

Fig. 4. (A) Secular change in the prevalence rate of metabolic syndrome defined by two different criteria from 1989 to 2004 from age younger than 40 years through age 70 years and older at 10-year intervals. (B) Trends in age-adjusted prevalence rate of metabolic syndrome defined by two criteria. The data were estimated age at 50 years.

sity decreased in females and increased in males in most of age groups during study periods (data not shown). This seems to affect the trends of metabolic syndrome in our cohorts. The data of physical activity in the participants are unavailable.

There are several limitations in the present study. The BMI was used as an index of obesity instead of waist circumference. This substitution appears to affect the prevalence rate of metabolic syndrome, although it has been reported that BMI may be useful in making comparisons pertaining to metabolic syndrome in the Japanese as the index of visceral obesity, rather than waist circumference, and that the ATPIII-BMI25 definition is suitable for the determination of metabolic syndrome for the Japanese [25]. Some selection bias such as a healthy worker bias may exist in our study, since most of the subjects were healthy office workers. In addition, the subjects may have been aware of the impact of body weight, blood pressure, glucose and lipid levels on their health, since they had been receiving annual examinations at a health examination center.

### Acknowledgment

This work was supported by a Grant-in Aid for Comprehensive Research on Aging and Health from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

### References

- [1] Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415–28.
- [2] Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diab Care* 2005;28:2289–304.
- [3] Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:3120–7.
- [4] Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, et al. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070–7.

- [5] Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diab Care* 2001;24:683–9.
- [6] Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709–16.
- [7] Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066–76.
- [8] Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diab Care* 2005;28:1769–78.
- [9] Wang JJ, Hu G, Miettinen ME, Tuomilehto J. The metabolic syndrome and incident diabetes: assessment of four suggested definitions of the metabolic syndrome in a Chinese population with high post-prandial glucose. *Horm Metab Res* 2004;36:708–15.
- [10] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 1998;15:539–53.
- [11] Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diab Med* 1999;16:442–3.
- [12] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
- [13] International Diabetes Federation: the IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from [http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic\\_syndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf) (accessed September 2, 2005).
- [14] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–52.
- [15] Metabolic Syndrome Criteria Study Group. Definition and criteria for metabolic syndrome. *Jpn J Intern Med* 2005;4:188–203 [in Japanese].
- [16] Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356–9.
- [17] Gu D, Reynolds K, Wu X, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet* 2005;365:1398–405.
- [18] Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diab Res Clin Pract* 2003;61:29–37.
- [19] Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Changes in serum lipid levels during a 10-year period in a large Japanese population. A cross-sectional and longitudinal study. *Atherosclerosis* 2002;163:313–20.
- [20] Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Effect of aging on serum uric acid levels: longitudinal changes in a large Japanese population group. *J Gerontol A: Biol Sci Med Sci* 2002;57:M660–4.
- [21] Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H. Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: a cross-sectional and longitudinal analysis in a large Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2006;185:183–90.
- [22] World Health Organization Western Pacific Region, International Association for the Study of Obesity/International Obesity Task Force. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Melbourne, Australia: Health Communications.
- [23] Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diab Care* 2004;27:2444–9.
- [24] Lorenzo C, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Haffner SM. The prevalence of the metabolic syndrome did not increase in Mexico City between 1992 and 1999 despite more central obesity. *Diab Care* 2005;28:2480–5.
- [25] Enkhmaa B, Shiwaku K, Anuurad E, et al. Prevalence of the metabolic syndrome using the Third Report of the National Cholesterol Educational Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) and the modified ATP III definitions for Japanese and Mongolians. *Clin Chim Acta* 2005;352:105–13.

研究論文・28

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—

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—

下方 浩史<sup>1)</sup> 安藤富士子<sup>1)</sup> 北村伊都子<sup>1)</sup> 甲田 道子<sup>2)</sup>  
大藏 倫博<sup>3)</sup>

## 1. 背景および目的

日本肥満学会などでは日本独自のメタボリックシンドロームの基準値を定めたが<sup>1), 2)</sup>, 腹部CTでの内臓脂肪面積などをもとにした高齢者での基準値の妥当性の検討はほとんどなされていない。本研究では, ウエスト基準値の妥当性を年齢別・性別に検討するために, 無作為抽出された中高年地域住民を対象に, 肥満度(BMI)や腹部CTでの内臓脂肪量との関連を年齢別・性別に解析した。

## 2. 方法

### 1. 対象

対象は, 「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研究(NILS-LSA)」<sup>3), 4)</sup>第3次調査(2004~2006年)に参加した40~84歳の中高年地域住民2,378名(男性1,204名, 女性1,174名, 平均年齢 $\pm$ SD: 59.9 $\pm$ 11.8歳)である。調査参加者は, 愛知県大府市および知多郡東浦町の住民から年齢別・性別に層化無作為抽出されて選ばれている。

### 2. 測定項目

#### 1) 身体計測

身長および体重を計測し, 体重(kg)を身長(m)の2乗で割って求めたBMIを肥満度とした。空腹時の立位で計測した肋骨弓下縁と腸骨稜上縁の中間地点での胴周囲長

をウエスト周囲長とした。

#### 2) 血液生化学検査

12時間以上の絶食後の朝9時前後の静脈採血により, HDLコレステロール, トリグリセライドおよび血糖の測定を行った。絶食が確認されなかった対象は解析から除外した。

#### 3) 血圧測定

少なくとも15分の臥位安静後に, 自動血圧測定装置(Colin BP-203RV-II)により血圧の測定を行った。

#### 4) 内臓脂肪量の計測

腹部CT(Shimazu SCT-6800TX)により, 臥位での膈レベルでの断面を撮影し, FatScan N2 systemにより, 皮下脂肪領域面積および腹腔内脂肪面積(内臓脂肪面積)を計測した<sup>5)</sup>。

### 3. 解析方法

性別および10歳ごとの年齢群別に分け, 日本肥満学会などの基準値<sup>1)</sup>に基づいて, メタボリックシンドロームの有病率およびウエストが基準値以上の者の割合を求めた。これらの年齢によるトレンドの検定は, Cochran-Mantel-Haenszelの統計量を用いて行った。

一般線形モデル(GLM)にてウエストを目的変数とし, 内臓脂肪面積, 年齢および年齢と内臓脂肪面積の交互作用を説明変数とするモデルを作り, メタボリックシンドロームのカットオフポイント<sup>2)</sup>とされる内臓脂肪面積

