

血清総コレステロール値と要介護認定リスクに関する前向きコホート研究  
—鶴ヶ谷プロジェクト—

研究分担者 辻 一郎 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・教授

**研究要旨** 本研究の目的は、地域在住高齢者を対象とした前向きコホート研究により、血清総コレステロール値と要介護認定リスクとの関連を検討することである。

平成 15 年に仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区の 70 歳以上の住民に実施した高齢者総合機能評価「寝たきり予防健診」を行った。解析は 827 人を対象に、血清総コレステロール値を 5 分位（「177mg/dL 未満」、「177-194mg/dL」、「195-211mg/dL」、「212-230mg/dL」、「231mg/dL 以上」）にし、「212-230mg/dL」群を基準群 (reference) として各群の新規要介護認定発生のハザード比と 95% 信頼区間 (95% CI) を多変量調整の Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

「212-230mg/dL」群に対する要介護認定の多変量調整ハザード比 (95% CI) は、「177mg/dL 未満」で 1.91 (1.23-2.98)、「177-194mg/dL」で 1.36 (0.85-2.18)、「195-211mg/dL」で 0.99 (0.62-1.56)、「231mg/dL 以上」で 1.38 (0.88-2.17) と、血清総コレステロール低値群で有意なリスクの上昇を認めた。またこの結果は、男女それぞれの血清総コレステロール値を 5 分位にした場合でも同様であった。

本研究は、血清総コレステロール低値と要介護認定リスクとの間に有意なリスク上昇がみられた。

研究協力者

星 玲奈 東北大学大学院公衆衛生学分野

遠又 靖丈 東北大学大学院公衆衛生学分野

J 字型を示すことが示されており、血清総コレステロールが低値でも高値でも死亡リスクが上昇することが知られている。

一方、国内の血清総コレステロール値と要介護認定リスクとの関連に関する前向きコホート研究は 3 件あるが、その結果は一致しておらず、わが国の地域在住高齢者におけるエビデンスが十分に確立しているとは言い難い。

そこで本研究では、血清総コレステロール値と要介護認定リスクとの関連について検討を行った。

#### A. 研究目的

高齢者の低栄養状態は、要介護発生のリスク要因となると考えられている。そのため低栄養状態になるおそれのある高齢者を簡便かつ客観的な指標で評価することが重要である。

血清総コレステロール値は一般的で安価な血液マーカーであり、体内の栄養状態を反映する指標である。血清総コレステロール値と死亡率との関連を調べた多くの研究では、U 字型や逆

#### B. 研究方法

### 1) 対象者と調査、追跡方法

宮城県仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区に居住する70歳以上（平成16年3月31日時点）の男女全員2,925人（男性：1,211人、女性：1,714人）に、高齢者総合機能評価「寝たきり予防健診」の案内状を郵送し、平成15年7月に「寝たきり予防健診」を実施した。健診の受診者は958人（男性：434人、女性：524人）であり、948人が研究に同意した。このうち要介護認定に関する情報の閲覧の非同意者24人、既に要介護認定を受けた者76人、採血の非同意者1人および採血データ欠損者20人を除外した827人（男性396人、女性431人）を解析対象とした。

追跡は、介護保険の被保険者名簿との照合により行った。仙台市に介護保険閲覧の同意書の写しを提出したうえで本研究における個人情報の保護状況について報告し、介護保険の利用状況に関する情報提供の依頼し、平成21年6月までの要支援・要介護認定の有無、要介護状態区分および初回認定年月日についての情報の提供を受けている。被保険者名簿から離脱した場合、離脱年月日および理由（死亡、転居）についても調査した。

### 2) 倫理面への配慮

本調査研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている。

### 3) 調査項目

本研究で調査した項目は①アンケート調査：喫煙状況、飲酒状況、既往歴（脳卒中、骨粗鬆症、がん、肝臓病）、②血液試料：血清総コレステロール値、血清アルブミン値、高感度C反応性蛋白（CRP）、Alanine aminotransferase

(ALT)、Aspartate aminotransferase (AST)、Gamma-glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP)、③その他：Body Mass Index (BMI)、うつ傾向、認知機能、身体機能、高脂血症治療薬の服薬状況である。

血清総コレステロール値は、非空腹時に肘前静脈から真空採血した血液検体を、株式会社ビー・エム・エルに委託し、酵素法によって測定した。同様に、血清アルブミン値はブロムクレゾールグリーン法（BCG法）によって、高感度CRPはラテックス免疫比濁法によって、肝機能（ALT・AST・ $\gamma$ -GTP）はJSCC標準化対応法によって測定した。

服薬状況は健診当日、健康食品も含めた内服薬を受診者に持参してもらい、1人の薬剤師が内容を評価した。

### 4) エンドポイント

新規の要介護認定（要支援以上）をエンドポイントとした。

### 5) 分析方法

血清総コレステロール値は5分位に分類し、要介護認定リスクを、Cox比例ハザードモデルを用いて算出した。血清総コレステロール値と全死因死亡との間には逆J字型やU字型の関連を示すことが知られているため、第四5分位群を基準群（212-230mg/dL）とした。

調整項目は、性・年齢を調整したモデルをモデル1とした。モデル2は、性・年齢、教育歴、喫煙状況、飲酒状況、うつ傾向、認知機能、身体機能、血清アルブミン値、BMI、炎症マーカー（高感度CRP）、高脂血症治療薬服薬、既往歴（脳卒中、骨粗鬆症）を調整した。モデル3は

モデル 2 に加え、肝機能 (ALT・AST・ $\gamma$ -GTP) や血清総コレステロール値に影響を与える既往歴 (がん、肝臓病) を調整した多変量調整モデルを用いた。

全ての解析は、統計解析ソフト SAS Version 9.2 (SAS Inc.Cary NC)を用いた。また、 $P < 0.05$  を統計学的有意水準とした。

### C. 研究結果

解析対象者の平均年齢 (標準偏差) は 75.2 (4.5) 歳であり、70 歳から 74 歳までの者の割合は 53.6%であった。ベースライン調査時の血清総コレステロール値の平均値 (標準偏差) は 204 (32.9) mg/dL であり、高脂血症治療薬服用者は 165 人 (解析対象者の 20.0%) であった。6 年間の追跡調査で、74 人 (同 9.0%) が死亡、13 人 (同 1.6%) が市外に転居した。また要介護認定者の発生数は、214 人 (同 25.9%) であった。

