

- 1 Information: Participants were asked general knowledge questions covering people, places, and events (29 items, possible range 0–29). This subtest measured the fund of factual knowledge.
- 2 Similarities: Participants were asked to tell what way two things are alike (14 items, possible range 0–28). This subtest measured logical abstract reasoning.
- 3 Picture Completion: Participants were asked to spot the missing element in a series of drawings (21 items, possible range 0–21). This subtest measured the long-term visual memory and the ability to differentiate essential from inessential details.
- 4 Digit Symbol: Participants were asked to write down the symbol that corresponded to a given number (as many as they could in 90 s, possible range 0–93). This subtest measured processing speed and visual-motor coordination.

**Educational levels.** Participants self-reported their level of education on a scale with four options (1 = elementary school or junior high school, 2 = high school or junior high school under the former Japanese educational system, 3 = higher vocational school or junior college, and 4 = college or graduate college). The baseline sample reported 47.39% ( $n = 281$ ) elementary school or junior high school, 35.92% ( $n = 213$ ) high school or junior high school under the former Japanese educational system, 10.96% ( $n = 65$ ) higher vocational school or junior college graduates, and 5.73% ( $n = 34$ ) college or graduate college graduates. Given this distribution, we divided educational levels into two groups: the low-educated group (level = 1) and the high-educated group (levels = 2–4).

**Covariates.** At baseline assessment, marital status (0 = unmarried, 1 = married), occupation (0 = inoccupation, 1 = having occupation), smoking (0 = nonsmoker, 1 = smoker) and past and present illness (stroke, hypertension, heart disease, and diabetes: 0 = none, 1 = having past or present illness) were examined using questionnaires.

## Results

Statistical analyses were performed using the SAS System version 9.1.3. A  $p$ -value of  $<0.05$  was considered statistically significant.

### Sample characteristics

Table 1 presents the baseline sample characteristics by level of education. There were no significant differences in age, sex, and other covariates by educational levels. All baseline intelligence scores in the high-educated group were significantly greater than in the low-educated group (all  $ps < .001$ ).

In addition, compared with the excluded group ( $n = 210$ ), which provided data only at baseline, this study sample showed higher scores on all intelligence measures (Information, 10.30 vs. 13.13,  $t(793) = 6.47$ ,  $p < .001$ ; Similarities, 8.73 vs. 11.17,  $t(792) = 5.41$ ,  $p < .001$ ; Picture Completion, 7.40 vs. 9.74,  $t(794) = 7.87$ ,  $p < .001$ ; Digit Symbol, 34.17 vs. 39.62,  $t(792) = 6.49$ ,  $p < .001$ ). However, there were no significant differences between the level of education,  $\chi^2(3) = 4.24$ ,  $ns$ .

### Participation in follow up

There was an average of 4.18 repeated measurements per participant (range 2–6). The mean duration of follow up from baseline to final assessment for each participant was 6.80 years (range 1.92–11.21 years). Information about follow-up participation is summarized in Table 2. The participation rates in Wave5 and Wave6 in the high-educated group were significantly higher than in the low-educated group (Wave5,  $\chi^2(1) = 4.53$ ,  $p = .033$ ; Wave6,  $\chi^2(1) = 5.39$ ,  $p = .020$ ). However, there were no significant differences between the level of education and the participation rate in other follow-up measures (Wave2,  $\chi^2(1) = .50$ ,  $ns$ ; Wave3,  $\chi^2(1) = .04$ ,  $ns$ ; Wave4,  $\chi^2(1) = .46$ ,  $ns$ ).

### Educational levels and intellectual change

General linear mixed models were used to evaluate the effects of the level of education on the rate of intellectual change over time. We obtained fixed effects (i.e., average effects for the group of educational levels) and random

**Table 1** Descriptive statistics of baseline sample by level of education

Variable	High-educated ( <i>n</i> = 312)	Low-educated ( <i>n</i> = 281)	<i>t</i> / $\chi^2$ test	
Age at baseline, mean ( <i>SD</i> )	70.70 (3.96)	71.26 (3.82)	<i>t</i> (591) = 1.75	<i>ns</i>
Sex, women, <i>n</i> (%)	138 (44.23)	138 (49.11)	$\chi^2(1)$ = 1.41	<i>ns</i>
Marital status, married, <i>n</i> (%)	253 (81.09)	216 (76.87)	$\chi^2(1)$ = 1.59	<i>ns</i>
Occupation, having occupation, <i>n</i> (%)	86 (27.56)	79 (28.11)	$\chi^2(1)$ = 0.02	<i>ns</i>
Smoking, smoker, <i>n</i> (%)	57 (18.27)	49 (17.44)	$\chi^2(1)$ = 0.07	<i>ns</i>
Past and present illness, <i>n</i> (%)				
Stroke	17 (5.45)	15 (5.34)	$\chi^2(1)$ = 0.00	<i>ns</i>
Hypertension	130 (41.67)	101 (35.94)	$\chi^2(1)$ = 2.04	<i>ns</i>
Heart disease	66 (21.15)	47 (16.73)	$\chi^2(1)$ = 1.88	<i>ns</i>
Diabetes	36 (11.54)	34 (12.10)	$\chi^2(1)$ = 0.04	<i>ns</i>
Intelligence at baseline, mean ( <i>SD</i> )				
Information	15.32 (5.66)	10.70 (4.21)	<i>t</i> (591) = 11.17	***
Similarities	13.36 (5.27)	8.73 (4.70)	<i>t</i> (590) = 11.23	***
Picture Completion	10.51 (3.41)	8.88 (3.73)	<i>t</i> (591) = 5.57	***
Digit Symbol	44.09 (10.16)	34.61 (8.32)	<i>t</i> (589) = 12.32	***

*Note.* The final sample consisted of 593 participants who had at least two visits. Data were missing as follows: Similarities, *n* = 1; Digit Symbol, *n* = 2.

\*\*\**p* < .001. *ns* = not significant.

**Table 2** Follow-up participation information

	Participants, <i>n</i> (high-educated/low-educated)	Follow-up years from baseline, mean ( <i>SD</i> )
Baseline	593 (312/281)	0.00
Wave2	566 (296/270)	2.05 (0.11)
Wave3	443 (232/211)	4.08 (0.18)
Wave4	363 (195/168)	6.20 (0.25)
Wave5	289 (165/124)	8.28 (0.28)
Wave6	223 (131/92)	10.27 (0.28)

*Note.* The final sample consisted of 593 participants who had at least two visits.

effects (i.e., individual deviation from the fixed effects) to model individual intellectual change. That is, intellectual change was assumed to follow the mean path of the group, except for person-specific random effects that cause the initial individual level of functioning to be higher or lower and the rate of change to be faster or slower. In addition, general linear mixed models can handle missing data more appropriately than traditional models (e.g., general linear models), so they can use all available data during follow up. Moreover, the correlation between the repeated measures is properly accounted for through the variance-covariance structure of the random effects. A

general linear mixed model was chosen for the analysis of intellectual change in some recent studies (e.g., Alfaro-Acha, Snih, Raji, Kuo, Markides, & Ottenbacher, 2006; Crane, Gruhl, Erosheva, Gibbons, McCurry, Rhoads, Nguyen, Arani, Masaki, & White, 2010; Ganguli, Du, Dodge, Ratcliff, & Chang, 2006; Nishita, Tange, Tomida, Ando, & Shimokata, 2012a; Van Dijk et al., 2008; Wilson, Beckett, Barnes, Schneider, Bach, Evans, & Bennett, 2002). Further information on the application of general linear mixed models to repeated measures data is published elsewhere (e.g., Laird & Ware, 1982; Morrell et al., 2009; Verbeke & Molenberghs, 1997).

