

- tive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr* 2008 ; 8 : 36.
- 6) Cataldo JK et al : Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's disease : an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J Alzheimers Dis* 2010 ; 19 : 465-480.
 - 7) Barnes DE and Yaffe K : The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 819-828.
 - 8) Di Marco LY et al : Modifiable Lifestyle Factors in Dementia : A Systematic Review of Longitudinal Observational Cohort Studies. *J Alzheimers Dis* 2014. [Epub ahead of print]
 - 9) Weiser M et al : Cognitive test scores in male adolescent cigarette smokers compared to non-smokers : a population-based study. *Addiction* 2010 ; 105 : 358-363.
 - 10) Okusaga O et al : Smoking, hypercholesterolaemia and hypertension as risk factors for cognitive impairment in older adults. *Age Ageing* 2013 ; 42 : 306-311.
 - 11) Arntzen KA et al : Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function : the Tromsø study. *Eur J Neurol* 2011 ; 18 : 737-743.
 - 12) 安藤富士子ほか : 認知機能の加齢変化とアンチエイジング. *Medical Rehabilitation* 2010 ; 124(11S) : 105-113.
 - 13) Sonnen JA et al : Free radical damage to cerebral cortex in Alzheimer's disease, microvascular brain injury, and smoking. *Ann Neurol* 2009 ; 65 : 226-229.
 - 14) Shimokata H et al : A new comprehensive study on aging — the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000 ; 10(Suppl 1) : S1-S9.
 - 15) 安藤富士子ほか : 喫煙・禁煙が知能の加齢変化に及ぼす影響—地域在住中高年者を対象とした6年間の縦断研究—. *健康支援* 2012 ; 14 : 11.
 - 16) 安藤富士子 : 平成 23-25 年度基盤研究「知能の加齢変化における喫煙とカロテノイドの相互作用—地域住民を対象とした縦断研究」(課題番号 23500974)研究成果報告書。(科研費 HP 掲載待)

(執筆者連絡先) 安藤富士子 〒480-1197 愛知県長久手市片平 2-9 愛知淑徳大学健康医療科学部

CLINICAL CALCIUM

10

特集

サルコペニア ～医療職間連携による 多角的アプローチ～

2014
Vol.24 No.10

[特集ゲスト編集]

荒井 秀典

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 教授

連載

・注目の海外文献 (30)

[学術アドバイザー]

三木隆己

大阪市立大学名誉教授
泉大津市立病院名誉院長

松本俊夫

徳島大学
藤井節郎記念医科学センター長

小川純人

東京大学大学院医学系研究科
加齢医学講座准教授

Ⓢ 医薬ジャーナル社

Vol.24 No.10
2014

10

© 医薬ジャーナル社 2014 年

CLINICAL CALCIUM

特集

サルコペニア ～医療職間連携による 多角的アプローチ～

【企画：荒井秀典（京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 教授）】

Preface

- ・巻頭言～サルコペニアとフレイル～ 荒井秀典 11

Review

- ・サルコペニアの概念と診断基準
..... 幸 篤武・安藤富士子・下方浩史 13
- ・運動とサルコペニア 村木重之 21
- ・サルコペニアとロコモティブシンドローム 遠藤直人 29

Seminar

- ・運動が骨格筋の肥大とサテライト細胞に与える効果
..... 藤巻 慎・武政 徹・桑原知子 35
- ・老化とサルコペニアの分子メカニズム
～骨格筋ニッチ構成因子 SPARC による
筋分化および脂肪分化調節作用とその加齢性変化～
..... 中村克行・山内啓太郎・西原真杉 43
- ・生活習慣病モデル動物とサルコペニア
..... 杉本 研・栗本宏実 51

Topics

- ・サルコペニアと動脈硬化 小原克彦 59
- ・肝移植におけるサルコペニアの意義
..... 調 憲・播本憲史・池上 徹・吉住朋晴・伊藤心二
武石一樹・戸島剛男・本村光一・松本佳大・別城悠樹
今井大祐・山下洋市・川中博文・前原喜彦 65

サルコペニアの概念と診断基準

幸 篤武* 安藤 富士子** 下方 浩史#

サルコペニアは、進行性および全身性の骨格筋量の減少および筋力の低下を特徴とし、身体の機能障害、生活の質の低下などに関連する。

先ごろ発表されたアジア人を対象としたサルコペニアのコンセンサスレポートにおいて、サルコペニアの定義や診断基準が示された。サルコペニアの定義は過去の報告と同様に、骨格筋量の減少に加え、筋力および身体機能の低下の両方またはどちらかに該当することとされ、各指標の基準値が示された。

65歳以上の一般住民を対象にサルコペニアの有病率判定を行った結果、男性の9.6%、女性の7.7%がサルコペニアに該当した。この値を基に全国有病者数を推計した結果、男性が132万人、女性が140万人となった。

Transdisciplinary Approach for Sarcopenia.