血清総コレステロール値を 5 分位にした対象者の基本特性を表 1 に示す。血清総コレステロール値最低 5 分位群では、男性、現在飲酒者、認知機能が低下している者、ADL が良好な者、脳卒中・がん・肝臓病既往者の割合が多かった。一方でうつ傾向の者、骨粗鬆症既往者、高感度 CRP が基準値内の者、高脂血症治療薬服用者、ALT・AST・ $\gamma$ -GTP が基準値内の者が少なかった。

血清総コレステロール値と要介護認定リスクとの関連を表 2 に示す。212-230mg/dL を基準とした、全体の多変量調整のモデルのハザード比

(HR) は、最低 5 分位群で有意なリスク上昇を認めた。

男女別に算出した結果で、多変量調整モデルの血清総コレステロール値最低 5 分位群の HR (95%信頼区間) は、男性で 2.66 (1.28-5.49)、女性で 1.37 (0.70-2.68) と、男女ともに血清総コレステロール低値群でリスクが上昇していた。一方、血清総コレステロール値最高 5 分位群では、男性は 0.60 (0.20-1.81)、女性は 1.92 (1.13-3.27) であり、有意な交互作用を認め、男女で異なる結果であった (交互作用の  $P$  値=0.02)。

血清総コレステロール値は男女で分布が異なるため、男女別に 5 分位で分類した変数も解析に用いた。男女別の血清総コレステロール値と要介護認定リスクとの関連の結果を表 3 に示す。男女ともに血清総コレステロール低値群でリスクが上昇する傾向があり、特に男性の最低 5 分位群で有意にリスクが上昇した。

### D. 考察

本研究は、日本人の地域在住高齢者を対象とした前向きコホート研究において、血清総コレステロール値と要介護認定リスクとの関連について検討した。その結果、血清総コレステロール低値で有意なリスク上昇を示した。

血清総コレステロール値と要介護状態との関連を研究している先行研究 3 件のうち 2 件は、血清総コレステロール値を連続変量で検討していたが、血清総コレステロール値と要介護認定との間に U 字型や逆 J 字型を示すかの検証をしていなかった。本研究では 5 分位にて検討を行ったところ、血清総コレステロール値と要介護

認定リスクとの関連は、死亡をアウトカムとした先行研究と同様に逆J字型を示した。そのため、要介護認定をアウトカムとした研究においても、連続変量ではない検討が必要であると考えられる。また他の1件の研究では、血清総コレステロール低値は要介護状態のリスクを高める傾向にあったが、例数を増やして検討していく必要があると報告している。

本研究の長所として挙げられる点は、第1に地域在住の高齢者を対象としており、対象者の市外転居による観察期間中の追跡不能者が2%未満であった点である。第2に、要介護認定リスクに対して、逆J字型やU字型などの関連を示した国内で初めての研究である点である。第3に、考えられる様々な交絡因子を調整しており、肝臓病、肝機能やがん等をはじめ身体的要因、社会的要因、生活習慣を幅広く考慮している点である。

本研究の限界として挙げられる点は、第1に要介護認定を受けた理由が不明な点である。そのため、血清総コレステロール低値によって要介護認定に至ったメカニズムは不明であった。第2に本研究の「寝たきり予防健診」の参加率は32.8%であり、健診対象者の健康状態は比較的良好で、よりリスクの高い者が解析対象に含まれていないことが考えられる点である。そのため血清総コレステロール高値の者が多く含まれておらず、影響を十分評価できていない可能性がある。

## E. 結論

本研究では地域在住高齢者を対象とした前向きコホート研究において、血清総コレステロール低値と要介護認定リスクとの間に有意なリスク上昇がみられた。今後血清総コレステロール値が、要介護認定リスクの高い高齢者を評価するためのマーカーとなることが期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. ベースライン調査時の対象者の基本特性

	血清総コレステロール値(mg/dL)				
	<177 (n=165)	177-194 (n=153)	195-211 (n=175)	212-230 (n=167)	231≤ (n=167)
男性(%)	74.6	58.8	44.6	33.5	29.5
年齢(平均±標準偏差)	75.8±4.6	74.9±4.2	75.5±4.7	74.9±4.7	74.7±4.0
Body Mass Index(平均±標準偏差)	23.3±3.3	24.3±3.4	24.3±3.3	24.6±3.5	24.3±3.1
現在喫煙者	15.3	15.4	6.3	8.5	8.6
現在飲酒者	57.7	50.7	46.3	45.8	34.4
うつ傾向の者(%) <sup>a</sup>	9.2	15.8	12.1	13.2	13.4
認知機能が低下している者(%) <sup>b</sup>	8.0	4.0	3.5	4.2	7.3
ADLが良好な者(%) <sup>c</sup>	61.7	57.5	58.4	55.5	57.4
脳卒中既往者(%)	5.5	1.3	2.9	3.6	3.0
心筋梗塞既往者(%)	10.9	14.4	8.0	13.2	5.4
がん既往者(%)	15.2	12.4	5.7	6.6	5.4
肝臓病既往者(%)	7.3	5.2	6.9	6.0	5.4
高脂血症治療薬服用者(%)	15.8	23.5	18.9	24.6	17.4
ALTが基準値内の者(%) <sup>d</sup>	95.2	98.0	96.6	95.8	97.0
ASTが基準値内の者(%) <sup>e</sup>	83.6	91.5	92.0	92.8	90.4

a.Geriatric Depression Scale (GDS)が14点以上の者

b.Mini-Mental State Examination (MMSE)が24点以下の者

c.Physical function scale of The Medical Outcome Study Short-form General Health Survey (MOS)が5点以上の者

