

Table 1 Subject characteristics according to the number of metabolic syndrome (MetS) components

Variable	Number of MetS components					P*	Trend P
	All	0	1	2	3-5		
Men							
n, %	609 (100%)	222 (36.5%)	209 (34.3%)	117 (19.2%)	61 (10.0%)		
Age (year)	57.1 ± 12.1	55.1 ± 12.5	57.1 ± 11.7	59.5 ± 12.0	59.5 ± 11.0	<0.01	<0.01
Body mass index (kg m ⁻²)	22.8 ± 2.8	21.7 ± 2.4	22.5 ± 2.5	24.0 ± 2.7	25.6 ± 2.6	<0.01	<0.01
Alcohol intake (g per day)	14.2 ± 17.3	12.7 ± 16.1	14.6 ± 17.1	15.9 ± 17.8	15.3 ± 21.2	0.38	0.24
Physical activity (MetS*1000 min per day)	2116 ± 302	2107 ± 290	2109 ± 266	2124 ± 334	2159 ± 389	0.65	0.21
Energy intake (kcal)	2247 ± 335	2247 ± 308	2233 ± 342	2283 ± 337	2227 ± 399	0.59	0.95
Current smoker (n, %)	186 (30.5%)	62 (27.9%)	67 (32.1%)	38 (32.5%)	19 (31.2%)	0.76	
Metabolic abnormalities (n, %)							
Waist circumference ≥90 (cm)	122 (20.0%)	0 (-%)	30 (14.4%)	49 (41.9%)	43 (70.5%)		
Triglyceride ≥150 (mg per 100ml)	111 (18.2%)	0 (-%)	24 (11.5%)	44 (37.6%)	43 (70.5%)		
HDL-cholesterol <40 (mg per 100ml)	36 (5.9%)	0 (-%)	7 (3.4%)	17 (14.5%)	12 (19.7%)		
Blood pressure ≥130/85 mm Hg	137 (22.5%)	0 (-%)	44 (21.1%)	52 (44.4%)	41 (67.2%)		
Fasting glucose ≥100 mg per 100 ml	232 (38.1%)	0 (-%)	104 (49.8%)	72 (61.5%)	56 (91.8%)		
Women							
n, %	631 (100%)	272 (43.1%)	210 (33.3%)	103 (16.3%)	46 (7.3%)		
Age (year)	55.5 ± 12.0	51.5 ± 10.9	56.8 ± 12.1	60.7 ± 11.8	60.9 ± 10.9	<0.01	<0.01
Body mass index (kg m ⁻²)	22.0 ± 3.0	20.2 ± 1.9	22.7 ± 2.7	23.6 ± 3.0	25.4 ± 3.2	<0.01	<0.01
Alcohol intake (g per day)	3.4 ± 7.6	3.7 ± 7.3	3.2 ± 7.7	2.3 ± 5.3	4.6 ± 12.1	0.27	0.60
Physical activity (MetS*1000 min per day)	2161 ± 160	2187 ± 152	2144 ± 169	2132 ± 131	2143 ± 201	<0.01	0.07
Energy intake (kcal)	1884 ± 288	1884 ± 299	1878 ± 293	1893 ± 275	1895 ± 229	0.97	0.72
Current smoker (n, %)	39 (6.2%)	21 (7.7%)	9 (4.3%)	4 (3.9%)	5 (10.9%)	0.17	
Metabolic abnormalities (n, %)							
Waist circumference ≥80 (cm)	278 (44.1%)	0 (-%)	146 (69.7%)	87 (84.5%)	45 (97.8%)		
Triglyceride ≥150 (mg per 100ml)	47 (7.5%)	0 (-%)	6 (2.9%)	21 (20.4%)	20 (43.5%)		
HDL-cholesterol <50 (mg per 100ml)	44 (7.0%)	0 (-%)	8 (3.8%)	19 (18.5%)	17 (37.0%)		
Blood pressure ≥130/85 mm Hg	81 (12.8%)	0 (-%)	14 (6.7%)	36 (35.0%)	31 (67.4%)		
Fasting glucose ≥100 mg per 100 ml	113 (17.9%)	0 (-%)	36 (17.1%)	43 (41.8%)	34 (73.9%)		

Values shown are mean ± s.d.

*Statistical significance was determined by analysis of variance or χ^2 test.

significance, higher daily intakes of cholesterol (379.2–404.6 mg) and eggs (52.5–58.2 g) were related to an increased number of MetS components (trend test $P < 0.1$).

In women (Table 3), intake of calcium decreased from 609.2 to 549.9 mg daily, and intake of milk and dairy food decreased from 181.2 to 134.9 mg daily as the number of MetS components increased. Cereal intake increased from 382.3 to 418.4 g daily as the number of MetS components increased. Although analysis of covariance and trend test did not reach statistical significance, lower intake of saturated fat was related to an increased number of MetS components, and decreased from 15.7 to 14.8 g daily as MetS components increased (trend test $P < 0.1$).

DISCUSSION

Our findings suggest that lower intakes of vitamin B6 and dietary fiber in men, and lower intakes of calcium, milk and dairy products and higher intake of cereal in women are related to the number of MetS components. To our knowledge, this is the first observational study to examine relations between dietary factors and the number of clustering MetS components among Japanese men and women.

In previous epidemiologic studies, dietary fiber, fruits, vegetables and moderate alcohol intake were negatively associated^{22–24} and fat

and red meat were positively associated^{25–27} with MetS in Caucasian or Japanese-Brazilian subjects. Consistent with previous studies,^{22,24,28} intake of dietary fiber in men was negatively related to clustering MetS components. Diets rich in dietary fiber are associated with a reduced risk of diabetes and cardiovascular disease. Dietary fiber has a higher satiety value compared with digestible complex carbohydrates and simple sugars because of its bulk and relatively low energy. Fiber may also affect secretion of gut hormones or peptides, such as cholecystokinin or glucagon-like peptid-1, which may act as satiety factors or alter glucose homeostasis.^{28,29} Thus, an increased fiber intake may prevent MetS.

Although carbohydrate intake in women did not correlate with the number of MetS components, cereals that mainly consisted of carbohydrates showed a negative effect on the number of MetS components in this study. Carbohydrates are also implicated in changes in blood glucose and insulin concentrations and are known to affect satiety.³⁰ The beneficial effect of a high carbohydrate diet on glucose tolerance has been reported;³¹ however, contradicting reports have also been published.^{32–36} Dietary carbohydrate through cereal intake is thought to modulate lipolysis, and a low-carbohydrate diet reduces cardiovascular risk through improvement in hepatic, intravascular and peripheral processing of lipoproteins.³² Although no positive relation was

Table 2 Energy and multivariate adjusted^{a,b} mean food and nutrient intake according to the number of metabolic syndrome (MetS) components in men (n=609)

Variable	Number of MetS components				P ^c	Trend P
	0	1	2	3-5		
n (%)	222 (36.5%)	209 (34.3%)	117 (19.2%)	61 (10.0%)		
Energy (kcal)	2247 ± 23	2233 ± 23	2283 ± 31	2227 ± 43	0.59	0.95
Nutrients^a						
Protein (energy %)	3.71 ± 0.03	3.71 ± 0.03	3.71 ± 0.05	3.70 ± 0.06	0.99	0.93
Fat (energy %)	2.71 ± 0.03	2.67 ± 0.04	2.66 ± 0.05	2.79 ± 0.07	0.35	0.36
Carbohydrate (energy %)	13.8 ± 0.1	14.0 ± 0.1	14.0 ± 0.2	13.8 ± 0.2	0.62	0.98
Nutrients^b						
Protein (g)	82.9 ± 0.7	82.8 ± 0.8	83.5 ± 1.0	82.5 ± 1.4	0.93	0.92
Fat (g)	61.2 ± 0.8	60.3 ± 0.8	60.4 ± 1.1	62.8 ± 1.5	0.46	0.33
Carbohydrate (g)	310.3 ± 2.4	312.7 ± 2.5	312.1 ± 3.3	309.8 ± 4.6	0.89	0.88
Calcium (mg)	619.5 ± 12.4	604.2 ± 12.6	590.1 ± 17.0	588.8 ± 23.5	0.47	0.20
β-Carotene (μg)	3269 ± 118	3274 ± 121	2804 ± 163	3003 ± 225	0.08	0.11
Vitamin E (mg)	9.8 ± 0.2	9.5 ± 0.2	9.1 ± 0.2	9.3 ± 0.3	0.130	0.10
Vitamin B6 (mg)	1.36 ± 0.02	1.35 ± 0.02	1.29 ± 0.03	1.21 ± 0.04	0.006	0.001
Vitamin B12 (μg)	8.8 ± 0.4	8.2 ± 0.4	9.4 ± 0.5	8.0 ± 0.7	0.23	0.70
Folate (μg)	343.6 ± 7.3	352.6 ± 7.5	339.9 ± 10.1	340.4 ± 13.9	0.70	0.65
Vitamin C (mg)	126.4 ± 7.1	127.2 ± 7.2	135.1 ± 9.7	125.1 ± 13.4	0.89	0.93
Saturated fat (g)	16.5 ± 0.3	15.9 ± 0.3	16.0 ± 0.4	16.1 ± 0.5	0.58	0.57
Monounsaturated fat (g)	21.2 ± 0.4	20.8 ± 0.4	20.8 ± 0.5	21.5 ± 0.7	0.66	0.70
Polyunsaturated fat (g)	13.3 ± 0.2	13.4 ± 0.2	13.5 ± 0.3	14.0 ± 0.4	0.55	0.15
Cholesterol (mg)	379.2 ± 8.8	369.0 ± 9.0	396.7 ± 12.2	404.6 ± 16.8	0.15	0.08
Dietary fiber (g)	16.2 ± 0.3	15.9 ± 0.3	14.8 ± 0.4	14.5 ± 0.5	0.002	0.001
Salt (g)	11.8 ± 0.1	12.1 ± 0.1	11.9 ± 0.2	11.6 ± 0.3	0.29	0.28
Foods						
Cereals (g)	512.2 ± 7.5	522.6 ± 7.7	538.3 ± 10.3	512.9 ± 14.2	0.21	0.72
Beans (g)	76.5 ± 4.7	86.9 ± 4.8	86.6 ± 6.4	82.8 ± 8.9	0.41	0.55
Nuts and seeds (g)	6.0 ± 0.6	4.0 ± 0.6	3.9 ± 0.8	5.4 ± 1.2	0.07	0.61
Vegetables (g)	301.1 ± 7.9	304.5 ± 8.1	277.0 ± 10.9	271.9 ± 15.0	0.07	0.03
Fruits (g)	137.1 ± 7.1	130.8 ± 7.3	122.0 ± 9.8	134.3 ± 13.5	0.66	0.72
Fish and shellfish (g)	111.2 ± 3.5	107.1 ± 3.6	109.3 ± 4.9	108.3 ± 6.7	0.88	0.79
Meats (g)	86.2 ± 3.1	89.4 ± 3.2	93.9 ± 4.2	95.0 ± 5.9	0.38	0.13
Eggs (g)	52.5 ± 1.9	53.5 ± 1.9	59.5 ± 2.6	58.2 ± 3.6	0.11	0.07
Milk and dairy food (g)	163.6 ± 8.0	144.3 ± 8.1	140.7 ± 10.9	129.8 ± 15.1	0.12	0.049
Fats and oils (g)	11.3 ± 0.4	11.6 ± 0.4	11.6 ± 0.6	11.6 ± 0.8	0.97	0.77
Confectioneries (g)	45.1 ± 3.3	46.6 ± 3.4	43.2 ± 4.5	46.7 ± 6.3	0.94	0.95

