

Table 1. Sex-Specific Prevalence of Risk Characteristics at Baseline (1980) in a 12-Year Prospective Study of 1,844 Japanese Men and Women Aged 60 to 74

| Risk Characteristic | Alive without Impaired ADLs | Alive with Impaired ADLs | Dead | P-Value |
|--|-----------------------------|--------------------------|------------|---------|
| Men | n = 445 | n = 47 | n = 305 | |
| Age, mean ± SD | 64.9 ± 3.6 | 66.6 ± 4.0 | 67.7 ± 4.1 | <.001 |
| Albumin, g/L, mean ± SD | 42.7 ± 2.5 | 42.3 ± 2.4 | 41.8 ± 2.6 | <.001 |
| Total cholesterol, mg/dL, mean ± SD | 185 ± 32 | 184 ± 37 | 179 ± 30 | .03 |
| SBP, mmHg, mean ± SD | 147 ± 20 | 149 ± 22 | 154 ± 23 | <.001 |
| DBP, mmHg, mean ± SD | 85 ± 12 | 85 ± 12 | 87 ± 13 | .22 |
| Hypertension, %* | 67.2 | 68.1 | 76.1 | .03 |
| Diabetes mellitus, %† | 1.1 | 2.1 | 2.6 | .30 |
| Body mass index, kg/m ² , mean ± SD | 22.2 ± 2.9 | 22.1 ± 3.2 | 21.4 ± 3.0 | .004 |
| Smoking, % | | | | |
| Never smoker | 20.4 | 4.3 | 16.1 | .12 |
| Ex-smoker | 24.7 | 34.0 | 23.9 | |
| Current smoker, <1 pack/d | 43.4 | 46.8 | 46.6 | |
| Current smoker, ≥1 pack/d | 11.5 | 14.9 | 13.4 | |
| Drinking, % | | | | |
| Never drinker | 21.1 | 31.9 | 29.5 | .023 |
| Ex-drinkers | 7.6 | 10.6 | 10.5 | |
| Occasional drinker | 23.8 | 10.6 | 17.7 | |
| Daily drinker | 47.4 | 46.8 | 42.3 | |
| Women | n = 685 | n = 98 | n = 264 | |
| Age, mean ± SD | 64.9 ± 3.8 | 68.0 ± 4.1 | 67.9 ± 4.1 | <.001 |
| Albumin, g/L, mean ± SD | 43.2 ± 2.2 | 42.4 ± 2.4 | 42.4 ± 2.4 | <.001 |
| Total cholesterol, mg/dL, mean ± SD | 204 ± 34 | 201 ± 32 | 197 ± 37 | .03 |
| SBP, mmHg, mean ± SD | 144 ± 21 | 148 ± 21 | 150 ± 25 | .001 |
| DBP, mmHg, mean ± SD | 82 ± 12 | 83 ± 11 | 84 ± 13 | .11 |
| Hypertension, %* | 63.1 | 71.4 | 71.6 | .02 |
| Diabetes mellitus, %† | 1.8 | 2.0 | 3.8 | .17 |
| Body mass index, kg/m ² , mean ± SD | 23.0 ± 3.5 | 23.5 ± 3.5 | 22.5 ± 3.8 | .04 |
| Smoking, % | | | | |
| Never smoker | 87.4 | 89.8 | 85.8 | .048 |
| Ex-smoker | 3.1 | 1.0 | 3.5 | |
| Current smoker, <1 pack/d | 8.8 | 9.2 | 9.8 | |
| Current smoker, ≥1 pack/d | 0.7 | 0 | 0.9 | |
| Drinking, % | | | | |
| Never drinker | 81.8 | 88.8 | 80.7 | .048 |
| Ex-drinker | 1.8 | 1.0 | 3.0 | |
| Occasional drinker | 13.1 | 8.2 | 9.5 | |
| Daily drinker | 3.4 | 2.0 | 6.8 | |

* Systolic blood pressure (SBP) ≥140 mmHg, diastolic blood pressure (DBP) ≥90 mmHg, use of antihypertensive agents, or some combination of these.

† Nonfasting serum glucose level ≥200 mg/dL.

ADLs = activities of daily living; SD = standard deviation.

sexes, mean age was lowest in participants who were alive without impaired ADLs. In contrast, serum albumin and TC were highest in participants who were alive without impaired ADLs. In both sexes, the highest SBP, DBP, and serum glucose levels were found in those who had died. Smoking or alcohol consumption differed significantly between the three groups. The highest prevalence of those who had never smoked or consumed alcohol was found in those who were alive without impaired ADLs in men.

Table 2 shows sex-specific adjusted HRs of all-cause mortality and ORs of having impaired ADLs according to

quartiles of serum albumin. The multivariable HR of all-cause mortality for the lowest albumin quartile compared with the highest was 1.48 (95% CI = 1.01–2.17) for men and 1.70 (95% CI = 1.16–2.51) for women. As a continuous variable, serum albumin was significantly and inversely associated with all-cause mortality (HR = 0.93, 95% CI = 0.88–0.97 for men, HR = 0.92, 95% CI = 0.87–0.97 for women, for 1-g/L increase in serum albumin). This relationship remained significant after excluding deaths within 5 years of follow-up (data not shown). In women, the multivariable OR of survivors having impaired ADLs at

Table 2. Likelihood of All-Cause Mortality and of Having Impaired Activities of Daily Living (ADLs) According to Quartile of Serum Albumin in a 12-Year Prospective Study of 1,844 Japanese Men and Women Aged 60 to 74

| Serum Albumin | Stratum Mean (g/L) | Participants at Baseline Survey (n) | Person-Years | Deaths (n) | Dead, Multivariable Hazard Ratio (95% CI)* | Cases Alive at End of Follow-Up (n) | Cases Alive with Low ADL at End of Follow-Up (n) | Impaired ADLs, Multivariable Odds Ratio (95% CI)* |
|--|--------------------|-------------------------------------|--------------|------------|--|-------------------------------------|--|---|
| Men (n = 797) | | | | | | | | |
| Serum albumin level | | | | | | | | |
| ≤40 | 38.8 | 174 | 1,938 | 87 | 1.48 (1.01–2.17) | 87 | 8 | 1.10 (0.36–3.36) |
| 41–42 | 41.5 | 246 | 2,867 | 103 | 1.36 (0.95–1.95) | 143 | 15 | 1.56 (0.61–4.01) |
| 43–44 | 43.5 | 212 | 2,603 | 69 | 1.06 (0.73–1.55) | 143 | 15 | 1.62 (0.64–4.07) |
| ≥45 | 45.9 | 165 | 2,080 | 46 | 1.00 | 119 | 9 | |
| 1-g/L increase in serum albumin | | | | | | | | |
| Analysis for all participants | | | | | 0.93 (0.88–0.97) | | | 0.93 (0.81–1.06) |
| P for interaction with serum total cholesterol | | | | | .60 | | | 0.11 |
| Total cholesterol | | | | | | | | |
| < Median (n = 393) [†] | | | | | 0.91 (0.85–0.98) | | | 0.92 (0.76–1.12) |
| ≥ Median (n = 404) [†] | | | | | 0.94 (0.88–1.01) | | | 0.97 (0.79–1.19) |
| Women (n = 1,047) | | | | | | | | |
| Serum albumin level | | | | | | | | |
| ≤40 | 39.2 | 143 | 1,700 | 58 | 1.70 (1.16–2.51) | 85 | 22 | 4.12 (1.82–9.36) |
| 41–42 | 41.5 | 289 | 3,592 | 78 | 1.18 (0.82–1.68) | 211 | 31 | 1.84 (0.91–3.72) |
| 43–44 | 43.4 | 358 | 4,698 | 72 | 0.91 (0.64–1.29) | 286 | 29 | 1.36 (0.69–2.70) |
| ≥45 | 45.9 | 257 | 3,308 | 56 | 1.00 | 201 | 16 | |
| 1-g/L increase in serum albumin | | | | | | | | |
| Whole population | | | | | 0.92 (0.87–0.97) | | | 0.86 (0.77–0.96) |
| P for interaction with serum total cholesterol | | | | | .006 | | | .12 |
| Total cholesterol | | | | | | | | |
| < Median (n = 537) [†] | | | | | 0.87 (0.81–0.94) | | | 0.77 (0.65–0.91) |
| ≥ Median (n = 510) [†] | | | | | 0.98 (0.90–1.07) | | | 0.95 (0.81–1.11) |

* Adjusted for age, total cholesterol, diabetes mellitus, hypertension, body mass index, cigarette smoking, and alcohol drinking.

[†] Median of total cholesterol was 180 mg/dL for men and 200 mg/dL for women.