d.Alanine aminotransferase値 (ALT)が6-43 IU/Lの者

表 2. 血清総コレステロール値と要介護認定リスク

	血清総コレステロール値(mg/dL)				
	<177	177-194	195-211	212-230	231≤
全体					
追跡人年	754	761	890	873	843
イベント数	54	40	38	38	44
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>a</sup>	1.99 (1.31-3.03)	1.55 (0.99-2.43)	1.10 (0.70-1.73)	1.00 (reference)	1.39 (0.90-2.16)
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>b</sup>	1.94 (1.25-3.01)	1.39 (0.87-2.22)	0.98 (0.62-1.56)	1.00 (reference)	1.36 (0.87-2.15)
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>c</sup>	1.91 (1.23-2.98)	1.36 (0.85-2.18)	0.99 (0.62-1.56)	1.00 (reference)	1.38 (0.88-2.17)
男性					
追跡人年	578	488	388	306	273
イベント数	38	13	12	8	5
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>a</sup>	2.41 (1.26-4.63)	0.98 (0.45-2.16)	1.06 (0.43-2.61)	1.00 (reference)	0.68 (0.24-1.93)
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>b</sup>	2.55 (1.26-5.14)	0.93 (0.41-2.11)	0.85 (0.33-2.18)	1.00 (reference)	0.57 (0.19-1.70)
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>c</sup>	2.66 (1.28-5.49)	0.91 (0.40-2.10)	0.88 (0.34-2.29)	1.00 (reference)	0.60 (0.20-1.81)
女性					
追跡人年	177	274	502	567	570
イベント数	16	27	26	30	39
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>a</sup>	1.32 (0.71-2.46)	2.09 (1.22-3.59)	1.13 (0.67-1.92)	1.00 (reference)	1.64 (0.99-2.70)
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>b</sup>	1.43 (0.74-2.77)	1.95 (1.09-3.50)	1.11 (0.65-1.92)	1.00 (reference)	1.87 (1.10-3.18)
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>c</sup>	1.37 (0.70-2.68)	1.90 (1.05-3.44)	1.14 (0.66-1.97)	1.00 (reference)	1.92 (1.13-3.27)

a.性, 年齢を調整

b.モデル1に加え, 最終学歴, 喫煙状況, 飲酒状況, うつ傾向(Geriatric Depression Scale), 認知機能(Mini-Mental State function scale of The Medical Outcome Study Short-form General Health Survey), Body Mass Index, 血清アルブミン値, 高感度CRP(C反応性蛋白), 高脂血症治療薬服用有無, 脳卒中既往歴, 骨粗鬆症既往歴を調整

c.モデル2に加え, 肝機能(Alanine aminotransferase\*Aspartate aminotransferase), 肝臓病既往歴, がん既往歴を調整

表3. 男女別のカットオフ値を用いた血清総コレステロール値と要介護認定リスク

男性	血清総コレステロール値(mg/dL)				
	<166	166-182	183-197	198-218	219≤
追跡人年	368	398	386	437	443
イベント数	24	18	11	13	10
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>a</sup>	2.45 (1.25-4.83)	1.53 (0.75-3.12)	1.00 (0.45-2.24)	1.00 (reference)	0.79 (0.35-1.81)
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>b</sup>	3.11 (1.48-6.53)	1.54 (0.73-3.22)	1.19 (0.52-2.74)	1.00 (reference)	0.85 (0.35-2.04)
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>c</sup>	3.16 (1.48-6.73)	1.49 (0.70-3.17)	1.17 (0.50-2.70)	1.00 (reference)	0.86 (0.35-2.07)

女性	血清総コレステロール値(mg/dL)				
	<191	191-206	207-219	220-237	238≤
追跡人年	353	434	452	409	441
イベント数	36	24	28	18	32
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>a</sup>	1.62 (0.91-2.88)	1.00 (0.54-1.85)	1.05 (0.58-1.92)	1.00 (reference)	1.52 (0.85-2.71)
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>b</sup>	1.69 (0.92-3.11)	0.93 (0.48-1.78)	1.18 (0.64-2.19)	1.00 (reference)	1.75 (0.96-3.20)
ハザード比 (95%信頼区間) <sup>c</sup>	1.62 (0.88-3.00)	0.94 (0.49-1.80)	1.19 (0.64-2.21)	1.00 (reference)	1.76 (0.96-3.22)

a.年齢を調整

b.モデル1に加え, 最終学歴, 喫煙状況, 飲酒状況, うつ傾向(Geriatric Depression Scale), 認知機能(Mini-Mental State Examination), 身体機能 function scale of The Medical Outcome Study Short-form General Health Survey), Body Mass Index, 血清アルブミン値, 高感度CRP(C反応性蛋白), 高脂血症治療薬服用有無, 脳卒中既往歴, 骨粗鬆症既往歴を調整

c.モデル2に加え, 肝機能(Alanine aminotransferase・Aspartate aminotransferase), 肝臓病既往歴, がん既往歴を調整

研究分担者 松下 健二 所属 国立長寿医療研究センター研究所部長

**研究要旨** 自分の歯を温存し、永く自分の歯で食べられることは、健康寿命の延伸のために必須であり、「すべての高齢者が家族と社会のつながりの中で生涯に渡り生活を楽しむことのできる社会の構築」（「新成長戦略」）のための基盤となる。本研究では、質の高いコミュニティーチーム医療を提供するためするために必要な情報収集とそれを実証するための地域支援型オーラルヘルスプロモーション技法の検討を行った。兵庫県内の4地区の地域高齢住民を対象にした調査の結果、高齢者口腔の健康に対する意識と健康度が高まると認知機能が改善されることが明らかになった。

## A. 研究目的

一般的に口腔内の治療・予防は、病院で受けるという意識が強く、地域と連携し医療チームが関わることは少ない。特に、地域社会におけるチーム医療は、地域住民との継続的な連携するとともに、住民一人一人が抱えている問題を総合的にサポートしていくプロセスが求められる。さらに、質の高いコミュニティーチーム医療を提供するためには、地域住民のニーズを把握し、地域の生活者の視点に立った取り組みが必要である。本研究の目的は、口腔セルフケア能力の向上であり、口腔健康行動が生涯にわたって維持できるよう、地域の生活者の視点に立った環境づくりがねらいである。

## B. 研究方法

兵庫県内の4地区（A地区、B地区、C地区、D地区）の計152名の高齢者（男性：23名、女性：129名）を対象に、①QOL（全身SF-8、口腔GOHAI）、②属性、既往、現疾患、生活、口腔健康習慣、③心理検査（POMS）、④認知機能検査（MMSE-J）、⑤口腔健診（歯科疾患、口腔細菌検査）、⑥

口腔機能の調査を行う。次いで、その調査結果をもとにして、個別指導の方針を決定した。さらに、それをもとに口腔健康維持に関する講義とともに、個別指導、グループ指導を3ヶ月間おこなった。3ヶ月後、6ヶ月後、および8ヶ月後、先の検査項目について再調査を行い、介入前後における変化を検討した。

（倫理面への配慮）

今回、兵庫県立大学の倫理委員会においてそれぞれ承認された実験計画をもとに行われた疫学研究のデータある。また、本研究データ取得に当たっては、被験者すべてインフォームドコンセントが得られている。

## C. 研究結果

口腔の健康度に関しては、4地区すべての住民における3ヶ月後検診時の結果、一部のパラメータにおいて改善が認められた。特に、処置歯数の増加とともに、歯石の減少、歯周病の低下が認められた。加えて、セルフケア行動の改善も見受けられ、1日の口腔清掃回数増加とデンタルフロス使用頻度の増加が認められた。さらに、介入

