

ロコモティブシンドロームとサルコペニア

Locomotive Syndrome and Sarcopenia

Hiroshi Shimokata 下方 浩史

Fujiko Ando 安藤富士子*

(名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科, 愛知淑徳大学健康医療科学部*)

E-mail: simokata@nuas.ac.jp

Key Words

- サルコペニア
- 疫学研究
- 筋肉
- 老化
- ロコモティブシンドローム

Summary

Both sarcopenia and locomotive syndrome disturb ADL in the elderly, and these are major obstacles to achieve healthy longevity. In order to prevent sarcopenia and locomotive syndrome and to clarify the current status and risk factors of these clinical conditions in Japan, epidemiological studies including intervention and observational studies are important. Those with sarcopenia and/or locomotive syndrome were 38.6% in men, and 55.4% in women in a study of community-living population aged 40 years or over. It was estimated that people with sarcopenia and/or locomotive syndrome were 32.5 million people currently in Japan from the population statistics. Major risk factors are lack of exercise and nutrition, especially the lack of vitamin D and/or protein intake. Damage of joint function, decrease in muscle mass and strength are inevitable physiological changes with age, but would be quite possible to prevent by appropriate nutritional intakes and exercise.



著者プロフィール
下方 浩史

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

1977年 名古屋大学医学部卒業, 1986年 米国国立老化研究所客員研究員, 1996年 国立長寿医療研究センター疫学研究部長, 2013年から現職。

主な研究テーマは, 老化および老年病の疫学。

はじめに

サルコペニアは加齢に伴う筋肉量の減少を指し, 1989年に Rosenberg により初めて提唱された¹⁾。その概念は, この20余年における研究の進展に合わせて変遷をみせてきた。欧州では, 2010年に老年医学や栄養学に関する4つの学会組織が参加した The European Working Group on Sarcopenia in Older People(EWGSOP)

が, サルコペニアの定義や病期, 治療介入基準などをまとめたコンセンサスを発表した²⁾。その中において, 筋量の減少および筋力の低下に加えて, 歩行や起居動作などの日常生活動作に関わる「身体機能低下」もサルコペニアの範疇とするなど, より広範な概念としてサルコペニアをとらえていることが特徴的であった³⁾。EWGSOPでは図1に示すように, 歩行速度, 握力の身体機能も含めたサルコペニアの簡易

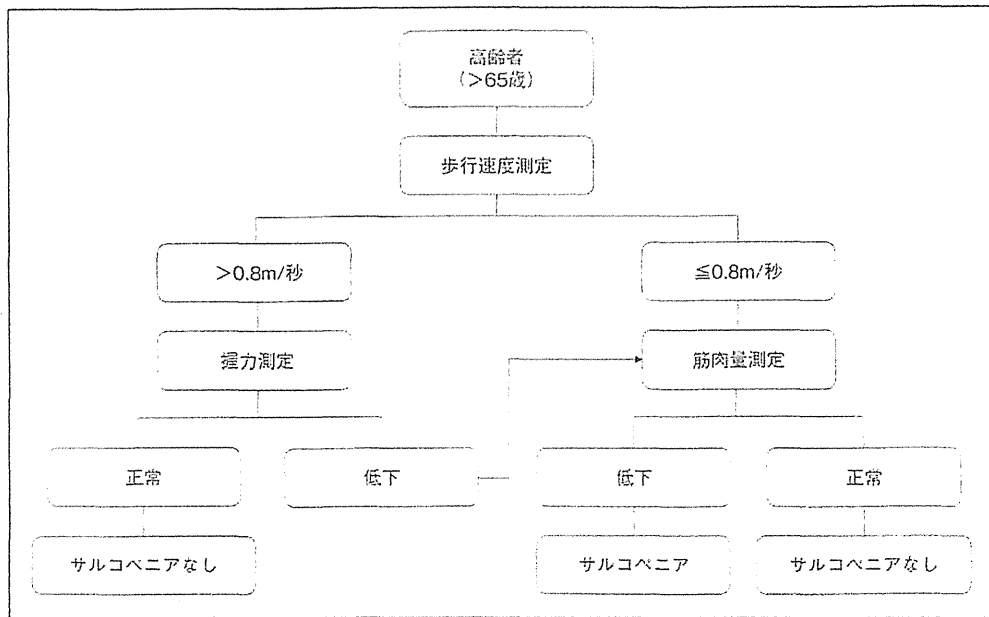


図1. 歩行速度、握力の身体機能も含めたサルコペニアの簡易診断アルゴリズム

(文献2より引用改変)

診断アルゴリズムを提唱している。

一方、ロコモティブシンドローム(ロコモ)は2007年から日本整形外科学会で提唱されている概念で、歩行能力などの障害により要介護リスクを高め、やがては要支援・要介護を招く運動器の機能不全を意味している。身体機能低下を含めたサルコペニアはロコモと重複している部分が多い。本稿では、サルコペニアを本来の骨格筋量の減少とし、ロコモとの関連をみていくこととしたい。

サルコペニアとロコモの罹患頻度

骨格筋量によるサルコペニアの頻度は、米国でのNew Mexico Elderly Health Studyからの報告¹⁾では、二

重エネルギーX線吸収法(DXA)を用いた診断で、70歳未満では20%程度であるが、80歳以上になると50%以上がサルコペニアとなるとしている。

我々は1997年から、無作為抽出された地域住民を対象としたコホート研究「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)」を実施している⁵⁾。NILS-LSAの第7次調査(2010~2012年)参加者、40~91歳の中高年齢者2,314名(男性1,172名、女性1,142名)を対象としてサルコペニアの頻度について検討を行った。DXA(QDR 4500, Hologic)装置を用いて四肢除脂肪・除骨重量測定し、これを四肢筋量とした。前述のNew Mexico Elderly Health Studyの方法¹⁾に準じ、四肢筋量(kg)を身長(m)の二乗で除した値をSkeletal

Muscle Index(SMI)とし、骨格筋量の指標とした。筋量によるサルコペニアの判定には、同じDXAのHologic QDR 4500で測定したSanadaら⁶⁾によるSMIのYAM(Young Adult Mean:18~40歳の若年成人平均値)を用いた。このYAMの標準偏差の2倍を引いた男性6.87kg/m²、女性5.46kg/m²をサルコペニアの判定基準とした(図2)。40歳以上の男性の22.6%、女性の22.2%がサルコペニアと判定された。

ロコモについては、日本整形外科学会が簡易なチェック法として「ロコモチェック」を提唱している。これは表1に示すように、7つの日常動作項目についての質問から、1つでも当てはまるものがあるかどうかで判定する方法である⁷⁾。NILS-LSAの第7次調

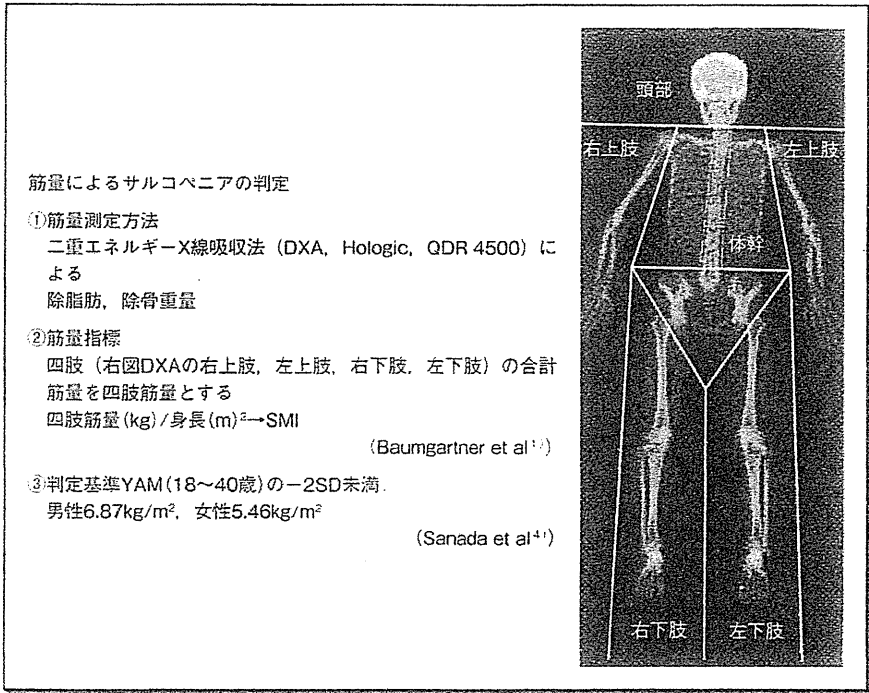


図2. 二重エネルギーX線吸収法による四肢筋量の測定とサルコペニアの判定方法

表1. 日本整形外科学会による「ロコチェック」

- ①片脚立ちで靴下が履けない
- ②家の中でつまずいたり滑ったりする
- ③階段を上るのに手すりが必要である
- ④横断歩道を青信号で渡りきれない
- ⑤15分くらい続けて歩けない
- ⑥2kg程度の買い物 (1Lの牛乳パック2個程度) をして持ち帰るのが困難である
- ⑦家の中のやや重い仕事 (掃除機の使用、布団の上げ下ろしなど) が困難である

