

Fig. 2. Body weight and energy intake during cafeteria feeding and CL treatment. WT and UCP1-KO mice of both sexes were fed on laboratory chow or cafeteria diets for 8 wk and then injected sc with CL ($0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$) or saline for an additional 2 wk. Mean body weights of female WT and UCP1-KO mice at week 0 were 21.1 ± 0.5 ($n = 12$) and 20.3 ± 0.3 g ($n = 12$), respectively, and those of males were 24.4 ± 0.2 ($n = 12$) and 24.5 ± 0.6 g ($n = 12$), respectively. A and B: mean body weight changes from week 0 were calculated for each group, which consisted of 4 males and 4 females. Difference between values of cafeteria- and laboratory chow-fed WT mice was significant ($P < 0.05$) at week 5 and thereafter, as well as the difference between values of CL- and saline-treated WT mice at week 9 and thereafter. There was no significant difference between the groups of UCP1-KO mice. C: energy intake during the last 2-wk period was calculated from the amount of intake of laboratory chow and snacks (Mire-Fry and ChocoCrisp). All values are means \pm SE for 8 mice. * $P < 0.05$ vs. laboratory chow group.

UCP expression. The mRNA expression levels of UCP1, UCP2, and UCP3 were examined by real-time PCR. As shown in Fig. 5, the effects of cafeteria feeding and CL treatment were considerably different among the UCP isoforms and also among the tissues. In inguinal WAT of WT mice, UCP1 mRNA was increased slightly by cafeteria feeding and markedly by CL treatment, keeping with the appearance of multilocular adipocytes in this depot (Fig. 4B). Such changes were not seen in perigonadal WAT (Fig. 4C). These results confirm the previously reported results of the β_3 -AR agonist-induced ectopic expression of UCP1 in WAT (10, 12, 16). As expected, no UCP1 mRNA was detected in any tissue of UCP1-KO mice. Nevertheless, abundant multilocular adipocytes were present in inguinal WAT of UCP1-KO mice, as also seen in Liu et al. (13), regardless of whether they were treated with CL or not.

UCP2 mRNA in BAT of UCP1-KO mice was upregulated by cafeteria feeding and CL treatment, being much higher than that of WT mice. On the contrary, UCP2 mRNA in WAT seemed to be downregulated. UCP3 mRNA was expressed at comparable levels in BAT and WAT, being increased in BAT and perigonadal WAT of WT mice by cafeteria feeding and CL treatment, respectively.

DISCUSSION

The purposes of the present study were to determine whether UCP1 is involved in the long-term regulation of adiposity and the anti-obesity effect of β_3 -adrenergic stimulation. For this, we examined the effects of hyperphagia induced by feeding cafeteria diets and treatment with the selective β_3 -adrenergic agonist CL on the adiposity in UCP1-KO mice and compared them with those of WT mice. The principal findings of the

present study were as follows: 1) prolonged hyperphagia by cafeteria feeding produced obesity in both WT and UCP1-KO mice, and 2) daily treatment with CL ameliorated the diet-induced obesity in WT mice but not in UCP1-KO mice.

UCP1-KO mice have been proved to lack β_3 -adrenergically activated thermogenesis and to be cold intolerant (5). In fact, we confirmed that oxygen consumption and the temperature of BAT and rectum were increased in response to a single injection of CL in WT mice, but these responses were absent or greatly blunted in UCP1-KO mice. CL injection increased oxygen consumption by 46% in WT mice but not in UCP1-KO mice. These results seem to be a little different from some previous reports (5–8) of substantial increases in oxygen consumption in WT mice (+90–110%) and even in UCP1-KO mice (+30–50%). Although the precise reason for these differences is not clear at present, it may be due to the different doses of CL (0.1 and 1 mg/kg in the present and previous studies, respectively). Moreover, mice had been acclimated at 26°C and underwent the measurement of oxygen consumption at the same temperature in our study, whereas mice had been acclimated at 24–25°C and underwent the measurement of oxygen consumption at higher temperatures (28–30°C) in the previous studies. It is likely that mice acclimated at lower temperatures have more UCP1 and higher activities of some other thermogenic mechanisms, if any, and thereby greater responsiveness to acute adrenergic stimulation. In contrast, the plasma free fatty acid concentration was increased similarly in UCP1-KO and WT mice. These results indicate that UCP1-KO mice are incapable of increasing BAT thermogenesis and energy expenditure in response to acute β_3 -adrenergic stimu-

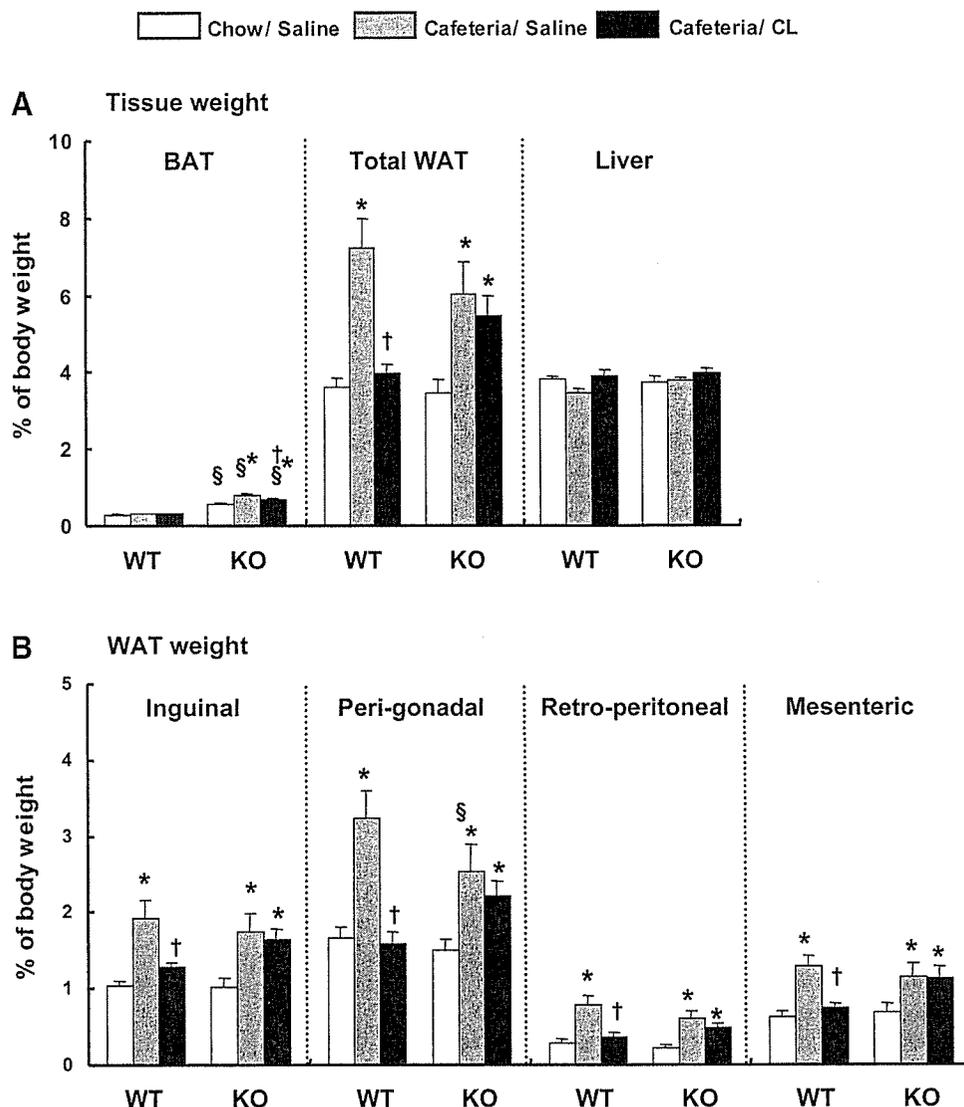


Fig. 3. Effects of cafeteria feeding and CL treatment on tissue weight. WT and UCP1-KO mice were treated as in Fig. 2 and decapitated on *week 10*. The weight of interscapular BAT, liver, and WAT of 4 different regions was measured and expressed as relative to body weight. Values are means \pm SE for 8 mice. * $P < 0.05$ vs. laboratory chow group; $\dagger P < 0.05$ vs. saline-treated cafeteria feeding group; $\S P < 0.05$ vs. WT mice.

lation, although they can respond normally in lipid mobilization from WAT.

The anti-obesity effect of β_3 -AR stimulation has been well documented in various animal models of obesity, including those induced by cafeteria feeding (10, 12, 15, 16). In this study, we also confirmed the marked fat-reducing effect of the highly selective β_3 -adrenergic agonist CL in obesity induced by feeding cafeteria diets; that is, WT mice fed on cafeteria diets gained more body and WAT weights than those on laboratory chow, but a 2-wk treatment with CL completely prevented the obesity induced by cafeteria feeding. In contrast with WT mice, the fat-reducing effect of CL was absent in UCP1-KO mice. Because the total energy intake during the 2-wk period was not affected by CL treatment in either WT or UCP1-KO mice, the different effects of CL treatment are due not to the difference in energy intake but to the impaired response of energy expenditure to CL in UCP1-KO mice. Histological examinations revealed that CL treatment seemed to reduce the lipid droplets remarkably in brown adipocytes of WT mice but little in those of UCP1-KO mice. Moreover, CL treatment reduced the adipocyte size of WAT remarkably in WT mice but little in UCP1-KO mice. Thus chronic treatment

with CL reduces WAT in WT mice but not in UCP1-KO mice, although CL can stimulate lipid mobilization from WAT similarly in the two types of mouse. All these results suggest that the fat-reducing effect of CL is largely attributable to UCP1-dependent thermogenesis and degradation of fatty acids released from WAT.