CI = confidence interval.

the end of follow-up was significantly higher in the lowest albumin quartile than in the highest quartile. A significant interaction between serum albumin and cholesterol for all-cause mortality was observed in women. After stratification at the median of serum cholesterol, the HR associated with a 1-g/L increase in serum albumin for women was 0.87 (95% CI = 0.81–0.94) in the group below the median of TC and 0.98 (95% CI = 0.90–1.07) in the group with TC at or above the median.

Table 3 shows multivariable ORs of having a composite outcome of impaired ADLs or death according to quartiles of serum albumin. The multivariable OR for the lowest albumin quartile compared with the highest was 1.56 (95% CI = 0.94–2.57) for men and 3.06 (95% CI = 1.89–4.95) for women. This relationship was more evident in the group below the median of TC (multivariable OR for the lowest albumin quartile = 1.91 for men, 95% CI = 0.88–4.15, and 4.50 for women, 95% CI = 2.25–9.02). As a continuous variable, serum albumin was significantly and inversely associated with a composite outcome of death or impaired ADLs in the group below the median of TC and not in the group with TC at or above the median in men and women.

When compared with women with serum albumin levels above the 25th percentile (40 g/L) and TC levels at or

above the median (200 mg/dL), women who had serum albumin and TC concentrations that were simultaneously lower had the highest multivariable adjusted OR of having a composite outcome of impaired ADLs or death (3.76, 95% CI = 2.31–6.12). The corresponding OR became 1.35 (95% CI = 0.67–2.71) in the group with low albumin (≤25th percentile) and high TC (≥median). Using the same cutpoints (>40 g/L for serum albumin and ≥median for TC) as a reference for men, the multivariable OR was also highest for men whose albumin and TC levels were simultaneously lower (1.34, 95% CI = 0.74–2.43). The corresponding OR was similar for those with low albumin and high TC concentrations (1.34, 95% CI = 0.83–2.16).

These results were not substantially affected when participants with clinically abnormal serum albumin levels (≤35 g/L or ≤38 g/L) were excluded from the analysis.

DISCUSSION

To the authors' knowledge, this is the first prospective study of the relationship between serum albumin and all-cause mortality and impaired ADLs in a non-Western population. The unique finding of the present prospective study is that the relationship between low albumin, even when within

Table 3. Likelihood of Having a Composite Outcome of Impaired Activities of Daily Living (ADLs) or Death According to Quartile of Serum Albumin in a 12-Year Prospective Study of 1,844 Japanese Men and Women Aged 60 to 74

| Serum Albumin | Stratum Mean (g/L) | Participants at Baseline Survey, n | Deaths or Cases Alive with Impaired ADLs at the End of Follow-Up | Deceased or Impaired ADLs, Multivariable Odds Ratio* (95% Confidence Interval) |
|---|--------------------|------------------------------------|--|--|
| Men (n = 797) | | | | |
| Serum albumin level | | | | |
| ≤40 | 38.8 | 174 | 95 | 1.56 (0.94–2.57) |
| 41–42 | 41.5 | 246 | 118 | 1.45 (0.92–2.29) |
| 43–44 | 43.5 | 212 | 84 | 1.13 (0.72–1.80) |
| ≥45 | 45.9 | 165 | 55 | 1.00 |
| 1-g/L increase in serum albumin | | | | 0.92 (0.86–0.98) |
| P for interaction with serum total cholesterol | | | | .19 |
| < Median total cholesterol (n = 393) [†] | | | | |
| ≤40 | 38.7 | 113 | 62 | 1.91 (0.88–4.15) |
| 41–42 | 41.4 | 137 | 67 | 1.96 (0.94–4.09) |
| 43–44 | 43.4 | 90 | 36 | 1.46 (0.67–3.21) |
| ≥45 | 45.6 | 53 | 17 | 1.00 |
| 1-g/L increase in serum albumin | | | | 0.88 (0.79–0.97) |
| ≥ Median total cholesterol (n = 404) [†] | | | | |
| ≤40 | 38.9 | 61 | 33 | 1.40 (0.68–2.92) |
| 41–42 | 41.6 | 109 | 51 | 1.27 (0.69–2.33) |
| 43–44 | 43.5 | 122 | 48 | 1.08 (0.60–1.97) |
| ≥45 | 45.9 | 112 | 38 | 1.00 |
| 1-g/L increase in serum albumin | | | | 0.95 (0.87–1.04) |
| Women (n = 1,047) | | | | |
| ≤40 | 39.2 | 143 | 80 | 3.06 (1.89–4.95) |
| 41–42 | 41.5 | 289 | 109 | 1.39 (0.93–2.07) |
| 43–44 | 43.4 | 358 | 101 | 1.07 (0.73–1.57) |
| ≥45 | 45.9 | 257 | 72 | 1.00 |
| 1-g/L increase in serum albumin | | | | 0.87 (0.82–0.93) |
| P for interaction with serum total cholesterol | | | | .001 |
| < Median total cholesterol (n = 537) [†] | | | | |
| ≤40 | 39.1 | 100 | 61 | 4.50 (2.25–9.02) |
| 41–42 | 41.5 | 179 | 74 | 1.72 (0.92–3.20) |
| 43–44 | 43.4 | 171 | 43 | 1.02 (0.54–1.94) |
| ≥45 | 45.8 | 87 | 21 | 1.00 |
| 1-g/L increase in serum albumin | | | | 0.79 (0.72–0.87) |
| ≥ Median total cholesterol (n = 510) [†] | | | | |
| ≤40 | 39.5 | 43 | 19 | 1.57 (0.73–3.41) |
| 41–42 | 41.6 | 110 | 35 | 1.10 (0.62–1.94) |
| 43–44 | 43.4 | 187 | 58 | 1.22 (0.74–2.01) |
| ≥45 | 45.9 | 170 | 51 | 1.00 |
| 1-g/L increase in serum albumin | | | | 0.98 (0.89–1.08) |

* Adjusted for age, total cholesterol, diabetes mellitus, hypertension, body mass index, cigarette smoking, and alcohol drinking.

[†] Median of total cholesterol was 180 mg/dL for men and 200 mg/dL for women.

CI = confidence interval.

the clinically normal range, and total mortality and impaired ADLs was more evident in elderly Japanese with cholesterol levels below the median.

Few studies have examined the effect of low serum albumin on mortality or ADLs stratified according to serum cholesterol level.^{8,15–17} A follow-up study of 937 U.S. men and women aged 70 to 79 found that those with low albumin (≤38 g/L) and low cholesterol (≤167 mg/dL) had

the highest relative risks for 3- and 5-year mortality and a composite outcome of death and decline in functional status after 3 years.⁸ Another study reported that functional performance was three times as likely to decline in Dutch men aged 55 to 85 years with lower serum albumin (≤43 g/L) and lower serum total cholesterol (≤200 mg/dL) as in those with higher levels after 3 years of follow-up.¹⁶ Similar results were observed in the present study.

In contrast, a 5-year follow-up study of 820 Dutch males aged 64 to 84 found an inverse relationship between serum albumin and the incidence of coronary heart disease in individuals with serum cholesterol levels of 250 mg/dL or higher.¹⁵ Furthermore, it was previously reported that a combination of low albumin (≤ 43 g/L) and above-average cholesterol levels (≥ 185 mg/dL) is associated with excess cardiovascular mortality in Japanese men and women aged 30 to 59.¹⁷ The combination of low serum albumin and high serum cholesterol may be associated with excess risk of cardiovascular disease when mean serum cholesterol is high or when the study cohort is young, which might be due to the antioxidative effect of serum albumin on serum low-density lipoprotein cholesterol.²⁴ To the contrary, in older populations with low serum cholesterol, the combination of low serum albumin and low serum cholesterol might be associated with excess risk of all-cause mortality and impaired ADLs.

The exclusion of participants with clinically low levels of serum albumin (≤ 35 g/L or ≤ 38 g/L) did not affect the study results. Accordingly, it is likely that an outlier phenomenon did not cause the relationship between low albumin and a composite outcome of death or impaired ADLs. To the contrary, these results, especially for women, suggest that there exists a threshold at which the risk of the above-mentioned composite outcome is greater when serum albumin levels fall below a range from 38 to 40 g/L. However, some previous studies describe a linear association between serum albumin and mortality within a normal range of serum albumin.^{1,3} The results of the current study suggest the need for more research to determine at what albumin level risk for death or impaired ADLs begins to rise for elderly people.

