

Seminar

2. 虚弱の危険因子

下方 浩史 安藤富士子

KEY WORD

- 虚弱
- 高齢者
- 危険因子
- 体力
- 老化

SUMMARY

高齢者の虚弱は年齢が高いほど割合が高くなり、また男性よりも女性で割合が高い。虚弱の要因としては、低栄養、喫煙、慢性疾患への罹患、慢性炎症、性ホルモンの減少などの身体的要因に加えて、世帯の年収や教育歴、人種、生活空間など社会的な因子も重要である。高齢者ではこれらの多くの要因が重積し、虚弱を引き起こすものと考えられる。高齢者の虚弱に対しての運動や栄養による介入研究が数多く行われているが、その効果ははっきりしていない。運動介入や栄養の単独の介入では虚弱の予防は難しく、生活全般のサポートでの対応が望まれる。

はじめに

日本人の平均寿命は年々長くなり、高齢者、特に後期高齢者の人口が急増している。しかし、高齢になるほど虚弱な高齢者は増加する。一方で少子化が進み、今後は若い労働力が不足していくことが予想される。そのような状況で、介護のために若い人材の労力が費やされるようでは、日本の国が成り立っていかなくなってしまうだろう。高齢化する日本の社会で、介護や支援を要するような虚弱な高齢者を減らし、健康長寿を達成することは急務となっている。本稿では、高齢者の虚弱の要因を明らかにし、その予防法を探る。

性別、加齢と虚弱

虚弱は男性よりも女性に多い。日本では平均寿命は女性の方が男性よりも7歳近く長い。寝たきりの期間も女性の方が長く、虚弱の女性の数は男性よりも多い。しかし年齢を調整しても

虚弱のリスクは男性よりも女性の方が高い¹⁾。また、虚弱な女性の死亡率は男性よりも高いという報告もある²⁾。

虚弱の定義にもよるが、虚弱は75歳以上の20~30%に認められ、高齢になるほどその割合は高くなる³⁾。多くの研究で、加齢は虚弱の最も強い危険因子の1つに挙げられている。しかし、加齢そのものが虚弱の要因なのか、加齢に伴って生じる様々な障害や疾病が虚弱の要因であって、これらの要因をすべて除いても加齢が虚弱の要因であるかどうかについては、まだ十分には明らかにされていない。

生活習慣と虚弱

高齢者では一般に身体活動量が減り、また歯の脱落、嗅覚や味覚の低下、消化機能の低下など生理学的な要因に加えて、抑うつなどの精神的な要因のため食欲が低下する。こうした生活習慣の変化が高齢者の虚弱を引き起こす可能性が高い。虚弱の栄養学的要因として低栄養、瘦

しもかた ひろし(国立長寿医療研究センター予防開発部長) / あんどう ふじこ(愛知淑徳大学健康医療科学部教授)

せが重要である。特に摂取エネルギー、蛋白質や必須アミノ酸摂取の低下、ビタミンやミネラル、特にビタミンD、カロテン、ビタミンB₁₂、葉酸の摂取不足は高齢者の虚弱と関連が深いといわれている⁴⁾。

虚弱における栄養の指標としてアルブミン、コレステロールが使われてきた。横断的な解析では、低アルブミン血症(血清アルブミン3.5 g/dL未満)は地域在住高齢者の身体機能やADL障害に関連していた^{5, 6)}。縦断的研究では、3.8 g/dL以下の低アルブミン血症が3年後の身体機能低下と関連していたが、7年後の身体機能低下とは関連をしていなかった。170 mg/dL未満の低コレステロール血症は死亡のリスクにはなっていたが、虚弱のリスクにはなっていなかった⁷⁾。コレステロールとアルブミンを組み合わせた縦断的な検討では、血清総コレステロールが5.2 mmol/L(201 mg/dL)以下で女性での虚弱危険因子となっていたが、血清アルブミンが4.3 g/dL以下での判定では男女とも虚弱危険因子とはならなかった。しかし、コレステロールとアルブミンの両方を組み合わせたと、男性での虚弱危険因子となった⁸⁾。HDLコレステロールについても施設入所の高齢者の2年間の追跡で、身体機能低下の重要なリスクファクターになっていることが示されている⁹⁾。虚弱の栄養指標は、単独では虚弱を見逃してしまうこともある。いくつかの指標を組み合わせることも重要であろう。

高齢者の虚弱についての大規模な縦断研究として、米国の40,657人の65~79歳の女性を対象とした3年間の追跡研究Women's Health Initiative Observational Study(WHI-OS)がある¹⁰⁾。WHI-OSではベースライン調査で16.3%が虚弱と判断され、さらに3年間の追跡で14.8%が新たに虚弱となった。虚弱の要因として生活習慣についても詳細な調査が行われているが、その結果では喫煙は虚弱の危険因子であるが、飲酒は少量ならばむしろ虚弱を予防するという結果が出ている。また、体重は低体重も肥満もともに正常体重に比べて虚弱の要因となっていた。

慢性疾患と虚弱

WHI-OSの報告では慢性疾患やうつ症状が虚弱の要因であり、一方、自覚的健康度が高いことは虚弱を防ぐ要因であった。虚弱との関連が認められた慢性疾患は、冠動脈疾患、脳血管障害、糖尿病、高血圧症、大腿骨頸部骨折、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、転倒、抑うつ、関節炎であった¹⁰⁾。さらに認知症や認知機能障害が、高齢者の虚弱と関連しているとする報告もある^{11, 12)}。

慢性の炎症も虚弱の要因となる。IL-6が3.8 pg/mLを超える場合、CRPが2.65 mg/Lを超える場合には、3年間の追跡で有意に身体機能が低下していた⁷⁾。男性ホルモンの低下についても、高齢男性の虚弱の要因であるとの報告がある。米国での1,469名の65歳以上高齢男性の検討では、血清テストステロン濃度が低いほど虚弱の割合が多く、4年間の縦断的追跡でも血清テストステロン濃度が低いほど虚弱となるリスクが高かった¹³⁾。男性高齢者の場合、アンドロポーズと呼ばれる加齢に伴う男性ホルモンの低下が、虚弱の要因として重要である。副腎や性腺で産生される男性ホルモンの1種であるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)も低値であることが、高齢男女で虚弱と関連していた¹⁴⁾。これら様々な慢性疾患や病態が重積することで、さらに虚弱の危険が増加する。

社会経済的要因と虚弱

同じ定義を用いても、虚弱高齢者の分布には地域差があるといわれている。ヨーロッパ10カ国の調査では、65歳以上の虚弱高齢者の割合はスイスの5.8%からスペインの27.3%までと異なっており、同じヨーロッパでも概して南欧は北欧よりも虚弱な高齢者が多いと結果であった¹⁵⁾。この地域差には教育など社会経済的な要因が関与しているという。

米国のWHI-OSでは社会経済的要因として、世帯年収が高いほど、教育が長いほど、白人に比べむしろ黒人やアジア人でリスクが低かつ

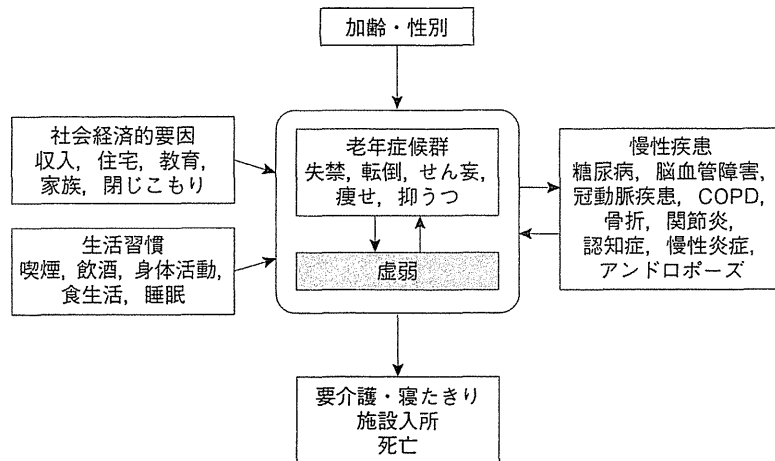


図1 高齢者の虚弱的要因と老年症候群

た¹⁰⁾。また、一人暮らしは虚弱となるリスクを20%下げている。一人暮らしは、他の家族に依存できず自立が必要なためと思われる。一方で、3年間にわたる縦断的研究で、外出頻度が少ない、いわゆる「閉じこもり」で虚弱の発生率が高かったとの報告もある¹⁰⁾。