**Table 3** Educational levels and 10-year change in intelligence as estimated from linear mixed effects models

Intelligence scale	Model terms	Parameter estimate	SE	p-value
Information	Education	4.44	0.39	***
	Time	-0.09	0.03	**
	Education × time	-0.02	0.04	ns
Similarities	Education	4.36	0.38	***
	Time	-0.09	0.04	*
	Education × time	0.00	0.04	ns
Picture completion	Education	1.37	0.26	***
	Time	0.10	0.03	***
	Education × time	-0.04	0.03	ns
Digit symbol	Education	8.66	0.71	***
	Time	-0.27	0.06	***
	Education × time	-0.22	0.07	**

Note. Higher scores indicate better performance. Possible score for the Information is 0–29; Similarities 0–28; Picture Completion 0–21; Digit Symbol 0–93. Time = years since baseline; Education = 0 (low level education: reference) or 1 (high level education). In addition to the terms shown in the table, each model included terms to control for the fixed effects of age at baseline, sex, marital status, occupation, smoking, each past and present illness and practice effect were included as covariates, and the random effects of the intercept (baseline performance) and slope (change over time).

\*\*\* $p < .001$ .

\*\* $p < .01$ .

\* $p < .05$ . ns = not significant.

The model used in the current study included fixed terms for the Intercept (baseline performance for an individual with value zero on all predictors), Education (0 = low-educated group, 1 = high-educated group), Time (time in years since baseline), and an Education × Time interaction term. Age (at baseline), sex (0 = men, 1 = women), marital status (0 = unmarried, 1 = married), occupation (0 = inoccupation, 1 = having occupation), smoking (0 = nonsmoker, 1 = smoker) and each past and present illness (0 = none, 1 = having past or present illness) were included as covariates. In addition to controlling for practice effects, we added indicators of prior exposure to the tests. To do this, we followed the procedure described by Alley et al. (2007) to account for the effects of repeated test exposures, by assigning the respondents a 0 for baseline participation and then 1 at each subsequent administration of tests for intellectual assessment. Moreover, random effects of intercept (baseline performance) and slope (change over time) were calculated using an unstructured covariance matrix. The term of primary interest

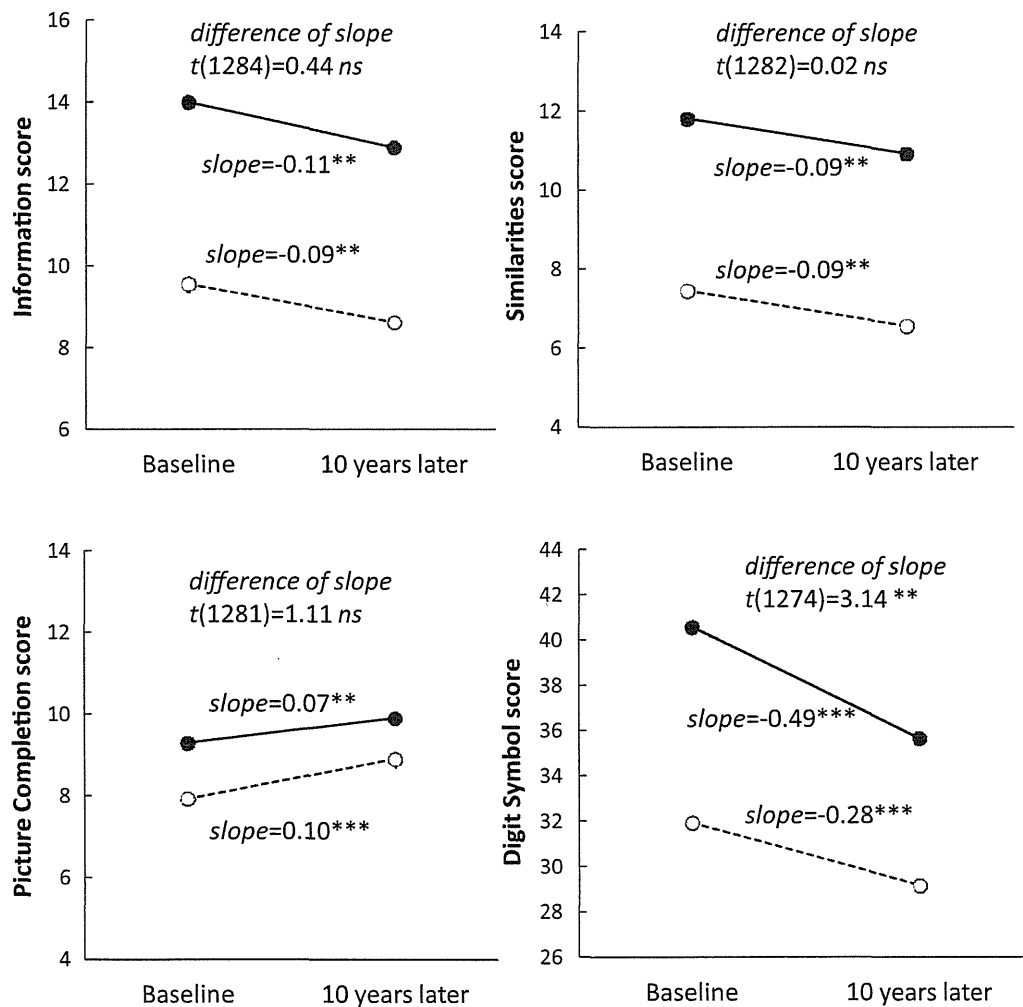
for this study was the Education × Time interaction, which reflects whether the high- or low-educational groups differ in the rate of change in intellectual performance over time. Table 3 shows the general linear mixed models estimates for each intelligence score as a function of educational levels over a 10-year period. Figure 1 gives visual representations of intellectual changes as a function of educational levels.

The term for Education was significant for all subtests (Information,  $\beta = 4.44$ ,  $p < .001$ ; Similarities,  $\beta = 4.36$ ,  $p < .001$ ; Picture Completion,  $\beta = 1.37$ ,  $p < .001$ ; Digit Symbol,  $\beta = 8.66$ ,  $p < .001$ ). As can be seen in Figure 1, participants in the high-educated group scored better compared with those in the low-educated group on all intellectual abilities. The term for Time was also significant for all subtests (Information,  $\beta = -0.09$ ,  $p = .003$ ; Similarities,  $\beta = -0.09$ ,  $p = .015$ ; Picture Completion,  $\beta = 0.10$ ,  $p < .001$ ; Digit Symbols,  $\beta = -0.27$ ,  $p < .001$ ). As can be seen in Figure 1, scores of Information, Similarities, and Digit Symbol subtests showed a trend for a decline over time as the study progressed. In contrast, there was a significant

improvement in performance over time on the Picture Completion subtest.

Of particular importance to the current study was the test of the Education  $\times$  Time interaction, which would show whether intellectual change over time varied with educational levels. The interaction was not statistically significant for the subtests of Information, Similarities, and Picture Completion. However, on

the Digit Symbol subtest score, there was significant interaction ( $\beta = -0.22, p = .002$ ), indicating that the rate of change of the Digit Symbol scores was significantly related to educational level. The direction of this association indicated that there was greater decline for individuals in the high-educated group ( $slope = -0.49, p < .001$ ) than in the low-educated group ( $slope = -0.28, p < .001$ ).



**Figure 1** Model-predicted 10-year change in intelligence by education levels. (a) The solid lines are estimated for individuals with a high education level; the dashed lines are estimates for individuals with a low education level. (b) Higher scores indicate better performance. Possible score for the Information is 0–29; Similarities 0–28; Picture Completion 0–21; Digit Symbol 0–93. (c) All models controlled for age at baseline, sex, marital status, occupation, smoking, each past and present illness and practice effect. (d) \*\*\* $p < .001$ , \*\* $p < .01$ , \* $p < .05$ , ns = not significant.

## Discussion

### *Summary and discussion of findings*

The purpose of this study was to determine whether educational attainment was associated with the rate of intellectual change among a community sample of Japanese 65 years of age and over. The participants were followed for approximately 10 years and tested a maximum six times (at baseline and 2, 4, 6, 8, and 10 years after baseline).

As expected, level of education had a large cross-sectional effect on all intellectual performances. Some insist that education may improve brain function. That is, because enriched environments result in a greater number of synapses, individuals with higher education may enter old age with a greater synaptic density (Jacobs, Schall, & Scheibel, 1993). Additionally, education early in life is related to adult occupation or lifestyle, so higher education may result in greater intellectual activities in occupations or leisure pursuits throughout life (Kramer, Bherer, Colcombe, Dong, & Greenough, 2004). Thus, educational attainment early in life might have direct or indirect association with intellectual functions later in life.

