

【理事会記録】	
第 11 回常任理事会	1763
第 12 回常任理事会	1774
第 13 回常任理事会	1788
第 5 回理事会	1799
<hr/>	
【財務委員会】	
第 14 回財務委員会	1813
第 15 回財務委員会	1819
【会員投稿】	
〔原著〕小児科標榜医不在町村に対する乳幼児健診担当医の派遣について	江原 朗 1723
〔総説〕「シリーズ健康長寿—3」健康長寿と食生活、飲酒	下方浩史 1728
【カレント・トピックス】	
認知症をめぐる世界の動向	三村 将 1722
【日本医学会】	
第 146 回日本医学会シンポジウムプログラム「がんの非侵襲的診断法の最前線」	1735
日本医学会だより No. 52	1736
第 29 回日本医学会総会 2015 関西	1738
【社会保険・医薬品関係通知】	
新たに保険適用が認められた検査等（平成 26 年 9 月 1 日適用）	1820
薬価基準等の一部改正について（新医薬品）（厚生労働省告示第 338 号及び 339 号 等）	1821
<hr/>	
日医ビデオライブラリーニュース（No. 237）	1740
日医企画ラジオ・テレビ医学放送番組	1741
日医医学図書館ニュース（新着図書案内）	1742
案内 日本医師会生涯教育 on-line	1650
生涯教育シリーズ	1707
日本医師会女性医師バンク	1845
お知らせ 日本医師会認定産業医制度指定研修会一覧	1743
日本医師会認定健康スポーツ医制度健康スポーツ医学再研修会一覧	1757
第 20 回日本医師会認定健康スポーツ医制度再研修会開催要領	1760
次号予告・協賛会社一覧	1843
編集後記	1844
医薬品・医療機器等安全性情報 No. 316	1830

・本誌は日本医師会ホームページ（メンバーズルーム）の生涯教育ポータルサイト（<http://www.med.or.jp/ome/>）にも同時に掲載しています。

[シリーズ健康長寿—3]

健康長寿と食生活, 飲酒

下方浩史

要旨: 健康長寿を目指すには食生活の改善が有用である。現代社会ではメタボリックシンドロームと老年病が大きな問題になっている。肥満は多くの疾病の原因ではあるが、75歳以上の後期高齢者ではむしろ栄養不足が重要となる。「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」では平成9年11月から2年ごとに無作為抽出された地域住民を対象に、健康長寿を目指して生活習慣などの背景要因と老化や老年病との関係について調査を行い、抗酸化ビタミンやミネラル類の摂取が認知機能低下予防につながっている可能性などを見出してきた。飲酒習慣も健康との関連が深い。飲酒の影響が出やすい遺伝子多型があり、さらに摂取エネルギーが少なくても肥満となりやすい遺伝子多型、食塩摂取による血圧への影響が大きい遺伝子多型などが見つかっており、食生活と疾病との関係には個人差が大きい。今後はこのような個人差に注目した疾病予防が重要な時代となるであろう。
キーワード: 健康長寿, 遺伝的素因, 食生活, 飲酒

はじめに

健康長寿を願うことは、昔も今も変わらない。貝原益軒は今から約300年前の1713年、83歳のときに『養生訓』を著している。食生活が多くの病気の原因になるという「病は口より入る」は『養生訓』の一節であるが、現代でもよく使われる。酒の飲み方についても「酒は半酔に飲め」とほどほどの飲酒を勧めている。

現代における疾病予防としての生活習慣の改善が『養生訓』の時代と大きく違う点は、現代社会が飽食の時代を迎えて、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧などのいわゆるメタボリックシンドロームが中年期で問題になっていること、高齢者が増加し、認知症や骨粗鬆症などの老年病に罹患する人口が多くなり、その予防として生活改善が求められていることであろう。

地域住民を対象としたわれわれの調査結果を交えて、健康長寿を目指すための食生活、飲酒についてまとめた。

I. 肥満とやせと健康長寿

肥満は高血圧、脂質異常症、糖尿病の要因であり、脳血管障害や虚血性心疾患などの生活習慣病の危険因子として重要である。日本肥満学会では、体重(kg)を身長(m)の2乗で割って求めた body mass index (BMI) を身長の影響を受けない肥満の指標として用いており、一般成人のBMIの標準値を22とし、BMIが25以上を肥満、18.5未満を低体重とする判定基準を定めている¹⁾。この基準は30~59歳の地方公務員男性3,500人の検診結果から、異常所見が最も少ないBMIを求めた結果に基づいている²⁾。現在は高齢者でも一般成人と同じ肥満判定基準が

Dietary habit and healthy longevity

Hiroshi Shimokata : Graduate School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Arts and Sciences

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

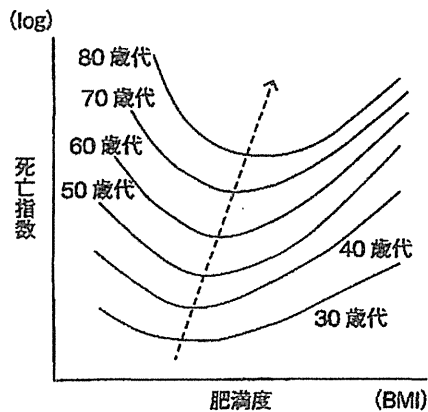


図1 年齢別の肥満度と死亡リスク (模式図)
各年齢の曲線の最も低い点が理想的肥満度である。年齢が高くなるとともにこの理想的肥満度が大きくなっていく。
(下方浩史：治療 1998；80：1426-1430より引用)

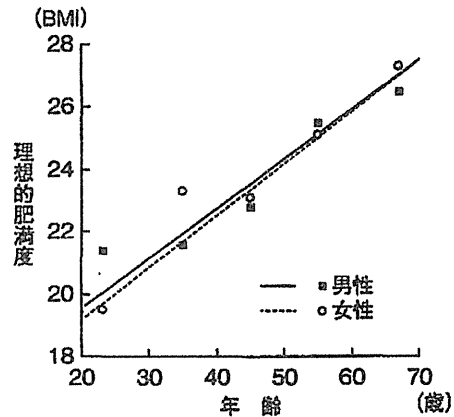


図2 加齢と死亡リスクの最も低い肥満度 (理想的肥満度)
年齢と共に理想的な肥満度は増加していく。また男女に差はほとんど見られない。
(下方浩史：治療 1998；80：1426-1430より引用)

用いられているが、実際の高齢者診療に当たっては、この基準値で良いのかという疑問がある。

Andres は米国の生命保険会社のデータから、BMI を肥満の指標として、各年代で最も死亡率の低い BMI を求めた³⁾。この結果、死亡率を縦軸、BMI を横軸にとったとき、きれいな U 字を描くことを示した (図 1)。BMI の小さいやせた人では、肺炎や結核などの感染症の発病率が高く、BMI の大きい太った人では糖尿病や心臓病などの発病率が高くなる。たとえば、身長 170cm の 45 歳の男性で 67kg ぐらいの体重であると死亡率、疾患の罹患率が最も低くなる。

男女別、年齢ごとにこのようなグラフを作成し、死亡率の最も低い肥満度を求めてみると、この理想的な肥満度の値は加齢と共に大きくなっている。理想的な BMI の値は男女で大きな差はなく、年齢と共にほぼ直線的に値が大きくなっていく (図 2)。日本での BMI の標準値である 22 は米国の 40 歳代における最も死亡率の低い BMI とほぼ同じ値である。日本人でも理想的 BMI は米国での場合と同様に、加齢と共に高くなっていると思われる⁴⁾。

高齢者では椎間の狭小化、椎骨の圧迫骨折による脊椎前弯の増強などにより、年齢と共に身長が低くなっていく。このため、BMI は本来あ

るべき値より大きくなっていることにも注意しなければならない。実際には肥満ではなくても骨の変化のために BMI が過大評価されて、肥満に分類されてしまうこともある。

高齢者の肥満についてはいまだにはっきりしないことが多い。しかし高齢者では数十年先の疾病罹患の予防を考えるよりも、現在の QOL を考慮した対応が重要であろう。

また、高齢者では唾液分泌の低下による咀嚼や嚥下の障害があり、慢性の口内炎や慢性の舌炎、歯肉炎、歯槽膿漏などによる不快感や疼痛のため、食事が十分摂れなくなることも多い。基礎代謝が低下し、エネルギー要求量が低くなり、その結果、食欲が低下する。感覚機能、特に食欲に密接にかかわる味覚、臭覚、視覚などの機能の低下が一層食欲不振を増強させる。老人性のうつ病や、強心薬などの副作用による食欲低下もある。

高齢者ではこのように食欲低下を来しやすく、低栄養に十分に留意する必要がある。加齢と共に肥満よりもむしろやせのリスクが高くなる。このため、一般成人と異なった視点からの栄養管理が必要であろう。やせた高齢者が寝たきりになると褥瘡ができやすく、また感染症も

