

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策には重要である。こうしたデータを蓄積するたりには、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ノ(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、筋力、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、

サイド
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¹⁵⁾。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。

遺伝子や栄養、運動までを含めた学際的な長期縦断疫学研究の進展が望まれる。

文献

- 1) Yoshimura, N. et al. : *J. Bone Miner. Metab.*, 27 : 620-628, 2009.
- 2) 下方浩史 : 新老年学改訂第3版(大内耐義, 秋山弘子編). 東京大学出版会, 2010, pp.333-346.
- 3) 安藤富士子, 下方浩史 : *Medicina*, 45 : 430-433, 2008.
- 4) Shimokata, H. et al. : *J. Epidemiol.*, 10 : S1-S9, 2000.
- 5) 下方浩史 : *Geriatric Med.*, 36 : 21-26, 1998.
- 6) 下方浩史 : *Geriatric Med.*, 45 : 13-17, 2007.
- 7) 下方浩史, 安藤富士子 : 日本老年医学会雑誌, 45 : 563-572, 2008.
- 8) 下方浩史・他 : *Mol. Med.*, 39 : 576-581, 2002.
- 9) 下方浩史, 安藤富士子 : *Clin. Calcium*, 18 : 155-161, 2008.
- 10) Kellgren, J. H. and Lawrence, J. S. : *Ann. Rheum. Dis.*, 15 : 1-11, 1956.
- 11) 折笠 肇・他 : 日本骨代謝学会雑誌, 18 : 76-82, 2001.
- 12) Karasik, D. et al. : *J. Bone Miner. Res.*, 179 : 1718-1727, 2002.
- 13) Kitamura, I. et al. : *Bone*, 40 : 1623-1629, 2007.
- 14) 竹村真理枝・他 : *Osteoporos. Jpn.*, 15 : 28-32, 2007.

* * *

疾病予防のための理想的生活

下方浩史* 安藤富士子**

要 旨

- ・疾病予防には生活習慣の改善が有用である。現代社会ではメタボリックシンドロームと老年病が大きな問題になっている。
- ・肥満は多くの疾病の原因ではあるが、75歳以上の後期高齢者ではむしろ栄養不足が重要となる。メタボリックシンドロームの基準値設定に年齢が考慮されていないのは問題である。ライフステージで生活習慣と疾病予防との関係は異なる。
- ・さらに摂取エネルギーが少なくても肥満となりやすい遺伝子多型、アルコールの影響が出やすい遺伝子多型、食塩摂取による血圧への影響が大きい遺伝子多型などがみつかっており、生活習慣と疾病との関係には個人差が大きい。
- ・「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)」では平成9年から2年ごとに無作為抽出された地域住民を対象に生活習慣などの背景要因と老化や疾病との関係について調査を行っている。
- ・個人個人の全ゲノムが容易に解析できるようになれば、特定の個人がどういう疾病にかかりやすいのか、生活をどのようにしたら疾病予防にもっとも効果があるのかを明らかにできるようになるだろう。

はじめに

江戸時代には一般庶民向けの多くの書物が書かれたが、貝原益軒の『養生訓』ほど長期に渡って版を重ね、読み継がれた書物はないだろう。益軒は筑前(福岡県)の黒田藩に71歳になるまで藩士として仕えた。その後、84歳で亡くなるまでに多くの書物を書いている。『養生訓』は益軒が亡くなる1年前の1713年に執筆された。医師ではなく実際の医療に携わった経験はなかったが、読書家であり、知識が豊富であった。益軒自身が当時としてはきわめて長命であり、また高齢になっても心身ともに健康であった。『養生訓』は書物からの知識だけでなく、自分自身の実際の経験に基づい

て書かれており、その内容の多くは現在でも十分に通用する¹⁾。

食生活が多くの病気の原因になるという「病は口より入る」、心と病気についての関連を示す「病は気から」は現代でもよく使われる。今では健康を損なう生活習慣の代表である喫煙についても、日本に渡来してからまだそんなに年月が経っていない江戸時代の初期にすでに「たばこは損多し」と喫煙の害を説いている。酒の飲み方についても「酒は半酔に飲め」とほどほどの飲酒を勧めている。

現代での疾病予防としての生活習慣の改善が『養生訓』の時代と大きく違うのは、現代社会が飽食の時代を迎えて、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧症などのいわゆるメタボリックシンドロ

SHIMOKATA Hiroshi, ANDO Fujiko *国立長寿医療研究センター予防開発部〔〒474-8511 大府市森岡町源吾 35〕

**愛知淑徳大学健康医療科学部

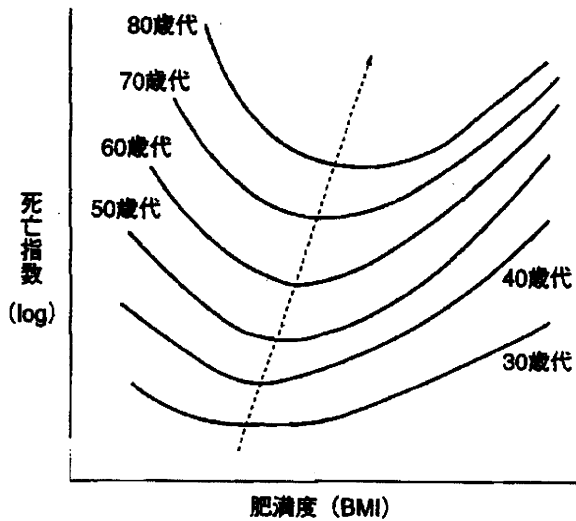


図1 年齢別の肥満度と死亡リスク(模式図)³⁾
各年齢の曲線のもっとも低い点が理想的肥満度である。年齢が高くなるとともにこの理想的肥満度が大きくなっていく。

ムが中年期で問題になっていること、高齢者が増加し、認知症や骨粗鬆症などの老年病に罹患する人口が多くなり、その予防としての生活改善が求められていることであろう。

肥満と長寿

肥満の健康への弊害はよく知られている。ラットでは食餌を減らすと寿命が延びる。これは、哺乳類での寿命延長方法として唯一繰り返し証明されているものである。しかし、ヒトでは必ずしも痩せていることが健康や長寿に結びつかない。むしろ高齢者の痩せは予備力の低下を招き、感染症などに対する抵抗力がなくなって、寿命を縮めることになる。

死亡や疾患罹患のリスクを縦軸、肥満度を横軸にとりU字を描く。肥満度の小さい痩せた人は肺炎や結核などの感染症の発病率が高く、肥満度の大きな肥満者は糖尿病や心臓病などの発病率が高くなる。男女別に各年齢でこのようなグラフを作成し、死亡指数のもっとも低い理想的な肥満度を求めてみると、その値は加齢とともに大きくなる(図1, 2)。男女で大きな差はなく、年齢とともにほぼ直線的に理想的な肥満度の値が大きくなっていく²⁾。身長170cmの人では一生を通して10年

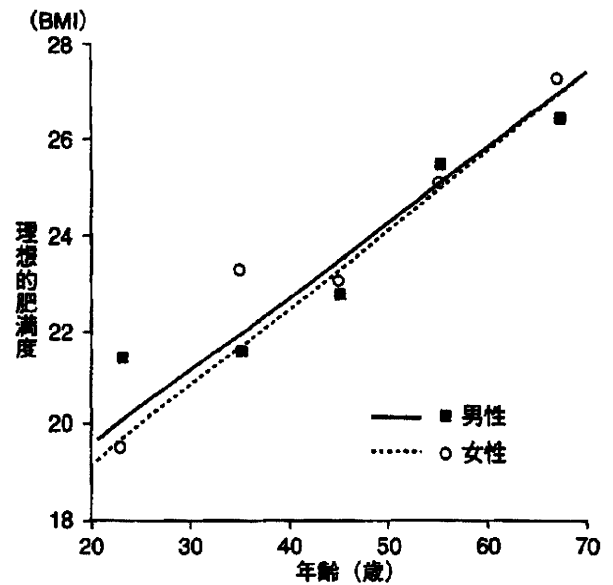


図2 加齢と死亡リスクのもっとも低い肥満度(理想的肥満度)³⁾

年齢とともに理想的な肥満度は増加していく。また男女に差はほとんどみられない。

間で約6kgの体重増加があると、各年齢での死亡率のもっとも低い肥満度を保つことができる³⁾。健康で長生きをするためには、病的に太っている場合は例外として、特に痩せようとせずに年齢とともにむしろ少しずつ太っていくのがよいともいえる。身体の前備能力が低下している高齢者では痩せは危険である。無理な減量は身体にとってむしろ危険である。若い時のダイエットが高齢になってからの骨粗鬆症を招くこともある。