虚弱高齢者への介入研究

虚弱的予防を目指しての介入研究が繰り返行われている。1994年に『New England Journal of Medicine』に掲載された Fiatarone らによる虚弱高齢者への古典的な介入研究がある¹⁷⁾。施設入所中の高齢者に対する無作為割付研究で、筋肉トレーニングにより虚弱的の有意な改善が認められている。運動による介入の虚弱的の改善効果については、ほかのよくデザインされた研究でも認められているが¹⁸⁾、否定的な結果の研究もある¹⁹⁾。

栄養での介入でも虚弱的の改善効果ははっきりしない。Fiatarone らによる無作為割付研究でのビタミン、ミネラル、蛋白質、脂質、炭水化物による栄養介入では、虚弱的の改善効果は認められなかった¹⁷⁾。必須アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシンの3つを分岐鎖アミノ酸という。筋肉を構成している必須アミノ酸の約35~40%がこの分岐鎖アミノ酸であり、筋肉

の蛋白質分解を抑制する。高齢者の筋量維持、増加にこの分岐鎖アミノ酸が有効だとする報告は多い²⁰⁾。しかし、実際に無作為割付研究を行っても、ロイシンをサプリメントとして3カ月間にわたって高齢男性に投与した介入試験では、筋肉量や筋力への影響はなかったという²¹⁾。このほかにもビタミンDの投与による栄養介入の研究などもあるが¹⁹⁾、虚弱的の改善効果は認められていない。

おわりに

老年症候群は高齢者に特有のあるいは高頻度にみられる諸症状であり、高齢者のADLやQOLを阻害する。老年症候群には、めまい、息切れ、痩せ、食欲不振、抑うつ、転倒、関節痛、視力低下、聴力低下などが含まれる。これらの老年症候群の諸症状は、高齢者虚弱的との関わりが強い。図1に示すように、加齢、性別は高齢者の虚弱的の要因として重要であるが、世帯年収や教育、住宅環境、家族構成などの社会経済的要因、喫煙、飲酒、身体活動、食生活などの生活習慣、糖尿病、脳血管障害、冠動脈疾患、COPD、骨折、関節炎、認知症、慢性炎症、アンドロポーズなどの慢性疾患や慢性的な病態が、高齢者の虚弱的を引き起こす。これらの要因は同時に様々な老年症候群の要因にもなる。さらに

高齢者の虚弱が老年症候群の原因ともなる。そして要介護や寝たきり、施設入所、最終的には死に至る。このように、多くの要因が重積し虚弱を引き起こす。運動介入や栄養の単独の介入では虚弱の予防は難しい。高齢者に対しての生活全般のサポートによる対応が望まれる。

文 献

- 1) Mor V et al : Functional transitions among the elderly : patterns, predictors, and related hospital use. *Am J Public Health* **84** : 1274-1280, 1994.
- 2) Puts MT et al : Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases. *J Am Geriatr Soc* **53** : 40-47, 2005.
- 3) Topinkova E : Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab* **52**(Suppl 1) : 6-11, 2008.
- 4) Bartali B et al : Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **61** : 589-593, 2006.
- 5) Salive ME et al : Serum albumin in older persons : relationship with age and health status. *J Clin Epidemiol* **45** : 213-221, 1992.
- 6) Jensen GL et al : Nutrition risk screening characteristics of rural older persons : relation to functional limitations and health care charges. *Am J Clin Nutr* **66** : 819-828, 1997.
- 7) Reuben DB et al : Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* **50** : 638-644, 2002.
- 8) Schalk BW et al : Lower levels of serum albumin and total cholesterol and future decline in functional performance in older persons : the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Age Ageing* **33** : 266-272, 2004.
- 9) Zuliani G et al : Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are a marker of disability in the elderly. *Gerontology* **45** : 317-322, 1999.
- 10) Woods NF et al : Women's Health Initiative : Frailty : emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* **53** : 1321-1330, 2005.
- 11) Black SA and Rush RD : Cognitive and functional decline in adults aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* **50** : 1978-1986, 2002.
- 12) Buchman AS et al : Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med* **69** : 483-489, 2007.
- 13) Cawthon PM et al : Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group : Sex hormones and frailty in older men : the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* **94** : 3806-3815, 2009.
- 14) Voznesensky M et al : The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing* **38** : 401-406, 2009.
- 15) Santos-Eggimann B et al : Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **64** : 675-681, 2009.
- 16) Xue QL et al : Life-space constriction, development of frailty, and the competing risk of mortality : the Women's Health And Aging Study I. *Am J Epidemiol* **167** : 240-248, 2008.
- 17) Fiatarone MA et al : Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* **330** : 1769-1775, 1994.
- 18) Gill TM et al : A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med* **347** : 1068-1074, 2002.
- 19) Latham NK et al : A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people : the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* **51** : 291-299, 2003.
- 20) Fujita S and Volpi E : Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr* **136** (Suppl) : 277S-280S, 2006.
- 21) Verhoeven S et al : Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men. *Am J Clin Nutr* **89** : 1468-1475, 2003.

(執筆者連絡先) 下方浩史 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35 番地 国立長寿医療研究センター予防開発部

特集：軽度～中等度認知症医療における問題点と課題

2. 疫学からみる日本の現状

Shimokata Hiroshi
下方 浩史

Ando Fujiko
安藤富士子

ライフ・サイエンス



軽度～中等度認知症医療における問題点と課題



下方 浩史

2. 疫学からみる日本の現状

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スポーツ・健康医科学科

はじめに

認知症には根本的な治療法、予防法がなく、病状は長期にわたって慢性に進行して、重症に至ることが多い。このため、介護や医療に対する負担が大きい。認知症の出現頻度は高齢になるほど高くなるので、日本の社会の高齢化に伴って今後急速に患者数が増大し、介護や医療のための費用負担が急騰することが予想される。認知症の有病率や発症率についての疫学統計が、今後の医療費予測や高齢者の介護・福祉のあり方に関して、極めて重要な意味をもつ。

日本における認知症有病率調査の問題点

認知症の有病率調査はその重要性にかかわらず、いままで十分には行われず、特に全国規模の調査については最近までまったく行われていなかった。その理由は、認知症の疫学統計調査を行う場合に、認知症という疾患のもつ特殊性により、以下のような多くの困難があるためである¹⁻³⁾。

1. 対象者の確保

認知症の有病率についての正確な統計データを得るためには、対象人数を多くしなければならない。65歳以上の高齢者は、日本全体では現在約3,000万人であり、推定有病率の1%の違いが患者数推計では30万人の差となる。例えば、有病率15%を14~16%の信頼区間で得るためには、4,898人の対象者が必要である。また、単に認知症全体の有病率だけでなく、アルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭頭葉

脳変性などの病型別有病率についての検討を加えるためにも、多数の対象者が必要である。一般に認知症有病率調査を実施するためには、5,000人以上の対象者が必要であると思われる。

2. 地域差

認知症の有病率を調べる場合、調査地域の住民の年齢分布によって有病率が異なってしまう。人口の年齢構成を、例えば日本全体の人口構成に変換するような年齢調整をして比較する必要がある。また、都会と僻地、農村、漁村と山村、気候の寒暖などで生活習慣が異なり、年齢調整をしても調査結果が異なっている可能性がある。全国各地での調査が必要となるが、都会での調査は僻地での調査に比して難しいことが多く、調査結果は僻地のデータが多くなってしまう。しかし、人口は都会の方が多く、都会の特性を過小評価することになる。