1) 国立長寿医療センター研究所疫学研究部 2) 中京女子大学健康科学部栄養科学科 3) 筑波大学大学院人間総合科学研究科

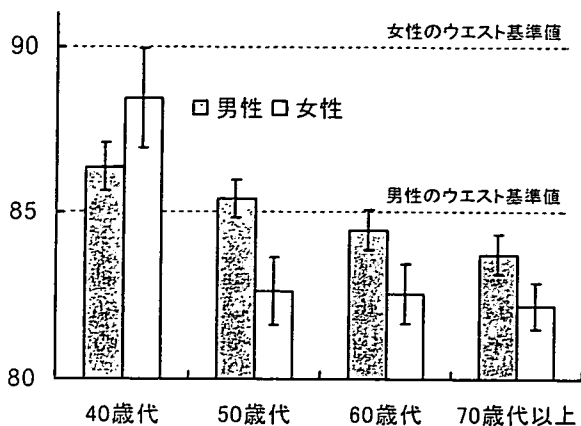


図1 性別・年齢別にみた腹部CTでの内臓脂肪面積正常上限100 cm<sup>2</sup>に相当するウエストの推定値と95%信頼区間  
点線は日本肥満学会などによるウエストの基準値を示す。

100 cm<sup>2</sup>に相当するウエストの大きさを性別・年齢群別に推定し、Tukey-Kramer法による多重比較を行うとともに、推定値の年齢によるトレンドの検定を行った。

同様にBMIを目的変数とし、ウエスト、年齢および年齢とウエストの相互作用を説明変数とするモデルを作り、メタボリックシンドロームのカットオフポイントである男女のウエスト値でのBMIの大きさを性別・年齢群別に推定し、推定値の年齢によるトレンドの検定を行った。解析にはSASリリース8.2を用いた<sup>6)</sup>。

### 3. 結果

メタボリックシンドロームは男性の14.4%、女性の2.6%にあり、男女とも年齢による有意なトレンドはなかった。

ウエストの大きさは男性の40.5%、女性の7.0%でメタボリックシンドロームの基準値を上回っていた。男性では60歳代で基準値を超える者の割合が高くなっていったが、年齢によるトレンドはなかった。女性では70歳以降でその割合が高くなっており、年齢による有意なトレンドが認められた(p=0.001)。

腹部CTでの内臓脂肪面積正常上限である100 cm<sup>2</sup>に相当するウエストの推定値は、50歳以降の女性では基準値を大きく下回っていた(図1)。40歳代と比較すると、50歳以降のすべての年代で有意に低値であった(p<0.0001)が、50歳以降の年代間には有意差はなかった。男性では、加齢とともにウエストの推定値は低下していた(p<0.0001)。

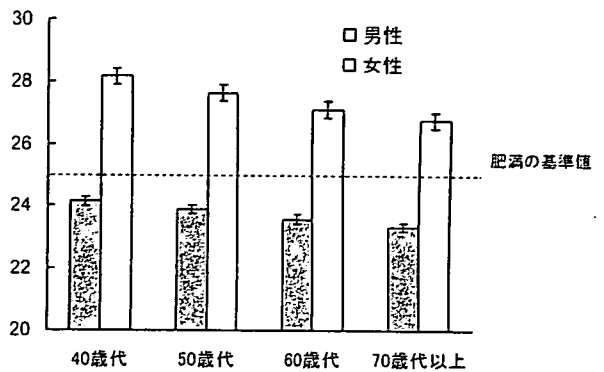


図2 性別・年齢別にみたウエストが基準値であるときのBMIの推定値と95%信頼区間  
点線は日本肥満学会による肥満の基準値を示す。

ウエストが基準値である場合の推定BMIは男性全体で23.7、女性全体で27.3であり、男性では肥満の基準値を下回っていた。また、図2に示すように、男女とも加齢によりBMIの推定値は有意に低下していた(p<0.0001)。

### 4. 考察

国際的に用いられているメタボリックシンドローム診断基準であるNCEP ATP-Ⅲでは、ウエストの基準値は男性では102 cm、女性では88 cmである<sup>7)</sup>。これに比べると、日本における基準値は男性に極めて厳しい値となっている。

日本における基準は、臍部における腹部CTでの内臓脂肪面積が100 cm<sup>2</sup>以上で冠動脈疾患の危険因子蓄積が増加することから、この値を基準として内臓脂肪面積が100 cm<sup>2</sup>に相当するウエストの大きさをメタボリックシンドロームの基準としたが<sup>2)</sup>、年齢を考慮した基準値ではない。

今回の結果では、内臓脂肪量からみると、特に50歳以降の女性ではウエストの基準値は高すぎると思われる。閉経による性ホルモンの急激な変化に伴う体脂肪分布の変化を考慮する必要があるだろう。

肥満度からみると、男性、特に高齢男性では、ウエストの基準値は低すぎると推測される。BMIが23程度の非肥満者でもウエストは基準値を超えてしまい、高齢者に不要な減量をさせてしまうことになりかねない危険がある。

死亡率や生活習慣病の罹患率が最も低くなる肥満度を理想的な肥満度といい、40歳代ではBMI 22くらいが、この理想的な肥満度であることが知られている<sup>8,9)</sup>。米国で

の420万人のデータからの解析では、死亡率の最も低い理想的な肥満度は加齢とともに大きくなる。理想的なBMIの値は男女で大きな差はなく、年齢とともにほぼ直線的に大きくなっていく<sup>10,11)</sup>。理想的な肥満度は70歳以降の高齢者では25を超えており、高齢者では肥満よりもむしろやせや低栄養が死亡のリスクとなる<sup>12)</sup>。

また、椎間の狭小化、椎骨の圧迫骨折による脊椎前彎の増強などにより、身長が年齢とともに低くなっていく。このため、高齢者のBMIは本来あるべき値よりも大きくなっていることにも注意しなければならない<sup>12)</sup>。

メタボリックシンドロームは生活習慣病の核をなす概念であり、その対応が急がれるが、一方で年齢を考慮しない一律の生活指導は、高齢者ではむしろ健康を害することになるかもしれないことに十分な注意を払うべきであろう。

## 5. 結語

メタボリックシンドローム診断基準におけるウエスト基準値の妥当性を検討するために、無作為抽出された中高年地域住民を対象に、BMIや腹部CTでの内臓脂肪量との関連を年齢別・性別に解析した。

内臓脂肪量を基準にした検討では、50歳以降の女性ではウエストの基準値は高すぎ、また肥満度からの検討では男性、特に高齢男性ではウエストの基準値は低すぎると推測された。

## 謝 辞

本研究の発表に際し、「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研究(NILS-LSA)」にご参加いただいている愛知県大府市ならびに東浦町の住民の皆様、および調査スタッフに感謝いたします。この研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金循環器等生活習慣病対策総合研究事業「内臓肥満の要因と動脈硬化促進に関する総合的研究」(H18-循環器等(生習)一般-045)により行われました。