7項目のうち1つでも当てはまるものがあればロコモの可能性がある。

査参加者でロコチェック調査を行っており、40歳以上の男性の23.5%、女性の28.5%がロコモと判定された。NILS-LSAには90歳以上の超高齢者は含まれておらず、また年齢別の調査参加者数は日本人の年齢別人口構成と異なっているため、日本人全体での罹患率とは必ずしも一致していない。

ロコモとサルコペニアの頻度は全体

としては、図3に示すように、ロコモとサルコペニアのいずれかをもつ者が男性で38.6%、女性で45.4%であり、サルコペニアのみはそれぞれ15.1%、16.9%、ロコモのみは16.0%、23.2%、ロコモとサルコペニアの両方は7.5%、5.3%となっている。サルコペニア単独、ロコモ単独の者の割合が比較的多いことがわかる。また、ロコモは男女

ともに年齢が高くなるにつれて割合が高くなる。サルコペニアは男性では加齢とともに増加するが、女性では40代が29.9%、50代19.5%、60代18.2%、70代21.5%、80代以上20.2%と年齢による影響ははっきりとしない。また、男性では加齢とともにサルコペニアとロコモの両方を有する割合が急増するが、女性では加齢によるロコモの増加が著しく、サルコペニアのみの割合は低下していく。

DXAで測定した骨格筋量は男性では加齢とともに低下していき、サルコペニアの割合も増加するが、女性では骨格筋量は加齢では低下しない。図4は、握力と脚伸展筋力を性年代別に表示したものである。脚伸展筋力は大腿四頭筋の筋力であり、歩行能力などとの関連が強いとされている。男女とも40歳以降、握力も脚伸展筋力も年間約1%ずつ減少する。男性ではどの年代においても女性よりも筋力は強く、80代の男性の筋力は40代の女性の筋力と同等かそれ以上である。もともと女性は男性よりも筋力が弱いため、加齢による筋力の低下は女性により大きな影響を与えると思われる。

NILS-LSAは無作為抽出された地域住民を対象としており、代表性があるコホートである。NILS-LSAでの性年代別の罹患率から日本人全体の性年代別の人口を使って、日本人のサルコペニア、ロコモの患者数および罹患率の推定が可能である。総務省統計局による日本人の40歳以上人口統計による日本人のサルコペニアとロコモの患者数、罹患率を推定した (図5)。男

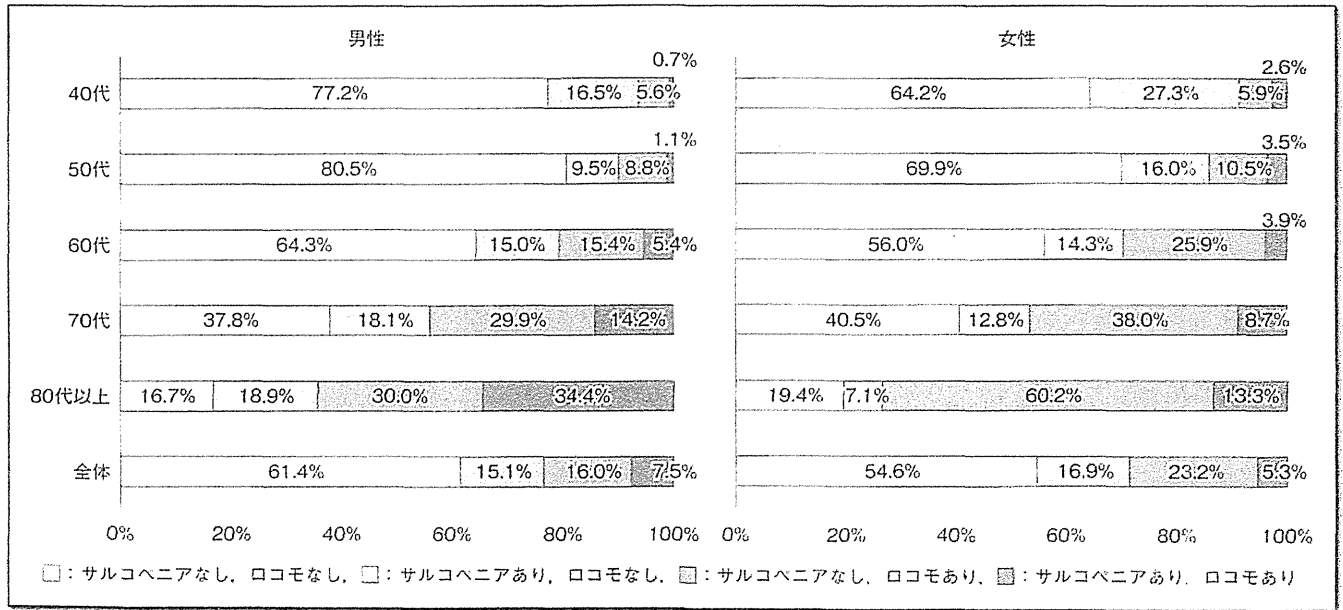


図3. 性別・年代別にみたサルコペニアとロコモの頻度
NLS-LSA 第7次調査データによる。

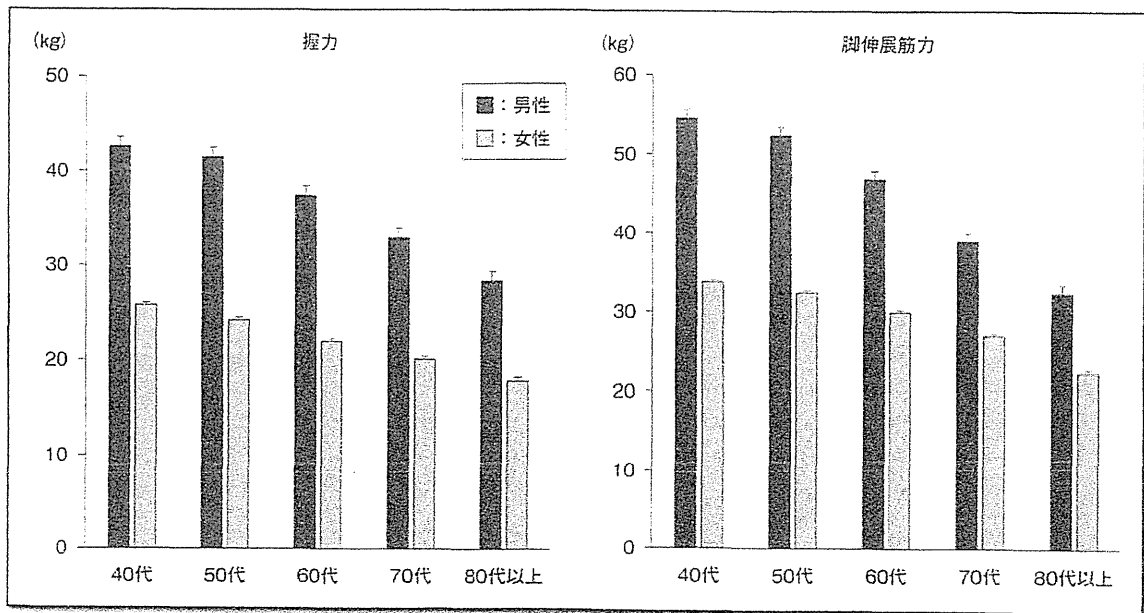


図4. 性別・年代別にみた握力と脚伸展筋力
NLS-LSA 第7次調査データによる。

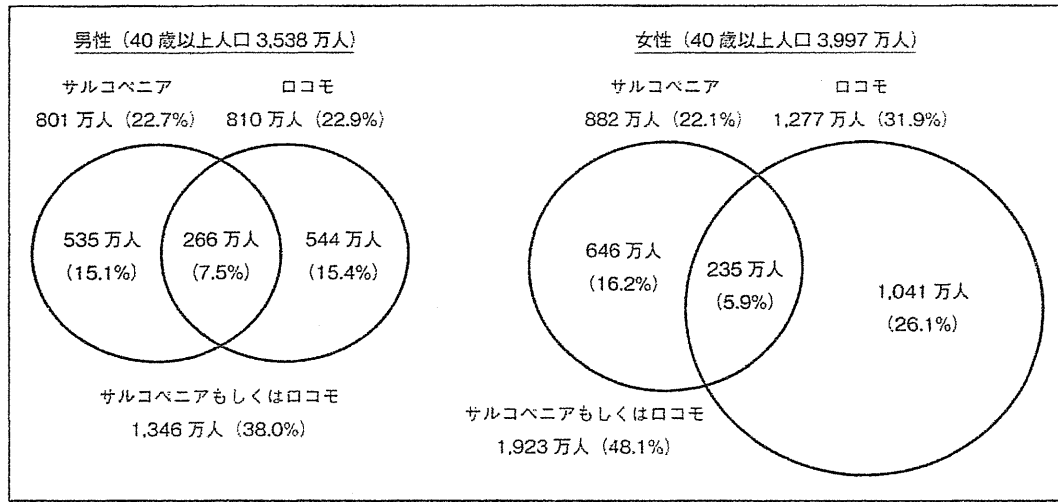


図5. 性別にみたサルコペニアとロコモの40歳以上患者数推定および罹患率
NILS-LSA 第7次調査データと総務省統計局人口推計平成26年3月概算値を用いて推定。