Values shown are mean ± s.e.

^aAdjusted for age, alcohol intake, smoking and physical activity.

^bAdjusted for age, energy intake, alcohol intake, smoking and physical activity.

^cStatistical significance was determined by analysis of covariance.

shown between carbohydrate intake and the number of MetS components in this study, recent nutritional reviews indicate that the quantity and type of carbohydrate affect metabolic outcomes.³⁵ Among cereals, whole grain products that have a lower glycemic index and are richer in fiber and antioxidant vitamins than refined grain products were suggested to improve insulin sensitivity, probably by blunting postprandial glycemic and insulinemic responses.³⁶ Thus, control of these factors in future studies will be important to determine the most effective dietary approach to prevent metabolic disorders.

In Japan, there has been a significant reduction in the intake of cereals, and rice in particular, in recent decades.^{2,37} On the other hand, dietary fat intake is increasing, and consumption of a more

Westernized diet is thought to be associated with the evident increase in diabetes mellitus and obesity. In women in this study, saturated fat intake weakly decreased as the number of MetS components increased. Dietary intervention studies show that total fat is not associated with the risk of MetS, although saturated fats increase the risk of MetS, whereas monounsaturated and polyunsaturated fats reduce this risk.³⁸⁻⁴⁰ Our results do not agree with studies that show that saturated fat-rich lipid infusion reduces the insulin sensitivity index more than polyunsaturated fat infusion.⁴¹ Although the reason of this inverse relation was shown in this study is not clear, two possibilities can be considered. First, some intermediate event, such as dietary counseling, could have lead to changes in diet and might have confounded the association between saturated fat intake and metabolic

Table 3 Energy and multivariate adjusted^{a,b} mean food and nutrient intake according to the number of metabolic syndrome (MetS) components in women (n=631)

Variable	Number of MetS components				P ^c	Trend P
	0	1	2	3-5		
n (%)	272 (43.1%)	210 (33.3%)	103 (16.3%)	46 (7.3%)		
Energy (kcal)	1884 ± 18	1878 ± 20	1893 ± 29	1896 ± 43	0.97	0.72
Nutrients^a						
Protein (energy%)	3.75 ± 0.03	3.84 ± 0.03	3.79 ± 0.05	3.70 ± 0.07	0.15	0.45
Fat (energy%)	2.97 ± 0.03	2.94 ± 0.03	2.93 ± 0.05	2.91 ± 0.07	0.85	0.46
Carbohydrate (energy%)	14.2 ± 0.1	14.2 ± 0.1	14.1 ± 0.2	14.2 ± 0.2	0.97	0.99
Nutrients^b						
Protein (g)	70.2 ± 0.5	71.9 ± 0.6	71.4 ± 0.9	69.7 ± 1.3	0.16	0.64
Fat (g)	56.4 ± 0.6	55.7 ± 0.7	55.5 ± 0.9	54.7 ± 1.4	0.67	0.28
Carbohydrate (g)	267.4 ± 1.8	266.2 ± 2.0	265.4 ± 2.9	268.2 ± 4.3	0.91	0.93
Calcium (mg)	609.2 ± 11.0	604.8 ± 12.3	556.3 ± 17.9	549.9 ± 26.4	0.024	0.01
β-Carotene (μg)	3358 ± 112	3263 ± 125	2931 ± 181	3508 ± 268	0.18	0.90
Vitamin E (mg)	9.1 ± 0.1	9.0 ± 0.2	9.0 ± 0.2	9.4 ± 0.3	0.70	0.35
Vitamin B6 (mg)	1.13 ± 0.02	1.19 ± 0.02	1.13 ± 0.03	1.15 ± 0.04	0.11	0.98
Vitamin B12 (μg)	6.9 ± 0.3	7.0 ± 0.4	7.4 ± 0.5	6.9 ± 0.8	0.87	0.95
Folate (μg)	333.9 ± 6.8	342.7 ± 7.6	334.2 ± 11.0	360.0 ± 16.3	0.45	0.21
Vitamin C (mg)	121.7 ± 4.2	125.6 ± 4.7	111.0 ± 6.9	131.7 ± 10.1	0.24	0.66
Saturated fat (g)	15.7 ± 0.2	15.5 ± 0.3	15.0 ± 0.4	14.8 ± 0.6	0.23	0.07
Monounsaturated fat (g)	19.1 ± 0.3	19.0 ± 0.3	19.1 ± 0.4	18.8 ± 0.6	0.96	0.74
Polyunsaturated fat (g)	12.1 ± 0.2	12.0 ± 0.2	12.2 ± 0.3	12.2 ± 0.4	0.91	0.67
Cholesterol (mg)	321.1 ± 6.7	339.2 ± 7.4	343.1 ± 10.8	318.7 ± 15.9	0.16	0.95
Dietary fiber (g)	15.2 ± 0.2	15.7 ± 0.3	15.2 ± 0.4	15.5 ± 0.5	0.49	0.82
Salt (g)	10.4 ± 0.1	10.4 ± 0.1	10.6 ± 0.2	10.8 ± 0.3	0.45	0.11
Foods^b						
Cereals (g)	382.3 ± 5.2	385.8 ± 5.8	400.3 ± 8.4	418.4 ± 12.4	0.03	0.004
Beans (g)	75.4 ± 4.1	80.7 ± 4.6	76.0 ± 6.6	83.1 ± 9.8	0.77	0.58
Nuts and seeds (g)	6.3 ± 0.7	6.9 ± 0.7	6.2 ± 1.1	5.3 ± 1.6	0.81	0.48
Vegetables (g)	285.4 ± 6.5	285.1 ± 7.3	275.2 ± 10.6	322.6 ± 15.6	0.09	0.06
Fruits (g)	152.1 ± 6.7	160.9 ± 7.5	145.3 ± 10.9	131.0 ± 16.1	0.32	0.15
Fish and shellfish (g)	81.9 ± 2.5	89.3 ± 2.8	90.7 ± 4.1	84.2 ± 6.1	0.16	0.69
Meats (g)	65.5 ± 2.0	70.8 ± 2.3	71.1 ± 3.3	66.1 ± 4.9	0.27	0.90
Eggs (g)	48.2 ± 1.6	52.1 ± 1.8	53.1 ± 2.6	50.6 ± 3.9	0.33	0.54
Milk and dairy food (g)	181.2 ± 6.7	177.0 ± 7.4	153.7 ± 10.8	134.9 ± 16.0	0.018	0.003
Fats and oils (g)	11.2 ± 0.3	10.7 ± 0.4	10.6 ± 0.6	10.2 ± 0.8	0.64	0.28
Confectioneries (g)	65.5 ± 2.7	61.6 ± 3.0	60.1 ± 4.4	56.9 ± 6.5	0.52	0.21

Values shown are mean ± s.e.

^aAdjusted for age, alcohol intake, smoking and physical activity.

^bAdjusted for age, energy intake, alcohol intake, smoking and physical activity.

^cStatistical significance was determined by analysis of covariance.

risks. We tried to exclude subjects from the analysis who were aware of their potential risks and who may have made dietary changes based on perceived dangers. Second, Japanese subjects consume a relatively large amount of fish containing abundant polyunsaturated fatty acids. The ratio of saturated fat to polyunsaturated fat might be more important than the absolute intake considering the physiologic dietary effect on developing MetS. These factors might have affected our results. Further studies are needed to clarify the role of fat quality in the prevention of MetS.