In contrast, the relation between education and intellectual change differed by intellectual domain. However, on the whole, there was no statistically significant protective effect of higher education on changes in intellectual abilities over time, although education was associated with long-term individual differences in intelligence. Therefore, the *active* cognitive reserve hypothesis was *not* supported by the results of this study.

*Information, similarities, and picture completion subtests.* The Education  $\times$  Time interaction was not statistically significant for the Information, Similarities, and Picture Completion subtests, suggesting that there were no effects of educational attainment on intellectual change over time. These findings are consistent with some recent studies that have observed no effects of education on intellectual change with aging (e.g., Seeman et al., 2005;

Tucker-Drob et al., 2009; Van Dijk et al., 2008; Wilson et al., 2009; Zahodne et al., 2011). Thus, these results support a *passive* cognitive reserve hypothesis, in which individuals with higher educational attainment continue to perform at a high level compared with similarly aged individuals with less education, but change at a similar rate (Stern, 2002; Van Dijk et al., 2008).

Regardless of the educational level, the Information and Similarities subtest scores displayed a slightly declining trend with the progress of the study. These subtest scores consist of the verbal scales of the WAIS-R-SF, assessing the fund of factual knowledge and logical abstract reasoning that are reflective of crystallized intelligence (Cattell & Horn, 1978; Kaufman & Lichtenberger, 2006). Crystallized intelligence is strongly influenced by culture and experience, and is considered to remain relatively intact through adulthood. Longitudinal data from a previous study suggest that there is an increase in crystallized intelligence (measured using the “verbal meaning” test) until the age of 60 years, with little decline thereafter (Schaie & Willis, 2002). Our study sample with a baseline age of greater than 65 years was likely to show a similar intellectual decline over a 10-year period. However, the influence of education on this aging-associated change was not observed.

In contrast, the Picture Completion subtest is a performance scale in the WAIS-R-SF that measures fluid intelligence, which is more reflective of aging (Cattell & Horn, 1978). However, contrary to our expectations, trajectories of individual change showed improvements that were reflected in the Picture Completion test score, after adjusting for practice effects. The Picture Completion subtest consists of a basically simple task of finding missing parts of familiar pictures with a simple motor, or vocal output (pointing, or one-word responses). Therefore, it has been suggested that the Picture Completion subtest might be resilient to the impact of brain damage (Kaufman & Lichtenberger, 2006), and to hold up with age better than most other performance tests (Wechsler, 1944). In addition, habituation to the test situation or attrition

might be important factors in the increased Picture Completion test score. It is suggested that the design of future studies should take these factors that may confound the results of longitudinal studies into consideration.

*Digit symbol subtest.* The digit symbol subtest measures processing speed, which is considered to be highly reflective of aging (Kaufman & Lichtenberger, 2006; Wechsler, 1944). Therefore, it is noteworthy that education in early life, which is a marker of cognitive reserve, contributed to the 10-year persistence of earlier differences in the Digit Symbol score, even after 65 years of age. Moreover, the Education  $\times$  Time interaction was statistically significant for the Digit Symbol subtest. Surprisingly, individuals with higher levels of education actually experienced a greater decline in the Digit Symbol subset scores than those with less education, although they had a higher ability at every point in time.

There are two possible explanations for this finding. First, it is possible that highly educated adults might make the most of their high quality crystallized ability to supplement the declining fluid ability, or processing speed (Alley et al., 2007). As a result, when highly educated adults get to be aged 65 years or older, they eventually begin to lose their crystallized abilities (for example, measured by the Information and Similarities subtest) to draw on educational attainment, and as a result experience a faster rate of decline in processing speed than those with lower education. This phenomenon could be explained in terms of the *compensation* hypothesis, in which intact domains compensate for declines in other cognitive abilities until they, too, begin to deteriorate, leading the way for more rapid decline (Alley et al., 2007; Reuter-Lorenz & Mikels, 2006; Zahodne et al., 2011).

Second, it may be possible that the low-educated group showed a greater rate of decline in intellectual performance before age 65 years, prior to baseline. That is, for low-educated older adults, the rate of decline in processing speed could have been greater earlier in life, but slower after age 65 years. In

contrast, it is possible that the high-educated group had very small or little decline in processing speed earlier in life (before age 65 years), but that their greatest rate of decline was observable after baseline. Thus, our findings may reflect a difference in the “onset of degeneration” (Alley et al., 2007) in processing speed between higher- and lower-educated older adults.

Some studies have reported that education was not related to the rate of change in processing speed (Christensen, Hofer, Mackinnon, Korten, Jorm, & Henderson, 2001; Tucker-Drob et al., 2009; Van Dijk et al., 2008). However, these previous studies had shorter durations (5–7-year periods) than our investigation (10-year period), or were restricted to the range of educational level in the samples (not enough low-education or high-education participants were included). Considering the better methods used in the present study, our results may reflect a true null finding of education on the change in processing speed; however, further studies on the matter are still needed. In order to confirm the abovementioned explanations, longer study observation periods (including age groups younger than 65 years) and the analyses of inflection points or nonlinear trajectories in processing speed will be required in future research.

#### *Limitations and future directions*

Our study has some important limitations. First, it should be noted that this study included participants who were, on the whole, at higher baseline levels of intellectual functioning. Therefore, our findings may only be relevant to healthier aging patterns among community-residing older adults. Second, the statistical models used in this study did not include several factors that may influence intelligence, such as the visual and auditory senses, or motor functions. Third, it remains possible that cognitive reserve mechanisms may act differently in intellectual domains outside of this study (e.g., episodic memory and working memory). Therefore, we must limit our conclusion to the levels and rates of change in intelligence, as measured

using the JWAI-SF (Information, Similarities, Picture Completion, and Digit Symbol). Fourth, the measure of educational attainment in this study assumes an equivalence of educational quality across persons and time. However, this is unlikely to be true. Other measures, such as literacy or acquired knowledge, may better address the quality of education as the marker of cognitive reserve. In addition, we assessed the level of educational attainment by using a categorical scale with only four options. However, it is likely that individuals with very low education (fewer than 6 years) may experience the greatest intellectual declines in late life (Lyketsos et al., 1999). Further studies are required to measure educational experience, defined as the number of years of schooling, in order to examine the possibility of steeper decline among older adults with very low educational attainment.

Additionally, differences in adult lifestyle may increase cognitive reserve by making the individual more resilient (Scarmeas, Zarahn, Anderson, Habeck, Hilton, Flynn, Marder, Bell, Sackeim, Van Heertum, Moeller, & Stern, 2003). So the relation between education in early life and intellectual change in late life may be mediated by participation in leisure activities or an occupation throughout adulthood. Moreover, there are several psychological factors that may modulate or mediate the relation between education and intelligence. For example, Nishita, Tange, Tomida, Ando, and Shimokata (2012b) suggest that the personality trait of openness to experience, highly correlated with education, influences intellectual change in later adulthood. Van Dijk et al. (2008) asserts that physical or mental health factors have important effects on intellectual change in late life, and that even higher educated individuals, who may initially have a benefit of greater cognitive reserve, are not protected against the effects of intellectual aging once they acquire certain physical or mental disease. An understanding of the precise nature and mechanisms of the relation between education in early life and intellectual change in late life invite further studies, including lifestyle and personal traits.