3. 無作為抽出

有病率を求めるためには、理想としては地域住民の全員を対象にした悉皆調査を行うことが必要であるが、悉皆調査は大きな地域では事実上、実施は不可能である。小さな限られた地域で調査を行うことになり、その地域の特性の影響が大きくなってしまふ。悉皆調査が行えない場合には、調査対象となった地域の住民から年齢、性別に層化し、無作為に抽出をして調査を行う。抽出には5歳ごと、あるいは10歳ごとの性別の年齢群から、それぞれに一定の割合で抽出する方法、すべての性別年齢群から同じ人数だけ抽出する方法がある。悉皆調査では地域住民全員の名簿が必要であり、また無作為抽出調査でも、選挙人名簿、住民基本台帳

の閲覧などが必要となり、自治体の協力が欠かせない。

4. 調査参加率

認知症患者やその家族は、世間体などにより調査に対して消極的なことが多い。調査への参加率は70%以上が望ましいが、実際にはこの参加率を達成するのは極めて難しい。参加率が低いと、有病率は低く出ることになる。認知症は高齢者に多いため、身体機能の低下のある者がいて、会場に集まっていたらいいの調査が難しい。少なくともスクリーニングには訪問による調査が必要であるが、地域に詳しい訪問調査員の選定と募集をどうするのか、調査員へのスクリーニング検査法の教育、拒否、非協力への対応方法など問題点がある。学生アルバイトなどでは、調査が思うようにならないことも多い。民生委員や地域の訪問介護ヘルパーの協力依頼が必要になってくる。訪問を行っても対象者や家族が不在のこともあり、繰り返しの訪問の実施が必要である。また、調査への協力を得るために、かさのある実用品などの謝礼の品を用意するなどの工夫も必要となる。しかし、訪問にて地域在住者を調査しても、重症者や問題行動のある認知症患者は施設に入所していることが多く、地域在住者のみの調査では、認知症の有病率が低く出てしまうと考えられる。全国の医療機関、施設の調査による認知症患者数の把握が必要となる。

5. スクリーニング検査

調査員による自宅への訪問調査では、時間的制約から実施できる検査項目が限られてしまう。このため、スクリーニング検査として簡便で正確な検査項目の選定が必要となる。一般的な認知症スクリーニング検査として、mini mental state examination (MMSE), geriatric depression scale (GDS) などのうつ状態の把握のための抑うつ検査、ウェクスラー記憶検査 (WMS-R) の論理記憶検査、生活全般の機能水準の評価のための clinical dementia rating (CDR), 日常生活機能評価のための instrumental activity of daily living (IADL) 検査などの実施が望ましい。しかし、これらの検査をすべて訪問調査で実施することは難しい。特に CDR については、検査結果が極めて有用ではあるが、家族からの聞き取りも必要となり、判定も難しく調査員への十分な教育が欠かせない。また、スクリーニング検査項目の選定方法やカットオフ値の設定で、最終的に得られる有病率が大きく異なってしまう可能性がある。

6. 認知症の診断

認知症の診断は、スクリーニング検査で認知症が疑

われた対象者に医療機関に来院していただいた二次調査で行われることが多い。しかし、認知症の診断を行うためには専門的知識をもつ医師の協力が不可欠である。正確な診断のためには、頭部CT, MRI, PET などの臨床検査が、そして最終的には剖検が必要となる。診断基準の設定も重要である。特に、アルツハイマー病と血管性認知症の鑑別は難しいことが多く、例えば脳卒中の既往に関しても、家族や本人からの聞き取りだけでははっきりしないことが多い。CTやMRIで脳梗塞像が認められていても、それだけでは認知症の原因と確定することはできない。また、軽度の認知機能障害のどこまでを認知症と判断するのかなど、認知症の重症度についての基準も調査によって一定せず、調査間の比較検討が難しい。

7. 倫理的問題

認知症は根本的な治療法がない進行性の疾患であり、また遺伝的な要因の関与の可能性もあって、有病率調査には倫理的問題が伴う。調査には説明と同意(インフォームド・コンセント)が必要である。本人もしくは家族などの代諾者からの文書による同意を得なければならない。認知症検査を受けた場合には、ほとんどの対象者やその家族は、検査結果を知りたいと希望する。本人への告知方法をどうするか、家族への告知方法をどうするか、その方法は慎重に決めねばならない。また、認知症検査の1つとして、アポタンパクE4 遺伝子多型解析などを行った場合、その結果を開示する際には、専門家による遺伝カウンセリング実施が必要となる。認知症と診断された場合には、治療の必要性と予後の判定、治療機関への紹介をどうするかなども決めておく必要がある。

8. 発症率調査

認知症の年間発症率を調べる際には、縦断的な追跡が必要であり、また追跡を行っても認知症が発症すれば調査を継続して受けなくなり、調査対象者から認知症発症者が脱落してしまうという場合が少なくない。このため発症率は低めに出ることが多い。さらに、認知症は一般に経過が長期にわたるため、疾患の予後を明らかにするような統計が得られにくい。

9. 認知症有病率調査のあり方

以上のように、認知症の有病率調査には、無作為抽出で選ばれた5,000人以上の地域住民を対象とした訪問調査を、商業地、工業地、農村、漁村、山村、離島などを含む全国調査として実施する必要がある。加えて、施設や病院への調査も必要である。調査参加率は

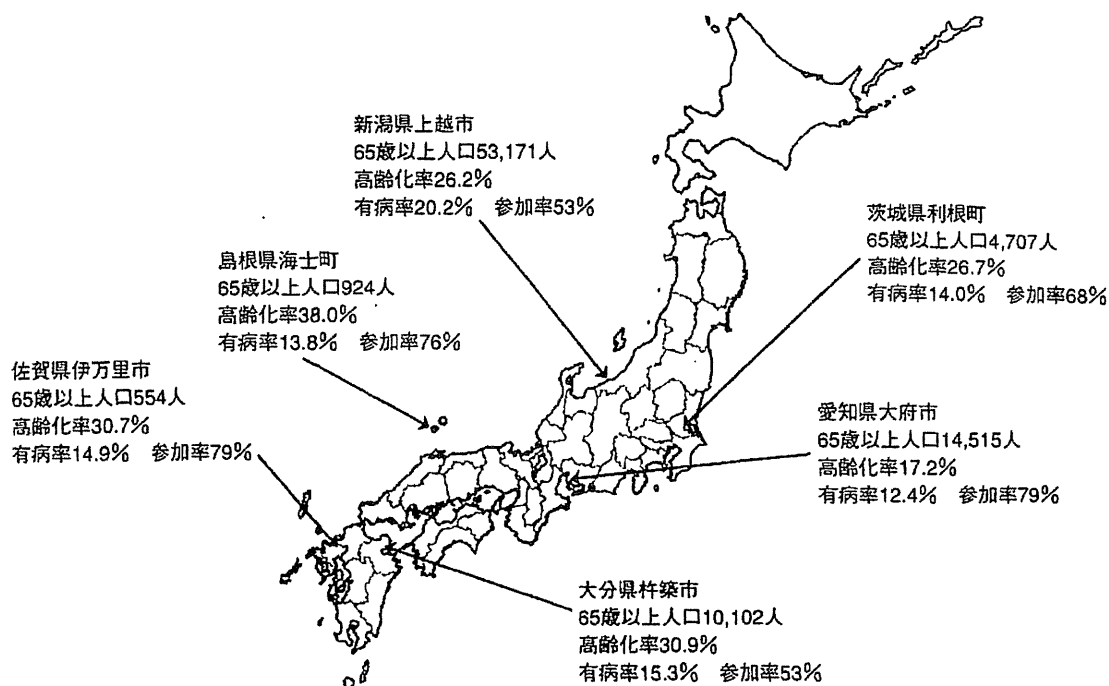


図1 認知症有病率全国調査結果
2008年度日本全国の人口構成に基づく。

70%以上とし、参加率を上げるための様々な工夫を行う。このような調査には膨大な費用がかかり、研究者、調査員、専門医、統計学者などを含むマンパワー、詳細なプロトコル作り、調査実施責任者の統制力、自治体の協力が欠かせない