Calcium, milk and dairy food intake in women decreased with the increase in the number of MetS components. Additionally, although findings were not statistically significant, a similar relation between milk and dairy products and MetS was shown in men (ANCOVA

$P=0.12$, trend $P=0.049$). Diets rich in calcium, particularly calcium derived from dairy products, have been shown to be associated with a low prevalence of MetS.⁴² The mechanism by which calcium intake can reduce MetS is unclear, but Scholz-Ahrens and Schrezenmeier⁴² implied that dietary calcium intake has benefits on traits of MetS, specifically on weight reduction and fat loss. Meijl *et al.*⁴³ reviewed the physiological effects of three main dairy constituents (calcium, protein and fat) on MetS, and indicated that the effects of calcium might be related to intestinal binding to fatty acids or bile acids or to changes in intracellular calcium metabolism by suppressing calcitropic hormones. In an epidemiologic study, Otsuka *et al.*⁴⁴ reported that higher milk consumption was associated with a lower incidence of MetS after 5 years among middle-aged

Japanese male workers, suggesting that calcium derived from dairy products might help prevent MetS.

Vitamin B6 in men was also negatively related to the number of MetS components. Esmailzadeh *et al.*⁴⁵ discussed the favorable effect of whole grain on MetS through the rich content of viscous fiber and showed that intake of whole grains was positively associated not only with dietary fiber ($r=0.43$) but also with vitamin B6 ($r=0.48$). Consistent with their study, the results of our study showed favorable effects of dietary fiber and vitamin B6 on the number of MetS components. Hayden and Tyagi⁴⁶ reported on the role of water soluble B vitamins, including vitamin B6, in lowering plasma total homocysteine, a risk marker of MetS, through remethylation. Although the precise mechanism of vitamin B6 on MetS is unclear, a favorable association of vitamin B6 to MetS in men may be attributed to a healthier diet that contained rich fiber, milk and dairy products or vegetables.

Although not statistically significant, lower intake of vegetables in men was related to an increased number of MetS components. Higher vegetable intake has been previously reported as a protective factor of MetS or inflammation in women.^{7,22} Vegetables rich in dietary fiber are thought to reduce the risk of developing MetS by improving glucose control, and minerals, antioxidants or vitamins contained in vegetables are thought to have a favorable effect on glucose tolerance.^{47,48} Our results regarding dietary fiber on MetS may represent the positive effect of vegetable intake.

In men, higher intakes of eggs and cholesterol were related to an increased number of MetS components, although this was not statistically significant (trend $P<0.1$). Excess consumption of eggs should be avoided from the standpoint of preventing hypercholesterolemia among Japanese subjects.⁴⁹ Increased dietary cholesterol intake is associated with atherosclerosis.⁵⁰ The result of this study may suggest that men with a lower number of MetS components tend to abstain from eating eggs or cholesterol-rich foods. As a result, a dose-response relationship between egg consumption and the number of MetS components was shown in our study.

The lack of other correlations between the number of MetS components and dietary factors, such as fruits, or meats in this study is thought to be due to differences in dietary intake⁵¹ or metabolic responses^{9,10} between Caucasian and Japanese subjects.

The relation of diet to the risk of MetS has been examined in many studies, but few have addressed the association with the number of MetS components.⁵²⁻⁵⁴ We considered that the number of MetS components is more closely assessed through the effects of diet, that is, through a dose-response relationship, rather than the prevalence of MetS. In addition, to focus on the dose-response relationship, trend test by general linear model was used, and further *post hoc* analyses were not performed. MetS is a cluster of atherosclerotic cardiovascular disease risk factors²⁰ but there are some different criteria of MetS in Japan. The ideal threshold for waist circumference used to define abdominal obesity among Japanese men and women is still under discussion.⁵⁵ Recently, Kokubo *et al.*¹⁹ reported that the number of MetS components (modified NCEP-ATP III criteria) might be more strongly associated with the incidence of cardiovascular disease than the presence of abdominal obesity (the Japanese criteria) in a general urban Japanese population. We used a modified NCEP-ATP III criteria, that is, a cutoff point of waist circumference that was different from NCEP ATP III (102 cm in men and 88 cm in women, modified: 90 cm in men and 80 cm in women), in this study.^{20,21}

Several limitations of this study warrant consideration. First, the cross-sectional nature of the study did not permit the assessment of causality. Subjects under treatment for hypertension,

hypertriglyceridemia or diabetes or those aware of morbidities might have modified their food intake, and these subjects were excluded from analysis. However, some plausible relationships between foods or nutrients and MetS have been identified in this study. NILS-LSA, which is a population-based prospective cohort study, followed participants for more than 10 years. Future analyses should examine the associations between the dietary index and MetS.

Second, we used foods and nutrients as an indicator of diet, although these items are consumed in combination, and their complex effects are likely to be interactive or synergistic.⁵⁶ Consumption of several foods or food groups might be a more comprehensive variable to assess the impact of diet on disease risk than any single nutrient or food. Third, nutritional intakes were assessed by a 3-day dietary records. The 3-day dietary record is one of the most reliable methods for nutritional assessment; however, it is limited because individual food intake varies greatly from day to day,¹⁵ and it is not clear whether short-term records adequately reflect long-term dietary intake.⁵⁷ On the basis of this limitation, we preliminarily decided on 3 continuous days (both weekend days and one weekday) to avoid events or special days such as trips, long vacations or out-of-the-ordinary events and thus minimize food variations. Although the 3-day dietary record is not the best way to assess long-term dietary intake, it can be considered to have a certain level of accuracy that reflects the usual nutrient intakes in this cohort.

Fourth, food consumption and nutrient intake among Japanese have dramatically changed during the past five decades. For example, Westernization of the Japanese diet has led to decreased consumption of carbohydrates, especially rice, and increased consumption of fat and meat.^{2,37} In particular, younger Japanese subjects tend to eat a more Westernized diet.³⁷ As a result, not only food intake but also the number of MetS components might differ among different generations of Japanese subjects. Thus, it may be difficult to detect statistically significant relationships between diet and the number of MetS components in the age group we studied.

In summary, this study showed that some foods and nutritional components are related to the number of MetS components. These results suggest the potential effect of diet on the prevention of MetS among community-dwelling Japanese men and women.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our sincere appreciation to study participants and colleagues in the NILS-LSA in conducting the survey for this study. This work was supported in part by grants to Rei Otsuka from the Research Fellowships of Japan Society for the Promotion of Science for Young Scientists. This work was supported in part by grants to Rei Otsuka from the Research Fellowships of the Japan Society for the Promotion of Science for Young Scientists.

- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
- Ministry of Health Welfare. *Annual Report of the National Nutrition Survey in 2006*, [in Japanese] Daiichi Publishing Co: Tokyo, Japan, 2009.
- Udagawa K, Miyoshi M, Yoshikawa N. Mid-term evaluation of 'Health Japan 21': focus area for the nutrition and diet. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17(Suppl 2): 445-452.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome—prevalence and associated risk factor findings in the US popula-