CL treatment induced considerable expression of UCP1 in inguinal fat pad, which was usually thought of as WAT. Such ectopic expression of UCP1 has been demonstrated in animals that were acclimated to cold environments and those treated with β_3 -adrenergic agonists and/or leptin (3, 10, 12, 15–17, 23). In contrast to UCP1, the effect of CL treatment on UCP2 and UCP3 was rather complicated; that is, UCP2 mRNA was upregulated in BAT but downregulated in WAT of UCP1-KO mice. UCP3 expression was not changed in BAT and inguinal WAT and was increased in perigonadal WAT of WT mice. Collectively, no consistent relationship between the UCP2 and UCP3 expression levels and the fat-reducing effect of CL was found. UCP2 and UCP3 have been suggested to be involved in the regulation of cellular energy levels and/or oxidation of fatty acids (4). However, our results indicate that most of the fat-reducing effect of CL disappeared in the UCP1-KO mice

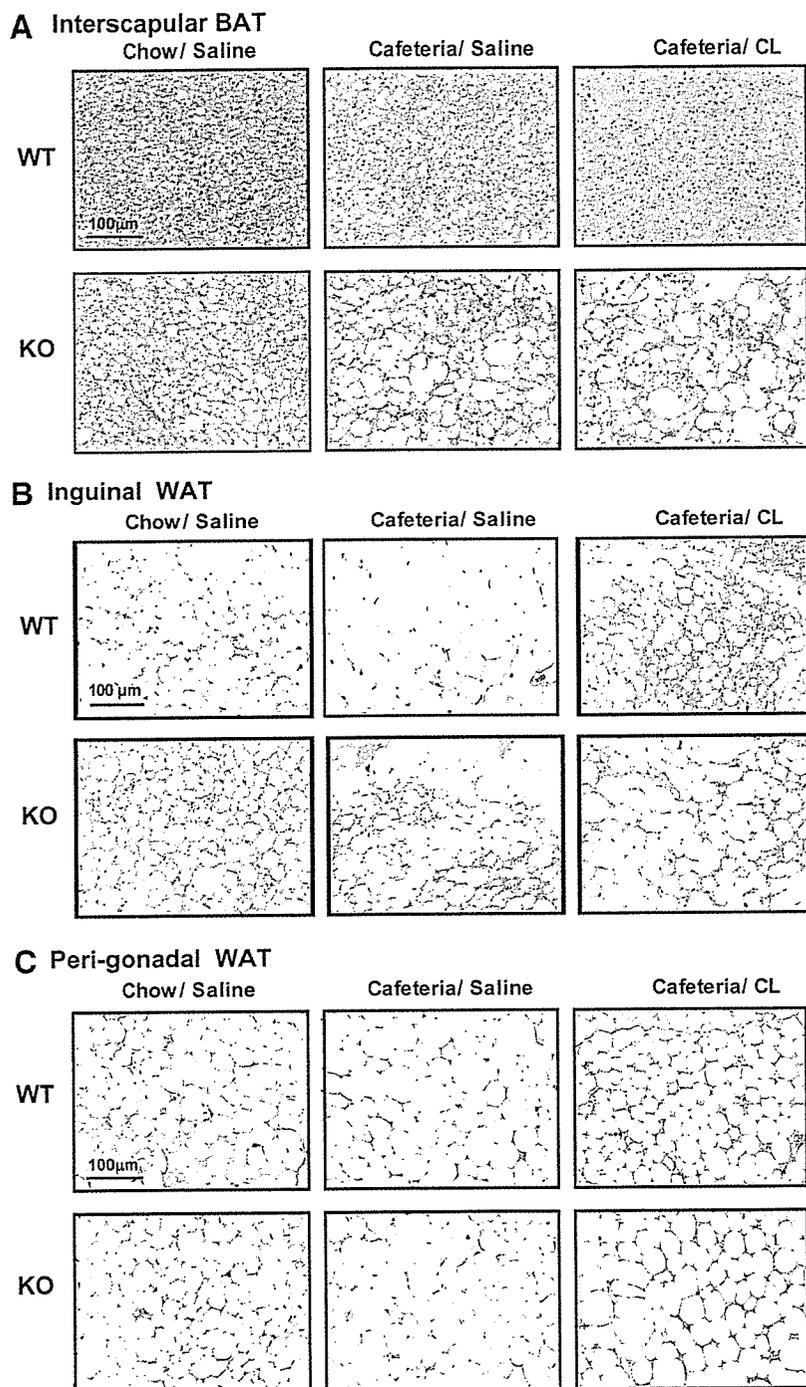


Fig. 4. Histological features of BAT and WAT. Interscapular BAT (A), inguinal WAT (B), and perigonadal WAT (C) of female mice treated as in Fig. 2 were stained with hematoxylin and eosin.

despite the considerable expression levels of UCP2 and UCP3, suggesting the minor role of these UCP isoforms for the effect of CL. This view is quite consistent with a report (14) that adrenergically induced thermogenesis in brown fat cells is fully UCP1 dependent and not substituted by UCP2 or UCP3.

Granneman et al. (8) reported that acute activation of β_3 -AR with CL significantly increased oxygen consumption and body temperature, even in UCP1-KO mice, and that chronic activation increased basal and CL-stimulated metabolic rates in WAT, suggesting the presence of β_3 -AR-mediated but UCP1-independent thermogenesis in WAT. However, we could not detect any significant increase in oxygen consumption in

UCP1-KO mice after a single injection of CL. In contrast to oxygen consumption, body and BAT temperatures were slightly but apparently increased after CL injection in UCP1-KO mice. Because the temperature response is a consequence of changes in heat loss as well as heat production, our results may suggest some CL-induced changes in heat loss, such as vasoconstriction and piloerection.

The present study clearly indicates the indispensable role of UCP1 for the anti-obesity effect of β_3 -AR stimulation. Enerback et al. (5) and Liu et al. (13) demonstrated that UCP1-KO mice are cold intolerant but do not become any more obese than WT mice on either normal or high-fat diets. In the present

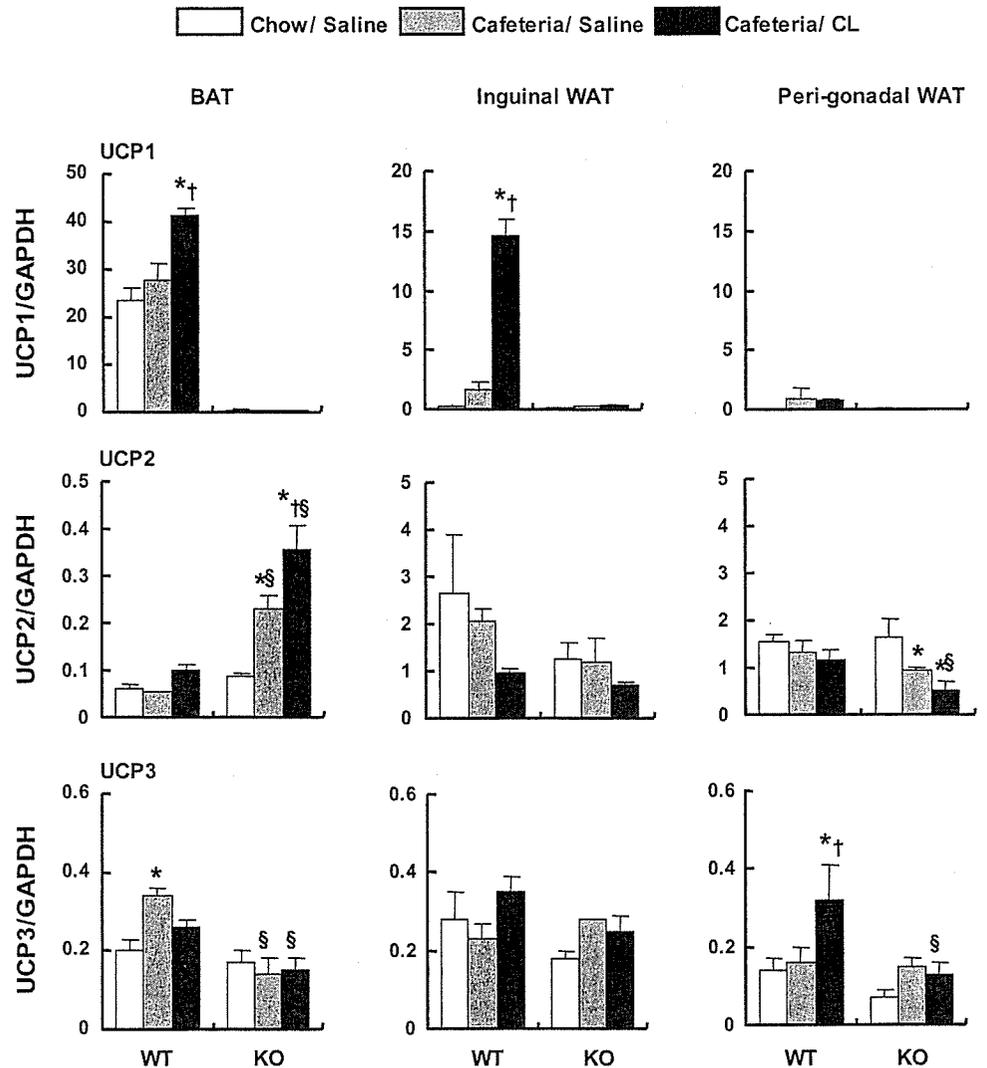


Fig. 5. mRNA levels of 3 UCP isoforms in adipose tissues. mRNA of UCP1, UCP2, and UCP3 was measured by real-time PCR and expressed as relative to GAPDH mRNA. There was no significant difference in the GAPDH mRNA levels between the groups. Values are means \pm SE for 4 male mice. * P < 0.05 vs. laboratory chow group; † P < 0.05 vs. saline-treated cafeteria-feeding group; § P < 0.05 vs. WT mice.