終了時に認知機能 (MMSE) の改善とともに、心理状態の変化も顕著に認められた。口腔の健康度の改善は、介入終了3ヶ月後および8ヶ月後にも認められ、口腔ケアに対する住民の意識向上とセルフケア行動が維持されていることが明らかになった。一方、認知機能に関しては、介入3ヶ月後および8ヶ月後にはベースラインに戻る傾向がみられた)。

#### D. 考察

今回の小規模コミュニティにおける口腔健康指導の結果、口腔の健康改善のみならず、認知機能や心理にも短期間で改善が認められることが明らかになった。テーラーメイドのきめ細かい指導が、個々のモチベーションを効果的に高めることができた可能性がある。加えて、参加者がお互いにコミュニケーションをとりながら助け合うこと、また切磋琢磨することが認知機能の改善にもつながった可能性が考えられた。また、セルフケア行動の改善が継続していたことから、本プログラムによりセルフマネジメント力が育成されたと考えられる。一方、認知機能についてはその効果が継続しないことが示唆された。一時的な認知機能の改善には、本プログラムにより、地域の人々が集まりコミュニケーションを図れたことが大きかった可能性がある。

#### E. 結論

コミュニティにおける口腔の健康指導は、セルフケア意識を高め、口腔健康行動を向上するとともに、個々の全身の健康管理向上につながることを示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 松下健二 : 歯周病と炎症 The bone

25:415-420, 2011.

2) 杉浦進介, 石原裕一, 小松寿明, 萩原真, 水谷大樹, 加藤佳子, 野口俊英, 松下健二 : バルプロ酸は HMGB1 の能動放出を誘導して、エンドトキシンショックに対する感受性を高める エンドトキシン研究 14 印刷中

3) Tanigawa N, Takeda Y, Sunghwa F, Ninomiya M, Hagiwara M, Koketsu M, Matsushita K: Morroniside derivative regulates E-selectin expression in human endothelial cells. Interface Oral Health Science 2011, in press.

4) Sugiura S, Ishihara Y, Komatsu T, Hagiwara M, Tanigawa N, Kato Y, Mizutani H, Kawahara K, Maruyama I, Noguchi T, Matsushita K: Valproic acid increases susceptibility to endotoxin shock through enhanced release of HMGB1. Shock 36:494-500, 2011

5) Iohara K, Imabayashi K, Ishizaka R, Watanabe A, Nabekura J, Ito M, Matsushita K, Nakamura H, Nakashima M: Complete pulp regeneration after pulpectomy by transplantation of CD105+ stem cells with SDF-1. Tissue Eng Part A 17: 1911-1920, 2011.

6) Sugiyama M, Iohara K, Wakita H, Hattori H, Ueda M, Matsushita K, Nakashima M: Dental Pulp Derived CD31-/CD146- Side Population Stem/Progenitor Cells Enhance Recovery of Focal Cerebral Ischemia in Rats. Tissue Engineering 17:1303-1311, 2011.



7) Kanno Y, Ishisaki A, Nakajima K, Nishihara T, Toyoshima T, Okada K, Ueshima S, Matsushita K, Matsuo O, Matsuno H: Plasminogen/plasmin modulates bone metabolism by regulating the osteoblast and osteoclast function. J Biol Chem, 286:8952-8960, 2011.

## 2. 学会発表

1. 多田浩之, 島内英俊, 松下健二 :  
Porphyromonas gingivalis ジンジパインによるヒト歯肉上皮細胞のアレルギ一誘導性サイトカインの発現機構 第17回日本エンドトキシン・自然免疫研究会 2011/12/10, 西宮
2. 萩原真, 杉浦進介, 小松寿明, 加藤佳子, 多田浩之, 磯田竜太郎, 石田直之, 小林かおる, 谷川順美, 松下健二 : Rab5 と vinculin 依存的なエンドサイトーシスの解析 第34回日本分子生物学会年会 2011/12/10, 横浜
3. 松下健二 : 老年期、衰退期を想定した歯科医学・医療と QOL 第12回抗加齢歯科医学研究会 2011/7/18, 東京
4. 加藤佳子, 杉浦進介, 小松寿明, 石原 裕一, 野口 俊英, 松下 健二 : 「歯周病関連細菌 Porphyromonas gingivalis の歯肉上皮細胞への侵入機構の解明」 第54回

春季日本歯周病学会学術大会  
2011/5/27, 福岡

5. 萩原真, 小松寿明, 杉浦進介, 加藤佳子, 谷川順美, 松下健二 : 「エンドサイトーシスが関与する誤嚥性肺炎の発症機序に関する研究」 第65回 日本栄養・食糧学会大会 2011/5/14, 東京
6. Sakashita R, Watanabe K, Hamada M, Matsushita K, Nishitani M, Nishihira T: A MULTIDISCIPLINARY COMMUNITY CARE PROGRAM FOCUSING ON ORAL HEALTH. The International Council of Nurses (ICN) 2011, May 5, 2011, Malta.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に 関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
下方浩史、 安藤富士子	サルコペニアのスクリーニング指標	鈴木隆雄(監修)、島田裕之(編集)	サルコペニアの基礎と臨床	真興交易	東京	2011	72-80
原田敦、松井康素、 下方浩史	認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は	武藤芳照、鈴木みずえ(編)	認知症高齢者の転倒予防とリスクマネジメント	日本医事新報社	東京	2011	51-54
安藤富士子、 下方浩史	更年期以降、メンタルヘルスに影響を与えるその他の因子	太田博明(編)	ウェルエイジングのための女性医療	メディカルビュー社	東京	2011	145-150
下方浩史、 安藤富士子、 葛谷雅文、他		下方浩史(編)	高齢者検査基準値ガイド	中央法規	東京	2011	1-402
下方浩史	栄養疫学	沖増 哲、前大道教子、 松原知子(編)	ウェルネス公衆栄養学改訂第9版	医歯薬出版	東京		印刷中
細井孝之 他39名		骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会	骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版	ライフサイエンス出版	東京	2011	1-56