調査参加率が低ければ、認知機能の低下している者の調査が少なくなってしまう。特に施設入所した者の調査は難しく、施設入所中の認知症患者の多くが脱落してしまう結果、有病率は低くなる傾向が強い。全国をすべてカバーするのは事実上不可能であり、特に、大都市での調査が困難である。地域によって自治体や研究者の熱意が異なることも問題である。

以上のような多くの疫学統計上の限界を踏まえた上で、日本における認知症の有病率、発症率、将来患者数推計などの疫学的統計について述べる。

●●●認知症の有病率

認知症の有病率については、1970年代から全国の様々な地域において疫学調査が行われてきた³⁾。調査は県や市町村の地域ごとに行われており、最近まで全国規模での調査は行われていなかった。日本初の全国調査は、厚生労働科学研究費認知症対策総合研究事業「認知症の実態把握に向けた総合的研究」の一部として、

2009年から2010年にかけて全国7カ所(宮城県栗原市、茨城県利根町、愛知県大府市、島根県海士町、大分県杵築市、佐賀県伊万里市、新潟県上越市)で、65歳以上の住民を対象として行われた。訪問調査員による一次調査と専門医による二次調査を基本として、さらに頭部MRIによる脳萎縮や血管性病変の評価なども行い、精度の高い診断を目指した。7カ所で合計約5,000人を住民基本台帳から抽出して調査候補とし、60%以上の参加率を目指した。65歳以上、100歳までの住民を5歳幅の7階層に分けて、2008年現在の階層別人口に応じて各年齢層別に抽出率を定めた。

愛知県大府市での調査はわれわれが担当した。65歳から99歳の地域住民より、性別および5歳階級ごとの層化無作為抽出を行い、実際に地域在住であった580人について自宅への訪問調査を実施した(図1)。461人について訪問調査が実施でき、参加率は79.5%であった。在宅高齢者の認知症有病率は、男性11.0%、女性13.8%、全体では12.4%と推定された。認知症と診断された者の68.7%が要支援要介護と認定されおり、病型診断で81.3%がアルツハイマー病であった。

全国調査7カ所のうち、宮城県栗原市を除く6カ所での同様の調査結果から、2008年の日本の人口を基準にして推定された有病率は12.4～20.2%(平均14.4%)であった(図1)。調査が行われた6地域全体での有病

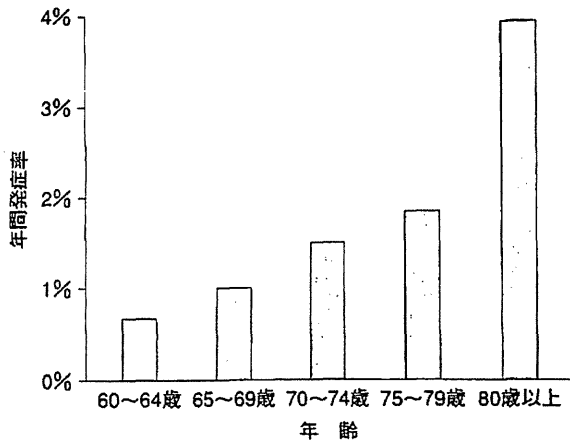


図2 認知症の年間発症率

「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8年間の縦断的観察から、

率と、2008年度の65歳以上の全国人口2,822万人から、認知症患者数は406万人と推定された。しかし、施設入所者などを加えれば、これよりも患者数はさらに多い可能性がある。従来の方法での患者数推計は、認知症自立度Ⅱ以上を認知症として208万人との推計が出されていたが、患者数は少なくともその約2倍存在することになる。しかし、今回の調査は主として地方の市町村で実施されたので、今後は都市部における同様の調査を行い、検証を行う必要がある。

認知症の発症率

発症率を推定するためには、同一対象集団について複数年にわたっての繰り返しの調査が必要であり、有病率の推定よりも難しく、わが国の疫学調査の結果では認知症の発症率の推定はほとんど行われていない。われわれは、無作為抽出された地域住民を長期にわたって追跡した「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)」⁴⁾のデータを用いて、8年間の縦断的な検討から認知症の発症率の推定を行った(図2)。その結果では、60歳以上の地域住民の1.5%が毎年認知症となっていた。年齢が高くなるほど発症率は上昇し、80歳以上では毎年4.0%が認知症となっていたという結果であった。

認知症患者数の将来推計

5歳ごとの性別・年齢別の認知症有病率が今後も大きく変わらないものとして、人口の高齢化に伴う認知

表1 認知症患者数および有病率推定値

年 度	推定患者数	65歳以上推定人口	有病率
2010	458万人	2,941万人	15.6%
2015	529万人	3,378万人	15.7%
2020	574万人	3,590万人	16.0%
2025	617万人	3,635万人	17.0%
2030	666万人	3,667万人	18.2%
2035	656万人	3,725万人	17.6%
2040	605万人	3,853万人	15.7%
2045	601万人	3,841万人	15.6%
2050	634万人	3,764万人	16.8%
2055	659万人	3,646万人	18.1%

症患者数の将来推計を行ってみた。性別・年齢別の認知症有病率は今回の全国調査の結果を用い、人口推計は国立社会保障・人口問題研究所の2006年度12月推計を用いた。2010年度の65歳以上の認知症推定患者数は全体として458万人で、有病率は約15.6%であると推定される。今後、高齢者人口、特に後期高齢者の人口が急増し、表1に示したように患者数は2020年度に574万人、2030年度には666万人と、これからの20年間に認知症の患者数はさらに大きく増加すると予測される。予防や治療法の開発など、早急な対策によって患者数削減を達成しないと、患者の介護や医療に関わる費用は大きく上昇し、それによって国民経済が破綻してしまうことにもなりかねない状況にある。

おわりに

世界有数の長寿の国であるわが国は急速に高齢化が進み、それとともに認知症患者の数も増大していく。今後15年間で認知症に関わる介護費用は大きく増加し、年間10兆円に達するとも予想される⁵⁾。高齢化が進む一方で、少子化も進み、介護に関わることのできる労働人口は激減する。このままでは認知症によって日本の社会が崩壊するといっても過言ではない。しかし、認知症の発症を2年遅らせることができれば、それだけで年間1兆円もの介護費用、医療費が削減できる可能性がある⁵⁾。最近では、認知症の進行を緩徐化する作用をもつ薬物が次々に開発され、またアルツハイマー病に対するワクチンの開発なども進められている。認知症は生活習慣病でもあり、生活習慣の改善である程度の予防が可能である。認知症の素因としての遺伝子多型の研究も進み始めている。このような研究の推進により認知症を克服して、高齢者の知的機能を守り、高

高齢者の社会参画を可能にしていくことが、今後の日本の長寿社会を守っていくためにはぜひとも必要である。



文 献

- 1) 下方浩史：我が国におけるアルツハイマー病の疫学研究。アルツハイマー病—基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム—。日本臨牀 2008;66(suppl 1):23-27.
- 2) 藤澤道子, 安藤富士子, 下方浩史：わが国における痴呆性疾患の疫学。クリニカ 2002;29:172-176.
- 3) 下方浩史：痴呆症学—我が国の疫学統計。日本臨牀 2004;63(増刊3):121-126.
- 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:S1-S9.
- 5) 下方浩史：認知症による社会負担。最新医学 2006;61:2368-2373.

Epidemiological View of Dementia in Japan

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


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

The methods of prevention and medical cure of dementia are still unclear. Disease situations chronically develop to severe stage over a long period of time. The burden for care and medical treatment of dementia is huge. The incidence of dementia increases with age. Therefore, number of dementia patients and cost for care and treatment will increase rapidly with aging in Japanese society. The epidemiological studies of dementia including prevalence and incidence statistics are very important for estimation of medical cost and policymaking of care and welfare in the elderly. The first national survey of dementia prevalence was tried in 7 areas in Japan. The prevalence rate of dementia was estimated to be 14.4 percent. Number of the elderly population 65 years and over is about 30 million in 2010 and number of dementia patients is estimated 4.5 million which was more than double of the previous estimation. Number of dementia patients will increase to 6.7 million in 2030. Researches on prevention and therapy for reduction of dementia are tasks of pressing urgency.

