

イルシー ILSI JAPAN

2007

No.
94

＜特集：第5回「栄養とエイジング」国際会議講演録＞
ヘルシーエイジングを目指して
～ライフステージ別栄養の諸問題

目次

第1章 ライフステージ特有の栄養と生活習慣病リスク

- ・肥満と生活習慣病、食品産業の役割 渡邊 昌
- ・テーラーメイド栄養学 坂根 直樹
- ・動脈硬化性疾患の一次予防ーメタボリックシンドロームを含めてー 中村 治雄
- ・小児のメタボリックシンドロームとその診断基準 大関 武彦
- ・歯周病と全身性疾患 デニス・F・キニン
- ・消化管と中枢を結ぶ摂食情報伝達 中里 雅光
- ・機能性食品とエネルギーの消費 M.S.ウェスタータープ・プラテンガ

第2章 胎児期栄養と生活習慣病リスク

- ・小児期における生活習慣病の予防 坂本 元子
- ・妊娠期の低栄養の現状と改善への提言 龍本 秀美
- ・胎生期の栄養環境と成長後における肥満発症 伊東 宏晃
- ・成人の健康と疾患の発育期起源：胎児期の低栄養と過栄養の陽と陰
キャロライン・マクミレン

第3章 高齢者のQOL維持を目的とした栄養の役割

- ・高齢者の食事と生活習慣病 佐々木 敏
- ・COPD患者における栄養療法と低強度運動療法の有用性 塩谷 隆信
- ・免疫機能の加齢による衰退と栄養による回復 ステファニー・ブラム
- ・自立高齢者の健康増進のための食生活 熊谷 修

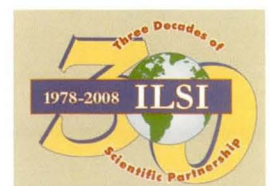
索引



特定非営利活動法人

国際生命科学研究機構

International Life Sciences Institute of Japan



International Life Sciences Institute, ILSIは、1978年にアメリカで設立された非営利の団体です。

ILSIは、健康・栄養・安全性・環境に関わる問題の解決および正しい理解を目指すとともに、今後発生する恐れのある問題を事前に予測して対応していくなど、活発な活動を行っています。現在、世界中の400社以上の企業が会員となって、その活動を支えています。

多くの人々にとって重大な関心事であるこれらの問題の解決には、しっかりとした科学的アプローチが不可欠です。ILSIはこれらに関連する科学研究を行い、あるいは支援し、その成果を会合や出版物を通じて公表し、啓蒙に役立てています。その活動の内容は世界の各方面から高く評価されています。

また、ILSIは、非政府機関(NGO)の一つとして、世界保健機関(WHO)とも密接な関係にあり、国連食糧農業機関(FAO)に対しては特別アドバイザーの立場にあります。アメリカ、ヨーロッパをはじめ各国で、国際協調を目指した政策を決定する際には、科学的データの提供者としても国際的に高い信頼を得ています。

特定非営利活動法人国際生命科学研究機構(ILSI Japan)は、ILSIの日本支部として1981年に設立されました。ILSIの一員として世界的な活動の一翼を担うとともに、日本独自の問題にも積極的に取り組んでいます。

第5回「栄養とエイジング」国際会議
ヘルシーエイジングを目指して～ライフステージ別栄養の諸問題

The 5th International Conference on “Nutrition and Aging”:
Nutrition Problems by Life Stages

木村修一・桑田 有 監修

特定非営利活動法人
国際生命科学研究機構 編

**The 5th International Conference on “Nutrition and Aging”:
Nutrition Problems by Life Stages**

Supervised by

Shuichi Kimura, Tamotsu Kuwata

Edited by

ILSI Japan

(c) International Life Sciences Institute Japan, 2008
Kojimachi R-K Bldg., 2-6-7, Kojimachi, Chiyoda-ku, Tokyo, 102-0083, Japan