Sarcopenia : definition and the criteria for Asian elderly people.

Faculty of Education, Kochi University, Japan.

Atsumu Yuki

Faculty of Health and Medical Sciences, Aichi Shukutoku University, Japan.

Fujiko Ando

Graduate School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Arts and Sciences, Japan.

Hiroshi Shimokata

Sarcopenia is a syndrome characterized by loss of skeletal muscle mass and function (strength and physical performance) with a risk of adverse outcomes. Asian criteria have been decided recently by the Asia Working Group for Sarcopenia (AWGS). AWGS defined sarcopenia as low skeletal muscle mass plus low muscle strength and/or low physical performance based on the previous reports. AWGS recommend cutoff

*高知大学教育学部・助教(ゆき・あつむ)

**愛知淑徳大学健康医療科学部・教授(あんどう・ふじこ)

#名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科・教授(しもかた・ひろし)

values for muscle mass (7.0 kg/m² for men and 5.4 kg/m² for women by using dual X-ray absorptiometry, and 7.0 kg/m² for men and 5.7 kg/m² for women by using bioelectrical impedance analysis), handgrip strength (< 26 kg for men and < 18 kg for women), and usual gait speed (< 0.8 m/s). The prevalence of sarcopenia in Japanese elderly men and women diagnosed using Asian criteria was 9.6% and 7.7%, respectively. The estimated number of prevalent cases of sarcopenia in Japanese elderly men and women was approximately 1.3 million and 1.4 million, respectively.

はじめに

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。その理由の一つとして、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(図1)¹⁾²⁾、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。とりわけ現在の日本は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。

本稿では、サルコペニアの概念について概述する。また先ごろ Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) によってとりまとめられた、アジア人を対象としたサルコペニアのコンセンサスレポートにおいて提示された、サルコペニアの診

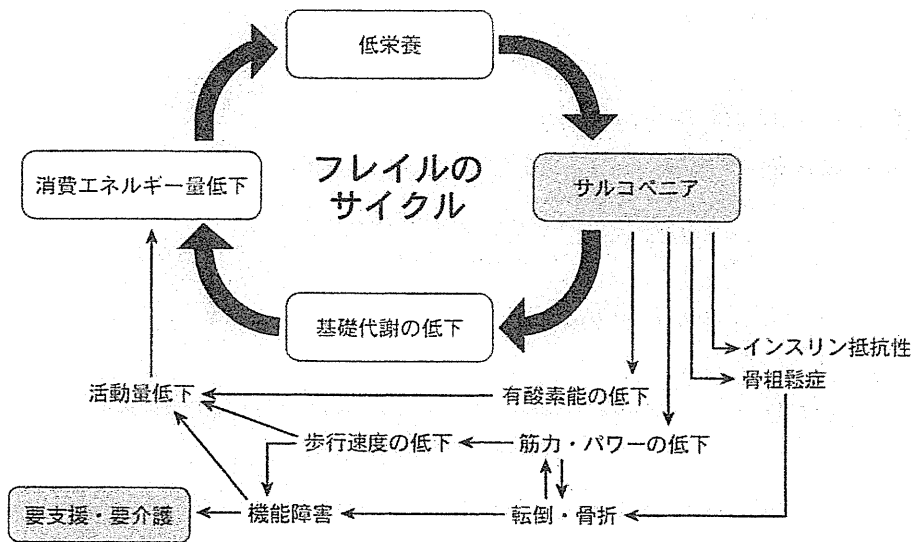


図1 フレイル(虚弱)のサイクル

サルコペニアはフレイルのサイクルの中核をなす。サルコペニアは基礎代謝の低下をもたらす。消費エネルギー量の低下をきたす。消費エネルギー量の減少から日常の食事量の減少などの低栄養状態へ陥り、サルコペニアのさらなる悪化につながる。

(文献1, 2より改変)

AWGS : Asian Working Group for Sarcopenia

断基準について紹介する。

■ サルコペニアの概念

サルコペニアはギリシャ語の Sarx (筋肉) と penia (消失) からなる造語であり、1989年に Rosenberg によって初めて提唱された³⁾。当時のサルコペニアの概念は、加齢に伴う筋量の減少とされていた。その後、筋力や身体機能に現される筋機能の低下もその範疇とするようになる⁴⁾。これは、高齢者の身体的自立に筋力や身体機能が大きく影響することが念頭にある。以後、高齢者の骨格筋を対象とした研究が数多く報告されることとなる。その一方で、研究の整理は進まなかったことから、サルコペニアの定義や診断基準が乱立することとなり、臨床などの場において混乱を生むこととなる。

