

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^{12,13)}。

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¹⁴⁾。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、βカロテン摂取量が高齢者の膝伸展筋力と関連していた¹⁵⁾。

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β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¹⁶⁾。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^{17,18)}。

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¹⁹⁾。

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^{20,21)}。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

表2 血清カロテノイドおよびカロテノイド摂取量と筋力、身体活動との関連 (NILS-LSA の結果から)

	血清濃度										平均摂取量									
	ルテイン		リコペン		αカロテン		βカロテン		βクリプトキサンチン		ゼアキサントチン		αカロテン		βカロテン		βクリプトキサンチン		βカロテン当量	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
脚伸展 パワー			*	*	****	****	***	***	*	*			*	*		***				
右膝伸展 筋力	*	*	***	***	*	*	***	***					*	*	*	*			*	*
左膝伸展 筋力			*	*	**	**	**	**												
余暇身体 活動量	***	***	***	***	*	*	***	***			***	***	**	**						
2.5METs 余暇身体 活動量	***	***									***	***	***	***		**	*	*	**	**
4.5METs 余暇身体 活動量	*	*	*	*			*	*			*	*								
6.5METs 余暇身体 活動量																				
8.5METs 余暇身体 活動量																				
1日の 平均歩数	*	*	**	**	*	****	****	****	*	*	*	*			*	*			*	*

重回帰分析, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$, **** : $p < 0.0001$, すべて正の関連。

平均摂取量での解析における調整変数 : 年齢・喫煙・季節差・総摂取エネルギー・BMI (男性),
年齢・閉経・季節差・総摂取エネルギー・BMI (女性)。

る主な蛋白質であるアクチンとミオシンの主成分である。十分な分岐鎖アミノ酸を摂取することで筋肉の消耗を防ぐことができる可能性がある^{22,23)}。分岐鎖アミノ酸は、肉類、乳製品、レバーなどに多く含まれるが、高齢者ではこうした食品は敬遠されることが多いことも、高齢者のサルコペニアの要因となっている可能性がある。

おわりに

サルコペニアのスクリーニング指標には確立したものはない。筋量の推定には、現在のところ、インピーダンス法が唯一、スクリーニングとして使用できるが、測定誤差が大きく、実用性に問題がある。上腕最大周囲長など、身体計測によるスクリーニングの方がむしろ実用的かも知れない。さらに、筋力の評価も重要で、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と思われる。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。老化による避け

がたい生理的な変化もあるが、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。

文 献

- 1) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* [Epub ahead of print] : 1-12, 2010.
- 2) Lukaski H : Sarcopenia : Assessment of muscle mass. *J Nutr* 127 : 994S-997S, 1997
- 3) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147 : 755-763, 1998
- 4) Martin AD, Spenst LF, Drinkwater DT, et al : Anthropometric estimation of muscle mass in men. *Med Sci Sports Exerc* 22 : 729-733, 1990
- 5) Miller DK, Malmstrom TK, Andresen EM, et al : Development and validation of a short portable sarcopenia measure in the African American Health Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64 : 388-394, 2009
- 6) Clarkson PM, Devaney JM, Gordish-Dressman H, et al : ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J Appl Physiol* 99 : 154-163, 2005
- 7) Ivey FM, Roth SM, Ferrell RE, et al : Effects of age, gender, and myostatin genotype on the hypertrophic response to heavy resistance strength training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55 : M641-648, 2000
- 8) Volpi E, Nazemi R, Fujita S : Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7 : 405-410, 2004
- 9) Doherty TJ : Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 95 : 1717-1727, 2003
- 10) Maltais ML, Desroches J, Dionne IJ : Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 9 : 186-197, 2009
- 11) Solomon AM, Bouloux PM : Modifying muscle mass : The endocrine perspective. *J Endocrinol* 191 : 349-360, 2006
- 12) Semba RD, Lauretani F, Ferrucci L : Carotenoids as protection against sarcopenia in older adults. *Arch Biochem Biophys* 458 : 141-145, 2007
- 13) Weindruch R : Interventions based on the possibility that oxidative stress contributes to sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50 : 157-161, 1995
- 14) Semba RD, Blaum C, Guralnik JM, et al : Carotenoid and vitamin E status are associated with indicators of sarcopenia among older women living in the community. *Aging Clin Exp Res* 15 : 482-487, 2003
- 15) Cesari M, Pahor M, Bartali B, et al : Antioxidants and physical performance in elderly persons : The Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study. *Am J Clin Nutr* 79 : 289-294, 2004
- 16) Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, et al : Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59 : 10-15, 2004
- 17) Suzuki T, Kwon J, Kim H, et al : Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res* 23 : 1309-1317, 2008
- 18) Kwon J, Suzuki T, Yoshida H, et al : Concomitant lower serum albumin and

vitamin D levels are associated with decreased objective physical performance among Japanese community-dwelling elderly. *Gerontology* 53 : 322-328, 2007

- 19) Visser M, Deeg DJ, Lips P : Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia) : The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 5766-5772, 2003
- 20) Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, et al : Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr* 87 : 1562S-1566S, 2008
- 21) Paddon-Jones D, Rasmussen BB : Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12 : 86-90, 2009
- 22) Dreyer HC, Volpi E : Role of protein and amino acids in the pathophysiology and treatment of sarcopenia. *J Am Coll Nutr* 24 : 140S-145S, 2005
- 23) Fujita S, Volpi E : Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr* 136 : 277S-280S, 2006

[下方浩史/安藤富士子]