治りにくい。生命予後を考えた場合、肥満よりもやせのほうが高齢者では重要である。こうした高齢者の特性を考えて、診療や栄養管理を行うことが必要である⁹⁾。

II. 老化に関する縦断的研究

超高齢社会を迎え、日本では疾病を予防して健康長寿を目指す研究が求められている。どのような生活習慣がどのような疾病をどのように引き起こすのか、どのような生活習慣の変化が疾病を予防し、あるいは悪化させるのかを明らかにすることが必要である。しかし、疾病罹患や老化には性差や年代差を含めた個人差が大きく、また、さまざまな生活習慣が相互に作用し、身体的、精神的、あるいは社会的要因が深くかかわっている。このため疾病予防、健康長寿を目指す研究には、一般住民において長期にわたる観察研究が必要である⁶⁾。

ひとりひとりの対象者を長期にわたって観察し続けていく研究を縦断的研究という。縦断的研究には長い研究期間と多くの専門家の協力、そして多くの研究費を要するために、実現が難しい。施設での詳細な検査・調査によって縦断的追跡を行う縦断的研究は、その重要性にもかかわらず世界的に見ても数少ない。

われわれは平成9年11月より15年間にわたって、研究所周辺の地域に住む無作為に抽出された男女を対象にして、「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^{7,8)}。観察開始年齢は40~79歳で、1日の検査人数は7名とし、火~金曜の週4日、年間1,200名、2年で2,400名のコホートを完成し、以後2年ごとに調査を実施した。MRIや超音波断層、骨密度測定、詳細な生活調査、食事調査、運動機能調査、心理検査、さらに調査参加者のほぼ全員からDNAが得られており、DNAの解析により個人差に注目した研究が可能となっている。NILS-LSAでの調査研究によって得られたデータから疾病予防・老

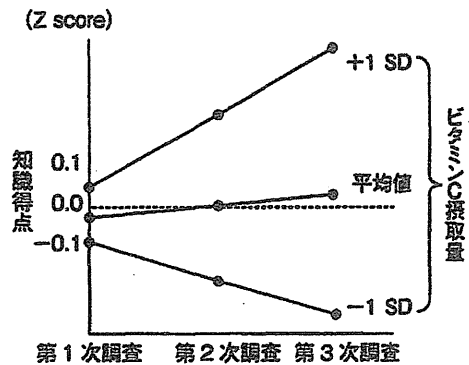


図3 ビタミンC摂取量とWAIS-R-SF知識得点との関連についての潜在曲線モデルによる縦断的解析

性別、年齢、教育年数、収縮期血圧、血清総コレステロール、HbA1cで調整済み。ビタミンE、βカロテンでも同様の結果が得られ、またWAIS-R-SFの「類似」、「絵画完成」、「符号」の各下位項目の点数とも同様の結果が得られている。(下方浩史他：医のあゆみ 2011；239：400-405より引用)

化予防に関する数多くの成果が出ており⁹⁾、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。

認知症は老年病の中でも、根本的な治療法がなく予防が重要な疾患である。NILS-LSAでは、認知機能障害スクリーニング検査としてMMSE、知能検査として改訂ウェクスラー成人知能検査簡易版(WAIS-R-SF)、記憶検査としてWAIS 数唱(順唱、逆唱)、ウェクスラー記憶検査(WMS-R)の論理記憶検査IおよびIIを実施している。NILS-LSAでの解析結果では、図3に示すようにビタミンCの摂取はWAIS-R-SFの知識得点の維持向上に役立っており、同様の結果はビタミンE、βカロテンでも得られている。また、DHAと大豆由来イソフラボンの両者を共に多く摂取する者ではWAIS-R-SFによる推定IQが有意に高いという結果が得られている(図4)⁹⁾。

III. 遺伝子多型と飲酒

疾病の発症には、遺伝的素因が重要な意味を持つことが多い。疾病の予防指導を効率的に行うためには、遺伝的素因、体質の検討が欠かせ

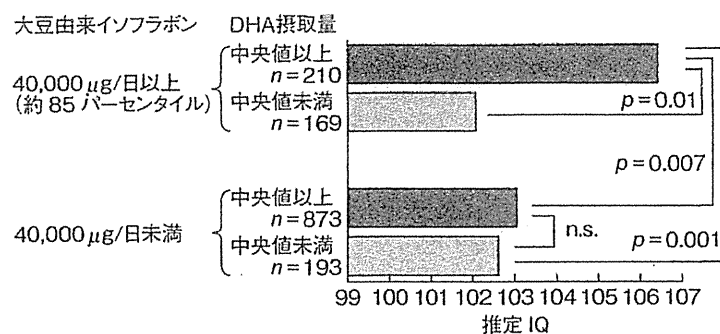


図4 知能に対する大豆由来イソフラボンとDHA摂取量の交互作用
年齢, 性別で調整済み, n.s.有意差なし。
(下方浩史他: 医のあゆみ 2011; 239: 400-405 より引用)

ない。適量の飲酒は、生活習慣病の予防や長寿に良いと言われるが、日本人の場合、アルコール脱水素酵素 (ADH) およびアセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) の遺伝子多型により、これらの酵素の活性が低下している人たちがいる¹⁰⁾。アルコールの代謝に障害があれば、アルコールによる身体への負荷が大きくなる。アルコールは肝臓でADHによりアセトアルデヒドになり、アセトアルデヒドはALDHでさらに分解されて無害な酢酸となる。アルコールが飲めるかどうかを決める最も影響の大きいものはALDHの遺伝子である。ALDHの活性が低い遺伝子多型を持つ人では毒性が強いアセトアルデヒドの分解ができず、身体に残って悪酔いや二日酔いの症状が出ることが多い^{11,12)}。

ALDH2 遺伝子の 504 番目のアミノ酸がグルタミン酸 (GAA) であるのが野生型の*1 アレルであり、この部分がリジン (AAA) へ変異 (Glu 504Lys) した*2 アレルが変異型のアレルである。野生型 (ALDH2 *1/*1) に比較してヘテロ変異型 (*1/*2) では 1/16 程度に酵素活性が低下し、ホモ変異型 (*2/*2) の活性はほとんど消失している¹²⁾。ALDH2 の遺伝子多型は生まれつきの体質であるが人種によってその出現率は異なり、アルコールに弱い*1/*2 型、アルコールが飲めない*2/*2 型はモンゴロイドのみにしか存在しないと言われる。

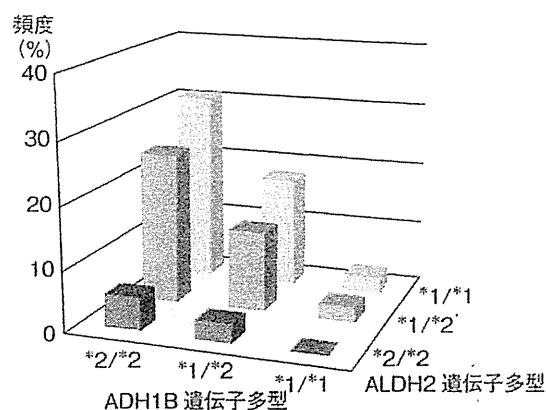


図5 アルコール代謝に関連する2つの遺伝子多型の頻度 (NILS-LSA の調査結果から)

アルコール脱水素酵素遺伝子 ADH1B*1 は*2 に比べて、アルコール分解能が低いため酔いが続く。アセトアルデヒド脱水素酵素遺伝子 ALDH2*2 は*1 に比べて、アセトアルデヒドがたまりやすく悪酔いする。

(下方浩史: Adv Aging Health Res 2013; 2012: 159-167 より引用)

アルコールを分解するADHにも酵素活性が異なる多型がある。ADH1B 遺伝子の 47 番目のアミノ酸が野生型の*1 アレルではアルギニン (CGC) であるが、この部分がヒスチジン (CAC) に置換 (Arg47His) されたのが*2 アレルである。ADH1B 遺伝子*2/*2 型はADH1B 遺伝子*1/*1 型と比較して 100 倍程度の活性を有している¹¹⁾。ADH1B 遺伝子多型にも人種差があることが知られている。また、日本国内でもALDH2 遺伝子多型、ADH1B 遺伝子多型の分布