## 文 献

- 1) Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan : Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ. J.* 66 : 987-992, 2002.
- 2) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 : メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌* 94 : 794-809, 2005.
- 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. *Geriatr. Med.* 36 : 21-26, 1998.
- 5) Yoshizumi, T., Nakamura, T., Yamane, M. et al. : Abdominal fat : standardized technique for measurement at CT. *Radiology* 211 : 283-286, 1999.
- 6) SAS Procedures Guide. Release 8.2 edition. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 2001.
- 7) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults : Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285 : 2486-2497, 2001.
- 8) 下方浩史 : 理想的肥満度と長寿. *治療* 80 : 1426-1430, 1983.
- 9) Matuszawa, Y., Tokunaga, K., Kotani, K. et al. : Simple estimation of ideal body weight from body mass index with the lowest morbidity. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 10 : s159-s164, 1990.
- 10) Andres, R. : Effect of obesity on total mortality. *Int. J. Obes.* 4 : 381-386, 1980.
- 11) Andres, R. : Mortality and obesity : the rationale for age-specific height-weight tables. *Principles of Geriatric Medicine* (Andres, R., Bierman, E. L. and Hazzard, W. R. eds.), pp. 311-318, McGraw-Hill, New York, 1985.
- 12) 下方浩史, 大藏倫博, 安藤富士子 : 長寿のための肥満とやせの研究. *肥満研究* 7 : 98-102, 2001.

研究論文・31

# 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

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

安藤富士子<sup>1)</sup> 北村伊都子<sup>1)</sup> 甲田 道子<sup>2)</sup> 大藏 倫博<sup>3)</sup>  
下方 浩史<sup>1)</sup>

## 1. 目的

肥満、特に腹部肥満はメタボリックシンドロームの源流にある病態として近年注目されている<sup>1,2)</sup>。メタボリックシンドロームに関連する病態(肥満、高脂血症、高血圧、耐糖能異常)はいずれも多因子疾患と考えられており、多くの遺伝子多型との関係が報告されている<sup>3,4)</sup>。従来このような高脂血症、高血圧、耐糖能異常との関連が報告されている遺伝子多型が、腹部肥満にも影響を及ぼしている可能性がある。

本研究では、腹部肥満指標(内臓脂肪面積およびウエスト周囲径)と126種の老化・老年病関連候補遺伝子多型との関係を網羅的に検討し、腹部肥満感受性遺伝子多型を抽出することを目的とした。

## 2. 対象および方法

対象は、「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研究(NILS-LSA: National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging)<sup>5)</sup>」の第一次調査(1997~2000年)、第二次調査(2000~2002年)にともに参加した地域在住中高年男女1,813人(第二次調査時42~82歳、平均年齢60.5±10.6歳、男性944人、女性869人)の中で、本研究に必要な調査項目を完遂した約1,750人である(遺伝子多型の判定が可能であった人数が遺伝子多型によって異なるため、解析人数は一定ではない)。

腹部肥満指標として臍位腹部CTスキャンにおける内臓脂肪面積(WCT)、および前日午後9時より欠食で午前中に測定したウエスト周囲径(WC)を用いた。腹部肥満の有無の判定には、わが国のメタボリックシンドローム診断基準(2005年)<sup>6)</sup>に基づき、内臓脂肪面積100 cm<sup>2</sup>(WCT-J)、ウエスト周囲径男性85 cm、女性90 cm(WC-J)をカットオフポイントとして用いた。

遺伝子多型は、NILS-LSAで2005年度までに測定された老化・老年病関連候補遺伝子多型145種の中で、解析に必要な多型の分布が得られた126種である(詳細割愛)。各遺伝子多型について頻度の高いalleleを野生型、頻度の低いalleleを変異型とし、ホモ野生型/ヘテロ・ホモ変異型間で腹部肥満指標を比較した。解析は性別、女性ではさらに閉経の有無別で行い、年齢で調整した一般線形モデルで内臓脂肪面積、ウエスト周囲径と遺伝子多型との関係を検討した後、関係が有意であった遺伝子多型について、腹部肥満の有無との関係を年齢を調整した多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。統計解析にはSAS 8.2を用い、 $p < 0.05$ を統計的有意とした。

## 3. 結果

126種の候補遺伝子多型中、24種の遺伝子多型で、多型により内臓脂肪面積(WCT)、ウエスト周囲径(WC)が有意に異なっていた(表1)。これらの遺伝子多型の中で8種の遺伝子多型では、年齢を調整した多重ロジスティック回帰分析で検討した結果、腹部肥満のリスクが遺伝子

1) 国立長寿医療センター研究所疫学研究部 2) 中京女子大学健康科学部栄養科学科 3) 筑波大学大学院人間総合科学研究科



表1 内臓肥満と遺伝子多型

略号	名称(多型部位) (rs No.)	性	閉経の有無	従属変数		遺伝子多型間の有意差 (p value)
				腹腔内脂肪面積(WCT)/ウエスト周囲径(WC)		
ADR	Androgen receptor (CAG repeat) (rs4045402)	女性	未閉経	WCT		0.022
CAL	Calcitonin receptor (C1377T) (rs1801197)	女性	未閉経	WCT		0.047
CP10	Calpain10 (G-43A) (rs3792267)	女性	閉経	WCT		0.021
CYP17	Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1 (T-34C) (rs743572)	女性	閉経	WC		0.029
DRD2	Dopamine receptor D <sub>2</sub> CG (Ser311Cys) (rs1801028)	女性	未閉経	WC		0.046
EDN1	Endothelin-1 (Lys198Asn)	女性	未閉経	WC		0.041
		女性	未閉経	WCT		0.048
GNB	Guanine nucleotide-binding protein $\beta$ 3 (C825T) (rs5443)	女性	閉経	WC		0.045
GP1BA	Glycoprotein 1 b $\alpha$ (C1018(Thr145Met)) (rs6065)	男性		WC		0.018
		男性		WCT		0.008
IRAK1	Interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (T587C(F196S)) (rs1059702)	女性		WCT		0.043
		女性	閉経	WC		0.031
		女性	閉経	WCT		0.029
KLOT	Klotho (G-395A) (rs1207568)	男性		WC		0.047
		男性		WCT		0.045
MMP12	Matrix metalloproteinase-12 (A-82G) (rs2276109)	男性		WC		0.019
		男性		WCT		0.010
MAOB	Monoamine oxidase B {GA(intron13/exon14)} (rs1799836)	女性	未閉経	WC		0.021
		女性	未閉経	WCT		0.027
Mt15497	MT15497 (G/A)	女性		WC		0.013
		女性		WCT		0.019
		女性	閉経	WC		0.009
		女性	閉経	WCT		0.016
Mt15524	MT15524 (A/G)	女性	閉経	WC		0.049
		女性	閉経	WCT		0.034
NOS1D	Nitric oxide synthase 3 (ID)	男性		WCT		0.010
PAI	Plasminogen activator inhibitor 1 (4G/5G) (rs1799889)	男性		WC		0.025
PRC	24 kDa protein of complex I (Ala29Val) (rs906807)	女性	閉経	WC		0.035
RAGE1	Receptor of advanced glycation end products (AGER) (1704G/T) (rs184003)	男性		WCT		0.029
RIL	Reversion-induced LIM (T-333C) (rs453602)	男性		WC		0.041
		男性		WCT		0.007
TNF	Tumor necrosis factor $\alpha$ (C-863A) (rs1800630)	男性		WCT		0.030
TOM40	TOM40 polymorphism SNP988 (T5328C) (rs157581)	女性		WC		0.009
		女性		WCT		0.020
		女性	閉経	WC		0.001
		女性	閉経	WCT		0.003
UCP1	Uncoupling protein 1 (A-3826G) (rs1800592)	男性		WC		0.013
VDR1	Vitamin D receptor (T2C)	女性	閉経	WC		0.049
VEGF4	Vascular endothelial growth factor (G-1154A) (rs1570360)	男性		WC		0.008
		男性		WCT		0.048