For the risk of low ADLs, different results were observed for men and women. In men, the OR of having impaired ADLs in survivors failed to reach a maximum in the lowest albumin quartile. Consequently, for men, the OR of a composite outcome of impaired ADLs or death in the lowest albumin quartile was diminished, although it remained highest in the lowest quartile. One reason may be the difference in life expectancy for elderly men and women. Crude mortality in men (32/1,000 person-years) was much higher than in women (20/1,000 person-years). Accordingly, for men, impaired ADLs constituted a smaller fraction of the composite outcome of death or impaired ADLs. The long period of time between the baseline examination and the follow-up survey for ADL might also have masked the relationship between serum albumin and impaired ADLs, especially for men, because most elderly participants died before ADL assessment. However, a 3-year follow-up study showed that a combination of low albumin and low cholesterol levels predicted functional decline, especially for men.¹⁶ Further studies are warranted to determine whether the sex difference observed in the current report is real.

Although the causal mechanism remains unclear, serum albumin is a biological indicator of poor nutrition, muscle loss,¹⁰ subclinical disease with inflammation, and vascular injury or neoplasm,²⁵ especially in elderly people. Serum albumin is also a negative marker of the acute-phase inflammatory response.²⁶ Cytokines such as serum interleukin-6, which are high in acute or chronic inflammatory status, decrease serum albumin levels.²⁷

The present findings are based on a long-term follow-up study of community dwelling participants in the Japanese general population. Low-normal serum albumin levels, especially when coexisting with low serum TC, predicted all-cause mortality during 12 years of follow-up. Furthermore, low-normal serum albumin levels combined with low serum TC, even when both were within clinically normal ranges, were associated with impaired ADLs for women more than 10 years later, which might reflect mild nutritional deficiency or chronic inflammatory process. Accordingly, adequate nutrition counseling or screening for subclinical chronic inflammation should be considered for those whose serum albumin and TC concentrations are simultaneously low. Such interventions may be especially important for women as a means of preserving ADLs.

A limitation of the present study is that information about ADL was available only at a single time point at the end of follow-up. Another limitation is the lack of information on nutritional change or recent weight loss at the baseline survey. However, individuals whose baseline data revealed stroke, which is the largest cause of impaired ADL status in Japan, were excluded.²⁸ Furthermore, the present follow-up period (14 years) was so long that it would have been difficult for individuals with impaired ADLs at baseline to survive to the end of follow-up. It is also unlikely that individuals with impaired ADLs or severe subclinical disease with weight loss such as cancer were members of the study cohort, because each participant was community dwelling and attended local public health centers without assistance. Thus, it is likely that few individuals with impaired baseline ADLs or severe subclinical disease were included in the present analysis.

In conclusion, low-normal serum albumin levels with low serum TC, even when within the clinical normal range, was associated with loss of ability to perform physical activities in elderly Japanese, especially women. Because albumin and TC are inexpensive and easy to monitor serum biochemistry parameters, they might represent a useful predictor for identifying individuals at high risk for ADL decline and death in the early stages of old age.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all public health centers that cooperated with our study.

Conflict of Interest: This study was supported by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health and Welfare under the auspices of the Japanese Association for Cerebro-cardiovascular Disease Control; a Research Grant for Cardiovascular Diseases (7A-2) from the Ministry of Health, Labor and Welfare; and a Health and Labor Sciences Research Grant, Japan (Comprehensive Research on Aging and Health: H11-chouju-046, H14-chouju-003, H17-chouju-012, and H19-chouju-014), and Dr. Robert D. Abbott was supported by Japan Society for the Promotion of Science invitation fellowship programs for research in Japan.

Author Contributions: All authors contributed to the concept, design, analysis, interpretation of data, and preparation of the manuscript.

Sponsor's Role: The sponsors did not participate in the design or conduct of the study; the collection; management,

analysis, or interpretation of the study; or preparation, review, or approval of the manuscript.

REFERENCES

- Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer and other causes. *Lancet* 1989;2:1434-1436.
- Gillum RF, Makuc DM. Serum albumin, coronary heart disease, and death. *Am Heart J* 1992;123:507-513.
- Corti MC, Guralnik JM, Salive ME et al. Serum albumin level and physical disability as predictors of mortality in older persons. *JAMA* 1994;272:1036-1042.
- Fried LP, Kronmal RA, Newman AB et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults. The cardiovascular health study. *JAMA* 1998;279:585-592.
- Schalk BW, Visser M, Bremmer MA et al. Change of serum albumin and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Longitudinal aging study Amsterdam. *Am J Epidemiol* 2006;164:969-977.
- Jensen GL, Kita K, Fish J et al. Nutrition risk screening characteristics of rural older persons: Relation to functional limitations and health care charges. *Am J Clin Nutr* 1997;66:819-828.
- Hubert HB, Bloch DA, Fries JF. Risk factors for physical disability in an aging cohort: The NHANES I epidemiologic follow up study. *J Rheumatol* 1994; 20:480-488.
- Reuben DB, Ix JH, Greendale GA et al. The predictive value of combined hypoalbuminemia and hypocholesterolemia in high functioning community-dwelling older persons: MacArthur studies of successful aging. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:402-406.
- Ferucci L, Penninx BW, Leveille SG et al. Characteristics of nondisabled older persons who perform poorly in objective tests of lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1102-1110.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Romero L et al. Serum albumin is associated with skeletal muscle in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1996;64: 552-558.
- Jacobs D, Blackburn H, Higgins M et al. Report of the conference on low blood cholesterol: Mortality associations. *Circulation* 1992;86:1046-1060.
- Schuit AJ, Van Dijk CE, Dekker JM et al. Inverse association between serum total cholesterol and cancer mortality in Dutch civil servants. *Am J Epidemiol* 1993;137:966-976.
- Schatz IJ, Masaki K, Yano K et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu heart program. *Lancet* 2001;358:351-355.
- Ranieri P, Rozzini R, Franzoni S et al. Serum cholesterol levels as a measure of frailty in elderly patients. *Exp Aging Res* 1998;24:169-179.
- Weijenberg MP, Feskens EJM, Souverein JHM et al. Serum albumin, coronary heart disease risk, and mortality in an elderly cohort. *Epidemiology* 1997; 8:87-92.
- Schalk BW, Visser M, Deeg DJ et al. Lower levels of serum albumin and total cholesterol and future decline in functional performance in older persons: The longitudinal aging study Amsterdam. *Age Ageing* 2004;33:266-272.
- Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T et al. A combination of serum low albumin and above-average cholesterol level was associated with excess mortality. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1188-1195.
- Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T et al. Data80 research group. What cause of mortality can we predict by cholesterol screening in the Japanese general population? *J Intern Med* 2003;253:169-180.
- Ueshima H, Choudhury SR, Okayama A et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80. *Stroke* 2004;35: 1836-1841.
- Okamura T, Tanaka H, Miyamoto N et al. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007;190:216-223.
- Katz S, Downs TD, Cash HR et al. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970;10:20-30.
- Nakamura M, Sato S, Shimamoto T. Current status of CDC lipid standardization and international needs for standardization in epidemiological studies and clinical trials in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:35-37.
- Bittner D, McCleary M. The cupric-phenanthroline chelate in the determination of monosaccharides in whole blood. *Am J Clin Pathol* 1963;40: 423-424.
- Krijgsman B, Papadakis JA, Ganotakis ES et al. The effect of peripheral vascular disease on the serum levels of natural anti-oxidants: Bilirubin and albumin. *Int Angiol* 2002;21:44-52.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ et al. Serum albumin and mortality in the BUPA study. *Int J Epidemiol* 1994;23:38-41.
- Danesh J, Collins R, Appleby P et al. Association of C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1477-1482.
- Bauer J, Herrmann F. Interleukin-6 in clinical medicine. *Ann Hematol* 1991; 62:203-210.
- Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H et al. Prevalence of impaired activities of daily living and impact of stroke and lower limb fracture on it in Japanese elderly people. *CVD Prev* 2000;3:187-194.