序 文

ILSI Japan 主催の「栄養とエイジング」国際会議も今回で5回目を迎えることになった。初代会長である小原哲二郎先生の発案で、1991年にILSI Japanの創立10周年を記念して行われたのが、その最初であった。しかし、第2回を日本で開催するという事は、必ずしも考えていなかった。ところが、ILSI会長のマラスピーナ博士が、「日本が世界一の長寿国なので、この会議を開催するのに日本が最もふさわしいのではないか」と日本での開催を主張されたため、第2回も日本で行うことになり、結局その後も、第3回、第4回と4年毎に日本で行われ、それが定着した感がある。毎回、開催にあたって、時代の求める栄養学的問題は何かをディスカッションし、加齢に関する栄養学のトピックスを選んで国内外の研究者の集いを催してきた。

さて、いまや肥満の増加は世界の趨勢であり、日本の男性の場合もまさに同じ道を歩いているが、不思議なことに日本の女性の場合、肥満が減って、るいそう（痩せ過ぎ）が増えている。若い女性の間ではダイエットが大はやりで、低栄養状態にあることも指摘されている。最近における日本での低出生体重児の割合の上昇は、日本の女性の痩せ過ぎの増加と無関係ではないと考えられよう。低出生体重児は大人になってからのメタボリック・シンドローム発症のリスクの高いことが疫学調査から明らかになってきて、妊娠期のダイエットはメタボリック・シンドロームのリスクを高める可能性が大いにあると考えられるようになってきた。また、日本人特有の遺伝要因により糖尿病の罹患率の上昇に大きな関心が集まっており、メタボリック・シンドローム発症をどのようにして予防するかは栄養学の重要な課題になっている。

このようなことを考えると、高齢者におけるメタボリック・シンドロームの発症を考える場合、小児期の栄養状態、さらに胎児期の栄養状態についても考慮しなければならないことは当然といえよう。

第5回の本会議では、このような視点を取り入れてテーマを設定した。

すなわち第5回「栄養とエイジング」国際会議ではライフステージ別栄養の諸問題に焦点を絞り、「ヘルシーエイジングを目指して」という副題で、それにふさわしい3つのセッションを設けた。その第一は「ライフステージ特有の栄養と生活習慣病リスク」、第二は「胎児期栄養と生活習慣病リスク」、そして第三は「高齢者のQOL維持を目的とした栄養の役割」である。

セッション1の「ライフステージ特有の栄養と生活習慣病リスク」では、基調講演として国立健康・栄養研究所理事長 渡邊昌博士が、「肥満と生活習慣病、食品産業の役割」と題して、日本における内臓肥満、メタボリックシンドローム、虚血性心疾患などへの罹患率の現状を分析するとともに、これら生活習慣病を予防するための意識改革を目指して行われている栄養・運動の介入試験の成果を紹介して、その有効性を論じた。社会全体の環境整備、特に食品産業の役割を強調した。東京大学の、門脇孝教授は「メタボリックシンドロームの分子機構と治療戦略」というテーマでメタボリックシンドロームの分子機構についての最新情報、特にアディポネクチンとその受容体の重要性について報告した。京都医療センターの坂根直樹博士は「テラーメイド栄養学」というテーマで、儉約遺伝子などの遺伝的背景の強い日本人の肥満や糖尿病のリスクを低減するには栄養学がどう対処すべきかを提案した。また、三越厚生事業団の中村治雄博士は「動脈硬化性疾患の一次予防—メタボリックシンドロームを含めて」というテーマで、薬によるメタボリック関連性および非関連性虚血性心疾患の一次予防に関する日本人を対象とした介入試験の結果を報告した。浜松医科大学の大関武彦教授は「小児のメタボリックシンドロームとその診断基準」というテーマで、小児にもメタボリックシンドロームと考えられる病変が見られ、小児肥満がメタボリックシンドロームの予備軍である可能性のあることを論じ、小児のメタボリックシンドロームの診断基準を提案した。米国ルイビル大学のデニス・F・キニン教授は「歯周病と全身性疾患」