わが国のメタボリックシンドロームの基準値の設定には年齢が考慮されていないことが問題である。肥満が多くの生活習慣病の発症要因となるのは中年期であり、中年期の急激な肥満は危険である。肥満解消のための運動や食事療法が欠かせない。しかし、75歳以上の後期高齢者ではむしろ低栄養が問題であり、脆弱高齢者を減らして高齢者の寝たきりを予防するためには、栄養改善に心がけるべきであろう。このように、疾病予防のためにはライフステージ別の対応を考えていく必要がある。

ライフステージ別にみた疾病予防

超高齢社会における疾病予防は、高齢に至ってからではなく、基本的には若い頃から健康に関心を持って健康増進に努め、よりよいライフスタイルを守っていくことによって達成される。しかし、人間の身体は年齢によって、あるいは男女で大きく異なる。例えば、女性の身体は閉経前後で劇的に変化する。血清脂質は増加し血圧は高くなり、腹部に脂肪が蓄積するようになる⁴⁾。また、閉経後には骨量が急激に低下する現象がみられることが多い⁵⁾。高齢者の体重減少では骨折のリスクが高くなり⁶⁾、予備力が低下して、死亡率が高くなる⁷⁾。血圧を下げれば記憶力が低下し⁸⁾、コレステロールを下げれば自殺者が増えるという報告もある⁹⁾。性別や年齢、ライフステージで疾病予防のあり方は大きく違うのである。

小児期には、生涯にわたっての健康意識の基礎となるような教育を重点とした疾病予防が重要である。また、小児期にはその後一生にわたって続く塩分や肉類、油脂類への嗜好が形作られる。この時期に、家庭や学校での食育をきちんと行っていかなければならない。

体力がもっとも充実している青年期には、運動の習慣を身につけることが重要である。高齢期の骨塩量は、青年期での最大骨塩量に左右される。この時期に運動やカルシウム摂取で骨塩量を増加させることは、老いてからの骨粗鬆症の予防につながっていく。また、成人病や老年病の基礎になる高血圧症や脂質異常症もこの時期から徐々に始まることが多い。喫煙や飲酒の習慣もほとんどの場合、青年期から始まる。リスクの高い人たちでは、積極的なライフスタイルの改善指導が必要である。

出産を控えた女性は、自分だけでなく次の世代の疾病予防への責任を担っている。妊婦では胎児の健康を考え、授乳婦では母乳への影響を考えねばならない。子供と接する機会のもっとも多い母親は、子供の将来の健康を目指した疾病予防教育の重要な担い手でもある。

中年期には、肥満防止、ストレスへの対処など

を行うとともに、家庭と仕事という両面でのライフスタイルの見直しが必要になってくる。また、疾病の早期発見、早期治療という二次予防としての疾病予防もこの時期には重要である。

しかし、高齢期には疾病予防のあり方は大きく異なったものとなる。変化への適応力が低下している高齢者では、環境やライフスタイルの急激な改善は好ましくない。何十年も先のことを考えるのではなく、現在のQOLを高めるような精神的、身体的、社会的支援を行うことが必要である。高齢者の多くはすでに、何らかの慢性疾患に罹患している。高齢者の疾病予防としてはADLの回復、QOLの向上、社会復帰を目指す三次予防を中心に考えるべきであろう。

疾病予防と個人差

疾病の発症には、遺伝的な素因が重要な意味を持つことが多い。疾病の予防指導を効果的に行うためには、遺伝素因、体質の検討が欠かせない。適量の飲酒は、生活習慣病の予防や長寿に有用といわれるが、日本人の場合、アルコール脱水素酵素(ADH)およびアセトアルデヒド脱水素酵素(ALDH)の遺伝子多型により、これらの酵素の活性が低下している人たちがいる。アルコールの代謝に障害があれば、アルコールによる身体への負荷が大きくなる。また、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)遺伝子C677T多型を持つ人では動脈硬化を引き起こしやすいが、緑黄色野菜を大量に摂ることや葉酸のサプリメントの服用で動脈硬化の進展を予防できることが知られている¹⁰⁾。

また、日本人には節約遺伝子と呼ばれる遺伝子の変異を持つ人が多い。人類は何十万年と獲物を追って暮らす狩猟生活を送ってきた。安定した食糧供給が得られる農耕や牧畜が行われるようになったのは人類の歴史からするとごく最近のことなのである。人類の歴史は飢餓との戦いであつたともいえる。エネルギーの消費を少なくして、脂肪を蓄積できるような遺伝子変異は、生存のために適していた。こうした遺伝子多型としては、peroxisome proliferator-activated receptor γ

(PPAR γ)遺伝子 Pro12Ala 多型¹¹⁾, β_3 アドレナリン受容体(β_3 -AR)遺伝子 Trp64Arg 多型¹²⁾, β_2 アドレナリン受容体(β_2 -AR)Arg16Gly 多型¹³⁾, uncoupling proteins 1(UCP-1)遺伝子 A-3826 G 多型¹⁴⁾などが知られている。現代社会では、このような遺伝子多型を持っている人たちは、エネルギー摂取量を減らさないと肥満になりやすい。

また、食塩感受性遺伝子も節約遺伝子の一種である。物の流通がほとんどなかった時代、海辺に住んでいる人たちを除いては、塩は貴重であり、少量の食塩で血圧を維持する体質が生存に適していた。アンジオテンシノーゲン遺伝子 Met235Thr 多型などが食塩感受性遺伝子多型として報告されている¹⁵⁾。

このように同じエネルギー摂取量でも肥満になってしまう人、ならない人がおり、また同じ食塩量でも高血圧になる人、ならない人がいる。

骨粗鬆症の予防には、運動をして筋肉量を増やすことが有用である。しかし、筋肉量と骨密度との関係も、遺伝子多型によって異なる(図3)。閉経女性のDXA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 XbaI 多型の影響についての検討で、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型の方が強い。AG/GG型の多型を持つ者は筋量を増やすことがAA型の者よりも骨粗鬆症の予防には効果的であることがわかる¹⁶⁾。同じ生活習慣でも、その影響には個人差が大きい。生活習慣全般について健康への影響が遺伝子多型によって異なり、理想的な生活習慣は人によって違うといえる。

老化に関する縦断的研究

超高齢社会を迎え、日本では疾病を予防して健康長寿を目指す研究が求められている。どのような生活習慣が、どのような疾病をどのように引き起こすのか、生活習慣の変化が疾病を予防し、あるいは悪化させるのかを明らかにすることが必要である。しかし、疾病罹患や老化には性差や年代差を含めた個人差が大きく、またさまざまな生活