5年間の手段的 ADL の推移と循環器疾患危険因子のリスク集積との関連 —NIPPON DATA90

分担研究者 早川 岳人 福島県立医科大学衛生学・予防医学講座 講師

分担研究者 岡村 智教 国立循環器病センター予防検診部 部長

分担研究者 角野 文彦 滋賀県東近江保健所 所長

【目的】

日本において65歳以上の高齢者が増加するに従って、高齢者ができるだけ長く元気に活動できるようにすることが重要である。地域社会において高齢者の日常生活動作(ADL)を良好に保つためには、集団におけるADLの自然史を明らかにすることが重要である。地域高齢者のADLの状況についての検討は横断研究によるものが大部分を占めており、縦断的に明らかにした研究は少ない。

先行研究において、基本的日常生活動作の低下に及ぼす疾患として、男性は脳卒中既往が半分を占め、女性では下肢骨折の既往が3割を占めていた。また、基本的日常生活動作の5年間の推移をみた研究では、生活動作が低下していると、自立群と比較してその後の死亡率が高くなることが明らかになった。これらのことより、脳卒中や下肢骨折の予防は、単に日常生活動作低下の予防だけでなくその後の死亡に対する予防にもつながることが示唆されている。

近年、複数の循環器疾患危険因子を持つことが脳卒中や心筋梗塞の発症と関連することが指摘されており、メタボリックシンドロームと呼ばれている。これは、高血圧や脂質代謝異常、糖尿病の原因としての内臓脂肪の蓄積に着目することによる診断である。保有している危険因子の数が多くなるほど循環器疾患の発症や死亡リスクが高くなることが示されている。

同様に、循環器疾患の危険因子の集積と手段的日常生活動作の低下との関連を明らかにすることが重要である。しかし、これまで、手段的日常生活動作の推移を縦断的に明らかにした研究はない。そこで、自立から日本人の代表集団において、高齢者の5年間の手段的日常生活動作(IADL)の推移を明らかにすることと、IADLの推移と循環器疾患の危険因子の数との関連をみた。

本研究は、日本全国から無作為に抽出された大規模コホート研究 NIPPON DATA90 において、高齢者の循環器疾患危険因子の集積と5年間の手段的日常生活動作(IADL)の推移を明らかにすることを目的とした。

【方法】

厚生省は1990年に、無作為抽出した全国300地区において、30歳以上の全住民を対象として循環器疾患基礎調査を実施した。当時、調査は各地区を管轄する保健所に

よって実施され、統一された精度管理基準で調査が行われた。この調査の受診者を対象として、NIPPON DATA (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and its Trends in the Aged) という名称のコホート研究が設定され、今まで各種検査所見と生命予後との関連が検討されてきた。

NIPPON DATA90 では、1995 年と 2000 年にそれぞれ生死の状況について追跡を行った。加えて、その時点で生存が確認できた 65 歳以上の生存者で同意が得られた者を対象として、東京都老人総合研究所（都老研）式の調査票を用いた IADL の調査を、該当地区の保健所の協力を得て実施した。調査協力が得られたのは 300 地区中、257 地区であった。調査は訪問面接調査を基本とし、面接調査ができなかった時は電話または郵送で実施した。

都老研の IADL は、信頼性 (reliability) と妥当性 (validity) が証明されたスケールであり、設問 1 から 5 は手段的自立、設問 6 から 9 は知的能動性、設問 10 から 13 は社会的役割をたずねており、13 の調査項すべて「はい」、「いいえ」の二者択一で回答し、「はい」が 1 点、「いいえ」が 0 点であり、合計 13 点満点である。このスケールは多くの研究で使用されている。

1990 年に 60 歳以上だった 2831 人が 1995 年の IADL 調査の対象となった。そのうち 286 人は 1995 年以前に死亡し、404 人は保健所の協力が得られず調査不能であった。結局、1995 年に調査対象となったのは 2141 名であり、そのうち、32 名が拒否し 40 名が対象者に接触することができなかつたため 2069 名の調査が実施できた。この対象者は 2000 年まで追跡され、1995 年時と同一の住所で生存していたのは 1644 名、5 年間の間に転出した 120 名、死亡したのは 301 名、追跡不明は 4 名であった。1995 年に IADL 調査を受診した者は 2141 名であった。そのうち、32 名が拒否し 40 名が対象者に接触することができず調査はできなかつた。調査が出来た 2069 名のうち、2000 年時に生死の追跡を実施し、1995 年時と同一の住所で生存していたのは 1644 名、5 年間の間に転出した 120 名、死亡したのは 301 名、追跡不明は 4 名であった。同一の住所に居住していた 1644 名のうち、2000 年の調査で、36 名が拒否し、89 名が対象者に接触できず調査ができなかつた。従って、本研究の解析対象者は 1995 年と 2000 年の両年に調査ができ、欠損のある 297 名を除いた、調査項目を全て回答した男性 492 名、女性 730 名、計 1222 名である。

そして個人の IADL の 5 年間の推移を、1995 年の得点から 2000 年の得点を減じた変化量で求めた。

循環器疾患の危険因子は 1990 年のベースライン時の高血圧 (SBP>140mmHg and/or DBP>90mmHg)、糖尿病 (グルコース \geq 200mg/dl and/or HbA1c \geq 6.0)、高コレステロール血症 (TCH \geq 240mg/dl)、低 HDL 血症 (HDL<40mg/dl)、高トリグリセライド血症 (TG>150mg/dl)、肥満 (BMI>25kg/m²)、喫煙の 7 項目とした。

各危険因子の有無により IADL 得点の変化量が異なるかどうかを比較した。連続変

数は t 検定または一元配置分散分析、割合はカイ二乗検定を行った。次にこれら 7 項目の危険因子の個数と 5 年間の都老研得点の変化量との関連を、性別、年齢、飲酒を調整して重回帰分析で検討した。有意水準は 5 %とした。

【結果】

解析対象者の 1995 年時の平均年齢は、男性 71.9 (± 5.0) 歳、女性 72.8 (± 5.7) 歳であった。表 1 は、性年齢階級別に都老研式 IADL 得点の変化量を示した。それぞれの時点で男女とも年齢が高いほど IADL 得点の平均値は有意に低下していた。また、IADL の変化量は、男女とも高年齢群になるに従って大きくなり、男性の 65~69 歳の -0.412 に対して、85 歳以上群では -3.167 であった。女性では、65~69 歳の -0.476 に対して、85 歳以上群では -3.143 であった。

表 2 は、性別、危険因子の個数 (risk status category) 毎にみたベースライン時の年齢、肥満度、喫煙習慣、飲酒習慣、高血圧者、高コレステロール血症、低 HDL 血症、高 TG 血症、糖尿病の割合を示した。男女ともカテゴリーごとにみた平均年齢には差がみられなかった。One risk factor の中で最も頻度が高かったのは男女とも高血圧者であった。Two risk factors で最も高かったのも高血圧の割合であり、次に高かったのは男性では low HDL コレステロールであり、女性では high TG であった。Three risk factors は男女とも高血圧であり、次いで男性では High TG、低 HDL であった。女性では High TG が 2 番目であり、3 番目は糖尿病であった。Four more risk factor では、three risk factors の状況に加えて、肥満者の割合が男性で 63.4%、女性で 80% であった。糖尿病の割合も男性で 66%、女性で 80% であった。

表 3 は、1995 年から 2000 年のそれぞれの IADL 得点の変化量を危険因子の有無別に示している。男女とも年齢が上昇するに従って有意に変化量が大きくなっていった。男性では血清総コレステロールと TG 値以外は、いずれかの危険因子があるほうが IADL 減少の絶対値が高かった。女性ではすべての危険因子でリスクがある方が IADL 減少の絶対値が大きかった。しかし女性の HDL を除くといずれ有意差は認めなかった。

表 4 は、5 年間における都老研手段的 IADL 得点の変化量とベースライン時の危険因子の関連を示す。循環器疾患の危険因子数が増加するほど IADL 得点が有意に低下していた ($p=0.029$)。1995 年時に基本的 ADL が自立していた者に限定して同様の解析を実施したが、循環器疾患の危険因子が IADL は有意に低くなっていた ($p=0.034$)。

【考察】

本研究では、国民の代表集団を用いて、循環器疾患の危険因子の推移と東京都老人総合研究所式 IADL の推移との関連を明らかにした。個々の危険因子では女性の低 HDL コレステロール血症以外に IADL の低下と有意な関連を示したものはなかったが、

循環器疾患の危険因子数と IADL 得点は有意な負の関連を示し、個々の関連は弱くてもリスクが集積することによって IADL の低下につながることを示された。これは循環器疾患の危険因子の管理により IADL 低下を予防できる可能性を示唆している。循環器疾患危険因子と ADL、IADL の関連についてはいくつかの先行報告がある。例えば高血圧と身体機能の低下、IADL 低下が指摘されている。Pinsky らは、Framingham Study データを用いて、女性において高血圧、肥満、糖尿病であることが、男性では高血圧であることが IADL 低下に関連していたという報告をしている。また、岡村らの秋田県と高知県の住民を対象にした研究では、最大血圧値が 139mmHg 以下の正常血圧群に対して高血圧群では 3.66 倍の活動能力低下がみられた。また肥満はやせすぎと太りすぎで相対危険度が高くなるという U shape を示した。死亡または活動能力低下に関連する要因を検討した結果、高血圧、低コレステロール、喫煙、やせと肥満が危険因子として関連があった。また Pinsky らの報告で、女性において糖尿病現病歴が有意に活動能力を低下させていることから、合併症等によって著しく高齢者の活動能力を阻害していることが示唆された。

また、岡村らは、NIPPON DATA のデータを用いて、HDL と基本的日常生活動作、総死亡の関連について分析を行った結果、HDL が低いほど ADL 低下が高くなる傾向を示した。このことから、運動量の増加、内臓脂肪の減少など HDL を増加させるような生活習慣が重要であることが示唆された。