性ではサルコペニアとロコモの患者数はいずれも約800万人（約23%）とほぼ同数であったが、女性ではロコモの患者数が1,277万人（31.9%）と、サルコペニアの882万人（22.1%）に比べて多かった。サルコペニアもしくはロコモのいずれかであるのは男性で1,346万人（38.0%）、女性で1,923万人（48.1%）であり、男女合計で3,269万人（43.4%）と推定された。ロコモは日常生活に必要な動作と強く関連した概念であり、ロコモ、サルコペニアであると推定される人たちが現在、合計3,000万人以上もいることは大きな問題であろう。

日本では人口の少子高齢化が続いている。今後の介護や医療、予防の施策を進めていくためにも将来、ロコモやサルコペニアの患者数がどうなっていくかをみていくことが必要であろう。国立社会保障・人口問題研究所による

将来推定人口を用いて、ロコモとサルコペニアの将来患者数を推定した（図6）。ロコモ患者数は今後もゆっくりと増加していくが、サルコペニアの患者数には大きな変化はないものと推定される。日常生活を送る上で支障となるようなロコモの患者数が今後も増えていくことを考慮した施策が求められる。

サルコペニアの危険因子

EWGSOPではサルコペニアを、加齢以外に明らかな誘因がない原発性サルコペニア（primary sarcopenia）と、加齢以外の何らかの要因がサルコペニアを引き起こす二次性サルコペニア（secondary sarcopenia）に分類し、さらに二次性サルコペニアを、ベッド上安静、運動しない生活スタイル、廃用、無重力身体などが原因となる活

動に関連するサルコペニア（activity-related sarcopenia）、高度な臓器障害、炎症性疾患、悪性腫瘍に伴う悪液質、内分泌疾患などによる疾患性サルコペニア（disease-related sarcopenia）、吸収不良、胃腸疾患、食思不振を引き起こす薬剤の使用に伴うエネルギーおよびたんぱく質摂取不足などによる栄養性サルコペニア（nutrition-related sarcopenia）の3つに分けている²¹。

これまでに報告されているサルコペニアの危険因子には、遺伝的素因、性別、加齢、身長、体重、BMI、閉経、エストロゲン、テストステロン、総体脂肪量、身体活動、栄養、特にビタミンD、分岐鎖アミノ酸およびたんぱく質摂取量などがある。このうちの多くがロコモの危険因子でもある。サルコペニアの遺伝的な素因としては、ミオスタチンのLys153Arg多型、alpha-actinin 3のR577X多型が筋量や筋力

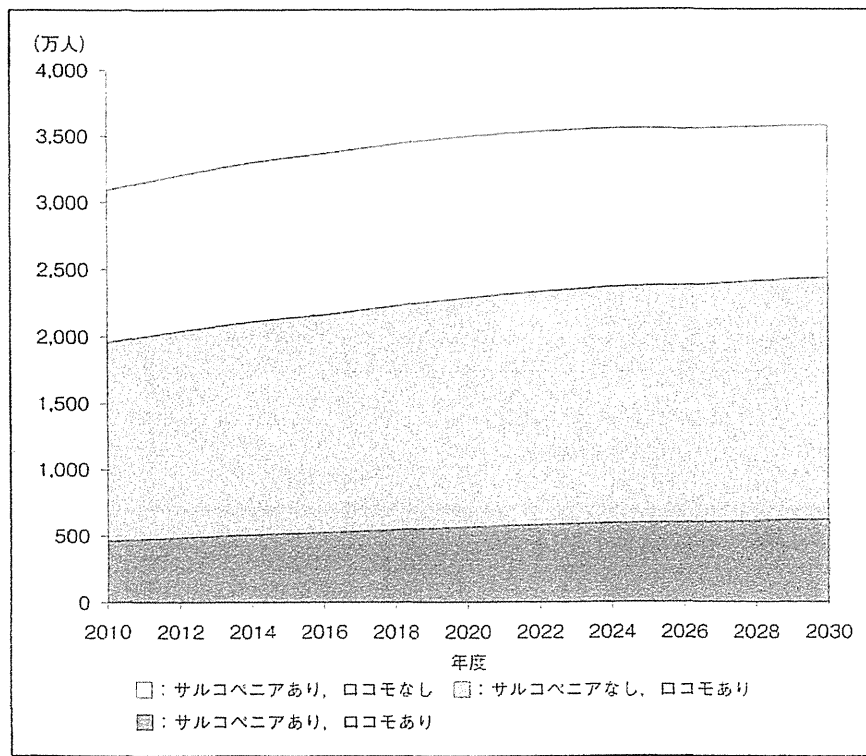


図6. サルコペニアとロコモ患者数の将来推計

NILS-LSA 第7次調査データと国立社会保障・人口問題研究所：日本の将来推計—人口平成24年1月推計出生中位死亡中位推計結果を用いて推計

に関連しているとの報告がある⁸⁾⁹⁾。しかし、レジスタンストレーニングを行うスポーツ選手ではこうした遺伝子多型の影響があるとしても、一般の高齢者では遺伝子多型よりもむしろ生活習慣のほうが筋力や筋量への影響が大きいと思われる。

運動不足による筋量や筋力の低下はどの年代にも起きうる。しかし、高齢者では筋の再生・増殖機能が低下しており、いったん減少した筋量は回復が難しい。筋量が低下し筋力が低下すれば、運動が困難になり、さらに筋量が低下するという悪循環に陥りやすい¹¹⁾。一方、筋力トレーニングを中

心とした運動介入により高齢者でも筋力や筋量が増加するという報告は多く¹⁰⁾¹¹⁾、身体活動はサルコペニア予防の重要な要素であるともいえる。ロコモも同様に身体活動量の低下や運動習慣の欠除が重要な要因となっており、サルコペニアとロコモの合併の誘因といえよう。

筋肉はたんぱく質からなっており、たんぱく質摂取量、アミノ酸摂取量が低下すれば、筋量は当然低下する。特に高齢者ではたんぱく質摂取量が少なくなる傾向があり、注意が必要である。日本人の食事摂取基準(2015年版)では、健康な70歳以上者に必要な

たんぱく質推定平均必要量は1日当たり0.85g/体重kgであり、一般成人の0.72g/体重kgよりも高い値に設定されている。しかし、エネルギー消費量が減少し、食事量全体が少なくなってしまう高齢者の食事では、必要なたんぱく質摂取を維持することが難しい場合もある。体内で合成できない必須アミノ酸のうち、ロイシン、イソロイシン、バリンは炭素骨格が分岐した構造をもつことから分岐鎖アミノ酸と呼ばれる。これらの分岐鎖アミノ酸は筋肉を作る主なたんぱく質であるアクチンとミオシンの主成分である。十分な分岐鎖アミノ酸を摂取することで筋肉の消耗を防ぐことができる可能性がある¹²⁾¹³⁾。分岐鎖アミノ酸は肉類、乳製品、レバーなどに多く含まれるが、高齢者ではこうした食品は敬遠されることが多いことも、高齢者のサルコペニアの要因となっている可能性がある。

おわりに

ロコモとサルコペニアはともに高齢者のADLを低下させ、健康長寿実現の大きな障害となる。これらを予防していくためには、日本におけるロコモとサルコペニアの実態を明らかにするとともに、危険因子を明らかにするような観察研究や介入研究などの疫学的研究が重要である。NILS-LSAの研究から、ロコモとサルコペニアのいずれかをもつ者が40歳以上の地域在住男性の38.6%、女性の45.4%と高頻度に認められた。人口統計から現在3,000万人以上もの人がロコモ、サルコペニア

であると推定される。これらの主な危険因子は運動不足と低栄養、特にたんぱく摂取の不足やビタミンDの不足である。関節機能の低下、筋力や筋量の低下には、老化による避けがたい生理的な要因もあるが、適度な運動と適切な栄養摂取に心がけることで予防していくことは十分可能であろう。

●文献

- 1) Rosenberg IW : Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. (Summary comments). *Am J Clin Nutr* 50 (Suppl.) : 1231-1233, 1989
- 2) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al : Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39 : 412-423, 2010
- 3) 下方浩史, 安藤富士子 : サルコペニアの疫学. *Modern Physician* 31 : 1283-1287, 2011
- 4) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147 : 755-763, 1998
- 5) 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
- 6) Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M, et al : A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women: reference values and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Appl Physiol* 110 : 57-65, 2010
- 7) Matsui Y, Takemura M, Harada A, et al : Utility of "loco-check," self-checklist for "Locomotive Syndrome" as a tool for estimating the physical dysfunction of elderly people. *Health* 5 : 97-102, 2013
- 8) Clarkson PM, Devaney JM, Gordish-Dressman H, et al : ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J Appl Physiol* 99 : 154-163, 2005
- 9) Ivey FM, Roth SM, Ferrell RE, et al : Effects of age, gender, and myostatin genotype on the hypertrophic response to heavy resistance strength training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55 : M641-648, 2000
- 10) Volpi E, Nazemi R, Fujita S : Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7 : 405-410, 2004
- 11) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al : Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39 : 412-423, 2010
- 12) Dreyer HC, Volpi E : Role of protein and amino acids in the pathophysiology and treatment of sarcopenia. *J Am Coll Nutr* 24 : 140S-145S, 2005
- 13) Fujita S, Volpi E : Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr* 136 (Suppl.) : 277S-280S, 2006