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H	Decreased sodium intake in Japanese male 40- to 70-year-old and female 70- to 79 year-old: A 10-year longitudinal study	J Am Diet Assoc	111	844-850	2011
Kozakai R, Ando F, Kim HY, Rantanen T, Shimokata H	Regular exercise history as a predictor of exercise in old age among community-dwelling Japanese older people	J Phys Fitness Sports Med			印刷中
Doyo W, Kozakai R, Kim H-Y, Ando F, Shimokata H	Spatio-temporal components of the three-dimensional gait analysis of community-dwelling middle-aged and elderly Japanese: age- and sex-related differences	Geriat Gerontol Int	11(1)	39-49	2011
下方浩史、安藤富士子	運動器疾患の長期縦断疫学研究－運動器科学の新時代	医学のあゆみ	236(5)	319-324	2011
Kuzuya M, Enoki H, Hasegawa J, Izawa S, Hirakawa Y, Shimokata H, Iguchi A	Impact of caregiver burden on adverse health outcomes in community-dwelling dependent older care recipients.	Am J Geriat Psych	19(4)	382-391	2011
下方浩史	高齢者の疾病－疫学、臨床的特徴	日本医事新報	4544	42-45	2011
Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Shimokata H, Yano M	Dietary patterns of antioxidant vitamin and carotenoid intake associated with bone mineral density: findings from post-menopausal Japanese female subjects.	Osteoporosis Int	22	143-152	2011
下方浩史、安藤富士子	サルコペニアの疫学	Modern Physician	31(11)	1283-1287	2011
下方浩史、安藤富士子	虚弱の危険因子、高齢者の虚弱－評価と対策－	Geriatric Medicine	49(3)	303-306	2011
Terabe Y, Harada A, Tokuda H, Okuizumi H, Nagaya M, Shimokata H	Vitamin D Deficiency in Elderly Women in Nursing Homes: Investigation with Consideration of Decreased Activation Function from the Kidneys.	J Am Geriatr Soc	60	251-255	2012
下方浩史、安藤富士子	軽度～中程度認知症医療における問題点と課題	Progress in Medicine	31	1833-1837	2011
安藤富士子、加藤友紀、下方浩史	高齢者のうつと栄養. 病院・施設・在宅を結ぶ高齢者の栄養ケア	臨床栄養	118(6)	570-574	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
Saito, K., Yokoyama, T., Yoshida, H., Kim, H., Shimada, H., Yoshida, Y., Iwasa, H., Shimizu, Y., Yoshitaka, K., Handa, S., Maruyama, N., Ishigami, A., Suzuki, T.	A significant relationship between plasma vitamin C concentration and physical performance among Japanese elderly women.	J Gerontol A Biol Sci Med Sci.		Epub ahead of print	2012
Haraikawa M, Sogabe N, Hosoi T, Tanabe R, Goseki-Sone M	Vitamin K1 (Phylloquinone) or Vitamin K2 (Menaquinone-4) Induces Intestinal Alkaline Phosphatase Gene Expression.	J Nutr Sci Vitaminol	57	274-279	2011
Koudu Y, Onouchi T, Hosoi T, Horiuchi T	Association of CYP19 Gene Polymorphism With Vertebral Fractures in Japanese Postmenopausal Women	Biochemical Genetics			印刷中
松下健二	歯周病と炎症	The bone	25	415-420	2011
Tanigawa N, Takeda Y, Sunghwa F, Ninomiya M, Hagiwara M, Koketsu M, Matsushita K	Morroniside derivative regulates E-selectin expression in human endothelial cells.	Interface Oral Health Science			印刷中
Sugiura S, Ishihara Y, Komatsu T, Hagiwara M, Tanigawa N, Kato Y, Mizutani H, Kawahara K, Maruyama I, Noguchi T, Matsushita K	Valproic acid increases susceptibility to endotoxin shock through enhanced release of HMGB1.	Shock	36	494-500	2011
Iohara K, Imabayashi K, Ishizaka R, Watanabe A, Nabekura J, Ito M, Matsushita K, Nakamura H, Nakashima M	Complete pulp regeneration after pulpectomy by transplantation of CD105+ stem cells with SCDF-1.	Tissue Eng Part A	17	1911-1920	2011
Sugiyama M, Iohara K, Wakita H, Hattori H, Ueda M, Matsushita K, Nakashima M	Dental Pulp Derived CD31-/CD146- Side Population Stem/Progenitor Cells Enhance Recovery of Focal Cerebral Ischemia in Rats.	Tissue Eng Part A	17	1303-1311	2011
Kanno Y, Ishisaki A, Nakajima K, Nishihara T, Toyoshima T, Okada K, Ueshima S, Matsushita K, Matsuo O, Matsuno H, Kawashita E	Plasminogen/plasmin modulates bone metabolism by regulating the osteoblast and osteoclast function.	J Biol Chem,	286	8952-8960	2011

## IV. 研究成果の 刊行物・別刷

## 第2節 サルコペニアの危険因子

### I. サルコペニアのスクリーニング指標

#### Summary

- ◎ヨーロッパ・コンセンサスとして、サルコペニアのスクリーニングのための歩行速度、握力、筋量の3つからのアルゴリズムが出されている。
- ◎サルコペニアの評価には筋力も重要であり、そのためには比較的容易に測定できる握力もスクリーニング指標としては有用である。
- ◎運動不足と低栄養、特に蛋白質摂取の不足、カロテノイドやビタミンDの不足がサルコペニアの重要な危険因子である。
- ◎適度な運動と適切な栄養摂取に心がけることで、筋量や筋力の低下を防ぐことは十分可能であると考えられる。

#### はじめに

サルコペニアの語源はギリシア語の sarx, 英語での flesh (肉) と, penia, 英語で loss (減少) からきており、高齢者における筋量の減少と筋力低下を意味する。筋力が低下して歩行をはじめとする運動機能が低下すれば、高齢者の生活機能や生活の質 (quality of life: QOL) も大きく低下してしまう。サルコペニアは高齢者の転倒・骨折、寝たきりなどの要因ともなり、老年症候群 (geriatric syndrome) の一つとして重要である<sup>1)</sup>。

老化に伴い、神経・筋機能は低下し、筋量、筋力が低下することは知られている。しかし、このような老化に伴う変化が避けがたいものなのか、あるいは何らかの介入で予防できるものか、もし予防可能ならば、どのような介入が有

効なのかを明らかにしていく研究は、老化・老年病研究の中でも極めて重要である。サルコペニアのスクリーニング指標は、サルコペニアの診断や危険因子の検討に必要である。縦断的な観察研究や介入研究を行い、有用なスクリーニング指標の開発を行っていくことが望まれる。

#### 1. サルコペニアの指標

CT や MRI による全身のスキャンは、実際の筋肉の容積を正確に測定するためには有用であるが、移動が難しく高額な機器であり、放射線被曝や体内金属による問題もあり、多数の集団を対象としたスクリーニング検査としては不適である<sup>2)</sup>。