腹腔内脂肪面積(WCT)もしくはウエスト周囲径(WC)を従属変数、遺伝子多型を説明変数、年齢を調整変数とした、性別・閉経の有無別の一般線形モデルによる分析。

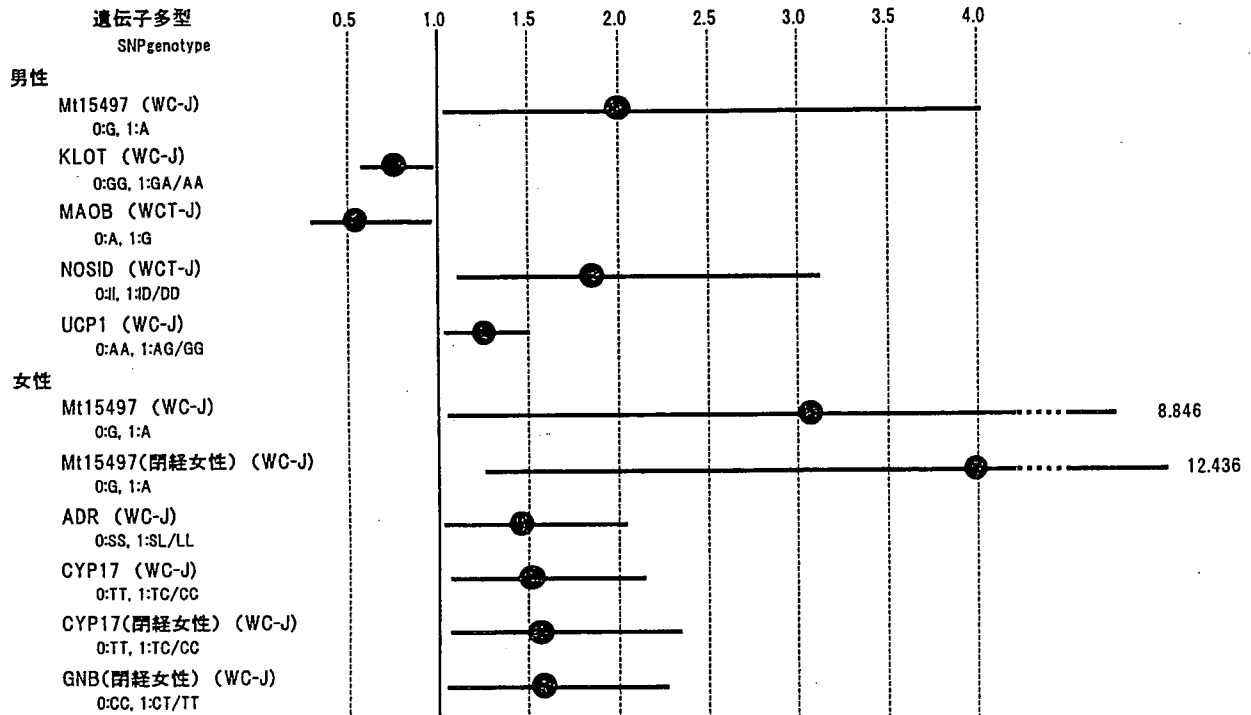


図1 ロジスティック解析(性別, 閉経の有無別, 年齢調整済み)  
結果変数: 腹部肥満(WC-JもしくはWCT-J) 無: 0, 有: 1。

多型によって有意に増大することが示された(図1)。

呼吸・代謝に関連するミトコンドリアの遺伝子多型の1つであるMt15497のG alleleを有する者では, A alleleを有する者より, ウエスト周囲径で判定される腹部肥満を示す危険性が男性では約2倍, 女性では約3倍, 特に閉経女性では約4倍高かった。

そのほかに男性ではKLOT, MAOB, NOSID, UCP1, 女性ではADR, CYP17, GNBの遺伝子多型で腹部肥満を示す危険性が異なる可能性が示された。

#### 4 考察, 結論

老化・老年病に関わる複数の遺伝子多型が中高年者の腹部肥満に関連していると考えられた。肥満のみならず, 腹部肥満も多因子疾患であり, 腹部肥満に影響を与える遺伝子多型は男女共通のものと, 男性, 女性にそれぞれ特異なものがあると考えられた。Mt15497と肥満との関係についてわれわれは既に一部報告しているが<sup>7)</sup>, 今回, わが国でのメタボリックシンドロームのカットオフポイントとの関連も明らかになった。しかし, 腹部CTあるいはウエスト周囲径と遺伝子多型との関係と, わが国のメ

タボリックシンドローム腹部肥満診断基準と遺伝子多型との関係は, 必ずしも一致していなかった。腹部肥満診断基準の妥当性については現在, 論議されているところであり, 個別の遺伝子多型が腹部肥満に与える影響のカットオフポイントがあるかどうかを検討すべきであろう。今後, これらの遺伝子多型の機能や腹部肥満への影響の性・年齢特異性, さらにはこれらの遺伝子多型の集簇により腹部肥満の危険性が増大するかどうかについて検討が必要である。

#### 謝 辞

本研究の発表に際し, 「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研究(NILS-LSA)」にご参加いただいている愛知県大府市ならびに東浦町の住民の皆様, および調査スタッフに感謝いたします。この研究の一部は, 厚生労働科学研究費補助金循環器等生活習慣病対策総合研究事業「内臓肥満の要因と動脈硬化促進に関する総合的研究」(H18-循環器等(生習)-一般-045)により行われました。