- tion from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427–436.
- 6 Esposito K, Martella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Amiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome—a randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 1440–1446.
 - 7 Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW, Zhu L, Meigs JB, Ordovas JM, D'Agostino RB. Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 434–441.
 - 8 Maki KC. Dietary factors in the prevention of diabetes mellitus and coronary artery disease associated with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 93 (11A): 12C–17C.
 - 9 Kanazawa M, Yoshiike N, Osaka T, Numba Y, Zimmet P, Inoue S. Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11(Suppl 8): 732–737.
 - 10 Ferreira SR, Leraño DD, Gimeno SG, Sanudo A, Franco LJ. Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. Obesity and central adiposity in Japanese immigrants: role of the Western dietary pattern. *J Epidemiol* 2002; 12: 431–438.
 - 11 Damiao R, Castro TG, Cardoso MA, Gimeno SG, Ferreira SR. Dietary intakes associated with metabolic syndrome in a cohort of Japanese ancestry. *Br J Nutr* 2006; 96: 532–538.
 - 12 Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen K, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell LL, Shofar JB, Wahl PW. Type 2 diabetes and the metabolic syndrome in Japanese Americans. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50: 73–76.
 - 13 Kawada T, Okada K, Amazawa M. Components of the metabolic syndrome and lifestyle factors in Japanese male workers. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6: 263–266.
 - 14 Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000; 10(Suppl 1): S1–S9.
 - 15 Imai T, Sakai S, Mori K, Ando F, Niino N, Shimokata H. Nutritional assessments of 3-day dietary records in National Institute for Longevity Sciences—Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000; 10(Suppl 1): S70–S76.
 - 16 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* 2002; 66: 987–992.
 - 17 Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Islam AH, Manju M, Yamasaki K, Arai T, Kotani K, Funahashi T, Yamashita S, Matsuzawa Y. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology* 1999; 211: 283–286.
 - 18 Iwai N, Yoshiike N, Saitoh S, Nose T, Kushi T, Tanaka H. Japan Lifestyle Monitoring Study Group: leisure-time physical activity and related lifestyle characteristics among middle-aged Japanese. *J Epidemiol* 2000; 10: 226–233.
 - 19 Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, Miyamoto Y, Kawarishi K, Kotani Y, Okayama A, Tomioka H. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: the Suita study. *Hypertens Res* 2008; 31: 2027–2035.
 - 20 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.
 - 21 James PT, Leach R, Katamarra E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res* 2001; 9: 228S–233S.
 - 22 Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 677–685.
 - 23 Williams DE, Prevost AT, Whichelow MJ, Cox BD, Day NE, Warham NJ. A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000; 83: 257–266.
 - 24 McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004; 27: 538–546.
 - 25 Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW, Zhu L, Meigs JB, Ordovas JM, D'Agostino RB. Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 434–441.
 - 26 Sonnenberg L, Pencina M, Kimokoti R, Quatromoni P, Nam BH, D'Agostino R, Meigs JB, Ordovas J, Cobain M, Millen B. Dietary patterns and the metabolic syndrome in obese and non-obese Framingham women. *Obes Res* 2005; 13: 153–162.
 - 27 Freire RD, Cardoso MA, Gimeno SG, Ferreira SR. Dietary fat is associated with metabolic syndrome in Japanese Brazilians. *Diabetes Care* 2005; 28: 1779–1785.
 - 28 Davy BM, Melby CL. The effect of fiber-rich carbohydrates on features of Syndrome X. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 86–96.
 - 29 Galisteo M, Duarte J, Zarzuelo A. Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 71–84.
 - 30 Feinle C, O'Donovan D, Horowitz M. Carbohydrate and satiety. *Nutr Rev* 2002; 60: 155–169.
 - 31 Howard BV, Abbott WG, Swinburn BA. Evaluation of metabolic effects of substitution of complex carbohydrates for saturated fat in individuals with obesity and NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 786–795.
 - 32 Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, Phinney SD. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res* 2008; 47: 307–318.
 - 33 Kim K, Yun SH, Choi BY, Kim MK. Cross-sectional relationship between dietary carbohydrate, glycaemic index, glycaemic load and risk of the metabolic syndrome in a Korean population. *Br J Nutr* 2008; 100: 576–584.
 - 34 Lara-Castro C, Garvey WT. Diet, insulin resistance, and obesity: zoning in on data for Atkins dieters living in South Beach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4197–4205.
 - 35 Wood RJ, Fernandez ML. Carbohydrate-restricted versus low-glycemic-index diets for the treatment of insulin resistance and metabolic syndrome. *Nutr Rev* 2009; 67: 179–183.
 - 36 Pereira MA, Jacobs DR Jr, Pins JJ, Raatz SK, Gross MD, Slavin JL, Seaquist ER. Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 848–855.
 - 37 Shinbo S, Kawamura S, Yamamoto K, Kimura K, Imai Y, Yasumoto M, Watanabe T, Iwai D, Ikeda M. Reduced carbohydrate intake in past 10 years in 2 rural-areas in Japan. *Ecol Food Nutr* 1994; 33: 123–130.
 - 38 Phillips C, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, McManus R, Roche HM. Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 185–193.
 - 39 Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr* 2004; 23: 447–456.
 - 40 Chen X, Pang Z, Li K. Dietary fat, sedentary behaviors and the prevalence of the metabolic syndrome among Qingdao adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 27–34.
 - 41 Stefan N, Wahl HG, Fritsche A, Häring H, Stumvoll M. Effect of the pattern of elevated free fatty acids on insulin sensitivity and insulin secretion in healthy humans. *Horm Metab Res* 2001; 33: 432–438.
 - 42 Scholz-Ahrens KE, Schrezenmeir J. Milk minerals and the metabolic syndrome. *Int Dairy J* 2006; 16: 1399–1407.
 - 43 Meiji LE, Vrolix R, Mensink RP. Dairy product consumption and the metabolic syndrome. *Nutr Res Rev* 2008; 21: 148–157.
 - 44 Otsuka R, Tamakoshi K, Shimokata H, Toyoshima H, Yatsuya H. Dietary habits and incidence of metabolic syndrome among middle-aged Japanese male workers. *J Jpn Soc Nutr Food Sci* 2009; 62: 123–129. (in Japanese).
 - 45 Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F. Whole-grain consumption and the metabolic syndrome: a favorable association in Tehranian adults. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 353–362.
 - 46 Hayden MR, Tyagi SC. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis: the pleiotropic effects of folate supplementation. *Nutr J* 2004; 10: 3–4.
 - 47 Yoo S, Nicklas T, Baranowski T, Zakeri IF, Yang SJ, Srinivasan SR, Berenson GS. Comparison of dietary intakes associated with metabolic syndrome risk factors in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 841–848.
 - 48 Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes* 2003; 52: 2346–2352.
 - 49 Nakamura Y, Iso H, Kita Y, Ueshima H, Okada K, Konishi M, Inoue M, Tsugane S. Egg consumption, serum total cholesterol concentrations and coronary heart disease incidence: Japan Public Health Center-based prospective study. *Br J Nutr* 2006; 96: 921–928.
 - 50 Kleemann R, Verschuren L, van Erk MJ, Nikolsky Y, Cnubben NH, Verheij ER, Smilde AK, Hendriks HF, Zadelaar S, Smith GJ, Kaznatcheev V, Nikolskaya T, Melnikov A, Hurt-Camejo E, van der Greef J, van Ommen B, Kooistra T. Atherosclerosis and liver inflammation induced by increased dietary cholesterol intake: a combined transcriptomic and metabolomics analysis. *Genome Biol* 2007; 8: R200.
 - 51 Kagawa M, Saito Y, Kerr D, Uchida H, Binns CW. Differences in nutrient intakes and physical activity levels of Japanese and Australian Caucasian males living in Australia and Japanese males living in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15: 208–216.
 - 52 McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004; 27: 538–546.
 - 53 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: 356–359.
 - 54 Evangelopoulos AA, Vailianou NG, Panagiotakos DB, Georgiou A, Zacharias GA, Alevra AN, Zakostka GJ, Vogiatzakis ED, Angelinos PC. An inverse relationship between cumulating components of the metabolic syndrome and serum magnesium levels. *Nutr Res* 2008; 28: 659–663.
 - 55 Kashiwara H, Lee JS, Kawakubo K, Tamura M, Akebayashi A. Criteria of waist circumference according to computed tomography-measured visceral fat area and the clustering of cardiovascular risk. *Circ J* 2009; 73: 1881–1886.
 - 56 Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 3–9.
 - 57 Hu FB. *Dietary Assessment Methods: Obesity Epidemiology*, Vol. 86. Oxford University Press: New York, 2008, pp 95–98.

一般住民における動脈硬化と骨粗鬆症の関連

竹村真里枝 松井康素 原田 敦
安藤富士子 下方浩史

 **ライフサイエンス出版**
TEL (03) 3664-7900 (代表)

【禁 無断転載・複製】

一般住民における動脈硬化と骨粗鬆症の関連

竹村真里枝¹⁾ 松井康素¹⁾ 原田 敦¹⁾
安藤富士子²⁾ 下方浩史³⁾

はじめに

骨粗鬆症と動脈硬化の進行は、高齢者の自立を障害して quality of life (QOL) を低下させ、健康寿命に大きく影響する。これら両疾病はともに、加齢に伴い発症・増加する病態である。

骨密度 (bone mineral density : BMD) と循環器疾患の関連については、これまでも多方面からの研究報告が数多くあるが、日本人地域住民男女を対象としての疫学研究はまだ少ない。本研究では、地域在住中高年者を対象に、骨粗鬆症と動脈硬化の関連について横断的に検討を行った。

1 対象と方法

国立長寿医療センター研究所疫学研究所では、老化に関する包括的な疫学調査である「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)」を、1997年11月から縦断的(2年ごと)に実施している¹⁾。調査対象は、センター周辺(愛知県大府市, 知多郡東浦町)の地域住民から、年齢、性別で層化した無作為抽出法で選出された、ベースライン調査時年齢が40~79歳の2,267名である。

本研究では、第1次調査(1997年11月~2000

年4月)の参加者のうち、BMD測定および頸動脈超音波検査を受けた女性1,050名(平均年齢±SD : 59.0±10.9)、男性1,063名(59.2±10.9)を対象として横断研究を行った。表1に対象者特性を示す。

骨粗鬆症の評価は、dual energy X-ray absorptiometry (DXA : Hologic, QDR-4500) で第2~4腰椎と右大腿骨頸部のBMD測定を行い、日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準」²⁾に準じ、BMDが若年成人平均値(young adult mean : YAM)の70~80%を骨量減少、

表1 対象者特性

	男性	女性
対象者数(名)	1,063	1,050
40歳代	274	266
50歳代	267	266
60歳代	255	263
70歳代	267	255
年齢(歳)	59.2±10.9	59.0±10.9
BMI(kg/m ²)	22.9±2.8	22.9±3.3
腰椎BMD(g/cm ²)	1.0±0.2	0.9±0.2
大腿骨頸部BMD(g/cm ²)	0.8±0.1	0.7±0.1
IMT(mm)	0.9±0.5	0.8±0.3

平均値±標準偏差

BMI : body mass index, BMD : bone mineral density, IMT : intima-media thickness

Association between Arteriosclerosis and Osteoporosis in Community Dwelling Population

Marie Takemura : Department of Orthopedics National Center for Geriatrics and Gerontology, et al.