糖尿病診療マスター

Vol. 12 No. 5
2014

5

Japanese Journal of Diabetes Master Clinician

特集

高齢者糖尿病診療の ピットフオール

鼎談

横野浩一先生 × 亀井 望先生 × 大久保雅通先生

連載

“目からウロコ”の糖尿病運動療法

季節を感じる糖尿病食—日常のひと工夫

診療科別Clinic Report

どうする?! 糖尿病患者の Common Disease 対応

海外文献紹介

糖尿病診療トレーニング問題集

医学書院

高齢者糖尿病検査データの見方

Perspective of the elderly diabetes testing data

下方 浩史

Key Words ①血糖値 ②HbA1c ③eGFR ④HOMA-R ⑤糖尿病性腎症

Index

- 高齢者と糖尿病
- 高齢者の糖尿病診断
- 血糖変動の指標
- インスリン抵抗性・分泌能の指標
- 血圧および血清脂質の指標
- 腎機能の指標
- 高齢者におけるHbA1cと血糖コントロール

高齢者の糖尿病診断

糖尿病の診断基準には高齢者も一般成人と同じ基準が適用される。日本糖尿病学会による診断基準¹⁾は、①早朝空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、②75 gOGTT で2時間値 200 mg/dL 以上、③随時血糖が 200 mg/dL 以上、④HbA1c (NGSP) が 6.5% 以上、①～④についていずれか1つでもあった場合には「糖尿病型」であり、⑤早朝空腹時血糖値が 110 mg/dL 未満、⑥75 gOGTT で2時間値が 140 mg/dL 未満、⑤⑥の両方があった場合には「正常型」である。「糖尿病」、「正常型」のいずれでもない場合は「境界型」となる。一般に加齢とともに耐糖能は低下し、上記の基準による糖尿病は高齢者では大きな割合を占めてしまう。しかし、高齢になると腎機能が低下することが多く、血糖値が高くなっても尿糖が少ない場合もある。尿糖の検査はスクリーニングとして重要ではあるが、尿糖だけでは特に高齢者では糖尿病を見逃す可能性があることに留意すべきであろう。また、高齢者では空腹時血糖値は上がらないが糖負荷後2時間血糖値が高くなることが多く、糖尿病を見逃さないためにはできる限り糖負荷試験を行ったほうがよい。糖尿病の臨床診断のフローチャートを図1に示す。

高齢者と糖尿病

少子高齢化が進み、医療の現場では高齢の糖尿病患者を診る機会が増加している。一般に年齢が高くなるほど耐糖能は低下して、糖尿病となる可能性は高くなる。これは加齢とともにインスリン分泌能が低下し、また末梢組織でのインスリン感受性が低下するためである。高齢者では網膜症や腎症、末梢神経障害など糖尿病合併症も増える。加齢による動脈硬化が基盤にあることも多く、糖尿病の悪化に伴って動脈硬化もさらに進行してしまう。

糖尿病を中心に多くの病態が同時に慢性的に進行していく。したがって、高齢者の糖尿病診療にあたっては多臓器の異常について、注意深く検査値をみて、また説明を行っていく必要がある。

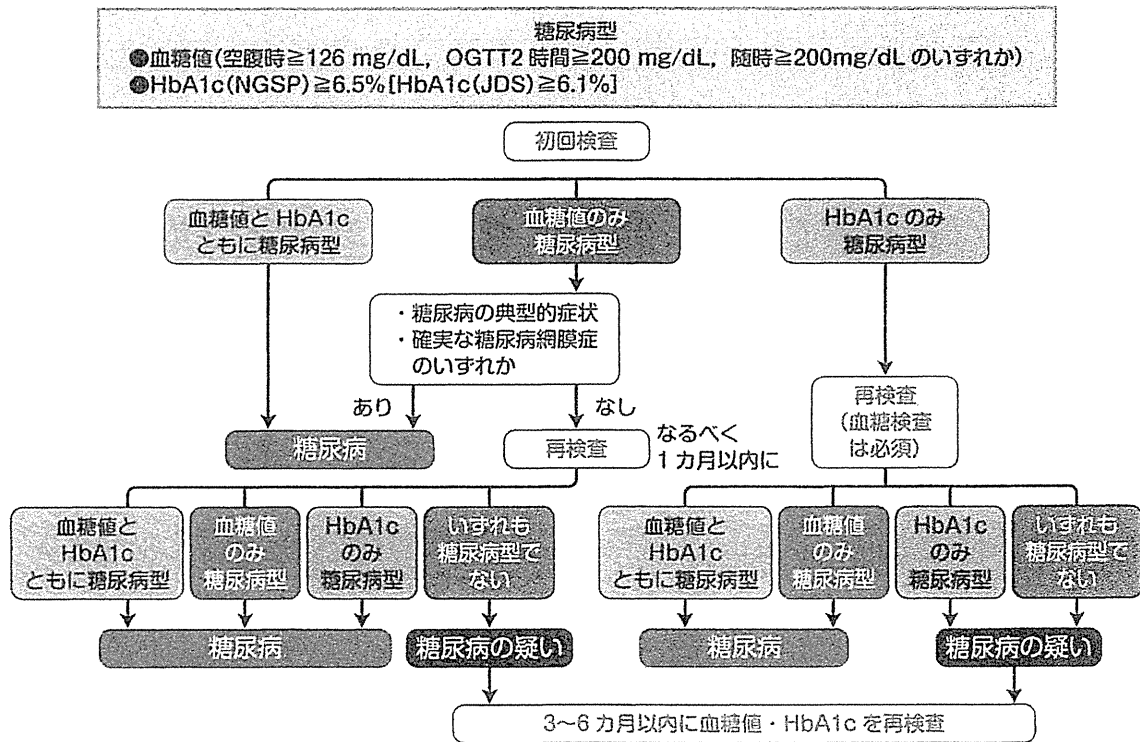


図1 糖尿病の臨床診断のフローチャート(文献1, p20より改変)

血糖変動の指標

◆ヘモグロビンA1c(HbA1c)

HbA1cの測定は、採血時から過去1~2カ月までさかのぼった期間の平均血糖値を反映する検査である。HbA1cの値は赤血球の寿命と関連する。つまり、赤血球の寿命が短いと血中において糖化する期間が短くなり、HbA1cは低い値になる。溶血がある場合、あるいは失血や輸血後でも低値となる。肝硬変では脾臓での赤血球破壊、赤血球膜の脂質異常による溶血、消化管出血などがあり低値となる。鉄欠乏状態が続くとヘモグロビンの合成が十分に行われなくなり、相対的にHbA1cは高くなることが多いが、鉄剤等で貧血の治療を行うと血中のヘモグロビン量が急速に多くなりHbA1cは低値になってしまう。腎性貧血でエリスロポエチンを使用すると、同様に血中のヘモグロビン量が増えてHbA1c値は低くなる。

糖尿病が急速に改善した場合には、以前の高血糖の影響が残るために、血糖値は低くなっていてもHbA1cはしばらくの間、高いままの状態が続き、血糖値と乖離してしまう。同様に、糖尿病が急速に発症または悪化した場合には、血糖値に比べてHbA1cは低いままであることもある。遺伝子異常による異常ヘモグロビン血症には数多くの種類があるが、そのタイプによってHbA1cは高値に出たり、低値に出たりして、正しく評価できないことが多い。

◆グリコアルブミン(GA)

グリコアルブミン(GA)は血中のアルブミンが糖化される割合を示す検査で、基準値は11~16%である。アルブミンの血中半減期はヘモグロビンよりも短く、HbA1cの過去1~2カ月に比べて短い過去約2週間の平均血糖値を反映する検査である。糖尿病腎症などでネフローゼとなり血中のアルブミンが尿中に失われる場合には、アルブミンの半減期は短くなり、GA値は低くなってしまふことに注意が必要で

ある。

◆ 1,5-AG

1,5-アンヒドロ-D-グルシトール(1,5-AG)はグルコースに似た構造の糖アルコールで食物から吸収される。尿細管で濾過されるが、そのほとんどが再吸収される。しかしグルコースが存在すると再吸収の際に競合して、再吸収される割合が減少し、尿中に排泄されるようになる。したがって、糖代謝が悪く尿糖が多くなった病態で1,5-AGの血中濃度が低くなる。14 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で正常であり、6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満で血糖コントロールが不良状態であるとされている。