Ohmori らの retrospective observation 研究によると、6 ヶ月以上の長期介護に至る要因として、肥満、脳卒中死亡、短い歩行時間をあげている。このことから循環器疾患の危険因子の予防の重要性が示唆され、予防施策として散歩等の運動を取り入れ生活習慣を改善することが必要と思われる。

また、安村らの研究では、機能訓練が必要と判断された高齢者を対象に、機能訓練事業担当者による機能訓練を実施した者は、しなかった者と比較して1年後の自立度の悪化を予防したという報告がある。

しかしながら、危険因子の集積と ADL や IADL との関連をみた研究はほとんどない。本研究により、個々の危険因子数の関与が大きくなって、危険因子数の増加は IADL の低下要因と考えられた。この IADL の低下には幾つかの機序が考えられる。まず危険因子の集積は循環器疾患の発症率を高めるため、観察期間中に発症した脳卒中などの循環器疾患が ADL 低下を介して IADL の低下に繋がっている可能性がある。また症状を伴わなくても高齢者の認知機能は無症候性の脳血管病変などによって低下することが指摘されており、無症候性の脳血管病変の原因としても循環器疾患危険因子の集積が考えられている。またリスク集積をもたらす肥満やインスリン抵抗性などの基礎要因は、関節疾患や悪性新生物などの疾患と関連することも考えられる。いずれにせよ危険因子集積状態は、将来の IADL 低下の原因であり、介護等を通じて社会的負担を増加させる。循環器疾患の危険因子集積は医療費も増大させることが知られており、

介護も含めた社会的コストの主要な増加要因と考えられた。

本研究には幾つかの限界がある。まず本研究の危険因子は、初回の IADL 調査時ではなくその 5 年前に測定されたものであり、その間の検査値の推移等が考慮されていない。しかしながら、危険因子の計測は実測値に基づいており、本人の記憶や思い出に依存していないため正確である。またベースライン調査時に潜在的な重症疾病を有していた対象者は、初回 IADL 調査までに死亡したり受診不能となったりするため、疾病の存在により危険因子の値が変動するという「因果の逆転」をむしろ避けることができていると考えることも可能である。次に、現在喫煙は危険因子の数に含まれているが、過去喫煙を調整要因とした結果、むしろ禁煙群で IADL が有意に低下していた。喫煙は様々な健康障害の要因であるが、禁煙してから健康へのリスクが低下するまでにかかなりの時間がかかることが指摘されている。また過去の日本においては男性の喫煙率が極めて高かったため、何らかの病気をした、または高齢等の理由でやむを得ず禁煙せざるを得ない状況になっていると考えられ、禁煙しても日常生活活動の低下を予防するまでには至らなかったと考えられる。最後に IADL 調査は 5 年ごとに実施しているため、5 年間にいていつどのような原因で IADL が低下したのか不明なため、更なる研究が必要である。

結論として、日本人の代表集団 NIPPON DATA905 年間の追跡により、循環器疾患の個数と IADL の低下度とは有意な関連を示した。循環器疾患危険因子への予防介入を行うことは循環器疾患死亡や発症を予防するだけでなく、元気な高齢者を増やすことに繋がることが示唆された。

Table 1 Mean of Instrumental activities of daily living (IADL) at 1995 and 2000, and mean of the difference between IADL at 1995 and IADL at 2000

| | 1995 | | | 2000 | | | mean Δ IADL | P value |
|-------|------|------|-----|------|------|-----|--------------------|---------|
| | N | mean | SD | N | mean | SD | | |
| Men | | | | | | | | |
| 65-69 | 308 | 11.7 | 2.5 | 204 | 11.4 | 2.9 | -0.412 | |
| 70-74 | 251 | 11.7 | 2.2 | 164 | 10.7 | 3.3 | -1.134 | |
| 75-79 | 158 | 11.2 | 2.8 | 81 | 9.4 | 3.9 | -2.222 | <0.001 |
| 80-84 | 87 | 9.2 | 4.0 | 37 | 7.9 | 3.8 | -2.568 | |
| 85 | 35 | 7.5 | 4.0 | 6 | 3.2 | 1.9 | -3.167 | |
| Women | | | | | | | | |
| 65-69 | 405 | 12.1 | 1.9 | 290 | 11.6 | 2.2 | -0.476 | |
| 70-74 | 312 | 11.8 | 2.1 | 208 | 10.8 | 3.1 | -1.154 | |
| 75-79 | 228 | 10.6 | 3.2 | 142 | 9.4 | 3.6 | -1.634 | <0.001 |
| 80-84 | 132 | 8.9 | 3.8 | 69 | 6.8 | 3.8 | -2.855 | |
| 85 | 91 | 6.0 | 4.1 | 21 | 4.4 | 3.6 | -3.143 | |

Table 2 Mean (\pm S.D.) and prevalences of baseline characteristics stratified by CVD risk status categories at baseline survey in 1990, NIPPON DATA90

| | Risk status category | | | | | P value |
|----------------------------|----------------------|-----------------|------------------|--------------------|------------------------|---------|
| | None | One risk factor | Two risk factors | Three risk factors | Four more risk factors | |
| Men | | | | | | |
| Number of participants (%) | 48 (10.1) | 134 (28.1) | 144 (30.2) | 86 (18.0) | 65 (13.6) | |
| Age (yr) | 72.6 \pm 6.0 | 72.9 \pm 5.4 | 71.5 \pm 4.7 | 71.5 \pm 4.4 | 71.3 \pm 4.7 | 0.093 |
| Body mass index (%) | 0.0 | 4.2 | 12.8 | 27.5 | 63.4 | <0.001 |
| Smoking habit | | | | | | |
| Ex-smoker (%) | 60.4 | 53.7 | 20.8 | 25.6 | 26.2 | |
| Current smoker (%) | 0.0 | 23.1 | 66.0 | 58.1 | 64.6 | <0.001 |
| Drinking habit | | | | | | |
| Ex-drinker (%) | 10.4 | 7.5 | 8.3 | 10.5 | 16.9 | |
| Daily drinker (%) | 45.8 | 56.7 | 56.9 | 44.2 | 46.2 | 0.285 |
| Hypertension (%) | 0.0 | 56.0 | 75.7 | 72.1 | 89.2 | <0.001 |
| Hypercholesterolemia (%) | 0.0 | 2.2 | 6.3 | 17.4 | 43.1 | <0.001 |
| Low HDL (%) | 0.0 | 6.0 | 18.1 | 47.7 | 75.4 | <0.001 |
| High TG (%) | 0.0 | 7.5 | 16.0 | 69.8 | 83.1 | <0.001 |
| Diabetes (%) | 0.0 | 4.5 | 13.2 | 27.9 | 66.2 | <0.001 |
| Women | | | | | | |
| Number of participants (%) | 80 (11.9) | 207 (30.7) | 193 (28.6) | 121 (18.0) | 73 (10.8) | |
| Age (yr) | 72.0 \pm 5.7 | 72.3 \pm 5.6 | 72.7 \pm 5.6 | 73.2 \pm 5.8 | 73.2 \pm 5.1 | 0.465 |
| Body mass index (%) | 0.0 | 10.7 | 31.1 | 49.2 | 80.0 | <0.001 |
| Smoking habit | | | | | | |
| Ex-smoker (%) | 2.5 | 1.4 | 1.6 | 4.1 | 2.7 | |
| Current smoker (%) | 0.0 | 3.4 | 4.7 | 8.3 | 21.9 | <0.001 |
| Drinking habit | | | | | | |
| Ex-drinker (%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.8 | 4.1 | |
| Daily drinker (%) | 5.0 | 1.9 | 4.1 | 3.3 | 4.1 | 0.008 |
| Hypertension (%) | 0.0 | 59.9 | 76.7 | 83.5 | 91.8 | <0.001 |
| Hypercholesterolemia (%) | 0.0 | 10.6 | 32.1 | 44.6 | 49.3 | <0.001 |
| Low HDL (%) | 0.0 | 5.8 | 12.4 | 38.0 | 60.3 | <0.001 |
| High TG (%) | 0.0 | 8.2 | 38.3 | 66.9 | 94.5 | <0.001 |
| Diabetes (%) | 0.0 | 11.1 | 31.6 | 47.9 | 79.5 | <0.001 |

