

平成 21 年度 やずや食と健康研究助成 成果報告書

超高齢者における骨格筋減弱症の発症と食習慣の関連についての
包括的検討

慶應義塾大学医学部老年内科

新井康通

1. 研究の背景

日本は世界一の長寿国である。高齢者人口（65歳以上）は、2020年には総人口の30%に達し、前期高齢者人口（65～74歳）を後期高齢者人口（75歳以上）が上回ると予測されている。さらに超高齢者（85歳以上）の増加は目覚しく、過去50年間で約30倍、すでに350万人を超えている。厚生労働省の統計によれば介護給付受給率は75-79歳で10%、80-84歳で25%、85歳以上では45%に達し、特に超高齢期以降の介護予防の重要性が指摘されている。近い将来、確実に未曾有の超高齢社会を迎える日本では、健康長寿社会実現のために国民一人一人が科学的エビデンスに基づく生活習慣の改善により要介護を予防し、人生の終節まで住み慣れた地域で自立した生活を営めるような環境を整備する必要がある。

健康長寿の達成には生涯にわたって良好な栄養状態を保つことが重要である。中高年に対する肥満や生活習慣病の予防を目的とした食事療法については多くの科学的エビデンスに基づく栄養指導法が確立されている。しかし、同じ指導法が超高齢期に急増する虚弱、骨格筋減弱症、転倒、認知症などの老年症候群の予防や自立と健康の維持に有効である保証はない。むしろ超高齢期では口腔・嚥下機能の低下、生活機能の低下、社会的孤立などによる低栄養が問題となる。こうした状況では単に適正エネルギーや栄養バランスの指導のみでなく、適正な補助具（義歯等）や食・住環境（明るい食卓、孤食対策等）をも視野に入れた統合栄養科学の観点から超高齢者の栄養疫学を確立する必要がある。そこでわれわれは、老年医学、老年歯学、社会学など異分野の研究者からなる学際的超高齢者研究班を組織して、超高齢者の栄養疫学の方法論の確立を目指す本研究課題を申請した。

2. 方法

1) 超高齢者コホートの確立

わが国のみならず85歳以上の超高齢者における栄養疫学研究はこれまでほとんど行われていなかった。われわれは国際的に通用するエビデンスを発信する研究を目指し、無作為抽出した500名以上の超高齢者コホートの確立を目標とした。超高齢者の栄養摂取には口腔機能、身体機能、精神心理機能などさまざまな要因が関与しており、これらの要因を包括的に評価するためには従来の超高齢者の疫学調査のスタンダードとされている訪問調査では限界があり、参加者に大学病院のリサーチセンターへ来院していただき集中的に評価を行う必要があった。こうした調査はわが国では前例がなく、相当な困難が予想されたため、われわれは次のような工夫を行った。1) 各区の医師会の協力を得るため、本調査の説明会を行い、賛同の得られた病院、診療所に調査の勧誘ポスターの掲

載をお願いした、2) 自宅から病院までのバスによる送迎を用意した、3) それでも来院が難しい場合には老年科医と歯科医からなる往診チームが自宅にて評価を行った。対象者のリクルートは平成20年3月から21年11月にかけて行った(図1)。東京都心部(S区、M区)で住民基本台帳より85歳以上の高齢者3220名を無作為に抽出し、存在の確認できた2875名に調査の依頼状を送付した[1]。リクルートは2段階に分けて行った。まず、高齢者のアンケート調査に熟練した訪問面接員が自宅を訪問し、同意の得られた984名の対象者に30分程度の対面式アンケート調査を行った。さらにこのうち大学病院または自宅で行う医学/歯学調査への参加を希望した542名が栄養調査を含む包括的調査に参加した。168名は対面式アンケート調査は拒否したが自己/代理人記入式アンケートのみに参加した。すべての参加者には書面による同意を取得した。本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。