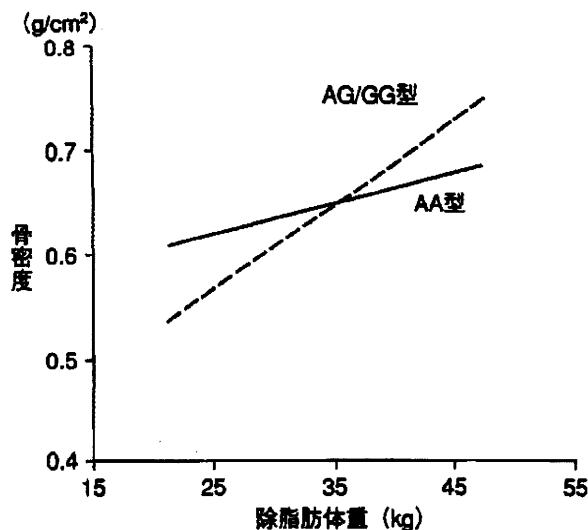


図3 閉経女性のDXAによる骨密度と除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ER α)遺伝子 XbaI 多型の影響¹⁶⁾

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型の方が強い。

習慣が相互に作用し、身体的、精神的、あるいは社会的要因が深くかかわっている。このため、疾病予防、健康長寿を目指す研究には一般住民において、多方面の専門家による学際的な研究が必要である¹⁷⁾。

一人ひとりの対象者を長期にわたって観察を続けていく研究を縦断的研究という。縦断的研究には長い研究期間と多くの専門家の協力、そして多くの研究費を要するために、実現が難しい。施設での詳細な検査、調査にて縦断的追跡を行っている縦断的研究は、その重要性にもかかわらず世界的にみてもほとんどない。

われわれは平成9年度より研究所周辺の地域に住む40~79歳の男女を対象にして「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)」を実施している^{17~19)}。1日の検査人数は7名とし、火曜から金曜までの週4日、年間1,200名、2年で2,400名のコホートを完成し、以後2年ごとに調査を実施している。検査および調査はほとんどすべて施設内に設けた専用の検査センターで行われている。

ここでは詳細を紹介することはできないが、朝9時から夕方4時までの間に分刻みでスケジュー

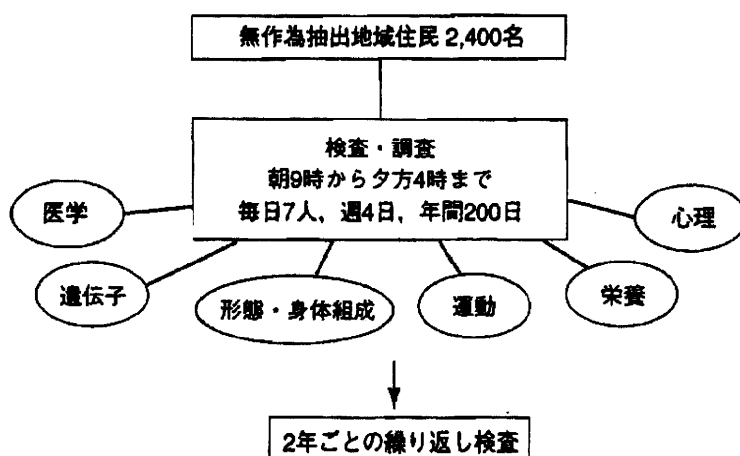


図4 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の概要

表 認知機能に影響を与える要因(NILS-LSAの調査結果から)²⁰⁾

要因	認知機能への影響
先天的要因	
性	男性>女性(知識、絵画完成), 女性>男性(符号)
遺伝子多型	Klotho 遺伝子, CCK-AR 遺伝子など 20 種類の遺伝子多型が認知機能に 影響
後天的要因	
教育歴	高学歴で認知機能は高いが、縦断的 変化には影響しない
生き甲斐	仕事、家庭、趣味に生き甲斐を持つ ことによる認知機能の維持
栄養	抗酸化ビタミン(ビタミンC, E, カ ロテン) 摂取による認知機能の維持 イソフラボン摂取による認知機能の 維持 DHA 摂取による認知機能の維持 イソフラボンと DHA の認知機能維 持への相乗効果
日常生活活動度	適度な歩行(5000~10000 歩/日) による認知機能の維持
余暇	読書、スポーツによる認知機能の維 持
喫煙	喫煙者では認知機能が低い
飲酒	少量の飲酒(特に日本酒、ワインな どの醸造酒)による認知機能の維持
睡眠	6 時間以上の睡眠で認知機能の維持
体格	適正な BMI(20~25)による認知機 能の維持

ルを組んで、MRI や超音波断層、骨密度測定など最新の機器を利用した医学検査のみならず、詳細な生活調査、食事調査、運動機能調査、心理検査など広汎で、学際的な、しかも精度の高い調査・検査を実施している(図4)。さらに、調査参加者のほぼ全員から DNA が得られており、DNA の解析により、個人差に注目した研究が可能となっている。このように詳細な背景要因が長期にわたって調査され、さまざまな要因を含めた DNA と疾患の関係が解析できるコホートは他にはほとんどないと思われる。

NILS-LSA での調査研究から得られたデータから疾病予防・老化予防に関する数多くの成果が出ている¹⁹⁾。例えば、認知機能に影響を与える要因についての NILS-LSA からの知見については表にまとめられる²⁰⁾。こうした研究成果は、疾病を予防し健康長寿を達成するために役立つものになると期待される。

疾病予防のための理想的生活

病気になることは不幸なことである。病気になる前に予防し、すべての人が健やかに人生を過ごすことができるように手助けをする、このことが医学にとって一番重要なことであり、医学を担う者は疾病予防の考え方を重視した医療を目指すべきであろう。

疾病を予防し、長寿を目指すためには小児期か

らの健康教育, 成人になってからの飲酒や喫煙などの日常生活習慣の改善, また疾病の早期発見・早期治療も重要であり, 人生のステージごとの疾病予防を考えていかねばならない。

疾病予防のためには適度な運動, 肥満防止, 喫煙をしないこと, 適量の飲酒, 十分な休養, 適切な栄養摂取が重要なことなどについては, 現在まで数多くの研究が繰り返し行われ, 確認されている。しかし, 生活改善について何がどの程度に重要なのかは性別や年齢, 体質によって異なり, 個人差が大きい。疾病予防のための理想的な生活習慣は個人個人により異なっているといえる。将来, 個人個人の全ゲノムが容易に解析できるようになれば, どのような疾病にかかりやすいのか, 疾病の予防のために生活をどのようにしたらもっとも効果があるのかを個人個人で明らかにできるようになるだろう。疾病予防のあり方は, 今後大きく変わっていく可能性がある。