## References

- Alfaro-Acha, A., Snih, S. A., Raji, M. A., Kuo, Y. F., Markides, K. S., & Ottenbacher, K. J. (2006). Handgrip strength and cognitive decline in older Mexican Americans. *Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *61*, 859–865.
- Alley, D., Suthers, K., & Crimmins, E. (2007). Education and cognitive decline in older Americans: Results from the AHEAD sample. *Research on Aging*, *29*, 73–94.
- Alvarado, B., Zunzunequi, M. V., Del Ser, T., & Beland, F. (2002). Cognitive decline is related to education and occupation in a Spanish elderly cohort. *Aging Clinical and Experimental Research*, *14*, 132–142.
- Anstey, K. J., & Christensen, H. (2000). Education, activity, health, blood pressure, and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: A review. *Gerontology*, *46*, 163–177.
- Anstey, K. J., Hofer, S. M., & Luszcz, M. A. (2003). A latent growth curve analysis of late-life sensory and cognitive function over 8 years: Evidence for specific and common factors underlying change. *Psychology and Aging*, *18*, 714–726.
- Arbuckle, T. Y., Maag, U., Pushkar, D., & Chaikelson, J. S. (1998). Individual differences in trajectory of intellectual development over 45 years of adulthood. *Psychology and Aging*, *13*, 663–675.
- Bielak, A. A. M., Anstey, K. J., Christensen, H., & Windsor, T. D. (2012). Activity engagement is related to level, but not change in cognitive ability across adulthood. *Psychology and Aging*, *27*, 219–228.
- Cattell, R. B., & Horn, J. L. (1978). A check on the theory of fluid and crystallized intelligence with description of new subtest designs. *Journal of Educational Measurement*, *15*, 139–164.
- Christensen, H., Hofer, S. M., Mackinnon, A. J., Korten, A. E., Jorm, A. F., & Henderson, A. S. (2001). Age is no kinder to the better educated: Absence of an association investigated using latent growth techniques in a community sample. *Psychological Medicine*, *31*, 15–28.
- Crane, P. K., Gruhl, J. C., Erosheva, E. A., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., Rhoads, K., Nguyen, V., Arani, K., Masaki, K., & White, L. (2010). Use of spoken and written Japanese did not protect Japanese-American men from cognitive decline in late life. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *65*, 654–666.
- Dufouil, C., Fuhrer, R., Dartigues, J. F., & Alépérovitch, A. (1996). Longitudinal analysis of

- the association between depressive symptomatology and cognitive deterioration. *American Journal of Epidemiology*, **144**, 634–641.
- Evans, D. A., Beckett, L. A., Albert, M. S., Hebert, L. E., Scherr, P. A., Funkenstein, H. H., & Taylor, J. O. (1993). Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons. *Annals of Epidemiology*, **3**, 71–77.
- Farmer, M. E., Kittner, S. J., Rae, D. S., Bartko, J. J., & Regier, D. A. (1995). Education and change in cognitive function: The Epidemiologic Catchment Area Study. *Annals of Epidemiology*, **5**, 1–7.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R., Practical, A., & Patients, O. F. (1975). “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychosomatic Research*, **12**, 189–198.
- Ganguli, M., Du, Y., Dodge, H. H., Ratcliff, G. G., & Chang, C. C. H. (2006). Depressive symptoms and cognitive decline in late life: A prospective epidemiological study. *Archives of General Psychiatry*, **63**, 153–160.
- Jacobs, B. O. B., Schall, M., & Scheibel, A. B. (1993). A quantitative dendritic analysis of Wernicke’s area in humans. Gender, hemispheric, and environmental factors. *Journal of Comparative Neurology*, **327**, 97–111.
- Kaufman, A. S., & Lichtenberger, E. O. (2006). *Assessing adolescent and adult intelligence*. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- Kobayashi, S., Fujita, K., Maekawa, H., & Dairoku, H. (1993). *Japanese Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Short Forms*. Tokyo: Nihon Bunka KagakuSha. (In Japanese.)
- Koster, A., Penninx, B. W. J. H., Bosma, H., Kempen, G. I. J. M., Newman, A. B., Rubin, S. M., Satterfield, S., Atkinson, H. H., Ayonayon, H. N., Rosano, C., Yaffe, K., Harris, T. B., Rooks, R. N., Van Eijk, J. T., & Kritchevsky, S. B. (2005). Socio-economic differences in cognitive decline and the role of biomedical factors. *Annals of Epidemiology*, **15**, 564–571.
- Kramer, A. F., Bherer, L., Colcombe, S. J., Dong, W., & Greenough, W. T. (2004). Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **59**, 940–957.
- Laird, N. M., & Ware, J. H. (1982). Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics*, **38**, 963–974.
- Lee, S., Kawachi, I., Berkman, L. F., & Grodstein, F. (2003). Education, other socioeconomic indicators, and cognitive function. *American Journal of Epidemiology*, **157**, 712–720.
- Lyketsos, C. G., Chen, L. S., & Anthony, J. C. (1999). Cognitive decline in adulthood: An 11.5-year follow-up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. *American Journal of Psychiatry*, **156**, 58–65.
- Morrell, C. H., Brant, L. J., & Ferrucci, L. (2009). Model choice can obscure results in longitudinal studies. *Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **64**, 215–222.
- Nishita, Y., Tange, C., Tomida, M., Ando, F., & Shimokata, H. (2012a). Do depressive symptoms cause intellectual decline among elderly?: A 8-year longitudinal study. *Japanese Journal of Gerontology*, **34**, 370–381. (In Japanese with English abstract.)
- Nishita, Y., Tange, C., Tomida, M., Ando, F., & Shimokata, H. (2012b). Openness and intellectual change among Japanese middle-aged and elderly adults: A six-year longitudinal study. *Japanese Journal of Developmental Psychology*, **23**, 276–286. (In Japanese with English abstract.)
- Reuter-Lorenz, P. A., & Mikels, J. A. (2006). The aging mind and brain: Implications of enduring plasticity for behavioral and cultural change. In P. B. Baltes, P. A. Reuter-Lorenz, & F. Roesler (Eds.), *Lifespan development and the brain: The perspective of biocultural co-constructivism*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, pp. 255–276.
- Salthouse, T. A. (2003). Interrelations of aging, knowledge, and cognitive performance. In U. M. Staudinger & U. E. R. Lindenberger (Eds.), *Understanding human development: Dialogues with lifespan psychology*. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers, pp. 265–287.
- Salthouse, T. A. (2006). Mental exercise and mental aging evaluating the validity of the “Use It or Lose It” hypothesis. *Perspectives on Psychological Science*, **1**, 68–87.
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2004). Cognitive reserve: Implications for diagnosis and prevention of Alzheimer’s disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **4**, 374–380.
- Scarmeas, N., Zahra, E., Anderson, K. E., Habeck, C. G., Hilton, J., Flynn, J., Marder, K. S., Bell, K. L., Sackeim, H. A., Van Heertum, R. L., Moeller, J. R., & Stern, Y. (2003). Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: Implications for the cognitive reserve hypothesis. *Archives of Neurology*, **60**, 359–365.
- Schaie, K. W. (2005). *Developmental influences on adult intelligence: The Seattle Longitudinal Study*. New York: Oxford University Press.
- Schaie, K. W., & Willis, S. L. (2002). *Adult development and aging*. 5th ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall.



- Seeman, T. E., Huang, M.-H., Bretsky, P., Crimmins, E., Launer, L., & Guralnik, J. M. (2005). Education and APOE-e4 in longitudinal cognitive decline: MacArthur Studies of Successful Aging. *Journals of Gerontology. Series B; Psychological Sciences and Social Sciences*, *60*, 74–83.
- Shimokata, H., Ando, F., & Niino, N. (2000). A new comprehensive study on aging: The National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *Journal of Epidemiology/Japan Epidemiological Association*, *10*, S1–S9.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*, 448–460.
- Tucker-Drob, E. M., Johnson, K. E., & Jones, R. N. (2009). The cognitive reserve hypothesis: A longitudinal examination of age-associated declines in reasoning and processing speed. *Developmental Psychology*, *45*, 431–446.
- Van Dijk, K. R. A., Van Gerven, P. W. M., Van Boxtel, M. P. J., Van der Elst, W., & Jolles, J. (2008). No protective effects of education during normal cognitive aging: Results from the 6-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *Psychology and Aging*, *23*, 119–130.
- Verbeke, G., & Molenberghs, G. (1997). *Linear mixed models in practice: A SAS oriented approach*. New York: Springer-Verlag.
- Wechsler, D. (1944). *The measurement of adult intelligence*. 3rd ed. Baltimore, OH: The Williams & Wilkins Company.
- Wechsler, D. (1981). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Wilson, R. S., Beckett, L. A., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bach, J., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2002). Individual differences in rates of change in cognitive abilities of older persons. *Psychology and Aging*, *17*, 179–193.
- Wilson, R. S. S., Hebert, L. E. E., Scherr, P. A., Barnes, L. L., Mendes de Leon, C. F., & Evans, D. A. (2009). Educational attainment and cognitive decline in old age. *Neurology*, *72*, 460–465.
- Winkens, B., Schouten, H. J. A., Van Breukelen, G. J., & Berger, M. P. F. (2006). Optimal number of repeated measures and group sizes in clinical trials with linearly divergent treatment effects. *Contemporary Clinical Trials*, *27*, 57–69.
- Zahodne, L. B., Glymour, M. M., Sparks, C., Bontempo, D., Dixon, R. A., Macdonald, S. W. S., & Manly, J. J. (2011). Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the Victoria longitudinal study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *17*, 1039–1046.