Table 3 Mean of the difference between IADL at 1995 and IADL at 2000 by the baseline survey in 1990, NIPPON DATA90

| Age | Men | | | Women | | |
|--------------------------------------|------------------|--------------------|---------|------------------|--------------------|---------|
| | 71.9(\pm 5.0) | | | 72.8(\pm 5.7) | | |
| | N | mean Δ IADL | P value | N | mean Δ IADL | P value |
| BMI | | | | | | |
| BMI<25 | 400 | -1.11 | | 513 | -1.11 | |
| BMI \geq 25 | 92 | -1.32 | 0.545 | 217 | -1.40 | 0.211 |
| Smoking habit | | | | | | |
| Non-smoker | 92 | -0.87 | | 664 | -1.16 | |
| Ex-smoker | 173 | -1.43 | | 19 | -2.47 | |
| Current smoker | 227 | -1.04 | 0.268 | 47 | -1.26 | 0.142 |
| Hypertension | | | | | | |
| SBP<140 and DBP<90 | 180 | -1.09 | | 258 | -1.11 | |
| SBP \geq 140 or DBP \geq 90 | 312 | -1.18 | 0.768 | 472 | -1.24 | 0.544 |
| Hypercholesterolemia | | | | | | |
| TCH<240 | 422 | -1.17 | | 500 | -1.14 | |
| TCH \geq 240 | 55 | -1.11 | 0.890 | 174 | -1.21 | 0.804 |
| HDL | | | | | | |
| HDL \geq 40 | 353 | -1.10 | | 548 | -1.03 | |
| HDL<40 | 124 | -1.32 | 0.483 | 126 | -1.71 | 0.016 |
| TG | | | | | | |
| TG<150 | 330 | -1.24 | | 433 | -1.09 | |
| TG \geq 150 | 147 | -0.99 | 0.410 | 241 | -1.29 | 0.396 |
| Diabetes | | | | | | |
| Glucose<200 and HbA1c<6 | 443 | -1.11 | | 633 | -1.12 | |
| Glucose \geq 200 or HbA1c \geq 6 | 34 | -1.82 | 0.178 | 41 | -1.71 | 0.209 |

1995年から2000年までの5年間における都老研手段的日常生活動作の推移に対するベースラインの要因

| | 都老研手段的日常生活動作の5年間の推移 | | |
|----------------------------|---------------------|------------------|--------|
| | 標準化回帰係数(β) | 95%CI | P |
| Age | | | |
| 70-74 | -0.107 | (-1.066, -0.284) | 0.001 |
| 75-79 | -0.185 | (-1.859, -0.935) | <0.001 |
| 80- | -0.239 | (-2.813, -1.686) | <0.001 |
| Sex | -0.004 | (-0.434, 0.481) | 0.920 |
| Daily drinking | 0.044 | (-0.187, 0.794) | 0.225 |
| Ex-drinking | 0.007 | (-0.753, 0.958) | 0.814 |
| Ex-smoking | -0.069 | (-1.050, -0.043) | 0.033 |
| Number of CVD Risk Factors | -0.063 | (-0.274, -0.015) | 0.029 |

1995年基本的日常生活動作の自立者に限った場合

| | | | |
|----------------------------|--------|------------------|--------|
| Age | | | |
| 70-74 | -0.099 | (-1.004, -0.218) | 0.002 |
| 75-79 | -0.174 | (-1.786, -0.840) | <0.001 |
| 80- | -0.225 | (-2.788, -1.594) | <0.001 |
| Sex | -0.001 | (-0.468, 0.458) | 0.984 |
| Daily drinking | 0.050 | (-0.194, 0.799) | 0.232 |
| Ex-drinking | 0.014 | (-0.698, 1.059) | 0.687 |
| Ex-smoking | -0.101 | (-1.133, -0.118) | 0.016 |
| Number of CVD risk factors | -0.056 | (-0.274, -0.011) | 0.034 |

性別:男性:0, 女性:1、飲酒習慣:飲酒習慣有1,禁酒:禁酒者1、
 Number of CVD Risk factors: 高血圧(SBP>140mmHg and/or DBP>90mmHg)、
 糖尿病歴(グルコース>=200mg/dl or HbA1c>=6.0%)、
 高コレステロール(TCH>=240mg/dl)、低HDL(HDL<40mg/dl)、高トリグリセライド(TG>150mg/dl)、
 肥満度(BMI>25kg/m²)、喫煙習慣(喫煙習慣あり)
 禁煙:禁煙者1

1995年から2000年までの5年間の手段的日常生活動作13項目の変化を従属変数とする。

NIPPON DATA90 からみた高齢者糖尿病の生命予後と機能予後

分担研究者 斎藤 重幸 札幌医科大学医学部第二内科 講師

A. 研究目的

加齢とともに耐糖能は低下し糖尿病の頻度は増加する。古い成績ではあるが平成 4 年の葛谷らの日本人を対象とした疫学調査では 75g ブドウ糖負荷試験を用いた検討で、高齢者糖尿病の頻度を 60 歳代性で 11.5~14.3%、女性で 9.2~14.4%、70 歳以上男性で 8.9~16.4%、女性で 8.3~21.5%と報告している。最近の糖尿病実態調査（平成 14 年）では、60~69 歳の「糖尿病強く疑われる人」は男性 17.9%、女性 11.9%、「糖尿病の可能性を否定出来ない人」は男性 13.4%、女性 16.0%、70 歳以上の「糖尿病強く疑われる人」は男性 21.1%、女性 11.6%、「糖尿病の可能性を否定出来ない人」は男性 16.1%、女性 16.7%、と 10 年間で高齢者糖尿病の頻度は 2 倍の増加を見ている。

一般に糖尿病患者の生命予後は非糖尿病患者に比して約 10 歳短いとされる。また糖尿病が慢性血管合併症の発症、進展に関与し、糖尿病患者での網膜症、神経症、腎症などの特有の細小血管障害や大血管障害の進展は極端に個人の生活の質（QOL）、と日常活動度（ADL）を低下させる。65 歳以上の高齢者人口が 20%に達する高齢社会のわが国において高齢者糖尿病患者の生命予後、機能予後を知り、ADL、QOL や生命予後低下の予防をはかることは極めて重要である。

NIPPON DATA は循環器疾患基礎調査の調査客体の追跡研究であり、全国から無作為抽出された 300 ヶ所の住民を対象とし日本人の代表集団の検討でること、また地域保健師による統一された質問票による調査であり、検体は同一施設で測定されるなどサーベイのクオリティーが高いこと、死亡診断書をベースにした予後追跡を行い高い追跡率を得ているなどの特徴を有する。従って、全国の住民から無作為抽出された国民の代表的サンプルを対象として生命予後を追跡した疫学調査であり、現在の日本人の循環器疾患危険因子の動向を知る上で意義がある調査と考えられる。

本年度は 1990 年度循環器疾患基礎調査追跡研究(NIPPON DATA 90 から高齢者糖尿病の生命予後と生命予後を検討した。

B. 研究方法

まず、NIPPON DATA 90 データセットから 60 歳以上の高齢者糖尿病の 5 年の生命予後を検討した。解析では 1990 年循環器疾患基礎調査成績から随時血糖値、糖尿病病歴に加えて HbA1c 値を加味して糖尿病を判定した。すなわち解析対象は、①1990 年に 60 歳以上、②糖尿病(糖尿病にて治療中、あるいは随時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、あるいは HbA1c $\geq 5.9\%$)の有無が判定され、③1995 年までの 5 年間における生死の判定と 5 年後の ADL の評価がされた。以上の条件の全てを満たす者である。HbA1c 基

準値は正常対象者の平均値+2x標準偏差値より求めた。生死の判定は死亡診断書により確定した。対象は2,204人(女性1,226人:1990年での平均年齢69歳、男性978人:69歳)である。また対象を高血圧(収縮期血圧140mmHg以上かつ/または拡張期血圧90mmHg以上、あるいは降圧薬服用者)、高脂血症(総コレステロール値220mg/d/以上または高脂血症で治療中)、肥満(BMI25以上)、喫煙(現在喫煙中)の有無により分類し、共変量として用いた。以上より糖尿病の有無での総死亡をendpointにした解析を行った。

次にNIPPON DATA 90より糖尿病と機能予後の関連を検討した。機能予後は調査5年後のアンケート調査により基本的ADL(表1、項目1~6)と社会的ADL(老研式:表2、項目7~19)を評価し、それぞれ1項目でも低下したものをADL低下とした。これにより対象のADLの低下を評価して、糖尿病の有無のとの関連を検討した。

C. 研究結果

今回の定義による非糖尿病は1,911人(69±7歳)、糖尿病は293人(平均年齢69±6歳)で年齢には差がなかったが、男女比は糖尿病群で高率であった(表2)。5年間での生命予後の追跡率は95.1%、死亡診断書に基づく死亡者の総計は256人であった。糖尿病患者の死亡率は5年間で23.8%、非糖尿病で11.9%と糖尿病で有意に高率であった(χ^2 test : $p<0.001$)。また5年間の累積生存率は糖尿病群で有意(log rank test: $p<0.001$)に低率であり(図1)、Cox比例ハザードモデルによる分析で60歳以上高齢者の生命予後規定因子として高年齢、男性であることに加えて糖尿病の存在が有意な規定因子の一つとなった(表3)。

