

後期高齢期の虚弱予防における 食品中抗酸化能の役割に関する疫学研究

新井 康 通

慶應義塾大学医学部老年内科 助教

(現 慶應義塾大学医学部百寿総合研究センター 専任講師)

緒 言

医療や社会基盤の整備によりもたらされた寿命革命は先進諸国の年齢別人口構成を大きく変え、今日の国際社会は高齢化、超高齢化に起因する多くの問題に直面している。中でも生活機能障害 (disability) は入院、総死亡の増加と直結するのみならず、高齢者の自立や生活の質 (QOL) を著しく損なうため、21世紀の国際社会が克服すべき最も重要な健康問題の一つである。前期高齢者の disability の原因としては脳血管障害の頻度が高く、39.2% (平成16年国民生活基礎調査) を占めるが、後期高齢者ではこの割合は20.4%まで低下し、代わって加齢に伴う虚弱 (frailty) が20%以上に増加する。虚弱は加齢に伴う臓器予備能およびストレス抵抗性の低下を本態とし、筋力低下、易疲労性、意図しない体重減少、身体活動の低下、動作緩慢などの臨床兆候によって診断される老年症候群である。これまでは不可逆的な老化現象として見過ごされるケースが多かったため、日本老年学会では医療や介護現場における虚弱に対する意識改革を目指して、2014年5月に虚弱を「フレイル」と命名した。近年、欧米を中心にフレイルの発症機構の解明に多大な精力が注がれており、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、最近特に良質なタンパク質、ビタミン類など抗酸化物質の不足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。われわれはこうした科学的エビデンスに基づく虚弱予防法を開発・普及させることにより高齢者が人生の終節まで自立した生活を営めるような自助努力を支える知識基盤・環境を整備する必要があると考え、超高齢者のフレイルと食事摂取、特に抗酸化物質の摂取量との関連を検討した。

方 法

1. 対象者の抽出

われわれは超高齢者が生活の質を保ちながら安心して暮らせる長寿社会の設計基盤となるデータベースの構築を目指して、医学、歯学、社会学、心理学、環境情報学など異分野連携の学際的超高齢者研究班を組織した (平成19年度慶應義塾大学異分野連携研究助成「超高齢社会における successful aging に関する学際的ジェロントロジー研究」)。本研究では2008年4月から2009年12月にかけて都心部の住民基本台帳から85歳以上の高齢者3,320名を層化二段無作為抽出法にて抽出し、調査案内状を送付した。そのうち、転居や入院中などの理由で案内状が届かなかった445名を除いた2,875名に対して、案内状送付後1週間以内に訪問調査員が直接自宅を訪問し、調査内容の説明をおこなった (図1)。最終的に医学・歯学・栄養調査に同意が得られた542名を対象として抽出した¹⁾。

2. 調査方法

本研究では超高齢者のフレイルとその危険因子に関

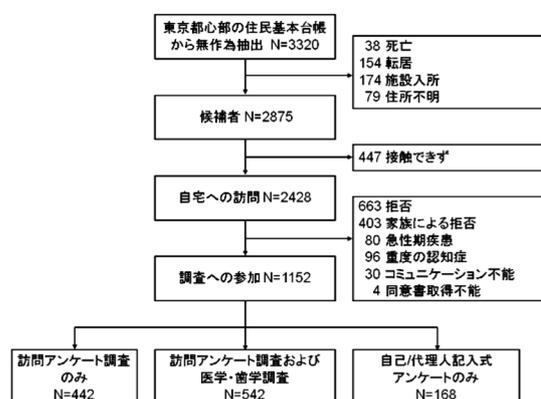


図1 調査参加者のリクルートの流れ

Y. Arai, et al.: BMC Geriatr. 10, 35, 2010. より改変引用

する包括調査において、酸化ストレスと抗酸化能をもつビタミンC、 α トコフェロール、 β カロチン摂取量との関連を検討することを目的とした。フレイルの評価はFriedらによる方法³⁾のうち、握力、Timed Up & Go test (TUG)、身体活動度、意図しない体重減少の4項目から評価し、いずれにも該当しないものを虚弱なし、1項目に該当するものを前虚弱（プレフレイル）、2項目以上を虚弱（フレイル）とした。栄養摂取は東京大学の佐々木らが開発した簡易式自記式食事歴法質問票（brief-type self-administered diet history questionnaire; BDHQ）を用いて行った。BDHQは16日間の秤量法による食事調査結果をゴールドスタンダードとしてすでにvalidateされている²⁾。BDHQは47種類の食品について最近1ヶ月間の摂取頻度を1) 食べなかった、2) 週1回未満、3) 週1回、4) 週2-3回、5) 週4-6回、6) 毎日1回、7) 毎日2回以上の7段階で評価した。