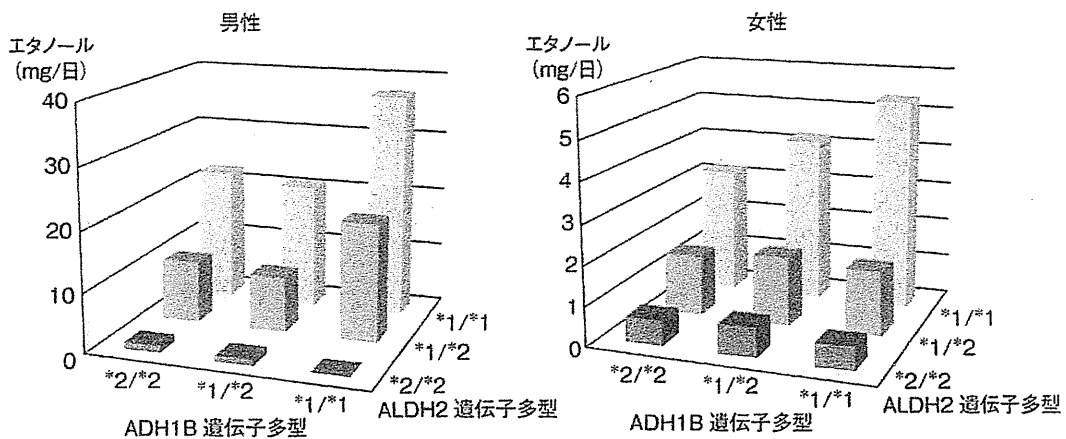


図6 性別に見た飲酒量とアルコール代謝関連遺伝子多型 (NILS-LSA の調査結果から)
(下方浩史: Adv Aging Health Res 2013; 2012: 159-167 より引用)

に地域差がある。NILS-LSAでの調査では、ALDH2 遺伝子多型は*1/*1 型 60.7%、*1/*2 型 34.0%、*2/*2 型 5.4%、ADH1B 遺伝子多型は*2/*2 型 51.4%、*1/*2 型 39.8%、*1/*1 型 8.8% であった。

ALDH と ADH の酵素活性の強さの組み合わせで、①すぐにアルコールを代謝してしまうので酔わずに飲めるタイプ、②アルコールが分解されにくく酔いが続くが、アセトアルデヒドはすぐに分解されるため悪酔いしにくいタイプ、③アルコールがすぐにアセトアルデヒドに変化し蓄積して、悪酔いして飲めないタイプ、④アルコールが分解されず酔いが続き、アセトアルデヒドが蓄積して悪酔いしてしまうタイプがある。遺伝子多型では、それぞれの中間的な酵素活性を持つヘテロ変異種がいるため、ALDH2 遺伝子多型と ADH1B 遺伝子多型の組み合わせとしては 3×3 の 9 種類あることになる。

NILS-LSA 参加者での 9 種類の多型の組み合わせ頻度で最も多いのは、すぐにアルコールを代謝し、アセトアルデヒドも分解してしまう悪酔いしにくい ALDH2 遺伝子*1/*1 多型と ADH1B 遺伝子*2/*2 多型との組み合わせであり、全体の 30.8% を占める。一方で、アルコールがすぐにアセトアルデヒドに変化してさらに蓄積してしまい、悪酔いして飲めないタイプで

ある ALDH2 遺伝子*2/*2 多型と ADH1B 遺伝子*1/*1 多型との組み合わせの割合が 0.04% と最も少ない (図 5)。

NILS-LSA の参加者を対象に遺伝子多型別に飲酒量を調べてみると、男女では飲酒量は異なるが、男女共に ALDH2 遺伝子*1/*1 多型と ADH1B 遺伝子*1/*1 多型との組み合わせで飲酒量が最も多い (図 6)。この組み合わせはアルコールが分解されにくく酔いが続くが、アセトアルデヒドはすぐに分解されるため悪酔いしにくい。ALDH2 遺伝子*2/*2 多型を持つ場合にはアセトアルデヒドが分解できないため悪酔いするので、ADH1B 遺伝子多型がどれであっても飲酒量はきわめて少ない。

このように、飲酒量は個人に定められた量しか飲めず、訓練しても強くはならない、無理をして飲むと健康を損なう可能性がある。またアルコールは、飲めるタイプの遺伝子多型を持つ人でも大量に飲むとアルコール性肝炎、脂肪肝、肝硬変となったり、振戦せん妄などの神経障害、脳萎縮、さらにはアルコール多飲に伴う慢性的なチアミン欠乏が原因の Wernicke 脳症などを引き起こしたりする。

IV. 食生活と疾病予防の個人差

アルコールだけでなく、食生活と疾病に関す

る遺伝子多型も多い¹³⁾。メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 遺伝子 C677T 多型を持つ人が日本人では 20% 近くいるが、このような人たちではホモシステインが増えて動脈硬化を引き起こしやすい。しかし緑黄色野菜を大量に摂ることや葉酸のサプリメントの服用で動脈硬化の進展を予防できることが知られている¹⁴⁾。

また、日本人には節約遺伝子と呼ばれる遺伝子の変異を持つ人が多い。人類の歴史は飢餓との戦いであった。エネルギーの消費を少なくして、脂肪を蓄積できるような遺伝子変異は、生存のために適していたと思われる。こうした遺伝子多型としては、peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) 遺伝子 Pro12Ala 多型¹⁵⁾、 β 3 アドレナリン受容体 (β 3-AR) 遺伝子 Trp64Arg 多型¹⁶⁾、 β 2 アドレナリン受容体 (β 2-AR) Arg16Gly 多型¹⁷⁾、uncoupling proteins 1 (UCP-1) 遺伝子 A-3826G 多型¹⁸⁾などが知られている。現代社会ではこのような遺伝子多型を持っている人たちはエネルギー消費が少なく、肥満になりやすい。また、食塩感受性遺伝子も節約遺伝子の一種である。塩は貴重であり、少量の食塩で血圧を維持する体質が生存に適していた。アンジオテンシノーゲン遺伝子 Met235Thr 多型などが食塩感受性遺伝子多型として報告されている¹⁹⁾。

このように、同じエネルギー摂取量でも肥満になってしまう人とならない人がおり、また同じ食塩量でも高血圧になる人とならない人がいる。健康長寿のための食生活にはこうした個人差は重要な要素となる。

おわりに

健康長寿はだれしもの望みである。すべての人が健やかに歳を取り、人生を過ごすことができるように手助けをする、このことが医学にとっていちばん重要なことであり、医学を担う者は病気の治療だけでなく、予防と健康増進の

考え方を重視した医療を目指すべきであろう。

疾病予防のためには適度な運動、肥満防止、喫煙をしないこと、適量の飲酒、十分な休養、適切な栄養摂取が重要なことなどについては、現在まで数多くの研究が繰り返し行われ、確認されている。しかし、特に食生活については何がどのように重要なのかは性別や年齢、遺伝子多型によって異なり、個人差が大きい。健康長寿のための理想的な食生活は個人個人により異なっていると言える。近い将来、個人個人の全ゲノムが容易に解析できるようになれば、どういう病気にかかりやすいのか、病気の予防や健康増進のために食生活をどのようにしたら最も効果があるのかを個人個人で明らかにできるようになるであろう。

文 献

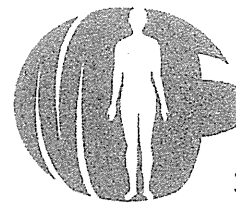
- 1) 日本肥満学会：肥満の定義（診断基準）。肥満研 2011；17（臨増）：1-2。
- 2) Tokunaga K, Matsuzawa Y, Kotani K, *et al* : Ideal body weight estimated from the body mass index with the lowest morbidity. *Int J Obes* 1991；15：1-5。
- 3) Andres R : Effect of obesity on total mortality. *Int J Obes* 1980；4：381-386。
- 4) 下方浩史：肥満度と長寿—理想的肥満度と長寿。治療 1998；80：1426-1430。
- 5) 下方浩史, 大藏倫博, 安藤富士子：長寿のための肥満とやせの研究。肥満研 2001；7：98-102。
- 6) 下方浩史：長期縦断研究の目指すもの。 *Geriatr Med* 1998；36：21-26。
- 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* 2000；10(1 Suppl) : S1-S9。
- 8) 下方浩史, 安藤富士子：長期縦断疫学で分かったこと。日老医誌 2008；45：563-572。
- 9) 下方浩史, 安藤富士子：認知症予防—栄養・嗜好品。医のあゆみ 2011；239：400-405。
- 10) 下方浩史：高齢期における生活習慣病の予防—喫煙と飲酒。 *Adv Aging Health Res* 2013；2012：159-167。
- 11) Suzuki Y, Fujisawa M, Ando F, *et al* : Alcohol dehydrogenase 2 variant is associated with cerebral infarction and lacunae. *Neurology* 2004；63：1711-1713。
- 12) 吉原達也, 笹栗俊之：ALDH2 遺伝子多型と臨床医学。福岡医誌 2012；103：82-90。

- 13) 下方浩史, 安藤富士子: 疾病予防のための理想的生活。成人病と生活習慣病 2010; 40: 1026-1031.
- 14) Miyaki K, Murata M, Kikuchi H, *et al*: Assessment of tailor-made prevention of atherosclerosis with folic acid supplementation: randomized, double-blind, placebo-controlled trials in each MTHFR C677T genotype. *J Hum Genet* 2005; 50: 241-248.
- 15) Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, *et al*: A Pro12Ala substitution in PPARGgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998; 20: 284-287.
- 16) Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, *et al*: Mutation of beta 3-adrenergic-receptor gene and response to treatment of obesity. *Lancet* 1995; 346: 1433-1434.
- 17) Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, *et al*: Beta2-adrenoceptor gene polymorphism and obesity. *Lancet* 1999; 353: 1976.
- 18) Kogure A, Yoshida T, Sakane N, *et al*: Synergic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and beta3-adrenergic receptor genes on weight loss in obese Japanese. *Diabetologia* 1998; 41: 1399.
- 19) Hunt SC, Geleijnse JM, Wu LL, *et al*: Enhanced blood pressure response to mild sodium reduction in subjects with the 235T variant of the angiotensinogen gene. *Am J Hypertens* 1999; 12: 460-466.