◆各検査のメリットと注意点

1,5-AGは過去数日間の短期間の血糖変動の指標であり、特に食後高血糖があって、糖尿病に移行する可能性がある境界型での検査として有効とされている。HbA1cは長期間の平均的な血糖コントロール状態を反映し、1,5-AGは最近の血糖コントロール状況の変化を反映するので、低血糖を防いだり、血糖値の急激な変動を防いだりしたい場合など、この両者を組み合わせてコントロール評価を行うことが好ましい場合もある。しかし、経口血糖降下薬やインスリン治療を始めて6カ月以内などの場合を除いて、保険ではHbA1c、GA、1,5-AGのうちいずれかを同一月中に合わせて2回以上実施した場合は、月1回に限ってしか算定できないので注意が必要である。

1,5-AGはでんぷんなど糖質に多く含まれるため食事の影響があること、漢方薬の人参養荣湯にんじんようりやうとうや加味帰脾湯かみきへいとう、葛根湯かっこんとう、小紫胡湯しょうしやくとう、大紫胡湯たいしやくとうなどに多く含まれていることがあり、これらの服用を行っている場合には高値に出ることがあることに気をつけなければならない。また、腎性糖尿やステロイド投与などで尿糖排泄閾値が低下しているような場合には、血糖値が正常でも1,5-AGが低下することがある。慢性腎不全、長期高カロリー輸液、重症肝硬変などでも低値となる。

インスリン抵抗性・分泌能の指標

高齢期ではインスリン分泌能が低下するが、同時にインスリン抵抗性も上昇していることが多い。

◆HOMA-R

インスリン抵抗性は、グルコスクランプ法による測定で最も正確に評価することができるが、被験者への負荷が大きく、この検査は主として研究目的で行われ一般臨床検査では実施されることはあまりない。インスリン抵抗性はHOMA-Rで評価されることが多い。HOMA-Rはhomeostasis model assessment ratioの略であり、負荷試験を行わなくても計算可能であるが、インスリン投与やインスリン分泌を刺激する薬剤を投与されておらず、またインスリン分泌能に障害がない場合のみ使用できる。計算式は $\text{HOMA-R} = \text{空腹時インスリン}(\mu\text{U}/\text{mL}) \times \text{空腹時血糖値}(\text{mg}/\text{dL}) / 405$ である。1.6以下で正常、2.5以上の時はインスリン抵抗性が存在する可能性があると考えられる。

◆insulinogenic index

インスリン分泌能はinsulinogenic indexもしくはHOMA- β で評価されることがある。insulinogenic indexはインスリン分泌指数とも言われ、75gOGTTを行って求められる。負荷前の血中インスリン値と血糖値、負荷後30分の血中インスリン値と血糖値を測定し、 $(\text{血中インスリン} 30 \text{分値} - 0 \text{分値}) / (\text{血糖値} 30 \text{分値} - 0 \text{分値})$ を計算する。その値が0.4未満であれば、インスリン抵抗性が存在する可能性がある。

◆HOMA- β

HOMA- β はhomeostatic model assessment beta cell functionの略であり、残存した内因性インスリン分泌能力を推定するための指標である。HOMA-Rと同様に空腹時血糖と空腹時のインスリン値をもとに計算できる。HOMA- $\beta = 360 \times \text{空腹時インスリン値} / (\text{空腹時血糖値} - 63)$ で、正常域は40~60である。1型糖尿病は

表1 CKD(糖尿病性腎症)の重症度分類(文献4より改変)

区分				A1	A2	A3
尿アルブミン定量(mg/日)				正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
尿アルブミン/Cr比(mg/gCr)				30未満	30~299	300以上
GFR区分 (mL/分/1.73m ²)	G1	正常または高値	≥90			
	G2	正常または軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	末期腎不全(ESKD)	<15			

重症度はGFR区分・アルブミン尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを白色のステージを基準に、色が濃くなる順にステージが上昇し、リスクは上昇する。

高齢で発症することは稀ではあるが、インスリン分泌能が失われている場合には glutamic acid decarboxylase(GAD)抗体などの膵島関連自己抗体の検査所見が参考になる。

血圧および血清脂質の指標

加齢に伴って血圧が高くなることが多いが、急激な高圧は認知機能に悪影響を及ぼす場合もある。日本動脈硬化学会では『動脈硬化性疾患予防ガイド2012年版』で65歳以上の血圧の管理目標を140/90 mmHg未満としている³⁾。

『脂質異常症治療ガイド2013年版』では糖尿病の合併がある場合にはカテゴリーⅢとなり、LDL-コレステロール120 mg/dL未満、HDL-コレステロール40 mg/dL以上、トリグリセライド150 mg/dL未満を脂質管理目標としている³⁾が、75歳以上では適用できないとされている。肝機能は老化による影響が比較的少ないとされているが、糖尿病のコントロールが悪いと血清脂質異常により高齢者でも脂肪肝となることがある。血液一般生化学検査での定期的なモニタリングは必要であろう。

腎機能の指標

糖尿病性腎症は高齢者で多い合併症であり、

日常の診療でも腎機能については常に評価を行っていく必要がある。血液一般生化学検査での血清クレアチニン、BUN、尿酸、電解質などのチェックを行い、腎不全の程度を評価する。また、総蛋白、アルブミン、総コレステロールの測定でネフローゼ症候群への進展を診ていく必要がある。

日本腎臓病学会によるCKD(慢性腎臓病)の定義は、①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らかであり、特に0.15 g/gCr以上の蛋白尿(30 mg/gCr以上のアルブミン尿)が存在、②GFR<60 mL/分/1.73 m²のいずれか、または両方が3カ月以上持続する場合とされる。推算GFR(eGFR)の計算には酵素法で測定された血清クレアチニン(Cr, mg/dL)を用いることが一般的で、男性では $eGFR(mL/分/1.73 m^2) = 194 \times Cr^{-1.091} \times \text{年齢(歳)}^{-0.287}$ で計算され、女性では男性での推定値に0.739を乗じて求める。あるいは、または下肢切断者など筋肉量の極端に少ない場合には血清シスタチンCによる推算のほうが適切であるといわれている。

糖尿病性腎症では表1⁴⁾に示したようにGFRでGFR区分G1, G2, G3a, G3b, G4, G5の6区分に分け、またアルブミン尿で尿蛋白区分A1, A2, A3の3区分に分けて、この両者の区分の組み合わせで、治療方法や目標、生活指導方針などを定めている。

表 2 糖尿病合併症のための検査(文献1, p 87より改変)

急性合併症	血糖, HbA1c, 電解質(Na, K, Cl), 血漿浸透圧, 血中ケトン体, 乳酸, 炎症関連(血算, CRP), 尿ケトン体, 尿糖, 動脈血ガス分析(pH, HCO ₃ ⁻ , BE), アニオンギャップ
網膜症	眼科医に依頼: 視力検査, 眼底検査, 細隙灯検査, 光干渉計検査, 蛍光眼底検査, 視野検査等
腎症	尿中アルブミン排泄量(随時尿: mg/g クレアチニン, 24時間尿: mg 日), 尿蛋白(定量), クレアチニン, 尿素窒素, CCr, eGFR, シスタチンC
神経障害	アキレス腱反射, 振動覚検査, 触覚検査(モノフィラメントなど), 末梢神経伝導検査, 心電図 R-R 間隔変動, 起立時血圧変動など
冠動脈疾患(心筋虚血)	心電図(安静時, トレッドミル運動負荷試験, ホルター心電図), 心エコー, MDCT, タリウム心筋シンチグラフィ, 冠動脈造影など
脳血管障害	頸動脈聴診, 頸動脈エコー, 頭部 MRI・MRA, 頭部 CT, 脳血流シンチグラフィ
末梢動脈疾患(PAD)	足関節血圧 上腕血圧(ABI), 脈波伝播速度(PWV), 下肢動脈エコー, MRA, 下肢動脈造影, 皮膚灌流圧(SPP)
足潰瘍・壊疽	PADの検査, 神経障害の検査, 感染部細菌検査

高齢者における HbA1c と 血糖コントロール

高齢者の糖尿病では食後高血糖となっていることが多いため、空腹時血糖だけでなく必ず HbA1c を測定してコントロールを行う。高齢者における血糖コントロールの目標設定は難しいことが多い。合併症発症進展防止の観点から空腹時血糖値は最低 140 mg/dL 以下、できれば 120 mg/dL 以下、HbA1c は 7% 以下、できれば 6% 以下とすることが望ましいが、目標を厳しくしすぎると低血糖を起す可能性が高くなる。低血糖症状を起し、糖質摂取をすることによって血糖値がいったん上昇しても 30 分ほどで再び低血糖が生じる場合もある。これを遷延性低血糖といい、特に高齢者でスルホニル尿素薬を服用しているような場合の低血糖で起こりやすいので、慎重な対応が必要である。高

Tips 1

サルコペニア(sarcopenia)