サルコペニアの 基礎と臨床

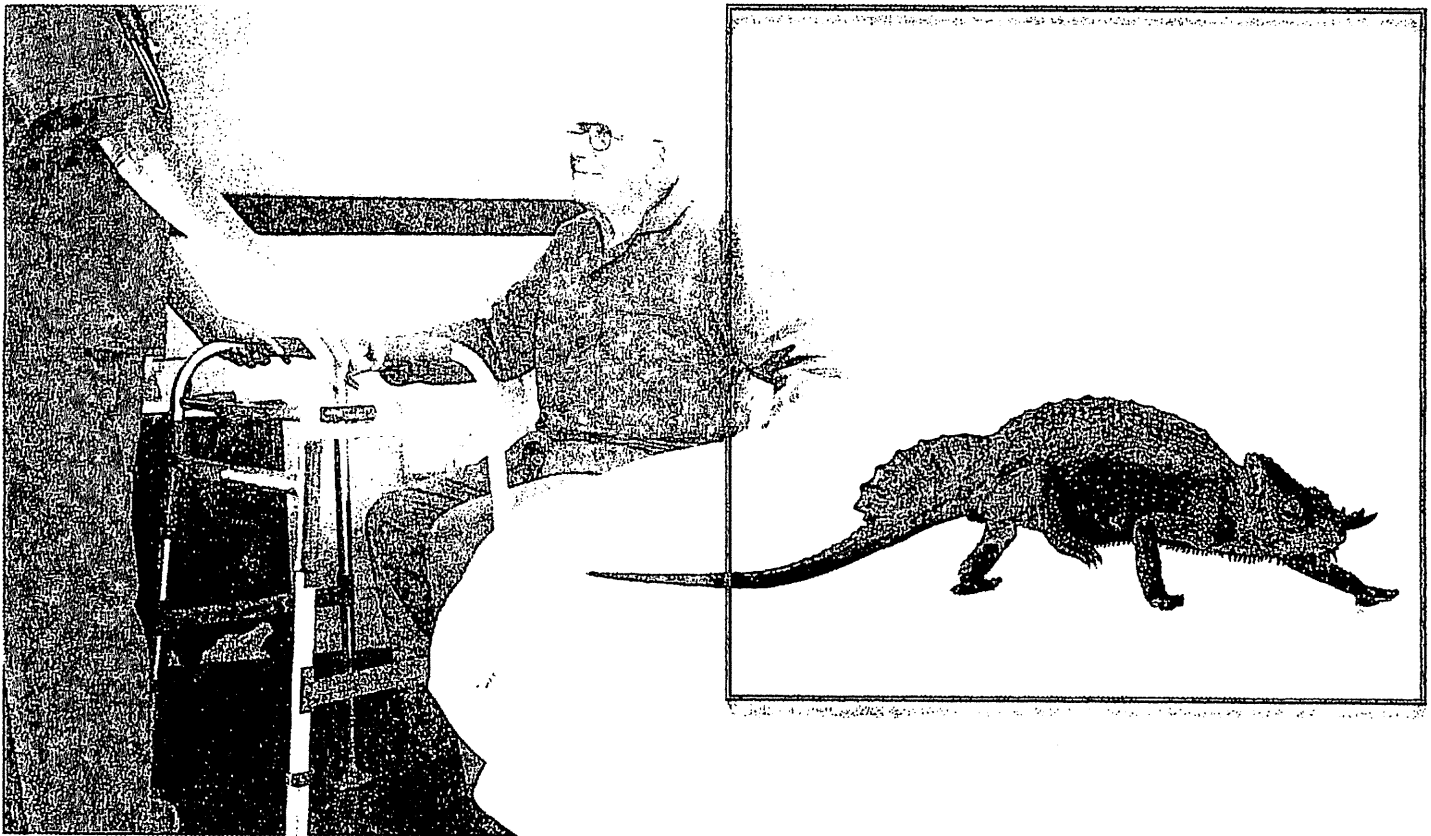
監修／鈴木隆雄

国立長寿医療研究センター研究所

編集／島田裕之

国立長寿医療研究センター

認知症先進医療開発センター



真興交易(株)医書出版部

第3章 サルコペニアの診断

第1節 臨床におけるサルコペニアの診断…………… 原田 敦… 64

1. 診断基準／2. 筋量測定法／3. 筋力測定法／4. 運動機能評価法／5. 鑑別診断／6. 臨床における治療

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…………… 下方 浩史／安藤富士子… 72

1. サルコペニアの指標／2. サルコペニアの危険因子／3. 加齢とサルコペニア／4. 身体活動とサルコペニア／5. 性ホルモンとサルコペニア／6. カロテノイドとサルコペニア／7. ビタミンDとサルコペニア／8. 蛋白質、アミノ酸とサルコペニア

II. サルコペニア診断のためのバイオマーカー…………… 重本 和宏… 81

1. 体内環境変化の指標とサルコペニアのバイオマーカー／2. 筋および運動神経の維持機構に基づく新しいバイオマーカーの可能性について

III. 日常生活活動に必要な筋力の基準値…………… 山崎 裕司… 90

1. 移動動作に必要な筋力値／2. わが国の高齢者の筋力水準と移動動作障害／3. 筋力トレーニングにおける基準値の意義

第3節 サルコペニアによる機能障害…………… 古名 丈人／牧迫飛雄馬… 98

1. サルコペニアによる運動機能の障害／2. サルコペニアによる移動・動作の障害／3. サルコペニアによる日常生活機能の障害および転倒との関連／4. サルコペニアと老年症候群および要介護状態の関係／5. 機能障害を引き起こすサルコペニア予防の重要性

第4節 高齢者におけるサルコペニアの発見と対処法の構築

…………… 金 憲経／吉田 英世…106

1. 地域高齢者におけるサルコペニアの発見／2. 介入の組み立て方

第4章 サルコペニアの症候別理解

第1節 サルコペニアと老年症候群…………… 神崎 恒一…116

1. サルコペニア／2. 老年症候群とサルコペニア／3. 転倒の評価／4. 転倒予防

第2節 サルコペニアと運動器不安定症…………… 星野 雄一…126

1. 運動器の加齢変化／2. 運動器不安定症の定義，診断基準／3. 運動機能検査の実施方法／4. 運動機能検査値の意義／5. 運動器不安定症の治療／6. 運動器不安定症の予防