#### 文 献

- 1) Zimmet, P., Alberti, K. G. and Shaw, J.: Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 414:

- 
- 782-787, 2001.
- 2) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults : Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) . JAMA 285 : 2486-2497, 2001.
  - 3) Heo, M., Leibel, R. L., Boyer, B. et al. : Pooling analysis of genetic data : the association of leptin receptor (LEPR) polymorphisms with variables related to human adiposity. Genetics 159 : 1163-1178, 2001.
  - 4) 中村 正, 下村伊一郎 : メタボリックシンドロームの臨床・基礎オーバービュー. メタボリックシンドローム 病態の分子生物学(下村伊一郎, 松澤佑次編), pp. 3-12, 南山堂, 東京, 2005.
  - 5) 下方浩史, 安藤富士子 : 長期縦断研究からみた老年疾患の動向. 日老医誌 39 : 275-279, 2002.
  - 6) 中村 正 : メタボリックシンドロームの定義と診断基準. Adiposience 2 : 11-15, 2005.
  - 7) Okura, T., Koda, M., Ando, F. et al. : Association of the mitochondrial DNA 15497G/A polymorphism with obesity in a middle-aged and elderly Japanese population. Hum. Genet. 113 : 432-436, 2003.

研究論文・8

# 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

西田裕紀子 安藤富士子 下方 浩史

日本未病システム学会

# 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

西田裕紀子 安藤富士子 下方 浩史\*

## 1 背景と目的

加齢に伴って「もの忘れが多くなった」「ものが覚えられなくなった」と表現されることがよくある。しかし、記憶システムのすべてが一様に加齢による低下を示すわけではない。高齢になっても比較的維持される記憶と、加齢に影響を受けやすい記憶とがある。

記憶の特性にはいくつかの分類が提唱されており、その1つが意味記憶とエピソード記憶の二分法である<sup>1,2)</sup>。意味記憶は一般的な知識に関するもので、例えば、単語の意味や定義などに関する記憶であり、高齢になってもかなり維持される。一方、エピソード記憶は、特定の時に特定の場所で学習された情報に関連する記憶である。例えば、昨日の朝食や、20分前に聞かされた単語リストを想起する場合などで、一般に加齢の影響を受けて低下しやすいと指摘されている。さらに、このエピソード記憶の急激な低下は、アルツハイマー型認知症の初期の記憶障害にも顕著に現れることが明らかになってきており、MCI(mild cognitive impairment)のスクリーニングの手段としての有用性が注目されている<sup>2,3)</sup>。病院の「もの忘れ外来」などを受診して、記憶力低下の自覚について不安を訴える高齢者が増加している現状を考えると、どの程度のエピソード記憶の低下が、加齢に伴う通常の変化の範囲にあるのか、あるいは病的な過程の始まりなのかを検討することは急務であり、そのためには、まず、加齢とエピソード記憶との関連を明らかにしておく必要がある。しかしながら本邦では、エピソード記憶を測定す

る標準化された検査が少なく<sup>4)</sup>、十分な数の地域住民を対象とした基礎的資料はほとんど蓄積されていない。

本研究では、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な検討を行う。

## 2 方法

### 1. 対象

「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研究(National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging(NILS-LSA))」の第4次調査(2004~2006年)に参加した40~86歳の中高年者・高齢者2,345名(平均年齢 $60.1 \pm 12.5$ 歳:男性1,169名,女性1,176名)を対象とした。年代による内訳は、40~49歳572名,50~59歳567名,60~69歳561名,70~79歳533名,80~86歳112名である。平均教育年数は $12.3 \pm 2.8$ 年で、年代が高くなるほど低く( $p$  trend $<0.001$ )、男性よりも女性の方が低い( $p<0.001$ )。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<sup>5)</sup>。

### 2. エピソード記憶の測定

日本版ウエクスラー記憶検査(WMS-R)<sup>6)</sup>の13下位検査のうち、言語性のエピソード記憶を測定する「論理的記憶Ⅰ」「論理的記憶Ⅱ」を施行した。