study, we also found that hyperphagia induced by cafeteria feeding produced obesity in both WT and UCP1-KO mice. UCP1-KO mice were originally predicted to be more susceptible to diet-induced obesity than WT mice because of their lack of ability to use increased UCP1-mediated thermogenesis, but, as shown here, they are only equally susceptible. One of the likely explanations is, as proposed by Liu et al. (13), that in the absence of UCP1, some alternative, calorically more costly pathways of metabolism are used for thermogenesis to maintain body temperature and that these pathways also contribute to the regulation of adiposity. UCP1-KO mice are known to be able to acclimate to mild cold and to maintain their body temperature by using shivering thermogenesis (6). Thus it is conceivable that the importance of UCP1 in the development of hyperphagia-induced obesity is dependent on the environmental temperature and the possibility that compensatory shivering is occurring. In fact, when UCP1-KO mice are kept at a thermoneutral temperature when they do not need to activate the shivering thermogenesis to any major extent, they become obese under certain experimental regimens (Jan Nedergaard, personal communication). This would be in keeping with the very similar development of obesity in cafeteria-fed UCP1-KO and WT mice kept at 26°C in our experiments. Indeed, the

previous study showed a relative resistance to high-fat diet-induced obesity in UCP1-KO mice compared with WT mice at 20°C but similar development of obesity at 27°C (13). In this previous study (13), abundant multilocular adipocytes appeared in inguinal WAT of UCP1-KO mice given a high-fat diet at 20°C but not when they lived at 27°C. A similar increase was seen in our mice living at 26°C whether they were treated with CL or not. However, in the absence of UCP1, these multilocular adipocytes do not appear to contribute to UCP1-independent thermogenesis evoked by β_3 -AR stimulation, as judged by the complete absence of thermogenic response to CL as assessed by indirect calorimetry. Thus our results do not support the concept (8) of UCP1-independent β_3 -AR-mediated thermogenesis in WAT.

In conclusion, the anti-obesity effect of β_3 -adrenergic stimulation is largely attributable to UCP1 in BAT and ectopically expressed in WAT, but less to UCP2 and UCP3 and thereby to UCP1-dependent degradation of fatty acids released from WAT.

ACKNOWLEDGMENTS

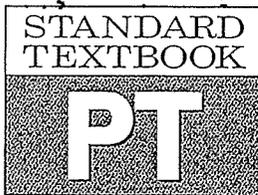
We thank Dr. L. Kozak (Pennington Biomedical Research Center) for providing us with UCP1-KO mice.

GRANTS

This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan.

REFERENCES

- Bukowiecki L, Collet AJ, Folley N, Guay G, and Jahjah L. Brown adipose tissue hyperplasia: a fundamental mechanism of adaptation to cold and hyperphagia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 242: E353–E359, 1982.
- Cannon B and Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 84: 277–359, 2004.
- Cousin B, Cinti S, Morroni M, Raimbault S, Ricquier D, Penicaud L, and Casteilla L. Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization. *J Cell Sci* 103: 931–942, 1992.
- Dalgaard LT and Pedersen O. Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and Type II diabetes. *Diabetologia* 44: 946–965, 2001.
- Enerback S, Jacobsson A, Simpson EM, Guerra C, Yamashita H, Harper ME, and Kozak LP. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature* 387: 90–94, 1997.
- Golozoubova V, Hohtola E, Matthias A, Jacobsson A, Cannon B, Nedergaard J. Only UCP1 can mediate adaptive nonshivering thermogenesis in the cold. *FASEB J* 15: 2048–2050, 2001.
- Gong DW, Monemdjou S, Gavrilova O, Leon LR, Marcus-Samuels B, Chou CJ, Everett C, Kozak LP, Li C, Deng C, Harper ME, and Reitman ML. Lack of obesity and normal response to fasting and thyroid hormone in mice lacking uncoupling protein-3. *J Biol Chem* 275: 16251–16257, 2000.
- Granneman JG, Burnazi M, Zhu Z, and Schwamb LA. White adipose tissue contributes to UCP1-independent thermogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285: E1230–E1236, 2003.
- Grujic D, Susulic VS, Harper ME, Himms-Hagen J, Cunningham BA, Corkey BE, and Lowell BB. Beta3-adrenergic receptors on white and brown adipocytes mediate beta3-selective agonist-induced effects on energy expenditure, insulin secretion, and food intake: a study using transgenic and gene knockout mice. *J Biol Chem* 272: 17687–17693, 1997.
- Guerra C, Koza RA, Yamashita H, Walsh K, and Kozak LP. Emergence of brown adipocytes in white fat in mice is under genetic control. Effects on body weight and adiposity. *J Clin Invest* 102: 412–420, 1998.
- Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis: interdisciplinary studies. *FASEB J* 4: 2890–2898, 1990.
- Himms-Hagen J, Cui J, Danforth E Jr, Taatjes DJ, Lang SS, Waters BL, and Claus TH. Effect of CL-316,243, a thermogenic β_3 agonist, on energy balance and brown and white adipose tissues in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 266: R1371–R1382, 1994.
- Liu X, Rossmeisl M, McClaine J, Riachi M, Harper ME, and Kozak LP. Paradoxical resistance to diet-induced obesity in UCP1-deficient mice. *J Clin Invest* 111: 399–407, 2003.
- Matthias A, Ohlson KB, Fredriksson JM, Jacobsson A, Nedergaard J, and Cannon B. Thermogenic responses in brown fat cells are fully UCP1-dependent. UCP2 or UCP3 do not substitute for UCP1 in adrenergically or fatty acid-induced thermogenesis. *J Biol Chem* 275: 25073–25081, 2000.
- Moreno-Aliaga MJ, Lamas O, Marti A, and Martinez JA. Effects of a beta3-adrenergic agonist on glucose uptake and leptin expression and secretion in cultured adipocytes from lean and overweight (cafeteria) rats. *Biochem Biophys Res Commun* 291: 1201–1207, 2002.
- Nagase I, Yoshida T, Kumamoto K, Umekawa T, Sakane N, Nikami H, Kawada T, and Saito M. Expression of uncoupling protein in skeletal muscle and white fat of obese mice treated with thermogenic beta 3-adrenergic agonist. *J Clin Invest* 97: 2898–2904, 1996.
- Orci L, Cook WS, Ravazzola M, Wang MY, Park BH, Montesano R, and Unger RH. Rapid transformation of white adipocytes into fat-oxidizing machines. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 2058–2063, 2004.
- Ricquier D and Bouillaud F. The uncoupling protein homologues: UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J* 345: 161–179, 2000.
- Ricquier D, Bouillaud F, Toumelin P, Mory G, Bazin R, Arch J, and Penicaud L. Expression of uncoupling protein mRNA in thermogenic or weakly thermogenic brown adipose tissue. Evidence for a rapid beta-adrenoreceptor-mediated and transcriptionally regulated step during activation of thermogenesis. *J Biol Chem* 261: 13905–13910, 1986.
- Rothwell NJ and Stock MJ. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. *Nature* 281: 31–35, 1979.
- Saito M, Minokoshi Y, and Shimazu T. Brown adipose tissue after ventromedial hypothalamic lesions in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 248: E20–E25, 1985.
- Shimizu Y and Saito M. Activation of brown adipose tissue thermogenesis in recovery from anesthetic hypothermia in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 261: R301–R304, 1991.
- Young P, Arch JR, and Ashwell M. Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse. *FEBS Lett* 167: 10–14, 1984.



標準理学療法学

専門分野

■シリーズ監修

奈良 勲 神戸学院大学総合リハビリテーション学部・教授

基礎理学療法学

■編集

内山 靖 群馬大学医学部保健学科・教授

■執筆

奈良 勲 神戸学院大学総合リハビリテーション学部・教授

弓削 類 広島大学大学院保健学研究科・教授

藤井順逸 山形大学大学院医学系研究科・教授

細 正博 金沢大学大学院医学系研究科・教授

押田芳治 名古屋大学総合保健体育科学センター・教授

川口浩太郎 広島大学大学院保健学研究科・助教授

室 増男 東邦大学体育学研究室・教授

岩村吉晃 川崎医療福祉大学医療技術学部感覚矯正学科・教授

坂本年将 マサチューセッツ工科大学脳認知科学科・研究員

新小田幸一 広島大学大学院保健学研究科・教授

正門由久 慶応義塾大学月が瀬リハビリテーションセンター・助教授

谷 浩明 国際医療福祉大学保健学部理学療法学科・助教授

下方浩史 国立長寿医療センター研究所疫学研究部・部長

平岡浩一 大阪府立大学総合リハビリテーション学部・教授

山本淳一 慶応義塾大学文学部人文社会学科・教授

日下隆一 佛教大学保健医療技術学部理学療法学科・教授

佐藤秀紀 青森県立保健大学健康科学部・学部長

清水和彦 豊橋創造大学リハビリテーション学部理学療法学科・教授

半田一登 九州労災病院リハビリテーション科・技師長

臼田 滋 群馬大学医学部保健学科・助教授

福井 勉 文京学院大学保健医療技術学部理学療法学科・教授

今川忠男 旭川児童院・副院長

原 和彦 埼玉県立大学保健医療福祉学部理学療法学科・教授

藤村昌彦 広島大学大学院保健学研究科・講師

嶋田智明 神戸大学医学部保健学科・教授

武田 功 姫路獨協大学医療保健学部理学療法学科・教授

丸山仁司 国際医療福祉大学保健学部理学療法学科・教授

IV

疫学

■ 学習目標

- 疫学の基本的な概念を理解する。
- 縦断研究やコホート研究など疫学の方法論について理解し、疫学的検討を実践できる。
- 高齢者の運動機能の疫学的な評価法について理解する。