第3節 サルコペニアと障害高齢者…………… 鈴川芽久美／島田 裕之…133

1. 障害を有する高齢者における筋の特徴／2. 介護高齢者に対する筋力向上の取り組みの現状／3. 障害を有する高齢者のサルコペニアにおける今後の方向性

サルコペニアの^{きそ}基礎と^{りんしょう}臨床

2011年4月10日 第1版第1刷発行©


監 修 鈴木隆雄
編 集 島田裕之
発 行 者 橋内千一

発 行 所 真興交易(株)
医書出版部

〒106-0047
東京都港区南麻布 2-8-18
電 話 (03)3798-3315
振 替 00170-0-147227

印刷・製本 三報社印刷(株)

※定価はカバーに表示 ISBN 978-4-88003-844-5 C3047
してあります Printed in Japan

 <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構 (TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。



認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は

原田 敦, 松井康素, 下方浩史

認知症は転倒の内的要因の1つです¹⁾。そして、転倒はもちろん骨折を直接引き起こす強力な要因です。したがって、認知症が転倒を介して骨折の要因となるわけです。他方、骨粗鬆症は骨折の主要要因です。それでは、認知症は骨粗鬆症に関連するのでしょうか？

● 高齢骨折患者に認知症が合併する理由

骨粗鬆症性骨折の代表であるとともに、転倒による骨折の代表でもある大腿骨近位部骨折の患者では、明らかに認知症の合併が多く、我々の施設での調査でも、軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment; MCI) を含めると74%と大変に高率でした²⁾。このように高齢の骨折患者には、認知症やMCIの状態を合併していることは、多くの医療介護関係者には既知の事実として受けとめられています。

しかし、高齢骨折患者に認知症が合併する理由の解釈としては、多くの場合、認知症が重度外傷を生じるような危険な条件の転倒リスクを深刻に増大させるために、大腿骨近位部骨折等が生じていると考えられています。この考え方には、医療介護の現場の者の納得は得られやすく、研究者もあまり異論や疑問を呈さないようです。しかし、もう1つの解釈として、認知症そのものも骨粗鬆症リスクとも関連しており、認知症が何らかの経路で骨強度を低下させ、その結果、転倒等による軽微な外力でも骨折するという説明も、その可能性はまったく否定的にとらえられているわけではありません。

● 認知症と骨粗鬆症との因果関係

それでは、認知症と骨粗鬆症の間には直接的な因果関係があるのでしょうか。いうまでもなく、骨粗鬆症とは骨強度が低下して骨折しやすくなる病態で、

骨強度は骨量と骨質で決定されると規定されています³⁾。骨強度決定因子のうち、骨量は二重エネルギーエックス線吸収法 (DXA) や超音波法などによって測定されています。

1) DXAによる骨密度と認知症との関連

最も信頼度が高いDXAによる骨密度と認知症との関連性については、共著者の松井による国立長寿医療研究センター長期縦断疫学調査に示されています。参加した地域高齢住民1,066人(60歳~79歳)、女性532人、男性534人のDXAによる腰椎や大腿骨近位の骨密度と認知機能をMini-Mental State Examination (MMSE)で評価し、その関連性を検討したところ、図1のように、認知機能障害と低骨密度との関連が示唆されました。それは海綿骨領域で60代女性、70代男性において顕著でした。このような結果は、米国における大規模疫学調査でも確認されており、言語記憶障害の出現頻度は骨密度の高い群ほど下がり、高齢者の骨密度は言語記憶障害と関連するという結果が報告されています。その理由としてエストロゲン露出累積の関連性が示唆されていますが、確かなメカニズムは不明とされました⁴⁾。