というテーマで、歯周病が糖尿病や心臓病の発症と関連する証拠が増加しており、免疫系を含めて口腔の健康が体全体の健康にとっても重要な位置にあることを紹介した。宮崎大学の中里雅光教授は「消化管と中枢を結ぶ摂食情報伝達」というテーマで、満腹感と食欲亢進に関与する生体内ペプチドによる調節機構について述べられた。特にレプチンやグレリンなどのサイトカインの役割などについて最近の知見を述べられた。オランダのマーストリヒト大学の M.S. ウェスタータープ・プラテンガ教授は「機能性食品とエネルギーの消費」というテーマで、食品に含まれる熱産生誘導成分が肥満の改善に有効であることを報告した。すなわち、カプサイシン、カフェインをはじめ緑茶成分、黒コショウ成分などの熱産生機構と肥満抑制効果についてレビューした。

セッション2の「胎児期栄養と生活習慣病リスク」では、基調講演として和洋女子大の坂本元子教授が、「小児期における生活習慣病予防」というテーマで胎児期の低栄養、すなわち妊娠期の母親の低栄養が生まれてくる子供の生活習慣病の発症リスクを増加させ、また母親にも同様の影響を与えることを調査をもとに論じた。また、母子に対する栄養指導の介入で、明らかにそのリスクを軽減することを示した。国立保健医療科学院の瀧本秀美博士は「妊娠期の低栄養の現状と改善への提言」というテーマで、日本の低体重児出生の割合が OECD 加盟国で最も高いことから、妊娠期の女性について栄養学的な検討を行った結果を発表した。それによれば、喫煙率が上昇し、低栄養（葉酸、ビタミン B₁₂ 摂取不足など）状態にあることを示した。国立病院機構大阪医療センターの伊東宏晃博士は「胎生期の栄養環境と成長後における肥満発症」というテーマで、胎生期の低栄養暴露によって生後肥満しやすい体質になるという仮説が、日本にも当てはまる可能性をマウスによって検証する研究結果を報告した。すなわちエネルギー代謝調節の神経回路の構造に変化のある可能性を示唆する結果であった。また抗肥満ホルモンであるレプチンに対する感受性が低下していることも一因であることを明らかにした。

オーストラリアのサウス・オーストラリア大学のキャロライン・マクミレン教授は「成人の健康と疾患の発育期起源：胎児期の低栄養と過栄養の陽と陰」というテーマで、妊娠期の低栄養による低出生体重児が生活習慣病予備軍になっている事実がある一方で、過栄養による妊娠前肥満は高体重児の出産につながり、これが小児肥満をもたらし、結果的に成人肥満になりやすいという、いわば生活習慣病発症サイクルを描くことを報告している。

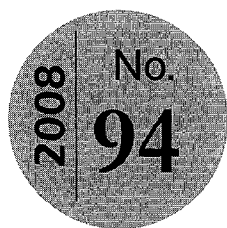
セッション3の「高齢者の QOL 維持を目的とした栄養の役割」では、東京大学（兼 国立健康・栄養研究所）の佐々木敏教授が「高齢者の食事と生活習慣病」というテーマで、高齢者の疾病発症予防、特に生活習慣病発症の予防には高齢期以前の生活習慣が重要であることを、これまでの疫学調査を含む調査研究をもとに報告するとともに、今後の研究のあり方についての提案を行った。秋田大学の塩谷隆信教授は「COPD 患者における栄養療法と低強度運動療法の有用性」というテーマで、炎症性サイトカインや種々のホルモンを介して発症する COPD が増えていることに対する予防法を提案した。すなわち栄養管理と運動療法が重要であることを具体的な例を示しながら報告した。スイス・ネスレリサーチセンターのステファニー・ブラム博士は「免疫機能の加齢による衰退と栄養による回復」というテーマで、加齢によって免疫能が低下する免疫調節不全の改善に効果のある栄養学的介入研究について例を挙げて解説し、その戦略を提案した。人間総合科学大学の熊谷修教授は「自立高齢者の健康増進のための食生活」というテーマで、高齢者の自立生活を支援する方法を確立する目的で、栄養と運動を組み合わせたプロジェクトを導入した研究結果を紹介し、介護を要しないで自立できる期間を延ばすための方法論を提案している。これは ILSI Japan CHP の活動の一部でもあり、高齢者の自立生活を支える実践活動に示唆を与える提案といえよう。