Key words : Osteoporosis, Arteriosclerosis, Epidemiology

¹⁾ 国立長寿医療センター整形外科

²⁾ 愛知淑徳大学医療福祉学部医療貢献学科

³⁾ 国立長寿医療センター研究所疫学研究部

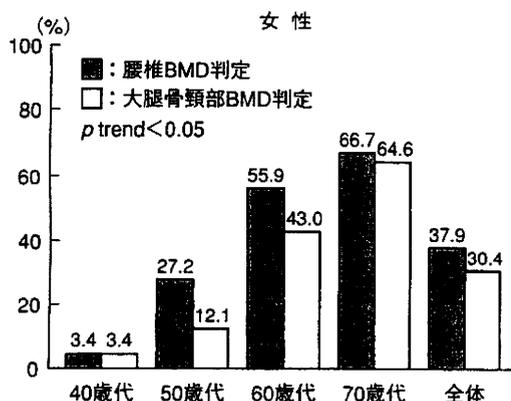
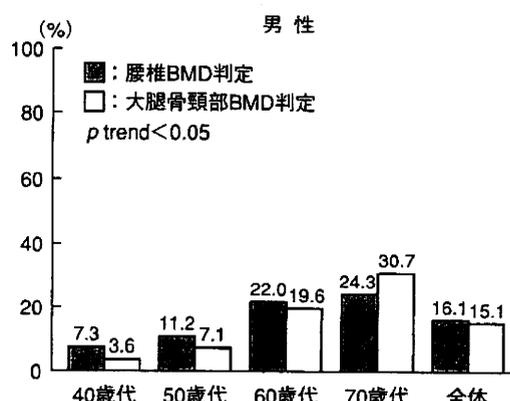


図1 骨粗鬆症/骨量減少の有病率



70%未満を骨粗鬆症と判定した。

また、動脈硬化の評価手段として頸動脈超音波検査(日立メディコ電子走査形超音波断層装置EUB-655, 電子リニア形探触子EUP-L3 10MHz)を行った。頸動脈内膜中膜複合体厚(intima-media thickness: IMT)を左右総頸動脈および左右頸動脈分岐部で計測し、その最肥厚部をIMTの代表値とした。IMTが1.1mm以上を異常肥厚とし、動脈硬化ありと判定した。

統計学的検討として、骨粗鬆症および動脈硬化の地域在住中高年者の有病率を性別、年代別に求め、Cochran-Mantel-Haenszel法によるトレンド検定を行った。次に動脈硬化と骨粗鬆症の関連について検討するために、動脈硬化の有無を説明変数とし、年齢およびbody mass index(BMI)を調整した骨粗鬆症有病についての多重ロジスティック回帰分析を性別に行った。解析には、統計プログラムSAS release 9.1.3を使用した。

2 結 果

1) 骨粗鬆症/骨量減少の有病率(性別, 年代別)

腰椎BMD判定での40歳以上の骨粗鬆症/骨量減少の有病率は、女性37.9%, 男性16.1%であった。女性の有病率は加齢で有意に高くなり、特に60歳代以降は急速に高くなった。男性でも、有病率は加齢で有意に高くなった。大腿骨頸部BMD判定でも、女性30.4%, 男性15.1%で、男

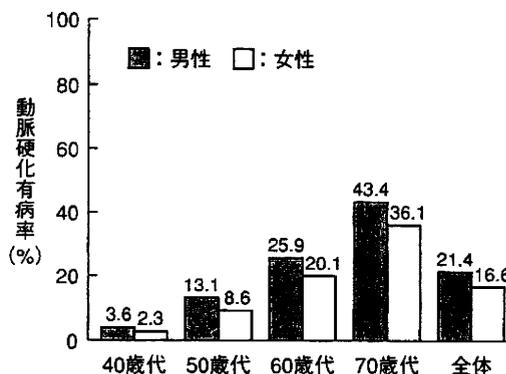


図2 動脈硬化有病率

女とも加齢で有意に高くなった(図1)。

2) 動脈硬化有病率(性別, 年代別)

40歳以上の女性の動脈硬化有病率は16.6%, 男性は21.4%であった。動脈硬化の有病率は、男女とも加齢で有意に高くなった(図2)。

3) 動脈硬化と骨粗鬆症との関連

女性で骨粗鬆症診断を腰椎BMDで判定した場合、動脈硬化のある者は、ない者に比べて骨粗鬆症/骨量減少の有病の割合が高かった(オッズ比1.97, 95%信頼区間1.03~2.99, $p=0.0014$)。また、女性を未閉経群と閉経群に分けて検討したところ、閉経群のみで同様の結果が得られた(1.78, 1.19~2.67, $p=0.00052$)。一方、大腿骨頸部BMD判定の場合には、いずれも有意な関連は認められなかった。男性での解析では、両部位BMDと動脈硬化のあいだに有意な

表2 多重ロジスティック回帰分析による動脈硬化と骨粗鬆症有病の関連

		オッズ比(95%信頼区間)	p値
腰椎BMD判定の場合	女性全体	1.97(1.03~2.99)	p=0.0014
	閉経女性	1.78(1.19~2.67)	p=0.0052
	男性全体	0.98(0.63~1.55)	NS
大腿骨頸部BMDの場合	女性全体	0.96(0.63~1.46)	NS
	閉経女性	0.94(0.60~1.43)	NS
	男性全体	0.74(0.27~1.17)	NS

NS: not significant

関連は認められなかった(表2)。

3 考 察

BMDと心血管系疾患については、低BMDや骨密度減少が、心血管疾患による死亡リスク上昇と関連するという報告や^{3,4)}、骨粗鬆症の閉経後女性は、年齢や心血管疾患の危険因子を考慮しても、心・血管系イベントの発生リスクが有意に高い⁵⁾など、これまでに多方面からの研究が行われている。日本人を対象とした疫学研究においても、骨粗鬆症や動脈硬化の評価手法はそれぞれの研究で異なるが、BMDと動脈硬化の程度とのあいだに関連を認めたと報告されている^{6~9)}。本研究では、脳・心血管疾患の予知因子として有用とされるIMT¹⁰⁾とBMDのデータを用いて、地域住民男女における両疾病間の関連について解析を行った。その結果、骨粗鬆症評価を腰椎BMDで行った場合、女性で動脈硬化のある者は、ない者に比べて骨粗鬆症有病の割合が高くなった。この結果は、これまでの先行研究と矛盾するものではなかった。

女性の骨粗鬆症と心血管疾患は、どちらも閉経後より罹患率が高くなることが臨床的に広く知られている。またエストロゲン受容体は、骨芽細胞や破骨細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞に存在することが確認されており、両疾患の進行に共通して関与する因子としてエストロゲンがあげられる。本研究において、女性で両疾病間に有意な関連が認められた要因の一つに、エストロゲンの関与が示唆される。

またエストロゲン以外にも、酸化脂質やピタ

ミンD、副甲状腺ホルモン、オステオカルシン、オステオポンチン、ホモシステイン、アンジオテンシン、マトリックスグラブプロテイン、オステオプロテジェリン、一酸化窒素、インターロイキン(IL-6)などは、骨と血管の相互に関与する共通因子として近年検証が進み、いわゆる「骨・血管相関」の機序が解明されつつある。

腰椎は大腿骨頸部に比べ、構成組織として海綿骨の占める割合が高い。エストロゲン減少による骨代謝への影響は、皮質骨よりも海綿骨のほうがより反映されやすいと考えられている。今回の結果において、腰椎と大腿骨に相違を認めた要因の一つとしてエストロゲンの関与が示唆される。

一方、変形性脊椎症では椎体に骨棘形成を認めるが、その割合は、特に男性において加齢に伴い高くなるため、BMDが高く判定されてしまう。また腹部の大動脈石灰化が存在する場合にも、腰椎BMDが過大評価される可能性があり、結果への影響は否定できない。

両疾患の進行には性ホルモン以外にも喫煙、糖尿病、高脂血症など共通の危険因子が存在する。今後、これらの交絡因子を考慮しての検討を要すると考える。

患者のQOL低下を招くおそれのある骨粗鬆症性骨折予防の観点から、動脈硬化の基盤となる高血圧や高脂血症など生活習慣病の日常診療において、骨粗鬆症についても評価や治療の必要性がある。また逆に閉経後女性の骨粗鬆症有病者の日常診療において、脳・心血管疾患発症の基盤となる動脈硬化の存在にも留意すること

が必要と考えられた。

ま と め

地域在住中高年者を対象に、骨粗鬆症と動脈硬化症の有病の関連について横断的解析を行った。女性では年齢とBMIで調整しても、腰椎BMDとIMTとのあいだに有意な関連を認め、骨粗鬆症と動脈硬化進展とのあいだに密接な関連が示唆された。

文 献

- 1) Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging- the- National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000;10:S1-9.
- 2) 折茂肇, 林兼史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝ほか. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). *日骨代謝誌* 2001;18:76-82.
- 3) von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999;106:273-8.
- 4) Kado DM, Browner WS, Blackwell T, et al. Rate of bone loss is associated with mortality in older women ; a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1974-80.
- 5) Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005;20:1912-20.
- 6) 鈴木隆雄, 吉田英世, 金憲経. 高齢者における骨密度と脈は速度の関連性についての前向き追跡研究-骨粗鬆症は動脈硬化の促進に関与するか-. *Osteoporosis Jpn* 2005;13:75-7.
- 7) Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y, Kawai A. Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Stroke* 1997;28:1730-2.
- 8) Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Sakamoto H, Kumakura H, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women. *Hypertens Res* 2008;31:1191-7.
- 9) Tamaki J, Iki M, Hirano Y, Sato Y, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2009;20:53-60.
- 10) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.