2) 超音波骨評価値と認知症との関連

次に検診などで多用されている超音波骨評価値と認知症との関連性について述

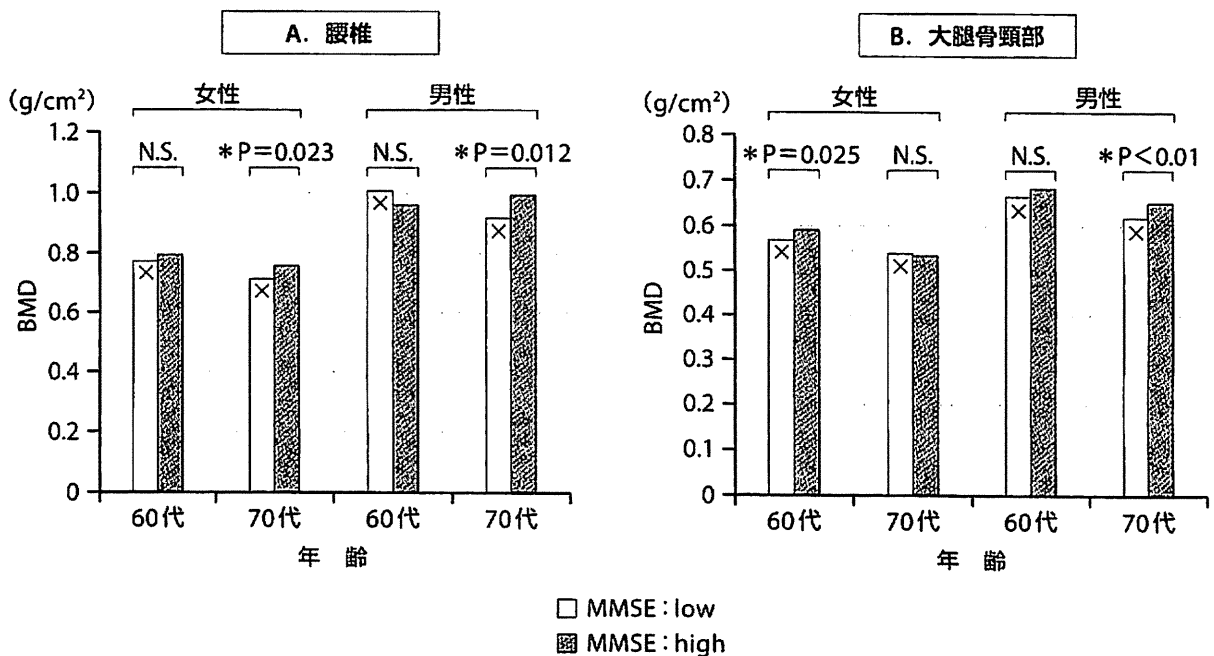


図1 ● 骨密度 (BMD) と MMSE

腰椎と大腿骨頸部のBMDがMMSEと関連性を有することが一般住民の調査で明らかになっている。ただし、明らかな認知症と診断される前の段階での結果である

べます。我々が介護施設入所の女性高齢者を対象に実施したヒッププロテクター試験の489名の開始時横断データから、MMSEを従属変数とし、踵骨超音波骨評価値である音速(SOS)、年齢、身長、体重を独立変数として線形回帰で解析したところ、SOSはMMSEと弱い有意な負の相関を有し($r = 0.221$, $p = 0.000$)、骨量と認知症が独立した関係にある可能性は否定されませんでした。以上のように、骨密度や超音波骨評価値など骨量が低いと認知機能も下がるという関係が示唆されています。

● ホモシステインと認知症の関連

一方、骨質に関しては、微細構造、骨代謝回転、マイクロクラックなど多くの内容が含まれますが、その中で最近注目を浴びている骨基質のコラーゲン架橋変性を反映するとされるホモシステインと認知症の関係は、血清ホモシステイン濃度と認知機能が関連するという報告が観察研究を中心としてなされ、その濃度が高いと認知機能が低下する傾向にあるとされ⁵⁾、ホモシステインから認知症と骨質の両方が悪影響を受けている可能性はあります。しかしながら、葉酸やビタミンB₁₂、ビタミンB₆の補給で血清ホモシステイン濃度を下げても認知機能は有意に改善しなかったという結果^{6, 7)}もあり、両者の関係には未確定の部分が多いのです。

● 認知症と骨粗鬆症の両方のリスクを低下させる可能性のある薬剤

骨粗鬆症薬剤であるラロキシフェンが、認知症と骨粗鬆症の両方のリスクを低下させるといわれています。ラロキシフェンは脊椎骨折のリスクを低下させる強力なエビデンスを有する骨粗鬆症の治療薬ですが、閉経後女性を対象に認知症の効果を分析した解析では、認知症患者269名中、特に軽度認知症(MCI)において本剤によって認知症リスクが減少した($RR = 0.67$)と報告されています⁸⁾。

以上、骨粗鬆症が骨量と骨質の両面から認知機能と関係しているかもしれないというデータを示しました。大腿骨近位部骨折は骨粗鬆症と転倒によって生じますが、認知症はこの両者のリスクを高めている可能性があり(図2)、診断と治療の両面で両者の関連性をもっと注目され、さらなる研究の進展が期待されます。

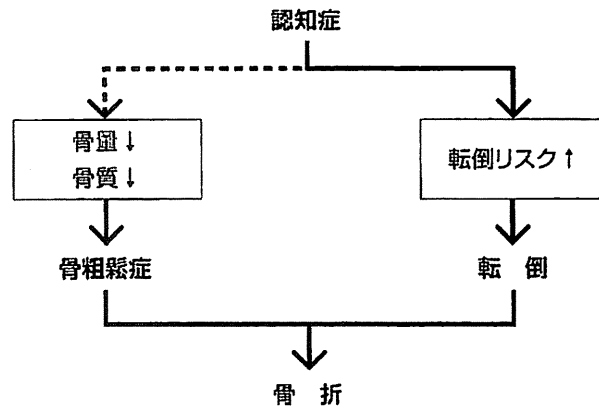


図2 ● 認知症と骨粗鬆症には何らかの関連性はあるようだ

太い矢印は、高いエビデンスのそろった強力な関連性を示すが、点線の矢印は低いレベルのエビデンスしかなく、認知症と骨粗鬆症との間にはそのサロゲートであるMMSEや骨密度、ホモシステイン等の関連性しか検討されていない

文献

- 1) 鈴木隆雄：転倒外来の実際. 臨床医 28 : 1830-1833, 2002.
- 2) 鷺見幸彦：脳から見た高齢者の転倒の実態. 転倒予防医学百科. 武藤芳照 編, 日本医事新報社, 2008, p84-88.
- 3) Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *NIH Consensus Statement* 17 : 1-36, 2000.
- 4) Zhang Y, Seshadri S, Ellison RC, et al: Bone Mineral Density and Verbal Memory Impairment Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 154 : 795-802, 2001.
- 5) Shah S, Bell RJ, Davis SR: Homocysteine, estrogen and cognitive decline. *Climacteric* 9 : 77-87, 2006.
- 6) Kuo HK, Sorond FA, Chen JH, et al: The role of homocysteine in multisystem age-related problems : a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60 : 1190-1201, 2005.
- 7) McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, et al: A Controlled Trial of Homocysteine Lowering and Cognitive Performance. *N Engl J Med* 354 : 2764-2772, 2006.
- 8) Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al: Effect of Raloxifene on Prevention of Dementia and Cognitive Impairment in Older Women : The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Randomized Trial. *Am J Psychiatry* 162 : 683-690, 2005.