2) 調査方法

自宅での対面式アンケート調査では基本属性(居住形態、教育歴、生活習慣)、主観的健康観、日常生活活動度(ADL)、手段的ADL(IADL)、精神的健康度(WHO 5)、認知機能(mini-mental state examination, MMSE)を評価した。さらに医学調査参加者には簡易型自記式食事歴法質問票(brief-type self-administered diet history questionnaire, BDHQ)による栄養摂取の評価を行った。BDHQは46種類の食品、飲料、ご飯と味噌汁の1日の摂取量、アルコール摂取量、サプリメントの有無について評価し、その妥当性も検討され[2]、わが国の栄養疫学において数多く用いられている。85歳以上の超高齢者でのBDHQ調査はこれまで行われていなかったため調査開始前にボランティアによるパイロット試験を行った。その結果、通常15分程度で終了するところ、85歳ボランティアでは30-40分程度を要した。このためわれわれはあらかじめ対象者にBDHQを郵送し自宅に記入してもらい、医学/歯学調査時に看護師がその回答をチェックするという方法をとった。医学/歯学調査は慶應義塾大学病院リハビリテーションセンターにて行い、身体計測、理学所見、身体機能(優位側の握力、片足起立テスト、反復起立テスト、Up & Goテスト)、頸動脈エコー法による頸動脈硬化の評価、歯科検診、血液採取を行った。血液検査は一般生化学検査(血清脂質、肝・腎機能、血清アルブミン、CRP)、血清25(OH)ビタミンD濃度を測定した。また一部の対象者では赤血球膜の脂肪酸分画をガスクロマトグラフィー法[3]にて測定した。

3) 統計解析

統計解析には統計解析ソフトSPSS 15.0 for Windowsを用いた。正規分布し

ない指標は中央値および [interquartile range]として、血液生化学データは平均値 ±標準偏差で表した。男女など 2 群間の比較には、t 検定または Mann-Whitney 検定を用いた。頻度の比較には χ^2 検定を用いた。有意水準は両側 5%未満とした。

3. 結果と考察

- 1) 対象者の背景 表 1 に参加区分ごとの背景因子を示す。訪問アンケートのみの参加者に比較し、医学/歯学調査の参加者は男性が多く、認知機能が高く、ADL も高い傾向を示した。一方、独居率や主観的健康観、主観的経済状況はあまり差がなかった。一般的にこの年代では女性のほうが認知症の有病率が高く、ADL の低い人の割合が多い。訪問アンケート参加者に比較し、病院への来院が求められる医学/歯学調査参加者では認知症やADLが低下している要介護者の参加が控えられた可能性が指摘された。以下の検討は栄養評価を行った医学/歯学調査参加者に限った解析となるが、この年代の一般住民を代表するよりもむしろ比較的健康的な集団に偏っている可能性が考えられた。
- 2) ビタミン D 欠乏症と脂の乗った魚の摂取量の関連 骨格筋減弱症（サルコペニア）は高齢者の下肢運動機能不全を引き起こし、ADLの低下や要介護状態の原因となるのみならず、生活の質(QOL)の低下や総死亡の増加にもつながる老年症候群で、健康長寿社会の実現のために克服すべき疾患の一つである[4]。骨格筋減弱症は加齢に伴う低タンパク症、酸化ストレスの増加、慢性炎症を基盤に発症する多因子疾患であり、最近特にビタミン D 欠乏症がその発症要因として重要であることが注目されている。そこでわれわれは超高齢者におけるビタミン D 欠乏症と生活習慣、栄養摂取、下肢運動機能との関連を検討した[5]。その結果、超高齢者の 46.5%にビタミン D 欠乏症[25(OH) ビタミン D 濃度が 20ng/mL 未満]が認められ、ビタミン D 欠乏症は女性に多く (65.5%)、65 歳以降の骨折および大腿骨骨折の既往が有意に多かった。また、Up & go テストや片足起立テストなど下肢運動機能が低く、この年代においてもビタミン D 欠乏症が骨格筋減弱症と関連することが示唆された。血液生化学検査では血清 intact PTH 濃度が有意に高かった。栄養摂取とビタミン D 欠乏症の関連を検討すると BDHQ から算出したビタミン D 摂取量とビタミン D 欠乏症は有意な関連がなかった。しかし、脂の乗った魚の摂取量はビタミン D 欠乏症と関連があり、脂の乗った魚の摂取量が多いほどビタミン D 欠乏症が少なかった。また、身体活動度の高い群でもビタミン D 欠乏症が少なかった。このように超高齢者のビタミン D 欠乏症には多くの因子が関連

していたため多変量解析を行った（表 2）。その結果、女性、脂の乗った魚の摂取量、血清 PTH 濃度、大腿骨骨折がビタミン D 欠乏症に関連する因子として抽出された。ビタミン D を多く含む食品としてはさけ、いわし、にしんなど脂の乗った魚のほか、干し椎茸などのきのこ類が挙げられる。超高齢者の多くが総義歯や口腔機能が低下しており、椎茸などの摂取量はそれほど多くないのに対し、脂の乗った魚は口腔機能が低下していても摂取可能である。ビタミン D は日光の照射をうけて皮膚で合成されるため日照時間や身体活動度との関連も報告されている。本研究でもビタミン D 欠乏症は身体活動度と関連を認めたが、多変量解析では有意な関連は認められなかった。以上の結果、脂の乗った魚の摂取が超高齢者のビタミン D 供給源として重要であり、骨格筋減弱症の予防につながる可能性が示唆された。