受付日 平成 26 年 1 月 21 日

連絡先 〒470-0196 日進市岩崎町竹ノ山 57
名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科
下方浩史

最新醫學



最新医学社

The Medical Frontline

第70巻 第1号 (通巻第889号)

特集 サルコペニアの基礎と臨床 葛谷 雅文 企画

《座談会》 介護予防ならびにロコモティブシンドロームとサルコペニア

《特集》

- サルコペニアの定義と診断
- サルコペニアとフレイルとの関連を考える
- サルコペニアの疫学Ⅰ
- サルコペニアの疫学Ⅱ
- サルコペニア肥満
- サルコペニアの発症機構
- 骨・筋肉連携
- サルコペニア病態における
筋内脂肪沈着とマイオスタチンの役割
- サルコペニアと神経筋シナプス
- サルコペニアとアミノ酸栄養
- サルコペニアとリハビリテーション栄養
- サルコペニアへの介入
- サルコペニアとビタミンD

- ◆ 現代社会とうつ病(最終回) 新しいうつ病治療の可能性
- ◆ トップランナーに聞く(48) 肺炎の原因微生物を探求して
—より迅速に, より安価に, より正確に—
- ◆ ノーベル賞と医学の進歩・発展(27) 自然免疫機構の解明
- ◆ トピックス 慢性閉塞性肺疾患の呼吸困難に対する
鍼治療の臨床効果について
- ◆ 第51回(2014年度) ベルツ賞受賞論文—1等賞 掲載

1 2015

サルコペニアの疫学Ⅱ

幸 篤 武*¹ 安藤 富士子*² 下方 浩 史*³

要 旨

無作為抽出された地域住民を対象とするコホート研究である「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 (NILS-LSA)」での調査から、日本人高齢者全体で筋量減少者は 850 万人、筋力低下者は 1,000 万人、身体機能低下者は 350 万人を超えると推計された。また Asian Working Group for Sarcopenia のサルコペニア判定のアルゴリズムを用いてサルコペニアの有病者数の推計を行った結果、男性が 132 万人、女性が 139 万人と推計された。

はじめに

現在の日本は 4 人に 1 人が 65 歳以上の高齢者であり、今後も高齢化率はさらなる上昇が見込まれる状況を考慮すると、日常生活における障害や寝たきりを引き起こすサルコペニアへの対策は喫緊の課題である。サルコペニアの予防、治療戦略を構築するうえで我が国のサルコペニアの実態の把握が不可欠であるが、サルコペニアに関する疫学研究は諸外国と比較しても少ないのが現状である。

本稿では、無作為抽出された地域在住の中高齢者を対象とする大規模コホートデータをもとに、日本人高齢者のサルコペニアの実態について概説する。

地域住民におけるデータの収集

一般の地域住民を対象とするコホート研究である「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 (NILS-LSA)」は、1997 年より開始された¹⁾。NILS-LSA は日本人の老化および老年病に関する詳細な縦断的データを収集し、日本人の老化像を明らかにするとともに、老化および老年病に関する危険因子を解明することを目的としている。対象者は長寿医療研究センター周辺の、観察開始時年齢が 40 歳から 79 歳までの地域住民であり、地方自治体 (大府市および東浦町) の協力を得て、住民台帳から年齢・性別に層化した無作為抽出によって選定された。選定された者を説明会に招き、調査の目的や方法などを十分に説明し、インフォームド・コンセントを得たうえで調査は実施された。

NILS-LSA は同一人物を対象に、医学、運動生理学、身体組成、栄養学、遺伝子解析などの千項目以上に及ぶ調査を 2 年ごとに繰り返

*¹ 高知大学 教育学部

*² 愛知淑徳大学 健康医療科学部 教授

*³ 名古屋学芸大学大学院 栄養科学研究科 教授

キーワード：地域住民, NILS-LSA,
Asian Working Group for Sarcopenia,
有病率

返し行う縦断調査であり、現在も継続して実施されている。NILS-LSAにおけるサルコペニアの評価に関連する調査としては、二重エネルギーX線吸収法（DXA）による全身の筋量測定、形態計測、筋力測定、歩行能力測定、転倒調査、ADL低下に関する調査などを実施してきた。また、日常の身体活動量調査や食事・栄養摂取量調査、さらには血液サンプルから抽出されたDNAを用いた遺伝子多型調査についても実施されている。

本稿では、NILS-LSAの第7次調査に参加した65歳以上の男性479人、女性470人を対象に、筋量、筋力、身体機能についてAsian Working Group for Sarcopenia (AWGS)の基準値を当てはめてデータ解析を行った。またAWGSのサルコペニア判定のアルゴリズムを用い、日本人高齢者におけるサルコペニアの有病率を求めるとともに、総務省統計局発表の5歳階級別人口推計（平成26年1月時点）をもとに、サルコペニアの有病者数の全国推計を行った。

筋量減少者の頻度

筋量はサルコペニアの古典的定義であり²⁾、筋量の減少はサルコペニアの判定において重要視されている。測定には、MRIやCT、DXA、生体インピーダンス法（BIA）を用いる^{3,4)}。MRIやCT、DXAは機器が据え置きであることや放射線などの影響から⁵⁾、臨床や研究場面において用いられることが多い。それに対しBIAで用いられる体組成計は、移動可能であることや測定が簡便であることなど、研究のみならず地域住民を対象とした保健指導などの場で優位性がある⁶⁾。AWGSではDXAとBIAの基準値が示されており⁷⁾、四肢の筋量を体重の二乗で除したskeletal muscle index (SMI, kg/m²)を用いて評価する⁸⁾。DXAの基準値は男性が7.0kg/m²、女性が5.4kg/m²、BIAの基準値は男性が7.0

kg/m²、女性が5.7kg/m²とされている⁹⁾。

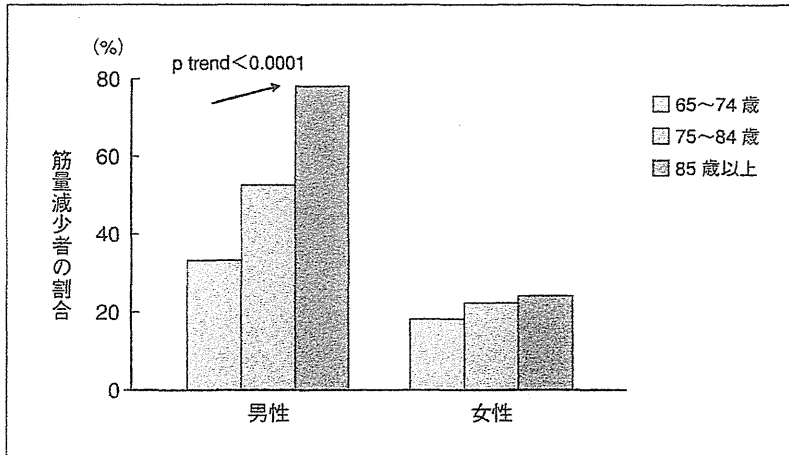
NILS-LSAのDXAによるデータを用いて筋量減少者の割合を求めたところ、65歳以上の男性全体では43.2%が、女性では20.2%が該当した。年代別に検討したところ（図1）、男性では年代の上昇に伴って筋量減少者の割合は上昇したのに対し（p trend < 0.0001, Cochran-Mantel-Haenszel test）、女性では年代と筋量減少者の割合との間に関連は認められなかった。

筋量の測定はサルコペニアの診断において重要である反面、その測定にはDXAやBIAなど、いずれも高額な専用機器を必要とする点で制約が生じる。形態測定と簡易体力測定の結果から四肢筋量を推定する方法についても報告されているので、ここに紹介する。男性では「SMI = 0.326 × BMI - 0.047 × 腹囲 (cm) - 0.011 × 年齢 + 5.135」、女性では「SMI = 0.156 × BMI + 0.044 × 握力 (kg) - 0.010 × 腹囲 (cm) + 2.747」の推定式より算出される¹⁰⁾。また、40歳から89歳までを対象とした研究において、立位時の下腿最大周囲長とDXAで得られたSMIとの間に、正の相関関係があることが報告されている¹¹⁾。それによると、AWGSのDXAによるSMI基準値評価のための下腿周囲長の最適カットオフ値は、男性が34.3cm（感度89%、特異度88%）、女性が32.8cm（感度78%、特異度72%）としている¹²⁾。