基本的属性は性別、年齢、教育歴について調査した。また、随時採血を行い、血清脂質、肝機能、腎機能、グリコホモグロビン、C-反応蛋白（CRP）を標準的な方法で測定した（SRL Ltd, 東京）。血漿中のInterleukin 6（IL-6）濃度はELISA（R & D system, Mineapolic）によって測定した。また酸化ストレスマーカーとして早朝スポット尿の8-isoprostane濃度をEIA法によって測定した（SRL Ltd, 東京）。

3. 縦断調査

基礎調査から1年ごとに電話と郵便による予後の追跡を行った（4年間）。

4. 統計解析

健康調査に参加した542名のうち、536名がBDHQを完了した。「日本人の食事摂取基準2010」にしたがい男性では925 Kcal未満、3750 kcal以上のもの、女性では725 kcal未満、3000 kcal以上のもの41名を除外した。さらにフレイルの評価項目であるTUGや身体活動度に欠損値のある63名を除外し、432名を解析対象とした。統計解析には、市販の統計解析ソフトSPSS 21.0 for Windowsを用いた。数値は平均値±標準偏差あるいは頻度は%として表した。男女など2群間の比較には、*t*検定またはMann-Whitney *U*検定を、3群間の比較には一元配置分散分析（ANOVA）またはKruskal-Wallis検定を用いた。頻度の比較には χ^2 検定を用いた。食事摂取とバイオマーカーの関連はSpearman's correlation coefficientを計算した。抗酸化ビタミン摂取量と総死亡との関連はKaplan-Meier法で検討した。有意水準は両側5%未満とした。

5. 倫理面の配慮

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得ている（19-47）。調査協力者には文書で十分な説明をおこない同意を得た。個人情報については、別に個人情報管理者をおき、連結可能匿名化をおこなって管理した。

結 果

1. 時間横断面的検討

基礎調査時のフレイルの状態ごとの対象者の医学的背景因子を表1に示す。虚弱なしは180例、前虚弱（プレフレイル）は222例、虚弱（フレイル）は30例で、本

表1 虚弱（フレイル）と背景因子の関連

	虚弱無	前虚弱	虚弱	<i>p</i>
年齢	87.2 (1.5)	87.8 (2.0)	87.9 (2.0)	0.002
女性 (%)	53.2	56.6	61.3	NS
BMI	21.9 (3.1)	21.4 (3.2)	20.7 (3.6)	0.082
握力 (kg)	22.3 (5.1)	18.5 (5.1)	15.4 (4.4)	<0.001
高血圧 (%)	57.1	58.3	56.7	NS
糖尿病 (%)	16.3	22.4	16.1	NS
脂質異常症 (%)	59.2	49.6	58.1	NS
脳心血管疾患 (%)	18.5	21.9	16.1	NS
がん (%)	17.4	18.9	19.4	NS
血液生化学				
Hb	12.8 (1.2)	12.4 (1.4)	12.0 (2.0)	0.001
アルブミン (g/dL)	4.2 (0.3)	4.1 (0.3)	4.0 (0.4)	<0.001
CRP (mg/dL)	0.16 (0.30)	0.26 (0.74)	0.28 (0.47)	0.077
Interleukin-6 (pg/mL)	1.96 (1.65)	2.70 (3.60)	3.29 (3.55)	0.01
尿検査				
8-isoprostane (pg/mg/Cre)	197 (79)	209 (95)	195 (80)	NS

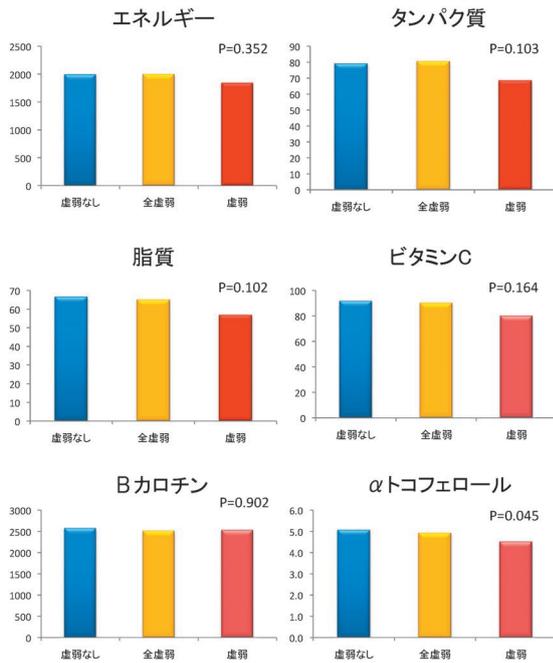


図2 虚弱（フレイル）と栄養素摂取の関連

表2 抗酸化ビタミン摂取量とバイオマーカーの関連

	αトコフェ ロール	βカロテン	ビタミンC
CRP	-0.114*	-0.115*	-0.055
IL-6	-0.111*	-0.107*	-0.048
8 イソプロスタン	-0.014	0.001	0.005

* $p < 0.05$

研究の対象者ではフレイルは7%と少なかった。フレイルの程度が進むにつれ、より高齢で、BMI、握力は有意に低下したが、性別、病歴についてはフレイル3群間で有意な差は認めなかった。バイオマーカーについてはヘモグロビン (Hb)、アルブミンはフレイルの程度と共に有意に低下し、CRP、IL-6は高くなる傾向が見られた。酸化ストレスの指標である尿中8-isoprostaneはフレイルの程度と関連を認めなかった。

図2にフレイルの程度とBDHQおよび栄養価計算プログラムから算出した食品摂取量との関連を示す。虚弱（フレイル）群ではその他の群に比べエネルギー摂取、タンパク質、脂質の摂取量が低かったが、有意差を認めるのはタンパク質のみであった。抗酸化ビタミンのうち、αトコフェロールの摂取量が虚弱群で有意に低下していた。

表2に抗酸化ビタミン摂取量と炎症・酸化ストレスバイオマーカーの相関を示す。αトコフェロールおよびβカロテン摂取量はCRP、IL-6と有意な負の相関を認め

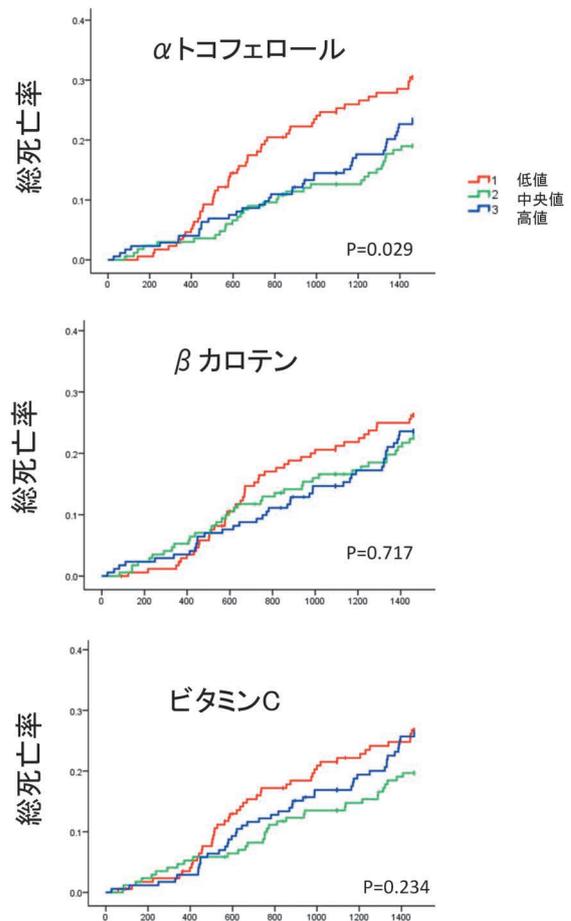


図3 抗酸化ビタミン摂取と総死亡の関連

た。ビタミンC摂取量はバイオマーカーとの相関は見られなかった。

2. 縦断的解析

図3に抗酸化ビタミン摂取量と4年間の総死亡との関連を示す。各ビタミン摂取量の3分位と総死亡率の関連をKaplan-Meier法で検討すると、αトコフェロールの摂取量が最も低い群では他の2群に比較して死亡率が有意に高かった。ビタミンC、βカロテン摂取量は総死亡と関連がなかった。

考 察

超高齢社会の到来により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。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。

虚弱（フレイル）は加齢に伴う臓器予備能の低下を基盤に発症し、転倒・骨折、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ある。近年の急速な人口の高齢化に伴いその予防法の確立に大きな注目が寄せられており、特に栄養介入と身体活動の促進が有望視されている。虚弱の発症分子メカニズムとしては低栄養、貧血とともに慢性炎症、酸化ストレスの亢進が関与しているといわれている。本研究においても虚弱者では貧血、アルブミンの低下とともにCRP、IL-6の高値が観察され、超高齢者においても同様の発症メカニズムが関与していることが示唆された。次に虚弱の予防に有効な栄養素を明らかにする目的で、虚弱および虚弱のバイオマーカーと酸化ビタミン摂取量の関連を検討した。その結果、虚弱群では α トコフェロールの摂取量が低く、また α トコフェロールの摂取量と炎症性サイトカインとの間に負の相関がみられた。さらに α トコフェロールの摂取量が低い群ほど総死亡率が高かった。つまり、 α トコフェロールが慢性炎症を抑制し、虚弱の発症に防御的に働いている可能性が示唆された。65歳以上の高齢者827名を対象としたInCHANTI研究では血中ビタミンE濃度の低下が虚弱の重要な危険因子であることが報告されている⁴⁾。本研究では血中濃度は検討していないが、 α トコフェロール摂取量の低下が虚弱や総死亡と関連することを示しており、InCHANTI研究の結果と一致する。高齢者の虚弱や総死亡は多因子によって規定されるため、さらに基礎疾患や認知機能、うつ状態などと α トコフェロール摂取の交絡がないか多変量モデルで検討する必要がある。今後は α トコフェロール摂取量の減少がいかなる背景（口腔機能の低下など）に基づいているか検討し、具体的な予防策の提言を目指したい。

炎症性サイトカインと虚弱の関連が明らかである一方、尿中8-isoprostaneに有意な差が見られなかった。酸化ストレスバイオマーカーについては様々な分子が測定されているが、一定した見解が得られていない。今後

は他の血液バイオマーカーも合わせた検討を行う予定である。

謝 辞

超高齢化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、そのためには基礎的な高齢者栄養疫学調査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公益財団法人三島海雲記念財団 今関博理事長をはじめ関係者の方々に深く御礼を申し上げます。

要 約

都市部在住超高齢者（85歳以上の高齢者）を対象にしたコホート研究（The Tokyo Oldest Old Survey on Total Health; TOOTH）において、酸化ビタミン摂取と虚弱（フレイル）の発症、炎症・酸化ストレスバイオマーカー、および総死亡率との関連を検討した。対象はTOOTH研究の参加者のうち、簡易式自記式食事歴法質問票（brief-type self-administered diet history questionnaire; BDHQ）を用いて食事摂取調査を行った432名で、BDHQより算出した α トコフェロール、 β カロチン、ビタミンCの摂取量とFried indexによる虚弱（フレイル）、CRP、Interleukin-6、尿中8-isoprostaneの関連を検討した。その結果、虚弱群では1000 kcalあたりの α トコフェロールの摂取量が有意に低下しており、また α トコフェロール摂取量は血清CRP、interleukin-6と有意な負の相関を示した。また、 α トコフェロール摂取量の低下した群では4年間の総死亡率が有意に高かった。以上の結果から α トコフェロールが慢性炎症を抑制し、虚弱の発症に防御的に働いている可能性が示唆された。

文 献

- 1) Y. Arai, et al.: *BMC Geriatr.*, **10**, 35, 2010.
- 2) S. Kobayashi, et al.: *Public Health Nutr.*, **11**, 1-12, 2011. [Epub ahead of print]
- 3) L. P. Fried, et al.: *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **56A**, M146-M156, 2001.
- 4) A. Ble, et al.: *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **61A**, 278-283, 2006.