医学のあゆみ

[第5土曜特集]

ロコモティブ シンドローム ——運動器科学の新時代

企画 中村耕三 東京大学大学院医学系研究科感覚運動機能医学(整形外科学)

- 運動器疾患の疫学
- ロコモティブシンドローム
- 運動器の保存治療
- 介護保険制度と在宅医療
- 運動器障害の診断と評価
- 歩行と姿勢の評価
- 主な疾患
- 運動器疾患の基礎

医歯薬出版株式会社
<http://www.ishiyaku.co.jp/>

ロコモティブシンドローム ——運動器科学の新時代

企画 中村耕三(東京大学大学院医学系研究科感覚運動機能医学<整形外科学>)



Vol.236 No.5 2011/1/29

311 “ロコモティブシンドローム”特集にあたって……………中村耕三

運動器疾患の疫学

315 大規模住民調査からみえてきた運動器疾患の実態——ROAD study ……吉村典子

319 運動器疾患の長期縦断疫学研究……………下方浩史・安藤富士子

325 転倒の疫学と予防対策——ロコモティブシンドロームの視点から……………鈴木隆雄

333 DPCデータベースからみた日本整形外科の現状
——超高齢社会を迎えて……………門野夕峰

339 地域在住高齢者の歩行能力に関する横断的・縦断的分析……………坂田悍教

ロコモティブシンドローム

347 ロコモティブシンドロームの概念……………中村耕三

353 ロコチェックの運動機能低下の予見性と、ロコトレの運動機能改善効果
……………石橋英明

360 病院における転倒予防教室——その運営・効果・課題……………岡田知佐子

366 臨床現場におけるロコモティブシンドローム……………大江隆史

371 運動器障害診断ツール(足腰指数25)の開発……………星野雄一・星地亜都司

運動器の保存治療

379 中高年者の背筋力維持・向上のための運動……………宮腰尚久

383 変形性膝関節症に対する運動療法・体操——ロコモ予防への取組み……………帖佐悦男・他

388 腰痛管理のためのエクササイズ(体操).....松平 浩

介護保険制度と在宅医療

399 高齢者医療での運動器疾患——老年症候群と総合機能評価でとらえる.....林 恭史

404 介護保険制度からみた運動器障害.....太田秀樹

412 在宅医療からみた運動器障害

——訪問リハビリテーションは寝たきり予防に有用である.....腰塚 裕

417 ロコモティブシンドロームと大腿骨頸部骨折地域連携パス

——浜松方式を中心に.....藤野圭司

運動器障害の診断と評価

【骨】

427 骨粗鬆症の診断と薬物治療開始基準.....藤原佐枝子

432 骨粗鬆症における骨折リスク評価法の進歩

——骨密度評価から骨強度評価へ.....大西五三男

438 骨の代謝マーカー.....遠藤直人

【軟骨】

443 変形性膝関節症X線画像自動読影システム(KOACAD®)の開発.....岡 敬之

448 関節軟骨, 椎間板のMRI評価——最新の形態的・質的評価法.....渡辺淳也・吉岡 大

453 Kinematic MRIによる関節の評価.....中田 研

459 変形性関節症の診断・評価における軟骨代謝マーカー.....山田治基

【筋肉】

- 465 筋力と筋量の評価.....猪飼哲夫
470 筋力と筋量の経年的変化および運動器疾患との関連.....村木重之

歩行と姿勢の評価

- 477 歩行分析の手法と中高年者の歩行.....芳賀信彦
482 高齢者の姿勢.....仲田和正

主な疾患

- 489 原発性骨粗鬆症の治療.....萩野 浩
494 変形性膝関節症の診断と治療.....宗田 大
501 変形性股関節症の診断と治療.....別府諸兄・太藻ゆみこ
507 腰部椎間板ヘルニアの診断と治療.....細金直文・他
513 腰部脊柱管狭窄症の診断と治療.....牧野孝洋・米延策雄
519 サルコペニア——そのメカニズムと防止策としての運動.....石井直方

運動器疾患の基礎

- 527 骨の代謝と骨粗鬆症のバイオロジー.....安井哲郎・田中 栄
531 変形性関節症の分子メカニズム——治療標的分子の同定をめざして.....川口 浩
535 サルコペニアの発症メカニズム
——廃用性筋萎縮との類似点と相違点から.....河野尚平・二川 健

540	椎間板の代謝とバイオロジー——椎間板再生への細胞移植法も含めて……………持田讓治
545	姿勢・歩行能力と脊髄機能——ロコモティブシンドロームと脊髄機能……………緒方 徹
549	転倒による大腿骨近位部骨折に及ぼす軟組織や体重の影響……………田中英一

■サイドメモ目次

323	縦断研究
379	等尺性背筋運動
384	変形性膝関節症に対するアメリカ老年医学会の勧告
388	腰痛の診断的トリアージ
389	腰痛の診断名
389	コ克蘭・ライブラリー
391	マッケンジー法
394	重要な予後規定因子“恐怖回避行動”
395	アレクサンダー・テクニーク
399	ビタミンDは高齢者の味方
410	介護支援専門員(ケアマネジャー)資格に挑戦
417	地域連携バス
428	骨折の相対リスクと絶対リスク
438	骨の代謝動態
444	X線画像自動読影システム
448	軟骨の質的MRI撮像法
459	抗関節症薬
465	筋力と筋量との関係
490	リモデリング, 骨質
494	ランニングによる膝の障害とヒアルロン酸注射治療
521	筋サテライト細胞
531	変形性関節症
536	ユビキチン-プロテアソーム系
541	髄核細胞の起源
553	次号の特集予告

運動器疾患の長期縦断疫学研究

Longitudinal epidemiological study on locomotive organ disease



下方浩史(写真) 安藤富士子

Hiroshi SHIMOKATA¹ and Fujiko ANDO²

国立長寿医療研究センター予防開発部¹, 愛知淑徳大学健康医療科学部²

◎運動器症候群の予防方法を解明するためには、その危険因子を明らかにすることが必要である。一般住民を対象とした長期縦断疫学研究により、運動器疾患罹患の実態を明らかにするとともに、栄養や運動、疾病罹患、飲酒や喫煙などの生活習慣、遺伝的素因などと加齢にかかわる運動器疾患の発症との関連を解明することができる。国立長寿医療研究センターでは無作為抽出された一般地域住民を対象に、老化・老年病に関する基礎データの収集のための長期にわたる集団の大規模な縦断研究「老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」を平成9年度(1997)より行っている。NILS-LSAでの調査から、日本人全体で骨粗鬆症は1,000万人、変形性関節症は3,000万人を超える患者がいると推計された。現在、遺伝子や生活習慣、体力、栄養などさまざまな要因についての縦断的な解析から高齢者の運動器疾患のリスク要因を明らかにし、予防方法を開発するための研究を行っている。

Key word : 長期縦断疫学, 老化, 骨粗鬆症, 変形性関節症

運動器症候群(ロコモティブシンドローム)とは、運動器の障害により要介護になるリスクの高い状態になることである。実際に要介護となる要因として関節疾患、転倒・骨折が大きな割合を占めている。高齢者における関節疾患のほとんどは変形性関節症であり、また高齢者の骨折は骨粗鬆症がおもな要因となっている。変形性関節症と骨粗鬆症に限っても、運動器症候群の推計患者数は4,700万人(男性2,100万人、女性2,600万人)に達するという¹⁾。日本社会の高齢化に伴って、今後さらに急速にこれらの患者数は増大していくものと推定されている。また、運動器症候群は認知症の要因となるとも考えられており、運動器症候群の予防に関する研究は、日本において今後の進展が強く望まれる分野である²⁾。

運動器症候群の予防方法を解明するためには、その危険因子を明らかにすることが必要である。無作為抽出された一般住民を対象とした長期にわたる観察研究は、一般住民の間での運動器疾患罹患の実態を明らかにするとともに、栄養や運動、

疾病罹患、飲酒や喫煙などの生活習慣、遺伝的素因などと加齢にかかわる運動器疾患の発症との関連を解明するために不可欠である。こうした研究により、どのような素因をもち生活を送っている人が、どのような確率で運動器疾患に罹患していくのか、どのように対策を取れば、どのくらいの確率で予防できるのかを明らかにすることができる²⁾。

長期縦断疫学研究

国立長寿医療研究センターでは老化・老年病に関する基礎データの収集のために長期にわたる集団の大規模な縦断研究「老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」を平成9年度(1997)より行っている(図1)³⁻⁷⁾。対象は地域住民から年齢・性別に層化し無作為抽出された、観察開始年齢が40~79歳の男女である。抽出によって選定された人を説明会に招いて、検査の目的や方法などを十分に説明し、インフォームドコンセントを得たうえで検査を実施している。追跡中のドロップアウト