文 献

- 1) 下方浩史: 平成養生訓—百歳まで元気に生きるための知恵, 世界文化社, 東京, 2005
- 2) Andres R: Effect of obesity on total mortality. *Int J Obesity* 4: 381-386, 1980
- 3) 下方浩史: 理想的肥満度と長寿. *治療* 80: 1426-1430, 1998
- 4) Tchernof A, Poehlman ET: Effects of the menopause transition on body fatness and body fat distribution. *Obes Res* 6: 246-254, 1998
- 5) Rueggsegger P, Dambacher MA, Rueggsegger E: Bone loss in premenopausal and postmenopausal women. *J Bone Joint Surg Am* 66: 1015-1023, 1984
- 6) Langlois JA, Harris T, Looker AC, et al: Weight change between 50 years and old age is associated with the risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. *Arch Intern Med* 156: 989-994, 1996
- 7) Losonczy KG, Harris TB, Cornoni-Huntley J, et al: Does weight loss from middle age to old age explain the inverse weight mortality in old age? *Am J Epidemiol* 141: 312-321, 1995
- 8) Zhu L, Viitanen M, Guo Z, et al: Blood pressure reduction, cardiovascular disease and cognitive decline in the mini-mental state examination in a community population of normal very old people: a three-year follow-up. *J Clin Epidemiol* 51: 385-391, 1998
- 9) Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor E, et al: Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet* 341: 75-79, 1993
- 10) Miyaki K, Murata M, Kikuchi H, et al: Assessment of tailor-made prevention of atherosclerosis with folic acid supplementation: randomized, double-blind, placebo-controlled trials in each MTHFR C677T genotype. *J Hum Genet* 50: 241-248, 2005
- 11) Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al: A Prol2Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 20: 284-287, 1998
- 12) Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, et al: Mutation of beta 3-adrenergic-receptor gene and response to treatment of obesity. *Lancet* 346: 1433-1434, 1995
- 13) Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, et al: Beta2-adrenoceptor gene polymorphism and obesity. *Lancet* 353: 1976, 1999
- 14) Kogure A, Yoshida T, Sakane N, et al: Synergic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and beta3-adrenergic receptor genes on weight loss in obese Japanese. *Diabetologia* 41: 1399, 1998
- 15) Hunt SC, Geleijnse JM, Wu LL, et al: Enhanced blood pressure response to mild sodium reduction in subjects with the 235T variant of the angiotensinogen gene. *Am J Hypertens* 12: 460-466, 1999
- 16) Kitamura I, Ando F, Shimokata H, et al: Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor α gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese. *Bone* 40: 1623-1629, 2007
- 17) 下方浩史: 長期縦断研究の目指すもの. *Geriatric Medicine* 36: 21-26, 1998
- 18) 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* 10: S1-S9, 2000
- 19) 下方浩史, 安藤富士子: 長期縦断疫学で分かったこと. *日老医誌* 45: 563-572, 2008
- 20) 安藤富士子, 西田裕紀子, 下方浩史: 認知機能の加齢変化とアンチエイジング. *Monthly Book Medical Rehabilitation* 増刊号, アンチエイジングとリハビリテーション(印刷中)

特集：ロコモティブシンドロームと生活習慣病

2. ロコモティブシンドロームの疫学

2) 運動器疾患の長期縦断疫学研究

Shimokata Hiroshi
下方 浩史

Ando Fujiko
安藤富士子

ロコモティブシンドロームと生活習慣病



下方 浩史

2. ロコモティブシンドロームの疫学

2) 運動器疾患の長期縦断疫学研究

Shimokata Hiroshi
下方 浩史¹⁾Ando Fujiko
安藤富士子^{1,2)}¹⁾国立長寿医療研究センター予防開発部 ²⁾愛知淑徳大学健康医療科学部

はじめに

骨粗鬆症や関節症障害などの運動器の障害によって、要介護となる高齢者が増加している。運動器障害による要介護のリスクが高まっている状態を運動器症候群(ロコモティブシンドローム)という。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主な要因となっている。吉村ら¹⁾によると、ロコモティブシンドロームの患者数は、変形性関節症と骨粗鬆症に限っても4,700万人(男性2,100万人、女性2,600万人)に達すると推計され、患者数は将来さらに増大していくものと思われる。また、運動器症候群による運動不足は、メタボリックシンドロームや認知症の要因となるとも考えられて、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⁾。

運動器疾患には縦断研究はなぜ必要か

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³⁾。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。一方、様々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、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。

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縦断的研究は、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、加齢に関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。

老化に関する長期縦断疫学研究

われわれは、1997年11月に「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)」を開始した。1日の検査人数は7人で、毎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^{3,4)}。平成12年4月に2,267人の基礎集団が完成し、以後は2年ごとに検査を繰り返して実施し、現在は第7次調査を実施している(図1)。対象者は長寿医療研究センター周辺の、観察開始時年齢が40歳から79歳までの地域住民であり、地方自治体(大府市および東浦町)の協力を得て、住民台帳から年齢・性別に層化した無作為抽出を行っ

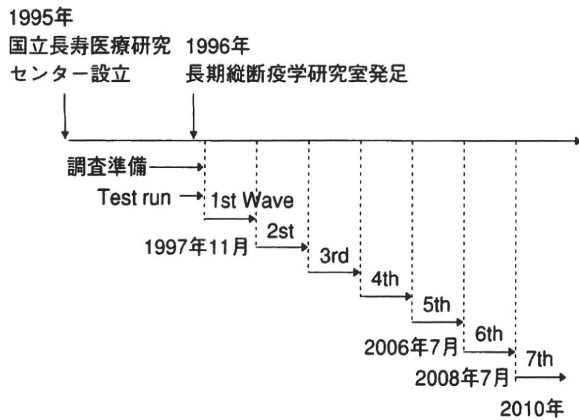


図1 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)の経緯

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。

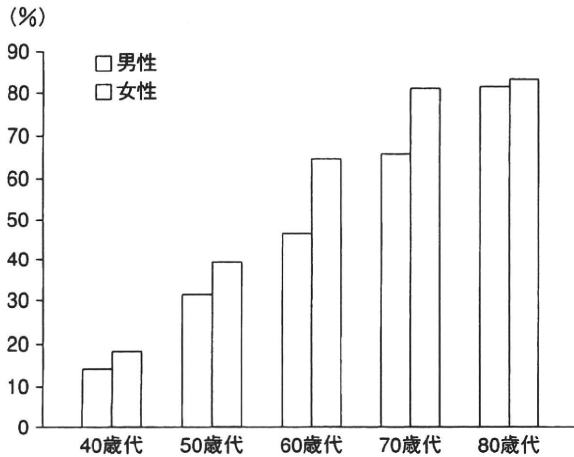


図3 年代別、性別の膝変形性関節症の有病率 Kellgren-Lawrence分類grade II以上。

ている。抽出によって選定された者を説明会に招き、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上で検査を実施している。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約2,400人のダイナミックコホートを目指している。

検査は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、二重エネルギーX線吸収法(DXA)による全身骨、腰椎、左右大腿

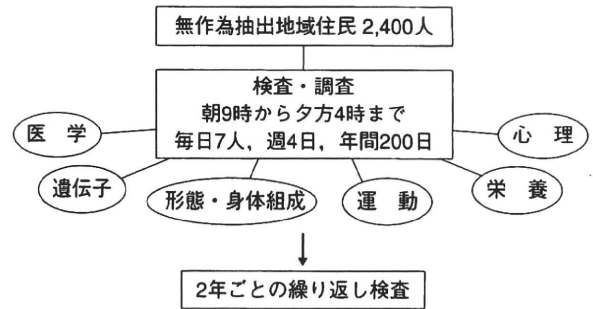


図2 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)の概要

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。また、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^{7,8)}。

●●●加齢に伴う運動器疾患罹患の実態

加齢に伴う運動器疾患の実態を明らかにするためには、運動器疾患の有病率、日本人全体での推計患者数を求める必要がある。こうした推計は、無作為抽出された地域住民での調査によって実施されなければならない。老人会や運動教室などで募集したボランティアなどによる調査では、対象者の偏りが大きくなってしまい、正確な推計はできない。われわれは、地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出されたコホートであるNILS-LSAのデータを使って、運動器疾患の性別・年齢別の有病率を求めた。

変形性膝関節症について、NILS-LSAの第5次調査に参加した40歳から88歳の男性1,200人、女性1,219人の合計2,419人を対象として検討を行った。立位にて撮影された両膝のX線写真から、Kellgren-Lawrence分類(KL分類)⁹⁾にて、膝関節の変形を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、年齢とともに有病率は上昇している。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。

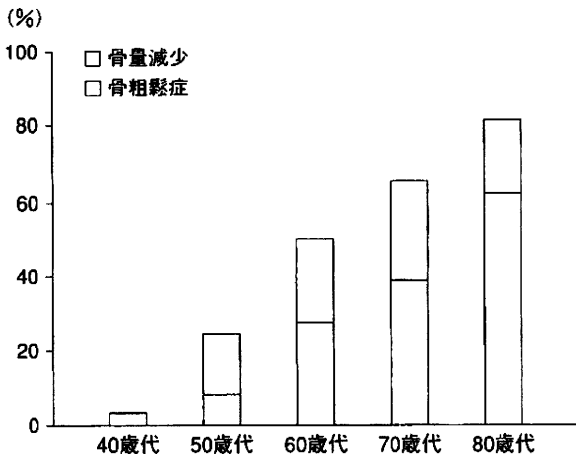


図4 女性の年代別の骨粗鬆症および骨量減少の有病率
日本骨代謝学会診断基準による腰椎骨密度からの判定。

また、KL分類grade III以上の膝高度変形保有率は、女性の方が男性よりも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。