筋力低下者の頻度

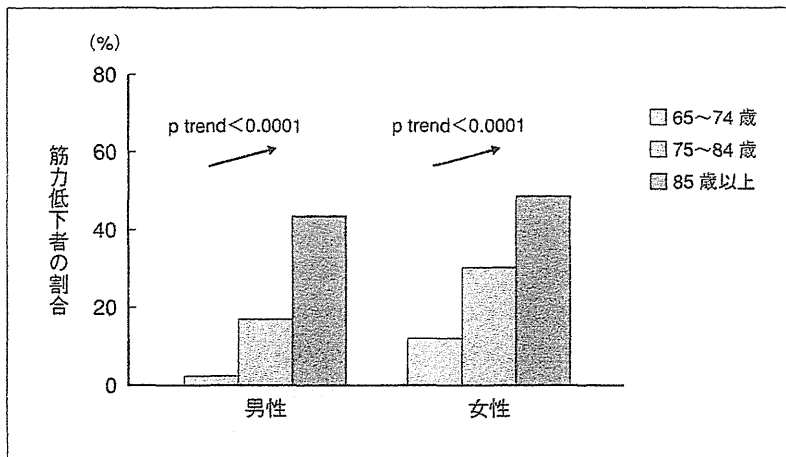
筋力の低下は実生活に直結する。とりわけ脚筋力の低下は移動の制限や転倒の原因になるなど、高齢者では特に注意が必要である。その反面、脚筋力の測定には専用の測定機器を必要とすることから、研究分野での使用が主となっている。一方、握力は脚筋力と比較して簡便に測定可能であり、我が国では新体力テストの測定項目に含まれるなど、一般に

図1 性・年代別に見た筋量減少者の割合



NILS-LSA 第7次調査に参加した65歳以上の男女949人のDXAデータを用い、AWGSにおけるSMIの基準値(男性7.0kg/m²,女性5.4kg/m²)に基づき、筋量減少者の割合を求めた。傾向性p値はCochran-Mantel-Haenszel testによる。

図2 性・年代別に見た筋力低下者の割合

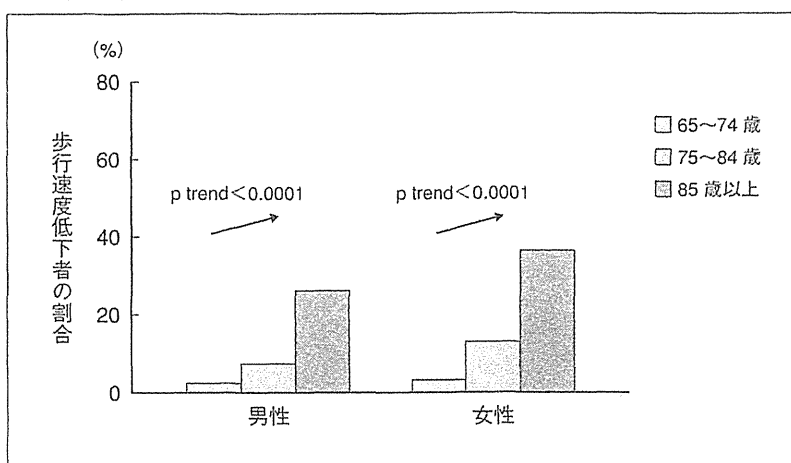


NILS-LSA 第7次調査に参加した65歳以上の男女949人の握力データを用い、AWGSにおける基準値(男性26kg,女性18kg)に基づき、筋力低下者の割合を求めた。傾向性p値はCochran-Mantel-Haenszel testによる。

広く知られた測定方法となっている。握力はADL低下との関連が報告されるなど、有害転帰の予測指標となることが示唆されており⁸⁾、脚筋力とも関連することから、サルコペニアの判定においても握力が指標として採用されている³⁾⁴⁾。AWGSによる握力の基準値は男性26kg、女性18kgとされている⁴⁾。

NILS-LSAのデータを用いて筋力低下者の割合を求めたところ、65歳以上の男性全体では10.0%が、女性では21.5%が該当した。年代別に検討したところ(図2)、男女ともに年代の上昇に伴って筋力低下者の割合は上昇した(p trend<0.0001; Cochran-Mantel-Haenszel test)。

図3 性・年代別に見た身体機能低下者の割合



NILS-LSA 第7次調査に参加した65歳以上の男女949人の普通歩行速度データを用い、AWGSにおける基準値(男女ともに0.8m/秒)に基づき、身体機能低下者の割合を求めた。傾向性p値はCochran-Mantel-Haenszel testによる。

身体機能低下者の頻度

歩行速度は筋力低下の影響を強く受け、加齢に伴い低下する。また、歩行速度の低下は転倒の発生と関連するなど、歩行速度の測定はサルコペニアの評価において重要である。歩行速度は、床面が水平であれば病棟の廊下などでも測定可能であり、簡便に実施できる。AWGSによる歩行速度の基準値は男女ともに0.8m/秒とされている⁹⁾。

普通歩行速度0.8m/秒未満、または自立歩行困難を身体機能低下者と見なした際のNILS-LSAにおける身体機能低下者の割合は、65歳以上の男性では5.4%、女性では9.2%であった。年代別に検討したところ(図3)、筋力低下者と同様に、男女ともに年代の上昇に伴って身体機能低下者の割合は上昇を示した(p trend<0.0001, Cochran-Mantel-Haenszel test)。

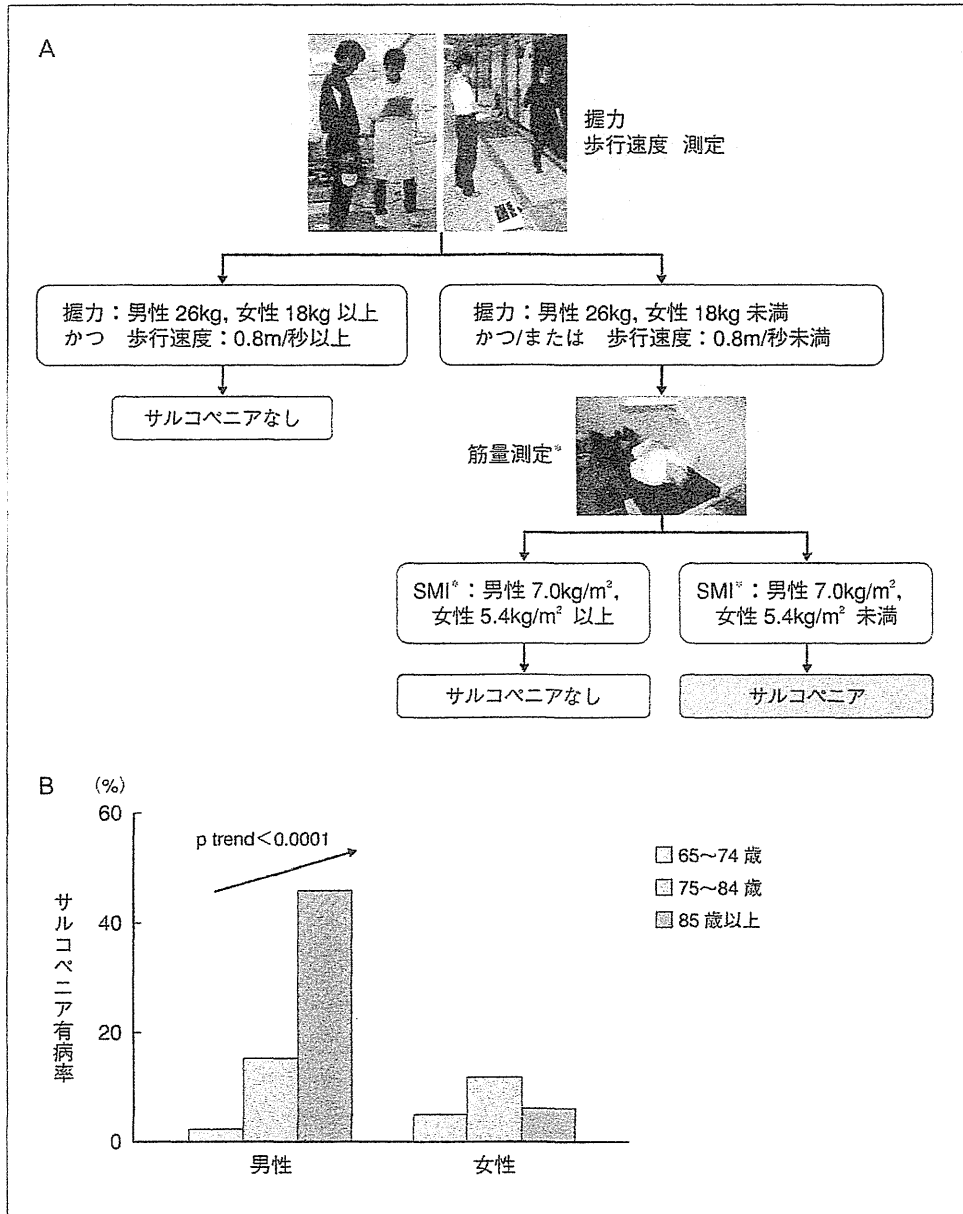
サルコペニアの判定と有病率

図4にAWGSの提示するサルコペニア判定のアルゴリズムを示す¹⁾。それによると、

高齢者を対象として握力および歩行速度の測定を行う。続いて、握力または歩行速度のどちらか、あるいは両方の測定結果が基準値に満たない者について筋量の測定を行い、筋量が基準値以上であれば「サルコペニアなし」、基準値未満であれば「サルコペニア」として判定することとなっている。