疫学は一定の人間集団を対象として、その集団の中で起こってくる健康に関連するさまざまな問題とその頻度や分布を明らかにし、またその要因を検討することで、健康問題の予防や治療などの対策を科学的に考えていくことを目指している。医学のみならず、公衆衛生学、栄養学、生態学、集団力学、行動科学、情報科学、管理科学、さらには社会学や教育、行政までも含む、きわめて学際的な科学である。

もともと疫学は、急性感染症などの感染源や感染経路を明らかにして、その予防をはかることを目的としていたが、先進諸国では急性の伝染病は国民の健康問題としてはさほど重要ではなくなり、これに伴って疫学の対象とする領域も、高血圧、肥満、糖尿病、脳卒中、心臓病、癌などの慢性的に経過することの多い非感染性の疾患、生活習慣病や老年病と呼ばれる分野に変わってきている。これらの疾患は、加齢とともに罹病頻度が高くなり、長期にわたって徐々に進行し、痛みや身体機能、知的機能の障害により、人々の日常生活動作(ADL)を制限し、生活の質(QOL)を低下させることが多い。また治療が難しく、予防が重要な役割を担っている。

理学療法は、主として病気や事故などによる慢性的な障害に伴う身体の基本的動作能力の回復を目指すための物理的治療法であるが、その原因となる疾患がおきるメカニズムや予防法についても

十分な理解が必要である。そのためにも疫学的方法論についての基本的な知識を身につけることが重要である。

本項では疫学的検討の基本となる健康問題の発見の方法、理学療法で問題となる高齢者における運動機能評価の現状と展望などについて述べるとともに、健康問題を解決し、また予防するための研究方法についても紹介する。

A 健康問題の発見

疾病や障害などの健康問題を発見し、その要因の検討を行うためには、まずどのような調査項目を、どのような集団を対象にして、どのように調査するかを決めることが重要である。

1 健康調査の方法

健康調査には、質問票(アンケート)のみによる調査と、運動機能検査、採血や医師の診察による身体検査などを組み合わせた調査がある。質問票による調査には実際に調査員が聞き取りを行う個別面接調査と集団面接調査、質問票を郵送して行う郵送調査、質問票を配布し記入してもらい、あとで回収する配票調査(留置調査)、電話を利用した電話調査などがある。

面接調査では回答率が高く、また正確な回答を

期待することができ最も望ましいものではあるが、個別面接調査では、対象者を1人1人訪問したり、あるいは個別に来訪してもらったりしての調査となり、手間と人手を必要とする。大規模な調査では多数の面接担当者が必要であり、聞き取りを行う者により回答に差が生じることもある。このため、事前に十分な訓練を行わねばならない。集団面接調査は対象者を1か所に集め、調査票を配って一度に説明を行いその場で記入してもらう実施方法であるが、対象者に会場に向いてもらう必要があり、対象者同士が相談し合って回答することも多く、他人の影響を受けた回答になることがある。郵送による調査は質問票を郵送し、記入後返送してもらうもので、調査法としては簡便であるが、回答率は一般に低くなり回収にも時間がかかる。電話による調査は長時間にわたっての詳細な質問ができないなどの制約がある。

それぞれの調査法には長所・短所があり、実際にはこれらの調査方法を組み合わせて使う場合が多い。たとえば身体検査も同時に行う調査の場合、対象者に会場に来訪してもらって調査を実施する。あらかじめ郵送で調査票を送付しておき、記入して調査会場に調査票を持参してもらう。ここで調査票の記入状態をチェックし、記入漏れなどがあれば、その項目について対面にて聞き取りを行う。調査終了後に問題点が見つかれば、電話にて再度聞き取りを行う、などである。

2 調査対象者

地域住民全体を対象とする調査、企業や学校内の集団、老人ホーム入居者、病院の受診者など特定の年齢や特性をもつ集団を対象とする調査など、対象により健康問題は大きく異なるので、対象の特性に対応した調査が必要である。

対象者が少数の場合は全員を対象とした調査(全数調査、悉皆調査)を行うが、対象者が多数の場合、全員に調査を行うのは困難であり、集団全体から対象者を選び出し選ばれた人たちに対しての

み実際に調査が実施される(標本調査、標本抽出調査)。対象者の抽出は乱数などを使って行われる。この場合もとの全集団と抽出された集団で性別や年齢などの分布に差が出ないようにすることが望ましい。それには全集団を性別、10歳ごとの年齢群などに分け、各群で一定の割合で無作為抽出を行えば分布に差が生じる危険はなくなる。これを層化無作為抽出という。もとの全集団の全体としての健康問題ではなく、たとえば性別・年齢ごとの健康問題についての比較検討を行いたい場合には、性別・年齢群別に分けた各群の人数が等しくなるようにしたほうがよい。この場合には、各群の抽出率を変えて抽出人数が一定になるように層化無作為抽出を行う。

全国調査などでは、まず全国から市町村を無作為に選び、選ばれた市町村から個人を選ぶという多段階抽出法が行われることが多い。

3 質問票による健康問題の調査

健康問題についての質問事項は、そのすべてを網羅しようとすれば膨大な数になってしまう。調査項目が多いと記入に手間取り、回収率も悪くなる。健康問題のうちどのような項目を知る必要があるのか、焦点を絞る必要がある。表1に一般に用いられる質問事項について簡単にまとめてみた。これらは健康に直接関係するものと、直接的な健康問題ではないが人の健康に大きな影響を与える可能性のある毎日の生活習慣などの項目が含まれる。以下、それぞれの内容を簡単に説明していく。

a. 健康に直接関連する項目

自分の健康状態を自分で判断したものを主観的健康度もしくは健康状態自己評価といい、「非常によい」、「よい」、「ふつう」、「少し悪い」、「非常に悪い」などの段階での判定を行うような質問が使われる。過去にかかった病気、過去にあった健康上の問題を既往歴といい、重要な健康上の情報である。現在自覚している症状や健康上の問題を現

表 1 健康問題発見のための調査項目の例（質問票による項目）

健康に直接関連する項目
<ul style="list-style-type: none"> 健康状態自己評価 (self-rated health; SRH) 現症 (現在の自覚症状) アレルギーの有無 現病歴, 治療中の疾患 (病名, 治療法, 薬物) 既往歴 (過去に罹患した疾患) 家族歴 (家族の罹患した疾患) かかりつけの医療機関, 主治医
生活歴
<ul style="list-style-type: none"> 家族構成, 家系調査 職歴 結婚歴 学歴, 教育歴 社会的経済的状況 ライフイベント
環境
<ul style="list-style-type: none"> 人口, 騒音, 大気汚染, 受動喫煙, 住居, 移動, 日光 子供のころの環境
生活習慣
<ul style="list-style-type: none"> 運動習慣, 運動量: 運動の種類, 時間, 頻度, 強度 睡眠 嗜好: 喫煙, 飲酒, 嗜好品 (コーヒー, 紅茶など)
ADL (日常生活活動)
<ul style="list-style-type: none"> 基本的 ADL, 手段的 ADL, 社会的 ADL
精神的問題
<ul style="list-style-type: none"> QOL (生活の質), 生き甲斐, 生活満足度 知能, 性格, 個性, ストレス, うつスコア, 家族関係
その他
<ul style="list-style-type: none"> 健康診断の受診状況 健康問題への関心 文化的背景, 俗信, 価値観

〔文献 1 より改変〕

症という。神経症状、消化器症状から婦人科的症状まで、分け方によっては数百にも及ぶ数多くの項目がある。

治療中の疾患があれば、病名とその治療法、服用中の薬物などを調査する。薬物名がわからなければ、できれば薬を実際に見せてもらい、薬剤に記載されている記号を手がかりに薬品集などを利用して薬物名を調べる。健康問題には遺伝的・体質的要因、文化的背景、環境要因などが大きく関与するため、こうした要因を共有する家族につい

での調査も重要である。家族が現在かかっている、あるいは過去にかかった病気を家族歴として十分調査する。また、かかりつけの医療機関・主治医があれば聞いておくとよい。

b. 生活歴

職歴、結婚歴、教育歴、社会的経済的状況、家族構成などが生活歴として調査される。また家族の死など人生での重要な出来事はライフイベント (life events) といわれ、健康と重要なかわりをもつ。

c. 環境

環境は健康と深いかわりをもつ。気温や地勢などの自然環境と人口や騒音、大気汚染など住んでいる地域の様子、集合住宅か一戸建てか、日当たりなど住居の様子、通勤手段や時間などの社会的、物質的環境がそれである。また現在の環境だけでなく、子供のころの環境も重要である。

d. 生活習慣

健康に関与する生活習慣としては運動、睡眠、喫煙、飲酒、嗜好品などがあげられる。生活習慣としての運動の調査項目は定期的な運動をしているか、運動の種類、頻度、時間、強度などである。睡眠については睡眠時間、入眠困難の有無、睡眠の深さ、いびきなどである。

喫煙習慣は健康問題とのかかわりが強く、詳細な調査が必要である。パイプや葉巻、紙巻きタバコといった喫煙の種類、紙巻きタバコの場合は銘柄を聞いておくとタールやニコチンの摂取量が推定できる。フィルターの有無、最後まで吸うかとか、肺まで吸い込むか、ふかすだけかなどの吸い方についても聞いておくとよい。喫煙開始年齢、現在および過去の喫煙量、喫煙年数、量を減らしているか、増えてきたか、禁煙の試み、禁煙をした場合その理由、禁煙をした年齢・時期などが必要である。本人が喫煙をしない場合でも、家庭や職場などで知らず知らずのうちにタバコの煙を吸い