骨粗鬆症については日本骨代謝学会の診断基準¹⁰⁾を用いて、DXA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診断し、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、腰椎骨密度の判定の場合26.1%、大腿骨頸部骨密度による判定の場合には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、加齢とともに高くなり、特に60歳代で急激に高くなっていた。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、腰椎骨密度の判定の場合7.6%、大腿骨頸部骨密度判定の場合、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た。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250万人であった。男女合計で骨粗鬆症患者数は900~1,000万人と推定された。

要因がある¹¹⁾。また、骨粗鬆症などでは、リスクを血液や尿のマーカー検査で予測しようとする試みがなされている。こうしたリスク要因やマーカーから、運動器疾患罹患のリスク推定ができる。

NILS-LSAでは頸部超音波断層検査を行い、動脈硬化の判定を頸動脈内中膜複合体厚(intima-media thickness: IMT)を用いて判定している。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1.1 mm以上を異常肥厚とし、動脈硬化ありと判定した。IMTによる動脈硬化の判定データと腰椎骨密度のデータを用いて、両疾病間の関連について解析を行った。その結果、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約2倍に高くなっていた¹²⁾。

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NILS-LSAのデータで検討した。骨代謝マーカーとしてオステオカルシン(OC)、骨型アルカリフォスファターゼ(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, 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¹³⁾。

NILS-LSAでは、生活習慣や環境要因を考慮した骨粗鬆症の遺伝的要因の検討も順次進めている。DXA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、その他、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探索する。さらに、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ことができるものと期待される。

●●● 運動器疾患のリスク推定と予防

運動器疾患には生活習慣や疾病、遺伝などの様々な



おわりに

日本人の平均寿命は年々延びて、高齢者の人口は増加を続けている。今後は、高齢者の健康を守ることがますます重要になってくる。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。運動器疾患罹患のリスクを予想し、予防を行う方法を確立して行く必要がある。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、遺伝子や栄養、運動までを含めた学際的な長期縦断疫学研究の進展が望まれる。



文 献

- 1) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al: Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 620-628.
- 2) 下方浩史: 加齢研究の方法—横断的研究と縦断的研究. 新老年学改訂第3版(大内尉義・秋山弘子編), 東京大学出版会, 東京, 2010; pp. 333-346.
- 3) 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-S9.
- 4) 下方浩史: 長期縦断研究の目指すもの. *Geriatric Medicine* 1998; 36: 21-26.
- 5) 下方浩史: 老化および老年病の疫学的研究. *Geriatric Medicine* 2007; 45: 13-17.
- 6) 下方浩史, 安藤富士子: 長期縦断疫学で分かったこと. *日本老年医学会雑誌* 2008; 45: 563-572.
- 7) 下方浩史, 藤澤道子, 安藤富士子: 老化・老年病の分子疫学. *Molecular Medicine* 2002; 39: 576-581.
- 8) 下方浩史, 安藤富士子: 疾患ゲノム研究の現況: 骨粗鬆症. *Clinical Calcium* 2008; 18: 155-161.
- 9) Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1956; 15: 1-11.
- 10) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会: 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). *日本骨代謝学会雑誌* 2001; 8: 76-82.
- 11) 安藤富士子, 下方浩史: 臨床面接で把握する骨粗鬆症の危険因子: 疫学研究の成果を生かして. *Medicina* 2008; 45: 430-433.
- 12) 竹村真里枝, 安藤富士子, 下方浩史ほか: 地域在住中高者年の骨代謝マーカーによる骨量減少/骨粗鬆症予測. *Osteoporosis Japan* 2007; 15: 28-32.
- 13) 竹村真里枝, 安藤富士子, 下方浩史ほか: 一般住民における動脈硬化と骨粗鬆症の関連. *Osteoporosis Japan* 2010; 18: 228-231.

Longitudinal Epidemiological Study on Locomotor Disease

Hiroshi Shimokata¹⁾ and Fujiko Ando^{1,2)}

- 1) Department for Development of Preventive Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology
- 2) Faculty of Health and Medical Sciences, Department of Sports and Health Sciences, Aichi Shukutoku University

It is important to clarify the risk factors of locomotor disease for the investigation of locomotor disease prevention. By longitudinal studies in general population, it will be possible to elucidate the actual condition and prevalence of locomotor disease, and to figure out the association of nutrition, physical activity, coexisting illness, life-style including alcohol drinking and smoking, and genetic factors with development in age-related locomotor disease. A longitudinal study of aging at the National Center for Geriatrics and Gerontology (NILS-LSA) started in 1997 as a comprehensive epidemiological study in a randomly selected community-living population to collect basic data on aging and geriatric diseases. Using the NILS-LSA data, the number of patients with osteoporosis is estimated to be 10 million and the number of patients with knee osteoarthritis is estimated to be 30 million in the entire area of Japan. Now, we are advancing the research to clarify the risk factors of locomotor diseases and to develop preventive method in the elderly by longitudinal analysis on variables including gene, life-style, physical strength, and nutrition in the NILS-LSA.

ORIGINAL ARTICLE: EPIDEMIOLOGY,
CLINICAL PRACTICE AND HEALTH

Spatiotemporal components of the 3-D gait analysis of community-dwelling middle-aged and elderly Japanese: Age- and sex-related differences

Wataru Doyo,¹ Rumi Kozakai,¹ Heung-Youl Kim,¹ Fujiko Ando^{1,2} and Hiroshi Shimokata¹

¹Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, and ²Department of Health Science, Faculty of Medical Welfare, Aichi Shukutoku University, Nagoya, Aichi, Japan

Aim: To describe age- and sex-related differences in gait patterns of community-living men and women using 3-D gait analysis.

Methods: Subjects ($n = 2006$) aged 40–84 years participated in the National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). Spatiotemporal components, including velocity, step length, step frequency, and double support time during a gait cycle, were calculated from 3-D coordinates and vertical force data. Velocity, step length and step frequency were normalized by leg length and acceleration due to gravity, and double support time was normalized to gait cycle duration.

Results: Spatiotemporal walking variables of brisk velocity and step length were significantly greater in men than in women, while comfortable velocity and comfortable and brisk step frequencies and double support times were greater in women than in men. Age-related changes were marked at 70–84 years in most spatiotemporal variables in both sexes during comfortable walking. During brisk walking, age-related changes were observed from a younger age than during comfortable walking, and there were sex-related differences.

Conclusion: The age-related gait alteration was obvious among those aged 70 years and older, and it accelerated markedly in women's brisk walking intensity. *Geriatr Gerontol Int* 2011; 11: 39–49.

Keywords: aging, gait, sex, velocity, walking.

Accepted for publication 27 April 2010.

Correspondence: Mr Wataru Doyo MA, Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36-3 Gengo, Morioka-machi, Obu, Aichi 474-8522, Japan. Email: doyo@toyota-ti.ac.jp

Author contributions: W. D. designed the study, obtained the funding, analyzed data and drafted the original article; R. K. interpreted data and advised on revising the article; K. H. Y. supervised data processing and prepared the article; and F. A. and H. S. originated the study, created the gait analysis program, supervised all aspects of its implementations, and contributed to obtaining the funding and revising the article. All authors conducted epidemiological studies on geriatric disease and human aging in Obu, Aichi, Japan, and read and approved the manuscript.