認知症者の転倒予防と リスクマネジメント

病院・施設・在宅でのケア

監修

転倒予防医学研究会

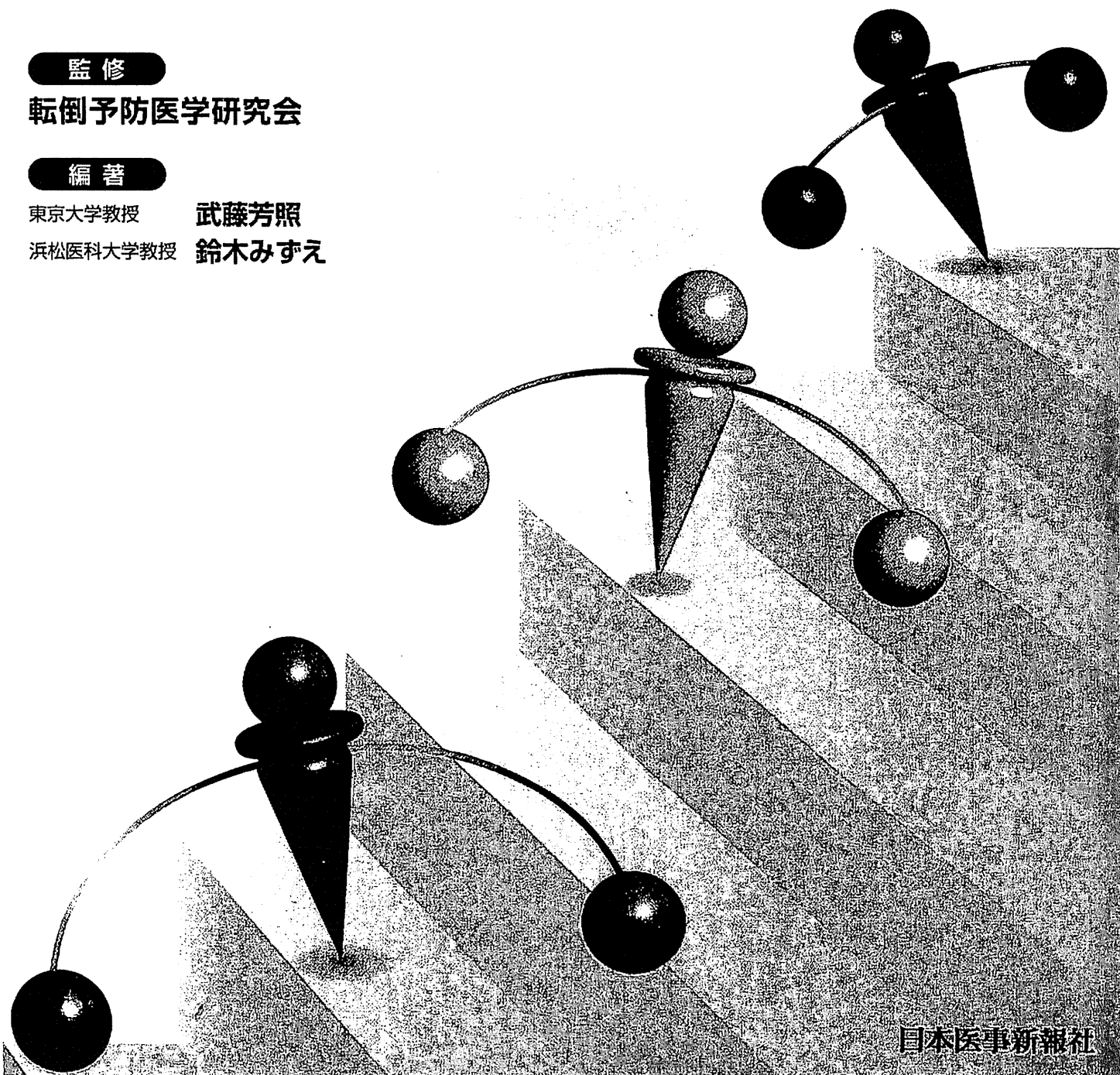
編著

東京大学教授

武藤芳照

浜松医科大学教授

鈴木みずえ



日本医事新報社

総論

認知症の定義と分類, そして考え方	2
-------------------	---

Q&A

第1章 認知症とは? — 転倒予防に必要な認知症高齢者の基礎知識

Q1 認知症高齢者の転倒予防のめざすものは	20
Q2 認知症高齢者はなぜよく転倒するのか	25
Q3 認知症の判断と家族への説明は	29
あなたは大丈夫だけど, 私は認知症?	30
おおぼけ・こぼけ・とぼけ	31
Q4 高齢者の転倒を引き起こす可能性を高める薬剤とその注意点は	33
薬剤と転倒の関連性	36
Q5 高齢者(認知症高齢者も含む)の睡眠障害の特徴は	37
Q6 認知症高齢者の睡眠薬の使い方と注意は	42
睡眠薬に関して寄せられている代表的な質問	45
Q7 転倒リスクとしての認知症の行動と心理症状(BPSD)の特徴は	46
Q8 認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は	51
Q9 認知症高齢者の転倒・骨折の実態と特徴は	55
認知症とリハビリテーション	58
大腿骨近位部骨折の分類と治療方法	60

第2章 認知症高齢者の転倒の実態と特徴 — 実例に基づいて

Q10 車椅子からの立ち上がり時に転倒しやすい認知症高齢者は	61
Q11 家に帰りたがり, 徘徊して転倒する認知症高齢者への対応は	65
Q12 認知症高齢者の睡眠障害と生活リズムのケアは	69
レビー小体型認知症の睡眠障害と転倒	72

武藤芳照 (Yoshiteru Mutoh)

東京大学教授(政策ビジョン研究センター)・副学長
転倒予防医学研究会世話人代表

1975年 名古屋大学医学部卒業
1980年 東京厚生年金病院整形外科医長
1981年 東京大学教育学部助教授
1993年 同教授
1995年 東京大学大学院教授
2009年 同教育学研究科長・教育学部長
2011年 東京大学教授, 理事・副学長

ロサンゼルス・ソウル・バルセロナ各オリンピック水泳チームドクターを経て、国際水泳連盟医事委員、(財)日本アンチ・ドーピング機構評議員などを歴任。日本整形外科スポーツ医学会2008年学術集會会長、一般財団法人「運動器の10年」・日本委員会理事ほか。
編・著書多数。

鈴木みずえ (Mizue Suzuki)