込んで、健康に影響を与えている。家族の喫煙の有無、喫煙量、職場での受動喫煙の様子、子供のころの親や家族の喫煙状況なども重要である。

飲酒習慣は日本酒、ビール、ウイスキー、ワイン、焼酎などの酒の種類、飲酒開始年齢、飲酒頻度、過去および現在の飲酒量、飲酒期間、飲酒中止理由、飲酒中止年齢、二日酔いの状況、アルコール依存の程度などについて調査する。飲酒量はグラム数で求めた1日あたりのエタノール量、もしくは日本酒で換算した合数で示すことが多い。

コーヒー、紅茶などの嗜好品の摂取状況も、量のみでなく濃さや飲み始めた年齢などについても調査すれば、カフェイン摂取量などの推定に役立つ。

e. ADL

activities of daily living を略して ADL といひ、日常生活活動を指す。食べる、排泄する、歩くなど、動物としての基本的活動から、銀行で預金をするなど、高次な社会的活動までを含めている。身体的、知的障害により ADL は障害される。客観的健康度の指標としてさまざまな ADL の判定法が考案され、使用されている。

f. 精神的問題

身体的健康問題だけでなく、精神的問題も重要である。これらには QOL、認識力、知能、性格、個性、ストレス、うつ状態を判定するためのスコアなどがある。QOL には生き甲斐、生活状況、生活への満足度などの概念が含まれる。精神的問題の把握は複雑で、既成の調査票を使っても時間と手間がかかる。

g. その他

健康診断の受診状況など、健康問題への関心も重要な健康問題の要素であろう。文化的背景、地方の健康に関する俗信、価値観なども場合によっては調査が必要となる。

4 栄養調査

栄養は生活習慣病を中心とする慢性疾患の要因としてきわめて重要である。多数の集団を対象とした栄養調査は、被検者に記憶による思い出し法、実際に摂取した食事の内容を記録してもらう記録法などがある。

24 時間思い出し調査は、通常栄養士による面談で行われ、被検者に前日の 24 時間もしくは過去 24 時間の間に摂取した食事の内容をすべて思い出してもらい、栄養摂取量を求めるものである。食事内容には日々の変動が大きく、個人の栄養摂取の判定には適していないが、多数の集団で行えば、集団全体としての栄養摂取状態の判断は行うことができる。

食物や食品の摂取頻度を調査して、食習慣や栄養摂取の状況を調査する方法を食物摂取頻度調査という。頻度に加えて摂取量の調査も行うか各食品の日本人における 1 回の平均的摂取量を用いるかして、1 日の栄養摂取量を推定することもできる。対面調査だけではなく郵送での調査も可能で、簡便に行うことができる。多くの種類の調査票が考案され、使われている。

食事記録調査法は、本人または家族の食事の内容をすべて記録してもらい、その結果をもとに栄養摂取の解析を行うものである。摂取量を秤で計量する秤量記録法と、大きさや形状を記録する目安量記録法がある。実施に際しては、栄養士による指導や確認が必要である。摂取食品数調査、家計簿調査などによる栄養調査も行われる。

5 運動量調査、運動機能検査

運動によるエネルギー消費の定量化は 1 日の行動の詳細な聞き取り、あるいは生活時間研究（タイム・スタディ）から行うことができる。スポーツなど特別な運動だけでなく、歩行時間、立位の時間、座っている時間、横になっている時間などを調査すれば、それぞれのエネルギー消費量を計

算して、1日の総エネルギー消費の推定を行うことができる。また動作により作動するモーション・カウンタを身体に付けて、1日の運動量を推定することもできる。

運動機能にはいろいろな要素がある。筋力、瞬発力、敏捷性、平衡機能、柔軟性、持久力などである。これらについて、それぞれの評価が必要である。

6 血液・尿検査などの臨床検査

健康問題の把握は質問票によるものが一般的であるが、より客観的な観察には血液・尿検査、医師による健康診断などを同時に行うことが必要である。一般的な健康状況を判定するための血液検査としては、貧血の有無、白血球数、肝機能検査、腎機能検査、血清脂質検査、血清電解質、血清尿酸、血清蛋白の定量、糖尿病の判定のための経口糖負荷試験などが行われる。尿検査では尿糖、尿蛋白、尿潜血などがチェックされ、糞便潜血反応なども行われる。さらに血圧測定、肺活量などの肺機能検査、骨密度、上部消化管透視、頭部 CT 検査、胸部 X 線撮影、心電図なども実施されることがある。

7 健康調査における機密保護

健康問題に関する調査はプライバシーに深くかかわる事項を多く含んでいる。調査票には調査の目的および個人情報の守秘について表紙に明記すべきである。面接による調査や血液検査、X 線検査などを実施する場合には、目的、具体的な調査内容および方法、予想される危険性、調査への参加はまったくの自由意思によるもので参加を拒否してもなんらの不利益を受けないこと、調査の個人データの守秘などに関して、インフォームドコンセントの用紙を作成し、対象者に説明を行って同意を得るべきである。

今後は調査内容によるトラブルが生じることが

多くなることも予想されるので、可能ならば調査を実施する前に質問項目、用語、表現方法などを調査研究や人権問題の専門家などにチェックしてもらうことが望ましい。

B 疫学的分析の方法

疫学的な分析を行うには、まず既存の知識を収集することが基本である。すでに明らかになっている事実を広く調べる必要がある。また検討を行う健康問題だけではなく、健康問題と関連の深さまざまな因子についての情報を集めることも必要である。

たとえば、運動習慣と高血圧との間の関連を考えると、日常的に運動を行っているような人たちでは肥満者が少ない。肥満は高血圧の重要な要因であることが知られている。すなわち運動習慣をもたない者で高血圧が多いという結果が出ても、それは身体運動そのものが直接に血圧に影響を与えているのではなく、肥満のせいで血圧が上がっているためかもしれない。肥満者だけの集団で運動習慣と血圧との関係を調べてみる、などの検討が必要になる。

健康問題とその要因についての因果関係を検討するには、問題点を見出して記述し、要因との関係についての仮説を立て、それを統計学的に分析して検証し、さらに人を対象に実験を行って、仮説が正しいことを証明するという過程が必要である。疫学による検討は、記述疫学、分析疫学、実験疫学という3つの過程で進められる。

1 記述疫学

人の集団における疾病や健康問題の頻度や分布などの発生状況を検討する。理学療法学の分野では、運動機能障害が主たる問題点となろう。運動機能障害の頻度や分布、脳卒中など原因疾患の地域別の発症状況や年齢別の頻度などを観察、検討する。厚生労働省による全国調査など公表されて

いるデータを用いて検討されることも多い。こうした検討は運動機能障害の要因や他の健康問題との関連を見出し、その関係について仮説を立てる土台となる。

2 分析疫学

人の集団の観察に基づいて疾病や健康問題とその原因となると推定される因子との関連についての仮説の検定を行う。ある健康問題が特定の栄養摂取状況に起因しているとの仮説を立て、その仮説が正しいかどうかの判定を行うのである。実際には次のような方法が用いられる。

a. 横断的研究

多くの人を集めて健康問題とその起因となる因子についての調査を、全体をまとめて一度に行う。健康問題の原因となると推定される因子の有無で健康問題の発生率に差があるかどうか、あるいは健康問題がない群とある群で原因となると考えられる因子に差があるかどうか、などの方法で検討される。

たとえば運動量と高脂血症との間の関連の検討では、1つの集団に対して、血液検査と身体活動調査を行い、血清コレステロール値と運動量との関係を調べる。日常の身体運動の多い者で血清コレステロールが低くなっているか、逆に血清コレステロールが高い者では運動量が少ないかどうかをみるという方法である。ここで気をつけなければならないのは、運動量は老化とともに低下する。一方血清の脂質も年齢とともに変化する。特に女性では閉経後に高くなることが多い。運動による脂質の変化から加齢による影響を取り除いて検討する必要がある。このためにはたとえば10歳ごとの年齢群別に検討を行ったり、統計的な手法により年齢を調整して検討したりする必要がある。

このように老化はいろいろな因子に影響を与える。多くの集団を対象として、横断的に老化による変化を明らかにしようとする試みがなされてい

る。検査値の加齢変化や高齢者の検査値の基準値、正常値を設定しようとする場合にも横断的方法が用いられることが多い。これは対象者をそれぞれの年齢層に分け、その間の違いを、加齢による影響としてとらえようとするものである。

b. 患者対照研究 (ケース・コントロール・スタディ)

問題となる疾病や健康障害がある人たち (患者、ケース) とない人たち (対照、コントロール) をそれぞれ集めて、仮説を立てた要因に差があるかどうかの検討を行う。一般にはマッチングといって、患者の性別や年齢などを同じにした対照を、1人の患者に1人の対照を選んだり (1対1マッチング)、あるいは1人の患者に複数の対照を選んだりして (1対Nマッチング)、全体として患者群と対照群の比較を行うことが多い。マッチさせる因子は疾病と要因の両者に関連するようなものが選ばれる。患者対照研究は横断的研究の方法の1つでもある。

高脂血症と身体活動量の例では、高脂血症の患者グループの1人が45歳の男性であった場合、血清脂質に異常のない人たちから45歳の男性1人を無作為に選ぶ。同様に患者全員に対して、それぞれ健常者を無作為に選ぶ。こうして選ばれた健常者群と患者群で運動習慣調査を行い、その結果から両者の間に日常の運動量に差がないかどうかを検討する。しかしすでに高脂血症と診断されている人たちでは医師などから運動指導を受けている可能性があり、高脂血症の人たちが身体活動量を増やすようなことをしている場合もあって、正しい結果が得られないこともある。

c. コホート研究

多くの人を集めて一度に調査を行う横断的方法に対して、同じ集団を定期的に繰り返し追跡調査する研究方法を縦断的方法という。一度に調査を行う横断的調査では短期間に実施でき簡便であるが、時間的因果関係の確認には縦断的研究が必要