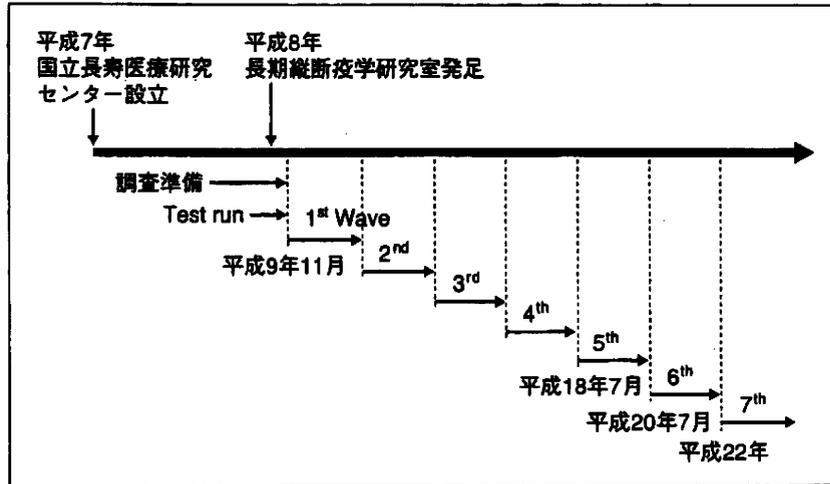


図1 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の経緯
NILS-LSAでは地域在住の中高齢者約2,400人の10年以上にわたるデータが蓄積されている。

トは、同じ人数のあらたな補充を行い、定常状態として約2,400人のダイナミックコホートをめざしている。

施設内に設けられた専用の検査センターで朝9時から夕方4時までの間に分刻みでスケジュールを組んで、1日7名、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(2000)4月に2,267名の基礎集団が完成し、以後は2年ごとに検査を繰り返し行っており、現在は第7次調査を行っている。調査項目は頭部MRIや超音波断層、骨密度測定、腹部CT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、栄養調査、運動機能調査、心理検査など広汎で精度の高い内容である(図2)。運動器疾患に関連した検査としては、DXA法による全身骨、腰椎、左右大腿骨頸部の4スキャンでの骨密度測定、末梢骨定量CT検査法(pQCT)による橈骨16スキャン、左右膝X線撮影、胸椎腰椎X線撮影、膝関節機能検査、転倒調査、膝痛調査、腰痛調査、骨折調査、骨代謝マーカー検査などを実施している。調査開始当初より、調査参加者のほぼ全員からの血液サンプルを用いてDNAを蓄積している。これほど背景因子が詳細に検討されている一般住民のDNA試料の蓄積は、国内外でもほかにはほとんどないと思われる^{8,9)}。

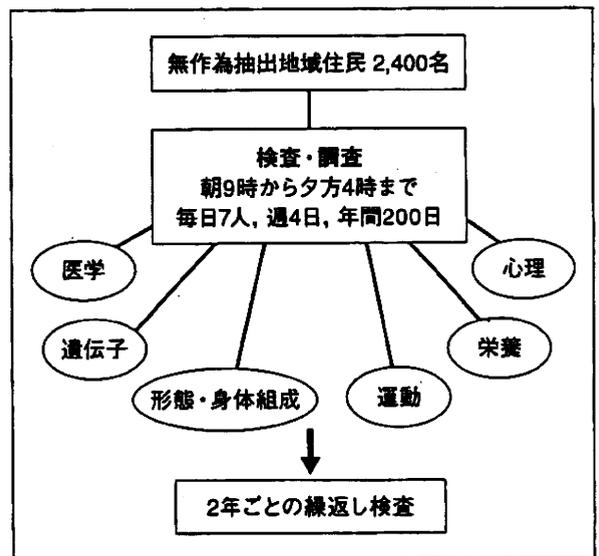


図2 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の概要

加齢に伴う運動器疾患罹患の実態

NILS-LSAの第5次調査に参加した40~88歳の男性1,200名、女性1,219名の合計2,419名を対象として、立位で両膝のX線写真を撮影し、Kellgren-Lawrence分類(KL分類)¹⁰⁾にて変形性膝関節症をgrade 0からgrade IVまでに分類し、grade II以上を変形性膝関節症と診断した。また、grade III以上を膝関節高度変形として、10歳ごとの年齢別および性別に有病率を算定した。図3に示すように、変形性膝関節症は男性よりも女性に多く、年

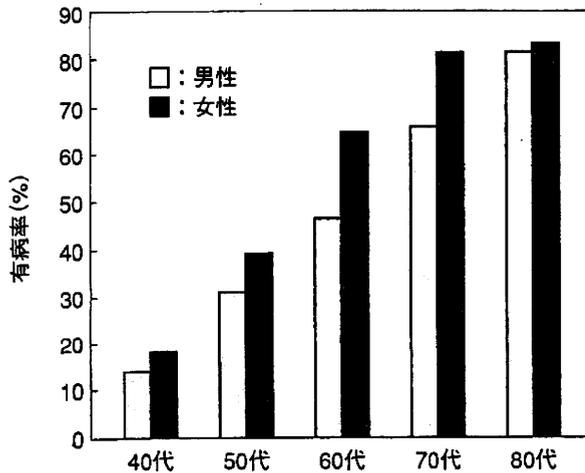


図 3 年代別、性別の膝変形性関節症の有病率 (Kellgren-Lawrence 分類 grade II 以上)

年齢とともに有病率は上昇する。40歳以上の女性全体での有病率は52.3%、男性で43.5%であった。また、KL分類 grade III以上の膝高度変形保有率は女性のほうが男性よりも2倍以上多く、また女性では年齢とともにその率は大きく上昇していた。上記の有病率を用いて日本人全体の人口構成から有病率を計算すると、男性1,278万人、女性1,950万人の合計3,228万人と推定された。

日本骨代謝学会の診断基準¹¹⁾を用いて、DXA法で計測した腰椎骨密度(第2, 3, 4腰椎の平均骨密度)および右大腿骨頸部骨密度により、性別、年齢別に骨粗鬆症の有病率を算定した(図4)。50歳以上の女性の有病率は、腰椎BMDの判定の場合26.1%、大腿骨頸部BMD判定の場合21.3%であった。骨粗鬆症・骨量減少の年代別有病率は、どちらの部位の判定でも加齢で高くなり、とくに60歳代で急に高くなった。腰椎に比べ、大腿骨頸部判定の場合、50, 60歳代での有病率は低かった。50歳以上の男性の骨粗鬆症有病率は、腰椎BMDの判定の場合7.6%、大腿骨頸部BMD判定の場合10.3%であった。骨粗鬆症・骨量減少の年代別有病率は、大腿骨頸部の判定において60歳代以降、男性でも加齢で高くなっていった。この結果をもとに、今回得られた骨粗鬆症有病率から見積もられる骨粗鬆症患者数は、腰椎骨密度による有病率を用いると50歳以上の女性で約811万人、50歳以上の男性で189万人と推計され、大腿骨頸部では女性685万人、男性250万人となる。男女合

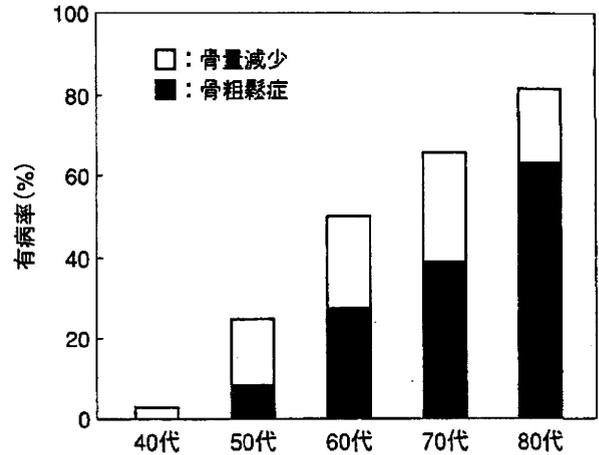


図 4 女性の年代別の骨粗鬆症および骨量減少の有病率(日本骨代謝学会診断基準による腰椎骨密度からの判定)

計で骨粗鬆症患者数は900万~1,000万人と推定された。

骨粗鬆症疾患ゲノム研究

骨粗鬆症は生活習慣病であり、カルシウム摂取の不足ややせ、運動不足などの危険因子が指摘されている²⁾。一方で、骨粗鬆症の危険因子として家族歴がある。他の多くの生活習慣病や老年病と同じように、骨粗鬆症は遺伝的素因と生活習慣や加齢などが複雑に影響しあって発症する多因子疾患であると考えられている。疾患によって遺伝的要因の影響の強さは異なる。人種差や環境、生活習慣による違いはあるが、アメリカのFraminghamスタディの報告では、骨密度の遺伝率(heritability)は約60%と推定されており、遺伝的な要因は比較的大きいと思われる¹²⁾。NILS-LSAでは、これまでに骨密度と有意な関連のあった31種類の遺伝子多型についてあらたに発見、あるいは確認の報告を行っている(表1)⁷⁾。

骨粗鬆症や骨密度への遺伝子多型の影響は、直接的な影響よりもむしろ生活習慣や環境因子による骨への影響を遺伝子多型が修飾する部分の大きい可能性がある。図5は著者らの調査の解析結果である。閉経女性のDXA法による骨密度と除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ERα)遺伝子Xba I多型の影響について検討した¹³⁾。除脂肪体重として求めた筋量が多ければ骨密度は高いが、その影響はAA型よりもAG/GG型のほうが