浜松医科大学地域看護学講座教授
転倒予防医学研究会世話人

1982年 藤田学園保健衛生大学衛生学部看護学科卒業
1996年 筑波大学大学院医学研究科環境生態系専攻博士課程修了(医学博士)
1998年 浜松医科大学臨床看護学講座助教授
2003年 三重県立看護大学看護学部生涯看護学講座教授
2005年 同大学地域交流研究センター長(兼任)
2008年 浜松医科大学地域看護学講座教授

日本老年看護学会評議委員・学会誌編集委員, 日本認知症ケア学会評議委員・東海地域部会委員, 認知症ケアマッピング(DCM)認定評価者ほか。
編・著書多数。

認知症者の転倒予防とリスクマネジメント

— 病院・施設・在宅でのケア —

定価(本体4,600円+税)

2011年8月28日 第1版

監修 転倒予防医学研究会

編集 武藤芳照・鈴木みずえ

発行者 梅澤俊彦

発行所 日本医事新報社 www.jmedj.co.jp

〒101-8718 東京都千代田区神田駿河台2-9

電話(販売)03-3292-1555 (編集)03-3292-1557

振替口座 00100-3-25171

印刷 ラン印刷社

©Yoshiteru Mutoh 2011 Printed in Japan

ISBN978-4-7849-6177-1 C3047 ¥4600E

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は(株)日本医事新報社が保有します。

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969、FAX 03-3513-6979、e-mail:info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

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

—知能の加齢変化の性差とメンタルヘルス—

安藤富士子

愛知淑徳大学健康医療科学部

下方浩史

国立長寿医療研究センター予防開発部

1 知能の加齢変化とその性差

知能とは，日常生活で遭遇するさまざまな課題に対して目的的に行動し，合理的に思考し，その環境を効果的に処理する個人の統合的・全体的な能力である¹⁾。

知覚・聴覚などの刺激の受容や注意能力は，乳幼児期から児童期にめざましく成長し，言語理解や記憶機能は青年期において頂点に達する。青年期・成人初期には外界の認識方法はより体系的・理論的になる²⁾。環境に対する処理能力である知能は，成人期から中年期にかけてさらに発達を遂げる。

中年期以降の知能の加齢変化の様相は，知能の側面によって大きく異なる。Schaieらの14年間の縦断研究によれば，数唱や語句流暢性などの流動性知能は50歳から60歳にかけて有意に低下し始めるが，語彙や帰納的推理などの結晶性知能は67歳まで保たれる³⁾。

知能は文化的社会的要因によって多くの影響を受けるが，それではわが国における中年期以降の知能の加齢変化はどのようになっているのだろうか。わが国での一般地域住民の知能の加齢変化についての縦断的な研究は数少ない。図1はわれわれが1997年から地域住民約2,300人を対象に行っている「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(National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging; NILS-LSA)⁴⁾」の第1次調査(1997~2000年)から第5次調査(2006~2008年)ま

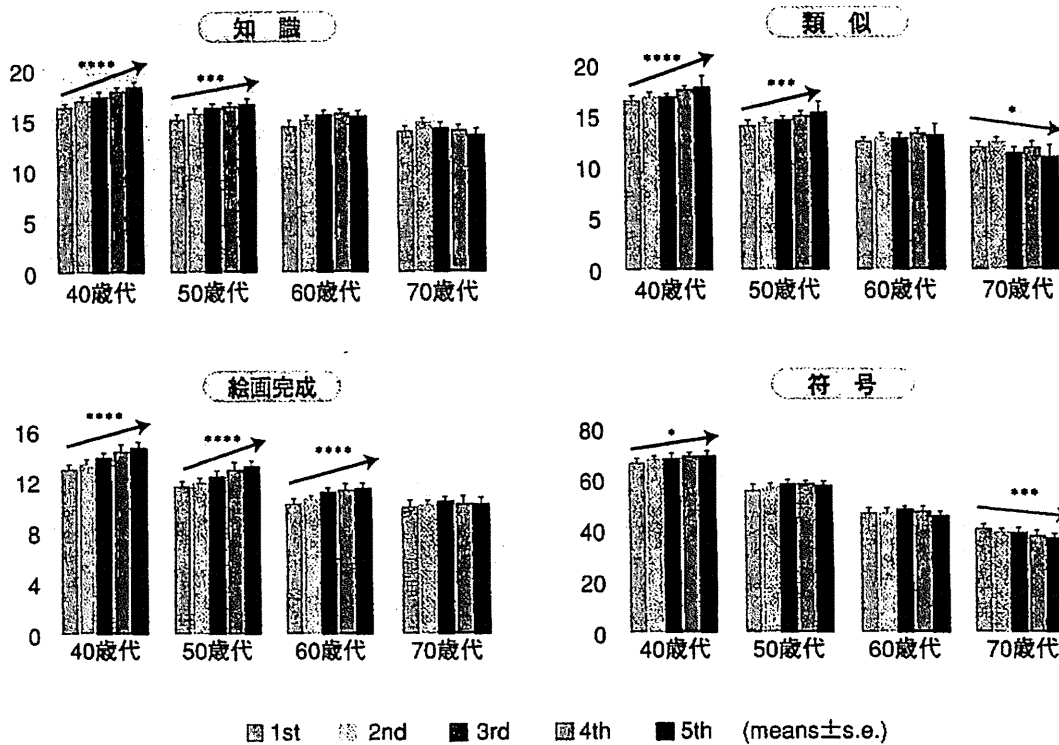


図1 知能の加齢変化

性を調整した混合モデルIによるトレンド検定(*: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$, ****: $p < 0.0001$)
 NILS-LSA 第1次調査から第5次調査までの8年間のWAIS-R-SF下位尺度得点の縦断変化を初回調査時の年代別に示した。