である。縦断的方法を用いた研究方法にコホート研究がある。コホートとは、時間を追って追跡し調査される特定の集団をいう。コホート研究では疾病などをおこす原因であると仮説を立てられた因子(リスクファクター)をもつ群、もたない群を追跡調査して、のちに疾病を発生する頻度に差がないかどうかの検討を行う。特に発生頻度が低い疾患の場合、何万人もの多数の人たちを長期間追跡せねばならず、莫大な費用がかかることがある。

コホート研究の実際を高脂血症と身体運動の例で考えてみる。まず高脂血症のない人たちを集め、日常の身体活動量を調査する。数年間たったのちに高脂血症の有無を調査し、高脂血症になった人たちとならなかった人たちが、身体活動量に差がなかったかどうかを比較し、運動と高脂血症との間の関係を検討する。高脂血症になった人たちが身体活動量が少なければ、運動をしなかったことが高脂血症の要因になった因果関係の存在の可能性が指摘できる。しかし追跡期間中に統計的解析が可能な十分な数の高脂血症患者が得られなければならず、長期にわたって多数の人たちを追跡する必要がある。

3 実験疫学

分析疫学では集団に対して積極的な働きかけをせず、単に観察することで因果関係の検証を行うものであった。これに対して対象集団になんらかの実験的操作を行って、その結果をみるという方法を実験疫学という。集団に対する操作を介入といい、これを用いた研究が介入研究である。介入研究は時間を追って変化をみるものであり、縦断的研究の1つである。

たとえば高脂血症の患者を無作為に2群に分け、一方には積極的に運動をするように指導を行う。もう一方の群には特に運動の指導は行わず、そのまま経過をみる。数か月後に両群で血清脂質に差がないかを比較検討する。疫学において因果関係を正しく判断するためには、横断的研究に加えて

縦断的研究を行うことが欠かせない。しかし日本では予算や人材などの点での制約が多く、縦断的研究はなかなか実施できないのが現実である。

G 老化の疫学的研究

老化の疫学的研究には、老化に関連する健康問題の検討と、正常な老化による変化を観察するという2つの大きな目的がある。老年病や運動機能障害などの発症のリスクファクターについての検討を目的とした調査、老年病の予防とその判定、健康を守り、長寿を全うするための生活指針を探る健康医学的研究、寿命を規定する要因の検討などが、老化に関連した健康問題の研究として重要であろう。加齢とともにさまざまな生体機能は低下していく。正常な老化の過程を明らかにし、また老化の研究での共通する基礎資料として加齢による身体機能や精神活動の変化についての詳細なデータを集積していくことも重要である。たとえば加齢による検査値の変化の基準値作成は、高齢者の診療にあたって欠くことができないものであろう。加齢研究の方法論は老年学、老年医学の最も基本をなすものであるといつてよい。

加齢研究の実際の方法としては大きく分けて横断的方法と縦断的方法の2つがある。前述のように若年者から高齢者まで、なるべく多数の集団で種々の検査を一度に実施し、検討を行う方法が横断的研究である。一方、縦断的研究は同一の個人を継続して観察し、加齢による実際の変化、加齢に関連する要因、寿命などをとらえようとするものである。一般には縦断的研究は長期にわたっての継続が必要で、一度の調査で終了してしまう横断的研究に比べて実施が困難であることが多い。加齢研究の方法を述べるとともに、国内および国外の集団における加齢研究の具体的ないくつかの例について記す。

1 老化の縦断的研究

経時的な追跡を行う縦断的研究は、横断的方法に比べて、結論が出るまでに何年もの期間を要し、調査を継続するための費用や人材の確保も困難を要することが多い。しかし、老化の観察を行うためには、後述するように横断的観察のみでは、多くのバイアスを生じることがあり、加齢による変化を正確にとらえることができない。このため加齢研究には縦断的方法が欠かせない。同一対象者に同じ検査項目を一定期間ごとに繰り返し行い、加齢による検査値の縦断的変動を観察する老化の縦断研究は正常な老化過程の評価の基礎データとしてきわめて重要である。

縦断的方法を用いて、疾患や死亡などのリスクファクターを検討する研究方法にコホート研究がある。正常な老化の過程を観察するための縦断的研究と疾病のリスクファクターを探ることを目的としたコホート研究は、その方法や対象が大きく異なることに注意せねばならない。

図1に示したように、老化の縦断的研究は繰り返し検査を行い、検査値の縦断的変動を観察することが重要であり、コホート研究は曝露要因と疾病の罹患や死亡などのエンドポイントとの因果関係を求めるものである。このため老化の縦断的研究では対象者数は検査値の縦断的変動が有意となる数で、通常数千人の範囲となるが、コホート研究では曝露要因に関する有意差を得るのに十分な数のエンドポイントの発症者が生ずる数の対象者が必要であり、比較的稀な疾患をエンドポイント

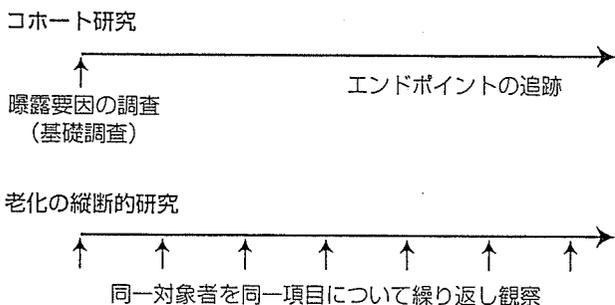


図1 コホート研究と老化の縦断的研究

表2 コホート研究と縦断的研究（狭義）の比較

	コホート研究	縦断的研究（狭義）
目的	曝露要因とエンドポイントの因果関係を証明	検査値の縦断的変動を観察
対象者数	曝露要因に関する有意差を得るのに十分な数のエンドポイント発症者が生ずる数 比較的稀な疾患をエンドポイントにすれば、膨大な対象者数が必要	検査値の縦断的変動が有意となる数で、通常数千人の範囲
開始時検査項目	曝露要因に限って実施	加齢に関連する詳細な項目
追跡検査項目	エンドポイントを追跡	詳細な検査項目を繰り返し実施
追跡期間	曝露要因に関する有意差を得るのに十分な数のエンドポイント発症者が生ずる期間	世代が交代する30年間をめぐに
多施設共同研究	限られた共通の検査を実施し、エンドポイントに関する追跡を多数の対象者に行うことは、多施設共同研究に適している	多くの詳細な検査項目を多数の施設で、まったく同じ方法、精度で行うのは事実上不可能
実施方法	調査項目を絞り、できるだけ多数の対象を調査	対象者数を絞り、できるだけ詳細な検査項目を実施

にすれば、膨大な対象者数が必要となる。コホート研究では調査項目を絞り、できるだけ多数の対象を調査することが望ましく、一方、老化の縦断研究では対象者数を絞り、できるだけ詳細な老化に関連する検査を実施することが望ましい。

多施設共同研究は限られた共通の検査を実施しエンドポイントに関する追跡を多数の対象者に行うコホート研究には適しているが、老化の縦断研究の場合、多くの詳細な検査項目を多数の施設で、まったく同じ方法、同じ精度で行うのは事実上不可能であり、多施設共同研究として実施するのはきわめて困難である（表2）。

循環器疾患のリスクファクターについての研究で有名なフラミンガムスタディをはじめとして、コ

ホート研究は多くの国々で実施されているが、エンドポイントの追跡を目的とするのではなく、正常な老化の観察を目的とした、検査の繰り返しを主体とする縦断研究は、世界をみてもその数は限られたものとなっている。

2 老化の研究には縦断的方法がなぜ必要か

縦断的研究では一定の結論を得るまでに年月や費用がかかり、実施が難しいが、横断的方法には以下に述べるような種々の問題点があり、これらについての検討を行うためには縦断的方法が不可欠である。

a. 選択効果

高齢者は数々の致命的な疾患にかからずきたエリートである。死亡に結びつくさまざまなリスクファクターをもつ人たちは早期に淘汰され、健康でリスクファクターをもたない人たちが選択的に生き残り高齢者となる。この選択効果のため、横断的研究では加齢による変化を実際よりも過少評価してしまう可能性がある。

b. 出生コホートによる影響

身長は60歳を超えるころから年齢とともに少しずつ低くなっていく。これは脊椎の湾曲の増強や骨量の低下などによるものである。現在の若者は高齢者に比べて身長が高い。しかし、横断的にみた身長の年齢による差は、身長の加齢変化よりもむしろ、成長期の栄養改善の影響によるものである。こうした出生年代による影響をコホート効果という。

c. 時代による影響

特定の出生コホートのみならず、その時代に生きていた人たち全体への影響があつて、検査値が変化している場合も考えられる。たとえば、血中コレステロールの値は、戦後日本の食生活が欧米

化するに従って高くなっている。1970年代から1980年代にかけて日本人のコレステロールは急激に上昇した。この急激な変動は出生年代に関係なくおこっており、時代による影響である。

d. 疾患による影響

加齢とともに種々の疾患への罹患率が高くなる。疾患を有する人を含めれば、疾患自体による検査値への影響が出る。疾患を有する人を厳密に除くと、そのことによる選択効果が出てくる。

e. 個人における変化の観察の必要性

縦断的に個人での変化を観察しないと、老化の進行に影響を及ぼすさまざまな要因による変動を正確に評価できないことがある。たとえば運動耐用能は個人差が大きく、素因によって大きく左右されるため、横断的研究では、運動習慣と運動耐用能との間には有意な相関は認められないが、個人個人の変化を検討する縦断的検討により、運動の習慣により運動耐用能は改善することを示すことができる。