1) 論理的記憶Ⅰ(直後再生):対象者は2つの短い物

\*国立長寿医療センター研究所疫学研究部

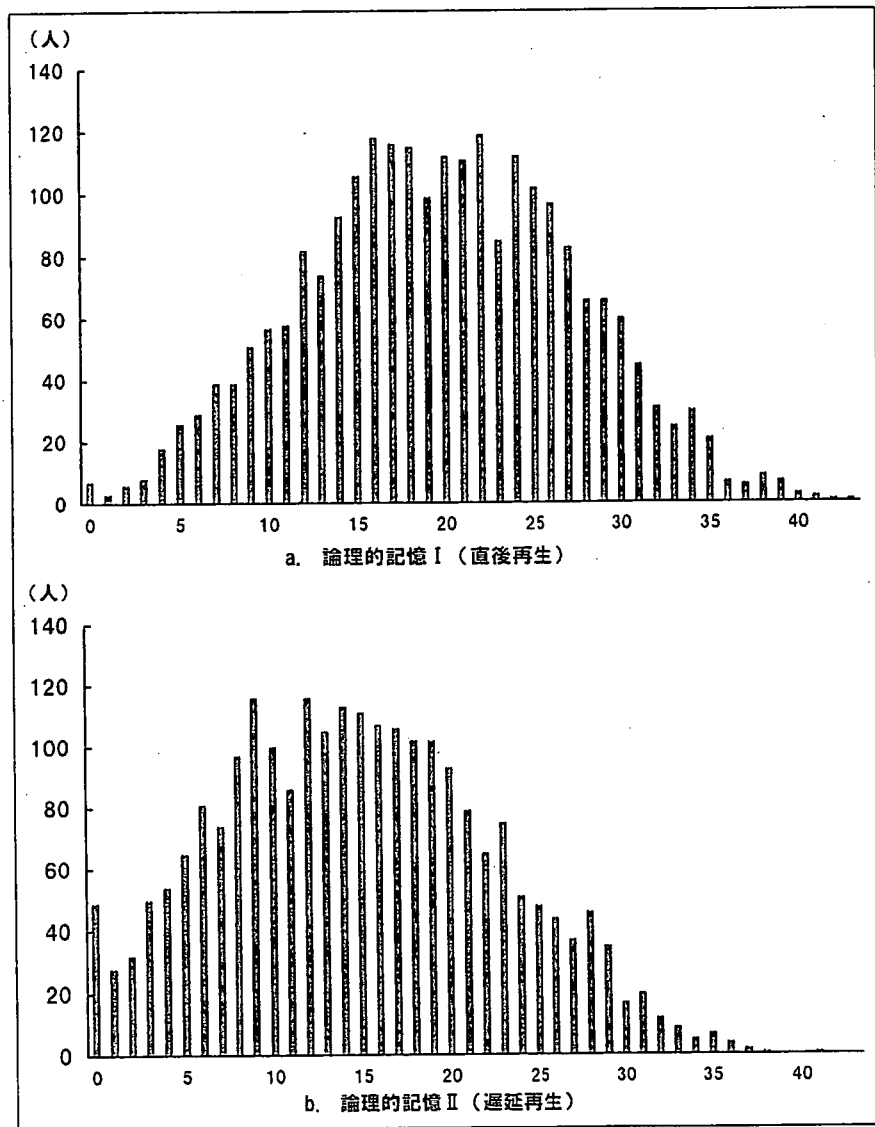


図1 得点分布  
注) 得点範囲は0~50である。

語を聞く。それぞれの物語を聞いた直後に、覚えていることを再生する。得点範囲は0~50点である。

2) 論理的記憶Ⅱ(遅延再生): 「論理的記憶Ⅰ」の終了後、約30分の間隔をあけて、覚えていることを再生する。得点範囲は0~50点である。

### 3. 統計解析

「論理的記憶Ⅰ」「論理的記憶Ⅱ」の各得点を従属変数、年代(40~49/50~59/60~69/70~79/80~)、性(男性/女性)、年代×性の交互作用項を独立変数、教育年数を調整変数とする共分散分析を行った。統計解析にはSAS release 8.2を用いた。

## 3. 結果

### 1. 得点の分布(図1)

対象者の「論理的記憶Ⅰ」「論理的記憶Ⅱ」の得点の分布を図1に示す。平均得点は、「論理的記憶Ⅰ」が $19.8 \pm 7.6$ 、「論理的記憶Ⅱ」が $14.9 \pm 7.8$ であり、分布の左右対称形からの偏りを示す歪度は、「論理的記憶Ⅰ」が0.02、「論理的記憶Ⅱ」は0.24であった。このことは、直後再生と比べて遅延再生では、平均得点が5点程度低下し、得点の分布は負の方向に動くことを示している。

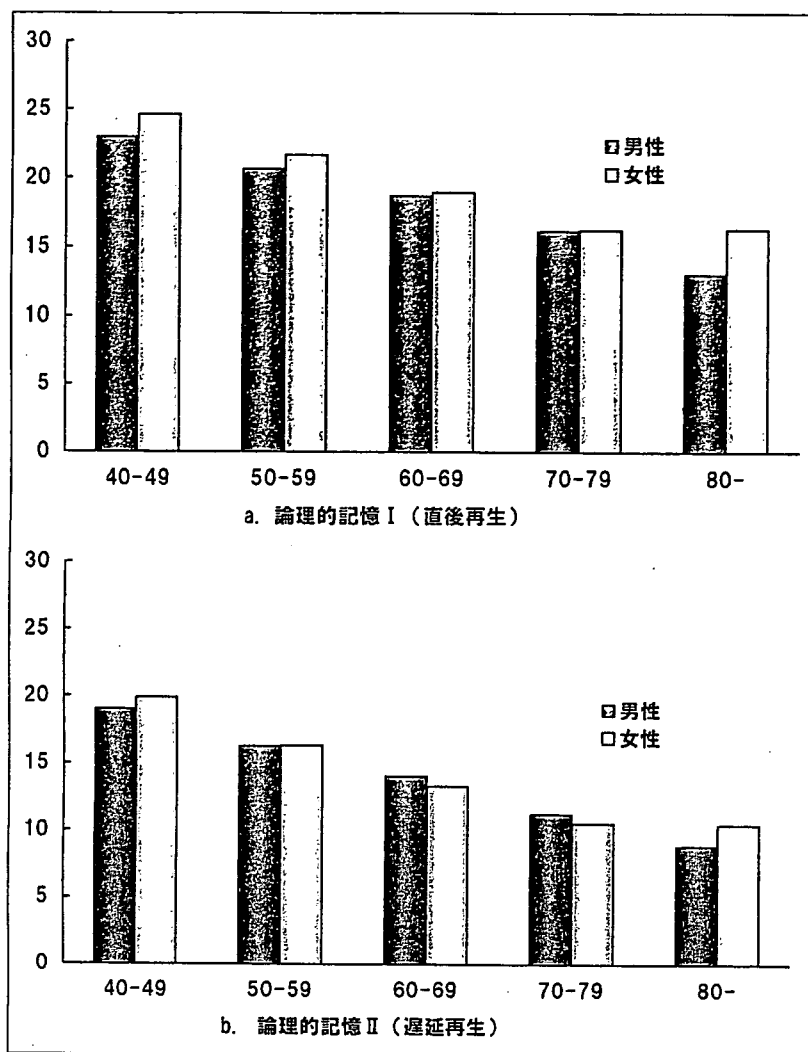


図2 得点分布  
注) 得点範囲は0~50, 教育年数で調整済みの値を示す。

## 2. 年代・性による横断的検討(図2)

共分散分析を行った結果、「論理的記憶Ⅰ」では、年代の主効果が有意であり( $F=94.9, p<0.001$ ), 年代が高くなるにつれて得点が低下した。性の主効果も有意で、男性より女性の得点が高かった( $F=10.5, p<0.01$ )。一方、「論理的記憶Ⅱ」では、年代の主効果が有意であり( $F=114.4, p<0.001$ ), やはり年代が高くなるにつれて得点が低下した。性の主効果は有意ではなかった。

## 4 考察

地域在住中高年者・高齢者のエピソード記憶は、直後再生、遅延再生ともに、年代が高くなるにつれて低下す

ること、直後再生では男性よりも女性の得点が高いことが示された。

記憶は、符号化→貯蔵→検索の3つの操作からなる過程である。高齢者の記憶過程では、外界の情報を整理して符号化できないために、貯蔵されたとしても、検索が困難になる場合が多いといわれている<sup>1)</sup>。特にエピソード記憶は、一度の個人的な経験に関する記憶であり、意味記憶のように繰り返し学習されるものではないことから、年代が高くなると、体系的、自発的な符号化が難しくなるのではないかと推測される。また、高齢者の記憶の測定には、材料として興味の湧かない情報が提示されたり、新奇の検査場面に緊張したりすることも影響す