Introduction

Age-related impairment of ambulatory ability is a critical component for inhibiting activities of daily living (ADL). For instance, decreased gait velocity observed in elderly is an indicator of common distinct diseases^{1,2} and falls,^{3–6} which lead to functional dependence^{7–11} or death.¹² The prevalence and incidence of gait disorders increase with age in elderly persons.^{13,14} The early presence of dynamic postural stability may provide more essential information for preserving adequate mobility, delaying the onset of functional decline and encouraging early appropriate lifestyle changes to promote active healthy aging.^{6,8,10,11,15}

Previous studies examined age-related changes in spatiotemporal gait parameters including velocity, step length, step frequency (cadence) and selected stride time variables (single and double support time and swing time).^{7,8,10,16–21} These performance-based gait variables were often measured by a 3-D gait system that computes the motions of the body center of mass (COM) and each segment, which can accurately evaluate the control of dynamic balance during walking.^{22,23} The COM velocity on the 3-D gait system identified the effect of age on older gait in limited comparison between young and older groups.^{24–26} It showed that the 3-D analyses conducted have not determined from which age group the accelerated decline of gait started. The collection of data using a large sample size with a broad age range could resolve the issue.

Age-related gait studies have recruited either men or women, or both sexes have been analyzed together: a few studies previously focused on sex-related changes on gait pattern with advancing age. Callisaya *et al.*⁸ revealed the effects of sex and age on gait velocity in elderly men and women aged 60–86 years. The results of other studies of various age ranges and groups^{17,19,27} to determine which sex shows an earlier age of accelerated gait velocity decrease have differed. The conflicts may partly depend on the sampling and subject characteristics.

Therefore, to understand the aging process in gait measures across the adult lifespan, a large sample size ranging from young or middle-aged to elderly men and women should be warranted. We decided to reinvestigate the previous findings. In the present study, the gait of elderly subjects was investigated based on comfortable and brisk spatiotemporal gait parameters with a 3-D gait analysis system; a large number of subjects were recruited. We found the age-related changes in gait by sex among middle-aged and elderly men and women in Japan. This may contribute to a beneficial effect on assessing gait in elderly people and making an adequate walking exercise program suitable for targeted age groups.

Methods

Study sampling

The present gait analysis is part of the third phase of the National Institute for Longevity Sciences Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA); this study includes medical, physiological, nutritional and psychological examinations. The study began in November 1997 (the first phase), and the third phase lasted from May 2002 to May 2004. The subjects were age- and sex-stratified random samples of the population, aged 40–84 years, who lived in Obu-shi and Higashiura-cho, Aichi, Japan. These participants were chosen from the residents registered with local governments. All subjects lived or had lived at their home in the community and had Japanese nationality.²⁸ The NILS-LSA was approved by the Ethics Committee of the National Center for Geriatrics and Gerontology. Details of the NILS-LSA have been previously published.^{28,29}

Of 2378 men and women aged 40–84 years in the third phase examination, 1017 men and 989 women (84.2% of all participants, Table 1) completed the walking tests and were included in the present analysis. The participants also completed a structured questionnaire dealing with their socioeconomic characteristics, cardiovascular risk factors and medical history.^{28,29} Exclusion criteria included a current medical history of arthritis^{6,8} and fractures (musculoskeletal disorders),³⁰ stroke¹ and Parkinson's disease (neurological disorders),^{8,31} and ischemic heart disease and chronic bronchitis (Table 1).^{32,33} These diseases were checked and excluded as the possible cause of gait disorders or spatiotemporal gait parameter changes by a physician before the walking tests. One participant who was diagnosed with dementia was excluded because she had a limited ability to comprehend or execute the test, which was judged by a physician. The existence of walking difficulty in activities of daily living (ADL)^{11,15} was also excluded (Table 1). The participants who met the above-mentioned requirements and could walk 10 m independently without a walking aid were included in the current gait analysis and therefore 372 participants of the third phase examination were totally excluded.

Protocol

All participants wore short-sleeved T-shirts and shorts for testing. Shoes were made from the same material that had a vinylon/polyester and cotton blended upper part and a urethane foam outsole (Moonstar, Fukuoka, Japan), and were selected to exactly fit each participant's feet. Ten 2.5-cm diameter optical markers were placed on the participants' left and right sides on the fifth metatarsal heads, the lateral malleoli, the lateral epicondyles, and one-third of the way along the straight lines from the greater trochanters to the anterior

Table 1 Inclusion/exclusion characteristics of 2378 participants in the third wave examination of the National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA), 2002–2004

Characteristics	Men	Women
Inclusion (<i>n</i> = 2006)		
Total (<i>n</i> (%))	1017 (50.7)	989 (49.3)
Age group (<i>n</i> (%)) [†]		
40s	250 (12.5)	279 (13.9)
50s	302 (15.1)	265 (13.2)
60s	250 (12.5)	242 (12.1)
≥70	215 (10.7)	203 (10.1)
Exclusion (<i>n</i> = 372)		
Total (<i>n</i> (%))	187 (50.3)	185 (49.7)
Prevalence of disease (<i>n</i> (%))		
Stroke	42 (22.5)	23 (12.4)
Ischemic heart disease	41 (21.9)	41 (22.2)
Chronic bronchitis	7 (3.7)	3 (1.6)
Arthritis	26 (13.9)	56 (30.3)
Fracture	5 (2.7)	6 (3.2)
Dementia	–	1 (0.5)
Parkinson's disease	3 (1.6)	–
Walking difficulties in ADL (<i>n</i> (%))	50 (26.7)	54 (29.2)
Not completed walking test (<i>n</i> (%))	55 (29.4)	53 (28.6)

[†] χ^2 -Test test examines significance among each age group and sex. Values are numbers (% of total at each inclusion/exclusion category) of samples. ADL, activities of daily living.

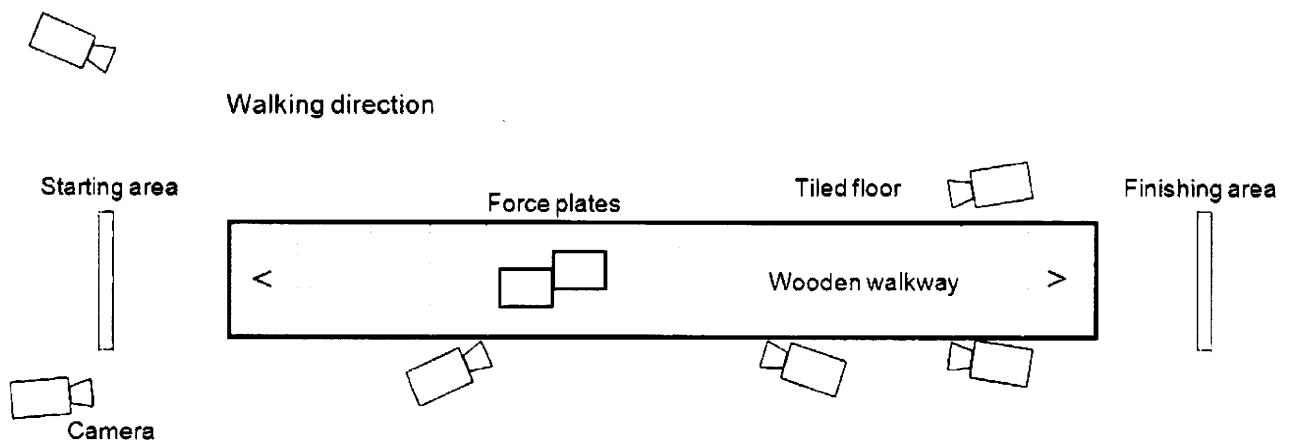


Figure 1 Setup of 3-D gait system: the 10-m walkway consisted of a wooden walkway. Six cameras were placed at various positions and two force platforms were embedded in the center of the walkway. Double support time in pre-swing phase of right foot was measured in this setting.