二重エネルギー X 線吸収法 (dual energy X-ray absorptiometry: DXA) による全身のスキャ

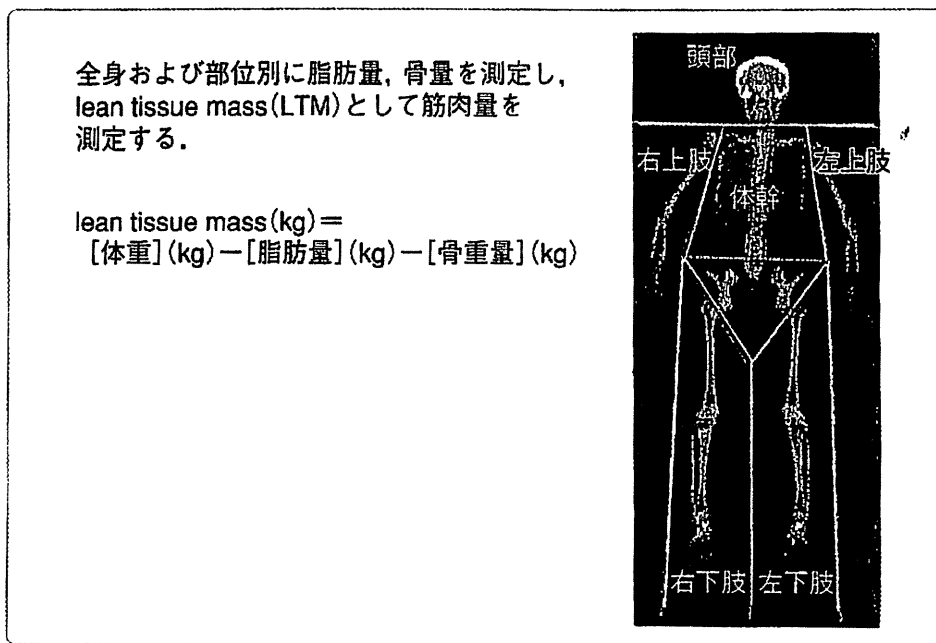


図1 二重エネルギー X線吸収法 (DXA) による筋肉量の推定

ンでは、全身および部位別に重量、脂肪量、骨量を測定することができる。頭部、体幹、左右上下肢の各部位ごとの重量から脂肪量、骨量を除いた徐脂肪徐骨重量 (lean tissue mass: LTM) として筋肉量を測定する (図1)。脂肪、骨を除いた重量を筋量として推定するため内臓の重量などが筋量として含まれてしまうことに注意が必要である。

筋肉量からのサルコペニアの指標として DXA 法で求めた四肢筋量 (kg) を身長 (m) の二乗で除した値 (appendicular skeletal muscle mass/height<sup>2</sup>: ASM/HT<sup>2</sup>) が用いられることが多い。ASM/HT<sup>2</sup>の基準値は若年者における平均値から標準偏差の2倍を引いた値が使われている<sup>3)</sup>。DXAによる放射線被曝量はわずかで、短時間で検査ができるが、やはり高額で移動が難しいためにスクリーニング検査としては利用することは難しい。

インピーダンス法は、両手もしくは両足を介して身体に微小電流を流し、生体の電気インピーダンスを測定し、そこから身体組成を推定する方法である。微小電流の周波数を変化させ

て使用することで、脂肪だけではなく、筋量や骨密度も推定できる。電極部位として両手、両足の4カ所を使用すれば、左右上下肢、体幹の5部位の筋量の推定も可能である。比較的安価で、簡単に筋量を推定できるために、筋量のスクリーニングには適しているといえる。

しかし、生体を電氣的に検査するために、体内水分量による影響が大きく、食事や就寝の影響があり日内変動が大きい<sup>1,2)</sup>。心不全などで浮腫がある場合にも正確な測定はできない。生体電気インピーダンスから体脂肪率や筋量を推定する計算式が測定機器製造各社によって異なり、機器によるばらつきが大きい。心臓ペースメーカーが誤作動を起こす可能性があることにも注意が必要である。

身体計測値から筋量を推定する方法もある。Martinら<sup>4)</sup>は屍体を使って、全身骨格筋量を身長と四肢の周囲長から推定する次のような式を20年以上前に発表している。



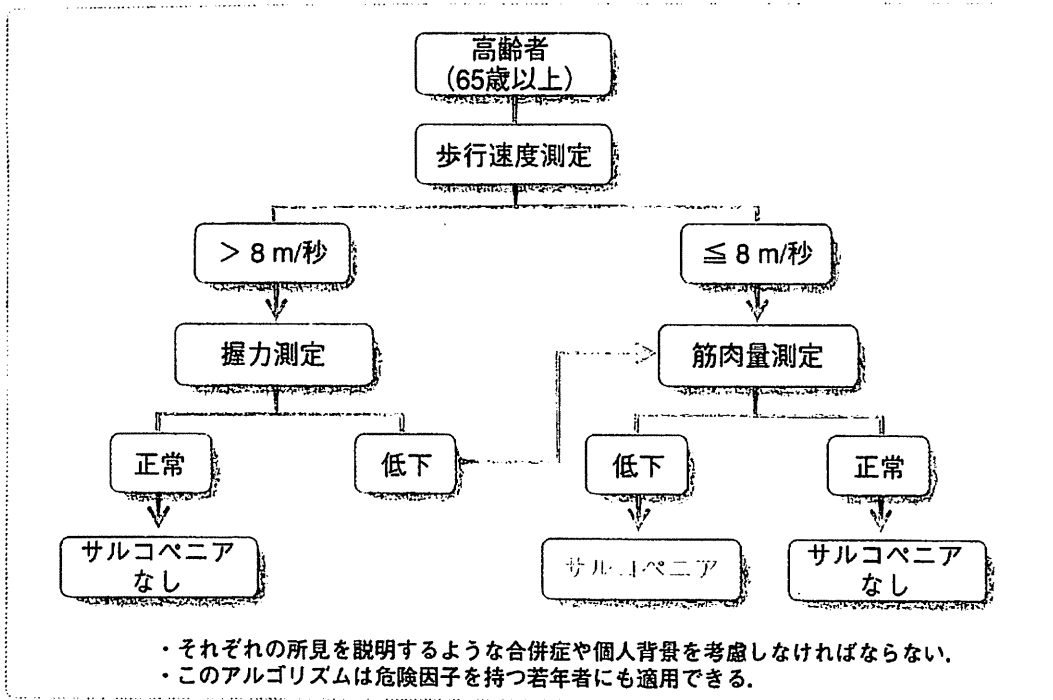


図2 サルコペニアの診断アルゴリズム (文献1より引用改変)

$$\begin{aligned} \text{全身骨格筋量} = & \text{身長} \times 0.0533 \text{ (大腿周囲長)}^2 \\ & + 0.0987 \text{ (前腕周囲長)}^2 \\ & + 0.0331 \text{ (下腿周囲長)}^2 - 2445 \end{aligned}$$