Vol.118
No.6
2011
MAY



臨床栄養

<http://www.ishiyaku.co.jp/>  The Japanese Journal of Clinical Nutrition

臨時増刊

病院・施設・在宅を結ぶ
高齢者の
栄養ケア



医歯薬出版株式会社

CONTENTS

まえがき..... 葛谷雅文 549

Part 1 高齢者の精神・身体的変化と栄養

加齢と身体機能の変化..... 鈴木隆雄 552

COJENETICA サルコペニアとは..... 佐竹昭介 561

加齢と精神心理的变化..... 鈴木裕介 566

COJENETICA 高齢者のうつと低栄養..... 安藤富士子・他 570

高齢者の栄養アセスメントと注意点..... 葛谷雅文 575

Part 2 疾患別：高齢者の栄養ケア

高血圧..... 望月 諭 584

糖尿病..... 櫻井 孝 588

脂質異常症..... 荒井秀典 595

高齢透析患者の栄養管理..... 阿部雅紀・相馬正義 601

水分管理の重要性..... 浅井幹一 608

慢性閉塞性肺疾患 (COPD)..... 山本俊信・菅 栄 611

骨・関節疾患..... 細井孝之 617

認知症..... 梅垣宏行 622

嚥下性肺炎..... 海老原覚・海老原孝枝 627

胃腸障害, 便秘・下痢..... 足立経一・他 634

高齢者のうつと栄養

安藤富士子^{1,2} 加藤友紀² 下方浩史²

Ando, Fujiko

Kato, Yuki

Shimokata, Hiroshi

1: 愛知淑徳大学 健康医療科学部

2: 国立長寿医療研究センター 予防開発部

KEY WORD

うつ, 高齢者, n-3系多価不飽和脂肪酸, 魚類脂肪, コレステロール, アミノ酸

うつとは

うつ病とは気分がひどく落ち込み、なにごとにも興味や喜びが感じられなくなり、そのことに著しい苦痛を感じ、日常生活に支障を生じるようになった状態で、正式には大うつ病 (major depression disease) ともいい、気分障害 (mood disorder) の一形態である^{1,2)}。

うつ病は先進諸国ではもっとも頻度の高い精神疾患の1つであり³⁾、2004年のWHO reportによれば³⁾、うつ病は下部呼吸器疾患、下痢性疾患について「疾病による世界全体の負担」の第3位で、先

進国を中心とした高収入国だけで推定すると、社会全体でもっとも負担となっている病気である。

うつ病は自殺とも関連し、自殺者の30～70%がうつ病の診断に当てはまるとも、またうつ病患者の自殺率は一般人の10倍以上ともいわれている。わが国は先進諸国のなかでも自殺率が高いことが知られており、十数年来、自殺死亡者数は年間3万人前後で社会問題となっている。

昨今、「うつ (状態)」あるいは「抑うつ (状態)」という言葉は、大うつ病の診断基準を満たさない場合も含めて、より広い意味で用いられている。疫学調査では精神

科医の診断を必要としない、自記式質問票を用いてうつの頻度や有病率の調査を行うことが多い。筆者らが1997年から行っている「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⁴⁾」ではCES-D (Center for epidemiology studies depression scale) というスクリーニング検査を用いて一般地域住民のうつを調査している。直近の第6次調査 (2008～2010) では、40歳から80歳代までのうつの頻度は13.1% (男性12.3%, 女性13.9%) で女性にやや多かった⁵⁾ (表1)。国内の他の文献でもわが国の高齢者のうつの頻度はおおよそ10～20%で、女性に多いことが知られている。

うつの関連要因 (栄養要因以外)

うつ病には遺伝的要因が40～50%、後天的要因が50～60%関与すると考えられている。うつ病は単一遺伝子ではなく、多因子遺伝疾患である。後天的な関連要因としては、大脳成長期のストレスや精神的トラウマ、身体疾患や障害 (副腎皮質ホルモンや甲状腺ホルモンの上昇・低下、膠原病、パーキンソン病、糖尿病、脳血管疾患、動脈硬化症、頭部外傷、あ

表1 地域在住中高年者のうつの頻度 (%)

	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳	80～89歳	全体
男性	12.1	10.2	8.7	17.4	15.1	12.3
女性	11.1	14.1	13.7	15.3	17.7	13.9
全体	11.6	12.0	11.2	16.4	16.4	13.1

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)。第6次調査 (2008～2010) でのCES-D検査結果による (16点以上を「うつ」と定義)

る種のがん、気管支喘息など)の関与が報告されている。

ストレスも、うつやうつ病の大きな誘因である。慢性的なストレスや制御しがたいストレスに対して、人は不安や怒り、無気力感や抑うつ感、認知障害などの不適応的反応を示す²⁾。高齢者ではとくに家族、知人との死別、役割・仕事からの離脱、健康・ADLの障害などがうつの契機となるといわれている。しかし同じようなストレス下にあっても、個人のストレスに対する対応パターン(ストレスコーピング)によってうつの発症は影響される。

このようにうつの発症にかかわる要因は多岐にわたり、相互にも関連していて非常に複雑である。

うつと栄養とのかかわり

食事をとることそのものが満足感、充足感につながることは誰もが実感している。うつや感情には脳内のセロトニンやノルエピネフリンが関連しているが、脳内伝達物質の前駆物質の多くは食物から供給される⁹⁾。これまでにうつとの関連が検討された栄養学的要因は、セロトニンやノルエピネフリンの前駆物質であるトリプトファン、チロシン、フェニルアラニン等のアミノ酸、神経細胞膜の主成分である多価不飽和脂肪酸やコレステロール、動脈硬化との関連も報告されている葉酸・ビタミンB₁₂・ホモシステイン、さらにはグルタミン、タウリン、テアニン等のアミノ酸、ヨードや鉛、ビタ

ミンD、炭水化物や糖、アルコール摂取や低栄養など、きわめて多岐にわたっている。ここでは多価不飽和脂肪酸、コレステロールと脳内伝達物質やアミノ酸についてまとめる。

多価不飽和脂肪酸とうつ

魚に多く含まれるn-3系脂肪酸(ドコサヘキサエン酸(DHA)、エイコサペンタエン酸(EPA)等)の摂取、あるいは魚摂取とうつとの関連を検討した報告は多い。Maesら⁷⁾は、うつ病患者で血漿リン脂質中のn-3系多価脂肪酸の欠乏がみられた、と報告している。若年女性に関しては妊娠中の魚摂取が出産後うつ病を減らした⁸⁾という報告やEPA、DHA摂取が若年成人女性の2年後のうつを抑制した⁹⁾という報告がある。また、うつの高齢者では血清EPAが低く、うつ病の重症度と血清EPAが逆相関していた¹⁰⁾。さらに地域住民での大規模調査でEPAやEPA/AA比が高い群ではwell-beingの指標が高かった¹¹⁾。Hibbelnらは、各国の魚摂取量とうつの頻度の間に負の関連があることを示している¹²⁾。しかし、n-3系脂肪酸とうつとの関係を否定する報告も多数あり、一定の結論には達していない。肯定的研究、否定的研究ともに横断的な研究が多く、対象が限られているのも難点である。

筆者らは前述したNLS-LSAの詳細な栄養調査の結果を用いて、第1次調査で抑うつのなかった

65歳以上の高齢者を対象として2年後の抑うつの有無と食品群・栄養素摂取との関係を報告している¹³⁾。医学的・社会的交絡要因を調整したステップワイズ多重ロジスティック解析の結果、女性では有意な項目は認められなかったが、男性では、魚類脂肪、獣肉類、ビタミンD、アラキジン酸が有意となった(表2)。魚介類脂肪に関しては摂取量が1標準偏差(2.5g/日)増えるごとに抑うつの危険率が約1/3に減少することが示された。また魚介類脂肪を1日4.8g以上摂取している群ではそれ未満の群よりも有意に2年後のCES-D得点が低く、うつ傾向が小さいと考えられた。これはサバなら30g、アジなら70gから摂取される魚類由来脂肪量とほぼ同等であった(図1)。n-3系脂肪酸とうつとの関係は横断的検討では有意であったものの、縦断的検討で多くの交絡要因を調整すると有意ではなくなった。

n-3系脂肪酸の抑うつとの関係の作用機序については、Hibbelnらは中枢神経系の細胞膜のn-3/n-6比の低下が神経内分泌や受容体の性状に影響を与える可能性を指摘している¹²⁾。またEPAやDHAは脳卒中や脳血管の動脈硬化を抑制することが知られているが、動脈硬化はうつと関連していることから、これらのn-3系脂肪酸が抗動脈硬化作用を介してうつ発症に抑制的に作用している可能性もある。