加齢に伴う筋肉量の低下をいう。骨格筋が進行性および全身性に減少していき、筋力の低下および身体機能の低下を引き起こす。加齢に加えて低栄養と運動不足が、その要因となっている。サルコペニアが進行すれば、虚弱や寝たきりとなる。肥満に伴うサルコペニアは sarcopenic obesity といわれ、特に高齢者の糖尿病の要因として注目されている。

齢者の低血糖は認知機能低下により、確認が難しいことがあり、また低血糖に伴う症状そのものが認知症の症状に似ている場合も多いため見過ごしてしまうこともある。低血糖は認知機能低下を加速させるので、さらに認知症が悪化していく。高齢者では服薬の管理も難しく、そのため血糖コントロールが悪化してしまう。食事指導も難しく、特に高齢者では低栄養による虚弱やサルコペニア(Tips 1)に注意する必要がある。また ADL の低下があれば運動療法も困難となる。初診時はもちろん定期的に高齢者包括的機能評価(CGA)を実施して、認知機能や ADL、栄養状態等の評価を行っていく必要がある。さらに、高齢者では糖尿病合併症の頻度が高い。さまざまな合併症に対しての定期的なスクリーニングが必要である(表 2)。

◆文献

- 1) 日本糖尿病学会編・著(2014)糖尿病治療ガイド 2014-2015, 文光堂, 東京
- 2) 日本動脈硬化学会編著(2013)脂質異常症治療ガイド 2013 年版, 日本動脈硬化学会, 東京, pp 26-30
- 3) 日本動脈硬化学会編著(2012)動脈硬化性疾患予防ガイド 2012 年版, 日本動脈硬化学会, 東京, pp 19-32
- 4) 日本腎臓学会編(2012)CKD 診療ガイド 2012, 日腎会誌 54: 1031-1189

しもかた ひろし

名古屋学芸大学大学院 栄養科学研究科
〒470-0196 愛知県日進市岩崎町竹ノ山 57

Seminar

7. 難聴と認知症

杉浦 彩子 内田 育恵 中島 務 下方 浩史

KEY WORD

■難聴 ■補聴器 ■耳垢 ■認知機能

SUMMARY

■難聴は高齢者に最も多くみられる感覚器障害であるが、認知症患者において難聴があると認知機能低下に拍車がかかることが報告されている。また認知症のない高齢者においても、難聴は認知症の独立したリスクファクターであるとする報告もある。一方で補聴器や耳垢栓塞除去といった難聴に対する介入で、認知機能が改善することも報告されているが、エビデンスの質は高くなく、今後の検討が必要である。認知症患者の診察において、聴力の把握と外耳道の観察は重要である。

はじめに

難聴は高齢者に最も多い病態の1つであり、補聴器装用が推奨される平均聴力レベル41 dB以上の難聴者は60歳代の1割弱、70歳代の1~2割、80歳代の3~4割、平均聴力レベル26 dB以上の軽度難聴者を含めると60歳代の2~3割、70歳代の5~6割、80歳代の7~8割にみられる¹⁾。認知症患者においても難聴の合併はよく認められ、国立長寿医療研究センターのもの忘れセンター受診患者の半数に難聴の自覚がある。本稿では認知機能と難聴の関連について考察したい。

認知機能と難聴

認知症と難聴についての関連は古くから指摘されており、1960年代までさかのぼることができる。Petersらは認知症と診断されている患者において、難聴がある群とない群で約9カ月後のMini-Mental State Examination (MMSE)を比較し、難聴のない群ではMMSEスコアの低下は認めなかったのに対し、難聴がある群では -2.8 ± 3.8 点と有意な差を認めたことを報告し

ている²⁾。Uhlmannらもアルツハイマー型認知症と診断された患者において、難聴がある群とない群では有意に難聴のある群でMMSEスコアが低いこと³⁾、さらに難聴のある群では1年後のMMSEも難聴のない群の-2.2点に対して-3.9点と有意に低下することを報告している⁴⁾。

それでは、認知症のない高齢者における難聴の影響はどうであろうか？ 一般地域住民を対象とした様々な調査において、難聴が認知機能へ与える影響について検討がなされてきた。500名を超える大規模な縦断研究では、難聴があると認知機能が有意に低下するという結果の文献と、年齢、性、教育歴、他疾患の合併などを調整すると有意な影響は認めないという結果の文献に分かれる。Study of Osteoporotic Fractures (SOF)では、ベースラインから4~5年後のMMSE低下のリスクが視覚障害では有意に高かったが、聴覚障害では有意ではなかった⁵⁾。ただし、この研究では対象者が女性に限定されている。Hispanic Established Population for Epidemiologic Studies of the Elderly (H-EPESE)では、難聴の有無は2~7年後のMMSEスコアに有意な関連を認めなかった⁶⁾。

■すぎうら さいこ(国立長寿医療研究センター耳鼻咽喉科) うちだ やすえ(愛知医科大学耳鼻咽喉科, 国立長寿医療研究センター耳鼻咽喉科) なかしま つとむ(国立長寿医療研究センター耳鼻咽喉科, 名古屋大学大学院医学系研究科頭頸部・感覚器外科学講座耳鼻咽喉科) しもかた ひろし(名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科, 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)

表1 聴力とMMSEの関連(NILS-LSA第7次調査より)

	正常 ~25 dB	軽度難聴 26~40 dB	中等度難聴 41~60 dB	高度難聴 61~80 dB	聾 81 dB~	計
人数(男性)	666(305)	403(224)	165(101)	10(7)	4(3)	1,248
年齢(歳)*	68.0±0.3	73.9±0.3	78.1±0.5	75.4±2.0	70.8±3.2	71.3±0.2
教育歴(年)*	12.2±0.1	11.5±0.1	10.7±0.2	10.3±0.8	11.3±1.3	11.7±0.1
MMSE*	28.1±0.1	27.6±0.1	26.9±0.2	26.1±0.6	26.8±1.0	27.7±0.1
MMSE**	27.9±0.1	27.8±0.1	27.4±0.2	26.6±0.6	26.9±1.0	

平均±標準誤差

*一般線形モデルにおいて $p < 0.0001$

**一般線形モデルにおいて性別, 年齢, 教育歴を調整($p = 0.04$)

こちらの報告でも視覚障害は有意な関連を認めている。Alabama County Studyでは、5年後の認知機能低下に難聴が有意な相関を認めている。ただし、難聴の程度も認知機能の程度も簡易な問診によるスケール評価である⁷⁾。そして近年 Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA)から、聴力が10 dB悪いと平均11.9年のフォローアップ中の認知症発症の危険率が1.27(95%CI 1.14~1.29)高まるという報告がなされた⁸⁾。BLSAの筆頭著者であるLinは、その後も難聴と認知機能について精力的に研究を続けており、Health, Aging and Body Composition (Health ABC) studyのデータにおいても Modified Mini-Mental State (3MS)をはじめとした認知機能検査が、6年間のフォロー中に難聴のある群ではない群に比べて年齢などを調整しても有意に低下することを報告している⁹⁾。また、同じくBLSAのデータより、難聴があると約6年後の脳容積が有意に小さくなるという解析結果も報告している¹⁰⁾。

われわれは、国立長寿医療研究センター—老化に関する長期縦断疫学研究(National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging: NILS-LSA)において、難聴の程度とMMSEスコアの関連について横断的に検討した。NILS-LSA第7次調査に参加した1,248人の一般地域住民参加者(60~94歳)において、表1に示すように聴力が悪いほど有意にMMSEスコアが低く($p < 0.0001$)、年齢、性別、教育歴を調整しても有意な関連を認めた($p = 0.04$)。縦

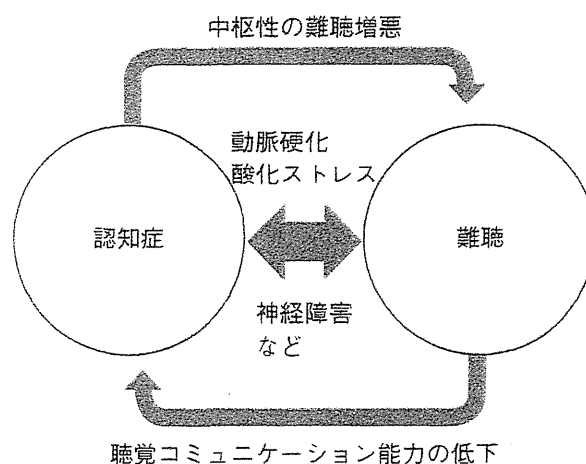


図1 認知症と難聴の関係

断的な検討でも、聴力が悪いと有意に8年後のMMSEスコアが低下する危険率が高くなるという結果を得ている。

認知症と難聴の関連については図1に示すように、認知症と難聴に関連した共通の因子、例えば動脈硬化、神経変性、酸化ストレスなどがあるのと同時に、相互作用もあると推測される。認知症があれば中枢性難聴、すなわち聴力そのものはある程度保たれていても、言葉の聞き取りや雑音下での聴取といった音の弁別機能などが低下することとなる。また、難聴があれば聴覚刺激が少なくなり、聴覚コミュニケーションの不足から認知機能が悪化しやすくなるという面もある。

