全面改訂したものである。ICFの特徴は、単に心身機能の障害によって生じる生活機能障害を分類するだけでなく、活動や社会参加、環境因子にも注目して生活機能を捉えている点である。言い換えると、生活機能障害を進行・阻止させる要因として、高齢者個人の身体的・心理的・社会的属性要因のみならず、個人の外的要因をもそのモデルに含めている点が特徴である。

東京都老人総合研究所が実施している長期プロジェクト「中年からの老化予防総合的長期追跡研究」(TMIG-LISA) において、我々はこれまで、地域在住高齢者の生活機能低下の予知因子を探索し、基本的日常生活動作 (ADL) はもちろんのこと、手段的自立 (IADL) についても、それらの推移や自立度維持の予知因子を包括的に捉えてきた。これまでの解析は、ある二時点間 (3年、5年、8年) において、同一対象者を二回評価することで、その観察期間における生活機能自立度の変化を捉え、ベースライン時点の様々な要因の中から、生活機能の変化に関する予知因子を検討してきた。しかし、二時点のみの把握による従来型の追跡研究では、観察期間内における説明変数の変化は把握ができない。特に追跡期間が長期に渡り、その間にベースライン時点の対象者の特性が加齢変化によって無視できない場合には、より短い期間で繰り返して対象者の特性を評価し、その変化をも考慮する必要が生じる。

そこで本研究は、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生活機能自立度低下の影響要因を、繰り返しデータの解析によって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」(TMIG-LISA)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)。

ADLは、移動、食事、失禁、入浴、着脱衣の5項目を、IADLは、「老研式活動能力指標」のうち手段的自立に関する5項目として、日用品の買い物、食事の準備、公共交通機関を利用した外出、請求書の支払い、預貯金の出し入れを用いた。そして、「ADL(またはIADL)の自立」とは、「ADL(またはIADL)5項目すべてが自立している状態」と定義し、それ以外の場合を「ADL(またはIADL)は非自立」とした。

説明変数は、栄養状態を反映する検査値を身体的要因として血清アルブミン、血清コレステロール、血色素量を用いた。これら量的変数は、ベースライン時における四分位を求め、4つの四分位階級に分けたカテゴリー変数として解析に用いた。心理社会的要因としては、老研式活動能力指標から、知的能動性、社会的役割を用い、良好・不良の二値変数として用いた。調整変数として、ベースライン時年齢、性別をモデルに投入した。また、目的変数がADLの場合は、IADL自立度を説明変数として用いた。さらに、加齢変化の有無を同定するために、8年間の時間経過を量的変数としてモデルに投入し

た。

解析は、GEE法を用いた繰り返し測定データに対する多重ロジスティック回帰分析を実施した。目的変数は生活機能自立度で、ADL自立度、IADL自立度の二つのモデルを構築した。変量成分の分布は二項分布を、リンク関数はロジットリンクを用い、共分散構造は無構造を仮定した。

$$\ln\left(\frac{\Pr(Y_{it}=1)}{1-\Pr(Y_{it}=1)}\right) = \beta_0 + \sum_{j=1}^J \beta_{1j} + \beta_{2t} + \sum_{k=1}^K \beta_{3k} Z_{ikt} + \sum_{m=1}^M \beta_{4m} G_{im}$$

解析はSAS Version8.2のGENMODプロシジャ一、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)

各年においては、追跡調査参加者は91~97%であった。各変数の有効回答割合は、いずれの調査年においてもほぼ100%であった。