糖尿病患者での基本的ADL低下者は25.3%、社会的ADL低下者は37.2%と非糖尿病に比べて有意(ともに χ^2 test : $p<0.001$)に高率であった(図2)。また、多重ロジスティック回帰分析では年齢、性、血圧、肥満度、喫煙習慣などを考慮しても糖尿病は独立した基本的、社会的ADL低下の説明変数となった(表4)。

D. 考察

日本人の高齢者糖尿病の予後、死因に関する報告は少ないが、井藤らは東京都老人医療センター症例の60歳以上の糖尿病患者の7年間の追跡結果を示している。高齢者糖尿病424名のうち133例の死亡があり、心血管障害による死亡が50%、悪性新生物による死亡が21%、感染症によるものが12%、その他の原因による死亡が17%と血管障害の発症・進展に起因する死亡が多いと報告した。また多変量解析により予後規定因子として糖尿病重症度が採択されており、高齢者でも糖尿病が生命予後に影響を与えているとしている。今回の検討でも5年間の死亡率は糖尿病患者で非糖尿者の約2倍であり、高齢者糖尿病患者で生命予後が短縮していることは明らかであった。糖尿病では高血圧、高脂血症、脳血管疾患既往、虚血性心疾患既往などが重複して存在して

おり、糖尿病とこれらの集積が生命予後に影響を与えていると考えられた。

井藤らの研究でも明らかにされているように糖尿病は慢性血管疾患の発症、進展による死亡を増加させる。一方、耐糖能異常が悪性新生物死にも影響を与えるとの報告もあり今後、死因別での糖尿病の関与についての検討が必要であると考えられる。

糖尿病性細小血管症の進行による腎不全、失明、末梢神経障害のみならず、糖尿病は脳血管障害、虚血性心疾患などの発症を介して個人の機能予後にも影響を与えることは想像に難くない。本邦において高齢者糖尿病における長期機能予後を検討した報告は少ない。ADL低下についての多重ロジスティック回帰分析では年齢、性、血圧、喫煙習慣に加えて糖尿病の存在が独立した基本的、社会的ADL低下の説明変数となり、高齢者での耐糖能異常の管理は生命予後改善のみならず機能予後の保持にも重要であると考えられた。また、機能予後は患者の社会的立場にも影響を受けるとされ、社会的背景も踏まえて高齢者糖尿病患者におけるADL低下発生の病態を解明し、ADL低下防止方策を確立することが必要であると考えられた。

E. 結論

国民を代表する集団における60歳以上の高齢者において、5年間の生命予後規定因子としてHbA1cを加味して定義した糖尿病が選択された。また、高齢者の機能予後低下をみた検討でも、糖尿病は独立した基本的、社会的ADLの阻害要因であった。

高齢者での耐糖能異常の管理は生命予後改善のみならず機能予後の保持にも重要であると考えられる。

図1. 高齢者糖尿病の累積生存率 (カプラン・メイヤー法)