AWGSによる診断アルゴリズムに基づき、NILS-LSAのデータを用いてサルコペニアの判定を行った。その結果、男性が46人(9.6%)、女性が36人(7.7%)となった。10歳ごとの年齢階級別の比較では(図4)、男性において年代の上昇とサルコペニアの有病率に有意な関連を認められた(p trend<0.0001, Cochran-Mantel-Haenszel test)。対照的に、女性では年代とサルコペニアの有病率との間に有意な関連を認めなかった。サルコペニアの判定において筋力や身体機能がどれほど低下していたとしても、筋量が基準値を満たしている場合にはサルコペニアとは判定されない。筋量の減少について、女性は男性ほど加齢の影響を受けないとされており⁹⁾、このことが女性において年代とサルコペニアの有病率との

図4 AWGSにおけるサルコペニア判定のアルゴリズムとサルコペニア有病率

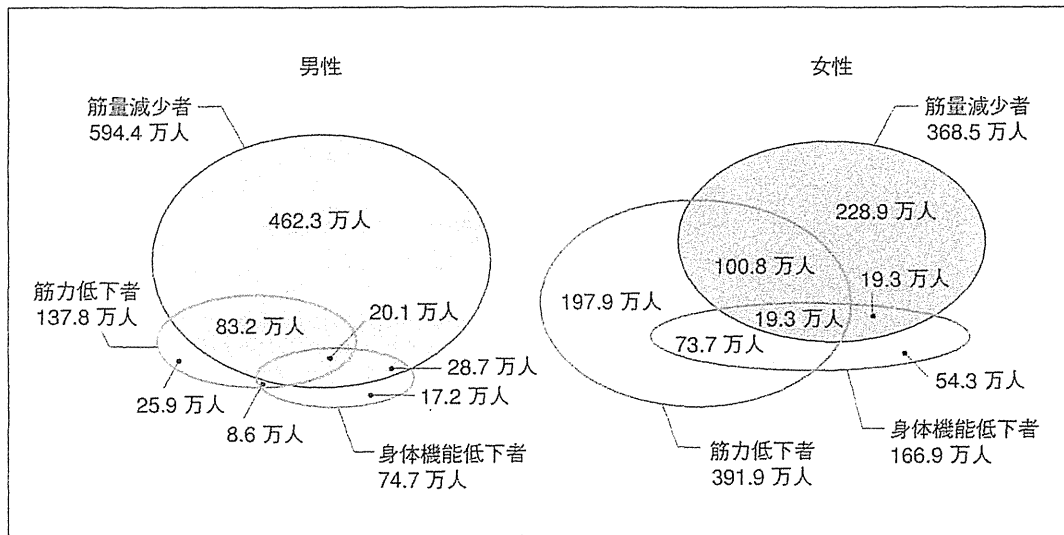


A：対象は高齢者であり、握力ならびに歩行速度の測定にてスクリーニングを行い、筋量の測定で確定診断となる（文献⁴より改変引用）。

*筋量の測定はDXA またはBIA により行う。図中の値はDXA の基準値を示す。BIA の場合は男性 7.0 kg/m²、女性 5.7 kg/m² を用いる。

B：男性で年代上昇とサルコペニア有病率との間に関連を認めた。傾向性 p 値は Cochran-Mantel-Haenszel test による。

図5 サルコペニアの有病者数



有病者数は、NILS-LSA 第7次調査における筋量、握力、普通歩行速度の測定結果と、総務省統計局発表の5歳階級別人口推計（平成26年1月時点）に基づき推計した。

関連を弱めたと思われる。

サルコペニアの有病者数推計

図5に筋量減少者、筋力低下者、身体機能低下者を、またそれぞれの重複状況を有病者数により示した。日本人高齢者におけるサルコペニアの有病者数は男性が約132万人、女性が約139万人となった。また重複状況では、筋量減少と筋力低下の重複が男女ともに最多で、サルコペニアの原因の6割以上を占めた。

女性では、男性と比較して筋量減少に非依存な筋力または身体機能の低下者が相当数存在していた。これは骨格筋の脂肪変性や運動神経の退廃、速筋線維の萎縮など、筋の質的問題に起因するものと考えられており、特に女性でその影響は大きいためと推察される。女性高齢者では、サルコペニアの有無にかかわらずADLの低下などに注意を払う必要がある。

おわりに

サルコペニアに関する一般の認知度は必ず

しも高いとは言えない。その理由の1つとして、骨格筋の減少や筋力の低下が単なる老化現象として理解されていることが挙げられる。しかしながら、サルコペニアはフレイル（虚弱）の中核的病態であり^{10,11}、自立を著しく阻害するなど、高齢になるほどその影響は大きい。

日本人を対象としたサルコペニア研究において、筋量減少に関する知見は蓄積されつつあるが、筋力低下や身体機能低下についての報告は少ない。また、サルコペニアと有害転帰との関連性の検討を進める必要がある¹²。今後のサルコペニアの予防や治療介入を実現するうえで、遺伝子や運動および身体活動、栄養などの背景因子を含めた学際的な研究の一層の進展が望まれる。

文 献

- 1) Shimokata H. et al: A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences. Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). J Epidemiol 10 (1 Suppl): S1-9, 2000.

- 2) Rosenberg IH: Summary comments. *Am J Clin Nutr* 50: 1231-1233, 1989.
- 3) Cruz-Jentoft A J, et al: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39: 412-423, 2010.
- 4) Chen L K, et al: Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 15 (2): 95-101, 2014.
- 5) Baumgartner R N, et al: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147 (8): 755-763, 1998.
- 6) 真田樹義, 他: 日本人成人男女を対象としたサルコペニア簡易評価法の開発. *体力科学* 59: 291-302, 2010.
- 7) Kawakami R, et al: Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. *Geriatr Gerontol Int*: 2014. [Epub ahead of print]
- 8) Al Snih S, et al: Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res* 16 (6): 481-486, 2004.
- 9) Shimokata H, et al: Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese—a 12-year longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int* 14 (Suppl 1): 85-92, 2014.
- 10) Fried L P, et al: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56: M146-156, 2001.
- 11) Xue Q L, et al: Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63 (9): 984-990, 2008.

Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in the NLS-LSA

Atsumu Yuki¹, Fujiko Ando², Hiroshi Shimokata³

¹ Faculty of Education, Kochi University

² Faculty of Health and Medical Sciences, Aichi Shukutoku University

³ Graduate School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Arts and Sciences

ORIGINAL ARTICLE: EPIDEMIOLOGY,
CLINICAL PRACTICE AND HEALTH

Importance of high-density lipoprotein cholesterol levels in elderly diabetic individuals with type IIb dyslipidemia: A 2-year survey of cardiovascular events

Koichiro Ina,¹ Toshio Hayashi,¹ Atsushi Araki,³ Seinosuke Kawashima,⁶ Hirohito Sone,⁷ Hiroshi Watanabe,⁸ Takashi Ohru,⁹ Koutaro Yokote,¹⁰ Minoru Takemoto,¹⁰ Kiyoshi Kubota,⁴ Mitsuhiro Noda,⁵ Hiroshi Noto,⁵ Qun-Fang Ding,¹¹ Jie Zhang,¹² Ze-Yun Yu,¹³ Byung-Koo Yoon,¹⁴ Hideki Nomura,^{1,2} and Masafumi Kuzuya,¹ on Behalf of Japan CDM Group

¹Department of Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Department of Geriatrics, Nagoya Kita Hospital, Nagoya, ³Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, ⁴Department of Pharmacoepidemiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, ⁵Department of Diabetes and Metabolic Medicine, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, ⁶Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka, ⁷Department of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism, Niigata Graduate School of Medicine, Niigata, ⁸Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, ⁹Department of Geriatric Medicine, Tohoku University, School of Medicine, Sendai, ¹⁰Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Department of Internal Medicine, Chiba University Hospital, Chiba, Japan; ¹¹Department of Geriatrics, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, ¹²Yunnan Provincial Institute of Medical Information, ¹³Yunnan Provincial Chinese Medicine Hospital, Kunming, China; and ¹⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Aim: The risk factors for ischemic heart disease (IHD) or cerebrovascular accident (CVA) in elderly diabetic individuals with type IIb dyslipidemia are not fully known. Therefore, we investigated the relationship between lipid levels and IHD and CVA in diabetic individuals with type IIb dyslipidemia.