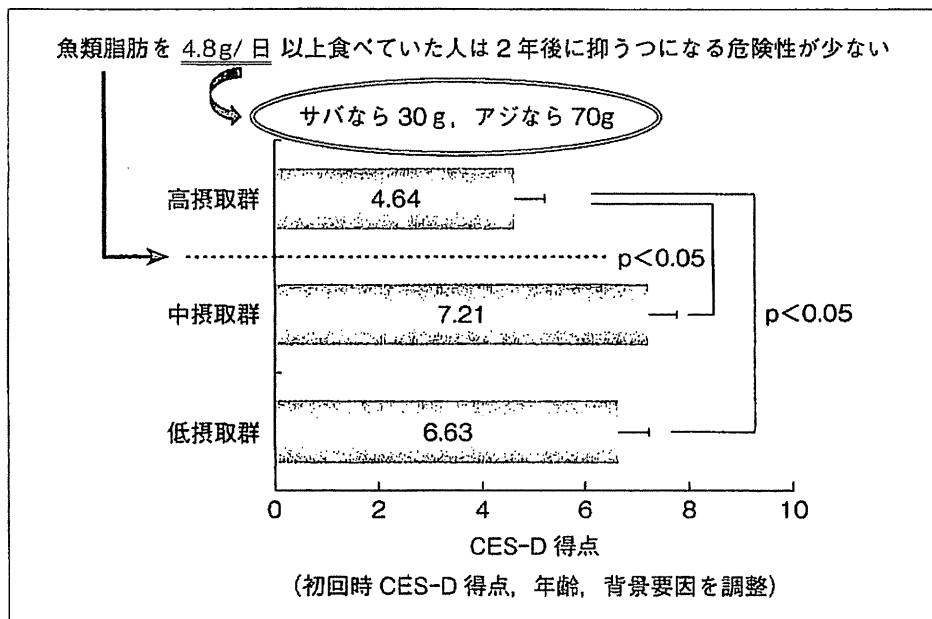
表2 抑うつと関連があった食品群・栄養素 (縦断的検討, ステップワイズロジスティック回帰分析)

初回調査時に抑うつがなかった者を対象とし, 年齢, 初回時 CES-D 得点, 老研式生活活動度指標, 喫煙, 自覚的健康度, 就業, 家庭内収入, 学歴, HDL コレステロール, アルカリフォスファターゼ, 遊離 T3, 甲状腺刺激ホルモン, 血小板数, BMI を調整した.

	Odds 比 (1 s.d. あたり)	95%信頼区間
男性		
魚類脂肪	0.308	0.105 ~ 0.908
ビタミンD	0.361	0.137 ~ 0.950
獣鳥肉類	2.261	1.154 ~ 4.431
アラキジン酸	1.660	1.016 ~ 2.712
女性		
(有意な項目なし)		

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). 第1次調査 (1997~2000), 第2次調査 (2000~2002) 調査結果による

図1 魚類脂肪摂取量3分位別の2年後の抑うつ得点 (男性)



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). 第1次調査 (1997~2000), 第2次調査 (2000~2002) 調査結果による

コレステロールとうつ

コレステロールは生体の細胞膜の必須成分であり, 血液中や胆汁中に多く含まれるが, これら以外に体内に蓄積されているコレステロールの約 30% は脳神経系に分布しているといわれている. コレステロールとうつとの関係の研究

でいままでにもっとも注目を集めたのは, 高脂血症治療薬による血清コレステロール低下と自殺や事故・暴力死との関係を報告した研究であろう¹⁴⁾. 24,187 人の男性を対象とした無作為割付臨床試験の結果として報告されたこの研究の後しばらく, この結果に肯定的

な研究と否定的な研究がつぎつぎと発表された. 一方, 観察的な研究として 1993 年に Lancet に掲載された Morgan らの報告によると, 地域在住高齢男性で低コレステロール血症者では高コレステロール血症者と比較して, 10 年以上後での抑うつの危険性が約 3 倍で

あった¹⁵⁾。カナダの国民栄養調査に基づいた研究では、血中コレステロール4分位でもっとも低い群ではいちばん高い群と比較して20年間の自殺率が6倍高かった¹⁶⁾。その一方で、地域高齢者の抑うつと低コレステロール血症との見かけ上の関連は、関連要因を調整すると消失する、という報告もある¹⁷⁾。

前述の Muldoon らはその後、高脂血症治療薬の大規模無作為試験のメタアナリシスを行い、高脂血症治療薬による血清コレステロールの低下と自殺死等の間には有意な関連が認められなかった、と報告している¹⁸⁾。

チロシン、トリプトファン等のアミノ酸とうつ

うつに関連する脳内神経伝達物質であるセロトニンはトリプトファンから、ノルアドレナリンはチロシンやフェニルアラニンから合成される。このようなアミノ酸の摂取がうつと関連する可能性は当然考えられるが、アミノ酸の食品成分に関するデータベース構築が不十分であるため、ヒトでの観察研究は限られている。

McTavish ら¹⁹⁾はラットにチロシン欠乏食を与えると脳内のカテコラミン放出やドーパミンの集積が低下した、と報告している。ヒトにおいてもトリプトファンの摂取や血中セロトニン濃度と抑うつとの関連が報告されている^{20, 21)}。ヒトにおける介入研究では Ellenbogen らが低トリプトファン食を

用いた介入研究を行い、血清中トリプトファン濃度が80～90%低下した女性では対照群よりもうつ症状や疲労感などが強かったと報告している²²⁾。

最近筆者らはアミノ酸食品成分表を整備し、日常摂取されるたんばく質の90%以上をアミノ酸に置き換えることに成功した²³⁾。この成分表を用いて、18種類のアミノ酸と抑うつとの関連を横断的・縦断的に検討したが、チロシンやトリプトファンとうつとの間に有意な関連は認められなかった²⁴⁾。

まとめ

食事は高齢者の心身の健康に影響を与える要因としてきわめて重要である。うつと栄養との関係についての研究もおびただしい数があるが、一定の結論は得られていない。このことは栄養がうつと無関係であることを意味するのではなく、栄養と健康事象との関連における疫学研究の難しさを示しているものである。

すなわち、食習慣とうつの双方に影響を与える個人のライフスタイルや社会経済的な要因を完全に調整することは困難であり、また食品とそれに含まれる栄養素との間には強い関連があることから、1つの栄養素と健康事象との間に関連が認められても、それが真にその栄養素による効果なのか、あるいはその栄養素を多く含有する食品に含まれている他の栄養素によるのか、あるいはそれらの栄養

素の複合作用によるのか、明らかではない。ヒトでの介入研究で長期間にわたって食事を完全に制御することは困難であり、さらに栄養素の吸収、代謝、作用や脳内伝達物質の受容体などには遺伝的要因がかかわっており、因果関係をより複雑にしている。

今後は遺伝的要因や栄養素間の相互作用を考慮した、より詳細な研究が必要と考えられる。

しかしながら、従来の報告を俯瞰すると、高齢者において、n-3系脂肪酸やコレステロールを十分に含む、アミノ酸バランスのとれた良質な食生活を維持し、低栄養やビタミン類・微量元素の不足を防ぐことは、そのほかの心身の疾患にとって望ましいことであるだけでなく、うつの予防にも好ましいことであると考えられる。