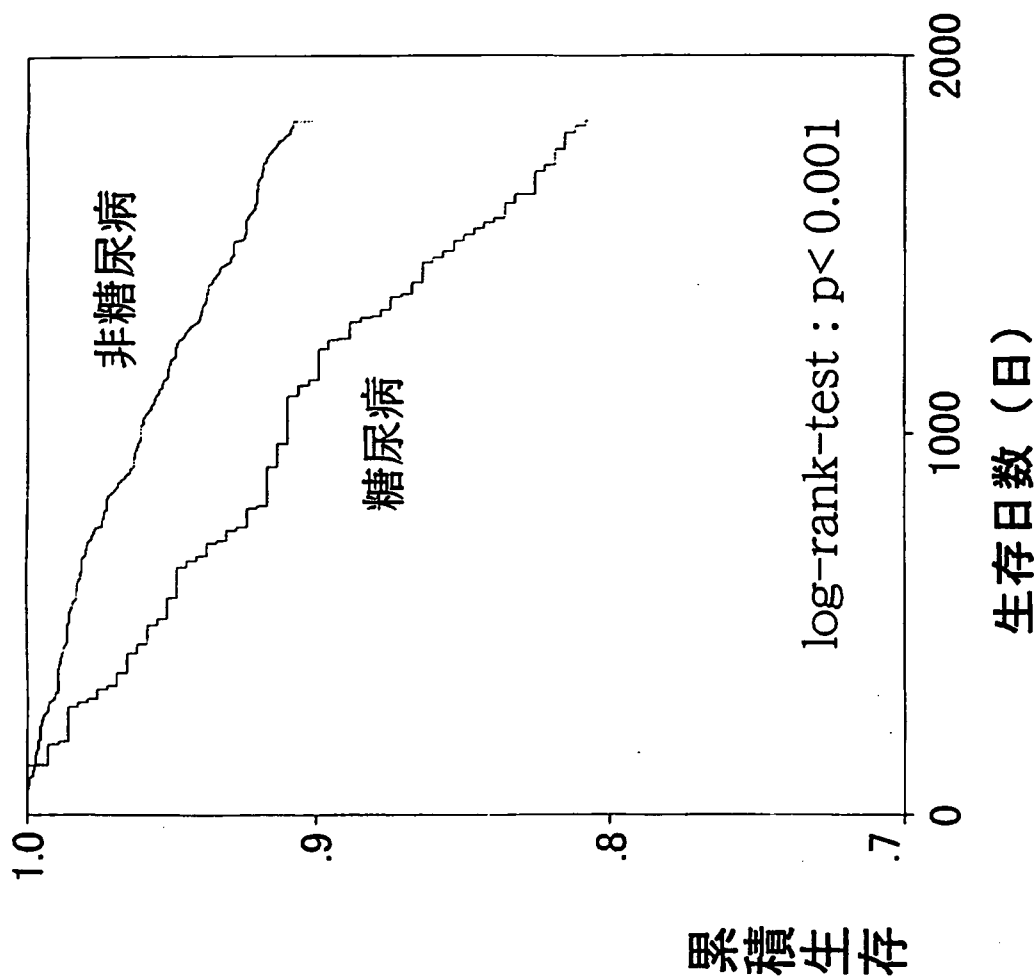


図2. 糖尿病の有無と基本および社会的ADL低下と

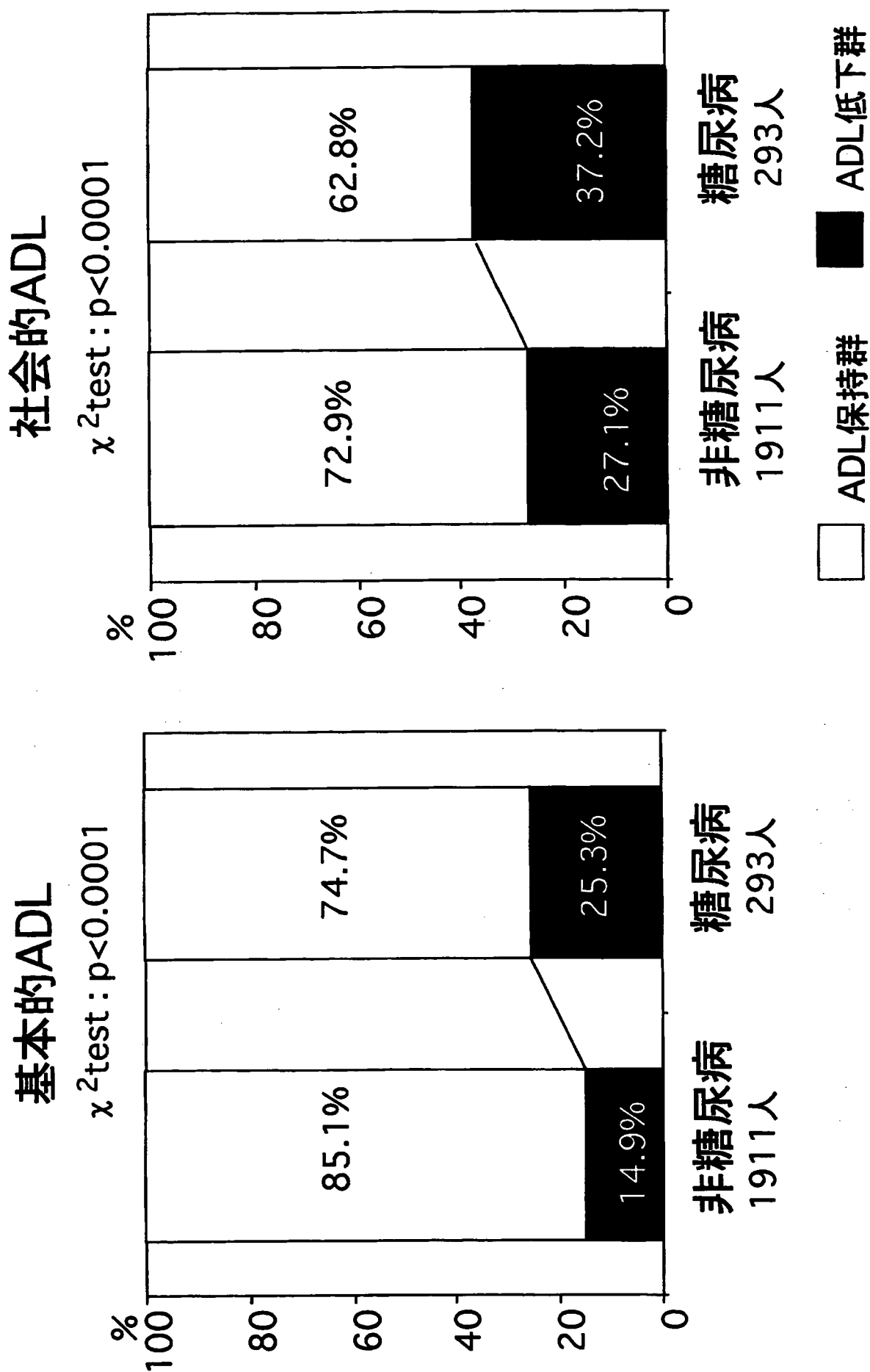


表1. 高齢者の機能予後に関する調査票

以下の質問に回答願います(数字に○をつけて下さい)

- | | | | |
|----------------------------|--------------|-------------|------------|
| 1.食事ができますか | | | |
| 1.一人で行える | 2.介助されればできる | 3.全面的に介助が必要 | 1.はい 2.いいえ |
| 2.排泄ができますか | | | |
| 1.一人で行える | 2.介助されればできる | 3.全面的に介助が必要 | 1.はい 2.いいえ |
| 3.着替えができますか | | | |
| 1.一人で行える | 2.介助されればできる | 3.全面的に介助が必要 | 1.はい 2.いいえ |
| 4.入浴ができますか | | | |
| 1.一人で行える | 2.介助されればできる | 3.全面的に介助が必要 | 1.はい 2.いいえ |
| 5.屋内で移動ができますか | | | |
| 1.一人で行える | 2.補助具があればできる | 4.全面的に介助が必要 | 1.はい 2.いいえ |
| 6.屋外で歩行ができますか | | | |
| 1.一人で行える | 2.補助具があればできる | 4.全面的に介助が必要 | 1.はい 2.いいえ |
| 7.バスや電車をつかって一人外出ができますか | | | |
| 1.はい | 2.いいえ | | |
| 8.日用品の買い物ができますか | | | |
| 1.はい | 2.いいえ | | |
| 9.自分で食事のよういができますか | | | |
| 1.はい | 2.いいえ | | |
| 10.請求書の支払ができますか | | | |
| 1.はい | 2.いいえ | | |
| 11.銀行預金・郵便貯金の出し入れが自分でできますか | | | |
| 1.はい | 2.いいえ | | |
| 12.年金などの書類がかかりますか | | | |
| 1.はい | 2.いいえ | | |
| 13.新聞を読んでいますか | | | |
| 1.はい | 2.いいえ | | |
| 14.本や雑誌を読んでいますか | | | |
| 1.はい | 2.いいえ | | |
| 15.健康についての記事や番組に関心がありますか | | | |
| 1.はい | 2.いいえ | | |
| 16.友達の家を訪ねることがありますか | | | |
| 1.はい | 2.いいえ | | |
| 17.家族や友達の相談にのることがありますか | | | |
| 1.はい | 2.いいえ | | |
| 18.病人を見舞うことができますか | | | |
| 1.はい | 2.いいえ | | |
| 19.若い人に自分から話しかけることがありますか | | | |
| 1.はい | 2.いいえ | | |

基本的ADLは調査票1～5項目すべてが自立している者を自立者（ADL保持）、一項目でも自立していない者を非自立者（ADL低下）とした。なお死亡者は非自立者とみなした。
 社会的ADLは調査票1～19の項目について「はい」に1点、「いいえ」に2点を与え、合計点数が17点以上の者を社会的ADL低下者、13～16点のものを社会的ADL保持者とした。

表2. 対象者の調査開始年度のプロフィール

| | 非糖尿病(1911名) | 糖尿病(239名) | p |
|--------------------------|-------------|-------------|---------|
| 男/女 (人) | 820/1091 | 158/135 | p<0.001 |
| 年齢 (歳) | 68.8±6.7 | 69.0±7.3 | ns |
| BMI (Kg/m ²) | 22.7±3.3 | 23.7±3.5 | p<0.001 |
| SBP (mmHg) | 146.1±20.4 | 149.2±18.6 | p<0.05 |
| DBP (mmHg) | 83.2±11.8 | 82.9±11.7 | ns |
| HbA1c (%) | 4.9±0.4 | 6.4±1.5 | p<0.001 |
| TC (mg/dl) | 207.5±40.0 | 200.5±64.1 | ns |
| TG (mg/dl) | 133.7±82.8 | 158.5±102.5 | p<0.001 |
| HDL (mg/dl) | 52.3±15.4 | 45.0±17.3 | p<0.001 |
| 喫煙 (あり/なし) | 1443/468 | 210/83 | ns |

SBP：収縮期血圧値、DBP：拡張期血圧値、HbA1c：グリコヘモグリビンA1c値
 TC：総コレステロール値、TG：中性脂肪値、HDL：HDLコレステロール値

表3. 高齢者の生命予後に影響を与える因子
 (Cox比例ハザードモデル)

| 因子 | B | S.E. | Sig | Exp(B) |
|---------|---------|--------|---------|--------|
| 年齢 (1歳) | 0.1148 | 0.0083 | <0.0001 | 1.1217 |
| 女性 | -0.6812 | 0.1323 | <0.0001 | 0.5060 |
| 糖尿病の存在 | 0.6939 | 0.1623 | <0.0001 | 2.0016 |
| 高血圧の存在 | 0.0105 | 0.1287 | ns | 1.0105 |
| 肥満の存在 | 0.2510 | 0.2061 | ns | 1.2854 |
| 高脂血症の存在 | 0.2487 | 0.1351 | ns | 1.2854 |
| 喫煙あり | 0.4997 | 0.0963 | <0.0001 | 1.6482 |

糖尿病：糖尿病にて治療中、あるいは随時血糖値 \geq 200mg/dl、あるいはHbA1c値 \geq 5.9%

高血圧：収縮期血圧160mmHg以上かつ/または拡張期血圧95mmHg以上、あるいは降圧薬服用者

高脂血症：総コレステロール220mg/dl以上または高脂血症で治療中

肥満：BMIが26.4以上

喫煙：調査時点での喫煙あり

表4. 高齢者の機能予後に影響を与える因子
(多重ロジステック回帰分析)

基本的ADL低下についての多重ロジステック回帰分析

| 因子 | B | S.E. | Sig | Exp(B) |
|----------|----------|--------|--------|--------|
| 年齢 (1歳) | 0.1469 | 0.0095 | 0.0000 | 1.1582 |
| 女性 | -0.3227 | 0.1656 | 0.0514 | 0.7242 |
| BMI | -0.0385 | 0.0203 | 0.0584 | 0.9622 |
| 高血圧の存在 | 0.0564 | 0.0781 | 0.0000 | 2.0028 |
| 糖尿病の存在 | 0.6943 | 0.1692 | 0.0000 | 2.0023 |
| 喫煙あり | 0.2050 | 0.0963 | 0.0333 | 1.2276 |
| Constant | -11.2856 | 0.9501 | 0.0000 | |

社会的ADL低下についての多重ロジステック回帰分析

| 因子 | B | S.E. | Sig | Exp(B) |
|----------|----------|--------|--------|--------|
| 年齢 (1歳) | 0.1664 | 0.0089 | 0.0000 | 1.1811 |
| 女性 | 0.1034 | 0.1445 | 0.4742 | 1.1090 |
| BMI | -0.0598 | 0.0173 | 0.0005 | 0.9419 |
| 高血圧の存在 | 0.2132 | 0.0672 | 0.0015 | 1.2376 |
| 糖尿病の存在 | 0.5568 | 0.1557 | 0.0003 | 1.7450 |
| 喫煙あり | 0.2612 | 0.0844 | 0.02 | 1.2985 |
| Constant | -12.3924 | 0.8503 | 0.0000 | |