Method: The Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Study is a prospective cohort study of 4014 type 2 diabetic patients (1936 women; age 67.4 ± 9.5 years). The primary end-points were the onset of IHD or CVA. Lipid and glucose levels, and other factors were investigated in relation to the occurrence of IHD or CVA. A total of 462 participants were included in the group of patients with type IIb dyslipidemia.

Results: The 462 diabetic participants with type IIb dyslipidemia were divided into those who were aged <65 years, 65–74 years and >75 years ($n = 168, 190$ and 104 , respectively). High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol/HDL-C were significantly associated with the risk of cardiovascular events in diabetic individuals with type IIb dyslipidemia who were aged <65 years, and HDL-C and diastolic blood pressure was significantly associated with cardiovascular events in patients aged 65–74 years. Non-HDL-C was not significantly associated with the risk of cardiovascular events. Multiple regression analysis showed that lower HDL-C was significantly associated with the risk of cardiovascular events in diabetic individuals with type IIb dyslipidemia who were aged <65 years and 65–74 years.

Conclusions: Lower HDL-C was an important risk factor for cardiovascular events in diabetic individuals with type IIb dyslipidemia who were aged <75 years. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14: 806–810.

Keywords: cerebrovascular accident, elderly type 2 diabetes, high-density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, type IIb dyslipidemia.

Accepted for publication 1 September 2013.

Correspondence: Dr Toshio Hayashi MD PhD, Department of Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Tsuruma-cho 65, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan. Email: hayashi@med.nagoya-u.ac.jp

Introduction

Investigators in Western countries have reported that patients with both hypercholesterolemia and type 2 diabetes have a higher risk of coronary events than patients with hypercholesterolemia alone.¹ The incidence of ischemic heart diseases (IHD) and cerebrovascular

accident (CVA) in patients with type 2 diabetes is reported to be high in Japan.² However, risk factors for IHD or CVA in elderly diabetic individuals with hypercholesterolemia are not fully known.

Many lines of evidence show that low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is an important risk factor for cardiovascular disease (CVD; CVD = IHD + CVA),^{3,4} but it is still debatable whether plasma triglyceride (TG) levels are associated with the occurrence of CVD. However, recent reports have shown that plasma TG levels are an independent risk factor for coronary artery disease (CAD).^{3,5-8} In addition, non-fasting TG levels have been shown to be associated with CAD and stroke.^{3,9,10} Despite the accumulating evidence against LDL-C and TG, few reports have addressed the effect of type IIb dyslipidemia on cardiovascular disease. We considered the fact that elevated LDL-C and TG along with an increase in atherogenic lipoproteins, such as small and dense LDL, are found in type IIb dyslipidemia, and that this type of dyslipidemia is often associated with type 2 diabetes. It is important to note that when investigating diabetic individuals with type IIb dyslipidemia, there is a synergistic effect of type 2 diabetes and dyslipidemia. This effect might pose a larger risk factor for CVD, but few reports have addressed this association.

Few data were available for the elderly diabetic individuals with type IIb dyslipidemia.³ Therefore, it is worthwhile to analyze the data from the Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus investigation (Japan-CDM), which is a nationwide observational cohort study of a large number of diabetic individuals who were treated in clinical practice. It was designed to assess the relationship between lipid levels and the incidence of CVD in Japanese diabetic individuals.^{11,12} We investigated the relationship between lipid levels, IHD and CVA in diabetic individuals with type IIb dyslipidemia in the present study.

Methods

Data source

The Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Study is a single-center prospective cohort study comprising 4014 Japanese diabetic individuals on a consecutive outpatient basis who were recruited between September 2004 and March 2005 (1936 women; age 67.4 ± 9.5 years [range 35–83 years]) from 40 Japanese hospitals. Patients with coronary artery disease, which was defined as previous myocardial infarction, coronary intervention or confirmed angina pectoris and recent stroke, who had been admitted within the past 24 months were excluded. Follow-up information was available for 98.2% and 92.3% of patients enrolled in the first and second years, respectively. Patients were divided

into those who were aged <65 years, 65–74 years and <75 years ($n = 1267$, 1731 and 1016, respectively). The primary end-points were onset of IHD or CVA. Plasma lipid, glucose, glycated hemoglobin (National Glycohemoglobin Standardization Program) and other relevant levels were measured annually. Lipid and glucose levels, and other factors were investigated in relation to occurrence of IHD or CVA.^{11,12}

From this study, we investigated patients with type IIb dyslipidemia. Patients with type IIb dyslipidemia were defined by having both TG ≥ 150 and LDL-C ≥ 120 . A total of 462 participants were included in the patient group showing type IIb dyslipidemia. The study was approved by institutional review boards and by the safety monitoring board. All events were confirmed annually by the organizing committee. The guidelines of the Japan Atherosclerosis Society (2002), stating that LDL-C should be <120 mg/dL and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) >40 mg/dL in diabetic individuals, and the American Diabetes Association criteria for diagnosis of type 2 diabetes were used.

Statistical analysis

Results are presented as means \pm SD. All statistical analyses were carried out using JMP software (SAS Institute, Cary, NC, USA). Incidences were analyzed in relation to risk factors. Univariate and multiple logistic regression analysis were used. We included both SBP and DBP in the same multivariable model, because systolic hypertension is very often observed in the elderly, and those variables did not show a strong correlation in the present study ($r = 0.48$). Values of $P < 0.05$ were considered significant.

Results

The characteristics of the 462 participants are shown in Table 1. The mean age was 67.4 ± 9.5 years, and 52.2% of participants used antihyperlipidemic agents. The 462 participants with type IIb dyslipidemia were divided into those who were aged <65 years, 65–74 years and <75 years ($n = 168$, 190 and 104, respectively). IHD and CVA occurred in 1.6 and 1.4% of participants, respectively, over a 2-year study period. The occurrence of IHD and CVA in participants with type IIb dyslipidemia was 2.4 and 1.7%, respectively. Participants with type IIb dyslipidemia made up a higher proportion of occurrence of cardiovascular events (Fig. 1). The relationship between IHD or CVA and background factors, such as LDL-C levels, in each age-group was analyzed by univariate logistic regression. Lower HDL-C was significantly associated with a risk of cardiovascular events in diabetic individuals with type IIb dyslipidemia aged <65 years and 65–74 years (Fig. 2a). Higher diastolic blood

Table 1 Clinical background of diabetic patients with type IIb dyslipidemia

	Total	<65 years (n = 168)	65–74 years (n = 190)	≥75 years (n = 104)
Age	66.4 ± 10.6	54.8 ± 7.2	70.0 ± 2.77	78.6 ± 3.18
Sex ratio (m/f)	0.99	1.46	0.87	0.66
SBP (mmHg)	136.9 ± 18.3	133.8 ± 17.6	138.0 ± 18.4	139.9 ± 18.8
DBP (mmHg)	75.7 ± 11.3	78.5 ± 10.5	74.3 ± 11.8	73.5 ± 10.8
LDL (mg/dl)	145.6 ± 24.1	150.1 ± 26.1	145.1 ± 24.8	139.0 ± 16.7
HDL (mg/dl)	46.8 ± 11.6	47.6 ± 11.2	46.8 ± 12.8	45.7 ± 10.2
LDL-C/HDL-C	3.4 ± 2.4	3.4 ± 1.8	3.6 ± 3.3	3.2 ± 0.9
Non-HDL-C (mg/dL)	187.1 ± 29.8	194.0 ± 31.1	185.6 ± 31.6	178.7 ± 20.5
TG (mg/dL)	211.8 ± 65.1	227.5 ± 79.5	204.4 ± 55.1	199.6 ± 49.9
HbA1c (%)	7.86 ± 1.38	7.96 ± 1.54	7.74 ± 1.29	7.91 ± 1.25
Antihyperlipidemic agents (%)	(52.2)	(60.1)	(51.6)	(40.4)

DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TG, triglycerides.