表 1 NILS-LSAにおいて骨密度との関連をあらたに発見または確認した遺伝子多型

略号	遺伝子多型	骨密度への影響
カルシウム向性ホルモンおよび受容体		
<i>VDR</i>	vitamin D receptor (A-3731G)	男性の CC 型で大腿骨頸部の骨密度が高い
<i>ESR1</i>	estrogen receptor α (PP/pp)	高齢女性の CC 型で骨密度が低い
<i>ESR1</i>	estrogen receptor α (XX/xx)	高齢女性の GG 型で骨密度が低い
<i>OST</i>	osteocalcin (C298T)	閉経女性の TT 型で骨密度が低い
<i>ADR</i>	androgen receptor (CAG repeat)	未閉経女性の CAG リピートが多いと骨密度が低い
<i>CYP17A1</i>	cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1 (T-34C)	閉経女性の CC 型で骨密度が低い
サイトカイン, 成長ホルモンおよび受容体		
<i>IL-6</i>	interleukin-6 (C-634G)	閉経女性の GG 型で橈骨遠位の骨密度が低い
<i>TGF-β</i>	transforming growth factor- β 1 (T29C)	高齢女性の TT/TC 型で橈骨の骨密度が低い
<i>OPG</i>	osteoprotegerin (T950C)	未閉経女性の CC 型で橈骨近位の骨密度が低い
<i>OPG</i>	osteoprotegerin (T245G)	閉経女性の GG 型で大腿骨頸部骨密度が低い
<i>CCR</i>	chemokine receptor 2 (G190A)	若年男性と閉経女性の GG/GA で骨密度が低い
骨基質関連蛋白		
<i>MMP1</i>	matrix metalloproteinase-1 (1G/2G at-1607)	閉経女性の GG/GG 型で橈骨遠位骨密度が低い
<i>MMP9</i>	matrix metalloproteinase-9 (C-1562T)	男性の CT/TT 型で骨密度が低い
<i>COL</i>	collagen type 1 (G-1997T)	閉経女性の GG 型で骨密度が低い
<i>ICAM-1</i>	intercellular adhesion molecule-1 (Lys469Glu)	閉経女性の AA 型で骨密度が低い
<i>PLOD1</i>	procollagen-lysine 2-oxyglutarate 5-dioxygenase (Ala99Thr)	未閉経・閉経女性の GA/AA 型で骨密度が低い
<i>CX37</i>	connexin 37 (Pro319Ser)	男性の TT 型で骨密度が低い
その他		
<i>KLOT</i>	klotho (G-395A)	閉経・未閉経女性の GG 型で骨密度が低い
<i>MTP</i>	microsomal triglyceride transfer protein (G-493T)	未閉経女性の TT 型で骨密度が高い
<i>VLDLR</i>	VLDL receptor (triplet repeat)	男性の CGG リピート 8 以上で骨密度が高い
<i>ALAP</i>	adipocyte-derived leucine aminopeptidase (Lys528Arg)	未閉経女性の GA/AA 型で骨密度が低い
<i>LIPC</i>	hepatic lipase (C-514T)	閉経女性の TT 型で骨密度が低い
<i>CNR2</i>	cannabinoid receptor 2 gene (A/G, rs2501431)	未閉経・閉経女性の AA/AG 型で骨密度が低い
<i>PON1</i>	paraoxonase-1 (Gln192Arg)	閉経女性の GG 型で骨密度が低い
<i>PON1</i>	paraoxonase-1 (Met55Leu)	閉経女性の TT 型で骨密度が低い
<i>PON2</i>	paraoxonase-2 (Cys311Ser)	閉経女性の CC 型で骨密度が低い
<i>DRD4</i>	dopamine D4 receptor (C-521T)	男性の CC 型で骨密度が低い
<i>FOXC2</i>	forkhead box C2 (C-512T)	男女ともに T アリルで骨密度が低い
<i>PLN</i>	perilipin (C1243T)	男性の C アリルで骨密度が低い
<i>MAOA</i>	monoamine oxidase A (uVNTR)	未閉経・閉経女性のリピート 4 未満で骨密度低い
<i>SH2B1</i>	Src-homology-2-B (Ala484Thr)	未閉経・閉経女性の A アリルで骨密度が低い

強い。AG/GG 型の多型をもつ人は筋量を増やすことが、AA 型の人よりも骨粗鬆症の予防には効果的であることがわかる。筋量が少ない集団では AA 型のほうが骨密度は高いが、筋量が多い集団では AG/GG 型のほうが骨密度は高いという逆転が生じており、このため対象集団の筋量が異なれば、遺伝子多型の骨密度との関係はまったく逆になってしまう。遺伝子以外の個体差が十分に検討されていないことが、ゲノム研究での再現性が乏しいことの要因のひとつになっている可能性がある。

感受性遺伝子多型をもっているが発症しない人

もいる。その要因を探るというアプローチもある。感受性遺伝子多型をもっているが発症した人、発症していない人について生活習慣などの要因を詳細に比較検討することで、感受性遺伝子をもっているでも骨粗鬆症をどうすれば予防できるかを明らかにすることができる。さらに生活習慣などの修飾可能な危険要因については、その縦断的変化についての検討も必要である。特定の遺伝子多型をもつ人が、たとえば身体活動量を 2 倍にしたとき骨密度はどう変化するのか、遺伝子多型によってその効果にどのような差があるのかを明らかにする

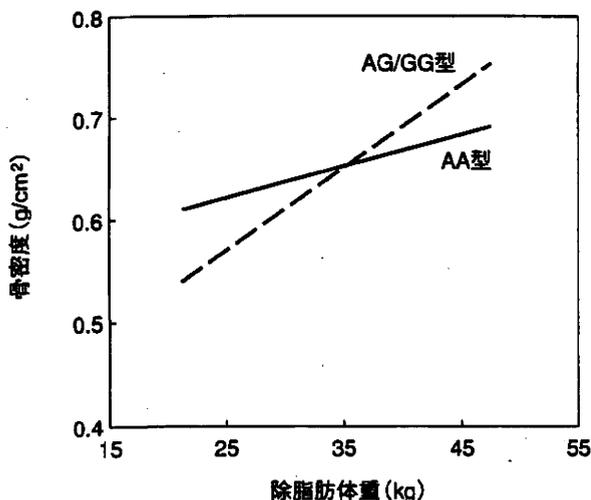


図5 閉経女性のDXA法による骨密度と除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ER α)遺伝子Xba I多型の影響¹³⁾

除脂肪体重、すなわち筋量が多ければ骨密度は高いが、その影響はAA型よりもAG/GG型のほうが強い。

ことが、遺伝子多型を利用した実際の予防指導の際には重要である。こうしたデータを蓄積するためには、多数の集団で長期にわたった詳細な生活習慣や環境要因の調査が必要である(「サイドメモ」参照)。

運動器疾患のリスク予想と予防

骨代謝マーカー測定によって骨粗鬆症や骨量減少の予測ができるかをNLS-LSAで検討した。骨代謝マーカーとしてオステオカルシン(OC)、骨型アルカリホスファターゼ(BAP)、尿中I型コラーゲン架橋N-ペプチド(NTx)、デオキシピリジノリン(DPD)を測定したところ、女性の腰椎でOC、BAP、NTxが、女性の大腿骨頸部でDPD、BAP、NTxが、男性の大腿骨頸部でBAPが6年後の骨粗鬆症や骨量減少の発症に有意に関連しており、これらのマーカーから将来の骨粗鬆症や骨量減少の発症を予測できる可能性が示された¹⁴⁾。

NLS-LSAでは、生活習慣や環境要因との相互関係を考慮した骨粗鬆症の遺伝要因の検討も順次進めている。DXA法による骨粗鬆症診断結果と、握力、脚筋力など運動・体力に関する要因、カルシウム、ビタミンDなど栄養に関する要因、BMI、除脂肪体重など体格・体型に関する要因、そのほか嗜好、閉経、骨代謝マーカーを含む血液尿検査

結果などの項目の追跡による縦断的なデータについて網羅的に検討を行うことで、それぞれ骨粗鬆症と関連の強い要因を抽出する。抽出された要因と遺伝子多型との相互作用を網羅的に検討し、その結果から最終的に骨粗鬆症と関連する生活習慣要因、遺伝子多型、生活習慣要因と遺伝子多型の交互作用を抽出し、骨粗鬆症の予測を行う総合的なシステムの構築を行っている。長期縦断研究によりこうしたシステムが完成すれば、骨粗鬆症の医療や予防の実用化へ一歩前進するものと期待される。

おわりに

高齢化が急速に進む日本の社会において、高齢者の健康維持・増進はきわめて重要な課題である。高齢者が健康に長生きできることは国民の共通の願いであり、これを実現することが急務である。高齢者の運動器疾患は直接の死因とはならない場合がほとんどではあるが、高齢者のQOLを阻害し、寝たきりや廃用症候群を引き起こし、認知症や肺炎の要因ともなる。高齢者の運動器疾患の予防と治療は高齢者の健康長寿を考える場合には欠かすことができない。そのためのエビデンスを集積する研究として、疾患そのものだけでなく、

サイト
メモ

縦断研究

加齢による変化を検討する方法には大きく分けて、横断的方法と縦断的方法の2つがある。縦断的研究は同一の個人を継続して観察し、加齢による実際の心身の変化、加齢に関連する要因、発育、発達、老化、寿命などをとらえようとするものである¹⁴⁾。一方、さまざまな年齢を含む集団を設定して種々の検査を一度に実施し、1歳ごとの、あるいは5歳、10歳ごとの年齢群で検査値がどのように異なるのかを検討し、その差を加齢変化とする方法が横断的研究である。一度の調査で終了してしまう横断研究に比べて経時的な追跡を行う縦断研究は、結論が出るまでに一般に数年から10年以上もの期間を要し、調査を継続するための費用や人材の確保も必要である。しかし、加齢変化の観察を行うためには横断的観察のみでは加齢による変化を正確にとらえることができない。