- 3) 超高齢者における ω 3 系多価不飽和脂肪酸摂取量評価の妥当性の検討
魚油に多く含まれる ω 3 系多価不飽和脂肪酸 (PUFA) は古くから心血管性疾患や心臓突然死に対する防御作用を持つ可能性が示唆されている。わが国で行われた JELIS 試験でも EPA 製剤の心筋梗塞予防効果が示されている [6]。 ω 3 系 PUFA の心血管疾患防御作用のメカニズムとして中性脂肪低下作用、抗凝固作用が挙げられるが、最近、 ω 3 系 PUFA が末梢血リンパ球のテロメア長の短縮を抑制することが報告され [7]、 ω 3 系 PUFA の抗老化作用が注目されている。さらに ω 3 系 PUFA は認知症にも防御的に働く可能性が示唆されており、高齢期の健康維持、介護予防にも有効な食品（医薬品）として期待されている。しかしながら、超高齢者において ω 3 系 PUFA 摂取量と心血管性疾患や認知症の関連を検討した栄養疫学研究は世界的に見てもほとんど存在しない。そこで、われわれは赤血球膜脂肪酸濃度をゴールドスタンダードとして BDHQ による EPA, DHA 摂取量評価の妥当性を検討した（表 3、4）。医学/歯学調査に参加した 542 名から 190 名（男性 96 名、女性 94 名）を無作為に抽出し、HPLC 法により赤血球膜脂肪酸組成を測定した。その結果、BDHQ から算出した EPA 摂取量と赤血球膜 EPA 濃度は中等度の相関を示した（男性 $r=0.56-0.58$ ；女性 $r=0.39-0.44$ ）。DHA 摂取量も同様に赤血球膜 DHA 濃度と高い相関を認め（男性 $r=0.558$ ；女性 $r=0.24-0.29$ ）、超高齢者における BDHQ による ω 3 系 PUFA 摂取量評価の妥当性が示された（論文投稿中）。EPA、DHA いずれも男性のほうが高い相関を認めたが、これは女性では男性に比較して認知機能低下例が多いことが影響しており、認知症合併例を除外すると女性における相関係数が高くなる傾向を認めた（表 4）。超高齢者では認知症の有病率は 25%以上と高く、また認知症の発症・進行に栄養摂取が重

要な役割を果たしている可能性が指摘されていることを考えると、認知機能低下例における栄養摂取評価法の確立は非常に重要である。われわれはこの問題に対する一つの解決策として家族など対象者の食事摂取状況を十分把握している代諾者による評価の妥当性を検討した(表5)。その結果、認知症合併例の場合、本人回答のBDHQより算出したEPA, DHA摂取量は赤血球膜濃度とほとんど相関が見られないが、代理回答の場合、認知機能の正常な対象者と同等以上の相関が認められた。この解析はnが限られており今後さらに大きな規模の検討が必要であるが認知症予防の重要性が日増しに高くなる今日では大変重要な所見と考えられる。

4. まとめ

平均寿命の延長および高齢者人口の急激な増加により、今日の国際社会は高齢化に起因する多くの問題に直面している。人口の高齢化に伴い疾病構造も大きく変化し、不適切な生活習慣に根ざした慢性疾患に対する治療が医療費の大部分を占めるに至っている。こうした背景から栄養疫学およびその結果に基づく予防医療の実践が益々重要になっているが、超高齢者は世界の栄養疫学から取り残されてきた。欧州ではオランダのLeiden 85+ study、英国のNewcastle 85+ study、フィンランドのVantaa 85+ studyなど超高齢者を対象にした疫学研究が1990年代から精力的に行われているが、栄養調査を実施しているのはNewcastle 85+ studyのみである[8] (European Journal of Clinical Nutrition 2009;63:S6)。この背景には、超高齢者では認知症や視力・聴力障害が高頻度に認められ、対面式・自己記入式のいずれも栄養調査の実施に時間がかかることが課題として挙げられる。われわれは本研究を通しBDHQという従来のFFQ法に比較し回答者の負担の少ない評価法を用いることによって本邦初の超高齢者の栄養疫学調査を実施した。特にバイオマーカーをゴールドスタンダードとしてBDHQより算出した ω 3系PUFA摂取量の妥当性を示したことにより、今後は超高齢者の動脈硬化、認知症、骨粗鬆症と ω 3系PUFA摂取量の関連の検討が可能となり、この分野では世界をリードする研究成果が期待される。

超高齢者の疫学調査には予想以上に時間がかかり、本研究期間の2年間のほとんどがデータ収集に費やされた。このため現時点の研究成果としては時間横断的解析から得られるものが大半で、縦断的調査により検証される食習慣と骨格筋減弱症の発症についての関連は将来の課題として残された。縦断調査は2011年5月から1年半をかけて行う予定であり、完了すれば超高齢者の包括的栄養疫学に画期的な成果をもたらすものと考えられる。

謝辞 長寿社会を迎えるわが国においては、高齢者の自立と健康維持が重要な課題であり、そのためには統合栄養学の視点に立った高齢者栄養疫学の確立が必要であるというわれわれの主張にご理解いただき、本研究助成を授けていただいた やずや食と健康研究助成評議委員の先生方、関係者の方々、および調査に快く協力いただいた高齢者の方々およびそのご家族に深く御礼を申し上げます。

参考文献

1. Arai Y, Iinuma T, Takayama M et al. The Tokyo oldest old survey on total health (TOOTH): a longitudinal cohort study of multidimensional components of health and well-being. *BMC Geriatr* 2010; 10: 35.
2. Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S *et al.* Comparison of relative validity for food group intake estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16-day dietary record in Japanese adults. *Public Health Nutr* (in press).
3. Hashimoto M, Shinozuka K, Gamoh S *et al.* The hypotensive effect of docosahexaenoic acid is associated with the enhanced release of ATP from the caudal artery of aged rats. *J Nutr* 1999; 129: 70-76.
4. Sayer AA. Sarcopenia. *BMJ* 2010; 341:c4097.
5. Sumiya C, Arai Y, Takayama M, et al. Vitamin D deficiency and lifestyle factors in the oldest old. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58: 2242-4.
6. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007; 31;369(9567):1090-8
7. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2010; 303(3):250-7.
8. Adamson AJ, Collerton J, Davies K *et al.* (2009) Nutrition in advanced age: dietary assessment in the Newcastle 85+ study. *Eur J Clin Nutr* 63, Suppl. 1, S6-S18.

図1 調査参加者のリクルートの流れ

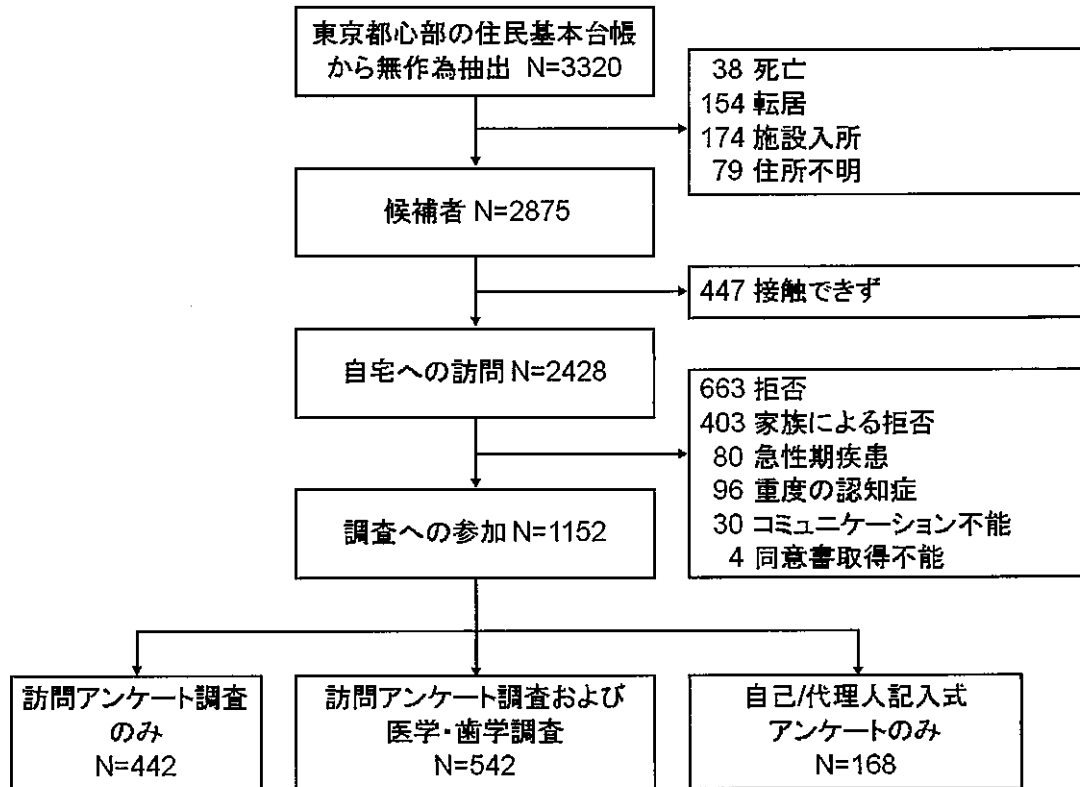


表 1. 対象者の参加区分と背景因子

		訪問アンケートのみ	訪問アンケートおよび 医学/歯学調査	自己/代理人記入式 アンケートのみ
		n=442	n=542	n=168
性別	男性	26.0 (115)	43.5 (236)	26.2 (44)
	女性	74.0 (327)	56.5 (306)	73.8 (124)
年齢	85-89	78.5 (347)	91.5 (496)	48.2 (81)
	90-94	18.1 (80)	7.0 (38)	41.1 (69)
	95-99	2.9 (13)	1.1 (6)	9.5 (16)
	100+	0.5 (2)	0.4 (2)	1.2 (2)
居住形態				
	独居	40.6 (179)	34.0 (183)	該当せず
	配偶者のみ	28.6 (126)	27.0 (145)	該当せず
	他の家族	30.7 (135)	39.0 (210)	該当せず
教育歴				
	高卒以上	10.6 (47)	20.1 (109)	該当せず
主観的健康観				
	非常に良い・良い	52.1 (230)	51.0 (274)	該当せず
	まあまあ・悪い	47.8 (211)	49.0 (263)	該当せず
主観的経済状況				
	非常に良い・良い	62.2 (255)	72.8 (378)	57.4 (93)
	まあまあ・悪い	37.8 (155)	27.2 (141)	42.6 (69)
認知機能 (MMSE)				
	平均値 (SD)	23.7 (4.9)	26.2 (3.9)	該当せず
	中央値 [IQR]	24 [21-27.5]	27 [24-29]	該当せず
Barthel Index				
	平均値 (SD)	78.7 (31.4)	97.1 (8.2)	56 (37)
	中央値 [IQR]	95 [70-100]	100 [95-100]	60 [20-95]

数値は%, ()内は絶対値

表 2. ビタミンD欠乏症と生活習慣との関連

	Crude Model			Full Model			Stepwise Backward Model		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
性 (女性)	2.11	(1.23-3.64)	0.007	1.80	(0.94-3.44)	0.075	2.18	(1.22-3.90)	0.009
年齢	1.02	(0.94-1.12)	0.728	1.00	(0.89-1.12)	0.980	-	-	-
BMI (3分位)	1.14	(0.82-1.59)	0.440	1.17	(0.80-1.68)	0.420	-	-	-
採血時期 (秋)	0.53	(0.23-1.21)	0.133	0.51	(0.19-1.36)	0.176	-	-	-
ビタミンD製剤の服用	0.62	(0.31-1.25)	0.62	1.11	(0.33-3.79)	0.868	-	-	-
喫煙歴	0.44	(0.16-1.21)	0.112	0.67	(0.22-2.10)	0.493	-	-	-
飲酒歴	0.45	(0.26-0.80)	0.007	0.60	(0.32-1.13)	0.114	-	-	-
身体活動度	0.73	(0.53-1.01)	0.055	0.83	(0.56-1.21)	0.324	-	-	-
脂ののった魚の摂取量 (3分位)	0.70	(0.50-0.97)	0.035	0.70	(0.48-1.02)	0.065	0.71	(0.49-1.02)	0.067
血清PTH濃度 (3分位)	1.58	(1.24-2.20)	0.007	1.38	(0.95-2.00)	0.92	1.41	(0.99-2.02)	0.059
大腿骨骨折	3.64	(1.02-12.94)	0.046	3.06	(0.74-12.23)	0.122	3.32	(0.87-12.72)	0.080

表 3. 対象者の栄養素および脂肪酸摂取量の男女別比較

		男性 (n=96)	女性 (n=94)
1日あたりの摂取量			
エネルギー	(MJ)	9.0 (2.3)	7.7 (1.9) ^b
	(kcal)	2150 (555)	1834 (457) ^b
炭水化物	(g)	277.5 (80.3)	239.9 (63.2) ^b
タンパク質	(g)	83.0 (29.0)	75.0 (25.7) ^a
アルコール	(g)	10.5 (20.1)	1.0 (3.1) ^b
脂質	(g)	68.7 (21.8)	62.0 (18.8) ^a
総脂肪酸	(g)	59.5 (19.1)	53.6 (16.2) ^a
SFA	(g)	17.7 (6.1)	15.8 (5.1) ^a
MUFA	(g)	24.5 (8.2)	22.3 (7.0) ^a
PUFA	(g)	17.2 (5.9)	15.5 (5.0) ^a
n-6 PUFA	(g)	13.4 (4.6)	12.0 (3.8) ^a
n-3 PUFA	(g)	3.7 (1.5)	3.4 (1.4)
EPA	(mg)	478.4 (325.1)	439.6 (304.4)
DPA	(mg)	135.5 (81.5)	122.0 (75.9)
DHA	(mg)	773.2 (477.0)	706.0 (447.7)
エネルギーあたりの摂取量 (%エネルギー)			
炭水化物	(%)	51.6 (7.3)	52.5 (6.8)
タンパク質	(%)	15.4 (3.3)	16.2 (3.2)
アルコール	(%)	3.5 (6.7)	0.4 (1.3) ^b
脂質	(%)	28.7 (5.2)	30.3 (4.6) ^a
総脂肪酸	(%)	24.8 (4.5)	26.2 (4.0) ^a
SFA	(%)	7.4 (1.7)	7.7 (1.4)
MUFA	(%)	10.2 (2.1)	10.9 (1.8) ^a
PUFA	(%)	7.2 (1.6)	7.6 (1.6)
n-6 PUFA	(%)	5.6 (1.2)	5.9 (1.2)
n-3 PUFA	(%)	1.6 (0.5)	1.7 (0.5)
EPA	(%)	0.20 (0.12)	0.21 (0.13)
DPA	(%)	0.06 (0.03)	0.06 (0.03)
DHA	(%)	0.32 (0.18)	0.34 (0.19)
総脂肪酸摂取量比 (% fatty acid)			
EPA	(%)	0.81 (0.46)	0.81 (0.46)
DPA	(%)	0.23 (0.11)	0.22 (0.11)
DHA	(%)	1.30 (0.67)	1.30 (0.66)
^a P<0.05, ^b P<0.01. (男女差)			

表 4. BDHQ により算出した EPA, DHA 摂取量と赤血球膜脂肪酸組成の相関

	全体			認知機能正常者 (MMSE >=24)		
	男性 (n=96)	女性 (n=94)	全体 (n=190)	男性 (n=81)	女性 (n=72)	全体 (n=153)
Spearman correlation coefficients (<i>r</i>)						
EPA (% energy)	0.56 ^b	0.39 ^b	0.48 ^b	0.52 ^b	0.49 ^b	0.51 ^b
EPA (% fatty acid)	0.58 ^b	0.44 ^b	0.51 ^b	0.56 ^b	0.56 ^b	0.56 ^b
DHA (% energy)	0.55 ^b	0.24 ^a	0.40 ^b	0.53 ^b	0.35 ^b	0.45 ^b
DHA (% fatty acid)	0.55 ^b	0.29 ^b	0.42 ^b	0.55 ^b	0.43 ^b	0.49 ^b

^a P<0.05, ^b P<0.01

表 5. 認知症のある対象者 (n=37) における EPA, DHA 摂取量と赤血球膜脂肪酸組成の相関

	認知症のある対象者		
	全体	本人回答	代理人回答
n (男性/女性)	37 (15/22)	22 (8/14)	15 (7/8)
MMSE, 中央値 [IQR]	21 [19-22]	22 [20.75-22.25]	19 [16-21]
Barthel Index, 中央値 [IQR]	100 [90-100]	100 [92.5-100]	100 [75-100]
Spearman's correlation coefficients (r)			
EPA (% energy)	0.34 ^a	0.17	0.68 ^b
EPA (% fatty acid)	0.31	0.09	0.72 ^b
DHA (% energy)	0.25	0.10	0.47
DHA (% fatty acid)	0.16	0.06	0.46

^aP<0.05, ^bP<0.01.