3 老化の縦断的研究の実例

a. ボルチモア老化縦断研究 (BLSA)

1958年に人間の老化の観察を目的に開始された縦断的研究で、現在も継続して米国国立老化研究所(NIA)で実施されている。老化を主な研究対象としたスタディでは世界で最も包括的で権威あるものである。対象者は地域在住のボランティアで、追跡検査は原則として2年に1度センターに2日半入院して行われている。死亡や移動などで追跡不能となった対象者の数だけ新たに対象者を募集し補充しており、現在の追跡者数は男女約1,200名である。老化現象は成人のすべての期間を通して観察するべきであるとの観点から、高齢者だけでなく、20歳代の若年者も対象に含まれている。

b. 正常老化研究(Normative Aging Study)

1963年にボストンの退役軍人病院で開始された老化の縦断的研究である。ボルチモア老化縦断研究と同様に高齢者だけの追跡研究では連続した加齢変化は観察されないと認識から、若年者から高齢者までの幅広い年齢層の男性を対象としている。対象は25歳から75歳のボストン近郊在住の退役軍人が主体となっており、その数は2,032人である。

対象を選定する際に厳密な基準を設定しているのが特徴である。たとえば血圧140/90 mmHg以上の者はすべて除外している。肺機能、血糖値、胸部X線写真、心電図で異常が見つかった者も除外されている。被検者は連続した3日間、検査センターに来て検査を受ける。追跡サイクルは5年に1度と比較的長いものになっている。

c. デューク縦断研究 (Duke Study)

米国デューク大学で1955年に開始された歴史的な縦断研究である。研究の目的は正常な老化の基礎的、身体的、精神的、社会的プロセスを明らかにし、そのプロセスの変異をきたす要因を探ることであった。対象は追跡開始時で60歳から90歳であった在宅の男女267人で平均年齢は70.8歳である。2年もしくは4年に1度の追跡を行い、1976年までに11回の連続的追跡を終了した時点で生存し、かつ追跡可能であったのは43名で、その平均年齢は85.2歳であった。

d. 小金井スタディ

東京都老人総合研究所で行われてきた日本を代表する老化の縦断研究である。対象者は69歳から71歳の東京都小金井市に在住する477名で、1976年に調査が開始された。追跡は5年ごとに、70歳、75歳、80歳、85歳の時点で行われている。会場を設定しての集団検診調査と会場に来られない人たちに対しては訪問調査にてデータを収集している。調査内容は医学的検査だけでなく、生活調査、

社会生活状況、人格発達など、高齢者の社会的側面にも重点をおいている。

e. 国立長寿医療研究センター長期縦断的疫学研究 (NILS-LSA)

老化の縦断的研究の多くは、研究者が地域に出かけて行って調査を行う形式の調査研究であり、時間的制約や設備の問題から老化に関連する多くの調査や検査を行うことは不可能である。米国で行われているボルチモア老化縦断研究のような施設型の老化の縦断的調査研究は、年間を通して検査を行うための専用の検査センターと多くのスタッフを必要とし、実施が困難であり、日本では行われていなかった。

国立長寿医療研究センターでは、平成8年度に老化に関しての縦断的疫学研究を行うため日本で唯一の長期縦断疫学研究室がつくられ、平成9年度より老化の長期縦断疫学研究(NILS-LSA)を開始した(図2)。その研究目的は、第1に正常な老化の進行過程を詳細に経時的に観察し記録することであるが、表3に示すように多くの副次的目的も設定された。

対象者は研究所周辺の地域に住む無作為に抽出された40歳から79歳までの男女である。名古屋市南部のこの地域は、大都市のベッドタウン、ト

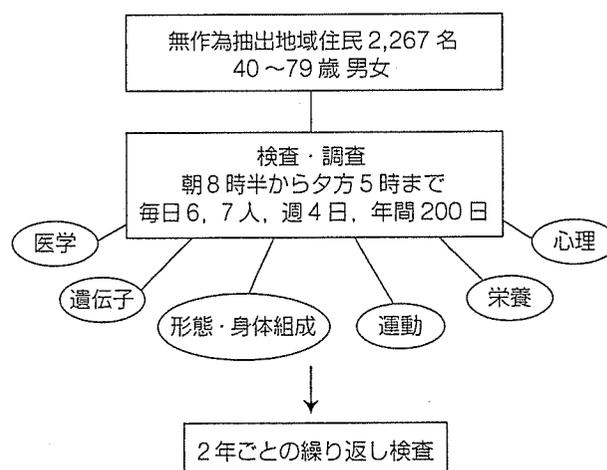


図2 国立長寿医療研究センター長期縦断的疫学研究 (NILS-LSA)
〔文献2より改変〕

表3 国立長寿医療研究センター長期縦断的疫学研究
(NILS-LSA) の目的

主たる目的

正常な老化の進行過程を詳細に経時的に観察し記録する。

副次的目的

1. 老化に関する疾患の早期マーカーを見出し、疾患の発症の予防を目指す。
2. 長寿につながる要因を見出す。
3. 生活習慣、ストレス、ライフイベント、疾患などが老化の進行に及ぼす影響について検討する。
4. 正常な老化と加齢が引き金となる疾患を区別する。
5. 加齢自体が種々の病気の進行へ及ぼす影響を見出す。
6. 死亡を予測し、またいろいろな疾患や、1人で生活できなくなる、施設に入るなどの状態に至るリスク・ファクターを見出す。
7. 広範な検査を繰り返し行うことで、生理学的に、もしくは心理学的な面でも老化は一定に進行していくものなのか、あるいは老化は独立した別個の変化の終着点にすぎないのかを見出す。
8. 日本各地での長寿や老化に関する疾患と生活習慣とのかわりなど、地域の特色や地域差についての検討を行う。また国際的な共同研究にて、人種差などを明らかにする。
9. 加齢に伴う老年者の社会的、経済的变化について検討する。
10. 生理学的年齢の指標をつくる。
11. さまざまな臨床医学的・社会医学的研究のためのできるだけ詳細な調査データを有する基礎集団をつくる。

【補足】

観察が目的であって、原則的には介入を行わない。しかし結果を研究にのみ利用せず、介入をまねくことになっても、参加者にも還元することは必要である。

〔文献3より改変〕

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、気候風土が全国の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つてよいだろう。

調査参加者には説明会へ参加してもらい、参加

者に調査・検査内容とその継続の意義を十分に説明し、文書による了承（インフォームドコンセント）の得られた者のみを実際の検査の対象としている。

1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。平成12年4月に2,267名のコホートが完成し、以後2年ごとに検査を繰り返し行っている。

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、食事調査、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（表4）。

この調査研究は観察が目的であって、調査参加者に健康行動に関する教育などの積極的な介入は行ってはいない。しかし結果を研究にのみ利用せず、調査結果を返すことで調査参加者が生活習慣を変えるなど、介入をまねくことになっても、参加者に調査結果を還元することは必要である。NILS-LSAでは参加者の健康管理に役立つ検査結果は、参加者本人に返し健康維持の参考にしてもらっている。

D 老化と運動機能に関する疫学的研究

運動機能が大きく低下し、日常生活活動にまで障害をきたすことも多い高齢者の運動機能評価には、特別な方法論が必要である。

1 高齢者の運動機能障害

老化とともに骨がもろくなり、関節が変形する。筋量も減少し、運動機能は低下していく。しかし個人差が大きくその評価は難しい。加齢による変化に加えて、脳卒中などによる麻痺、Parkinson

表4 国立長寿医療研究センター長期縦断的疫学研究(NILS-LSA)での検査項目(文献3より改変)

メディカルチェック

- 問診・聴打診
- 血圧測定(自動血圧計)
- 検尿(試験紙法): 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ケトン体, 亜硝酸塩, pH, 潜血
- 生活調査(生活習慣, 環境), 病歴調査(既往歴, 家族歴)
- 服薬調査
- 採血(血液検査)
 - ・ 血球計算: 赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数
 - ・ 血液生化学検査: GOT, GPT, 蛋白分画, 血清総蛋白, LDH, アルカリホスファターゼ, コリンエステラーゼ, γ -GTP, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, カルシウム, シアル酸, ビタミン A, 遊離 T₃, 遊離 T₄, TSH, DHEA-S, 総コレステロール, HDL-コレステロール, 中性脂肪, 過酸化脂質, 脂肪酸分画, 空腹時血糖, ヘモグロビン A_{1c}, 空腹時インスリン, 鉄, マグネシウム, 亜鉛, 性ホルモンなど
 - ・ 老化・老年病関連 DNA およびマーカー検査
- 神経系検査: 頭部 MRI, 末梢知覚機能検査(ニューロメータ), 二点識別能
- 呼吸機能検査: 肺活量, 1秒率, 血液酸素飽和度
- 循環機能検査: 心電図, 指尖脈波(ポリグラフ), 頸動脈超音波検査, 心臓超音波検査
- 眼科検査: 視力, 動体視力(動体視力計), 視野(自動視野計), 眼底検査(無散瞳眼底カメラ), 眼圧(非接触型眼圧計), 後天的色覚変化(色覚調査表 SPPII), 立体視(立体視調査表), コントラスト感度, 水晶体屈折率および角膜曲率(オートリフラクトメータ), 角膜・水晶体透化度検査, 眼鏡チェック(オートレンズメータ)
- 耳鼻科検査: 純音気導, 骨導(オージオメータ), 中耳機能検査(インピーダンスオージオメトリ), 内耳機能(耳音響放射), 鼓膜撮影(ビデオ・オトスコープ)
- 骨密度測定: 高精度末梢骨定量 CT 撮影(橈骨), 二重 X 線吸収法(全身骨, 左右大腿骨頭, 腰椎), 胸腰椎 X 線撮影
- 形態測定
 - ・ 身長, 体重, BMI
 - ・ 長囲: 下肢長
 - ・ 周径囲: 最小胸囲, 臍位腹囲, 殿囲, 大腿囲中部, 下腿最大囲, 上腕囲
 - ・ 幅: 腹部
 - ・ 体脂肪率: 空気置換体脂肪測定装置(BODPOD), インピーダンス体脂肪率計, 二重 X 線吸収法(骨検査と同時に実施)
 - ・ 体水分測定(細胞外液, 細胞内液: バイオインピーダンス・スペクトロスコピー)
 - ・ 脂肪厚, 筋肉厚(超音波検査): 腹膜上, 腹部, 大腿前部, 上腕三頭筋部
 - ・ 腹腔内脂肪量(腹部 CT 撮影)