(Received August 31, 2012; accepted May 4, 2013)

## 健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究

下方浩史, 安藤富士子, 大塚 礼

## 第19回日本未病システム学会学術総会

## ■ 特別講演

## 健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究

下方 浩史<sup>1)</sup> 安藤 富士子<sup>2)</sup> 大塚 礼<sup>3)</sup>

## はじめに

日本は世界有数の長寿国である。日本では高齢者人口の絶対数及び割合の両者が急速に増加している。現在、日本における高齢者人口の割合は世界一であり、高齢者数は3000万人を突破した。これらの変化に伴って、高齢者の医学、介護における様々な問題が生じてきている。高齢社会の数多くの問題に対処していくために、その基礎資料として老化による身体機能や精神活動の変化についての詳細なデータの集積をしていくことはきわめて重要である。これにより正常な老化による変化を観察すること、老化に関連する健康問題の検討が可能となる。老化に関する観察研究は、さらに認知症や骨粗鬆症などの老年病の発症のリスクファクターの検討、予防と早期診断、健康を守り長寿を全うするための生活指針を探る健康医学的研究、寿命を規定する要因の検討など数多くの研究につながっていく。筆者らは国立長寿医療研究センターにおいて15年間にわたって老化に関する長期縦断疫学研究を実施してきた。加齢研究の方法論としての縦断的研究を紹介し、その意義と必要性について述べるとともに、研究の成果についても紹介する。

## 加齢変化に関する縦断的研究

加齢による変化を疫学的に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ふたつがある。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、老化、寿命などをとらえようとするものである<sup>1-3)</sup>。一方、さまざまな年齢を含む集団を設定し、検査を一度に実施して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的研究に比べて経時的な追跡を行う縦断的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。

## 縦断的方法がなぜ必要か

横断的調査での検査値を縦軸、年齢を横軸にしてプロットしてみると、本来、加齢とともに検査値が悪化していく場合でも、高齢者では検査値には加齢変化がみられなかったり、むしろ高齢になるほど検査値が良くなったりしている。これを「選択効果」という<sup>4)</sup>。身体機能が悪い人が早く死亡する一方で、高齢まで生き残っている人の検査値は良いために、見かけ上のこのような変化が起きてしまう。

生まれ育った時代の生活環境の影響についても考える必要がある。出生年代によって生活環境などが異なれば検査値に変化が生じることがある。身長は成長が止まれば、通常は高齢期になるまで変化しない。しかし出生世代によって平均的な身長には明らかな差がある。高齢者では加齢によって椎間の狭小化や、胸腰椎の変形、円背などが生じ、身長は低くなっていくが、横断的調査での加齢による身長差のほとんどは、発育期の栄養状態による世代間の差である。こうした世代間の差を「コホート効果」という。

また戦争などの異常体験、飢餓の経験、戦後の急激な栄養や生活環境の変化の影響など出生世代に関わりなく、時代の影響を受けている検査値もある。例えば血清

1) 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科 2) 愛知淑徳大学健康医療科学部

3) 国立長寿医療研究センター／老年学・社会科学研究センター NILS-LSA活用研究室

コレステロールは戦後の生活の欧米化、特に食事の変化により、すべての世代で1970年代から1980年代にかけて血清コレステロールの値は大きく増加している。このようにライフスタイルの変化で身体機能は変わっていく。これを「時代効果」という。これらの「選択効果」、「コホート効果」、「時代効果」は横断的研究だけでは正確に評価できない。老化による本来の変化を正確に評価するためには、横断的研究に加えて縦断的研究が必要である。

縦断的観察では、実際の変化をみることができると利点がある。例えば、身体活動量が多ければ体力は向上するはずであるが、体力には個人差が大きく、横断的研究では、身体活動量が多い人で必ずしも体力が優れている結果が得られるわけではない。しかし運動を続けている人は、運動をしない人に比べて体力が向上する。身体活動が体力向上につながるものが、縦断的観察ではよりはっきりわかる。亜鉛欠乏症は味覚障害の原因のひとつと言われている。亜鉛摂取量と味覚障害の間に関連性が認められた場合、亜鉛欠乏が味覚障害を引き起こしたとも考えられるが、味覚障害があって食事がおいしく食べられず亜鉛欠乏となった可能性もある。亜鉛欠乏の人と亜鉛が十分取れている人を縦断的に観察して、亜鉛欠乏の人に味覚障害が生じれば亜鉛が味覚障害の原因であると推定できる。横断的調査だけでは時間的変化が不明で、このような因果関係を推定することはできない。

### 縦断的研究の問題点と課題

加齢研究としての縦断的研究にはいろいろな制約や問題点がある。以下にそれらをまとめた<sup>1)</sup>。

(1) 縦断的研究を行うにあたって長期間にわたり膨大な検査を繰り返す続けるための予算、人材の確保が難しい。

(2) 研究者の興味が時代とともに移り変わり行く中、同一の検査を続けていくことは難しいことが多い。

(3) 同じ検査でも、検査方法が改善され、それとともに結果が異なってくる可能性がある。

(4) 検査の測定精度が重要であり、測定誤差が加齢変化量よりも大きければ、加齢変化をとらえることができなくなる。

(5) 検査を行う研究者や技術者が変わると、結果も変化する。

(6) 観察を長期に続けるためには、検査に協力的なボランティアを対象にすると研究を進めやすいが、この場合、健康に自信があるひとばかりになる可能性がある。

無作為抽出された地域集団を対象にした場合、参加の同意を得にくく、また脱落者が多くなる。

(7) 追跡期間が長くなるほど、転居などで脱落者が出現しやすい。

(8) 病気で寝たきりになったり、認知症になったりすると検査を受けなくなる。すなわち「健康に老化する」人だけを見ていくことになる。

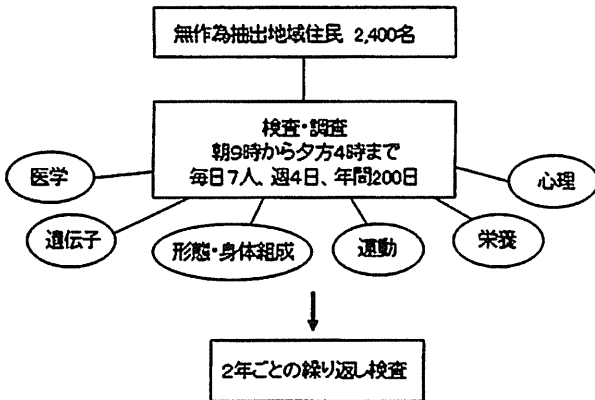
(9) 検査結果を本人に知らせることで、栄養や生活習慣を改善したりする介入効果がかかってしまい、追跡するほど集団全体が健康になっていく。

このような多くの問題点があり、特に大規模な、評価に値する施設型の縦断的研究を実際に行うことは難しい。人間の老化には医学的要因のみならず、身体的、精神的、あるいは社会的要因が深く関わっており、多くの検査調査が必要となり、また多くの分野の専門スタッフが必要で、このため膨大な研究費がかかる。また研究が長期にわたることや、老化や高齢者の健康問題全体に幅広い知識を持つ研究者数がきわめて少ないことも研究の実施が難しい原因のひとつである。