文献

- 1) 服部英幸. 高齢者うつ病の臨床. 日老医誌 2006; 43: 566-8.
- 2) Smith EE, Fredrickson EL, Nolen-Hoeksema S, Loftus GR, 内田一成, 監訳. うつ病. In: ヒルガードの心理学 第14版: プレーン出版; 2010. p705-14.
- 3) WHO the Global Burden of Disease; 2004 update http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html
- 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) NILS-LSA モノグラフ. <http://www.ncgg.go.jp/department/ep/nilslsa.html>
- 6) Somer E. Food and Mood. An Owl Book Henry Holt and Company; 1999; p5-20.
- 7) Maes M, Christophe A, Delanghe J,

- et al. Low omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesterol esters of depressed patients. *Psychiatry Res* 1999; 85 (3): 275-91.
- 8) Strøm M, Mortensen EL, Halldors-son TI, et al. Fish and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid intakes during pregnancy and risk of postpartum depression: a prospective study based on a large national birth cohort. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(1): 149-55.
 - 9) Colangelo LA, He K, Whooley MA, et al. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids are inversely associated with depressive symptoms in women. *Nutrition* 2009; 25 (10): 1011-9.
 - 10) Féart C, Peuchant E, Letenneur L, et al. Plasma eicosapentaenoic acid is inversely associated with severity of depressive symptomatology in the elderly: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(5): 1156-62.
 - 11) Crowe FL, Skeaff CM, Green TJ, Gray AR. Serum phospholipid n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and physical and mental health in a population-based survey of New Zealand adolescents and adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 86 (5): 1278-85.
 - 12) Hibbeln JR, Salem N Jr. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1-9.
 - 13) 平成 11 年度～ 13 年度厚生労働科学研究研究費補助金長寿科学総合研究事業「高齢者の抑うつと栄養に関する疫学的研究」報告書. 主任研究者 安藤富士子, 分担研究者 川上悪人, 長谷川恭子, 等々力英美, 足立知永子, 2002.
 - 14) Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990; 301 (6747): 309-14.
 - 15) Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard DL. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older man. *Lancet* 1993; 341: 75-79.
 - 16) Ellison LF, Morrison HI. Low serum cholesterol concentration and risk of suicide. *Epidemiology* 2001; 12 (2): 168-72.
 - 17) Brown SL, Salive ME, Harris TB, et al. Low cholesterol concentrations and severe depressive symptoms in elderly people. *BMJ* 1994; 308: 1328-32.
 - 18) Muldoon MF, Manuck SB, Mendelsohn AB, et al. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2001; 322(7277): 11-5.
 - 19) McTavish SF, Cowen PJ, Sharp T. Effect of a tyrosine-free amino acid mixture on regional brain catecholamine synthesis and release. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 141(2): 182-8.
 - 20) Murphy SE, Longhitano C, Ayres RE, et al. Tryptophan supplementation induces a positive bias in the processing of emotional material in healthy female volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187(1): 121-30.
 - 21) Benton D, Donohoe RT. The effects of nutrients on mood. *Public Health Nutr* 1999; 2(3A): 403-9.
 - 22) Ellenbogen MA, Young SN, Dean P, et al. Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: sex differences and temporal stability. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15(5): 465-74.
 - 23) 加藤友紀, 大塚礼, 今井具子, ほか. 地域在住中高年齢者のアミノ酸摂取量と抑うつとの関連—年代差の検討—. *栄養学雑誌* 2010; 68(5S): 284.
 - 24) 加藤友紀, 大塚礼, 今井具子, ほか. 地域在住中高年齢者のアミノ酸摂取量と抑うつとの関連. *日本臨床栄養学会雑誌* 2010; 32(2): 131.

* * *

A Significant Relationship between Plasma Vitamin C Concentration and Physical Performance among Japanese Elderly Women

Kyoko Saito,^{1,2} Tetsuji Yokoyama,² Hideyo Yoshida,¹ Hunkyung Kim,¹ Hiroyuki Shimada,³ Yuko Yoshida,¹ Hajime Iwasa,⁴ Yoko Shimizu,¹ Kondo Yoshitaka,⁵ Setsuko Handa,⁵ Naoki Maruyama,⁵ Akihito Ishigami,⁵ and Takao Suzuki⁶

¹Research Team for Promoting Independence of the Elderly, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan.

²Department of Human Resources Development, National Institute of Public Health, Saitama, Japan.

³Section for Health promotion, Department of Health and Medical Care, Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology, Aichi, Japan.

⁴Department of Social Gerontology, School of Public Health, Tokyo University, Tokyo, Japan.

⁵Molecular Regulation of Aging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan.

⁶Research Institute, National Center for Geriatrics and Gerontology, Aichi, Japan.

Address correspondence to Kyoko Saito, PhD, Research Team for Promoting Independence of the Elderly, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2, Sakaecho, Itabashi, Tokyo, 173-0015, Japan. Email:kyon@tmig.or.jp

Background. Maintenance of physical performance could improve the quality of life in old age. Recent studies suggested a beneficial relationship between antioxidant vitamin (eg, vitamin C) intake and physical performance in elderly people. The purpose of this study was to examine the relationship between plasma vitamin C concentration and physical performance among Japanese community-dwelling elderly women.

Methods. This is a cross-sectional study involving elderly females residing in an urban area in Tokyo, Japan, in October 2006. We examined anthropometric measurements, physical performance, lifestyles, and plasma vitamin C concentration of participants.

Results. A total of 655 subjects who did not take supplements were analyzed. The mean age (\pm standard deviation) of participants was 75.7 ± 4.1 years in this study. The geometric mean (geometric standard deviation) of plasma vitamin C concentration was $8.9 (1.5) \mu\text{g/mL}$. The plasma vitamin C concentration was positively correlated with handgrip strength, length of time standing on one leg with eyes open and walking speed, and inversely correlated with body mass index. After adjusting for the confounding factors, the quartile plasma vitamin C level was significantly correlated with the subject's handgrip strength (p for trend = .0004) and ability to stand on one leg with eyes open (p for trend = .049).

Conclusions. In community-dwelling elderly women, the concentration of plasma vitamin C related well to their muscle strength and physical performance.

Key Words: Plasma vitamin C—Physical performance—Elderly women—Japanese.

Received January 26, 2011; Accepted August 30, 2011

Decision Editor: Luigi Ferrucci, MD, PhD

PHYSICAL performance and physical ability are the most important indicators of health status in elderly people and are also closely related to the quality of life. Declines in physical performance and physical activity, whether from specific disease, fall, fracture, poor nutrition, or aging itself, are associated with future disability, morbidity, and death (1,2).

In recent years, many studies have examined the roles of diet, protein, and vitamins in physical performance and physical activity (3–5). Several studies have associated low serum albumin concentration with deteriorated muscle strength and function (6,7). Some other studies have examined the relationship between serum vitamin D level and

physical performance such as muscle mass, muscle strength, handgrip, walking speed, and functional capacity (8,9). Cesari et al. (3) examined the relationship between antioxidant vitamin intake (vitamin C, vitamin E, β -carotene, and retinol) and physical performance in elderly people and showed significant positive correlations between most antioxidants, especially vitamin C, and higher skeletal muscular strength in this group of people.

There are a number of mechanistic hypotheses about the potential beneficial effects of antioxidant vitamins (10–12). Vitamin C, vitamin E, β -carotene, and retinol are important antioxidants that are not synthesized by humans and, therefore, are mainly supplied via dietary intake. Vitamin C

(ascorbic acid) is a water-soluble antioxidant present in the cytosol and extracellular fluid and can directly react with free radicals such as superoxide ($O_2^{\cdot-}$) and hydroxyl radicals ($\cdot OH$) (13,14). Each one of these oxygen-derived intermediates is considered highly reactive because of their unstable electron configurations, which could attract electrons from other molecules, resulting in another free radical that is capable of reacting with yet another molecule. This chain reaction is thought to contribute to lipid peroxidation, DNA damage, and protein degradation during oxidative stress. Oxidative damage is thought to play an important role in the age-related decline of functional activity in human skeletal muscle (15). Concentration of plasma vitamin C, which has potent antioxidant activity, is known to increase after exercise (4).