での約8年間の縦断調査結果である。知能の測定には Wechsler 成人知能検査改訂版の簡易実施法(Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Short Forms: WAIS-R-SF)⁵⁾を用い、その4つの下位尺度得点が8年間(2年ごと5回の調査)でどのように変化したかを初回調査時の年代別に示している。初めて見た課題に対する情報処理の速度と正確さを測定する「符号」得点は、40歳代では8年間の追跡期間中に上昇したが、50歳代、60歳代では有意な変化は認めず、70歳代では低下した。同様に論理的・抽象的な思考の能力を示す「類似」得点も、40歳代、50歳代では経時的に上昇したが、70歳代では低下した。一方、一般的な事実についての知識の量を示す「知識」得点や、視覚的長期記憶の想起と照合の能力を示す「絵画完成」得点は、より高齢期まで上昇を示し、70歳代でも衰えなかった。すなわち、注意力の集中や複合的な短期記憶の保持を必要とする課題は70歳代から低下するが、すでに獲得されている知能を応用する能力は70歳代でも維持されていると考えられる。

同じ縦断データを用いて、知能の性差や性によって加齢変化がどのように異なるかを検討したところ、4つの下位尺度いずれにも性差が認められ、「知識」、「類似」、「絵画完成」では男性の得点が有意に高く、「符号」では女性の得点が高かった。すなわち一般的な知識量や論理的思考、課題と記憶を結びつけて判断する能力は男性で強く、その場

で与えられた課題に対する情報処理能力は女性で高いと考えられた。この集団の平均年齢は約60歳であるが、集団全体では男女ともに知能はどの側面も歳を経るにつれて上昇すると推察された。さらに「知識」では性により経時的変化の大きさが異なり、中高年の女性では「知識」得点の加齢に伴う上昇は男性よりも大きいと推定された。

知能検査の性差は教育や社会的訓練の差など、後天的な要因の影響が大きいとされている。前述の結果をさらに教育歴で調整すると、「知識」、「絵画完成」では性差が縮小し、「類似」では性差は有意ではなくなった。一方、「符号」は女性が優位である性差がより大きくなった。一般に男性では帰納的推理や論理的思考、空間認識が女性より優れており、女性では言語的流暢性や短期記憶が優れているとされるが、この結果もそれを裏付けるものと言えよう。

教育歴は知能のピークの高さには影響を与えるが、経年変化には影響を与えにくい。中高年女性の「知識」得点の経年的上昇が男性よりも大きかったのは、出産・子育て後に再び社会参加することにより、知識を吸収する機会に恵まれたことによるのかもしれない。また、知能の側面の男女差は、職場における職種や職位、家庭における役割分担などに影響を与え、女性の社会的位置づけやメンタルヘルスにもかかわっていると考えられる。

2 女性ホルモンの脳保護作用

知能の性差には、胎生期の脳の性ホルモン環境も関係すると考えられている⁶⁾が、性ホルモンは中年期以降の知能にも影響を与える。

エストロゲンに脳神経保護作用があることはよく知られている。エストロゲンの受容体は脳内の視床下部、海馬、下垂体、大脳皮質、中脳、脳幹部に分布している。ラットなどの動物実験ではエストロゲンの作用として、海馬のシナプス結合を増加させる、脳の血流を増やす、コリンアセチルトランスフェラーゼの濃度を上昇させる、マイネルト基底核や中隔核にある神経細胞に作用して、新皮質や海馬におけるアセチルコリン分泌を増強する、 β アミロイドの沈着を防ぐ、酸化による細胞ダメージを防ぐ、などが報告されている⁶⁾。エストロゲンは海馬の神経細胞の新生にも関与する。Tanapatらによれば、若年雌性ラットではエストロゲンの変動周期に一致して海馬での新生神経細胞数に変動があり、この変動は卵巣の摘出により消失したという⁷⁾。

3 閉経による認知機能の低下とホルモン補充療法

動物実験ではエストロゲンの脳神経保護作用は明確であるが、ヒトの疫学研究ではエストロゲンの認知機能への影響に関する報告は多いものの、一定の結論は得られていな

い。Roccaら⁸⁾によれば、50歳未満の閉経前の女性での乳がんの卵巣温存療法と両側卵巣摘出療法の比較では、エストロゲンは認知機能の保護作用をもっていた。ホルモン補充療法(hormone replacement therapy; HRT)については、閉経時(50~60歳)のHRTが女性の認知機能保持に有効であるという報告⁹⁾がある一方で、65~79歳までのHRTは認知症のリスクを増大させる¹⁰⁾という報告も認められる。Hendersonはエピソード記憶は自然な閉経や60歳以降のHRTでは影響を受けなかった¹¹⁾と報告しているが、WhartonらはHRTは心血管要因などのバイアスを考慮しても認知機能に好影響を与えていた、としている¹²⁾。

HRTが女性の認知機能低下を抑制するとしても、それは閉経直後の限られた期間だけなのものかもしれない¹³⁾。

4 認知症における性差

老年期の認知症はアルツハイマー型認知症が約50%、脳血管性認知症が約30%、その他(両者の混合、ピック病、レビー小体病など)が約20%である。

このうち、アルツハイマー型認知症は明らかに女性に多く、久山町研究での年齢調整した女性の罹患率は男性の2.1倍であった¹⁴⁾。エストロゲンに認められる神経保護作用は、男性ホルモンであるテストステロンにも認められるが、男性では加齢に伴う性ホルモンの減少が緩やかであるのに対して、女性では閉経とともに分泌が急速に低下することから、田中⁶⁾はエストロゲンの脳保護作用が閉経とともに消失することが、女性のアルツハイマー病有病率の高さと関連していると推定している。しかし、近年報告された放射線影響研究所成人健康調査の結果をみても、アルツハイマー病の発症頻度の性差が明らかになるのは80歳以降であり¹⁵⁾、性ホルモンが有病率の性差に関与するにしても、より長期的なメカニズムを検討する必要があるかもしれない。

一方、脳血管性認知症では年齢調整したわが国の有病率は男性が女性の1.4倍であると報告されている¹⁴⁾。脳血管性認知症の関連要因は脳動脈硬化や脳梗塞、脳出血であり、生活習慣病がその危険因子となっている。動脈硬化予防作用のある女性ホルモンが閉経とともに急速に低下するため、脳血管性認知症の性差は加齢とともに減弱する。