superior iliac spines and the acromions.³⁴ The subjects walked on a 10-m walkway at two speeds: (i) at a self-selected pace (comfortable walking); and (ii) as fast as possible without running (brisk walking). Each pace was repeated approximately twice on average. The walkway consisted of a tiled floor and a wooden walkway along the corridor (Fig. 1). The surface of the wooden

walkway was covered with gray-colored, thin, stiff rubber, which measured 0.036 m in height from the tile floor surface of the corridor. Force platforms (0.6 m × 0.4 m) (9286; Kistler Instrumente AG, Winterthur, Switzerland), with surface colors similar to those of the walkways, were embedded in the center of the wooden walkway. The starting point for each trial was

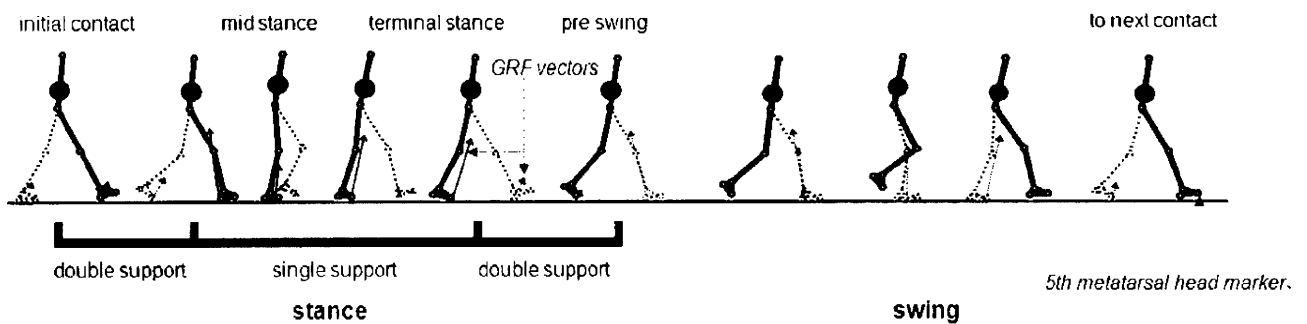


Figure 2 Definition of gait cycle using ground reaction force (GRF) and the fifth metatarsal head marker.

selected in relation to the foot contacts on the force platforms. The distance from each starting and departure point to the force platforms was approximately 3.5–4.5 m. One trial each of comfortable and brisk walking was used in the data analysis. The trials used were those that lacked the least data.

The Vicon 370 system (Oxford Metrics Ltd, Oxford, UK), which consisted of six cameras, was used to obtain the 3-D coordinates of the trunk, thighs, shins and feet. The calibration residual at each camera was set below 1.0 mm. The data were processed using a custom routine that was programmed by the Clinical Gait Analysis Forum of Japan.³⁴ The raw coordinate data at 60 Hz were digitally filtered with a fourth-order, zero-lag, Butterworth filter²² with a cut-off at 5 Hz, and the raw ground reaction force data at 1200 Hz were digitally filtered with a cut-off at 10 Hz. The force data were interpolated to correspond with the coordinate data to synchronize the datasets. Smoothed coordinates of the lower extremities were used to construct a rigid link-segment model.²² Segment masses and inertial properties were determined using previously reports³⁵ and the participants' mass and height, which were used for calculating COM.

Gait cycle and walking variable calculation

SAS ver. 9.1.3.³⁶ was used to automatically identify gait event times and each phase of the gait cycle based on kinematic and kinetic gait data. The divisions of the gait cycle are shown in Figure 2.³⁰ The gait event times for initial contacts and toe off were determined using vertical force data and the vertical motion of the optical marker on the fifth metatarsal head. The period from the first right initial contact to ipsilateral second initial contact was one gait cycle.³⁰

Both the right and left leg motions were captured, and primarily the right stride was analyzed. Left leg motion was used for calculating the step length and double support times. The mean COM velocities, step lengths, step frequencies and double support times during a gait cycle were also automatically computed by SAS. The

double support time was defined as the duration of time during which each foot was on the ground in the pre-swing phase. The mean COM velocity, step length, and step frequency were normalized as proposed by Hof³⁷ as follows:

$$\text{Normalized COM velocity, } \hat{v} = \frac{v}{\sqrt{gl_0}},$$

$$\text{Normalized step length, } \hat{l} = \frac{l}{l_0},$$

$$\text{Normalized step frequency, } \hat{f} = \frac{f}{\sqrt{g/l_0}},$$

where v is actual mean COM velocity, l_0 is the leg length of each subject, l is the actual step length, f is the actual step frequency and g is the acceleration due to gravity (9.81 m/s^2). Leg length was measured from the ground to the greater trochanter during quiet standing. Patients with arthritis and fracture were excluded (Table 1), and no case of limited knee extension was observed in the present study. The double support time was also normalized by each subject's cycle duration, from right initial contact to next right initial contact (over one gait cycle).

For the calculation of walking variables, technical difficulties sometimes caused missing data due to the effect of occlusion while capturing motion. Thus, for example, the mean COM velocity over the gait cycle was calculated using data from 1716 men and women (85.5% of the total sample) during comfortable walking and using data from 1614 men and women during brisk walking (80.4%). To demonstrate the lack (or presence) of bias with respect to velocity data loss, the Student's t -test was used to compare the velocity between the group with all available data and that with data available only in the velocity category. The results showed that the velocities were not significantly different between the two groups, and this was confirmed for all walking variables.

Statistical analyses

All analyses were performed using SAS ver. 9.1.3. Sex differences were examined using the Student's t -test. For analysis of age differences, participants were divided

into eight groups based on sex and age (40–49, 50–59, 60–69 and 70–84 years for each sex). Trends in differences across all age groups in the walking variables were tested using the General Linear Model (GLM), and differences by age group were tested using the Tukey–Kramer method for each sex. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The proportion of the sample drawn from each age group and each sex group was the same (χ^2 -test, $P > 0.05$). The mean \pm standard deviation age was 58.1 ± 11.4 years in men and 58.7 ± 11.4 years in women, which was not significant ($P > 0.05$).

The results of the GLM and Tukey–Kramer tests revealed age-related changes in each age and sex group. Descriptive statistics for all values are shown in Tables 2 and 3 and Figure 3. Mean COM velocities during comfortable and brisk walking significantly decreased with age in both sexes ($P < 0.001$). Age-related changes in the comfortable COM velocity were marked in the 70–84-year group compared with other age groups. Similar changes were found in the brisk COM velocity. The step lengths and frequencies followed these COM velocity patterns in both sexes during both comfortable and brisk walking.

These age-related changes occurred earlier in the middle-aged group. Earlier patterns involving brisk gait parameters were more apparent in women: for example, the brisk COM velocity decreased at 60–69 years in men and at 50–59 years in women, then the decrease accelerated at 70–84 years (Tables 2,3, Fig. 3). The step length and frequency followed these COM velocity patterns. The double support time during pre-swing was significantly increased with age only at the women's comfortable walking pace; it was significantly longer in the 70–84-year group compared to other age groups (Table 3, Fig. 3). The men's double support times showed no significant age-related differences among age groups (P for trend > 0.05 , Fig. 3).

Descriptive statistics and the results of sex differences for gait parameters are depicted in Table 4. The results of mean COM velocity differed according to walking pace: the comfortable COM velocity was significantly faster in women than in men ($P < 0.001$), and the brisk COM velocity was significantly faster in men than in women. Step length pattern was similar to COM velocity pattern: the brisk step length was longer in men than in women ($P < 0.001$), but the comfortable step length was not significantly different. On the other hand, women had a higher step frequency during both walking paces ($P < 0.001$). The results of the pre-swing double support time were equal to the step frequency.