全身骨格筋量は kg で身長は cm, 大腿周囲長は同部位の皮下脂肪厚で補正した cm, 前腕周囲長は cm, 下腿周囲長は同部位の皮下脂肪厚で補正した cm である。標準誤差は 1.53 kg, R<sup>2</sup> は 0.97 である。

上腕の最大周囲長は単独でも高齢者では筋量の指標の一つとして使用できる。上腕部の皮下脂肪厚の測定と合わせて、皮下脂肪量を計算で除いた上腕筋量の指標として上腕筋周囲長 (arm muscle circumference : AMC) や上腕筋面積 (arm muscle area : AMA) も筋量の指標として使用されることがある。

$$\begin{aligned} \text{上腕筋周囲長} &= \text{上腕周囲長 (cm)} \\ &\quad - 3.14 \times \text{上腕部皮下脂肪厚 (mm)} / 10 \\ \text{上腕筋面積} &= \text{上腕筋周囲長 (cm)}^2 / (4 \times 3.14) \end{aligned}$$

同様に、下腿や大腿部の周囲長が筋量の指標として使用されることもある。

最大筋力は筋の断面積に比例することはよく知られているが、筋肉の「質」は加齢とともに変化し、高齢者では若年者ほどは筋量と筋力は比例しない。サルコペニアは語源からは筋量の減少を示すが、高齢者の運動機能維持のためには、むしろ筋力の方が重要であろう。筋力の指標としては握力が最も簡便で有用である。歩行など高齢者の生活にとって重要な動作に関与する脚筋力の測定には特別な機器が必要であり、スクリーニング検査には適していない。

Miller ら<sup>5)</sup>は、サルコペニアのスクリーニングのために簡易型サルコペニア測定法 (short portable sarcopenia measure : SPSM) を開発した。SPSM では、インピーダンス法による徐脂肪 BMI [除脂肪体重 (kg) / 身長 (m)<sup>2</sup>]、握力 (kg) / 身長 (m)、椅子の座り立ち 5 回の時間 (秒) を用いて、それぞれに 1, 1.5, 2 をかけて合計した数値を計算し、サルコペニアの指標としている<sup>5)</sup>。

表1 サルコペニアの分類 (文献1より引用改変)

分類	原因
原発性サルコペニア	
加齢性サルコペニア	加齢以外の原因がない
二次性サルコペニア	
身体活動性サルコペニア	ベッド上安静, 運動しない生活スタイル, 廃用, 無重力状態
疾患性サルコペニア	高度な臓器障害 (心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 脳), 炎症性疾患, 悪性腫瘍, 内分泌疾患
栄養性サルコペニア	吸収不良, 胃腸疾患, 食思不振を引き起こす薬物の使用に伴うエネルギー, 蛋白質摂取不足

ヨーロッパにおける老年学, 栄養学などの学会によるワーキンググループである The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) は, 2010年にサルコペニアの定義と診断についてのヨーロッパ・コンセンサスとして, 歩行速度, 握力, 筋量の3つからサルコペニアの有無を判断するアルゴリズムを作成している (図2)<sup>1)</sup>。

## 2. サルコペニアの危険因子

EWGSOPでは, サルコペニアを, 加齢以外に明らかな誘因がない原発性サルコペニア (primary sarcopenia) と, 加齢以外の何らかの要因がサルコペニアを引き起こす二次性サルコペニア (secondary sarcopenia) に分類し, さらに二次性サルコペニアを, ベッド上安静, 運動しない生活スタイル, 廃用, 無重力身体などが原因となる活動性サルコペニア (activity-related sarcopenia), 高度な臓器障害, 炎症性疾患, 悪性腫瘍に伴う悪液質, 内分泌疾患などによる疾患性サルコペニア (disease-related sarcopenia), 吸収不良, 胃腸疾患, 食思不振を引き起こす薬物の使用に伴うエネルギーおよび蛋白質摂取不足などによる栄養性サルコペニア (nutrition-related sarcopenia) の3つに分けている (表1)<sup>1)</sup>。

これまでに報告されているサルコペニアの危険因子には, 遺伝的素因, 性別, 加齢, 身長, 体重, BMI, 閉経, エストロゲン, テストステロン, 総体脂肪量, 身体活動, カロテノイド, ビタミンD, 分岐鎖アミノ酸および蛋白質摂取量などがある。遺伝的な素因としては, myostatin の Lys153Arg 多型,  $\alpha$ -actinin 3 の R577X 多型が筋量や筋力に関連しているとの報告がある<sup>6,7)</sup>。しかし, スポーツ選手では, こうした遺伝子多型の影響があっても, 一般の高齢者では, むしろ生活習慣などの影響の方が大きいと思われる。

## 3. 加齢とサルコペニア

運動神経線維のうち, 筋線維を支配して実際の筋収縮に関与する $\alpha$ 運動ニューロンは, 加齢とともに50%も低下するといわれる。特に, 下肢では軸索が長くなって障害を受けやすい。また, 筋の増殖に必要な骨格筋組織特異的幹細胞であるサテライト細胞も数が減少することが知られている。食欲の低下や運動不足, 性ホルモンの分泌低下, 炎症反応の増大などサルコペニアを引き起こす様々な要因が, 加齢に伴って増加する<sup>8,9)</sup>。

米国での New Mexico 高齢者調査では, 70歳

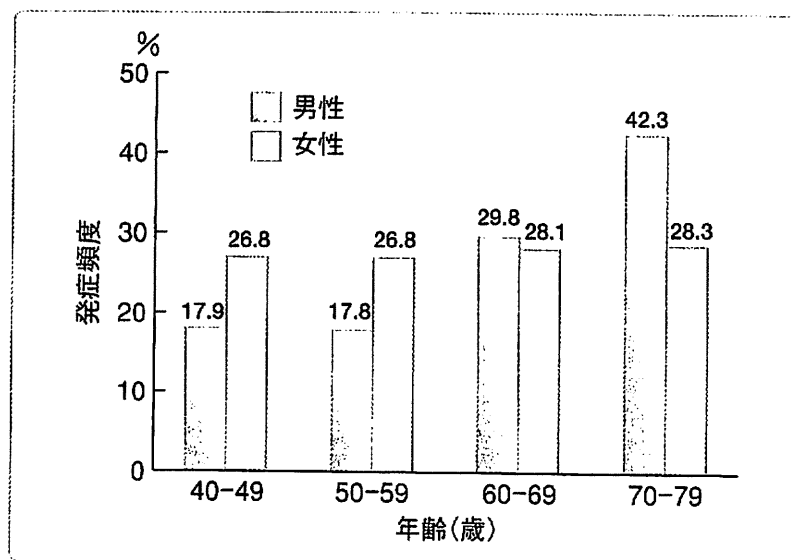


図3 年齢・性別にみたサルコペニアの頻度 (NILS-LSA)