5 更年期以降の知能とメンタルヘルスの関連

成人期以降の精神疾患のなかでうつ病は最も頻度の高い疾患である。うつ病の有病率は20~40歳代で最も高いが、女性ではこの若年期と更年期の2相性を示す。脳内モノアミン神経伝達物質であるドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンなどが抑うつの発症と関連することがわかっているが、血中セロトニン濃度は閉経後に低下する。これは

コラム：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—知能の加齢変化の性差とメンタルヘルス—

エストロゲンがセロトニン受容体数を増加させることや，セロトニンの代謝酵素であるモノアミンオキシダーゼ(monoamine oxidase；MAO)活性を抑制するためと考えられている。

うつ病は女性に多い疾患で，生涯発症率は女性では10～25%，男性では5～12%といわれている¹⁶⁾。女性に多いうつ病の症状は身体症状や心気症状で，自殺者数は男性が多いが，自殺企図は女性に多い。

この更年期のうつ病がアルツハイマー病や認知症の発症にかかわるという報告は多い^{17,18)}。逆に認知機能の低下がその後のうつに関与するという報告も認められる¹⁹⁾。

「閉経期のうつ症状と認知機能に関する NIA カンファレンス」(2010)²⁰⁾では，閉経期に重度の抑うつを示す者は少ないが，閉経は抑うつのリスクとなること，閉経期には若干の記憶力の低下が認められ，ホットフラッシュのような身体症状と関連していること，エストラジオールによる治療はうつには効果的であるが，エストロゲン単体の治療では認知機能に関する効果は限局的で，コンビネーション療法ではむしろ言語的記憶に悪影響が現れること，などが報告された。

認知症の中核症状は記憶力障害や見当識障害，判断力の低下などの高次脳機能障害であるが，実際には周辺症状である幻覚，妄想，睡眠障害，徘徊，抑うつ，不安，依存，攻撃的行動などが患者本人および周囲のメンタルヘルスに大きな影響を及ぼすことはよく知られている。しかし，加齢に伴う認知機能の低下や認知症において，メンタルヘルスに性差が認められるかどうかについては，報告がきわめて少ない。わが国でも認知症入院患者で，女性では幻覚，妄想，うつ，不安が多く，男性では攻撃性や日内リズム障害などの行動障害が入院の理由となっていたとする報告²¹⁾や，在宅認知症患者で男性のほうが，怒りやすく暴力的になる，大声を出す，などの報告²²⁾があるが，バイアスの少ない集団でのより詳細な検討が必要である。

References

- 1) Wechsler D : Intelligence ; Definition, th IQ. Intelligences ; Genetics and Environmental Influences (Caucio R, ed). Grune and Stratton, New York, pp50-55, 1971.
- 2) 永田敏郎，宮地弘一郎：注意・認知。脳科学からみた機能の発達(平山 諭，保野孝弘 編著)。ミネルヴァ書房，京都，pp95-109，2003.
- 3) Schaie KW : Developmental Influences on Adult Intelligence : The Seattle Longitudinal Study. Oxford University Press, New York, pp115-118, 2005.
- 4) 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.
- 5) 小林重雄，藤田和弘，前川久男，ほか：日本版 WAIS-R 簡易実施法。日本文化科学社，東京，1993.
- 6) 田中富久子：老年認知症の性差。 *Aging & Health* 2007 ; 16 : 18-21.
- 7) Tanapat P, Hastings NB, Reeves AJ, et al : Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. *J Neurosci* 1999 ; 19 : 5792-5801.
- 8) Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al : Increased risk of cognitive impairment or dementia in wom-

第Ⅲ章 更年期以降発症しやすい3大疾患

- en who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007 ; 69 : 1074-1083.
- 9) LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, et al : Hormone replacement therapy and cognition : systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001 ; 285 : 1489-1499.
 - 10) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al : Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women : the Women's Health Initiative Memory Study : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 ; 289 : 2651-2662.
 - 11) Henderson VW : Aging, estrogens, and episodic memory in women. *Cogn Behav Neurol* 2009 ; 22 : 205-214.
 - 12) Wharton W, Dowling M, Khosropour CM, et al : Cognitive benefits of hormone therapy : cardiovascular factors and healthy-user bias. *Maturitas* 2009 ; 64 : 182-187.
 - 13) Sherwin BB : Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev* 2003 ; 24 : 133-151.
 - 14) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al : Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population : the Hisayama Study. *Neurology* 1995 ; 45 : 1161-1168.
 - 15) Yamada M, Mimori Y, Kasagi F, et al : Incidence and risks of dementia in Japanese women : Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Neurol Sci* 2009 ; 283 : 57-61.
 - 16) 千田要一, 久保千春 : メンタルヘルスにおける性差 - 精神障害の性差. *医学のあゆみ* 2006 ; 219 : 394-400.
 - 17) Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues JF, et al : Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence : prospective results from the PAQUID Study. *J Am Geriatr Soc* 2003 ; 51 : 1055-1063.
 - 18) Steffens DC, McQuoid DR, Payne ME, et al : Change in hippocampal volume on magnetic resonance imaging and cognitive decline among older depressed and nondepressed subjects in the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011 ; 19 : 4-12.
 - 19) Perrino T, Mason CA, Brown SC, et al : Longitudinal relationships between cognitive functioning and depressive symptoms among Hispanic older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2008 ; 63 : 309-317.
 - 20) Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, et al : Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause* 2010 ; 17 : 815-822.
 - 21) 北村 立, 北村真希, 田中那々, ほか : 認知症治療病棟入院患者における性差の検討 - 当院入院患者の検討から - . *老年精神医学雑誌* 2010 ; 21 : 1369-1376.
 - 22) 東野定律 : 要援護高齢者の行動障害に関連する要因に関する研究. *日本認知症ケア学会誌* 2006 ; 5 : 449-456.