サルコペニアの定義や診断基準に関する国際的なコンセンサスの成立は、2010年の、欧州の老年医学や栄養学などの学会を中心としたワーキンググループである The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) によるものが初である⁵⁾。このコンセンサスにおいてサルコペニアは、身体的な障害や生活の質の低下、および死亡などの重大な転帰リスクを伴う症候群として定義されている。また、サルコペニアの診断基準として、筋量の低下と筋機能(筋力または身体能力)の低下の両方を用いることを推奨している。EWGSOPのコンセンサスレポートを契機として、サルコペニアの概念の整理は進むこととなる。現在では、概ね筋量の減少がみられることに加えて、筋力および身体機能の低下の両方またはそのどちらかに該当する場合をサルコペニアとして扱うことが一般的である^{5)~8)}。そして2014年には、AWGSによるサルコペニ

アのコンセンサスレポートが発表され⁹⁾、日本を含むアジア人を対象としたサルコペニアの定義や診断基準、また診断のアルゴリズムが提示されるに至った。

■ サルコペニアの診断

AWGSによるサルコペニアの診断基準は、EWGSOPを踏襲するかたちとなっており、その診断には筋量、筋力ならびに身体機能についてそれぞれ評価し、それらの結果を組み合わせることで行う^{5) 8)}。

なお、EWGSOPではサルコペニアの病期について提示されている⁵⁾。それによると、筋量サルコペニアのみに該当する場合を「前サルコペニア」、筋量減少に加えて筋力低下、または身体機能低下のどちらかに該当する場合を「サルコペニア」、筋量、筋力、身体機能の全てが減少・低下に該当する場合を「重度サルコペニア」としている。病期の設定は予防・検診等において有用であるように思われる。しかしながら、高齢者では筋量の減少が最初に起こるとは限らず⁹⁾、実態と必ずしも一致しない可能性がある。AWGSでは、サルコペニアの病期については触れられていない⁸⁾。

■ 筋量の評価

二重エネルギーX線吸収法(dual-energy X-ray absorptiometry: DXA)による測定は短時間で簡便に実施可能であり、その確度も高いことから筋量の評価法として推奨される。一方で、少量の放射線被曝を伴うことや、高額な機器であることがデメリットとなる。筋量を指標とするサルコペニアの評価は、四肢の筋量(kg)を身長(m)の2乗で除したSMI(skeletal muscle index; kg/m²)を用いる¹⁰⁾。アジア人を対象としたサルコペニア

EWGSOP: The European Working Group on Sarcopenia in Older People

DXA: dual-energy X-ray absorptiometry (二重エネルギーX線吸収法), SMI: skeletal muscle index; kg/m²

の基準値は男性で 7.0 kg/m^2 、女性で 5.4 kg/m^2 となっている⁸⁾。また、これまでに日本人を対象とする筋量のカットオフ値として、男性 6.87 kg/m^2 、女性 5.46 kg/m^2 が提示されており¹¹⁾、男女ともにアジア人の基準値と概ね同じ値となっている。無作為抽出された一般住民を対象とするコホート研究「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)」の第7次調査 (2010～2012年) のデータと照らし合わせると、65歳以上の男性の約43.2%が、女性の約20.2%がアジア人を対象とした基準値を下回る結果となった。

生体インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis: BIA) による筋量の測定はDXAと比較して安価であることや移動可能であること、また放射線被曝がないことなどが利点として挙げられる。その反面、電気的な検査であることから体内水分量の影響を強く受け、日内変動が大きい。また測定機器によって筋量算出のアルゴリズムが異なり、測定機器間のバラツキが大きい。BIAから推定された筋量は、DXAと同様に身長で補正したSMIを評価に用いる。日本人を対象としたカットオフ値として、男性 7.0 kg/m^2 、女性 5.8 kg/m^2 が提示されており¹²⁾、BIAの場合いずれもDXAと比較してやや高い数値となっている。アジア人を対象としたサルコペニアの基準値は男性で 7.0 kg/m^2 、女性で 5.7 kg/m^2 であり⁸⁾、DXAと同様に、日本人の値と比較して男女とも概ね同じ値に設定されている。

MRIやCTによる筋量の推定は確度が高い。また得られた筋の断面像より、筋組織内の脂肪浸潤の程度が明らかになるなど¹³⁾、筋の質的評価が可能である。一方で機器が高額である点や、体内金属の問題、画像処理に関する技術的課題などもあ

り、一定規模以上の集団を対象とする保健活動などでの実地使用には限界がある。実際に、MRIやCTの測定に基づく有用なサルコペニアのカットオフ値は報告されておらず、サルコペニアの診断基準に盛り込まれるには至っていない^{5) 8)}。

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大きい。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紹介する。男性では「 $\text{SMI} = 0.326 \times \text{BMI} - 0.047 \times \text{腹囲 (cm)} - 0.011 \times \text{年齢} + 5.135$ 」、女性では「 $\text{SMI} = 0.156 \times \text{BMI} + 0.044 \times \text{握力 (kg)} - 0.010 \times \text{腹囲 (cm)} + 2.747$ 」の推定式より算出される¹⁴⁾。

筋力の評価

上肢筋力は握力を対象に、下肢筋力は膝関節伸展動作を主な対象とし、等尺性収縮または等速性収縮によって評価される。しかしながら下肢筋力の測定や等速性収縮の測定には、大型の専用機器を必要とするなど、一定規模以上の集団を対象とする保健活動などでの実地使用には限界がある。

握力は小型の検査器具で測定可能であり、文部科学省の実施する新体力テストの測定項目に含まれるなど、一般に広く知られた検査である。握力は下肢の筋力や筋量と良く関連することから、サルコペニア診断基準として用いられている^{5) 8)}。日本人を対象に日常生活動作と握力との関連を検討した研究において、握力が男性では25～31 kg、女性では17～20 kgを下回ると、日常生活動作に支障をきたすことが報告されている^{15) 17)}。アジア人を対象とした握力を指標とするサルコペニアの基準値では、男性が26 kg、女性が18 kg

NILS-LSA：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
BIA：bioelectrical impedance analysis (生体インピーダンス法)

とされ⁹⁾、男女ともに日本人を対象としたこれまでの報告と同様の値となっている。NILS-LSAのデータでは、65歳以上の男性の約10.0%、女性の約21.5%がこの基準値を下回り、男性と比較して女性で高い結果となった。

■ 身体機能の評価

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、様々な現場で簡便に実施できる。日本人を対象とする普通歩行速度のカットオフ値として、普通歩行速度1 m/秒が妥当とする見解が示されてきた¹⁰⁾。1 m/秒は横断歩道の横断に必要な速度である。AWGSの基準値ではEWGSOPと同じく0.8 m/秒とされており¹¹⁾、やや低い印象を受ける。NILS-LSAのデータでは、65歳以上の男性の約5.4%、女性の約9.2%がこの基準値を下回

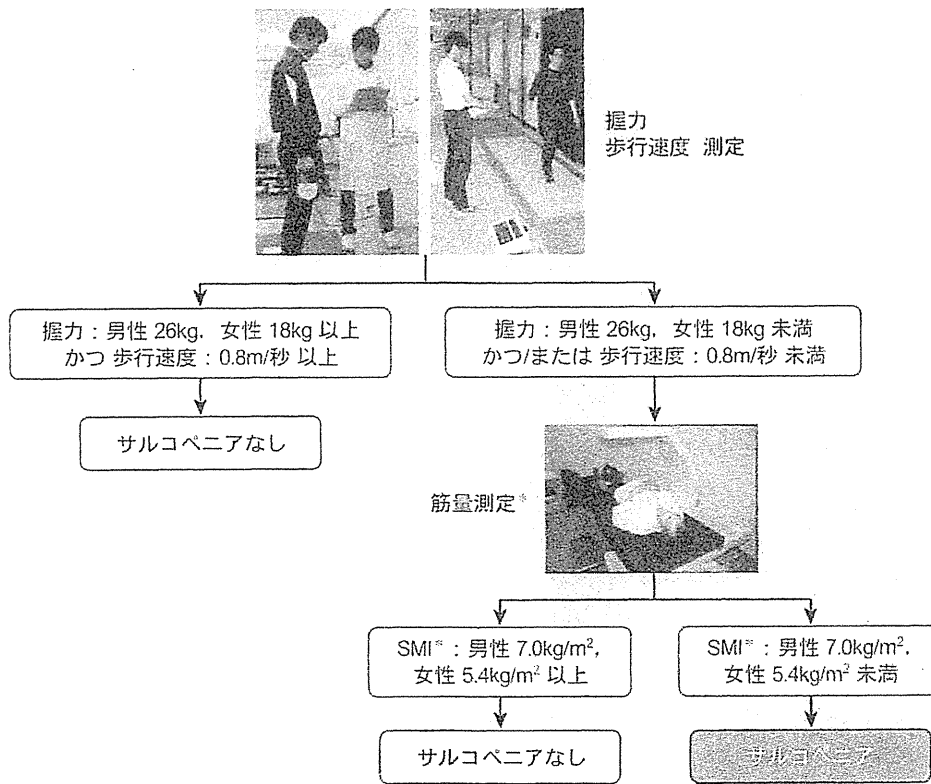


図2 サルコペニア診断のアルゴリズム (AWGS)

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。

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。

AWGS : Asian Working Group for Sarcopenia, DXA : dual-energy X-ray absorptiometry (二重エネルギーX線吸収法), BIA : bioelectrical impedance analysis (生体インピーダンス法), SMI : skeletal muscle index

(文献8より改変)

り、握力と同様に男性と比較して女性で高い結果となった。

身体機能の評価法として、EWGSOPのレポートでは立ち上がり、歩行、回転動作を含むTimed up and go (TUG) テストなどが盛り込まれている。TUGテストは日本では運動器不安定症の診断基準として用いられており、11秒がカットオフ値に設定されている¹⁹⁾。一方でTUGテストは他の基礎疾患の影響を受けるとの考えから、アジア人を対象としたサルコペニアの診断基準には盛り込まれていない⁸⁾。

■ サルコペニア判定のアルゴリズム

図2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⁸⁾。それによると高齢者を対象とし、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の第7次調査のデータ(65歳以上の男性479名、女性470名)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名(9.6%)、女性が36名(7.7%)となった。10歳ごとの年齢階級別の比較では(図3)、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た(Cochran-Mantel-Haenszel test : p trend < 0.0001)。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。サルコペニアの診断において筋力や身体

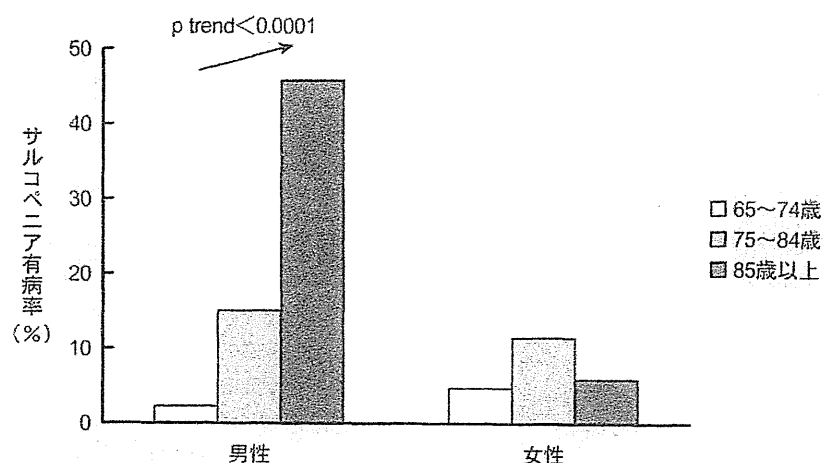


図3 サルコペニアの有病率

Asian Working Group for Sarcopenia(AWGS)による診断アルゴリズムに基づき、一般住民を対象とするコホート研究「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)」の第7次調査(2010～2012年)のデータ(男性479名、女性470名)を用いてサルコペニアの判定を行った。男性において有病率は年代上昇と有意な関連を示した(Cochran-Mantel-Haenszel test : p trend < 0.0001)。

(筆者ら作成)

TUG : Timed up and go

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²⁰⁾、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関連を弱めたと思われる。特に、女性では筋量の減少者は少ないが、筋力の低下した者や身体機能の低下した者が男性と比較して多い。女性高齢者では、サルコペニアの有無にかかわらず日常生活動作などの観察が必要と思われる。

NILS-LSAにおけるサルコペニアの有病率を基として、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)を用い²¹⁾、サルコペニア有病者数について全国推計を行ったところ、65歳以上の高齢者全体のサルコペニア有病者数は男性約132万人、女性約140万人であった。

おわりに

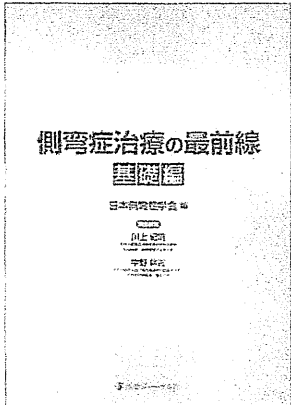
人種や生活習慣が大きく異なる欧米人を対象としたサルコペニアの診断基準を、我々アジア人に適用することは難しかった。AWGSのコンセンサスレポートは、超高齢社会にある我が国にとって意義深い。今後は、この指標を用いた高齢者の心身の健康に関わる様々な研究の進展が期待される。そして、我が国においてサルコペニアの治療法の確立や予防・検診体制の構築が一層進むことを期待したい。

文 献

- 1) Fried LP, Tangen CM, Walston J, 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-M156, 2001.
- 2) Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, 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.

- 3) Rosenberg IH : Summary comments. *Am J Clin Nutr* 50 : 1231-1233, 1989.
- 4) Rosenberg IH : Sarcopenia : origins and clinical relevance. *J Nutr* 127 (5 Suppl) : 990S-991S, 1997.
- 5) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al : European Working Group on Sarcopenia in Older People : Sarcopenia ; European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39 : 412-423, 2010.
- 6) Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, et al : Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders Trialist Workshop : Sarcopenia with limited mobility : an international consensus. *J Am Med Dir Assoc* 12 (6) : 403-409, 2011.
- 7) Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al : Sarcopenia : an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition : prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 12 (4) : 249-256, 2011.
- 8) Chen LK, Liu LK, Woo J, et al : Sarcopenia in Asia : consensus report of the asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 15 (2) : 95-101, 2014.
- 9) Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al : The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults : the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61 : 1059-1064, 2006.
- 10) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147 : 755-763, 1998.
- 11) 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.
- 12) Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, et al : Association between muscle mass and disability in

- performing instrumental activities of daily living (IADL) in community-dwelling elderly in Japan. Arch Gerontol Geriatr **54** : e230-e233. 2012.
- 13) Lang T, Cauley JA, Tylavsky F, et al : Computed tomographic measurements of thigh muscle cross-sectional area and attenuation coefficient predict hip fracture : The Health, Aging, and Body Composition Study. J Bone Miner Res **25** : 513-519. 2010.
- 14) 真田樹義, 宮地元彦, 山元健太ほか : 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.
- 15) 清野 諭, 金 美芝, 藪下典子ほか : 地域在住高齢者の握力による移動能力制限の識別. 体力科学 **60** : 259-268. 2011.
- 16) 下方浩史, 安藤富上子 : 日常生活機能と骨格筋量, 筋力との関連. 日本老年医学会雑誌 **49** : 195-198. 2012.
- 17) Shimada H, Suzuki T, Suzukawa M, et al : Performance-based assessments and demand for personal care in older Japanese people : a cross-sectional study. BMJ Open **3** (4) : e002424. 2013.
- 18) 原田 敦, 秋下雅弘, 江頭正人ほか : 厚生労働科学研究補助金(長寿科学総合研究事業) 高齢者における加齢性筋肉減弱現象(サルコペニア)に関する予防対策確立のための包括的研究 研究班. サルコペニア : 定義と診断に関する欧州関連学会のコンセンサスの監訳とQ & A. 日本老年医学会雑誌 **49** : 788-805. 2012.
- 19) 日本整形外科学会 : <http://www.joa.or.jp/jp/public/locomo/mads.html>
- 20) Shimokata H, Ando F, Yuki A, 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.
- 21) 人口推計(総務省統計局) : <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/>



側弯症治療の最前線 - 基礎編

日本側弯症学会 編

責任編集 国家公務員共済組合連合会名城病院院長補佐/脊椎脊髄センター長 川上 紀明


独立行政法人国立病院機構神戸医療センター外科系診療部長/整形外科 宇野 耕吉

B 5 判 324頁 定価(本体 6,800円+税) 送料実費

ISBN978-4-7532-2606-1 C3047

◎日本側弯症学会研修委員会のメンバーと専門医による、これまでになかった待望の側弯症テキスト!

◎豊富な写真とともに症例を多数紹介。診断・治療時に注意すべき点や、いま問題視されているポイントについては「サイドメモ」を使ってコンパクトに。側弯症の基礎的知識から治療実践、最新知見までを網羅した充実の内容。


株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル2F 電話 06(6202)7260(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 〒104-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 (03)91-33353
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

日本医師会雑誌

THE JOURNAL OF THE JAPAN MEDICAL ASSOCIATION

11

第143巻・第8号

2014

平成26年

特集 糖尿病の治療の進歩

【座談会】糖尿病と合併症の治療の進歩—医療連携の重要性

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013—改訂版のポイント

1型糖尿病の診断と治療の進歩

2型糖尿病の診断と治療の進歩

糖尿病診療におけるかかりつけ医の重要性

糖尿病合併症の治療の進歩

食事療法の考え方と今後の課題

運動療法の進歩

2型糖尿病の病態に応じた糖尿病治療薬(経口薬)の使い方

2型糖尿病におけるGLP-1受容体作動薬の位置付け

2型糖尿病におけるインスリン治療の位置付け

インクレチン関連薬の安全性と課題

SGLT2阻害薬の安全性と課題 ほか

◆各科臨床のトピックス 新生児脳低温療法

◆新薬紹介 イオフルパン(¹²³I)

◆画像診断セーフティマネジメント 膵がんと鑑別が困難であった自己免疫性膵炎

◆1枚の心電図から最新の治療へ ブルガダ症候群ってなに? —ブルガダ症候群総論



日本医師会

<http://www.med.or.jp/>

特集 糖尿病の治療の進歩

企画・監修 岩本安彦, 弓倉 整, 寺内康夫

【巻頭言】 糖尿病治療新時代	岩本安彦	1633
【座談会】 糖尿病と合併症の治療の進歩—医療連携の重要性		1637
司会：岩本安彦・門脇 孝・弓倉 整・荒木栄一・寺崎浩子		
科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013—改訂版のポイント	羽田勝計	1651
1型糖尿病の診断と治療の進歩	花房俊昭・梶 千春・寺前純吾	1655
2型糖尿病の診断と治療の進歩	宮崎睦子・谷澤幸生	1660
糖尿病診療におけるかかりつけ医の重要性	渥美義仁	1665
糖尿病合併症の治療の進歩	宇都宮一典	1669
食事療法の考え方と今後の課題	石田 均	1673
運動療法の進歩	田村好史・竹野景海・寛 佐織	1679
2型糖尿病の病態に応じた糖尿病治療薬（経口薬）の使い方	寺内康夫	1683
2型糖尿病における GLP-1 受容体作動薬の位置付け	田中大祐・稲垣暢也	1689
2型糖尿病におけるインスリン治療の位置付け	石原寿光	1695
インクレチン関連薬の安全性と課題	難波光義・勝野朋幸・徳田八大・宮川潤一郎	1699
SGLT2 阻害薬の安全性と課題	加来浩平	1703

【ひとくちメモ】

世界糖尿病デー—全国糖尿病週間	高本偉碩・植木浩二郎	1678
糖尿病患者の寿命	中村二郎	1688
糖尿病とがん	能登 洋	1694
糖尿病と認知症	佐倉 宏	1702
糖尿病療養指導士—CDEJと LCDE	南條輝志男	1706

日本医師会雑誌 生涯教育「問題解答」11月号問題・9月号解答		1708
--------------------------------------	--	------

【各科臨床のトピックス】

新生児脳低温療法	清水正樹	1714
----------------	------	------

【新薬紹介】

47. 放射性医薬品・脳疾患診断薬 イオフルパン (123I)	岡沢秀彦	1716
---------------------------------------	------	------

【画像診断セーフティマネジメント—判断に迷う症例から学ぶ】

35. 睪がんととの鑑別が困難であった自己免疫性睪炎	赤井宏行・大友 邦	1718
----------------------------------	-----------	------

【1枚の心電図から最新の治療へ】

2. ブルガダ症候群ってなに？ —ブルガダ症候群総論	山根禎一	1720
----------------------------------	------	------

【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
<hr/>	
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/cme/>)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』を書いている。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

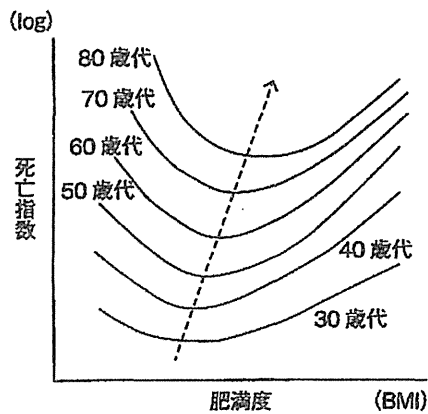


図1 年齢別の肥満度と死亡リスク (模式図)
各年齢の曲線の最も低い点が理想的肥満度である。年齢が高くなるとともにこの理想的肥満度が大きくなっていく。
(下方浩史：治療 1998；80：1426-1430 より引用)

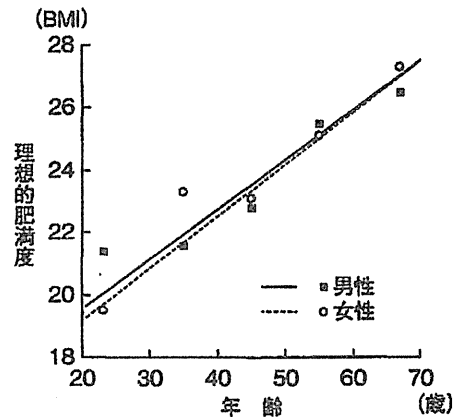


図2 加齢と死亡リスクの最も低い肥満度 (理想的肥満度)
年齢と共に理想的な肥満度は増加していく。また男女に差はほとんど見られない。
(下方浩史：治療 1998；80：1426-1430 より引用)

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 BMI の値は加齢と共に大きくなっていく。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⁵⁾。

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

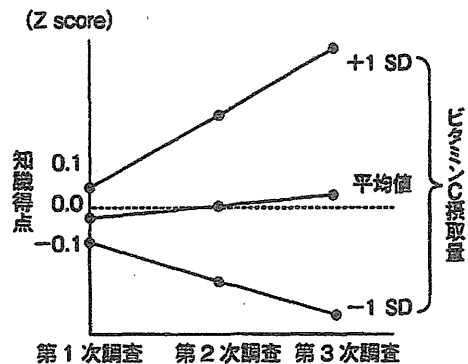


図3 ビタミンC摂取量とWAIS-R-SF知識得点との関連についての潜在曲線モデルによる縦断的解析

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

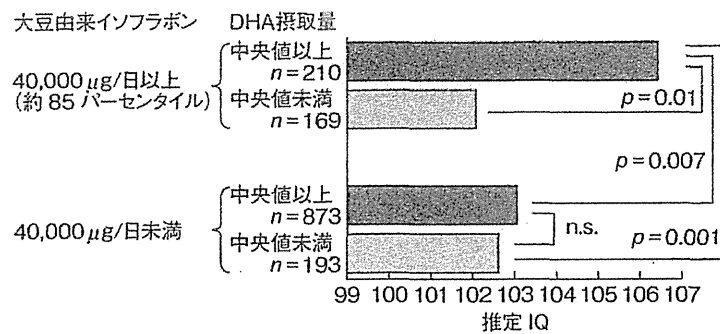


図4 知能に対する大豆由来イソフラボンとDHA摂取量の交互作用
年齢、性別で調整済み。n.s.有意差なし。
(下方浩史他：医のあゆみ 2011；239：400-405より引用)

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（Glu504Lys）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。

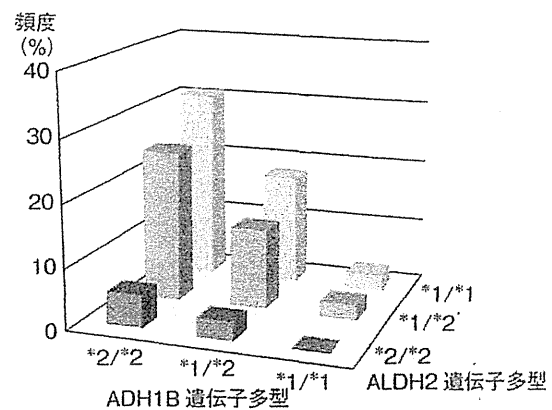


図5 アルコール代謝に関連する2つの遺伝子多型の頻度（NILS-LSAの調査結果から）

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¹³⁾。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

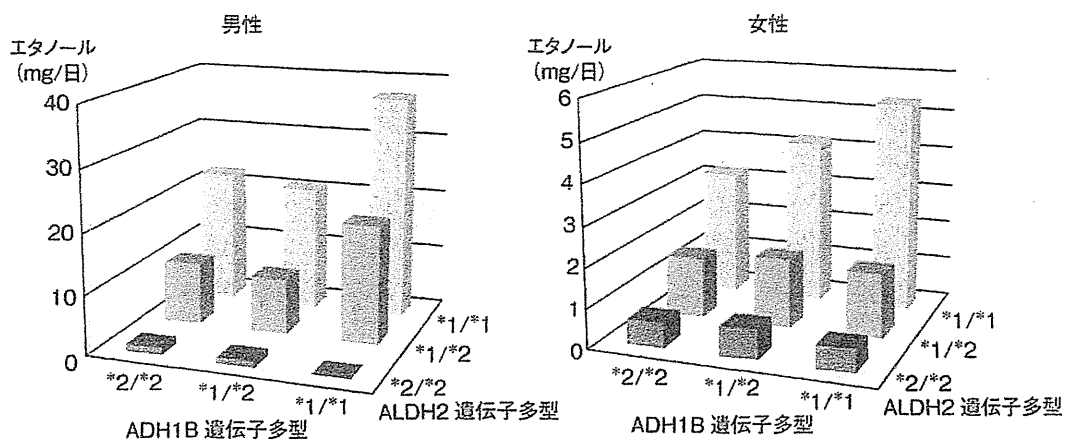


図6 性別に見た飲酒量とアルコール代謝関連遺伝子多型 (NILS-LSA の調査結果から)
(下方浩史: Adv Aging Health Res 2013; 2012: 159-167 より引用)

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

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 lacunas. *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。