DXA 法により性別の 40 歳代前半の 20 パーセンタイル値を基準としてサルコペニアの判定を行った。男性では Cochran-Mantel-Haenszel 検定で  $p \text{ trend} < 0.01$  であり、年代上昇で割合が有意に上昇していたが、女性では年齢による変化はなかった。

未満では 20%程度であるが、80 歳以上になると 50%以上がサルコペニアとなるとしている<sup>3)</sup>。われわれが行っている一般の地域住民を対象とした「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 DXA による筋量の測定を実施している。NILS-LSA のデータ解析では、男性で加齢に伴いサルコペニアの頻度が増加するが、女性では少なくとも 80 歳未満までは、サルコペニアの割合は増加していなかった (図 3)。診断基準にもよるが、男女で加齢によるサルコペニアの進行が異なる可能性がある。

#### 4. 身体活動とサルコペニア

廃用性症候群による筋萎縮は、高齢者のサルコペニアの最大の要因であろう。運動不足による筋量や筋力の低下はどの年代にも起こり得る。しかし、高齢者では筋の再生・増殖機能が低下しており、いったん減少した筋量は回復が難しい。筋量が低下し筋力が低下すれば、運動

が困難になり、さらに筋量が低下するという悪循環に陥りやすい。

#### 5. 性ホルモンとサルコペニア

閉経により内臓脂肪は増加し、骨密度が低下し、筋量および筋力が低下する。一方、エストロゲンの投与はこれらの変化を予防する効果があるとされる。テストステロンの筋増殖効果はよく知られている<sup>10)</sup>。高齢男性のテストステロンの低下と筋量、筋力の低下が報告されている。加齢に伴い、性ホルモン結合グロブリン (sex hormone binding globulin : SHBG) が増加し、生体作用を持つ遊離テストステロンが大きく低下する。テストステロンは蛋白質合成を促進する。テストステロンの低下は蛋白質合成能の低下をきたし、筋を萎縮させる。さらに、テストステロンの低下は筋サテライト細胞数の低下を引き起こし、筋の再生・増殖能を低下させるといわれている<sup>11)</sup>。

## 6. カロテノイドとサルコペニア

高齢者の筋力低下、身体機能低下はフリーラジカルによる酸化ストレスが原因の一つとなっている可能性が指摘されている。酸化ストレスは骨格筋のDNAを傷つけ、蛋白質や脂質に障害を与える<sup>12,13)</sup>。

抗酸化作用を持つカロテノイドが不足すると、高齢者では筋力低下や歩行障害をきたすことが、いくつかの疫学的研究で報告されている。米国のWomen's Health and Aging Studiesでは、年齢、人種、喫煙、心血管性疾患、関節炎、血清インターロイキン-6 (interleukin-6: IL-6) を調整して検討したところ、血清総カロテノイドの低下は握力、腰や膝の筋力の低下と有意に関連していた<sup>14)</sup>。イタリア、トスカナ州キャンティ地区の地域在住高齢者での研究でも、 $\beta$ カロテン摂取量が高齢者の膝伸展筋力と関連していた<sup>15)</sup>。

NILS-LSAのデータでは血清カロテノイドと体力・運動や日常生活動作 (activities of daily living: ADL) との関係が示されている (表2)。外出に不安がある人、階段の昇降や長距離の歩行が困難である人では、血清カロテノイドが低値を示した。一方、筋力や余暇活動時間、1日平均歩数は血清カロテノイドと正の相関を示し、特に日常活動量を示す1日平均歩数はすべての血清カロテノイドで正の関連を示していた。摂取エネルギーで調整した $\beta$ カロテン摂取量も正の関連を示したことから、単に「元気な人がたくさん食べている」のではなく、多く摂取する人が体力的にも健康であり、また、ADLの低下している人ではカロテノイドが不足している状況が明らかになった。

## 7. ビタミンDとサルコペニア

血中の25-OH ビタミンDレベルは、経口摂

取あるいは皮膚で産生されたビタミンDの量を反映する指標である。25-OH ビタミンDは老化とともに低下することが知られている。ビタミンDはカルシウム代謝に関連するビタミンであり、摂取量の不足は骨粗鬆症などの骨疾患の要因となる。このビタミンDが、筋肉とも関連することが明らかになってきた。

ビタミンD受容体は筋肉中に存在し、ビタミンDが低下することにより筋の同化作用が下がってしまう。また、ビタミンD受容体の遺伝子多型が高齢者のサルコペニアの要因の一つであることも報告されている<sup>16)</sup>。ビタミンDの低下が、高齢者の転倒や身体機能障害の要因であるとの報告がある<sup>17,18)</sup>。

アムステルダム縦断加齢研究 (Longitudinal Aging Study Amsterdam) での3年間の追跡研究では、ベースラインの25-OH ビタミンDが低値の場合には、高値の場合に比べて3年後にサルコペニアとなるオッズ比は2.57 (95%信頼区間1.40~4.70) であった。このような結果から、ビタミンDの摂取の不足が、高齢者のサルコペニアを引き起こす可能性があると思われる<sup>19)</sup>。

## 8. 蛋白質、アミノ酸とサルコペニア

筋肉は蛋白質からなっており、蛋白質摂取量、アミノ酸摂取量が低下すれば、筋量は当然低下する。1食当たりの蛋白質量が20~25gである時が筋蛋白質の合成が最も高いとされている<sup>20,21)</sup>。食事摂取基準では、健康な70歳以上者に必要な蛋白質量は1.06g/体重(kg)であり、男性60g、女性50g以上が必要とされている。しかし、一般的な高齢者の食事では、この蛋白質摂取量を維持することが難しい場合が多い。

体内で合成できない必須アミノ酸のうち、ロイシン、イソロイシン、バリンは炭素骨格が分岐した構造を持つことから分岐鎖アミノ酸と呼ばれる。これらの分岐鎖アミノ酸は、筋肉を作