る<sup>7)</sup>。今回得られた年代差や男女差には、これらが影響していることも考慮する必要がある。

最近では、学習・訓練によってエピソード記憶を維持・向上させることが、アルツハイマー型認知症の発現や進行を防ぐ可能性も指摘されている<sup>8)</sup>。今後、さらに経時的な検討を行い、エピソード記憶の個人内変化や、維持・向上に役立つ因子について明らかにする必要がある。

#### 文 献

- 1) 柴田 博, 芳賀 博, 長田久雄ほか編著: 老年学入門, pp. 121-130, 川島書店, 東京, 1993.
- 2) 杉下守弘: 痴呆におけるエピソード記憶. 老年精神医学雑誌 8(2): 149-152, 1997.
- 3) Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C. et al.: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch. Neurol. 56(3): 303-308, 1999.
- 4) 小森憲治郎, 田辺敬貴: 脳の老化と知的機能. 老年精神医学雑誌 14(8): 984-992, 2003.
- 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(1 Suppl): S1-S9, 2000.
- 6) 杉下守弘訳著: 日本版ウエクスラー記憶検査法(WMS-R), 日本文化科学社, 東京, 2001.
- 7) 稲谷ふみ枝: 高齢者理解の臨床心理学, pp. 24-31, ナカニシヤ出版, 京都, 2003.
- 8) 矢富直美: 認知症予防活動の効果評価と課題. 老年社会科学 27(1): 74-79, 2005.



第48回日本老年医学会学術集会記録  
〈市民公開シンポジウム：高齢者の健康と食〉

## 1. 食生活と長寿

下方 浩史

日本老年医学会雑誌 第44巻 第2号 別刷

## 1. 食生活と長寿

下方 浩史

**要約** 肥満はさまざまな生活習慣病の原因であり、最近ではメタボリックシンドロームとしてその病態が注目されている。健康長寿には健全な食生活によって肥満を防止することが重要である。しかしやせているほど健康というわけではなく、人間には理想的な肥満度がある。この理想的な肥満度は年齢によって異なり、高齢者では生命予後を考えて場合、肥満の予防よりもむしろやせの予防の方が重要である。栄養摂取の不足は高齢者では寿命を短くすることが多い。高齢者の栄養のかかえるさまざまな栄養問題、栄養評価に関する考え方を述べるとともに、健康な長寿を目指すための理想的な肥満度、内臓脂肪や体脂肪分布と健康、そして急激な体重変動が健康障害をもたらす等の知見を示し、長寿と食生活、栄養との関連について幅広く紹介する。

**Key words** : 長寿, 肥満, 食事, 老化, 栄養

(日老医誌 2007; 44: 209-211)

### はじめに

厚生労働省による平成16年度の簡易生命表では日本人の平均寿命は、女性が85.59歳、男性が78.64歳であった<sup>1)</sup>。男女とも5年連続で過去最高を更新したことになる。女性は20年連続の世界一であり、男性は前年の3位から香港を抜いて2位となり、世界最速のペースで長寿化が進んでいる。

日本人の長寿には食生活が重要な要因となっていると考えられる。日本には独特の食習慣がある。先進諸国中で脂肪摂取量が飛び抜けて少なく、米飯を中心として炭水化物の摂取が多い。また魚の摂取が多いことも特徴である。豆腐や納豆、味噌などの大豆製品の摂取が多く、これらは動脈硬化の進行を防ぐには理想に近い食習慣である。またカテキンやビタミンCなどの抗酸化物質が多く含まれる緑茶の摂取は、動脈硬化や癌を防いでいる可能性がある。ここでは長寿や高齢者の健康と栄養との関わりについて述べてみる。

### 理想的肥満度

自由無制限の食餌を与えたラットより食餌を制限したラットの方が長生きするという結果は基礎老化の研究者の間ではよく知られている<sup>2)</sup>。しかし他の動物において

も食餌制限が有効かどうかについては議論のあるところで、サルを使ったプロジェクトがアメリカ国立老化研究所で行われつつあるが、サルの寿命は長く最終的な結論がでるのはまだまだ先である<sup>3)</sup>。

人間ではやせていればいるほど健康にいいのか、もしそうでないなら、どの程度の体重であるのが医学的には理想なのか。Andresは米国の生命保険会社のデータから、体重(kg)を身長(m)の二乗で割って求めたBody Mass Index (BMI)を身長とは無関係の肥満の指標として用い、各年代で最も死亡率の低いBMIをもとめた<sup>4)</sup>。この結果死亡率を縦軸、BMIを横軸にとった時、きれいなU字を描くことに示した。BMIの小さいやせた人では、肺炎や結核などの感染症の発病率が高く、BMIの大きな太った人では糖尿病や心臓病などの発病率が高くなる。男女別に、年齢ごとにこのようなグラフを作成し、死亡率の最も低い肥満度を求めてみると、この理想的な肥満度の値は加齢とともに大きくなっている<sup>5)</sup>。男女で大きな差はなく年齢とともにほぼ直線的に理想的なBMIの値が大きくなっていく。例えば、身長170cmの45歳の男性で67kg位の体重であると死亡率、疾患の罹患率が最も低くなる。

日本での検討では、生活習慣病の発生率の最も少ないのは、BMIが22.2であることが示されており<sup>6)</sup>、この値は米国の40歳代における最も死亡率の低いBMIの値とほぼ同じ値である。日本人でも、理想的BMIは、米国

表1 年齢別にみたBMIによる痩せの基準値

年齢	BMI
20～29歳	18
30～39歳	19
40～49歳	20
50～59歳	21
60～69歳	22
70歳以上	23

での場合と同様に、加齢とともに高くなっていると思われるが、残念ながら日本ではこうした加齢による、理想的肥満度の変化についての十分な検討は行われていない。

### 高齢者の栄養問題

#### 1) 老化に伴う生理学的変化

消化吸収という生体機能は原始的機能であり、基本的には予備力が大きい。しかし加齢によって消化吸収に関連する機能は少しずつ低下し、いろいろな疾患や病態を引き起こす。老化により唾液分泌が低下することが多い。唾液が出にくくなれば食物の咀嚼も悪くなる。また食物を飲み込みにくくなり、嚥下障害となる。さらに口腔内の衛生状態も悪くなり、慢性の口内炎や慢性の舌炎、歯槽膿漏の原因となる。口内炎や歯肉炎は入れ歯があわない場合にも起きやすい。口腔内の炎症があれば、不快感や疼痛のため食事が十分とれなくなる。

胃の支持組織の緊張低下により胃液が食道に逆流し、食道にびらんや潰瘍を形成する逆流性食道炎は老人に多い。胃の粘膜が萎縮し胃酸の分泌が悪くなる。鉄やビタミンの吸収が低下し、また胃酸は細菌の増殖を抑える作用があるが、酸が低下すれば消化管への細菌感染の危険が増加する。