世界的に見ても老化に関する縦断的研究は数少ない。米国ではボルチモア老化縦断研究 (Baltimore Longitudinal Study of Aging) が1958年から現在も継続して国立老化研究所老年学研究センター (NIA/GRC) で一般に募集したボランティア1,200人を対象に実施されている<sup>4)</sup>。老化を主な研究対象としたスタディでは世界で最も包括的で権威あるものである。また、ロッテルダム・スタディは、ヨーロッパを代表する老化の長期縦断疫学研究である。対象はロッテルダム地区の55歳以上の地域住民7,983人で、1989年に調査が開始され追跡されている<sup>5)</sup>。

### 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

わが国では、平成7年に国を代表する老化・老年病の研究期間として国立長寿医療研究センター (NILS) が設立された。翌年、センターの疫学研究部に長期縦断疫学研究室が設置され、平成9年の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<sup>6-9)</sup>。対象者は観察開始時年齢が40歳から79歳までの男女である。一日の検査人数は7名で、毎日年間を通して詳細な老化に関連する検査を行ってきた (図1)。平成12年4月に2,267名の基礎集団が完成し、以後は2年



□ 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)の概要

ごとに検査を繰り返し実施し、平成24年7月に第7次調査を終了した。対象者は長寿医療研究センター周辺の地域住民であり、地方自治体（大府市および東浦町）の協力を得て、地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出を行った。抽出によって選定された者を説明会に招いて、検査の目的や方法などを十分に説明し、インフォームドコンセントを得た上で検査を実施してきた。追跡中の80歳未満のドロップアウトは新たに無作為抽出を行い、同じ年齢、性別で新たな補充を行った。また、どの時点でも若い世代との比較ができるように無作為抽出で40歳の男女を毎回新たに加えて、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きた。

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った。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み、頭部MRI検査や心臓および頸動脈超音波断層検査、骨密度測定、腹部CT検査などの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学際的な、しかも精度の高い調査・検査を実施した。

終了した第1次から7次調査までの調査結果をモノグラフとしてインターネット上で公開している (<http://www.ncgg.go.jp/department/ep/index-j.html>)。NILS-LSAのデータを用いた解析によって、医学、心理、運動、栄養、身体組成などの分野で成果をあげており、医学調査開始以来、現在までに専門学術雑誌への発表や学会発表など800件を超える成果発表を行っている。

## 骨粗鬆症と遺伝子多型

老化に関連する疾患は慢性的に経過し、日常生活活動に障害を与え、治療が難しいものが多い。老化や老年病には多くの遺伝子が関与し、また多くの環境要因によって影響を受ける。老化や老年病の素因を明らかにするために、分子疫学的手法を用いて多数の集団での遺伝子多型や環境要因の影響の検討を行っていく必要がある<sup>10)</sup>。

NILS-LSAでは、ほとんどすべての調査参加者からDNA試料を得ており、これほど詳細な縦断的背景要因を調査された一般住民のDNAの蓄積は他には例がないと思われる。これらの試料を用いて現在までに224種類の老化、老年病関連遺伝子多型についてタイピングを終え、骨粗鬆症、認知機能障害、脳梗塞、高血圧症、肥満、高脂血症、肝障害などに関連する遺伝子多型を明らかにした。骨粗鬆症に関連しては、これまでに骨密度と有意な関連にあった31種類の遺伝子多型について新たに発見、あるいは確認の報告を行っている(表1)<sup>11-26)</sup>。これらは各遺伝子多型と骨密度との関連を検討した結果である。これらのうちいくつかの遺伝子多型は男性の骨形成や骨塩減少に関連することが初めて明らかになった。老化や老年病への遺伝子多型の影響は、直接的な影響よりもむしろ生活習慣や環境因子による影響を遺伝子多型が修飾する部分が多い可能性がある。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(ERα)遺伝子*XbaI*多型の影響について検討した(図2)<sup>27)</sup>。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。筋量が少ない集団ではAA型の方が骨密度は高いが、筋量が多い集団ではAG/GG型の方が骨密度は高いという逆転が生じており、このため対象集団の筋量が異なれば、遺伝子多型の骨密度との関係は全く逆になってしまう。遺伝子以外の個体差が十分に検討されていないことが、ゲノム研究での再現性が乏しいことの要因のひとつになっている可能性がある。

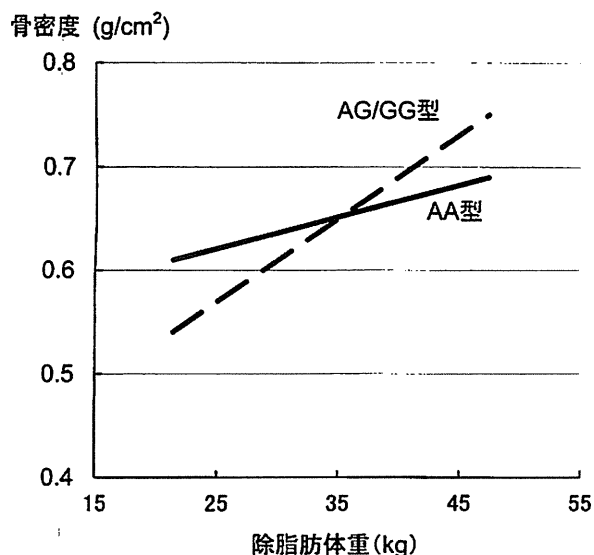
## 認知機能に影響を与える要因

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。生活習慣は血管性認知症だけでなくアルツハイマー病の発症と関連している可能性が

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

略号	遺伝子多型	骨密度への影響	文献
<b>カルシウム向性ホルモンおよび受容体</b>			
VDR	Vitamin D receptor (A-3731G)	男性のCC型で大腿骨頸部の骨密度が高い	11
ESR1	Estrogen Receptor $\alpha$ (PP/pp)	高齢女性のCC型で骨密度が低い	12
ESR1	Estrogen Receptor $\alpha$ (XX/xx)	高齢女性のGG型で骨密度が低い	13
OST	Osteocalcin (C298T)	閉経女性のTT型で骨密度が低い	11
ADR	Androgen receptor (CAG repeat)	未閉経女性のCAGリピートが多いと骨密度が低い	13
CYP17A1	Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1 (T-34C)	閉経女性のCC型で骨密度が低い	14
<b>サイトカイン, 成長ホルモンおよび受容体</b>			
IL6	Interleukin-6 (C-634G)	閉経女性のGG型で橈骨遠位の骨密度低い	11
TGFB	Transforming growth factor- $\beta$ 1 (T29C)	高齢女性のTT/TC型で橈骨の骨密度が低い	15
OPG	Osteoprotegerin (T950C)	未閉経女性のCC型で橈骨近位の骨密度が低い	16
OPG	Osteoprotegerin (T245G)	閉経女性のGG型で大腿骨頸部骨密度が低い	16
CCR	Chemokine receptor 2 (G190A)	若年男性と閉経女性のGG/GAで骨密度が低い	17
<b>骨基質関連蛋白</b>			
MMP1	Matrix metalloproteinase-1 (1G/2G at-1607)	閉経女性のGG/GG型で橈骨遠位骨密度が低い	18
MMP9	Matrix metalloproteinase-9 (C-1562T)	男性のCT/TT型で骨密度が低い	19
COL	Collagen type1 (G-1997T)	閉経女性のGG型で骨密度が低い	20
ICAM1	Intercellular adhesion molecule-1 (Lys469Glu)	閉経女性のAA型で骨密度低が低い	21
PLOD1	Procollagen-lysine 2-oxyglutarate 5-dioxygenase (Ala99Thr)	未閉経・閉経女性のGA/AA型で骨密度が低い	21
CX37	Connexin 37 (Pro319Ser)	男性のTT型で骨密度が低い	21
<b>その他</b>			
KLOT	Klotho (G-395A)	閉経・未閉経女性のGG型で骨密度が低い	13
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein (G-493T)	未閉経女性のTT型で骨密度が高い	14
VLDLR	VLDL receptor (triplet repeat)	男性のCGGリピート8以上で骨密度が高い	14
ALAP	Adipocyte-derived leucine aminopeptidase (Lys528Arg)	未閉経女性のGA/AA型で骨密度が低い	21
LIPC	Hepatic lipase (C-514T)	閉経女性のTT型で骨密度が低い	21
CNR2	Cannabinoid receptor 2 gene (A/G, rs2501431)	未閉経・閉経女性のAA/AG型で骨密度が低い	21
PON1	Paraoxonase-1 (Gln192Arg)	閉経女性のGG型で骨密度が低い	22
PON1	Paraoxonase-1 (Met55Leu)	閉経女性のTT型で骨密度が低い	22
PON2	Paraoxonase-2 (Cys311Ser)	閉経女性のCC型で骨密度が低い	22
DRD4	Dopamine D4 Receptor (C-521T)	男性のCC型で骨密度が低い	23
FOXC2	Forkhead box C2 (C-512T)	男女ともにTアレルで骨密度が低い	24
PLN	Perilipin (C1243T)	男性のCアレルで骨密度が低い	25
MAOA	Monoamine oxidase A (uVNTR)	未閉経・閉経女性のリピート4未満で骨密度低い	25
SH2B1	Src-homology-2-B (Ala484Thr)	未閉経・閉経女性のAアレルで骨密度が低い	25