An increase in the amount of blood vitamin C content has been used as an indicator of increased oxidative reaction (11). Previous studies have examined the effects of vitamin C supplementation on physical performance and exercise (4,11). Although findings from some of the previous studies do not support any beneficial effect of increased antioxidant intake on physical performance, other studies have shown improved recovery from exercise with antioxidant intake and have also shown a preventive role of antioxidant supplementation against oxidative damage. These studies were carried out on athletes after heavy exercise. So far, however, there has been no study examining the relationship between physical performance and blood levels of vitamin C, which may be a more direct marker of the antioxidative ability of the human body.

The present study, to the best of our knowledge, is the first report that examines the relationship between plasma vitamin C concentration and physical performance in Japanese community-dwelling elderly women.

SUBJECTS AND METHODS

Study Subjects

The present cross-sectional study was carried out as part of a project involving mass health examination of community-dwelling people ("Otasha-kenshin" in Japanese) aged 70 years and older living in Itabashi-ku, Tokyo. "Otasha-kenshin," which literally means "health examination for successful aging," is a comprehensive health examination program for community-dwelling older adults aimed at preventing geriatric syndromes including falls and fractures, incontinence, mild cognitive impairment, depression, and undernutrition (16).

The eligible subjects were all female residents, aged between 70 and 84 years, living in the Itabashi area, an urban part of Itabashi-ku, Tokyo, Japan in October 2006. The population of women belonging to this age range and residing in the Itabashi area was 5937, and they were recruited by invitation through postal mail. Of them, 1,112 women applied for admission and 957 women ultimately participated in this study. The participants who were taking vitamin C

supplements ($n = 238$) were excluded from the primary analyses for examination of the relationship between plasma vitamin C and physical performance because intake of supplements could strongly influence the plasma vitamin C level. Thus, data from 655 subjects were ultimately used for the primary analysis. However, data from the 238 supplement users were also used for subanalysis to determine whether any relationship exists between vitamin C supplementation and physical performance.

All participants were examined at the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology's hall. Physical performance, blood examinations, lifestyle assessments, and anthropometric measurements were performed as described below (9).

The present study was approved by the ethics review committee of the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology. All subjects gave written informed consent.

Anthropometric Measurements

Height and weight of each participant were measured, and body mass index was defined as weight/height^2 (kg/m^2). Body composition measurements (percent body fat) were obtained by segmental bioelectrical impedance using eight tactile electrodes according to the manufacturer's instructions (In Body 3.0; Biospace, Seoul, Korea). Measurements for the triceps surae muscles were taken between the knee and the ankle, at the level of maximum circumference of the medial and anterior calf of the left leg of each participant at sitting position.

Physical Performance

Physical performance was assessed by muscle strength (handgrip strength), balance capability, and usual and maximal walking speeds, without prior practice before the actual measurements. These assessments are routinely conducted for the elderly community as described previously (9). Handgrip strength (kg) was measured once for the dominant hand with the subjects in a standing position using a Smedley's Hand Dynamometer (Yagami, Tokyo, Japan). Grip devices were calibrated with known weights. Subjects held the dynamometer at thigh level and were encouraged to exert the strongest possible force. Balance capability was measured in terms of the length of time standing on one leg, that is, we asked the subjects to look straight ahead at a dot 1 m in front of them and to stand on the preferred leg with their eyes open and hands down alongside the trunk. The time until balance was lost (or maximum 60 seconds) was recorded. We used the better of two trials in the analysis. To determine the walking speed, participants were asked to walk on a flat surface at their "usual and maximum walking speeds." Two marks were used to delineate the start and end of a 5-m path. The start mark was preceded by a 3-m approach to ensure that the participants achieved their pace of usual or maximum before entering the test path. The participants were also instructed to continue walking past the end of the 5-m path for a further 3 m to ensure that their walking pace was maintained

throughout the test path. The time taken to complete the 5-m walk was measured by an investigator and used for analysis. Walking test at maximum speed was repeated twice, and the faster speed was recorded for the test.

All physical performance tests were performed between 9 AM and 4 PM during the day. We have no data on the reproducibility of the measurements. To reduce interexaminer variation, each test was conducted by the same staff member specifically trained for this study.

Blood Examinations

Blood samples (nonfasting) were collected from the subjects between 9 am and 4 pm during the day. There was no difference in mean plasma vitamin C concentration with regard to the time of collection (data not shown). Venous blood samples were drawn into Ethylene diamine tetraacetic acid tubes. Plasma was then obtained by centrifugation at 3,000 rpm for 15 min at 4°C and subsequently used for biochemical assays. Plasma was treated with Ethylene diamine tetraacetic acid to prevent the spontaneous vitamin C degradation. Next, 100 μ l of the plasma was dispensed into storage tubes, to which 450 μ l of 3% metaphosphoric acid solution was added, and the mixture was stored at -80°C until further use. Vitamin C concentration was determined by an High performance liquid chromatography-electrochemical detection-based method (17). The analysis was carried out centrally in our laboratory. Serum albumin concentration was measured by the Bromocresol Green method (Special Reference Laboratories Inc., Tokyo, Japan). The coefficient of variation for serum albumin found using this method was less than 1% (9).

Lifestyle Assessment

Information regarding the participants' general health (such as medical history, smoking habits, alcohol drinking habits, regular exercise habits, vegetable intake, fruit intake and use of vitamin C supplement) was collected by interview, and history of medical conditions including hypertension, stroke, heart attack, diabetes mellitus, and hyperlipidemia was self-reported.

Alcohol drinking habits of the subjects were classified as nondrinker, current drinker, or ex-drinker. Smoking habits of the subjects were classified using three categories: never smokers, current smokers, and ex-smokers. The frequency of vegetable and fruit intake was asked using four categories: almost every day, once every two days, once or twice per week, and almost never. Subsequently, for analysis, the categories were summarized as almost every day and others.

Statistical Analysis

Data were summarized as mean and standard deviation or percentage values. The data of plasma vitamin C concentration was logarithmically transformed to approximate a normal distribution and was summarized as the geometric mean and geometric standard deviation.

Table 1. Characteristics of Study Subjects ($N = 655$)

Characteristic	Mean (SD)
Age (y)	75.7 (4.1)
Height (cm)	149.1 (5.7)
Weight (kg)	51.0 (8.3)
Body mass index (kg/m ²)	22.9 (3.4)
Triceps surae muscle (cm)	33.1 (2.8)
Plasma vitamin C (μ g/ml)*	8.9 (1.5)
Serum albumin (mg/dL)	4.3 (0.2)
Body composition	
Percent body fat (%)	32.2 (7.0)
Physical performance tests	
Handgrip strength (kg)	18.7 (4.4)
One leg standing with eyes open (s)	35.2 (23.5)
Usual walking speed (m/s)	1.2 (0.3)
Maximal walking speed (m/s)	1.8 (0.4)
	%
Medical history	
Hypertension	50.7
Stroke	6.6
Heart attack	21.2
Diabetes mellitus	9.0
Hyperlipidemia	34.7
Alcohol drinking habit	
Current	25.3
Former	5.0
Never	69.6
Smoking habit	
Current	3.7
Former	5.7
Never	90.7
Regular exercise habit	
Yes	69.2
No	30.8
Vegetable intake	
Everyday	84.2
Others [†]	15.8
Fruit intake	
Everyday	81.8
Others [†]	18.2

Notes: Data of vitamin C supplement users were excluded.

*The geometric mean and geometric SD.

[†]Including participants taking vegetables/fruits not everyday or almost never.

The age-adjusted Pearson's correlation coefficient between the plasma vitamin C concentration and other factors were calculated. The least square means and SEs adjusted for potential confounders were calculated and compared between categories by analysis of covariance. To examine the relationship between plasma vitamin C concentration and physical performance, statistical adjustment was done by analysis of covariance for variables (except for other physical performance variables) that were correlated to plasma vitamin C concentration with $p < .20$. The same analyses were repeated for the 238 users of vitamin C supplement. All statistical analyses were performed using the SAS (version 9.0; SAS Institute Inc., NC).

RESULTS

Table 1 summarizes the basic characteristics of the subjects. As shown, the mean age (\pm standard deviation) of the