難聴に対する介入の認知機能への効果

それでは、難聴を補聴器などで補正すれば認知機能は低下しにくくなるのだろうか？ 認知症患者において、補聴器装用が介護者の負担を軽減する可能性が報告されている¹¹⁾。この報告ではコントロールはないが、認知機能は補聴器装用前と比較して有意に低下していた。また、難聴高齢者における補聴器装用前後での認知機能を評価した報告は、アメリカ、オランダ、トルコ、ブラジルからある。Mulrowらは194人の退役軍人を対象に、補聴器装用群と非装用群に分けたランダム化比較試験を行った¹²⁾。装用4カ月後のShort Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)は、装用群で有意な改善を認めた。Van Hoorenらは難聴高齢者102人に対して補聴器の非ランダム化試験を行い、装用12カ月後のStroop Colour-Word Test (SCWT)やConcept Shifting Task (CST)といった認知機能検査に有意差を認めなかったとしている¹³⁾。Acarら¹⁴⁾およびMagalhãesら¹⁵⁾はそれぞれ3カ月後、7カ月後のMMSEが有意に改善したと報告している。ただし、どちらも50人以下の小規模な症例蓄積研究である。

個々の症例では、幻聴、認知機能低下でレビー小体型認知症が疑われた高度難聴高齢者に対して補聴器装用を開始したところ、幻聴が治まり、徐々に認知機能も改善した症例や、アルツハイマー型認知症のある高度難聴者に補聴器装用指導を定期的に行ったところ、歌を歌うようになったり、テレビに相槌を打つようになったりといった変化が認められ、認知機能も改善した症例を経験している。しかしながら、ほとんど効果の認められない患者もあり、今後の検討が必要である。

認知症患者で見逃してならないのが、耳垢栓塞である。小児、高齢者、知的障害者では耳垢栓塞のリスクが高いことが知られており、認知機能低下のある高齢者では6割に耳垢栓塞を認めたという報告もある¹⁶⁾。高齢になると耳垢の排泄機能が低下するが、認知機能低下があると

清潔への無関心から耳掃除をしなくなったり、誤った耳掃除の仕方でもしろ耳垢を鼓膜方向へ押し込んでしまったり、さらには耳へ異物を挿入したままにしている例もみかける。特に、耳垢の性状がねばねばしている湿性耳垢では、耳垢栓塞のリスクが高い。黄色人はかさかさした乾性耳垢が多いため、白人や黒人よりも耳垢栓塞になりやすいが、われわれの調査では、もの忘れセンター受診患者の7%に耳垢栓塞を認め、耳垢栓塞を除去することにより、聴力のみならず認知機能も改善する可能性が示唆された¹⁷⁾。

おわりに

認知機能が低下すると難聴を訴えることが少なく、周りも難聴を見過ごすことが多い。耳垢栓塞による難聴であれば処置ですぐに改善するし、補聴器装用が有効な患者もある。認知症患者の診察において、外耳道チェックと聴力の把握は重要である。

文 献

- 1) 内田育恵ほか：聴覚障害の疫学、よくわかる聴覚障害—難聴と耳鳴のすべて(小川 郁編)、永井書店、大阪、2010：pp1-6.
- 2) Peters CA et al：Hearing impairment as a predictor of cognitive decline in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1988；**36**(11)：981-986.
- 3) Uhlmann RF et al：Impact of mild to moderate hearing loss on mental status testing. Comparability of standard and written Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc* 1989；**37**(3)：223-228.
- 4) Uhlmann RF et al：Hearing impairment and cognitive decline in senile dementia of the Alzheimer's type. *J Am Geriatr Soc* 1986；**34**(3)：207-210.
- 5) Lin MY et al：Study of Osteoporotic Fractures Research Group：Vision impairment and combined vision and hearing impairment predict cognitive and functional decline in older women. *J Am Geriatr Soc* 2004；**52**(12)：1996-2002.
- 6) Reyes-Ortiz CA et al：Near vision impairment predict cognitive decline：data from the Hispanic Established Populations for Epidemio-

- logic Studies of the Elderly. *J Am Geriatr Soc* 2005 ; **53**(4) : 681-686.
- 7) Wallhagen MI et al : The relationship between hearing impairment and cognitive function : a 5-year longitudinal study. *Res Gerontol Nurs* 2008 ; **1**(2) : 80-86.
 - 8) Lin FR et al : Hearing loss and incident dementia. *Arch Neurol* 2011 ; **68**(2) : 214-220.
 - 9) Lin FR et al : Health ABC Study Group : Hearing loss and cognitive decline in older adults. *JAMA Intern Med* 2013 ; **173**(4) : 293-299.
 - 10) Lin FR et al : Association of hearing impairment with brain volume changes in older adults. *Neuroimage* 2014 ; **90** : 84-92.
 - 11) Allen NH et al : The effects of improving hearing in dementia. *Age Ageing* 2003 ; **32** : 189-193.
 - 12) Mulrow CD et al : Quality-of-life changes and hearing impairment. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1990 ; **113**(3) : 188-194.
 - 13) van Hooren SA et al : Does cognitive function in older adults with hearing impairment improve by hearing aid use? *Int J Audiol* 2005 ; **44**(5) : 265-271.
 - 14) Acar B et al : Effects of hearing aids on cognitive functions and depressive signs in elderly people. *Arch Gerontol Geriatr* 2011 ; **52**(3) : 250-252.
 - 15) Magalhães R and Iório MC : Evaluation of participation restriction and cognitive processes in the elderly before and after the audiologic rehabilitation. *J Soc Bras Fonoaudiol* 2011 ; **23**(1) : 51-56.
 - 16) Moore AM et al : Cerumen, hearing and cognition in the elderly. *J Am Med Dir Assoc* 2002 ; **3**(3) : 136-139.
 - 17) Sugiura S et al : Effect of cerumen impaction on hearing and cognitive functions in Japanese older adults with cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int* 2014 ; **14**(Suppl 2) : 56-61.

(執筆者連絡先) 杉浦彩子 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35 国立長寿医療研究センター耳鼻咽喉科

特集 生活習慣病・老年疾患と認知症

臨床に役立つ Q&A

2. 喫煙が知能・認知機能に及ぼす影響と抗酸化食品の可能性

安藤富士子 西田裕紀子 下方 浩史

KEY WORD

■喫煙 ■知能 ■認知機能 ■認知症 ■カロテノイド

SUMMARY

- わが国の成人の喫煙率は依然高く、特にこれから認知症年齢にさしかかる 40~50 歳代男性では約 40%が喫煙している。喫煙と認知症(アルツハイマー病, 脳血管性認知症), 認知機能低下, 知能との関係は主に欧米で研究されており、「関係あり」とするものが多く、喫煙は知能・認知機能の多側面に悪影響を与えると考えられる。
- わが国での研究成果は乏しいが、40~79 歳の地域住民の縦断研究では喫煙は知能の加齢変化に影響を与え、その効果は中高年に至るまでにある程度固定化され、それ以降継続すると推定された。野菜・果物に主に含まれる抗酸化物質であるカロテノイドには、喫煙の知能に対する負の効果を一部緩衝する作用が認められた。

はじめに

2013 年の「全国たばこ喫煙者率調査」によれば、喫煙率は 20.9% (男性 32.2%, 女性 10.5%) で、全国で約 2,195 万人が喫煙している。特に、これから認知症発症年齢を迎える 40~50 歳代の男性では、喫煙率はそれぞれ 41.0%, 36.4% と高く、喫煙本数も 1 日平均 20 本以上と推定されている。

喫煙と認知症(アルツハイマー病, 脳血管性認知症), 認知機能低下, 知能との関係に関する報告は欧米を中心に多数認められるが^{1,2)}、わが国の大きなコホートでの報告は乏しい³⁾。本稿では喫煙と認知症・認知機能, 知能との関係についての欧米の知見をまとめるとともに、わが国でのコホート研究の結果とその交絡要因としての抗酸化物質の作用についても言及する。

喫煙と認知症・認知機能との関連

2000 年代前半までは横断的研究が多く、喫煙による他疾患発症・死亡による選択バイアスのため「喫煙はアルツハイマー病の予防に効果的」とする論文が認められた⁴⁾が、その後の縦断的コホート研究のシステマティックレビューやメタアナリシスなどでは「喫煙は認知症全般、アルツハイマー病, 脳血管性認知症, 認知機能低下, 知能の加齢変化に対して危険因子となる」という結論を得ているものが多い。

Reitz⁵⁾らは、認知機能障害のない高齢者 791 人を 5 年以上追跡した結果、75 歳以上の喫煙者は未喫煙者(喫煙経験のない者)・禁煙者より記憶力低下が大きかったと報告している。Anstey⁶⁾ら⁷⁾の 2005 年までの前向き研究 19 件についてのメタアナリシスでは、喫煙群は未喫煙群と比べてアルツハイマー病発症の相対リスクが

■あんどう ふじこ(愛知淑徳大学健康医療科学部, 国立長寿医療研究センターNILS-LSA 活用研究室) にした ゆきこ(国立長寿医療研究センターNILS-LSA 活用研究室) しもかた ひろし(名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科, 国立長寿医療研究センターNILS-LSA 活用研究室)