(文献26より改変)



□ 図2 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(ERα)遺伝子 XbaI多型の影響。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 (文献27より引用)

ある。特に食事は毎日の生活の中で繰り返され、影響が大きい。運動や余暇活動、教育歴、生きがいのような社会的背景などが、NILS-LSAでの研究から認知機能障害に関連する因子として得られている。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2にまとめられる<sup>28)</sup>。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。

### おわりに

日本では、高齢者は大家族の中で尊敬され、大切にされてきた。家族がいつも身近にいて、目が届き、配慮がなされていた。しかし、少子化・核家族化が進む中で、孤独に暮らす高齢者の数は年々増加し、高齢者の生活様式は大きく変化している。身の回りのことのほとんどすべてを自分でしなければならないという状況は、身体行動に制限を伴うことの多い高齢者には大きな負担である。栄養摂取や衛生面などに、十分なことができず、健康

□ 表2 認知機能に影響を与える要因 (NILS-LSAの調査結果から)

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歩~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

(文献28より引用)

に関する多くの問題が生じている。予備能力が少ない高齢者では、わずかな障害が、心身に深刻な影響を与える。しかし、高齢者の特殊性を考慮に入れた健康科学的対応が必ずしも十分にはされていなかった。急速に高齢化する社会の中で、早急に解決すべき多くの健康問題が残されている。長寿はすばらしいが、真に望まれるのは「健康な長寿」である。すべての人が健康に長寿を全うするには、老化による変化の解明、高齢者の特性に対応した健康科学の発展が不可欠であろう。15年にわたって続けられてきたNILS-LSAは健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究である。今後も集積された膨大なデータを用いて研究を進め、国内そして世界へ広く情報を発信し、高齢者の健康増進へ大きく貢献できるものと確信している。

#### \*文献

- 1) 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), 大内耐義・秋山弘子編, 東京大学出版会, 東京 pp333-346, 2010.
- 2) 下方浩史, 安藤富士子: 健康科学における縦断加齢研究. 健康支援 1990; 1: 11-19.
- 3) 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 45(6): 563-572, 2008.
- 4) Shock NW, Greulich BC, Andres R, Arenberg D, Cost PT, Lakatta EG, et al.: Normal Human Aging: The Baltimore Longitudinal Study of Aging, NIH Publication No. 84-2450, Washington DC, 1984, p5-18.
- 5) Hofman A, Rocca WA, Brayne C, et al.: The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. Int J Epidemiol 20; 736-748, 1991.
- 6) 下方浩史: 長期縦断研究の目指すもの. Geriatric Medicine 36: 21-26, 1998.
- 7) 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.
- 8) 下方浩史, 安藤富士子: 日本の老化・老年病疫学への新たな戦略. 日本老年医学会雑誌 40: 569-572, 2003.
- 9) 下方浩史: 老化および老年病の疫学的研究. Geriatric Medicine 2007; 45: 13-17.
- 10) 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 39: 576-581, 2002.
- 11) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of interleukin-6, osteocalcin, and vitamin D receptor genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men J Clin Endocrinol Metab 88: 3372-3378, 2003.
- 12) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of the estrogen receptor  $\alpha$  gene with bone mineral density in elderly Japanese women. J Mol Med 80: 452-460, 2002.
- 13) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of the androgen receptor and klotho genes with bone mineral density in Japanese women. J Mol Med 83: 50-57, 2005.
- 14) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of polymorphisms in CYP17, MTP, and VLDLR with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. Genomics 86: 76-85, 2005.
- 15) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Transforming Growth Factor-beta1 Gene Polymorphism and Bone Mineral Density. JAMA 285: 167-168, 2001.
- 16) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of the osteoprotegerin gene with bone mineral density in Japanese women but not men. Mol Genet Metab 80: 344-349, 2003.
- 17) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a polymorphism of the CC chemokine receptor 2 gene with bone mineral density. Genomics 80: 8-12, 2002.
- 18) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-1 gene with bone mineral density. Matrix Biol 21: 389-392, 2002.
- 19) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 gene with bone mineral density in Japanese men. Metabolism 53: 135-137, 2004.
- 20) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of candidate gene polymorphisms with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. Int J Mol Med 19: 791-801, 2007.
- 21) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of a -1997G $\rightarrow$ T polymorphism of the collagen I $\alpha$ 1 gene with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. Hum Biol 77: 27-36, 2005.
- 22) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of Polymorphisms of Paraoxonase 1 and 2 Genes with Bone Mineral Density in Community-Dwelling Japanese. J Hum Genet 48: 469-475, 2003.
- 23) Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H. Association of a polymorphism of the dopamine receptor D4 gene with bone mineral density in Japanese men. J Hum Genet 48: 629-633, 2003.
- 24) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of polymorphisms in forkhead box C2 and perilipin genes with bone mineral density in community-dwelling Japanese individuals. Int J Mol Med 18: 119-127, 2006.



- 25) Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of genetic variants of MAOA and SH2B1 with bone mineral density in community-dwelling Japanese women. *Mol Med Rep* 1: 269-274, 2008.
- 26) 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* 18: 155-161, 2008.
- 27) Kitamura I, Ando F, Shimokata H, et al: Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor  $\alpha$  gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese. *Bone* 40: 1623-1629, 2007.
- 28) 下方浩史, 安藤富士子: 疾病予防のための理想的生活. 生活習慣改善による疾病予防—エビデンスを求めて. *成人病と生活習慣病* 40: 1026-1031, 2010.

## 総説

3. 老化の長期縦断研究からみた  
高齢期の健康増進の解明

下方 浩史 安藤富士子

## KEY WORD

- 長期縦断研究
- 高齢者
- 疫学
- 健康増進
- 健康長寿

## SUMMARY

■要支援・要介護となるような高齢者の虚弱を早期に見出して、その対策を行うことは高齢化が急速に進行するわが国において急務である。このような高齢者の虚弱の予防、健康維持のためのエビデンスを得るには、老化に関する長期縦断研究が必要である。無作為抽出された地域住民 3,126 人の 6 年間の長期縦断調査データから SF36 Physical Function 得点が 75 点以下を虚弱であるとし、これをエンドポイントとして虚弱の危険因子について検討した。解析の結果、慢性疾患やうつを予防し、栄養を摂ること、十分に運動して歩行能力や体力を保つことが ADL の低下を予防し、健康維持増進につながる事が明らかになった。

## 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 ADL の低下した虚弱な高齢者は増加する。その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。このような状況で、介護のために若い人材の労働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。要支援・要介護となるような高齢者の ADL 低下への対策を行い、高齢者の健康増進を目指すことは高齢化が急速に進行するわが国において急務である<sup>1)</sup>。地域住民における ADL 低下の危険因子を見出し、予防施策に資することを目的に、無作為抽出された地域住民のコホートでの 6 年間の縦断的データを用いて検討を行った。