消化液の分泌能の低下はとくに油脂類の消化に負担を与える。また歯の脱落や咀嚼筋の筋力低下による咀嚼能の低下により、堅い食品を避け、柔らかいものを好むようになる。柔らかい食品には糖質を主体とするものが多く、たんぱく質やカルシウムなどが不足してしまう。消化管の筋組織の筋力低下や支持組織の緊張低下に起因する消化管運動機能の低下によって便秘となりやすい。さらに消化管の栄養素の吸収能、肝臓における処理能力の低下もみられる。このような老化による変化は個人により進行の程度に差はあるとはいえ避けがたいものである。

#### 2) 高齢者の食欲不振

高齢者では若年者に比べて食欲が低下することが多

い、これにはいくつかの要因がある。高齢者では心肺機能が低下し運動を十分にすることができなくなり、身体活動によるエネルギー消費が少なくなる。運動を行わないため骨格筋が萎縮し体脂肪が増加する。骨格筋は多くのエネルギーを消費するが脂肪組織ではエネルギーはほとんど消費されず、体脂肪率の上昇とともに全身の基礎代謝率は低下する。エネルギー要求量が低くなり、その結果、食欲が低下することが多い。感覚機能、特に食欲に密接に関わる味覚、臭覚、視覚などの機能の低下がいつそう食欲不振を増強させる。高齢者に多い心疾患に対して使われるジギタリス剤などには食欲を減退させる副作用が往々にしてみられる。また亜鉛欠乏は味覚障害を起し食欲低下の原因となる。

### 高齢者の栄養状態の評価

#### 1) 血液検査による評価

血清アルブミンは高齢者の栄養状態を示す指標として最も有用なものである。健康な高齢者では加齢に伴う血清アルブミンの低下はみられない。血清アルブミンは生命予後の有用な指標でもある<sup>7)</sup>。アルブミン値が3.5g/dl以下の状態では骨格筋の消耗が始まっている可能性が強い。高脂血症、特に高コレステロール血症は虚血性心疾患のリスクとなるが、血清コレステロール値が300mg/dlを越えるような場合は家族性の高脂血症であることがほとんどで、治療しない限り老年に達する前に心疾患などで死亡してしまうことが多い。しかし高齢者では低コレステロール血症がむしろ死亡や日常生活の活動能力が低下することにつながるということが知られている<sup>8)</sup>。

#### 2) 体格による評価

高齢者では生命予後を考えた場合、肥満よりもやせの方が重要である。肥満は糖尿病や高血圧の原因のひとつであり、肥満者では心臓病や脳卒中の発症率が高くなる。しかし肥満者の死亡が多いのは主に中年期である。高齢者では中年に比べて肥満は健康を害したりする危険や死亡に結びついたりすることが少ない。表1にBMIでの年齢別にみたやせの基準値を示した<sup>9)10)</sup>。年齢が高くなるにつれて基準となるBMIの値が高くなっている。高齢者では椎間の狭小化、椎骨の圧迫骨折による脊椎前弯の増強などにより、身長が年齢とともに低くなっていく。このためBMIは本来あるべき値よりも大きくなっていることにも注意しなければならない。高度の肥満に伴う高血圧症や糖尿病などがなければ高齢者に食事制限を勧めるべきではない。高齢者では肥満よりもやせの重要性を認識すべきである。

## おわりに

高齢者では一般成人と異なった視点からの栄養管理が必要である。加齢とともに肥満よりもやせのリスクが高くなる。やせた高齢者が寝たきりになると褥創ができやすく、また感染症も治りにくい。低栄養に十分に留意する必要がある。耐糖能は年齢とともに低下する。高齢者で食後血糖やHbA1cが高くなることは高頻度に見られる。40代、50代では糖尿病合併症の進行を抑えるためにも厳格な血糖のコントロールが必要だが、高齢者では過度な制限はむしろ栄養のバランスを崩し、低栄養をきたすこともある。高齢者では血圧も高くなることが多い。しかし食事療法で、無理な減塩を行えば食事が取れなくなってしまい、かえって健康を害することもある。高コレステロールは高齢者ではむしろ生命予後を良くしている。こうした高齢者の特性を考えて、栄養管理を行うことが重要であろう。

## 文 献

- 1) 厚生労働省統計協会：国民衛生の動向。厚生指標 2005; 52 (9): 64-74.
- 2) McCay CM, Crowell MF, Maynard LA: The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr* 1935; 10: 63-79.
- 3) Lane MA, Black A, Handy A, Tilmont EM, Ingram DK, Roth GS: Caloric restriction in primates. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 928: 287-295.
- 4) Andres R: Effect of obesity on total mortality. *Int J Obesity* 1980; 4: 381-386.
- 5) Andres R: Mortality and obesity: the rationale for age-specific height-weight tables. In: *Principales of Geriatric Medicine*. Andres R, Bierman EL, Hazzard WR (eds), McGraw-Hill, New York, 1985, p311-318.
- 6) Matsuzawa Y, Tokunaga K, Kotani K, Keno Y, Kobayashi T, Tarui S: Simple estimation of ideal body weight from body mass index with the lowest morbidity. *Diab Res Clin Pract* 1990; 10: s159-s164.
- 7) Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Sorkin JD: Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA* 1994; 272: 1036-1042.
- 8) Stemmermann GN, Chyou PH, Kagan A, Nomura AM, Yano K: Serum cholesterol and mortality among Japanese-American men. The Honolulu (Hawaii) Heart Program. *Arch Intern Med* 1991; 151: 969-972.
- 9) 葛谷文男, 下方浩史: 老年者の痩せの基準。老化と疾患 1995; 8: 1007-1012.
- 10) 下方浩史: 長寿のための老年者の痩せの基準。治療 1998; 80: 2247-2250.

## Dietary habit and longevity

Hiroshi Shimokata

## Abstract

Obesity is one of the most important causes of life-style related diseases, and recently its pathophysiology is emphasized as metabolic syndrome. Preventing obesity by good dietary habit is a key to achieve healthy longevity. However, a lean body is not always good for health. There is an ideal body size for each person. This ideal body size differs according to age. Especially in the elderly, to prevent weight loss is more important for maintaining health and longevity than to be obese. Malnutrition is a critical factor of diseases and death in the elderly. Problems in nutritional status, and dietary intake, and methods of nutritional assessment in the elderly are discussed. Ideal body size for health and longevity, the relationship of body fat distribution and intra-abdominal fat accumulation health, and the effects of rapid weight change are also discussed to clarify the association of dietary habit and nutrition with longevity.

**Key words:** Longevity, Obesity, Diet, Aging, Nutrition  
(*Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2007; 44: 209-211)

Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences