

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策
総合研究事業

高齢者の健診のあり方に関する
科学的エビデンスを構築するための研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 下方浩史

平成 26(2014)年3月

内 容

. 総括研究報告

高齢者の健診のあり方に関する科学的エビデンスを構築するための研究

研究代表者 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授 下方浩史

. 分担研究報告

1. 地域在住高齢者における高齢者特有の病態の発症を予測するための健診項目及びそのカットオフ値に関する研究

研究分担者 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授 下方浩史

2. 地域在住中高年者における認知症ならびに ADL 低下発症予測のための健診項目の検討

研究分担者 愛知淑徳大学健康医療科学部教授 安藤富士子

3. 大規模健診コホート解析による高齢者健診のあり方に関する研究

研究分担者 名古屋大学大学院医学系研究科教授 葛谷雅文

. 研究成果の刊行に関する一覧表

. 研究成果の刊行物・別刷

総括研究報告書

高齢者の健診のあり方に関する科学的エビデンスを
構築するための研究

研究代表者 下方 浩史

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

研究要旨 縦断的データの整備を行うとともに、高齢者特有の病態について将来の発症を予測するための健診項目とそのカットオフ値を明らかにすることを目的として解析を行った。無作為抽出された地域住民を対象とし、平成9年度から2年ごとに行ってきた「国立長寿医療研究センター老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」の第1次調査から第7次調査の15年間のデータを用いた解析では、高齢者に特有な脆弱、抑うつ、低栄養、骨粗鬆症を予測するためには、血液検査所見は有用であったが、食事調査による栄養素摂取量や体力、身体活動量の検査も有用であることがわかった。また認知症の発症には比較的年齢が低い高齢者では過栄養やメタボリックシンドロームが、年齢が高い世代ではアルブミンやマグネシウムの低下など低栄養がリスクとなっていた。頭部MRIは認知症を予見する優れた検査であった。大規模健診コホートの23年間の解析では、65歳未満では一般的な検査が将来の低栄養・虚血性心疾患発症の予測に役立っていたが、既に高齢になっている人たちでは、一般的な検査はその時点での疾患の発見には役立つが、虚血性心疾患では将来の発症には一般検査所見以外の影響が大きいため予測には役立たないと推測された。

下方浩史：名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

安藤富士子：愛知淑徳大学健康医療科学部教授

葛谷雅士：名古屋大学大学院医学系研究科教授

A．研究目的

わが国では高齢者の割合が急増する中で、高齢者の健康増進、疾病の予防、早期発見・早期治療を目指すことが求められている。しかし現在行われている健診は中年層をターゲットにして、がんや生活習慣病に対する検査項目が設定され、判定基準が決められてきた。本研究では、膨大な一般健診データを有す

るコホート、高齢者に特有の疾患や病態に関しての詳細な検査データを有する一般住民コホートの、ふたつの長期にわたって追跡されている既存の大規模コホートを用いて、今年度は、縦断的データの整備を行うとともに、高齢者特有の病態について将来の発症を予測するための健診項目とそのカットオフ値を明らかにすることを目的として解析を行った。さらに、遺伝的素因との関連を調べるために、ゲノムワイド関連解析（GWAS）として全エクソーム解析を実施した。

B．研究方法

大規模健診疫学研究

1989年から2012年までの23年間で名古屋市内の人間ドック機関を受診した男性54,475人、女性27,644人の合計82,119人を対象として検討を行った。平均年齢は44.4±9.4歳、年齢分布は14歳～99歳であった。対象者の372,185回の検査結果を使って検討を行った。検査項目は人間ドック健診で行っている血液一般生化学検査、血液像検査の結果を用いた。低栄養は日本肥満学会の基準からBMIが18.5未満とした。心虚血性変化は、心電図での診断所見から、虚血性変化に準じる所見を用いた。

地域住民疫学研究

対象は「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（NILS-LSA）」は長寿医療研究センター周辺（大府市および知多郡東浦町）の参加者で、地域住民からの無作為抽出（観察開始時年齢40～79歳）されている。対象者は40、50、60、70歳代男女同数とし1日7人、1年間で約1,200人について多数の老化関連要因の検査調査を、年間を通して行い、2年ごとに追跡観察を行った。

追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約2,400人のダイナミックコホートとすることを目指してきた。

健康医療科学部については、1次調査参加者2,267人（男性1,139人、女性1,128人）のうち、上記の病態それぞれの所見を有しない者について、第7次調査までの病態発症を予測する解析を行った。認知症については、第2次調査に参加し、認知機能低下がなく、その後約2年間隔で行われた第3次～第7次調査に少なくとも1回は参加した60歳以上男女922人を対象とした。ADL低下についても第2次調査全参加者2,259人（40-81歳）の中でADLの低下がなかった者で、第3次～7次調査に少なくとも1回は参加した1,639人を対象とした。

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究における倫理指針」を遵守して行った。地域住民無作為抽出コホートに関しては国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。大規模健診データに関しては、人間ドックにおける既存資料を個人の特定制がまったくできない連結不可能匿名化された状態で提供を受けている。「疫学研究における倫理指針」を遵守し、全体として集団的に集計解析を行い、個人情報への厳守に努めている。

C．研究結果

大規模健診疫学研究

平成24年の検査結果23,552人のデータを整理確認した。平成24年までの23年間の縦断的データを用いて解析を行った。将来の低

栄養を予測する血液検査項目について検討を行った。65歳以上の高齢男女では、血糖、リポ蛋白、カリウム、中性脂肪など栄養に関連する検査値が有意になっていた。男女別にみると、男性では全体での結果とほぼ同様の順になっていたが、女性では電解質や脂質、総蛋白の影響が比較的大きく、糖代謝に関連する検査値の影響は小さかった。65歳未満男女ではほとんどすべての項目で有意な結果となったが、アルブミンだけが有意ではなかった。男女別でみると、男女全体と同様に脂質栄養に関連する項目のAUCが比較的大きかった。

虚血性心疾患発症については、65歳以上男女におけるではAUCの値は低栄養の場合と比べると全体に低く、有意であったのはリポ蛋白、GPT、アルブミン、GTPのみであった。65歳以上男性では、GOT、GPT、アルブミン、GTP、血小板数のみが有意で、65歳以上女性ではLDH、GOT、総蛋白のみが有意であった。65歳未満男女では多くの項目で有意になっていたが、AUCはやはり小さく、これは男女別にみても同様であった。

地域住民疫学研究

平成24年7月に終了した第7次調査2,330人のデータの整理確認を行った。第7次調査までの縦断的解析で、60歳代で認知症発症のリスクファクターとなったのは自覚的健康度が低いこと、頭部MRI検査でのPVH・脳室拡大所見、血清遊離T3、クレアチニン、AST、ALT、空腹時インスリンが高いことであった。70歳以上では低アルブミン・マグネシウム、高インスリン・シアル酸、頭部MRIでのPVHであった。

老研式活動能力指標総合点を指標としたADL低下のリスクファクターは40歳以上64

歳未満の中年群では白血球の増加、と血清マグネシウムの低下、高齢者群では血清コリンエステラーゼ・マグネシウム・赤血球MCHC低値、アルカリフォスファターゼ高値であった。手段的自立低下のリスクファクターは中年群では高血清DHLA、高血圧症の既往、低GPTであった。65歳以上では脂質異常症、空腹時インスリンが高いこと、一日の歩行数や自覚的健康度が低いこと、頭部MRIにおける後部脳室拡大、PVHがリスクファクターとなっていた。年代により認知機能障害・ADL低下のリスクファクターは異なり、健診項目を性・年代に応じてきめ細やかに設定することが必要と考えられた。

脆弱は歩行速度と強く関連しており、速歩、普通歩ともに将来の脆弱を予測するもっとも強い因子であった。そのカットオフ値は速歩で98m/分、普通歩で77m/分であった。全身反応時間、脚伸展パワー、閉眼片足立ち、上体起こしなどの体力の指標に次いで、一日歩数、余暇運動量などの身体活動の指標が有用な予測因子であった。BMI、インスリン、血清鉄、体脂肪率、ヘモグロビン、血清総蛋白など栄養に関連する要因の影響も比較的大きかった。

抑うつに関しても脆弱と同様に、栄養や体力が将来の抑うつ発症に関連していた。最も関連が強かったのは総エネルギー摂取量であり、1665kcal以下で抑うつ発症の可能性が高くなっていた。興味深いのは甲状腺ホルモンや炎症反応の指標であるシアル酸が抑うつ発症の関連要因となっていたことであった。

低栄養を予測する要因としては、やはり総エネルギー摂取量が最も強い要因でありカットオフ値は1605kcalであった。また、血液検査でも栄養に関連する物の影響が強かった

が、高感度 CRP やテストステロンなどの性ホルモンに関連する要因の影響も強かった。

骨粗鬆症については、女性を中心に解析を行った。中年群では骨性アルカリフォスファターゼや NTx、DPD、オステオカルシンなどの骨代謝マーカーが重要であったが、高年女性では、骨代謝マーカーは骨性アルカリフォスファターゼのみが有意であった。また、他の要因も中年女性に比べて関与は小さかった。

高齢者の疾患予測には多因子遺伝と生活習慣の交互作用も考慮に入れる必要がある。遺伝子多型を探ることで高齢者健診に役立てることを目指し、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) として全エクソーム解析を実施した。NILS-LSA 参加者 2,173 人の保存 DNA 検体を用い、各検体の 244,770 のエクソーム多型のタイピングを終了した。来年度にはこれらの遺伝子データを用いた解析を実施する予定である。

D . 考察

わが国では高齢者が今後急増し、2050 年には日本人の 2.5 人に 1 人が 65 歳以上となると推計されている。高齢者の割合が増加する中で、高齢者の健康増進、疾病の予防、早期発見・早期治療を目指すことが求められている。しかし、現在行われている健診は中年者をターゲットにして検査項目が設定されてきた。中年者と高齢者では罹患する疾患の種類や頻度が大きく異なる。生活習慣病の罹患率は年齢によって異なり、また高齢者特有の疾患も多い。超高齢社会を迎え、健診のあり方について時代の変化に合わせた対応が必要であろう。高齢者に対する健診や検査データの解釈のあり方を検討する本研究は時代の要請であるといえる。

本研究により高齢者にとって重要な疾患や病態が選定され、認知機能障害、抑うつ、低栄養、脆弱などは、数百万人の患者がいて、将来、少なくとも 2030 年から 2040 年頃までは患者数が急増していくことが明らかとなった。また、これらの疾患のそのスクリーニング方法や予測の可能性が示された。疾患重視の今までの健診とは異なり、高齢者に高頻度にみられる疾患、高齢者に特有な疾患だけでなく、抑うつや閉じこもり、認知機能障害などの「こころの健康」や骨折、転倒、難聴、低栄養、ADL 低下など高齢者の健康維持や QOL に深く関わる問題を潜在的に有するハイリスク者の早期発見が可能となると期待される。

今後は、ふたつの大規模コホートの解析から得られたエビデンスを基に、高齢者健診でのターゲット疾患とその検査項目の組み合わせのプロトコルを作成し、高齢者健診に必要なミニマムエッセンシャルな検査項目の組合せを決定する。また、このような検査結果からの総合的な判定基準の設定を目指す。疾患の有無を診断するための基準値だけでなく、将来の疾患発症予測や早期発見のための基準値を、縦断的なデータ解析から決定する。

本研究による高齢者健診に必要なミニマムの検査項目の組み合わせは費用対効果が高いと期待される。高齢者健診をより効率的に行うことが可能となり、さらには高齢者の健康維持、社会参画を促進し、医療費の削減につながっていくものと期待される。厚生労働省が今後定める高齢者健診だけではなく、75 歳未満の一般的な健診項目にもトータルとしてのエビデンスが少ないことに対して、新しい健診システムのあり方を示すことができる。

E．結論

無作為抽出された地域住民を対象とした15年間のデータを用いた解析では、高齢者に特有な脆弱、抑うつ、低栄養、骨粗鬆症を予測するためには、血液検査所見は有用であったが、食事調査による栄養素摂取量や体力、身体活動量の検査も有用であることがわかった。また認知症の発症には比較的年齢が低い高齢者では過栄養やメタボリックシンドロームが、年齢が高い世代ではアルブミンやマグネシウムの低下など低栄養がリスクとなっていた。頭部MRIは認知症を予見する優れた検査であった。大規模健診コホートの23年間の解析では、65歳未満では一般的な検査が将来の低栄養・虚血性心疾患発症の予測に役立っていたが、既に高齢になっている人たちでは、一般的な検査はその時点での疾患の発見には役立つが、将来の発症には一般検査所見以外の影響が大きいため予測には役立たないと推測された。

F．研究発表

各分担研究報告書に記載した。

G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

分担研究報告書

地域在住高齢者におけるに高齢者特有の病態の
発症を予測するための健診項目及びそのカットオフ値に関する研究

研究分担者 下方 浩史

名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科教授

研究要旨 無作為抽出された地域住民を対象とし、平成 9 年度から 2 年ごとに行ってきた「国立長寿医療研究センター老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）」の第 1 次調査から第 7 次調査の 15 年間、総計 3,983 人、延べ 16,338 件のデータ整備を行った。このデータを用いて高齢者に特有な脆弱、抑うつ、低栄養、骨粗鬆症を予測する健診項目についての解析を行った。血液検査所見は低栄養や脆弱の予測には有用であったが、食事調査による栄養素摂取量や体力、身体活動量の検査が有用であることがわかった。さらに高齢者の疾患予測には多因子遺伝と生活習慣の交互作用も考慮に入れる必要がある。遺伝子多型を探って高齢者健診に役立てることを目指し、ゲノムワイド関連解析（GWAS）として全エクソーム解析を実施した。NILS-LSA 参加者 2,173 人の保存 DNA 検体を用い、各検体の 244,770 のエクソーム多型のタイピングを終了した。

A．研究目的

本研究の目的は、高齢者健診の対象にすべき疾患を抽出し、そのスクリーニングのために必要な検査項目を選定し、検査による疾患の基準値を決定することである。

今年度は無作為抽出された地域住民を対象とし、平成 9 年度から 2 年ごとに行ってきた長期縦断疫学調査の第 1 次調査から第 7 次調査の 15 年間のデータ整備を行うとともに、このデータを用いた解析で、脆弱、抑うつ、低栄養、骨粗鬆症

など、高齢者に特徴的でありながら健診でのエビデンスの乏しい病態について、その発症を予測する検査所見についての検討を行った。

B．研究方法

1．対象

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（NILS-LSA）」は長寿医療研究センター周辺（大府市および知多郡東浦町）の地域住民からの無作為抽出者（観察開始時

年齢 40～79 歳)を対象に調査を行ってきた。対象者は 40、50、60、70 歳代男女同数とし 1 日 7 人、1 年間で約 1,200 人について多数の老化関連要因の検査調査を、年間を通して行い、2 年ごとに追跡観察を行った。追跡中のドロップアウトは、同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約 2,400 人のダイナミックコホートとすることを目指してきた。

第 1 次調査参加者 2,267 人(男性 1,139 人、女性 1,128 人)のうち、脆弱、抑うつ、低栄養、骨粗鬆症の病態それぞれの所見を有しない者について、第 7 次調査までの病態発症を予測する解析を行った。

2. 解析項目及び解析方法

脆弱は健康関連の QOL 測定尺度である SF36 の physical performance 得点で判定し、75 点以下を脆弱ありとした。SFD36 の physical performance 得点が 75 点以下は日常生活での要支援、要介護となる値に相当する。

抑うつは米国国立精神保健研究所が作成したうつ 20 項目からなる抑うつ自己評価尺度 The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)にて判定し、16 点以上を抑うつありとした。

低栄養は BMI で判定し、日本肥満学会の基準を採用し、18.5 未満を低栄養ありとした。

骨粗鬆症は二重エネルギー X 線吸収法 (DXA 法)で測定した右大腿骨頸部骨密度で判定し、男女ともに Young Adult Means (YAM)の 70 パーセント以下を骨粗鬆症とした。

解析には R 3.02 を用い、脆弱、抑うつ、低栄養、骨粗鬆症の有無について、各検

査項目のカットオフ値を ROC 曲線で求めた。

(倫理面への配慮)

本研究は「疫学研究における倫理指針」を遵守して行う。地域住民無作為抽出コホート (NILS-LSA) に関しては国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。調査に参加する際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報保護などについて半日をかけて十分に説明を行い、調査の対象者全員から検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同一の人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントにて本人への確認を行っている。分析においては、参加者のデータをすべて集団的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努めている。

C. 研究結果

脆弱

脆弱は歩行速度と強く関連しており、速歩、普通歩ともに将来の脆弱を予測するもっとも強い因子であった(表 1)。そのカットオフ値は速歩で 98m/分、普通歩で 77m/分であった(図 1)。全身反応時間、脚伸展パワー、閉眼片足立ち、上体起こしなどの体力の指標に次いで、一日歩数、余暇運動量などの身体活動の指標が有用な予測因子であった。BMI、インスリン、血清鉄、体脂肪率、ヘモグロビン、血清総蛋白など栄養に関連する要因の影響も比較的強かった。

抑うつ

抑うつに関しても脆弱と同様に、栄養や体力が将来の抑うつ発症に関連していた(表3)。最も関連が強かったのは総エネルギー摂取量であり、1665kcal以下で抑うつ発症の可能性が高くなっていた。興味深いのは甲状腺ホルモンや炎症反応の指標であるシアル酸が抑うつ発症の関連要因となっていたことであった。

低栄養

低栄養を予測する要因としては、やはり総エネルギー摂取量が最も強い要因でありカットオフ値は1605kcalであった。また、血液検査でも栄養に関連する物の影響が強かったが、高感度CRPやテストステロンなどの性ホルモンに関連する要因の影響も強かった(表3)

骨粗鬆症

骨粗鬆症については、女性を中心に解析を行った。中年群では骨性アルカリフォスファターゼやNTx、DPD、オステオカルシンなどの骨代謝マーカーが重要であったが、高年女性では、骨代謝マーカーは骨性アルカリフォスファターゼのみが有意であった。また、他の要因も中年女性に比べて関与は小さかった(表4)。

遺伝子解析

高齢者の疾患予測には、多因子遺伝と生活習慣の交互作用も考慮に入れる必要がある。遺伝子多型を探って高齢者健診に役立てることを目指し、ゲノムワイド関連解析(GWAS)として全エクソーム解析を実施した。NILS-LSA参加者2,173人の保存DNA検体を用い、各検体の244,770のエクソーム多型のタイピングを終了した。来年度にはこれらの遺伝

子データを用いた解析を実施する予定である。

D. 考察

一般地域住民から無作為抽出された対象者への調査で、脆弱、抑うつ、低栄養、骨粗鬆症について、将来の発症に影響する検査所見について検討を行った。その結果、血液検査所見も低栄養や脆弱の予測には有用であったが、食事調査による栄養素摂取量や体力、身体活動量の検査も有用であることがわかった。

脆弱、抑うつ、低栄養、骨粗鬆症などの高齢者に特有な病態は、高齢者の日常生活の障害となり、健康寿命を大きく低下させる要因となる。そのため予防と早期の対応が重要であり、健診での早期発見が急がれる。NILS-LSAの調査で実施されている多数の老化・老年病関連の検査項目のデータから、これらの疾患の将来の発症を予測するために必要な検査項目を抽出した。その結果、食事調査や、体力、身体活動量の検査が、血液検査と同様に高齢者健診では重要であると判断された。

E. 結論

「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1次調査から第7次調査の15年間、総計3,983人、延べ16,338件のデータ整備を行った。このデータを用いた解析で、血液検査所見も低栄養や脆弱の予測には有用であったが、食事調査による栄養素摂取量や体力、身体活動量の検査も有用であることがわかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Lee SC, Yuki A, Nishita Y, Tange C, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: The Relationship Between Light Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly population - 8 year longitudinal study. *J Am Geriat Soc* 61(3); 452-453, 2013.

2) 安藤富士子、大塚礼、北村伊都子、甲田道子、下方浩史：「かくれメタボ」の日本人有所見者数の推計-無作為抽出地域住民コホート NILS-LSA から .日本未病システム学会雑誌 19(2); 1-6, 2013.

3) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史：成人後期の主観的幸福感に対する配偶者の有無と対人関係の影響 . 日本未病システム学会雑誌 19(2); 88-92, 2013.

4) 堀川千賀、大塚礼、加藤友紀、河島洋、柴田浩志、安藤富士子、下方浩史：トリグリセリド高値の者における血清脂肪酸の特徴 ~ 地域在住の中老年男女における検討 ~ . 日本未病システム学会雑誌 19(2); 125-130, 2013.

5) Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent of fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79.

Lipids 48(7); 719-727, 2013.

6) Osuga Y, Yoshida M, Ando F, Shimokata H: Prevalence of lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly Japanese. *Geriat Geront Int* 13: 1010-1017, 2013.

7) Nishio N, Teranishi M, Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Sone M, Otake H, Kato K, Yoshida T, Tagaya M, Hibi T, Nakashima T: Polymorphisms in genes encoding aquaporins 4 and 5 and estrogen receptor α in patients with Ménière's disease and sudden sensorineural hearing loss. *Life Sci* 92(10):541-546, 2013.

8) Huang Y, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Association between polymorphisms in genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of Ménière's disease. *J Neurogenetics* (in press).

9) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T: A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One* 8(4); e61483, 2013.

10) Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Suzuki H, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Free Radic Res* 47(6-7); 498-506, 2013.

11) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Kitamura I, Okura T, Ando F, Shimokata H: Relationship between low free testosterone levels and loss of muscle mass. *Scientific Reports* 3: 1818, 2013.

12) Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H: Does high educational level protect against intellectual decline in older adults? : a 10-year longitudinal study. *Jpn Psycho Res* 55: 378-389, 2013.

13) Uchida Y, Teranishi M, Nishio N, Sugiura S, Hiramatsu M, Suzuki H, Kato K, Otake H, Yoshida T, Tagaya M, Suzuki H, Sone M, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Endothelin-1 gene polymorphism in sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 123: E59-E65, 2013.

14) Kitamura I, Koda M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Six-year longitudinal changes in body

composition of middle-aged and elderly Japanese: Age and sex differences in appendicular skeletal muscle mass. *Geriatr Gerontol Int* (in press).

15) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men and women: The LOCOMO (Longitudinal Cohorts of Motor System Organ) study. *J Bone Miner Metab* (in press).

16) 今井具子、加藤友紀、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：中高年者の食事記録データから作成した料理データベースを用いた大学生の栄養素等推定値の有効性。日本未病システム学会雑誌 19(2); 93-97, 2013.

17) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史：高齢者における知能と抑うつとの相互関係：交差遅延効果モデルによる検討。発達心理学研究（印刷中）。

18) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Utility of "loco-check," self-checklist for "Locomotive Syndrome" as a tool for estimating the physical dysfunction of elderly people. *Health* (in press).

- 19) Shimokata H, Ando F, Yuki A, Otsuka R: Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese - a 12-year longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
- 20) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years. *J Bone Miner Metab* (in press).
- 21) 加藤友紀、大塚礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者のアミノ酸摂取量 - 食品アミノ酸成分表の新規構築による推定 . *栄養学雑誌* 71(6); 299-310, 2013.
- 22) Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shimokata H: Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
- 23) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Incidence of disability and its associated factors in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study *J Bone Miner Metab* (in press).
- 24) 下方浩史、安藤富士子：検査基準値の考え方 - 医学における正常と異常 - . *日本老年医学会雑誌* 50(2); 168-171, 2013.
- 25) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：サルコペニア、虚弱の疫学 - 日本人データから . *Bone Joint Nerve* 3:67-74 ,2013 .
- 26) 下方浩史、安藤富士子：健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究 . *日本未病システム学会雑誌* 19(2); 29-35, 2013.
- 27) 大塚礼、下方浩史、安藤富士子：高齢者の栄養に関する疫学研究 . *Geriatric Medicine* 51(4); 365-369, 2013 .
- 28) 加藤友紀、下方浩史、安藤富士子：高齢者のうつと栄養 . *Geriatric Medicine* 51(4); 393-397, 2013 .
- 29) 吉村典子、中村耕三、阿久根徹、藤原佐枝子、清水容子、吉田英世、大森豪、須藤啓広、西脇祐司、吉田宗人、下方浩史：LOCOMO スタディ . 最新の骨粗鬆症学 - 骨粗鬆症の最新知見 - XI . 大規模臨床試験の概要・住民コホート研究の概要 . *日本臨床* 71 巻増刊号 2; 642-645, 2013 .
- 30) 下方浩史、安藤富士子：高齢者の基準値の考え方 . 検査結果をどう読むか? *JOHNS* 29(9); 1377-1380, 2013 .

- 31) 安藤富士子、下方浩史：果実・果汁飲料と機能性成分(10) 中高年者の疾病予防における果物・カロテノイド摂取の役割、果実とその加工品の話、食品と容器 54(9); 530-535, 2013.
- 32) 下方浩史、安藤富士子：老化の長期縦断研究からみた高齢期の健康増進の解明 . Geriatric Medicine 51(9); 895-899, 2013 .
- 33) 鈴木隆雄、下方浩史：加齢性筋肉減少症（サルコペニア）の基礎と臨床 . Locomotive Pain Frontier 2(2); 80-85, 2013 .
- 34) 下方浩史：高齢者糖尿病の療養指導 . 検査データの見方・説明の仕方 . 糖尿病診療マスター（印刷中）
- 35) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：サルコペニアの診断と評価 . サルコペニアおよびロコモティブシンドロームと栄養 . 臨床栄養（印刷中）.
- 36) 幸篤武、下方浩史：地域在住高齢者におけるサルコペニアの実態 . 医学のあゆみ（印刷中）
- 37) 下方浩史、安藤富士子：虚弱の危険因子 . Medical Rehabilitation（印刷中）
- 38) 下方浩史、安藤富士子：虚弱の危険因子 . 高齢者におけるリハビリテーションの阻害因子とそれに対する一般的対応 . Geriatric Medicine（印刷中）
- 39) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：わが国におけるサルコペニアの診断と実態 - 日本人における診断 . サルコペニア - その成因と栄養・運動(葛谷雅文、雨海照祥編) 医歯薬出版、東京、pp35-40, 2013.
- 40) 加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：サルコペニアの栄養ケア BCAA . サルコペニア - その成因と栄養・運動(葛谷雅文、雨海照祥編) 医歯薬出版、東京、pp.116-121, 2013.
- 41) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：罹患の実態について教えてください . サルコペニア 24 のポイント(関根里恵、小川純人編) フジメディカル出版、東京、pp.17-21, 2013.
- 42) 安藤富士子、下方浩史：サルコペニア高齢者の特徴は？サルコペニア 24 のポイント(関根里恵、小川純人編) フジメディカル出版、東京、pp.22-26, 2013.
- 43) 下方浩史：高齢期における生活習慣病の予防 - 喫煙と飲酒 . Advances in Aging and Health Research 2013 高齢期における生活習慣病 . 長寿科学健康財団 . 愛知 pp159-167, 2013 .
- 44) 下方浩史：「養生訓」に学ぶ！病気になる生き方 . 素朴社、東京、2013 .
- 45) 下方浩史：病因と死因の現状と課題 . 介護福祉事典(日本介護福祉学会編) . ミネルヴァ書房、東京、2014（印刷中）

46) 下方浩史：地域在住高齢者における要介護化の危険因子 .Advances in Aging and Health Research 2014 長寿科学研究業績集「在宅の高齢者を支える - 医療、介護、看取り - 」.長寿科学健康財団.愛知(印刷中).

47) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史：サルコペニアの有症率と危険因子 .サルコペニアの運動療法 - エビデンスと実践 (島田裕之編) 医歯薬出版、東京(印刷中).

48) 下方浩史：高齢者の定義および人口動態 .老年学(改訂第4版).標準理学療法学・作業療法学.専門基礎分野.大内尉義(編) 医学書院、東京(印刷中).

49) 下方浩史：栄養疫学 .ウエルネス公衆栄養学 2014(前大道教子、松原知子編) 医歯薬出版、東京(印刷中).

2 . 学会発表

1) 大菅陽子、吉田正貴、安藤富士子、下方浩史：頸動脈超音波検査は4年後の夜間頻尿を予測できるか .第101回日本泌尿器科学会総会、札幌、2013年4月25日 .

2) 大菅陽子、吉田正貴、下方浩史、安藤富士子：メタボリック症候群構成要素が下部尿路症状(LUTS)の発生に与える影響についての検討 - 4年間の縦断的研究 - .第26回日本老年泌尿器科学会、横浜、2013年5月17日 .

3) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、石黒直樹、安藤富士子、下方浩史：ロコチェックの陽性項目による意義・有用性の検討 - 陽性高頻度3項目の運動機能評価の比較 - .第86回日本整形外科学会学術総会、広島、2013年5月24日 .

4) 竹村真里枝、松井康素、原田敦、石黒直樹、安藤富士子、下方浩史：一般地域住民におけるロコモティブシンドロームの疫学的検討 .第86回日本整形外科学会学術総会、広島、2013年5月24日 .

5) 大塚礼、下方浩史：中高年者の多価不飽和脂肪酸摂取と知能・認知機能に関する長期縦断疫学研究 .第67回日本栄養・食糧学会大会、名古屋、2013年5月26日 .

6) 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、加藤友紀、大塚礼、下方浩史：知能の加齢変化における喫煙とカロテノイドの交互作用 - 8年間の縦断データの解析 - .第55回日本老年医学会学術集会、大阪、2013年6月5日 .

7) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：高齢者運動機能評価法としてのロコモティブシンドロームチェック項目(ロコチェック)の有用性の検討 .第55回日本老年医学会学術集会、大阪、2013年6月5日 .

8) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：60歳以

上男女での血清 DHA ,EPA 濃度と 10 年後の認知機能低下との関連 . 第 55 回日本老年医学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日 .

9) 佐竹昭介、下方浩史、千田一嘉、近藤和泉、鳥羽研二：基本チェックリストの質問領域と健康障害発生の関連性 . 第 55 回日本老年医学会学術集会、大阪、2013 年 6 月 5 日 .

10) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、坪井さとみ、福川康之、安藤富士子、下方浩史：成人中・後期における「死」に関する思索経験の縦断的検討 . 第 55 回日本老年社会学会大会、大阪、2013 年 6 月 6 日 .

11) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of Knee Extensor Muscle Strength on the Incidence of Osteopenia and Osteoporosis after Six Years. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 27, 2013.

12) Satake S, Shimokata H, Senda K, Kondo I, Toba K; The predictive validity of the Kihon Checklist for identifying frailty in a community-dwelling older population. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 27, 2013.

13) Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka

R, Kato Y, Imai T, Shimokata H: The Effects of Carotenoid Intakes on Intelligence in Community-dwelling Japanese Middle-aged and Elderly. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 25, 2013.

14) Lee S, Yuki A, Kozakai R, Nishita Y, Tange C, Kim H, Ando F, Shimokata H: The Relationship between Light-Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly Population : An 8-year longitudinal study. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 25, 2013.

15) Shimokata H, Ando F, Kuzuya M: Hidden obesity and risk of life-style related disease in the elderly Japanese. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 26, 2013.

16) 大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：血清 DHA、EPA 濃度に対する性、年齢、生活習慣等の影響 ~ 中高年男女における検討 ~ . 第 49 回日本循環器病管理予防学会、金沢、2013 年 6 月 14 日 .

17) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、幸篤武、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高齢者における膝関節変形と

身体組成との関連．第 5 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会、札幌、2013 年 6 月 21 日．

18) Uchida Y, Sugiura S, Yasue M, Ando F, Nakashima T, Shimokata H: The association between hearing loss and polymorphisms of genes encoding inflammatory mediators in Japanese aged population. The 20th IFOS World Congress, Seoul, June 3, 2013.

19) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: Low free testosterone levels are associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. The 18th annual Congress of the ECSS, Barcelona, June 29, 2013.

20) Kozakai R, Ando F, Kim HY, Lee SC, Yuki A, Shimokata H: Factors leading to regular exercise in community-living middle-aged and older people without regular exercise experience. The 18th annual Congress of the ECSS, Barcelona, June 29, 2013.

21) 堀川千賀、大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史：血中必須脂肪酸と短期記憶に関する大規模地域住民での縦断的研究．第 9 回必須脂肪酸と健康研究会．大阪、2013 年 8 月 2 日．

22) 安藤富士子、加藤友紀、今井具子、

大塚礼、下方浩史：カロテノイド摂取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 8 年間の縦断研究 - .第 60 回日本栄養改善学会学術総会、神戸、2013 年 9 月 14 日．

23) 幸篤武、安藤富士子、小坂井留美、大塚礼、下方浩史：アンドロゲン受容体遺伝子多型とテストステロンの相互作用が中高齢男性の筋量に与える影響 .第 68 回日本体力医学会大会、東京、2013 年 9 月 21 日

24) 小坂井留美、安藤富士子、金興烈、幸篤武、大塚礼、下方浩史：中高年期における握力の縦断変化の性差．第 68 回日本体力医学会大会、東京、2013 年 9 月 22 日．

25) 今井具子、大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史：経時的に見た地域在住中高年者の栄養補助食品利用状況．第 60 回日本栄養改善学会学術総会、神戸、2013 年 9 月 14 日．

26) 富田真紀子、西田裕紀子、丹下智香子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：中高年者のワーク・ファミリー・バランスと心理的 well-being の関連 .日本心理学会第 77 回大会、札幌、2013 年 9 月 20 日．

27) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史:高齢者における知能と認知的余暇活動の相互関係 .日本心理学会第 77 回大会、札幌、

2013年9月20日。

28) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：成人中・後期における「死に対する態度」の縦断的検討。日本心理学会第77回大会、札幌、2013年9月19日。

29) Shimokata H: A longitudinal study of frailty and aging in Japan. Symposium: Frailty in the older people: dynamic perspectives. The 9th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society, Venice, Italy, October 4, 2013.

30) 下方浩史：高齢社会の現状と問題点。プレナリーセッション耳鼻咽喉科医と高齢社会。第27回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会、名古屋、2013年11月16日。

31) 大菅陽子、吉田正貴、下方浩史、大塚礼、安藤富士子：地域在住の中高齢者における総身体活動量と4年後の夜間頻尿発生との関連についての検討。第63回日本泌尿器科学会中部総会、名古屋、2013年11月29日。

32) 加藤友紀、大塚礼、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者のプロリン摂取量が知能に及ぼす影響に関する縦断的研究。第20回日本未病システム学会学術総会、東京、2013年11月10日。

33) 下方浩史：夢を語り、夢を目指して生きる - 健康長寿の秘訣。第22回トータルライフ医療学術集会、東京、2013年12月14日。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 高齢者の将来の脆弱発症を予想する検査項目のカットオフ値（有意な検査値のみ AUC の大きさ順に表示）

	Cutoff	感度	特異度	AUC	95% 信頼区間		p 値	
速歩速度(m/min)	98.0	0.732	0.568	0.680	0.626	0.735	p<0.001	***
普通歩速度(m/min)	77.0	0.698	0.578	0.677	0.623	0.732	p<0.001	***
全身反応時間(秒)	0.5	0.517	0.699	0.645	0.588	0.701	p<0.001	***
一日歩数(step/day)	6173	0.701	0.504	0.626	0.569	0.684	p<0.001	***
脚伸展パワー(watt)	278.0	0.672	0.522	0.622	0.559	0.684	p<0.001	***
閉眼片足立ち(秒)	5.0	0.436	0.738	0.615	0.558	0.671	p<0.001	***
上体起こし(回/30sec)	5.0	0.754	0.431	0.611	0.547	0.675	0.001	***
BMI	22.1	0.748	0.438	0.608	0.551	0.664	p<0.001	***
余暇運動量(METS*min/y)	25425	0.616	0.578	0.601	0.545	0.658	p<0.001	***
インスリン	7.3	0.465	0.724	0.597	0.540	0.655	0.001	***
脚伸展筋力(kg)	32.0	0.451	0.726	0.589	0.525	0.652	0.006	**
赤血球数(x10000/ μ l)	481.0	0.416	0.748	0.586	0.529	0.643	0.003	**
DXA 体脂肪率(%)	27.1	0.628	0.538	0.585	0.528	0.642	0.003	**
鉄(micro g/dl)	118.0	0.432	0.701	0.580	0.523	0.637	0.005	**
ヘモグロビン(g/dl)	15.4	0.413	0.748	0.577	0.520	0.633	0.008	**
握力(kg)	29.0	0.530	0.623	0.574	0.517	0.631	0.011	*
総蛋白(g/dl)	7.9	0.299	0.816	0.558	0.502	0.615	0.042	*

NILS-LSA 第 4 次調査から第 7 次調査までの 6 年間の追跡調査による

図 1. 高齢者の将来の脆弱発症を予想する普通歩速度のカットオフ値

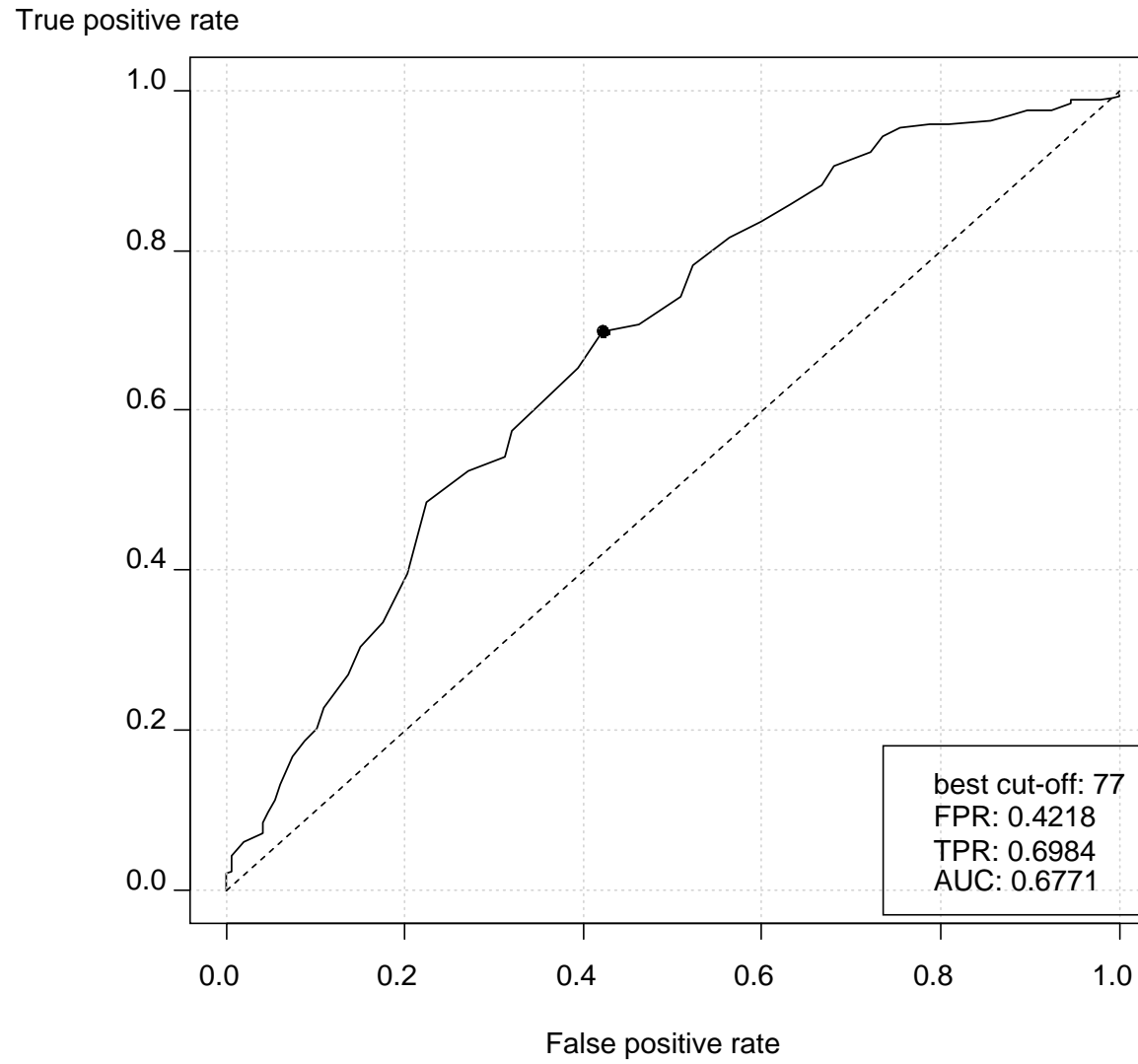


表 2. 高齢者の将来の抑うつ発症を予想する検査項目のカットオフ値（有意な検査値のみ AUC の大きさ順に表示）

	Cutoff	感度	特異度	AUC	95% 信頼区間		p 値
総エネルギー消費量(kcal)	1665.2	0.644	0.646	0.670	0.561	0.779	0.005**
普通歩速度(m/min)	76	0.608	0.640	0.654	0.581	0.727	<0.001***
脚伸展パワー(watt)	360	0.604	0.685	0.647	0.573	0.721	<0.001***
速歩速度(m/min)	94	0.725	0.491	0.628	0.554	0.703	0.001**
全身反応時間(秒)	0.497	0.637	0.604	0.621	0.547	0.696	0.002**
上体起こし(回/30sec)	9	0.626	0.621	0.618	0.541	0.695	0.003**
収縮期血圧(mmHg)	130	0.534	0.670	0.614	0.541	0.688	0.003**
DPD(nmol/mmol・CRE)	5.5	0.541	0.629	0.610	0.534	0.686	0.006**
閉眼片足立ち(秒)	3.19	0.680	0.478	0.608	0.533	0.682	0.006**
遊離 T4 (ng/dl)	1.25	0.661	0.544	0.606	0.532	0.680	0.006**
握力(kg)	29.2	0.627	0.568	0.596	0.522	0.671	0.014*
シアル酸 (mg/dl)	66	0.525	0.670	0.584	0.510	0.659	0.030*
DHLA (µg/ml)	30.9	0.508	0.650	0.583	0.508	0.658	0.033*

NILS-LSA 第 1 次調査から第 7 次調査までの 12 年間の追跡調査による

表 3 . 高齢者の将来の低栄養発症を予想する検査項目のカットオフ値 (有意な検査値のみ AUC の大きさ順に表示)

	Cutoff	感度	特異度	AUC	95%信頼区間		p 値
総エネルギー消費量(kcal)	1605.2	0.811	0.667	0.777	0.613	0.941	0.003**
ヘモグロビン (g/dl)	14.1	0.767	0.710	0.765	0.661	0.868	<0.001***
赤血球数 (x10000/ μ l)	475	0.612	0.806	0.744	0.637	0.850	<0.001***
高感度 CRP (ng/ml)	580	0.534	0.833	0.716	0.605	0.828	<0.001***
脚伸展筋力(kg)	29	0.624	0.708	0.711	0.585	0.836	0.002**
GTP (IU/l)	22	0.698	0.645	0.706	0.596	0.816	<0.001***
亜鉛 (μ g/dl)	85	0.860	0.484	0.683	0.571	0.795	0.002**
SHBG (nmol/l)	120	0.286	1.000	0.676	0.509	0.843	0.041*
オステオカルシン (ng/ml)	9.2	0.700	0.612	0.665	0.550	0.780	0.005**
握力(kg)	29.3	0.578	0.710	0.649	0.535	0.763	0.010*
遊離テストステロン (pg/ml)	0.7	0.868	0.452	0.640	0.526	0.754	0.015*
アポ B (g/dl)	112	0.620	0.677	0.633	0.519	0.748	0.021*
DHEA-S (ng/ml)	898	0.566	0.742	0.633	0.519	0.747	0.022*
総テストステロン (ng/dl)	47.6	0.589	0.677	0.631	0.516	0.745	0.024*
総ビリルビン (mg/dl)	0.5	0.907	0.290	0.627	0.512	0.742	0.027*
トリグリセライド (mg/dl)	88	0.744	0.613	0.625	0.511	0.740	0.031*
脚伸展パワー (watt)	217	0.895	0.345	0.621	0.502	0.739	0.044*
ビタミン A (IU/dl)	185	0.729	0.516	0.620	0.505	0.735	0.039*
血小板促進因子活性 (nmol/in/ml)	4.5	0.891	0.387	0.617	0.502	0.732	0.043*
レプチン (ng/ml)	2.1	0.945	0.323	0.614	0.499	0.729	0.049*

NILS-LSA 第 1 次調査から第 7 次調査までの 12 年間の追跡調査による

表 4. 高齢女性の将来の骨粗鬆症発症を予想する検査項目のカットオフ値（有意な検査値のみ AUC の大きさ順に表示）

	Cutoff	感度	特異度	AUC	95%信頼区間		p 値
骨性アルカリフォスファターゼ (U/L)	24.1	0.845	0.469	0.662	0.548	0.775	0.012*
脚伸展パワー (watt)	260	0.656	0.635	0.640	0.521	0.759	0.032*
尿酸 (mg/dl)	4.4	0.788	0.483	0.638	0.523	0.753	0.029*
体前屈 (cm)	10	0.636	0.603	0.633	0.518	0.749	0.036*
GTP (IU/l)	20	0.727	0.500	0.625	0.509	0.742	0.048*
総ビリルビン (mg/dl)	0.6	0.741	0.485	0.624	0.508	0.741	0.047*

NILS-LSA 第 1 次調査から第 7 次調査までの 12 年間の追跡調査による

分担研究報告書

地域在住中高年者における認知症ならびに ADL 低下発症予測のための健診項目の検討

分担研究者 安藤 富士子

愛知淑徳大学健康医療科学部 教授

研究協力者 西田 裕紀子、丹下 智香子

独立行政法人 国立長寿医療研究センター NILS-LSA 活用研究室 研究員

研究要旨 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)参加者を対象として、認知機能障害(60歳以上)ならびにADL低下(40歳以上)のリスクファクターについて縦断的に検討することにより、認知症・ADL低下発症予測につながる健診項目を抽出した。

60歳代で認知症発症のリスクファクターとなったのは自覚的健康度が低いこと、頭部MRI検査でのPVH・脳室拡大所見、血清遊離T3、クレアチニン、AST、ALT、空腹時インスリンが高いことであった。70歳以上では低アルブミン・マグネシウム、高インスリン・シアル酸、頭部MRIでのPVHであった。

老研式活動能力指標総合点を指標としたADL低下のリスクファクターは40歳以上64歳未満の中年群では白血球の増加、と血清マグネシウムの低下、高齢者群では血清コリンエステラーゼ・マグネシウム・赤血球MCHC低値、アルカリフォスファターゼ高値であった。手段的自立低下のリスクファクターは中年群では高血清DHHLA、高血圧症の既往、低GPTであった。65歳以上では脂質異常症、空腹時インスリンが高いこと、一日の歩行数や自覚的健康度が低いこと、頭部MRIにおける後部脳室拡大、PVHがリスクファクターとなっていた。

年代により認知機能障害・ADL低下のリスクファクターは異なり、健診項目を性・年代に応じてきめ細やかに設定することが必要と考えられた。

A. 研究目的

急増する高齢者の健康寿命延伸のためには、疾病・障害の発症予測、予防、早期発見・治療が肝要である。しかし、現在行われている健診は中年層のメタボリックシンドロームや癌をターゲットとしており、高齢者の健

康寿命を阻害する老年病の発見には適していない。高齢者の健康寿命の阻害要因は身体的要因(ADL低下)と心理・精神的要因(認知症・うつ)とに二大別される。

本研究では、高齢者に特徴的でありなが

ら健診でのエビデンスの乏しい病態の中で認知症(認知機能障害)およびADL低下について、地域在住中高年者から無作為抽出された、一般地域住民を対象としたコホートを用いて、健診レベルで実施可能な検査項目を抽出することを目的とする。

B. 研究方法

1. 対象

1) 認知症発症予測のための健診項目の検討

「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)」¹⁾第2次調査(2000-2002、以下ベースライン)の60歳以上の参加者の中でベースラインのMMSE (Mini-Mental State Examination)検査²⁾日本語版³⁾の得点が24点以上で、約2年間隔で行われた第3次～第7次調査に少なくとも1回は参加した高年齢者922人(平均年齢68.8±5.7歳、男性476人、女性446人)を対象とした。

健診に適した項目を年代ごとに検討するために、対象をベースライン時の年齢で60歳代群と70歳以上群の2群に分けた。

2) ADL低下発症予測のための健診項目の検討

NILS-LSA第2次調査全参加者2,259人(40-81歳)の中で老研式活動能力指標検査⁴⁾において下記に定める基準点以上であった者で、第3次～7次調査に少なくとも1回は参加した者を対象とした。総合点に関する解析では1,639人の、のべ6,641件のデータを用いた。手段的自立度に関しては、

1,847人の、のべ7,730件のデータ、知的流動性については1,679人の、のべ6,806件のデータ、社会的役割では1,431人の、のべ5,804件のデータを用いた。高齢者におけるADL低下の予測因子を中年と比較するために、対象を64歳以下の中年群と65歳以上の高齢群に分けた。

2. 測定項目

認知機能障害の評価は認知症の簡便なスクリーニング検査として世界的に用いられているMMSE検査(得点可能範囲0-30)の日本語版を用いた。MMSEはスクリーニング検査であり、これのみでの認知症の判定は困難であるが、本研究ではMMSE点23以下を認知症⁵⁾と定義し、以下の検討をおこなった。

ADL低下の指標には前述の老研式活動能力指標を用いた。老研式活動能力指標は総合点(0-13点)と下位尺度である手段的自立(0-5点)、知的流動性(0-4点)、社会的役割(0-4点)を求めることが可能であるが、本研究では総合点は12点、手段的自立、知的流動性、社会的役割はそれぞれ満点を基準点とし、基準点を下回った場合に、「ADLが低下した」と判定した。

認知症発症ならびにADL低下発症の予測因子としてはNILS-LSAベースラインにおける調査項目の中で、

一般の健診でも比較的安価に大集団に行えると考えられる項目；
身体計測(体重、MBI,体脂肪率)
血圧・心拍数、
問診(自覚的健康度、喫煙、飲酒、脳血管障害・高血圧症・糖尿病・心疾患・脂質異常症の既往歴)
一日平均歩行量(歩数)

血液検査

高齢者の健康状態に直結すると考えられる栄養摂取状況；一日平均エネルギー摂取量（3日間食事秤量記録法で推定）今後健診でも汎用が予測される頭部MRIを用いた（表1）（データの詳細についてはNILS-LSAホームページ <http://www.ncgg.go.jp/department/ep/nilslsa.html> を参照のこと）。

3. 解析方法

認知症発症予測のための健診項目の検討については60歳代、70歳代以上という2つの年代別群ごとにベースライン（第2次調査）時の各調査項目について第3～7次調査における認知症（MMSE23点未満で定義）発症のオッズ比を性、ベースライン時年齢を調整した一般化線型モデルで検討した。あわせて性別に年齢を調整をした一般化線型モデルでの解析も行った。

説明変数である各調査項目については、連続変数の場合は、 ± 1 標準偏差間の、またカテゴリー変数については水準間の人数バランスを考慮しながら、Odds比が最も大きくなるように再カテゴリー化を試みた。

ADL低下発症予測のための健診項目の検討については同様に中年群・高齢群別に各調査項目について第3～7次調査におけるADL低下発症のオッズ比を性、年齢を調整した一般化線型モデルで検討した。性別の年齢調整での解析も行った。説明変数の取り扱いも認知症発症予測の場合と同様である。

解析にはSAS9.3を用い、 $p < 0.05$ を統計的有意とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、「疫学研究における倫理指針」を遵守し、国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、対象者全員から各調査参加時にインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

1. 認知症発症予測のための健診項目の検討

解析対象者922人のベースライン時の性、年代別内訳を表2に、第3次～第7次調査における追跡調査件数を表3に示した。対象者の平均最終追跡期間は 7.36 ± 3.06 年で平均参加回数は3.6回でベースラインのMMSE得点は 28.1 ± 1.6 点であった。

性・年齢を調整した一般化線型モデルにおける解析の結果、有意であった項目のOdds比を表4に示した。60歳代で認知症のリスクファクターとなったのは、血液検査においては遊離T3、AST(GOT)、ALT(GPT)、空腹時インスリンであり、いずれも高値になると有意に認知機能障害のリスクが高かった。自覚的健康度が低いことや頭部MRI検査での白質病変、脳室拡大所見も60歳代での認知機能障害発症リスクであった。

70歳以上では、血清中のアルブミン、マグネシウムが低い者では認知機能障害になりやすく、空腹時インスリンや慢性炎症所見を表すシアル酸が高いことは認知症発症のリスク要因であった。頭部MRIでの白質病変も70歳以上群においても有意なリスクファクターとなっていた。

性別の検討結果を表5、6に示した。男性特有なリスクファクターは60歳代で腎機能障害（クレアチニンの高値）、多血症（赤血球数、MCHC高値）、70歳以上では慢性

炎症所見(シアル酸高値)、心電図虚血性変化などであった。60歳代男性では頭部MRI所見での白質病変、脳室拡大、自覚的健康度のOdds比が顕著に高かった。頭部MRI白質病変、脳室拡大について、65歳男性における10年間の認知機能障害発症リスク(%)の推移を図1,2に示した。

女性では60歳代で過栄養状態(AST、ALT、空腹時インスリン、ビタミンA、アラキドン酸、ドコサヘキサエン酸の高値)が特有なリスクファクターであるのに対して亜鉛や総ビリルビンが高いことは認知機能障害の予防因子として働いていた。70歳以上の女性では低栄養(アルブミン、マグネシウムの低下)などがリスクファクターとなっていた。

2. ADL低下発症予測のための健診項目の検討

老研式活動能力指標総合点でのADL低下発症予測の解析対象者1,639人のベースライン時の性、年代別内訳を表7に、第3次～第7次調査における追跡調査件数を表8に示した。対象者の平均最終追跡期間は 78.31 ± 2.68 年で平均参加回数は4.1回でベースラインの総合得点は 12.7 ± 0.4 点であった(下位尺度の追跡件数等の詳細は省略)。

老研式活動能力指標総合点によるADL低下のリスクファクターは、中年群では白血球が高いこと、血清マグネシウムが低いこと、自覚的健康度が悪いことであった。高齢群では、血清中のコリンエステラーゼ・マグネシウム・赤血球のMCHCが低いこと、アルカリフォスファターゼが高いこと、自覚的健康度が悪いことがリスクファクターとなっていた(表9)。中年男性では血清アルカリフォスファターゼが高いこと、頭部MRIで脳血栓所見が

あることがリスクファクターであった(表10)。

中年女性では血清シアル酸が高いこと、自覚的健康度不良、糖尿病の既往が、女性高齢群では甲状腺ホルモン、マグネシウムが低いこと、アルカリフォスファターゼが高いこと、頭部MRIでの側脳室後脚拡大、自覚的健康度不良がリスクファクターであった(表11)。

手段的自立については、中年群では血清DHLAが高いこと、ALTが低いこと、高血圧症の既往がリスクファクターであった。高齢群では空腹時インスリンが高いこと、一日の歩行数や自覚的健康度が低いこと、頭部MRIにおける後部脳室拡大、白質病変、自覚的健康度不良、高脂血症既往がリスクファクターであった(表12)。性別年齢群別のリスクファクターを表13、14に示した。

知的流動性については中年群では白血球数が高いことと頭部MRIでの脳室拡大がリスクファクターで、高齢群ではALT,ASTが低いこと、歩行量が少ないこと、自覚的健康度不良がリスクファクターであった(表15)。中年男性では血清中コリンエステラーゼが高いこと、白血球数が低いこと、頭部MRIで脳出血や脳塞栓の既往があることがリスクとなっており、高齢男性ではASTやコリンエステラーゼが低いことがリスクとなっていた(表16)。中年女性では血清亜鉛が低いこと、高齢女性では遊離T3や血清リンが高いこと、総摂取エネルギー、自覚的健康度、一日の歩行量が低いこと、頭部MRIでの側脳室後脚の拡大がリスクファクターとなっていた(表17)。社会的役割については中年群では多血症(MCV,MCHが高いこと)と後部脳室拡大、白質病変、自覚的健康度が低いことがリスクファクターになっていた。65歳以上では遊離

T4、AST、MCV が高いこと、自覚的健康度が低いことがリスクファクターになっていた(表 18)。性別年齢群別のリスクファクターを表 19.20 に示した。

D . 考察

本年度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 (NILS・LSA) 参加者を対象として、認知機能障害 (60 歳以上) ならびに ADL 低下 (40 歳以上) のリスクファクターについて縦断的に検討することにより、認知症・ADL 低下発症予測につながる健診項目を抽出した。

60 歳代で認知症発症のリスクファクターとなったのは自覚的健康度が低いこと、頭部 MRI 検査での PVH・脳室拡大所見、血清遊離 T3、クレアチニン、AST、ALT、空腹時インスリンが高いことであった。70 歳以上では低アルブミン・マグネシウム、高インスリン・シアル酸、頭部 MRI での PVH であった。

老研式活動能力指標総合点を指標とした ADL 低下のリスクファクターは 40 歳以上 64 歳未満の中年群では白血球の増加、と血清マグネシウムの低下、高齢者群では血清コリンエステラーゼ・マグネシウム・赤血球 MCHC 低値、アルカリフォスファターゼ高値であった。手段的自立低下のリスクファクターは中年群では高血清 DHLA、高血圧症の既往、低 GPT であった。65 歳以上では脂質異常症、空腹時インスリンが高いこと、一日の歩行数や自覚的健康度が低いこと、頭部 MRI における後部脳室拡大、PVH がリスクファクターとなっていた。

年代により認知機能障害・ADL 低下のリスクファクターは異なり、健診項目を性・年代に応じてきめ細やかに設定することが必要と考えられた。

E . 結論

健診において高齢者の認知機能障害や ADL 低下を予測する共通の因子として、頭部 MRI 所見と自覚的健康度が重要である。また、認知機能障害・ADL 低下の危険因子は性、年代で異なるので、健診項目は性、年代を考慮して検討する必要がある。

(参考文献)

- 1) 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: S1-9, 2000.
- 2) Folstein MF, Folstein SE, McHuge PR: 'Mini-Mental State': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research. 12:189-198, 1975.
- 3) 橋本竜作、森悦朗: Mini-Mental State Examination(MMSE). 日本臨床 (69) 増刊号 8. 認知症学(上). pp398-402, 日本臨床社、東京、2011.
- 4) 古谷野巨、柴田博、中里克治、芳賀博、須山康夫: 地域老人における活動能力の測定 - 老研式活動能力指標の開発 -. 日本公衆衛生雑誌. 34(3):109-114, 1987.
- 5) 西田裕紀子: MMSE. 高齢者検査基準値ガイド. 下方浩史編、中央法規出版株式

会社、東京、2011.

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Kitamura I, Okura T, Ando F, Shimokata H: Relationship between Low Free Testosterone Levels and Loss of Muscle Mass. *Sci Rep*, 3: 1881, 2013.

2) Huang Y, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Association Between Polymorphisms in Genes Encoding Methylenetetrahydrofolate Reductase and the Risk of Ménière's Disease. *J Neurogenet*, 27: 5-10, 2013.

3) Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent of fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79. *Lipids*, 48: 719-727, 2013.

4) Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Suzuki H, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Free Radic Res*, 47: 498-506, 2013.

5) Osuga Y, Okamura K, Ando F,

Shimokata H: Prevalence of lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly Japanese. *Geriatr Gerontol Int*, 13: 1010-1017, 2013.

6) Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H: Does High Educational Level Protect Against Intellectual Decline in Older Adults? : A 10-year Longitudinal Study. *Jpn Psychol Res*, 55: 378-389, 2013.

7) Uchida Y, Teranishi M, Nishio N, Sugiura S, Hiramatsu M, Suzuki H, Kato K, Otake H, Yoshida T, Tagaya M, Suzuki H, Sone M, Ando F, Shimokata H, Nakashima T: Endothelin-1 gene polymorphism in sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*, 123: E59-E65, 2013.

8) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: 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.

9) Kitamura I, Koda M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Six-year longitudinal changes in body composition of middle-aged and elderly Japanese: Age and sex differences in appendicular skeletal muscle mass. *Geriatr Gerontol Int* (in press).

10) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years. *J Bone*

Miner Metab (in press).

11) Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H: Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese.

Eur J Clin Nutr (in press).

12) 幸篤武, 森あさか, 李成喆, 安藤富士子, 下方浩史: 中高年者の脳萎縮を抑制する日常歩行量の解明 ~ 地域からの無作為抽出者を対象とした大規模縦断研究 ~ . デサントスポーツ科学, 34: 31-39, 2013.

13) 大塚礼, 加藤友紀, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年男女における性・年齢群別の血清脂肪酸構成比率. 日本栄養・食糧学会誌, 66: 147-153, 2013.

14) 大塚礼, 加藤友紀, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年男女における出生コホート別の 10 年間の魚介類および EPA・DHA 摂取量の推移. 栄養学雑誌, 71: 15-25, 2013.

15) 安藤富士子, 大塚礼, 幸篤武, 北村伊都子, 甲田道子, 下方浩史: 地域在住中高年者のサルコペニア有病率とその 10 年間の推移. 日本未病システム学会雑誌, 19: 1-6, 2013.

16) 丹下智香子, 西田裕紀子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 成人後期の主観的幸福感に対する配偶者の有無と対人関係の影響. 日本未病システム学会雑誌, 19: 88-92, 2013.

17) 今井具子, 加藤友紀, 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史: 中高年者の食事記録データから作成した料理データベースを用いた大学生の栄養素等推定値の有効性. 日本未

病システム学会雑誌, 19: 93-97, 2013.

18) 堀川千賀, 大塚礼, 加藤友紀, 河島洋, 柴田浩志, 安藤富士子, 下方浩史: トリグリセリド高値の者における血清脂肪酸の特徴 ~ 地域在住の中高年男女における検討 ~ . 日本未病システム学会雑誌, 19: 125-130, 2013.

19) 西田裕紀子, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者における知能と抑うつとの相互関係: 交差遅延効果モデルによる検討. 発達心理学研究 (印刷中).

20) 下方浩史, 安藤富士子: 検査基準値の考え方 - 医学における正常と異常 -. 日老医誌, 50: 168-171, 2013.

21) 大塚礼, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の栄養に関する疫学研究. Geriat Med, 51: 365-369, 2013.

22) 加藤友紀, 安藤富士子, 下方浩史: 高齢者の抑うつと栄養. Geriat Med, 51: 393-397, 2013.

23) 下方浩史, 安藤富士子, 大塚礼: 健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究. 日本未病システム学会雑誌, 19: 29-35, 2013.

24) 下方浩史, 安藤富士子: 老化の長期縦断研究からみた高齢期の健康増進の解明. Geriat Med, 51: 395-399, 2013.

25) 下方浩史, 安藤富士子: 高齢者の基準値の考え方. JOHNS, 29: 1377-1380, 2013.

26) 安藤富士子, 下方浩史: 果実・果汁飲料と機能性成分(10) 中高年者の疾病予防における果物・カルテノイド摂取の役割. 食品と容器, 54: 530-535, 2013.

27) 安藤富士子, 下方浩史: サルコペニア高齢者の特徴は? (遺伝子、性差、原疾患、生活習慣など). サルコペニア 24 のポイント

～高齢者への適切なアプローチをめざして
～ . 初版, 関根里恵, 小川純人編, フジメデ
ィカル出版, p22-26, 2013.

2. 学会発表

- 1) 安藤富士子, 下方浩史: アクティブな毎日と心身の健康. シンポジウム 7「生きがいづくりにから考える健康長寿」. 第 13 回日本抗加齢医学会総会, 6 月 29 日, 横浜, 2013.
- 2) Uchida Y, Sugiura S, Yasue M, Ando F, Nakashima T, Shimokata H: The association between hearing loss and polymorphisms of genes encoding inflammatory mediators in Japanese aged population. 20th IFOS World Congress, Jun, 3rd, Seoul, 2013.
- 3) Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Kato Y, Imai T, Shimokata H: The Effects of Carotenoid Intakes on Intelligence in Community-Dwelling Japanese Middle-Aged and Elderly. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Jun, 25th, Seoul, 2013.
- 4) Lee SC, Yuki A, Kozakai R, Nishita Y, Tange C, Kim HY, Ando F, Shimokata H: The Relationship between Light-Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly Population: An 8-year longitudinal study. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Jun, 25th, Seoul, 2013.
- 5) Shimokata H, Ando F, Kuzuya M: Hidden Obesity and Risk of Life-Style Related Disease in the Elderly Japanese. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Jun, 26th, Seoul, 2013.
- 6) Kozakai R, Ando F, Kim HY, Lee SC, Yuki A, Shimokata H: Factors leading to regular exercise in community-living middle-aged and older people without regular exercise experience. 18th annual Congress of the ECSS, Jun, 26-29th, Barcelona, 2013.
- 7) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H: Effects of Knee Extensor Muscle Strength on the Incidence of Osteopenia and Osteoporosis after Six Years. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Jun, 27th, Seoul, 2013.
- 8) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: Low free testosterone levels are associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. 18th annual Congress of the ECSS, Jun, 29th, Barcelona, 2013.
- 9) 大菅陽子, 吉田正貴, 安藤富士子, 下方浩史: 頸動脈エコー検査は 4 年後の夜間頻尿発生を予測できるか. 第 101 回日本泌尿器科学会総会, 4 月 25 日, 札幌, 2013.
- 10) 大菅陽子, 吉田正貴, 下方浩史, 安藤富士子: メタボリック症候群構成要素が下部尿路症状 (LUTS) の発生に与える影響についての検討 - 4 年間の縦断的研究 -. 第 26 回日本老年泌尿器科学会, 5 月 17 日, 横浜, 2013.

11)松井康素,竹村真里枝,原田敦,石黒直樹,安藤富士子,下方浩史:ロコモティブの陽性項目による意義・有用性の検討 - 陽性高頻度 3 項目の運動機能評価の比較 - . 第 86 回日本整形外科学会学術総会, 5 月 24 日, 広島, 2013.

12)竹村真里枝,松井康素,原田敦,石黒直樹,安藤富士子,下方浩史:一般地域住民におけるロコモティブシンドロームの疫学的検討. 第 86 回日本整形外科学会学術総会, 5 月 24 日, 広島, 2013.

13)安藤富士子,西田裕紀子,丹下智香子,加藤友紀,大塚礼,下方浩史:知能の加齢変化における喫煙とカロテノイドの交互作用 - 8 年間の縦断データの解析 - . 第 55 回日本老年医学会学術集会, 6 月 5 日, 大阪, 2013.

14)松井康素,竹村真里枝,原田敦,安藤富士子,下方浩史:高齢者運動機能評価法としてのロコモティブシンドロームチェック項目(ロコモティブ)の有用性の検討. 第 55 回日本老年医学会学術集会, 6 月 5 日, 大阪, 2013.

15)大塚礼,加藤友紀,西田裕紀子,丹下智香子,安藤富士子,下方浩史:60 歳以上男女での血清 DHA, EPA 濃度と 10 年後の認知機能低下との関連. 第 55 回日本老年医学会学術集会, 6 月 5 日, 大阪, 2013.

16)丹下智香子,西田裕紀子,富田真紀子,坪井さとみ,福川康之,安藤富士子,下方浩史:成人中・後期における「死」に関する思索経験の縦断的検討. 第 55 回日本老年社会学会大会, 6 月 6 日, 大阪, 2013.

17)大塚礼,加藤友紀,安藤富士子,下方浩史:血清 DHA, EPA 濃度に対する性、年

齢、生活習慣等の影響 ~ 中高年男女における検討 ~ . 第 49 回日本循環器病管理予防学会, 6 月 14 日, 金沢, 2013.

18)松井康素,竹村真里枝,原田敦,幸篤武,大塚礼,安藤富士子,下方浩史:地域在住中高齢者における膝関節変形と身体組成との関連. 第 5 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会, 6 月 21 日, 札幌, 2013.

19)安藤富士子,加藤友紀,今井具子,大塚礼,下方浩史:カロテノイド摂取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 8 年間の縦断研究 - . 第 60 回日本栄養改善学会学術総会, 9 月 14 日, 神戸, 2013.

20)今井具子,大塚礼,加藤友紀,安藤富士子,下方浩史:経時的に見た地域在住中高年者の栄養補助食品利用状況. 第 60 回日本栄養改善学会学術総会, 9 月 14 日, 神戸, 2013.

21)丹下智香子,西田裕紀子,富田真紀子,大塚礼,安藤富士子,下方浩史:成人中・後期における「死に対する態度」の縦断的検討. 日本心理学会第 77 回大会, 9 月 19 日, 札幌, 2013.

22)富田真紀子,西田裕紀子,丹下智香子,大塚礼,安藤富士子,下方浩史:中高年者のワーク・ファミリー・バランスと心理的 well-being の関連. 日本心理学会第 77 回大会, 9 月 20 日, 札幌, 2013.

23)西田裕紀子,丹下智香子,富田真紀子,大塚礼,安藤富士子,下方浩史:高齢者における知能と認知的余暇活動の相互関係. 日本心理学会第 77 回大会, 9 月 20 日, 札幌, 2013.

24)大菅陽子,吉田正貴,下方浩史,大塚

礼, 安藤富士子: 地域在住の中高齢者における余暇身体活動の有無と4年後の夜間頻尿発生との関連についての検討. 第20回日本排尿機能学会, 9月21日, 静岡, 2013.

25) 幸篤武, 安藤富士子, 小坂井留美, 大塚礼, 下方浩史: アンドロゲン受容体遺伝子多型とテストステロンの相互作用が中高齢男性の筋量に与える影響. 第68回日本体力医学会大会, 9月21日, 東京, 2013.

26) 小坂井留美, 安藤富士子, 金興烈, 幸篤武, 大塚礼, 下方浩史: 中高年期における握力の縦断変化の性差. 第68回日本体力医学会大会, 9月22日, 東京, 2013.

27) 加藤友紀, 大塚礼, 西田裕紀子, 丹下智香子, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史: 地域在住中高年者のプロリン摂取量が知能に及ぼす影響に関する縦断的研究. 第20回日本未病システム学会学術総会, 11月10日, 東京, 2013.

28) 大菅陽子, 吉田正貴, 下方浩史, 大塚礼, 安藤富士子: 地域在住の中高齢者における総身体活動量と4年後の夜間頻尿発生との関連についての検討. 第63回日本泌尿器科学会中部総会, 11月29日, 名古屋, 2013.

H. 研究発表知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 認知機能障害・ADL低下発症予測のために用いた検査項目

項目	詳細・備考
問診	
自覚的健康度	非常に良い・良い/普通/悪い・非常に悪い
既往歴	既往なし/あり (脳血管障害・高血圧症・糖尿病・心疾患・脂質異常症)
生活習慣	
飲酒	3日間食事秤量記録法での飲酒量(アルコール(g/day)換算)
喫煙	喫煙既往あり/なし
身体計測	
体重	体重、BMI、体脂肪率
収縮期血圧	収縮期血圧、拡張期血圧
心電図	
虚血性心疾患所見	ミネソタコードで虚血性変化所見あり/なし
脈拍	
歩行量(一日平均歩数)	モーションカウンタを7日間装着。歩数の最も多い日と最も少ない日を除いた5日間の平均歩数
摂取エネルギー	3日間食事秤量記録法に写真撮影を併用し一日平均エネルギー摂取量を推定
血液検査	
栄養・肝機能	総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、アルカリフォスファターゼ
腎機能	クレアチニン、尿素窒素、
電解質	カルシウム、リン、鉄、亜鉛、マグネシウム
脂質	総コレステロール、LDLコレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、過酸化脂質
脂肪酸	ジホモリノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸
糖代謝	空腹時血糖、HbA1c
血球	白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット MCV、MCH、MCHC
ビタミン	ビタミンA
甲状腺ホルモン	TSH、fT3、fT4
頭部MRI所見	
脳室拡大	前角、後角、全体についてそれぞれグレードに応じ、4群ないしは2群に分類
脳萎縮	前頭葉、側頭葉、全体についてそれぞれグレードに応じ、4群ないしは2群に分類
白質病変	グレードに応じ、4群ないしは2群に分類
脳出血	所見あり/なし
ラクーナ梗塞	所見あり/なし
脳塞栓	所見あり/なし
脳血栓	所見あり/なし
脳梗塞	所見あり/なし
脳血管障害	所見あり/なし

表2 認知機能発症予測解析対象者の性・年代分布

	男性	女性	計
60-69歳	258	239	497
70-82歳	218	207	425
計	476	446	922

「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2次調査(2000-2002、ベースライン)に参加しMMSE(Mini-Mental State Examination)を完遂し、第3次～第7次調査に少なくとも1回は参加しMMSE検査を完遂している、ベースライン時60～82歳の男女を対象者とした。

表3 認知機能障害発症予測の追跡調査参加人数

調査時期	人数	(%) ^a
第3次調査	880	95.4
第4次調査	768	83.3
第5次調査	663	71.9
第6次調査	562	61.0
第7次調査	473	51.3
計	3,346	

a: ベースライン(第2次調査)参加者922人に対する割合を示している。

表4 年代別認知機能障害発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間	p値
60歳代				
血液検査				
fT3	+1SD/-1SD	2.162	1.013 - 4.614	0.0463
AST	+1SD/-1SD	1.451	1.106 - 1.905	0.0073
ALT	+1SD/-1SD	1.460	1.180 - 1.805	0.0005
空腹時インスリン	+1SD/-1SD	1.703	1.061 - 2.735	0.0276
頭部MRI検査				
白質病変	軽度以上/なし	2.458	1.123 - 5.383	0.0245
	中等度以上/なし・軽度	4.588	1.853 - 11.357	0.0010
脳室拡大	軽度以上/なし	3.177	1.335 - 7.561	0.0090
自覚的健康度	悪い/良い	6.984	1.214 - 40.190	0.0295
	普通/良い	5.706	1.308 - 24.882	0.0205
	悪い/普通	1.224	0.398 - 3.763	0.7243
70歳以上				
血液検査				
アルブミン	+1SD/-1SD	0.469	0.277 - 0.796	0.0050
マグネシウム	+1SD/-1SD	0.400	0.195 - 0.820	0.0123
空腹時インスリン	+1SD/-1SD	1.455	1.117 - 1.896	0.0055
シアル酸	+1SD/-1SD	1.809	1.090 - 3.001	0.0217
頭部MRI検査				
白質病変	軽度以上/なし	2.069	1.050 - 4.074	0.0355

性・年齢を調整した一般化線型モデルによる

表5 男性の年代別認知機能障害発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間	p値
60歳代				
血液検査				
fT3	+1SD/-1SD	2.456	1.154 - 5.230	0.0198
クレアチニン	+1SD/-1SD	2.550	1.294 - 5.025	0.0068
赤血球数	+1SD/-1SD	2.432	1.297 - 4.559	0.0056
ヘモグロビン	+1SD/-1SD	2.697	1.283 - 5.669	0.0089
MCHC	+1SD/-1SD	3.092	1.362 - 7.020	0.0070
頭部MRI検査				
白質病変	軽度以上/なし	3.939	1.329 - 11.670	0.0134
	中等度以上/なし・軽度	9.737	3.376 - 28.081	<0.0001
脳室拡大	軽度以上/なし	13.183	1.742 - 99.769	0.0125
自覚的健康度	悪い/良い	12.123	1.158 - 126.945	0.0373
	普通/良い	6.397	0.780 - 52.472	0.0839
	悪い/普通	1.895	0.477 - 7.532	0.3639
70歳以上				
血液検査				
コリンエステラーゼ	+1SD/-1SD	3.849	1.367 - 10.838	0.0107
シアル酸	+1SD/-1SD	2.086	0.987 - 4.409	0.0541
心電図				
虚血性心疾患	所見あり/なし	2.326	1.013 - 5.337	0.0464

年齢を調整した一般化線型モデルによる

表6 女性の年代別認知機能障害発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間	p値	
60歳代					
血液検査					
総ビリルビン	+1SD/-1SD	0.194	0.039	0.976	0.0467
AST	+1SD/-1SD	1.701	1.409	2.053	<.0001
ALT	+1SD/-1SD	1.532	1.322	1.776	<.0001
亜鉛	+1SD/-1SD	0.330	0.125	0.870	0.025
空腹時インスリン	+1SD/-1SD	2.229	1.438	3.456	0.0003
ビタミンA	+1SD/-1SD	2.046	1.035	4.045	0.0395
アラキドン酸	+1SD/-1SD	2.958	1.022	8.564	0.0455
ドコサヘキサエン酸	+1SD/-1SD	2.048	0.683	6.146	0.2011
70歳以上					
血液検査					
アルブミン	+1SD/-1SD	0.290	0.138	0.607	0.001
マグネシウム	+1SD/-1SD	0.296	0.135	0.649	0.0024
空腹時インスリン	+1SD/-1SD	1.427	1.010	2.015	0.0438
白血球数	+1SD/-1SD	0.279	0.090	0.865	0.027
頭部MRI検査					
白質病変	中等度以上/なし・軽度	2.320	1.000	5.381	0.0499

年齢を調整した一般化線型モデルによる

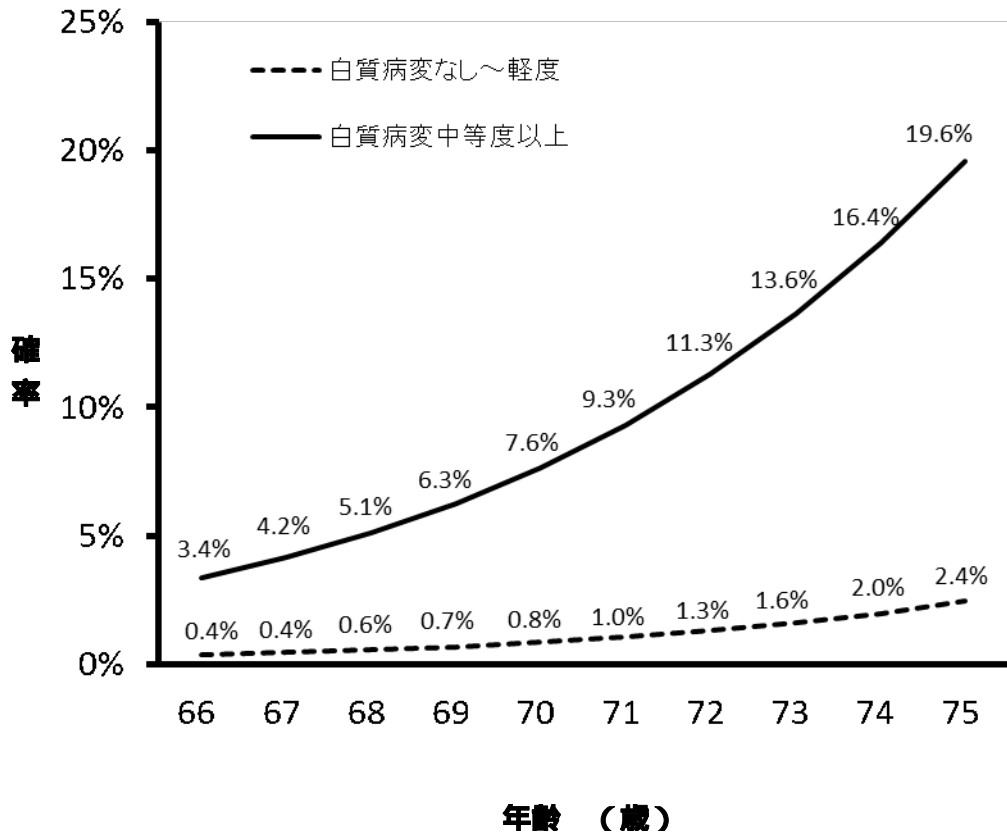


図1 頭部MRI 白質病変と10年間の認知症発症率予測(65歳男性で推定)

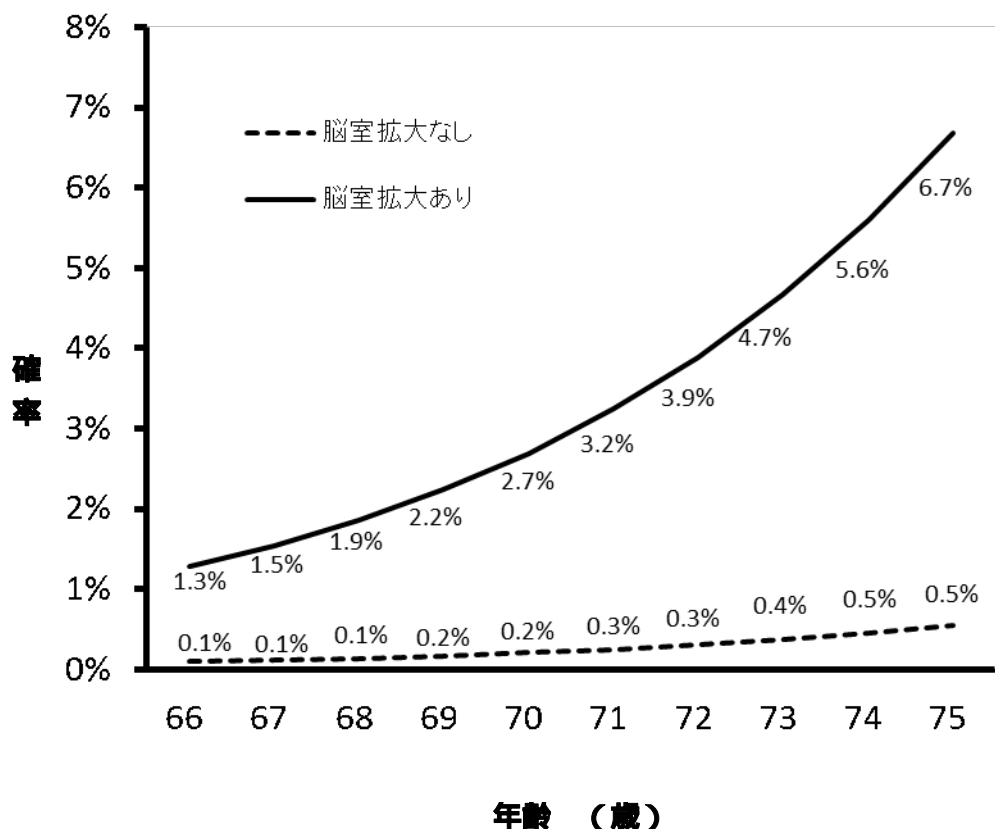


図2 頭部MRI 脳室拡大所見と10年間の認知症発症率予測(65歳男性で推定)

表7 老研式活動能力指標総合点低下発症予測解析対象者の性・年代分布

	男性	女性	計
40-64歳	535	569	1,104
65-82歳	264	271	535
計	799	840	1,639

「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2次調査(2000-2002、ベースライン)に参加し老研式活動能力指標検査を完遂し、第3次～第7次調査に少なくとも1回は参加し同検査を完遂している、ベースライン時40～82歳の男女を対象者とした。

表8 老研式活動能力指標総合点低下発症予測の追跡調査参加人数

調査時期	人数	(%) ^a
第3次調査	1,550	94.6
第4次調査	1,408	85.9
第5次調査	1,336	81.5
第6次調査	1,226	74.8
第7次調査	1,121	68.4
計	6,641	

a: ベースライン(第2次調査)参加者1,639人に対する割合を示している。

表 9 年齢群別 ADL 総合点低下発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間	p値	
中年群					
血液検査					
マグネシウム	+1SD/-1SD	0.739	0.578	0.945	0.0157
白血球数	+1SD/-1SD	1.324	1.041	1.685	0.0222
自覚的健康度	悪い/良い	1.850	1.202	2.849	0.0052
	普通/良い	1.277	0.979	1.666	0.0712
	悪い/普通	1.449	0.970	2.164	0.0700
高齢群					
血液検査					
コリンエステラーゼ	+1SD/-1SD	0.667	0.453	0.983	0.0407
アルカリフォスファターゼ	+1SD/-1SD	1.378	1.026	1.851	0.0330
マグネシウム	+1SD/-1SD	0.590	0.387	0.901	0.0145
MCHC	+1SD/-1SD	0.687	0.480	0.984	0.0404
自覚的健康度	悪い/良い	2.816	1.427	5.558	0.0028
	普通/良い	1.774	1.151	2.734	0.0095
	悪い/普通	1.588	0.866	2.912	0.1353

性・年齢を調整した一般化線型モデルによる

表 10 男性の年齢群別 ADL 総合点低下発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間	p値	
中年群					
血液検査					
アルカリフォスファターゼ	+1SD/-1SD	1.375	1.019	1.856	0.0375
頭部MRI検査					
脳血栓	あり/なし	1.557	1.286	1.885	<0.0001
高齢群					
(有意項目 なし)					

年齢を調整した一般化線型モデルによる

表 1 1 女性の年齢群別 ADL 総合点低下発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間		p値
中年群					
血液検査					
シアル酸	+1SD/-1SD	1.521	1.094	2.112	0.0125
自覚的健康度					
	悪い/良い	2.302	1.234	4.292	0.0087
	普通/良い	1.256	0.809	1.951	0.3099
	悪い/普通	1.832	1.054	3.184	0.0317
糖尿病既往	あり/なし	2.678	1.283	5.589	0.0087
高齢群					
血液検査					
甲状腺刺激ホルモン	+1SD/-1SD	0.529	0.280	0.999	0.0496
アルカリフォスファターゼ	+1SD/-1SD	1.508	1.027	2.216	0.0363
マグネシウム	+1SD/-1SD	0.443	0.259	0.758	0.0030
頭部MRI検査					
側脳室後脚 脳室拡大					
	重度/なし	10.231	6.736	15.541	<0.0001
	中等度/なし	1.049	0.404	2.723	0.9210
	軽度/なし	0.971	0.557	1.693	0.9174
自覚的健康度					
	悪い/良い	3.238	1.264	8.291	0.0143
	普通/良い	1.745	0.933	3.265	0.0815
	悪い/普通	1.856	0.818	4.207	0.1389

年齢を調整した一般化線型モデルによる

表 1 2 年齢群別手段的自立得点低下発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間		p値
中年群					
血液検査					
ALT	+1SD/-1SD	0.413	0.212	0.806	0.0096
DHLA	+1SD/-1SD	1.608	1.006	2.570	0.0470
高血圧症既往	あり/なし	1.848	1.123	3.041	0.0157
高齢群					
血液検査					
インスリン	+1SD/-1SD	1.786	1.357	2.351	<.0001
歩行量					
一日平均歩数	+1SD/-1SD	0.520	0.302	0.895	0.0182
頭部MRI検査					
側脳室後脚 脳室拡大					
	重度/なし	5.118	1.358	19.294	0.0159
	中等度/なし	2.043	0.954	4.379	0.0662
	軽度/なし	1.873	1.061	3.308	0.0304
側脳室 脳室拡大					
	あり/なし	2.020	1.158	3.524	0.0133
白質病変					
	重度/なし	3.359	1.464	7.709	0.0043
	中等度/なし	3.934	1.750	8.840	0.0009
	軽度/なし	2.128	0.881	5.143	0.0934
自覚的健康度					
	悪い/良い	2.795	1.206	6.474	0.0165
	普通/良い	1.838	1.003	3.368	0.0490
	悪い/普通	1.521	0.765	3.025	0.2321
脂質異常症既往	あり/なし	1.655	1.005	2.725	0.0479

性・年齢を調整した一般化線型モデルによる

表 13 男性の年齢群別手段的自立得点低下発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間	p値	
中年群					
血液検査					
ALT	+1SD/-1SD	0.407	0.191	0.867	0.0197
脳血管障害既往	あり/なし	2.855	1.103	7.388	0.0306
高齢群					
血液検査					
インスリン	+1SD/-1SD	1.666	1.192	2.327	0.0028
過酸化脂質	+1SD/-1SD	0.415	0.233	0.740	0.0029
頭部MRI検査					
側脳室後脚 脳室拡大	重度/なし	4.456	1.067	18.614	0.0405
	中等度/なし	1.547	0.641	3.732	0.3313
	軽度/なし	1.205	0.600	2.420	0.6003
側脳室 脳室拡大	中等度以上/なし~軽度	2.134	1.176	3.870	0.0126
白質病変	軽度以上/なし	2.105	1.134	3.907	0.0183
脳梗塞	あり/なし	2.286	1.074	4.870	0.0320
脳血管障害	あり/なし	2.306	1.084	4.907	0.0301
自覚的健康度	悪い/良い	3.907	1.358	11.237	0.0115
	普通/良い	2.381	1.062	5.341	0.0352
	悪い/普通	1.641	0.713	3.775	0.2444
脂質異常症既往	あり/なし	1.957	1.018	3.763	0.0442

年齢を調整した一般化線型モデルによる

表 14 女性の年齢群別手段的自立得点低下発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間	p値	
中年群					
血液検査					
ft3	+1SD/-1SD	5.012	1.870	13.436	0.0014
クレアチニン	+1SD/-1SD	2.887	1.160	7.186	0.0227
シアル酸	+1SD/-1SD	3.224	1.432	7.256	0.0047
DHLA	+1SD/-1SD	2.327	1.085	4.992	0.0301
身体計測					
bmi2	+1SD/-1SD	2.066	1.124	3.799	0.0195
dxafat2	+1SD/-1SD	3.332	1.370	8.103	0.0079
総摂取エネルギー	+1SD/-1SD	0.212	0.049	0.909	0.0368
高血圧症既往	あり/なし	5.303	1.792	15.694	0.0026
高齢群					
血液検査					
甲状腺刺激ホルモン	+1SD/-1SD	0.368	0.145	0.932	0.0350
インスリン	+1SD/-1SD	1.925	1.219	3.040	0.0050
MCHC	+1SD/-1SD	0.524	0.282	0.972	0.0403
心電図					
脈拍		1.852	1.119	3.067	0.0166
頭部MRI検査					
白質病変	重度/なし	9.784	1.239	77.290	0.0305
	中等度/なし	10.673	1.367	83.332	0.0239
	軽度/なし	6.354	0.749	53.921	0.0901
側脳室 脳室拡大	軽度以上/なし	3.297	1.359	7.998	0.0083

年齢を調整した一般化線型モデルによる

表 1 5 年齢群別知的流動性得点低下発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間		p値
中年群					
血液検査					
白血球数	+1SD/-1SD	1.427	1.097	1.857	0.0081
頭部MRI検査					
脳室拡大	中等度以上/なし~軽度	2.027	1.047	3.925	0.0361
高齢群					
血液検査					
AST	+1SD/-1SD	0.703	0.499	0.992	0.0448
ALT	+1SD/-1SD	0.683	0.469	0.995	0.0468
歩行量					
一日平均歩数	+1SD/-1SD	0.588	0.386	0.898	0.0140
自覚的健康度					
	悪い/良い	3.302	1.649	6.613	0.0007
	普通/良い	1.737	1.027	2.938	0.0394
	悪い/普通	1.901	1.090	3.316	0.0236

性・年齢を調整した一般化線型モデルによる

表 1 6 男性の年齢群別知的流動性得点低下発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間		p値
中年群					
血液検査					
コリンエステラーゼ	+1SD/-1SD	0.678	0.4786	0.9617	0.0293
白血球数	+1SD/-1SD	1.441	1.007	2.063	0.0457
頭部MRI検査					
脳出血	あり/なし	5.427	4.396	6.700	<0.0001
脳血栓	あり/なし	2.755	2.199	3.451	<0.0001
高齢群					
血液検査					
AST	+1SD/-1SD	0.620	0.392	0.980	0.0409
コリンエステラーゼ	+1SD/-1SD	0.557	0.326	0.951	0.0319

年齢を調整した一般化線型モデルによる

表 1 7 女性の年齢群別知的流動性得点低下発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間	p値	
中年群					
血液検査 亜鉛	+1SD/-1SD	0.636	0.428	0.946	0.0253
高齢群					
血液検査 fT3	+1SD/-1SD	1.486	1.098	2.012	0.0103
リン	+1SD/-1SD	1.633	1.019	2.615	0.0414
歩行量 一日平均歩数	+1SD/-1SD	0.510	0.274	0.948	0.0333
総摂取エネルギー	+1SD/-1SD	1.821	1.023	3.240	0.0415
頭部MRI検査 側脳室後脚 脳室拡大	重度/なし	13.331	8.598	20.670	<0.0001
	中等度/なし	0.902	0.314	2.592	0.8481
	軽度/なし	1.258	0.712	2.222	0.4294
自覚的健康度	悪い/良い	4.454	1.632	12.160	0.0036
	普通/良い	1.377	0.643	1.970	0.4105
	悪い/普通	3.236	1.460	7.171	0.0038

年齢を調整した一般化線型モデルによる

表 1 8 年齢群別社会的役割得点低下発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間	p値	
中年群					
血液検査 MCV	+1SD/-1SD	1.294	1.022	1.640	0.0323
MCH	+1SD/-1SD	1.346	1.065	1.701	0.0130
頭部MRI検査 側脳室後脚 脳室拡大	重度/なし	1.422	1.152	1.754	0.0010
	中等度/なし	0.659	0.309	1.404	0.2793
	軽度/なし	0.874	0.652	1.171	0.3655
白質病変 中等度以上/なし~軽度		2.160	1.171	3.984	0.0137
自覚的健康度	悪い/良い	2.795	1.206	6.474	0.0165
	普通/良い	1.838	1.003	3.368	0.0490
	悪い/普通	1.521	0.765	3.025	0.2321
高齢群					
血液検査 fT4	+1SD/-1SD	1.443	1.043	1.998	0.0270
AST	+1SD/-1SD	1.330	1.028	1.719	0.0297
MCV	+1SD/-1SD	1.385	1.008	1.903	0.0445
自覚的健康度	悪い/良い	2.358	1.273	4.371	0.0064
	普通/良い	1.374	0.867	2.177	0.1767
	悪い/普通	1.717	1.039	2.837	0.0349

性・年齢を調整した一般化線型モデルによる

表 19 男性の年齢群別社会的役割得点低下発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間	p値	
中年群 (有意項目 なし)					
高齢群					
血液検査					
MCV	+1SD/-1SD	1.862	1.201	2.887	0.0055
シアル酸	+1SD/-1SD	1.715	1.056	2.783	0.0291
自覚的健康度					
	悪い/良い	2.899	1.156	7.268	0.0232
	普通/良い	1.104	0.567	2.149	0.7719
	悪い/普通	2.627	1.233	5.597	0.0123

年齢を調整した一般化線型モデルによる

表 20 女性の年齢群別社会的役割得点低下発症予測因子

有意項目	Case/Control	オッズ比	95%信頼区間	p値	
中年群					
血液検査					
総ビリルビン	+1SD/-1SD	0.697	0.524	0.926	0.0129
ALT	+1SD/-1SD	0.590	0.370	0.939	0.0261
MCV	+1SD/-1SD	1.465	1.066	2.014	0.0185
MCH	+1SD/-1SD	1.430	1.051	1.945	0.0228
心電図					
脈拍	+1SD/-1SD	1.451	1.031	2.041	0.0326
頭部MRI検査					
側脳室後脚 脳室拡大	重度/なし	1.343	1.053	1.713	0.0177
	中等度/なし	1.307	0.395	4.327	0.6610
	軽度/なし	1.024	0.638	1.643	0.9217
白質病変	中等度以上以上/なし~軽度	2.405	1.094	5.286	0.0289
自覚的健康度					
	悪い/良い	1.912	1.105	3.310	0.0206
	普通/良い	1.003	0.699	1.438	0.9891
	悪い/普通	1.908	1.150	3.165	0.0125
糖尿病既往	あり/なし	2.181	1.043	4.563	0.0384
喫煙既往	あり/なし	1.836	1.111	3.032	0.0177
高齢群					
血液検査					
fT3	+1SD/-1SD	1.513	1.018	2.248	0.0405
マグネシウム	+1SD/-1SD	0.611	0.386	0.968	0.0360
頭部MRI検査					
側脳室後脚 脳室拡大	重度/なし	1.422	1.152	1.754	0.0010
	中等度/なし	0.659	0.309	1.404	0.2793
	軽度/なし	0.874	0.652	1.171	0.3655

年齢を調整した一般化線型モデルによる

分担研究報告書

大規模健診コホート解析による
高齢者健診のあり方に関する研究

研究分担者 葛谷 雅文
名古屋大学大学院医学系研究科教授

研究要旨 大規模健診コホートの平成 24 年の検査結果 23,552 人のデータを整理確認した。将来の低栄養、虚血性心疾患の発症を血液検査等で予測する可能性について、1989 年から 2012 年までの 23 年間で 2 回以上健診を受診した 82,119 人の 372,185 回の検査結果を使って検討した。低栄養は 65 歳未満では血糖や血清脂質、貧血などに関連していたが、65 歳以上では関連は全体として弱かった。心電図上の虚血性心疾患の発症も同様で、若年者では腎機能、血糖、電解質などが関連していたが、65 歳以上では関連が弱く、血液検査所見から将来の虚血性心疾患の発症を予測することは難しかった。ROC 曲線により検査値のカットオフ値の算出を試みたが、高齢者では感度・特異度の高い値を見出すことは困難であった。65 歳未満では一般的な検査が将来の低栄養・虚血性心疾患発症の予測に役立っていたが、既に高齢になっている人たちでは、一般的な検査はその時点での疾患の発見には役立つが、虚血性心疾患では将来の発症には一般検査所見以外の影響が大きいいため予測には役立たないと推測された。

A．研究目的

高齢者の健診のあり方についてエビデンスを構築するために、すでに 20 年以上にわたって追跡されている約 15 万人、延べ約 50 万件の大規模人間ドック健診データから、生活習慣病を中心に高齢者で頻度の高い疾病や異常を選定し、それを診断、早期発見、予測するための検査項目を絞り込む。感度・特異度を算出し基準値の設定を行う。

将来の低栄養、虚血性心疾患の発症を血液検査等で予測できないかについて、1989 年から 2012 年までの 23 年間で 2 回以上健診を受診した 82,119 人の 372,185 回の検査結果を使って検討を行った。

B．研究方法

1．対象

1989 年から 2012 年までの 23 年間で

名古屋市内の人間ドック機関を受診した男性 54,475 人、女性 27,644 人の合計 82,119 人を対象として検討を行った。平均年齢は 44.4 ± 9.4 歳、年齢分布は 14 歳 ~ 99 歳であった。対象者の 372,185 回の検査結果を使って検討を行った。

2. 測定項目及び解析方法

検査項目は人間ドック健診で行っている血液一般生化学検査、血液像検査の結果を用いた。低栄養は日本肥満学会の基準から BMI が 18.5 未満とした。心虚血性変化は、心電図での診断所見から、虚血性変化に準じる所見を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、人間ドックにおける既存資料を個人の特定がまったくできない連結不可能匿名化された状態で提供を受けて、解析を行っている。

C. 研究結果

低栄養

表 1 に 65 歳以上の高齢男女における将来の低栄養を予測する血液検査項目のカットオフ値とその検定結果を AUC の大きさ順に示す。血糖、リポ蛋白、カリウム、中性脂肪など栄養に関連する検査値が有意になっていた。低血糖や低脂血症が低栄養の予測因子になっているという結果であった。しかし、感度・特異度の高い値を見出すことは困難であった。男女別にみると、男性では全体での結果とほぼ同様の順になっていたが(表 2)、女性では電解質や脂質、総蛋白の影響が比較的大きく、糖代謝に関連する検査値の影響は小さかった(表 3)。

65 歳未満男女では、ほとんどすべての項目で有意な結果となったが、アルブミンだけが有意ではなかった(表 4)。男女別でみると、男女全体と同様に脂質栄養に関連する項目の AUC が比較的大きかった(表 5、6)。

虚血性心疾患

表 7 は 65 歳以上男女における将来の虚血性心疾患発症を予測する血液検査項目のカットオフ値を AUC の大きさ順に示している。AUC の値は低栄養の場合と比べると全体に低く、有意であったのはリポ蛋白、GPT、アルブミン、GTP のみであった。65 歳以上男性では、GOT、GPT、アルブミン、GTP、血小板数のみが有意で(表 8)、65 歳以上女性では LDH、GOT、総蛋白のみが有意であった(表 9)。65 歳未満男女では 65 歳以上と異なり、多くの項目で有意になっていたが、AUC はやはり小さく(表 10)、これは男女別にみても同様であった(表 11、12)。

D. 考察

高齢者健診では、疾病の有無の診断だけでなく、将来の疾患発症を予測するための役立つような健診項目の活用が望まれる。今回の研究では、将来の低栄養、虚血性心疾患の発症を血液検査等で予測できるかどうかについて、1989 年から 2012 年までの 23 年間で 2 回以上健診を受診した男女の検査結果を使って検討を行った。低栄養は 65 歳未満では血糖や血清脂質、貧血などに関連していたが、65 歳以上では関連は全体として弱かった。心電図上の虚血性心疾患の発症も同様で、若年者では腎機能、血糖、電解質

などが関連していたが、65歳以上では関連が弱く、血液検査所見から将来の虚血性心疾患の発症を予測することは難しかった。ROC 曲線により検査値のカットオフ値の算出を試みたが、高齢者では感度・特異度の高い値を見出すことは困難であった。

高齢者では、多くの疾患を同時に持ち、様々な生活要因が疾患の発症に関わるため、一般成人に比べて、血液一般検査以外の影響が強いのではないかとと思われる。65歳未満の一般成人では将来の低栄養・虚血性心疾患発症の予測に有用な血液検査が、既に高齢になっている人たちでは有用ではない可能性が示された。ただし、血液生化学検査などの一般検査はその時点での疾患の発見には、高齢者でも一般成人と同様に役立っており、健診項目としての有用性自体を否定するものではない。

E . 結論

大規模健診コホートの 23 年間の解析では、65歳未満では一般的な検査が将来の低栄養・虚血性心疾患発症の予測に役立っていたが、既に高齢になっている人たちでは、一般的な検査はその時点での疾患の発見には役立つが、特に虚血性心疾患では将来の発症には一般検査所見以外の影響が大きいと推測された。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Fujita M, Cheng XW, Inden Y, Shimano M, Yoshida N, Inoue A, Yamamoto T, Takeshita K, Kyo S,

Taguchi N, Shi GP, Kuzuya M, Okumura K, Murohara T. Mechanisms with clinical implications for atrial fibrillation-associated remodeling: cathepsin K expression, regulation, and therapeutic target and biomarker J Am Heart Assoc 2(6): 1-7; 2013.

- 2) Cheng XW, Kikuchi R, Ishii H, Yoshikawa D, Hu L, Takahashi R, Shibata R, Ikeda N, Kuzuya M, Okumura K, Murohara T. Circulating cathepsin K as a potential novel biomarker of coronary artery disease. Atherosclerosis 228(1); 211-6, 2013.

- 3) 葛谷雅文：筋肉が落ちてきた．加齢症状で悩む患者さんに応える医学（葛谷雅文、伴信太郎編）プリメド社、東京、pp120-124、2014．

2 . 学会発表

- 1) Lina Hu, Xian Wu Cheng, Haiying Jiang, Aiko Inoue, Song Haizhen, Changning Hao, Hongxian Wu, Kenji Okumura, Toyook Murohara, Masafumi Kuzuya. Exercise Enhances Statin-Mediated Vascular Protective Effects in Advanced Age. 第45回日本動脈硬化学会学術集会 平成25年7月19日 東京
- 2) 岡田 希和子, 伊藤 ゆい, 白石 成明, 長谷川 潤, 梅垣 宏行, 鈴木 裕介, 葛谷 雅文 . 高齢者における包括的栄

養評価と骨格筋指数との関連．第55
回日本老年医学会学術集会 大阪
平成25年6月26日

3) 青山 満喜, 鈴木 裕介, 白石 成明,
葛谷 雅文．サルコペニア診断アルゴ
リズムの評価項目と「基本チェック
リスト」項目の関連．第55回日本老
年医学会学術集会 大阪 平成25年
6月26日

4) 葛谷 雅文, 岡田 希和子, 伊藤 ゆい,
白石 成明, 梅垣 宏行, 鈴木 裕介,
長谷川 潤．サルコペニアに関連する
主観的・客観的症候．第55回日本老
年医学会学術集会 大阪 平成25年
6月26日

G．知的財産権の出願・登録状況（予定
を含む）

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

表1. 65歳以上男女の将来の低栄養を予測する血液検査項目のカットオフ値(AUCの大きさ順)

	Cutoff	感度	特異度	AUC	AUC 95%信頼区間		p 値	
血糖	94	0.749	0.639	0.712	0.616	0.808	<0.001	***
リポ蛋白	469	0.457	0.898	0.675	0.591	0.759	<0.001	***
K	4.4	0.376	1.000	0.668	0.551	0.786	0.004	**
中性脂肪	111	0.510	0.776	0.663	0.595	0.730	<0.001	***
GPT	21	0.375	0.882	0.637	0.569	0.705	<0.001	***
HDL コレステロール	68	0.513	0.728	0.636	0.568	0.704	<0.001	***
膵アミラーゼ	109	0.514	0.721	0.630	0.530	0.730	0.008	**
HbA1c	5.2	0.373	0.886	0.616	0.516	0.716	0.018	*
血色素量	13.7	0.663	0.566	0.603	0.535	0.671	0.002	**
白血球数	6000	0.397	0.842	0.596	0.528	0.664	0.004	**
血液像好中球	53.7	0.859	0.380	0.584	0.514	0.654	0.015	*
尿酸	5.5	0.502	0.671	0.578	0.510	0.646	0.020	*
GTP	10	0.851	0.342	0.570	0.502	0.638	0.037	*
クレアチニン	0.91	0.526	0.632	0.570	0.502	0.638	0.035	*
総蛋白	7.1	0.735	0.447	0.568	0.500	0.636	0.041	*
GOT	22	0.548	0.632	0.564	0.496	0.631	0.057	NS
尿素窒素	14.2	0.695	0.461	0.559	0.492	0.627	0.077	NS
LDL コレステロール	152.4	0.196	0.934	0.552	0.484	0.619	0.123	NS
血液像リンパ球	32.8	0.603	0.549	0.548	0.478	0.617	0.170	NS
Ca	4.8	0.204	0.920	0.544	0.428	0.661	0.440	NS
総コレステロール	188	0.759	0.342	0.539	0.472	0.606	0.244	NS
Cl	105	0.411	0.680	0.531	0.415	0.648	0.586	NS
アルブミン	4	0.928	0.171	0.516	0.450	0.582	0.629	NS
Na	142	0.424	0.720	0.514	0.399	0.629	0.806	NS
血小板数	26.5	0.329	0.776	0.509	0.443	0.575	0.779	NS
LDH	217	0.767	0.378	0.502	0.408	0.596	0.968	NS
血沈1時間	23	0.224	0.851	0.501	0.435	0.566	0.984	NS

表 2. 65 歳以上男性の将来の低栄養を予測する血液検査項目のカットオフ値 (AUC の大きさ順)

	Cutoff	感度	特異度	AUC	AUC 95%信頼区間		p 値	
血糖	99	0.663	0.850	0.812	0.697	0.927	<0.001	***
HbA1c	5	0.534	0.842	0.714	0.582	0.846	<0.001	**
中性脂肪	107	0.565	0.872	0.691	0.598	0.784	<0.001	***
膵アミラーゼ	109	0.684	0.700	0.679	0.545	0.813	0.007	**
リポ蛋白	434	0.583	0.783	0.673	0.551	0.795	0.004	**
HDL コレステロール	70	0.436	0.829	0.640	0.546	0.735	0.003	**
K	4.4	0.404	1.000	0.623	0.465	0.781	0.110	NS
GPT	18	0.577	0.718	0.621	0.526	0.716	0.010	**
Na	141	0.857	0.377	0.611	0.453	0.770	0.144	NS
血液像リンパ球	32.7	0.570	0.711	0.596	0.500	0.692	0.043	*
Cl	103	0.755	0.429	0.592	0.434	0.750	0.230	NS
LDH	362	0.588	0.703	0.581	0.438	0.723	0.253	NS
血液像好中球	53.7	0.868	0.356	0.577	0.481	0.672	0.105	NS
白血球数	6000	0.436	0.795	0.574	0.479	0.668	0.115	NS
血色素量	14.1	0.704	0.487	0.568	0.474	0.662	0.145	NS
アルブミン	4.6	0.308	0.858	0.565	0.471	0.660	0.157	NS
GOT	21	0.626	0.538	0.557	0.463	0.651	0.221	NS
尿素窒素	13.8	0.749	0.410	0.555	0.461	0.649	0.238	NS
血小板数	18.3	0.817	0.385	0.545	0.451	0.638	0.336	NS
Ca	4.3	0.972	0.143	0.540	0.384	0.696	0.603	NS
クレアチニン	1.12	0.210	0.872	0.530	0.437	0.623	0.517	NS
LDL コレステロール	76.4	0.949	0.205	0.528	0.435	0.621	0.544	NS
総コレステロール	182	0.765	0.410	0.525	0.432	0.618	0.594	NS
総蛋白	7.5	0.462	0.650	0.520	0.428	0.613	0.663	NS
血沈1時間	23	0.231	0.910	0.519	0.426	0.611	0.691	NS
GTP	15	0.761	0.385	0.512	0.420	0.604	0.793	NS
尿酸	5.5	0.621	0.487	0.510	0.418	0.602	0.828	NS

表 3. 65 歳以上女性の将来の低栄養を予測する血液検査項目のカットオフ値 (AUC の大きさ順)

	Cutoff	感度	特異度	AUC	AUC 95%信頼区間		p 値	
Na	142	0.583	0.818	0.731	0.559	0.902	0.007	**
K	4.1	0.730	0.636	0.716	0.542	0.889	0.014	*
リポ蛋白	469	0.456	0.923	0.686	0.571	0.801	0.001	**
総蛋白	7.1	0.787	0.514	0.682	0.586	0.779	<0.001	***
LDL コレステロール	147.4	0.384	0.919	0.637	0.540	0.735	0.004	**
総コレステロール	236	0.386	0.865	0.628	0.530	0.726	0.008	**
GPT	15	0.616	0.622	0.626	0.528	0.724	0.009	**
血沈1時間	11	0.717	0.568	0.626	0.528	0.724	0.009	**
血液像好中球	54.3	0.848	0.470	0.620	0.516	0.724	0.019	*
中性脂肪	141	0.241	0.973	0.619	0.521	0.717	0.014	*
膵アミラーゼ	58	0.938	0.366	0.611	0.462	0.760	0.129	NS
アルブミン	4.3	0.623	0.595	0.606	0.508	0.704	0.027	*
尿酸	4.1	0.770	0.486	0.597	0.499	0.695	0.045	*
LDH	210	0.760	0.450	0.585	0.452	0.718	0.195	NS
HDL コレステロール	68	0.568	0.594	0.577	0.479	0.675	0.110	NS
GTP	10	0.757	0.459	0.573	0.475	0.671	0.131	NS
Ca	4.6	0.602	0.636	0.569	0.390	0.747	0.432	NS
白血球数	5600	0.404	0.865	0.565	0.468	0.663	0.177	NS
GOT	22	0.506	0.703	0.559	0.462	0.656	0.222	NS
尿素窒素	15.6	0.507	0.676	0.557	0.460	0.654	0.239	NS
血糖	92	0.697	0.625	0.554	0.407	0.702	0.458	NS
血小板数	22.8	0.730	0.455	0.550	0.453	0.647	0.297	NS
血色素量	13	0.606	0.514	0.543	0.446	0.639	0.376	NS
血液像リンパ球	44.7	0.185	0.970	0.524	0.423	0.626	0.632	NS
Cl	106	0.364	0.742	0.510	0.336	0.684	0.906	NS
クレアチニン	1	0.177	0.946	0.505	0.410	0.600	0.916	NS
HbA1c	4.7	0.938	0.194	0.505	0.361	0.649	0.946	NS

表 4. 65 歳未満男女の将来の低栄養を予測する血液検査項目のカットオフ値 (AUC の大きさ順)

	Cutoff	感度	特異度	AUC	AUC 95%信頼区間		p 値	
中性脂肪	89	0.606	0.701	0.700	0.689	0.711	<0.001	***
HDL コレステロール	61	0.705	0.594	0.697	0.686	0.708	<0.001	***
尿酸	5.2	0.578	0.720	0.694	0.683	0.705	<0.001	***
血色素量	14.1	0.639	0.651	0.678	0.666	0.689	<0.001	***
GPT	19	0.501	0.761	0.671	0.660	0.682	<0.001	***
リポ蛋白	399	0.609	0.649	0.669	0.656	0.681	<0.001	***
血糖	94	0.586	0.671	0.668	0.653	0.684	<0.001	***
クレアチニン	0.91	0.492	0.719	0.645	0.633	0.656	<0.001	***
GTP	19	0.508	0.710	0.628	0.617	0.639	<0.001	***
膵アミラーゼ	107	0.312	0.829	0.590	0.574	0.606	<0.001	***
LDL コレステロール	104.8	0.633	0.510	0.589	0.578	0.601	<0.001	***
GOT	22	0.404	0.720	0.585	0.574	0.596	<0.001	***
Na	141	0.577	0.553	0.581	0.563	0.599	<0.001	***
K	4.2	0.548	0.565	0.578	0.560	0.596	<0.001	***
白血球数	5600	0.564	0.547	0.577	0.566	0.588	<0.001	***
HbA1c	4.9	0.394	0.725	0.571	0.554	0.589	<0.001	***
血沈1時間	4	0.724	0.402	0.565	0.554	0.577	<0.001	***
尿素窒素	12.1	0.700	0.393	0.556	0.544	0.567	<0.001	***
総コレステロール	191	0.587	0.507	0.555	0.543	0.566	<0.001	***
LDH	297	0.481	0.595	0.542	0.528	0.556	<0.001	***
血液像リンパ球	27.7	0.819	0.251	0.539	0.527	0.550	<0.001	***
Cl	105	0.395	0.677	0.538	0.520	0.556	<0.001	***
Ca	4.5	0.772	0.286	0.534	0.516	0.551	<0.001	***
血小板数	23.5	0.615	0.435	0.526	0.515	0.537	<0.001	***
血液像好中球	62.8	0.295	0.758	0.524	0.513	0.536	<0.001	***
総蛋白	7.3	0.537	0.497	0.512	0.501	0.523	0.025	*
アルブミン	4.7	0.148	0.867	0.506	0.495	0.517	0.268	NS

表 5. 65 歳未満男性の将来の低栄養を予測する血液検査項目のカットオフ値 (AUC の大きさ順)

	Cutoff	感度	特異度	AUC	AUC 95%信頼区間		p値	
中性脂肪	99	0.644	0.639	0.684	0.666	0.702	<0.001	***
リポ蛋白	430	0.576	0.671	0.665	0.645	0.684	<0.001	***
GPT	19	0.627	0.618	0.662	0.644	0.680	<0.001	***
尿酸	6	0.527	0.734	0.654	0.636	0.673	<0.001	***
HDL コレステロール	61	0.507	0.715	0.649	0.630	0.667	<0.001	***
GTP	16	0.735	0.458	0.627	0.609	0.646	<0.001	***
血糖	98	0.492	0.690	0.611	0.582	0.640	<0.001	***
血色素量	15	0.563	0.599	0.610	0.592	0.629	<0.001	***
膵アミラーゼ	102	0.368	0.817	0.608	0.578	0.638	<0.001	***
LDL コレステロール	104.8	0.650	0.513	0.606	0.588	0.624	<0.001	***
総コレステロール	191	0.590	0.570	0.596	0.577	0.614	<0.001	***
HbA1c	4.9	0.407	0.730	0.563	0.532	0.594	<0.001	***
GOT	19	0.694	0.380	0.553	0.534	0.571	<0.001	***
総蛋白	7.3	0.506	0.588	0.549	0.531	0.567	<0.001	***
クレアチニン	1.01	0.419	0.663	0.547	0.529	0.566	<0.001	***
アルブミン	4.1	0.936	0.127	0.547	0.528	0.565	<0.001	***
白血球数	5800	0.571	0.498	0.542	0.524	0.560	<0.001	***
血液像好中球	60.1	0.422	0.650	0.542	0.523	0.560	<0.001	***
血液像リンパ球	28.8	0.774	0.292	0.540	0.521	0.559	<0.001	***
Cl	104	0.604	0.480	0.537	0.505	0.568	0.020	*
Ca	4.5	0.811	0.231	0.530	0.499	0.562	0.052	NS
Na	141	0.654	0.390	0.525	0.494	0.557	0.101	NS
血小板数	20.8	0.802	0.255	0.524	0.506	0.542	0.008	**
K	4	0.864	0.195	0.520	0.488	0.551	0.205	NS
尿素窒素	12.1	0.747	0.308	0.515	0.497	0.533	0.092	NS
血沈1時間	4	0.482	0.550	0.513	0.495	0.531	0.140	NS
LDH	294	0.493	0.543	0.502	0.479	0.524	0.887	NS

表 6. 65 歳未満女性の将来の低栄養を予測する血液検査項目のカットオフ値 (AUC の大きさ順)

	Cutoff	感度	特異度	AUC	AUC 95%信頼区間		p 値	
リポ蛋白	502	0.374	0.768	0.551	0.504	0.599	0.032	*
GPT	21	0.469	0.640	0.548	0.508	0.589	0.017	*
LDH	367	0.503	0.654	0.545	0.494	0.596	0.078	NS
アルブミン	4.4	0.500	0.577	0.540	0.500	0.581	0.045	*
GTP	27	0.443	0.666	0.540	0.500	0.581	0.048	*
血小板数	19.6	0.855	0.263	0.531	0.490	0.571	0.131	NS
Ca	4.6	0.634	0.490	0.530	0.470	0.590	0.316	NS
白血球数	5900	0.500	0.595	0.528	0.488	0.568	0.170	NS
血色素量	15.7	0.184	0.916	0.527	0.487	0.568	0.182	NS
尿素窒素	19	0.246	0.824	0.525	0.485	0.566	0.215	NS
GOT	31	0.184	0.885	0.524	0.484	0.564	0.238	NS
血糖	99	0.638	0.477	0.523	0.469	0.577	0.399	NS
Na	140	0.884	0.163	0.523	0.463	0.583	0.441	NS
K	4.2	0.673	0.379	0.521	0.461	0.581	0.488	NS
総コレステロール	245	0.206	0.890	0.520	0.480	0.560	0.325	NS
膵アミラーゼ	69	0.763	0.329	0.514	0.458	0.570	0.625	NS
血沈1時間	4	0.854	0.195	0.510	0.470	0.550	0.616	NS
HDL コレステロール	69	0.316	0.730	0.509	0.469	0.549	0.670	NS
中性脂肪	83	0.798	0.273	0.508	0.467	0.548	0.712	NS
血液像好中球	62.4	0.222	0.826	0.503	0.462	0.544	0.885	NS
Cl	106	0.231	0.795	0.503	0.443	0.562	0.924	NS
LDL コレステロール	146.6	0.294	0.761	0.503	0.462	0.543	0.891	NS
総蛋白	6.8	0.927	0.119	0.502	0.462	0.542	0.933	NS
クレアチニン	0.9	0.715	0.329	0.501	0.461	0.541	0.947	NS
尿酸	4.7	0.726	0.298	0.501	0.461	0.541	0.951	NS
血液像リンパ球	26.6	0.893	0.150	0.501	0.460	0.541	0.975	NS
HbA1c	6.1	0.070	0.974	0.500	0.444	0.556	0.996	NS

表 7. 65 歳以上男女の将来の虚血性心疾患発症を予測する血液検査項目のカットオフ値 (AUC の大きさ順)

	Cutoff	感度	特異度	AUC	AUC 95%信頼区間		p 値	
リポ蛋白	502	0.374	0.768	0.551	0.504	0.599	0.032	*
GPT	21	0.469	0.640	0.548	0.508	0.589	0.017	*
LDH	367	0.503	0.654	0.545	0.494	0.596	0.078	NS
アルブミン	4.4	0.500	0.577	0.540	0.500	0.581	0.045	*
GTP	27	0.443	0.666	0.540	0.500	0.581	0.048	*
血小板数	19.6	0.855	0.263	0.531	0.490	0.571	0.131	NS
Ca	4.6	0.634	0.490	0.530	0.470	0.590	0.316	NS
白血球数	5900	0.500	0.595	0.528	0.488	0.568	0.170	NS
血色素量	15.7	0.184	0.916	0.527	0.487	0.568	0.182	NS
尿素窒素	19	0.246	0.824	0.525	0.485	0.566	0.215	NS
GOT	31	0.184	0.885	0.524	0.484	0.564	0.238	NS
血糖	99	0.638	0.477	0.523	0.469	0.577	0.399	NS
Na	140	0.884	0.163	0.523	0.463	0.583	0.441	NS
K	4.2	0.673	0.379	0.521	0.461	0.581	0.488	NS
総コレステロール	245	0.206	0.890	0.520	0.480	0.560	0.325	NS
膵アミラーゼ	69	0.763	0.329	0.514	0.458	0.570	0.625	NS
血沈1時間	4	0.854	0.195	0.510	0.470	0.550	0.616	NS
HDL コレステロール	69	0.316	0.730	0.509	0.469	0.549	0.670	NS
中性脂肪	83	0.798	0.273	0.508	0.467	0.548	0.712	NS
血液像好中球	62.4	0.222	0.826	0.503	0.462	0.544	0.885	NS
Cl	106	0.231	0.795	0.503	0.443	0.562	0.924	NS
LDL コレステロール	146.6	0.294	0.761	0.503	0.462	0.543	0.891	NS
総蛋白	6.8	0.927	0.119	0.502	0.462	0.542	0.933	NS
クレアチニン	0.9	0.715	0.329	0.501	0.461	0.541	0.947	NS
尿酸	4.7	0.726	0.298	0.501	0.461	0.541	0.951	NS
血液像リンパ球	26.6	0.893	0.150	0.501	0.460	0.541	0.975	NS
HbA1c	6.1	0.070	0.974	0.500	0.444	0.556	0.996	NS

表 8. 65 歳以上男性の将来の虚血性心疾患発症を予測する血液検査項目のカットオフ値 (AUC の大きさ順)

	Cutoff	感度	特異度	AUC	AUC 95%信頼区間		p値	
GOT	22	0.691	0.440	0.580	0.530	0.630	0.001	**
GPT	21	0.559	0.584	0.574	0.523	0.624	0.003	**
アルブミン	4.5	0.388	0.729	0.566	0.516	0.616	0.008	**
GTP	30	0.526	0.623	0.560	0.510	0.610	0.016	*
血小板数	19.6	0.849	0.299	0.550	0.500	0.600	0.044	*
血色素量	15.7	0.276	0.866	0.545	0.495	0.594	0.074	NS
HbA1c	5	0.564	0.520	0.543	0.473	0.613	0.219	NS
リポ蛋白	508	0.364	0.774	0.541	0.482	0.600	0.169	NS
血糖	100	0.690	0.427	0.539	0.473	0.606	0.236	NS
クレアチニン	0.91	0.703	0.382	0.539	0.490	0.589	0.110	NS
中性脂肪	93	0.789	0.327	0.536	0.486	0.585	0.154	NS
総蛋白	7.5	0.457	0.640	0.536	0.486	0.585	0.156	NS
白血球数	5900	0.586	0.529	0.534	0.485	0.584	0.170	NS
膵アミラーゼ	109	0.348	0.763	0.523	0.455	0.592	0.503	NS
LDH	246	0.802	0.341	0.514	0.451	0.578	0.660	NS
K	4.2	0.714	0.330	0.514	0.440	0.587	0.711	NS
尿素窒素	19	0.243	0.829	0.514	0.464	0.563	0.585	NS
Ca	4.6	0.652	0.443	0.512	0.439	0.585	0.740	NS
LDL コレステロール	123.2	0.575	0.501	0.510	0.460	0.560	0.688	NS
尿酸	5.6	0.591	0.454	0.506	0.457	0.555	0.801	NS
Cl	106	0.229	0.807	0.506	0.433	0.579	0.869	NS
総コレステロール	158	0.957	0.112	0.505	0.456	0.554	0.837	NS
HDL コレステロール	64	0.336	0.707	0.505	0.455	0.554	0.857	NS
血沈1時間	20	0.187	0.882	0.504	0.455	0.554	0.858	NS
Na	137	0.986	0.043	0.504	0.431	0.577	0.907	NS
血液像好中球	61	0.312	0.765	0.502	0.452	0.552	0.942	NS
血液像リンパ球	28.8	0.768	0.315	0.501	0.451	0.551	0.970	NS

表 9. 65 歳以上女性の将来の虚血性心疾患発症を予測する血液検査項目のカットオフ値 (AUC の大きさ順)

	Cutoff	感度	特異度	AUC	AUC 95%信頼区間		p 値	
LDH	369	0.769	0.545	0.626	0.540	0.711	0.003	**
GOT	21	0.610	0.645	0.607	0.536	0.677	0.002	**
HbA1c	5	0.583	0.615	0.589	0.490	0.688	0.070	NS
膵アミラーゼ	72	0.737	0.475	0.578	0.478	0.678	0.119	NS
リポ蛋白	475	0.450	0.759	0.573	0.492	0.654	0.069	NS
総蛋白	7.4	0.522	0.605	0.572	0.501	0.642	0.040	*
Ca	4.6	0.602	0.588	0.570	0.464	0.676	0.177	NS
中性脂肪	118	0.386	0.803	0.558	0.488	0.628	0.099	NS
Na	140	0.964	0.118	0.550	0.444	0.655	0.332	NS
尿素窒素	14	0.842	0.329	0.548	0.478	0.618	0.171	NS
総コレステロール	234	0.442	0.737	0.547	0.477	0.617	0.178	NS
血色素量	13	0.619	0.500	0.538	0.468	0.608	0.276	NS
HDL コレステロール	69	0.513	0.592	0.532	0.463	0.602	0.355	NS
LDL コレステロール	146.6	0.416	0.737	0.531	0.462	0.601	0.372	NS
血沈1時間	22	0.306	0.776	0.525	0.455	0.594	0.477	NS
尿酸	4.7	0.545	0.526	0.522	0.452	0.591	0.539	NS
K	4.5	0.353	0.769	0.520	0.415	0.624	0.710	NS
クレアチニン	1	0.237	0.835	0.518	0.449	0.587	0.604	NS
血糖	103	0.259	0.950	0.516	0.420	0.611	0.748	NS
血液像好中球	54.2	0.553	0.560	0.511	0.441	0.581	0.759	NS
アルブミン	4.6	0.138	0.934	0.511	0.442	0.580	0.758	NS
血小板数	18.7	0.961	0.160	0.508	0.439	0.577	0.820	NS
血液像リンパ球	29	0.933	0.151	0.506	0.436	0.576	0.858	NS
GPT	28	0.111	0.961	0.506	0.437	0.575	0.872	NS
Cl	105	0.434	0.676	0.505	0.402	0.609	0.918	NS
白血球数	4800	0.684	0.392	0.503	0.434	0.571	0.939	NS
GTP	7	0.987	0.107	0.501	0.432	0.569	0.983	NS

表 10. 65 歳未満男女の将来の虚血性心疾患発症を予測する血液検査項目のカットオフ値 (AUC の大きさ順)

	Cutoff	感度	特異度	AUC	AUC 95%信頼区間		p 値	
クレアチニン	1	0.547	0.530	0.550	0.544	0.557	<0.001	***
LDH	309	0.501	0.569	0.547	0.539	0.556	<0.001	***
血糖	99	0.391	0.668	0.536	0.526	0.546	<0.001	***
Na	142	0.360	0.695	0.534	0.522	0.545	<0.001	***
膵アミラーゼ	52	0.804	0.273	0.531	0.520	0.541	<0.001	***
血色素量	14.1	0.652	0.399	0.531	0.524	0.537	<0.001	***
尿素窒素	13.5	0.541	0.499	0.528	0.521	0.534	<0.001	***
中性脂肪	75	0.743	0.297	0.527	0.521	0.533	<0.001	***
尿酸	4.9	0.651	0.393	0.525	0.519	0.532	<0.001	***
GOT	22	0.422	0.614	0.523	0.517	0.529	<0.001	***
Ca	4.7	0.415	0.617	0.522	0.510	0.533	<0.001	***
リポ蛋白	462	0.419	0.617	0.521	0.515	0.528	<0.001	***
白血球数	6400	0.381	0.652	0.520	0.514	0.526	<0.001	***
GTP	13	0.695	0.338	0.519	0.513	0.525	<0.001	***
HDL コレステロール	66	0.320	0.712	0.519	0.512	0.525	<0.001	***
アルブミン	4.3	0.712	0.316	0.515	0.509	0.521	<0.001	***
LDL コレステロール	108.4	0.594	0.434	0.514	0.508	0.520	<0.001	***
総コレステロール	224	0.260	0.770	0.513	0.507	0.520	<0.001	***
GPT	19	0.493	0.525	0.510	0.504	0.516	0.001	***
Cl	106	0.227	0.799	0.509	0.497	0.520	0.131	NS
血液像リンパ球	32.5	0.619	0.398	0.507	0.500	0.513	0.036	*
血液像好中球	54	0.675	0.339	0.506	0.500	0.512	0.053	NS
血小板数	22.3	0.715	0.300	0.506	0.500	0.512	0.061	NS
HbA1c	4.4	0.817	0.208	0.505	0.494	0.516	0.331	NS
総蛋白	7.7	0.187	0.822	0.505	0.499	0.511	0.096	NS
K	3.9	0.902	0.110	0.505	0.493	0.516	0.412	NS
血沈1時間	4	0.609	0.405	0.500	0.494	0.506	0.924	NS

表 11. 65 歳未満男性の将来の虚血性心疾患発症を予測する血液検査項目のカットオフ値 (AUC の大きさ順)

	Cutoff	感度	特異度	AUC	AUC 95%信頼区間		p 値	
LDH	253	0.773	0.291	0.543	0.533	0.553	<0.001	***
腓アミラーゼ	51	0.814	0.273	0.537	0.525	0.550	<0.001	***
クレアチニン	1	0.730	0.316	0.531	0.523	0.538	<0.001	***
アルブミン	4.3	0.756	0.284	0.524	0.517	0.532	<0.001	***
尿素窒素	12.8	0.683	0.352	0.524	0.517	0.531	<0.001	***
K	4.3	0.439	0.596	0.521	0.507	0.534	0.003	**
GPT	22	0.515	0.518	0.519	0.512	0.526	<0.001	***
血沈1時間	7	0.228	0.801	0.518	0.511	0.526	<0.001	***
HbA1c	4.8	0.478	0.563	0.518	0.505	0.531	0.006	**
血糖	108	0.202	0.841	0.517	0.505	0.529	0.006	**
Cl	106	0.235	0.798	0.511	0.498	0.525	0.099	NS
白血球数	6400	0.441	0.580	0.511	0.504	0.518	0.003	**
Na	142	0.399	0.631	0.511	0.497	0.525	0.108	NS
血液像好中球	55.9	0.586	0.434	0.509	0.502	0.517	0.017	*
Ca	4.8	0.266	0.758	0.507	0.493	0.521	0.307	NS
尿酸	5.2	0.774	0.246	0.506	0.498	0.513	0.134	NS
GTP	20	0.623	0.393	0.504	0.497	0.512	0.231	NS
リポ蛋白	420	0.617	0.395	0.504	0.496	0.512	0.306	NS
血色素量	14.2	0.863	0.154	0.504	0.497	0.511	0.306	NS
血液像リンパ球	32.5	0.610	0.403	0.503	0.496	0.511	0.406	NS
GOT	26	0.290	0.726	0.503	0.496	0.510	0.450	NS
総蛋白	7.6	0.227	0.779	0.502	0.495	0.510	0.521	NS
HDL コレステロール	57	0.410	0.605	0.501	0.494	0.508	0.791	NS
中性脂肪	87	0.735	0.281	0.501	0.494	0.508	0.807	NS
総コレステロール	224	0.251	0.766	0.501	0.494	0.508	0.832	NS
血小板数	35.1	0.042	0.966	0.500	0.493	0.508	0.952	NS
LDL コレステロール	84.2	0.869	0.149	0.500	0.493	0.507	0.985	NS

表 12. 65 歳未満女性の将来の虚血性心疾患発症を予測する血液検査項目のカットオフ値 (AUC の大きさ順)

	Cutoff	感度	特異度	AUC	AUC 95%信頼区間		p 値	
LDH	319	0.450	0.636	0.556	0.540	0.572	<0.001	***
Na	141	0.464	0.623	0.544	0.523	0.566	<0.001	***
血沈1時間	9	0.573	0.492	0.542	0.530	0.553	<0.001	***
中性脂肪	69	0.638	0.432	0.540	0.529	0.552	<0.001	***
血糖	90	0.597	0.464	0.539	0.521	0.558	<0.001	***
総コレステロール	210	0.411	0.657	0.538	0.527	0.550	<0.001	***
リポ蛋白	438	0.351	0.714	0.537	0.525	0.549	<0.001	***
膵アミラーゼ	73	0.695	0.371	0.535	0.516	0.554	<0.001	***
LDL コレステロール	127.2	0.364	0.704	0.535	0.523	0.546	<0.001	***
Ca	4.5	0.756	0.300	0.534	0.513	0.556	0.001	**
GOT	17	0.677	0.380	0.534	0.523	0.545	<0.001	***
クレアチニン	0.8	0.697	0.351	0.534	0.522	0.545	<0.001	***
総蛋白	7.3	0.643	0.395	0.527	0.516	0.538	<0.001	***
血小板数	25.9	0.475	0.566	0.521	0.510	0.532	<0.001	***
GPT	18	0.278	0.751	0.519	0.508	0.530	0.001	***
HbA1c	4.6	0.670	0.368	0.518	0.497	0.539	0.084	NS
血液像リンパ球	29.3	0.790	0.247	0.518	0.506	0.529	0.002	**
アルブミン	4.3	0.635	0.391	0.517	0.506	0.528	0.003	**
尿酸	4.6	0.330	0.698	0.516	0.505	0.527	0.003	**
尿素窒素	11.6	0.684	0.344	0.514	0.503	0.525	0.012	*
血色素量	14.3	0.097	0.926	0.508	0.497	0.519	0.150	NS
GTP	13	0.417	0.601	0.508	0.497	0.519	0.165	NS
白血球数	7000	0.155	0.865	0.507	0.496	0.518	0.212	NS
HDL コレステロール	70	0.435	0.589	0.506	0.495	0.517	0.263	NS
Cl	104	0.645	0.371	0.506	0.485	0.527	0.576	NS
K	4.4	0.190	0.823	0.502	0.481	0.524	0.821	NS
血液像好中球	54.2	0.669	0.345	0.502	0.490	0.513	0.753	NS

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
幸篤武、安藤富士子、下方浩史	わが国におけるサルコペニアの診断と実態 - 日本人における診断	葛谷雅文、雨海照祥編	サルコペニア - その成因と栄養・運動	医歯薬出版	東京	2013	35-40
加藤友紀、安藤富士子、下方浩史	分岐鎖アミノ酸(BCAA)によるサルコペニアの予防・改善の可能性	葛谷雅文、雨海照祥編	サルコペニア - その成因と栄養・運動	医歯薬出版	東京	2013	116-121
下方浩史	高齢期における生活習慣病の予防 - 喫煙と飲酒	長寿科学健康財団	Advances in Aging and Health Research 2013 高齢期における生活習慣病	長寿科学健康財団	愛知	2013	159-167
幸篤武、安藤富士子、下方浩史	罹患の実態について教えてください	関根里恵、小川純人編	サルコペニア 24 のポイント	フジメディカル出版	東京	2013	17-21
安藤富士子、下方浩史	サルコペニア高齢者の特徴は？	関根里恵、小川純人編	サルコペニア 24 のポイント	フジメディカル出版	東京	2013	22-36
安藤富士子、下方浩史	暑さ寒さに対応できなくなってきた	葛谷雅文、伴信太郎編	加齢症状で悩む患者さんに応える医学	プリメド社	大阪	2014	97-102
葛谷 雅文	筋肉が落ちてきた	葛谷 雅文 / 伴信太郎	加齢症状で悩む患者さんに応える医学	プリメド社	東京	2014	120-124
下方浩史	病因と死因の現状と課題	日本介護福祉学会編	介護福祉事典	ミネルヴァ書房	東京		印刷中
下方浩史	地域在住高齢者における要介護化の危険因子	長寿科学健康財団	Advances in Aging and Health Research 2014 在宅の高齢者を支える - 医療、介護、看取り -	長寿科学健康財団	愛知		印刷中
幸篤武、安藤富士子、下方浩史	サルコペニアの有症率と危険因子	島田裕之編	サルコペニアの運動療法 - エビデンスと実践	医歯薬出版	東京		印刷中

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
下方浩史	高齢者の定義および人口 動態	大内尉義編	老年学（改訂第4 版）	医学書院	東京		印刷中
下方浩史	栄養疫学	前大道教子、 松原知子編	ウエルネス公衆栄養 学 2014	医歯薬出 版	東京		印刷中

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
Lee SC, Yuki A, Nishita Y, Tange C, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H	The Relationship Between Light Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly population - 8 year longitudinal study	J Am Geriat Soc	61(3)	542-453	2013
Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T	A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment	PLoS One	8(4)	e61483	2013
Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, Sakai Y, Matsui Y, Takemura M, Terabe Y, Harada A	High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture	Geriat Geront Int	13(2)	413-420	2013
Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Kitamura I, Okura T, Ando F, Shimokata H	Relationship between low free testosterone levels and loss of muscle mass	Sci Rep	3	1818	2013
Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H	Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent of fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79	Lipids	48(7)	719-727	2013
幸篤武、森あさか、李成喆、安藤富士子、下方浩史	中高年者の脳萎縮を抑制する日常歩行量の解明～地域からの無作為抽出者を対象とした大規模縦断研究～	デサントスポーツ科学	34	31-39	2013
大塚礼、加藤友紀、今井具子、下方浩史、安藤富士子	地域在住中高年男女における性・年齢群別の血清脂肪酸構成比率	日本栄養・食糧学会誌	66(3)	147-153	2013
大塚礼、加藤友紀、今井具子、下方浩史、安藤富士子	地域在住中高年男女における出生コホート別の10年間の魚介類およびEPA・DHA摂取量の推移	栄養学雑誌	71(4)	15-25	2013
安藤富士子、大塚礼、幸篤武、北村伊都子、甲田道子、下方浩史	地域在住中高年者のサルコペニア有病率とその10年間の推移	日本未病システム学会雑誌	19(2)	1-6	2013
丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史	成人後期の主観的幸福感に対する配偶者の有無と対人関係の影響	日本未病システム学会雑誌	19(2)	88-92	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
今井具子、加藤友紀、大塚礼、安藤富士子、下方浩史	中高年者の食事記録データから作成した料理データベースを用いた大学生の栄養素等推定値の有効性	日本未病システム学会雑誌	19(2)	93-97	2013
堀川千賀、大塚礼、加藤友紀、河島洋、柴田浩志、安藤富士子、下方浩史	トリグリセリド高値の者における血清脂肪酸の特徴 ~ 地域在住の中高年男女における検討 ~	日本未病システム学会雑誌	19(2)	125-130	2103
Osuga Y, Yoshida M, Ando F, Shimokata H	Prevalence of lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly Japanese	Geriatr Gerontol Int	13(4)	1010-1017	2013
Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H	Does high educational level protect against intellectual decline in older adults? : a 10-year longitudinal study	Jpn Psycho Res	55(4)	378-389	2013
Kitamura I, Koda M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H	Six-year longitudinal changes in body composition of middle-aged and elderly Japanese: Age and sex differences in appendicular skeletal muscle mass	Geriatr Gerontol Int			印刷中
Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K	Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men and women: The LOCOMO (Longitudinal Cohorts of Motor System Organ) study	J Bone Miner Metab			印刷中
西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史	高齢者における知能と抑うつとの相互関係：交差遅延効果モデルによる検討	発達心理学研究			印刷中
Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H	Utility of “loco-check,” self-checklist for “Locomotive Syndrome” as a tool for estimating the physical dysfunction of elderly people	Health	5(12A)	97-102	2013
Shimokata H, Ando F, Yuki A, Otsuka R	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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
加藤友紀、大塚礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史	地域在住中高年者のアミノ酸摂取量 - 食品アミノ酸成分表の新規構築による推定 -	栄養学雑誌	71(6)	299-310	2013
Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shiomokata H	Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women	Geriatr Gerontol Int			印刷中
Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K	Incidence of disability and its associated factors in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study	J Bone Miner Metab			印刷中
Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H	Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years	J Bone Miner Metab			印刷中
幸篤武、安藤富士子、下方浩史	サルコペニア、虚弱の疫学 - 日本人データから	Bone Joint Nerve	3	67-74	2013
吉村典子、中村耕三、阿久根徹、藤原佐枝子、清水容子、吉田英世、大森豪、須藤啓広、西脇祐司、吉田宗人、下方浩史	LOCOMO スタディ . 最新の骨粗鬆症学 - 骨粗鬆症の最新知見	日本臨床	71 巻増刊号 2	642-645	2013
下方浩史、安藤富士子	検査基準値の考え方 - 医学における正常と異常 -	日本老年医学会雑誌	50(2)	168-171	2013
加藤友紀、下方浩史、安藤富士子	高齢者のうつと栄養	Geriatric Medicine	51(4)	393-397	2013
大塚礼、下方浩史、安藤富士子	高齢者の栄養に関する疫学研究	Geriatric Medicine	51(4)	365-369	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
下方浩史、安藤富士子、大塚礼	健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究	日本未病システム学会雑誌	19(2)	29-35	2013
下方浩史、安藤富士子	老化の長期縦断研究からみた高齢期の健康増進の解明	Geriatric Medicine	51(9)	895-899	2013
下方浩史、安藤富士子	高齢者の基準値の考え方・検査結果をどう読むか？	JOHNS	29(2)	1377-1380	2013
鈴木隆雄、下方浩史	加齢性筋肉減少症(サルコペニア)の基礎と臨床	Locomotive Pain Frontier	2(2)	80-85	2013
下方浩史	高齢者糖尿病の療養指導・検査データの見方・説明の仕方	糖尿病診療マスター			印刷中
幸篤武、安藤富士子、下方浩史	サルコペニアの診断と評価	臨床栄養			印刷中
幸篤武、下方浩史	地域在住高齢者におけるサルコペニアの実態	医学のあゆみ			印刷中
下方浩史	虚弱の危険因子	Medical Rehabilitation			印刷中
下方浩史	虚弱の危険因子・高齢者におけるリハビリテーションの阻害因子とそれに対する一般的対応	Geriatric Medicine			印刷中
Fujita M, Cheng XW, Inden Y, Shimano M, Yoshida N, Inoue A, Yamamoto T, Takeshita K, Kyo S, Taguchi N, Shi GP, Kuzuya M, Okumura K, Murohara T.	Mechanisms with clinical implications for atrial fibrillation-associated remodeling: cathepsin K expression, regulation, and therapeutic target and biomarker	J Am Heart Assoc.	2(6)	1-7	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
ChengXW, Kikuchi R, Ishii H, Yoshikawa D, Hu L, Takahashi R, Shibata R, Ikeda N, Kuzuya M, Okumura K, Murohara T	Circulating cathepsin K as a potential novel biomarker of coronary artery disease	Atherosclerosis	228(1)	211-6	2013