体力測定

- 体力計測(体力診断システム): 閉眼片足立ち, 全身反応時間, 長座位体前屈, 握力, 脚伸展パワー, 上体起こし
- 重心動揺(重心動揺計)
- 歩行分析(歩行検査装置, 三次元動作解析装置)
- 身体活動調査(聞き取り調査, ライフレコーダー 1週間装着)

栄養調査

- 食物摂取頻度調査・食習慣調査
- 食事調査: 3日間計量調査(使い捨てカメラも併用し, すべての食事内容を写真に記録する)

心理調査

- 面接調査
 - ・ 知能: MMSE(痴呆スクリーニング用テスト・65歳以上), WAIS-R-SF(簡易版・知識/絵画完成/符号/類似)
 - ・ ライフイベント, ストレス尺度
 - ・ 基本的 ADL: Katz Index
- 質問紙調査
 - ・ 情動(CES-D)
 - ・ パーソナリティ(Self-esteem 尺度, EPSP, 自立性尺度, NEO-FFI)
 - ・ 苛立ち度尺度
 - ・ 認知年齢, 比較年齢
 - ・ 社会環境(ソーシャルサポート, ソーシャルネットワーク), 家族関係
 - ・ 生活満足度(QOL): LSI-K(生活満足度尺度)
 - ・ ストレス対処行動(ストレス対処行動尺度)
 - ・ 日常生活活動(ADL)能力: 老研式活動能力指標
 - ・ 死生観: 死の態度尺度

(パーキンソン) 病による運動機能障害, 神経痛, 腰痛症といった疼痛による障害など高齢者に多い疾患や病態により運動機能障害がおきる。骨粗鬆症の患者では, 転倒など軽度の衝撃で骨折をきたすようになる。特に大腿骨頸部の骨折は加齢とともに頻度が高くなり, また整復治療には大きな侵襲をきたすもので, 高齢者の寝たきりの大きな原因の1つになっている。現在, 日本では年間9~10万人が大腿骨頸部骨折をきたしていると推定されている。

高齢者の基本的な日常生活動作については, Barthel Index, Katz Index などの ADL 評価法が用いられることが多い。項目は移動, 入浴, 食事, 更衣, 排泄などの基本動作に関連するものであり, 看護・介護を行うための簡便な内容となっている。

運動機能障害が進行すれば寝たきりとなる。寝たきりの最も多い原因は脳卒中である。1/3 以上の頻度を占める。次いで高齢による衰弱, 骨折・転倒, 認知症の順になっている。現在日本には36万人を超える寝たきり患者がいると推定されている。

廃用症候群は寝たきりなどで身体が動かないような状況下で, 筋や関節を使用しないことによる骨塩量や筋量の急速な減少, 関節の拘縮, さらには褥瘡, 尿失禁, 心理的荒廃, 認知症などの合併症をきたす病状を指す。寝たきり状態から廃用症候群となり, さらに廃用症候群が進行すれば寝たきりからの回復が困難となる。

2 NILS-LSA における運動機能および関連の検査内容

国立長寿医療研究センターで行われている NILS-LSA では, 老化や老年病に関する膨大な量の検査および調査が行われている。運動機能検査および運動機能に関連する検査・調査も多くのもがあり, ここでその内容を紹介する。NILS-LSA で行われているすべての検査は可能なかぎり非侵襲的なものとしており, 短時間に終了し, 精度, 再

現性に優れているもののみを選んで実施している。

a. 基本的運動機能検査

筋力, 柔軟性, 平衡機能, 持久力, 敏捷性などの基本的な運動能力についての評価は基礎データとして重要である。NILS-LSA ではこうした体力計測を電算システム化された自動体力診断装置にて, 閉眼片足立ち, 全身反応時間, 体前屈, 握力, 脚伸展パワー, 上体起こしの測定評価を行っている。また重心動揺計による立位での開眼時および閉眼時における重心の動きの測定を行い, 平衡機能の評価をしている。

これらの基本検査は若年者から中年者までを対象につくられており, 特に70歳以上の高齢者では上体起こしが1回もできない人が多く, また閉眼片足立ちもきわめて短時間で終わってしまう人が多いという問題点がある。

b. 歩行解析

歩行は最も基本的な身体活動であり, その解析・評価は重要である。歩行は加齢によって変化することが知られており, また不安定な歩行は転倒・骨折の原因となる。NILS-LSA では既成の10メートル歩行検査装置と, 4台のビデオカメラ, 2枚のフォースプレートによる3次元動作解析装置を組み合わせた歩行分析装置により検査を行っている。10mの歩行路を日常生活での普通で歩く“通常歩”と, できるだけ早足で歩く“速歩”について検査を行い, 歩幅, 歩行速度, 下肢モーメント, 関節の動き, 身体の揺れなどの解析を行っている。

c. 身体活動調査

身体活動は, 職業別のシートによる日常身体活動量, 余暇時身体活動量の詳細な聞き取り調査を面接で行うとともに, その結果から1日あたりのエネルギー消費量を推定している。また, 内蔵センサーで体の動きを認識し, 動作に伴う加速度変化からの運動の強度や時刻を長期にわたって記憶・

保持できるライフレコーダーを1週間装着し、客観的な活動量の評価も行っている。

d. 感覚機能検査

感覚器機能は老化とともに低下する。視力障害や難聴は日常生活の動作において重要な妨げとなる。また転倒や事故の危険性も増大させる。視聴覚機能を中心とした感覚器機能と老化とのかかわりについては、詳細な調査が必要である。

視力は5mの遠距離視力と50cmの近距離視力を常用視力と、完全矯正視力で測定。動体視力、視野、後天的色覚変化、立体視機能、コントラスト感度などの視機能検査、無散瞳眼底カメラによる眼底検査、非接触型眼圧計による眼圧検査、オートリフラクトメータによる水晶体屈折率および角膜曲率、前眼部解析撮影装置による角膜・水晶体透化度検査などの視器生理検査、また、オートレンズメータによる常用眼鏡のチェックも行っている。

聴力はオーディオメータによる250 Hzから8,000 Hzまでの通常の気導および骨導の純音聴力検査骨導検査を行っている。また中耳機能を評価するためインピーダンスオーディオメトリの検査、耳音響放射による内耳機能検査も行っている。さらに特殊なビデオカメラで鼓膜を撮影し、鼓膜穿孔の有無などのチェックを行っている。

末梢知覚機能はニューロメータと呼ばれる特殊な機器を用いての評価を行っている。これは周波数別電気刺激による無痛性末梢知覚検査であり、無髄神経(C線維)、有髄神経(A δ 線維、A β 線維)の3つの知覚神経線維の感覚閾値を計測するものである。また手掌二点識別能を測定することで、末梢知覚認知能の評価を行っている。

e. 骨密度検査

骨粗鬆症は老年病のなかでも重要なものの1つである。骨粗鬆症は高齢者における腰痛や骨折の原因となり、運動機能を障害することが多い。骨の検査としては、高精度末梢骨定量CT撮影(pQCT)にて橈骨の骨密度測定を行うとともに、従来から

の二重X線吸収法(DXA)による骨塩定量も、すべての参加者に全身骨、腰椎、左右大腿骨骨頭4か所のスキャンにて行っている。また骨粗鬆症で見られる胸椎、腰椎の圧迫骨折についてX線撮影にてのチェックを行っている。

f. 身体組成

脂肪量や筋量の身体組成は、運動機能と密接な関係をもつ。身体組成および身体計測は身長、体重に加え、メジャーを用いて周径囲を最小胴囲、臍位腹囲、殿囲、大腿囲中部、下腿最大囲、上腕囲を測定し、さらに特殊な計測具にて、下肢長および腹部の前後径を測定している。BODPODと呼ばれる空気置換体脂肪測定装置にて体密度を精密に測定し、その値から体脂肪率を推定している。また体脂肪率はインピーダンス体脂肪率計、DXAにて計測を行っており、DXAでは四肢、体幹など身体部位別の体脂肪量も測定している。さらにバイオインピーダンス・スペクトロスコピーにて細胞外液、細胞内液などの体水分量測定も行っている。

脂肪厚や筋肉厚の測定は超音波断層装置を用いて行っている。測定部位は剣状突起下、腹部、大腿前部、上腕三頭筋部などである。第2回調査からは腹部CTにより臍部での断層撮影を行い、腹部の皮下脂肪および腹腔内の脂肪量の測定を行っている。

g. その他

心臓の機能や血圧なども運動機能に関連することもある。NILS-LSAでは心電図や心臓の超音波検査による心機能評価、頸動脈の中内膜肥厚による動脈硬化の評価なども行っている。また基本的なADLの評価に関しては面接検査にてKatz Indexの調査を行っている。転倒は高齢者の運動機能に関してきわめて重要である。転倒の既往や頻度、外傷の状況などの調査も行っている。脳卒中や心臓病などの既往歴、家族歴も重要である。さらに睡眠薬や精神安定剤など、高齢者ではふらつきや