1.79(95%信頼区間 1.43~2.23)、脳血管性認知症では1.78(1.28~2.47)、認知症全体でも1.27(1.02~1.60)と有意に高く、MMSE得点の低下率も高かった。禁煙群は喫煙群と比較すると、MMSE得点の低下率やアルツハイマー病の発症率は低かったが、そのほかの認知症では有意差は認められなかったという。その後の2つのメタアナリシスでも、認知症、特にアルツハイマー病と喫煙との関係は有意であった^{3,6)}。

Barnesら⁷⁾はアルツハイマー病の危険因子に関わる多くの研究結果から、可変的な危険因子のアルツハイマー病への相対リスクと患者数への貢献度を推定している。世界的にみた場合、喫煙は浸透率が27.4%、アルツハイマー病への相対危険率は1.59で、これは低教育(1.59)、中年期の肥満(1.60)・高血圧症(1.61)とほぼ同等で糖尿病(1.39)よりも高かった。喫煙が発症に寄与していると推定されるアルツハイマー病患者は470万人で、低教育(650万人)に次いで第2位であり、低身体活動度(430万人)や抑うつ(360万人)を凌駕していた。

一方、対象者の年齢や特徴によっては、喫煙と認知機能との関係が有意ではないとする報告も認められる。直近のDi Marcoら⁸⁾のシステマティックレビュー(2014年)によると、2013年までの生活習慣など可変要因と認知症に関する縦断観察研究75論文の中で、喫煙について解析されていた論文は15編であったが、結論は一定ではなく、おそらく喫煙や認知症(認知機能)の診断基準の問題とともに、対象者の年代も関連しており、認知機能障害と喫煙との関係を検討するためには、若い世代からの追跡が必要であるとコメントしている。実際に18歳男子20,221人を対象とした横断研究で、関係要因を調整した後も喫煙者は非喫煙者(喫煙していない群)より知能指数が低く、兄弟間でも喫煙者は非喫煙者より知能指数が低いという報告⁹⁾があり、喫煙の知能や認知機能への影響は、より若い世代で始まっていると考えられる。

喫煙の認知機能・知能への作用

ニコチンには脳内のアセチルコリンの放出やニコチン受容体を増やし、短期的には集中力や情報処理能力を高める作用がある¹⁾。その一方で、喫煙は心血管疾患の発症リスクを高めることや喫煙と脳内コリン作動性ニコチン受容体との関係から、認知症やアルツハイマー病との関係が議論されており、このいずれのメカニズムにも喫煙による酸化ストレスが関与すると考えられている²⁾。実際にSonnenら¹³⁾は、初回調査時に認知症のなかった高齢者228症例を剖検したところ、喫煙者の大脳にはアルツハイマー病患者や頭部外傷者と同様のフリーラジカルによる障害が認められたと報告している。

それでは、喫煙は知能や認知機能のどのような側面に影響を与えるだろうか。スコットランドでのOkusagaら¹⁰⁾の研究によれば、喫煙は言語流暢性を除く多くの知能の側面(語彙や言語学習、符号検査、注意・推論機能、知識量など)の低下に関連していた。Arntzenら¹¹⁾も、脳血管障害のない地域在住中高年者5,033人の7年間の追跡調査により、喫煙は言語記憶、符号検査、タッピングテストの低下に対しての独立した危険因子であったと報告しており、喫煙は知能や認知機能の多くの面に悪影響を与えると考えられる。

わが国での喫煙と認知機能に関する報告

「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: National Institute for Longevity Sciences—Longitudinal Study of Aging)」¹⁴⁾では、愛知県大府市・知多郡東浦町在住の40~79歳の地域住民から無作為抽出された2,267人を対象として、約2年ごとに老化や老年病に関する幅広い追跡調査を行っている。この中には、ウェクスラー成人知能検査改訂簡易版(WAIS-R-SF: 下位尺度「知識(一般的な事実についての知識量)」、「類似(論理的抽象的思考・語彙の知識)」、「絵画完成(視

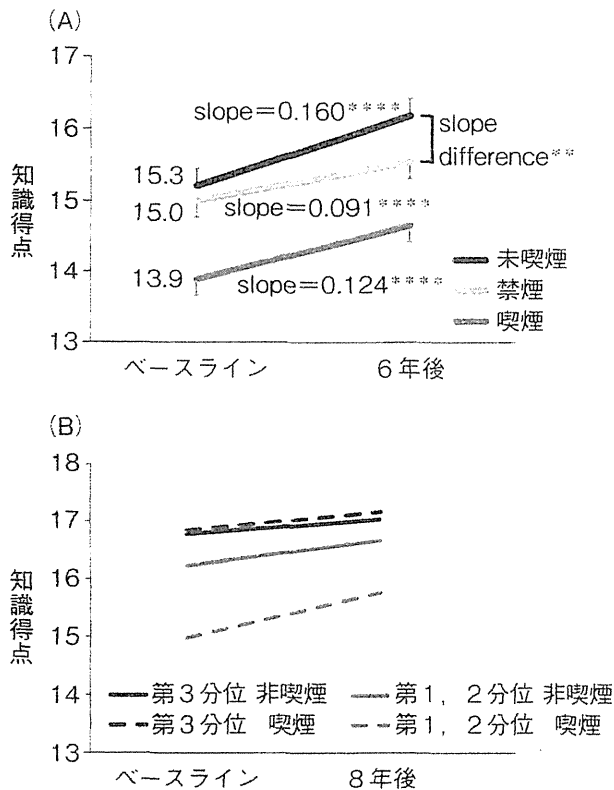


図1 知能の加齢変化に対する喫煙の影響(A)とカロテノイドの緩衝作用(B)

(A)ベースラインでの喫煙状況と「知識得点」の6年間の変化

喫煙はベースラインでの知識得点に有意な影響を与え、それは6年後も継続していた。

6年間で集団全体での知識得点は上昇したが、未喫煙群に比べて禁煙群ではその上昇の度合いは有意に低かった(年齢と性、個人差を調整した線形混合モデルによる、傾きの検定および傾きの差の検定、** : $p < 0.01$, **** : $p < 0.0001$)。

(B)男性の α カロテン摂取量と喫煙状況が知識の加齢変化に及ぼす交互作用

ベースラインの α カロテンの摂取量(第1・2分位 vs 第3分位)と喫煙状況(非喫煙 vs 喫煙)で対象を4群に分け、ベースライン時の知識得点および8年間の知識得点の経過を示す。ベースライン時、8年後ともに、非喫煙の2群と喫煙・ α カロテン第3分位群では得点に有意な差は認められなかった。しかし、喫煙・ α カロテン第1・2分位群は、ベースライン・8年後ともにほかの3群よりも有意に知識得点が低かった(年齢と個人差を調整した線形混合モデルによる)。

同様の結果が女性では、知識得点と α カロテン摂取量、符号得点と β カロテン摂取量の関係において認められた。

覚的長期記憶の想起と照合)」、「符号(情報処理課題遂行速度)」・数唱やMini-Mental State Examination(MMSE)などの知能・認知機能検査や喫煙歴が含まれている。第3次調査(2002

~2004年)から第6次調査(2008~2010年)までの6年間で、知能や認知機能の加齢変化に喫煙が及ぼす影響を検討したところ、知能(知識、類似、絵画完成、符号)得点に対し喫煙状況の効果は有意で、未喫煙群や禁煙群に対して喫煙群はベースラインでの得点が低く、その状況は6年後も継続していた(図1-A)。また、知識得点は経過中、全体では有意に上昇したが、未喫煙群に比べて禁煙群ではその上昇の度合いは有意に低かった(図1-A)。

興味深いことに、喫煙による知能低下作用は、野菜や果物に多く含まれる抗酸化物質であるカロテノイドによって緩和され、喫煙群でもカロテノイドを十分量摂取していた群では知能の加齢変化は非喫煙群と同等であったが、カロテノイド摂取量が少ない喫煙群では非喫煙群と比べて有意な知能低下が認められた(図1-B)。

まとめ

喫煙は高齢者の知能の幅広い側面に悪影響を与えると考えられるが、その影響は少なくとも中年期には既に始まっている。喫煙の知能に対する効果は、体内の過酸化やそれによる動脈硬化の二次的影響と考えられ、抗酸化物質の適正な摂取は喫煙の知能に対する悪影響を緩和する可能性がある。

文献

- 1) 2013年「全国たばこ喫煙者率調査」, JT News Release. 2013年7月30日. http://www.jti.co.jp/investors/press_releases/2013/pdf/20130730_03.pdf
- 2) Almeida OP et al : Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease : contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002 ; **97** : 15-28.
- 3) Reitz C et al : Effect of smoking and time on cognitive function in the elderly without dementia. *Neurology* 2005 ; **65** : 870-875.
- 4) Anstey KJ et al : Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline : a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007 ; **166** : 367-378.
- 5) Peters R et al : Smoking, dementia and cogni-