## 老化に関する長期縦断研究

1 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・調査を実施し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<sup>2)</sup>。

われわれは、平成 9 年より研究所周辺の地域に住む 40~79 歳まで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)」を実施してきた<sup>3-6)</sup>。1 日の検査人数は 7 人とし、火曜から金曜までの週 4 日、年間 1,200 人、2 年で 2,400 人のコホートを完成し、以後 2 年ごとに調査を実施した。検査および調査のほとんどを施設内に設けた専用の検査センターで行った。ここでは詳細を紹

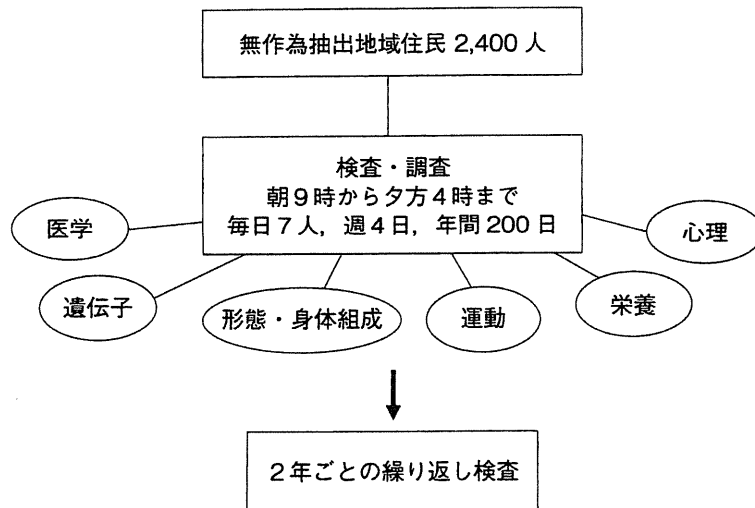


図1 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の概要

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、しかも精度の高い検査・調査を実施してきた(図1)。

### 長期縦断研究による虚弱の危険因子の解析

NILS-LSAの第4次調査から第7調査までの6年間に、調査に参加した40歳以上の地域在住中高年者3,126人(男性1,567人、女性1,559人)を対象として解析を行った。平均年齢は、男性 $58.4 \pm 13.2$ 歳、女性 $58.9 \pm 13.5$ 歳である。今回の虚弱危険因子の検討に用いた測定項目は、背景要因として喫煙習慣、高血圧症、心疾患、脂質異常症、糖尿病、脳卒中の既往歴、自覚的健康度、血圧、Center for Epidemiologic Studies Depression Scale(CES-D)での評価による抑うつ<sup>7)</sup>、Mini Mental State Examination(MMSE)による認知機能評価<sup>8)</sup>を用いた。また身体活動として余暇身体活動量、総身体活動量、1日歩数、体格としてBMI、大腿中部周囲長、下腿周囲長、上腕周囲長、二重エネルギーX線吸収法(DXA)による体脂肪率を用いた。栄養

摂取量としては、写真撮影を併用した3日間の秤量食事記録法により算出した総エネルギー摂取量、たんぱく質、ビタミンD、アルギニン、分岐鎖アミノ酸のイソロイシン、ロイシン、バリン摂取量および血清アルブミンを用いた。体力は、普通歩速度、速歩速度、上体起こし回数、膝伸展筋力、脚伸展パワー、握力、閉眼片足立ち、開眼片足立ち、全身反応時間を用いた。身体機能としてはSF36のPhysical Function項目を用いた<sup>9,10)</sup>。その具体的な項目は以下の通りである。体を前に曲げる、百メートル以上歩く、適度の運動、階段を1階上まで登る、数百メートル以上歩く、階段を数階上まで登る、激しい運動、少し重い物を運ぶ、1km以上歩く。これらの項目による得点が75点以下は、要支援・要介護となる程度のADLの障害があると判定される。Physical Function得点が75点以下となる6年間のリスクを各種要因について、一般化推定方程式(GEE)で性別・年齢を調整して推定し、オッズ比を計算した<sup>11)</sup>。

### ADL低下の危険因子解析結果(表1)

- 生活習慣・背景要因などとADLの低下との関連  
喫煙習慣はADLの低下とは有意な関連はみ

表1 生活習慣・背景要因などとADLの低下との関連

SF36 Physical Functionが75点以下となる6年間のリスクを各種要因について、一般化推定方程式(GEE)で性別・年齢を調整し全対象者で推定し、オッズ比を計算した

		オッズ比	95%信頼区間	p値
<b>生活習慣・背景要因</b>				
喫煙	吸う vs 吸わない	1.070	0.796 — 1.437	NS
高血圧症	あり vs なし	1.564	1.324 — 1.846	<0.0001
心疾患	あり vs なし	1.768	1.329 — 2.352	<0.0001
脂質異常症	あり vs なし	1.266	1.055 — 1.521	0.0014
糖尿病	あり vs なし	1.739	1.321 — 2.291	<0.0001
脳卒中	あり vs なし	2.428	1.702 — 3.463	<0.0001
自覚的健康	普通・悪い vs よい	3.198	2.659 — 3.846	<0.0001
収縮期血圧	10 mmHg ごと	1.031	0.990 — 1.074	NS
拡張期血圧	10 mmHg ごと	1.008	0.939 — 1.081	NS
抑うつ	CES-D 15 以下 vs 16 以上	0.468	0.391 — 0.560	<0.0001
認知機能	MMSE 24 以上 vs 23 以下	0.702	0.530 — 0.930	0.0136
<b>身体活動</b>				
余暇身体活動量	100,000 METS*min/y ごと	0.518	0.408 — 0.658	<0.0001
総身体活動量	100,000 METS*min/y ごと	0.569	0.467 — 0.693	<0.0001
歩数	1,000 歩ごと	0.812	0.783 — 0.843	<0.0001
<b>体格</b>				
BMI	1 m/kg <sup>2</sup> ごと	1.080	1.045 — 1.116	<0.0001
大腿中部周囲長	1 cm ごと	0.999	0.995 — 1.002	NS
下腿周囲長	1 cm ごと	0.993	0.980 — 1.005	NS
上腕周囲長	1 cm ごと	1.004	0.985 — 1.023	NS
体脂肪率(DXA)	10%ごと	1.782	1.470 — 2.160	<0.0001
<b>栄養</b>				
エネルギー摂取量	100 kcal/日ごと	0.940	0.918 — 0.963	<0.0001
たんぱく質摂取量	10 g/日ごと	0.870	0.824 — 0.919	<0.0001
ビタミンD摂取量	5 μg/日ごと	0.943	0.891 — 0.997	0.0379
イソロイシン摂取量	1 g/日ごと	0.763	0.678 — 0.858	<0.0001
ロイシン摂取量	1 g/日ごと	0.854	0.797 — 0.915	<0.0001
バリン摂取量	1 g/日ごと	0.790	0.714 — 0.873	<0.0001
アルギニン摂取量	1 g/日ごと	0.827	0.756 — 0.904	<0.0001
血清アルブミン	1 g/dL ごと	0.725	0.604 — 0.869	0.0005
<b>体力</b>				
握力	10 kg ごと	0.377	0.307 — 0.462	<0.0001
開眼片足立ち	10 秒ごと	0.942	0.923 — 0.962	<0.0001
閉眼片足立ち	10 秒ごと	0.815	0.721 — 0.923	0.0012
全身反応時間	0.1 秒ごと	1.371	1.256 — 1.496	<0.0001
脚伸展パワー	10W ごと	0.947	0.937 — 0.957	<0.0001
上体起こし	1 回/分ごと	0.926	0.904 — 0.948	<0.0001
膝伸展筋力	10 kg ごと	0.522	0.455 — 0.599	<0.0001
普通歩速度	1 m/分ごと	0.019	0.011 — 0.031	<0.0001
速歩速度	1 m/分ごと	0.944	0.937 — 0.951	<0.0001

られなかった。高血圧症、心疾患、脂質異常症、糖尿病、脳卒中は疾患を有する群でADLが低

下するリスクは高かった。自覚的健康度は、「よい」群に比べ「悪い」、「普通」の群はADL低