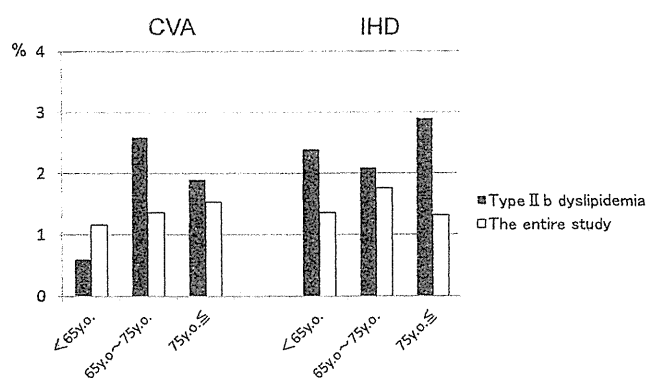


Figure 1 A 2-year survey of cardiovascular events in each generation's type IIb dyslipidemia and of the entire study. CVA, cerebrovascular accident; IHD, ischemic heart disease.

pressure (DBP) was significantly associated with the risk of cardiovascular events in diabetic individuals with type IIb dyslipidemia who were aged 65–74 years, and LDL-C/HDL-C was significantly associated with individuals who were aged <65 years (Fig. 2a,b). Non-HDL-C was not significantly associated with the risk of cardiovascular events. We carried out multiple regression analysis. The data shown were after adjustment for age, sex, systolic blood pressure (SBP), DBP, glycated hemoglobin, plasma lipid levels and antihyperlipidemic agents. With regard to LDL-C/HDL-C, the data obtained were after adjustments for the same factors except for lipid levels. With regard to non-HDL-C, the data obtained were after adjustment for the same factors, but lipid factor is only TG. We investigated three age groups. Lower HDL-C was associated with the risk of cardiovascular events in patients who were aged <65 years and 65–74 years (Table 2).

Discussion

Type IIb dyslipidemia is important, because it sometimes accompanies atherogenic lipid profiles, such as small dense LDL, remnant lipoprotein and low HDL cholesterol. It is also associated with type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and chronic kidney disease (CKD), and most patients with familial combined hyperlipidemia (FCHL) show this phenotype.^{3,13–16} Therefore, it is necessary to understand that patients with type IIb dyslipidemia have a high risk for CVD. The management of type IIb dyslipidemia is key to the prevention of CVD.³ Therefore, we assessed the relationship between lipid levels and IHD, and CVA in diabetic individuals with type IIb dyslipidemia.

The present study showed that lower HDL-C was an important risk factor for cardiovascular events in diabetic individuals with type IIb dyslipidemia who were aged <75 years. Multiple regression analysis showed lower HDL-C levels were associated with the risk of cardiovascular events in patients who were aged <75 years. We could not show the significant association between HDL-C levels and each event. One of the reasons for this inability was the small number of type IIb patients, and the relatively short duration of observation for participants with type IIb dyslipidemia. We showed there was a significant association between HDL-C levels and total events (IHD + CVA). We could not show the significant association between non-HDL-C levels or LDL-C/HDL-C and each event by multiple regression analysis. We speculate that HDL-C was the most important risk factor for cardiovascular events in diabetic individuals with type IIb dyslipidemia. Other studies including Japanese patients with type 2 diabetes (mean age 58.2 years) showed serum TG levels were a leading predictor of coronary

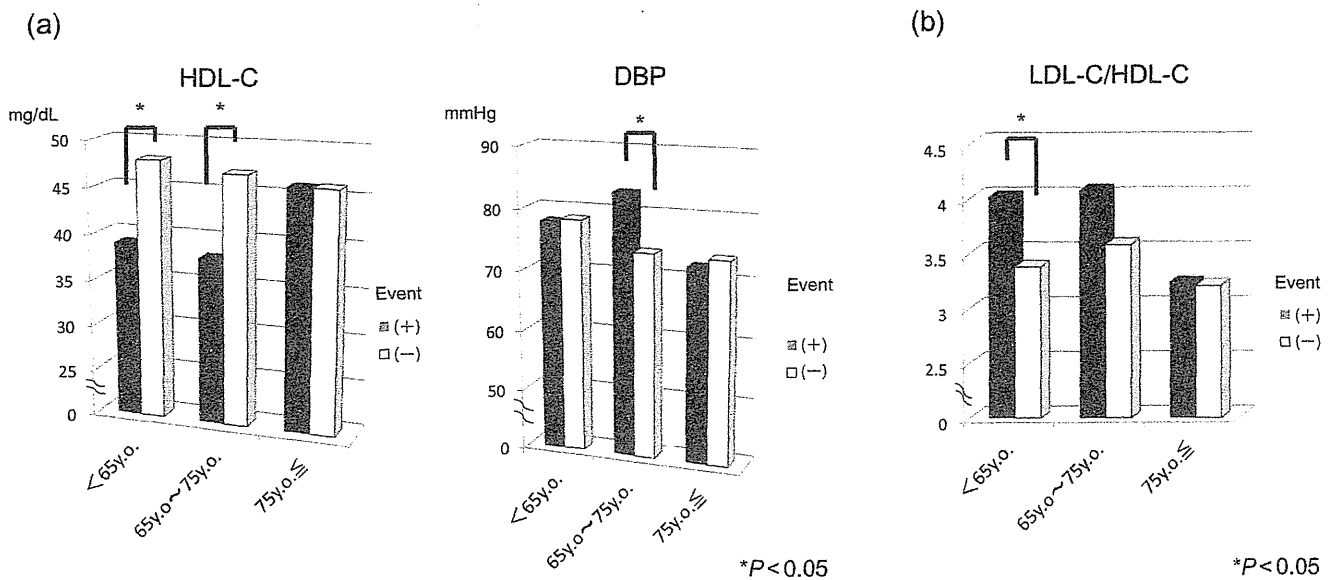


Figure 2 (a) The relationship between high-density lipoprotein (HDL-C) and diastolic blood pressure (DBP) levels, and the occurrence of events. (b) The relationship between low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)/HDL-C and the occurrence of events.

Table 2 Adjusted multiple regression analyses of factors found to be significant by univariate regression analysis for cardiovascular disease, as well as major atherogenic risk factors

	<65 years (n = 168)		65–74 years (n = 190)		≥75 years (n = 104)	
	Adjusted OR (95%CI)	P	Adjusted OR (95%CI)	P	Adjusted OR (95%CI)	P
Age	1.117 (0.98–1.33)	0.14	0.818 (0.57–1.13)	0.24	1.068 (0.81–1.39)	0.62
LDL-C	0.980 (0.93–1.02)	0.38	1.000 (0.95–1.03)	0.97	1.036 (0.98–1.09)	0.17
HDL-C	0.910 (0.82–0.99)	0.04*	0.900 (0.81–0.98)	0.03*	1.000 (0.92–1.09)	0.99
TG	0.996 (0.98–1.01)	0.62	1.000 (0.98–1.01)	0.94	0.996 (0.97–1.01)	0.68
HbA1c	1.030 (0.56–1.80)	0.92	0.921 (0.38–1.96)	0.84	0.803 (0.37–1.50)	0.52
SBP	1.027 (0.96–1.10)	0.45	1.008 (0.95–1.07)	0.77	0.980 (0.94–1.02)	0.33
DBP	0.992 (0.89–1.10)	0.87	1.065 (0.98–1.17)	0.14	0.975 (0.90–1.06)	0.55
LDL-C/HDL-C	1.120 (0.57–1.57)	0.57	1.161 (0.85–1.39)	0.12	1.173 (0.41–2.68)	0.72
Non-HDL-C	0.988 (0.96–1.01)	0.43	1.002 (0.96–1.03)	0.89	1.016 (0.97–1.06)	0.45

*P < 0.05. DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; TG, triglycerides.

heart disease (CHD), comparable with LDL-C or HDL-C.¹⁷ However, our former study including all participants showed the importance of HDL-C in CVA in elderly diabetic individuals, and in IHD in middle-aged diabetic individuals.¹² In our previous study, lower HDL-C was significantly related to CVA in participants aged ≥65 years, and especially in those aged >75 years.¹² The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk study showed that simple LDL-C control might not prevent IHD or CVA in elderly individuals.¹⁸ Our former study showed the importance of HDL cholesterol in CVA in elderly diabetic individuals.¹²

In addition to LDL-C, HDL-C is also a key risk factor in elderly diabetic individuals.^{11,12} Because diabetic indi-

viduals with type IIb dyslipidemia have a higher risk for CVD, the importance of HDL-C might be different than that of usual diabetic individuals. Therapeutic lifestyle changes, including those to diet and exercise, constitute the cornerstone of management in patients with type IIb dyslipidemia. Restriction of dietary cholesterol (less than 300 mg/day) and saturated fat in addition to increasing dietary fiber and plant sterols can lower LDL-C, and restriction of alcohol, sugar, saturated fat and high intake of omega-3 fatty acids can reduce serum TG.^{3,19} Because weight reduction can further lower LDL-C and TG, and raise HDL-C levels, maximal improvement in dyslipidemia should be attempted with lifestyle intervention before prescribing lipid-lowering medications.