Discussion

Mobility is essential for independence in the elderly. A better understanding of age-related changes in gait provides useful information for appropriate intervention programs targeting specific age groups.⁸ The present cross-sectional, descriptive study showed spatiotemporal components of gait over one gait cycle among community-living middle-aged and elderly Japanese subjects. The sample of 1017 men and 989 women was large enough to allow analysis by age group,¹⁷ and, to the best of our knowledge, the sample size is the largest to be published in which gait characteristics have been analyzed using a 3-D gait system. There was no disproportionate lack of gait data caused by difficulties in capturing the 3-D coordinates.

Mean COM velocities decreased with age, which is in almost complete agreement with previous results, despite the use of different measurement equipment and instrumentation.^{16–21,25,29} The age-related decreases in the normalized COM velocities accelerated at 70 years and over were noted at a relatively later age compared with the previous reports: they showed the accelerated decline occurred in 50–59- and 60–69-year age groups,¹⁷ at 62 years,¹⁹ between 60- and 70-year age groups,²⁰ and at 65 years and in the 67–73-year age group.¹⁸ The differences in age of accelerated decline among the previous and the present findings were likely due to the differences in method and data characteristics.

The brisk COM velocity decreases advancing with age were earlier compared with the comfortable walking. Some previous studies showed the age-related decrease was independent of walking pace,^{18–20} while another reported that the decrease depended on the pace.⁷ In a report by Bohannon on the comfortable and maximum walking speeds of adults aged 20–79 years,⁷ walking speed was found to be influenced by the interaction of pace and age. This result matched our present findings that the age-related decrease was clearer during brisk walking than during comfortable walking. Moreover, these earlier age-related declines in the brisk COM velocities were apparent in women. Some studies reported that the critical age for marked velocity decrease did not differ by sex,^{16,19} while another found the critical age to be earlier in men.¹⁷ However, Callisaya *et al.*⁸ showed women's walking velocity to be an earlier age-related change compared to men's parameters during the preferred speed of walking among the subjects aged 60 years and older. These results are in agreement with our own, though our data was particularly strong in the brisk parameters across middle-aged and elderly persons. The brisk walking task required greater forward momentum and increased demands in muscle activity^{24,38–40} and aerobic capacity^{33,41} might alter the spatiotemporal gait parameters accompanying aging.

Table 2 Men's normalized mean COM velocities, step lengths and frequencies and double support times during comfortable and brisk walking in each age group

Men: walking parameters by age group	Mean COM velocity				Step length				Step frequency				Double support times (pre-swing)			
	N	Mean	SD	95% CI	N	Mean	SD	95% CI	N	Mean	SD	95% CI	N	Mean	SD	95% CI
Comfortable walking																
40s	211	0.524	0.053	0.517-0.531	240	0.892	0.065	0.884-0.900	207	0.587	0.043	0.582-0.593	208	14.8	1.5	14.6-15.0
50s	266	0.527	0.059	0.520-0.534	289	0.897	0.076	0.888-0.906	259	0.590	0.042	0.585-0.595	249	14.8	1.5	14.6-14.9
60s	218	0.523	0.067	0.514-0.532	240	0.901	0.089	0.890-0.913	215	0.583	0.046	0.577-0.589	205	14.5	1.6	14.3-14.7
70-	186	0.485	0.070	0.475-0.495	213	0.859	0.096	0.846-0.872	185	0.569	0.047	0.562-0.576	177	15.2	2.0	14.9-15.5
P for trend†	<0.001				<0.001				<0.001				NS			
(Tukey-Kramer test)‡	40s, 50s, 60s >70-				40s, 50s, 60s >70-				40s, 50s, 60s >70-				NA			
Brisk walking																
40s	190	0.705	0.078	0.694-0.716	229	0.998	0.074	0.989-1.008	180	0.707	0.070	0.696-0.717	173	13.3	6.0	12.4-14.2
50s	235	0.699	0.082	0.688-0.709	272	0.998	0.088	0.987-1.008	214	0.697	0.064	0.688-0.705	209	13.3	5.6	12.6-14.1
60s	191	0.678	0.079	0.667-0.690	237	1.000	0.094	0.988-1.012	185	0.685	0.066	0.676-0.695	180	13.4	5.0	12.6-14.1
70-	182	0.618	0.092	0.605-0.631	203	0.946	0.100	0.932-0.960	177	0.657	0.066	0.647-0.667	169	14.1	2.1	13.8-14.4
P for trend†	<0.001				<0.001				<0.001				NS			
(Tukey-Kramer test)‡	40s > 60s > 70-, 50s > 70-				40s, 50s, 60s >70-				40s > 60s > 70-, 50s > 70-				NA			

†Trend tests examine main effects of age in each gait parameter. ‡Tukey-Kramer tests examine the significant difference among each age group. 's' indicates the significant difference between the age groups, with P-value is less than 0.5. Values are numbers of samples (N), means (Mean), standard deviations (SD) and 95% confidence intervals (95% CI) at each variable. Age group: 40s, 40-49 years age group; 50s, 50-59 years age group; 60s, 60-69 years age group; 70-, 70-84 years age group. COM, center of mass; NS, not significant; NA, not applicable.

Table 3 Women's normalized mean COM velocities, step lengths and frequencies and double support times during comfortable and brisk walking in each age group

Women: walking parameters by age group		Mean COM velocity			Step length			Step frequency			Double support times (pre-swing)					
	N	Mean	SD	95% CI	N	Mean	SD	95% CI	N	Mean	SD	95% CI	N	Mean	SD	95% CI
Comfortable walking																
40s	228	0.542	0.060	0.535-0.550	267	0.905	0.072	0.896-0.913	223	0.602	0.044	0.596-0.608	212	14.9	1.7	14.7-15.2
50s	224	0.547	0.066	0.538-0.556	252	0.902	0.082	0.891-0.912	219	0.607	0.051	0.600-0.614	214	14.9	1.7	14.7-15.1
60s	210	0.536	0.064	0.527-0.544	236	0.890	0.079	0.880-0.900	207	0.602	0.045	0.596-0.608	189	15.0	1.9	14.8-15.3
70-	173	0.472	0.071	0.461-0.483	189	0.833	0.093	0.820-0.847	169	0.570	0.051	0.562-0.578	148	15.8	1.9	15.5-16.1
<i>P</i> for trend†	<0.001				<0.001				<0.001				<0.001			
(Tukey-Kramer test)‡	40s > 50s, 60s > 70-				40s, 50s, 60s > 70-				40s, 50s, 60s > 70-				70- > 60s, 50s, 40s			
Brisk walking																
40s	216	0.702	0.072	0.692-0.711	269	0.972	0.070	0.963-0.980	210	0.728	0.071	0.719-0.738	201	13.9	1.6	13.7-14.2
50s	215	0.675	0.080	0.665-0.686	252	0.960	0.087	0.950-0.971	212	0.706	0.073	0.696-0.715	209	14.2	1.7	13.9-14.4
60s	212	0.653	0.072	0.643-0.662	230	0.941	0.085	0.929-0.952	209	0.696	0.072	0.687-0.706	199	14.2	1.8	14.0-14.5
70-	173	0.577	0.084	0.565-0.590	187	0.890	0.109	0.875-0.906	163	0.651	0.064	0.562-0.578	157	14.3	8.8	12.9-15.7
<i>P</i> for trend†	<0.001				<0.001				<0.001				NS			
(Tukey-Kramer test)‡	40s > 50s > 60s > 70-				40s > 60s > 70-, 50s > 70-				40s > 50s, 60s > 70-				NS			

†Trend tests examine main effects of age in each gait parameter. ‡Tukey-Kramer tests examine the significant difference among each age group. ' > ' indicates the significant difference between the age groups, with $P < 0.05$. Values are numbers of samples (N), means, standard deviations (SD) and 95% confidence intervals (95% CI) at each variable. Age group: 40s, 40-49 years age group; 50s, 50-59 years age group; 60s, 60-69 years age group; 70-, 70-84 years age group. COM, center of mass; NS, not significant; NA, not applicable.