なお、ポスターセッションも行われ、37 件の発表が行われた。

最後に、この会議にご協力を賜ったスピーカーの皆様、そして組織委員会の皆様には、心より御礼申し上げます。また、本会議の開催にあたっては、栄養研究部会長の桑田 有博士をはじめと多くの方の部会メンバー、事務局メンバー、その他多くの方のご協力があったことを特記して、感謝の意を表したい。

2008 年 8 月

特定非営利活動法人 国際生命科学 Forschung 機構
理事長 木村 修一



イルシール ILSI JAPAN

目次

第1章 ライフステージ特有の栄養と生活習慣病リスク

肥満と生活習慣病、食品産業の役割……………	3
渡邊 昌	
テラーメイド栄養学……………	11
坂根 直樹	
動脈硬化性疾患の一次予防ーメタボリックシンドロームを含めてー……………	16
中村 治雄	
小児のメタボリックシンドロームとその診断基準……………	30
大関 武彦	
歯周病と全身性疾患……………	34
デニス・F・キニン	
消化管と中枢を結ぶ摂食情報伝達……………	43
中里 雅光	
機能性食品とエネルギーの消費……………	47
M.S. ウェスタータープ - プラテンガ	

第2章 胎児期栄養と生活習慣病リスク

小児期における生活習慣病の予防	59
坂本 元子	
妊娠期の低栄養の現状と改善への提言	64
瀧本 秀美	
胎生期の栄養環境と成長後における肥満発症	73
伊東 宏晃	
成人の健康と疾患の発育期起源：胎児期の低栄養と過栄養の陽と陰	76
キャロライン・マクミレン	

第3章 高齢者の QOL 維持を目的とした栄養の役割

高齢者の食事と生活習慣病	87
佐々木 敏	
COPD 患者における栄養療法と低強度運動療法の有用性	95
塩谷 隆信	
免疫機能の加齢による衰退と栄養による回復	102
ステファニー・ブラム	
自立高齢者の健康増進のための食生活	109
熊谷 修	
索引	114



イ ル シ ー ILSI JAPAN

CONTENTS

Chapter 1 Risk of Life-style Related Diseases and Characteristic Nutrition by Life Stage

- Obesity and Lifestyle-related Diseases in Japan: Roles of Food Industry** 3
Shaw Watanabe
- Tailor-made Nutrition** 11
Naoaki Sakane
- Primary Prevention of Atherosclerotic Vascular Diseases in Japan** 16
with Special Reference to Metabolic Syndrome
Haruo Nakamura
- Metabolic Syndrome and Its Diagnostic Criteria for Japanese Children** 30
and Adolescents
Takehiko Ohzeki
- Periodontal and Systemic Diseases** 34
Denis F. Kinane
- Transmission of Feeding-regulatory Signals between the Gastrointestinal Tract** 43
and the Brain
Masamitsu Nakazato
- Functional Foods and Energy Expenditure** 47
Margriet S. Westerterp-Platenga

Chapter 2 Fetal Nutrition and Risk of Life-style Related Diseases

Prevention of Life-style Related Diseases in Childhood	59
Motoko Sakamoto	
Undernutrition during Pregnancy in Japan and Proposals for Its Improvement	64
Hidemi Takimoto	
Intrauterine Undernutrition and Adult Obesity	73
Hiroaki Itoh	
Nutritional Programming of Adult Disease	76
Caroline McMillen	

Chapter 3 The Role of Exercise and Nutrition Maintenance of QOL in People of Advanced Age

Diets and Lifestyle-related Disease in the Elderly	87
Satoshi Sasaki	
Beneficial Effect of Nutritional Supplementation and Low-intensity Exercise Training ...	95
in Patients with COPD	
Takanobu Shioya	
Decline of Immune Function in the Elderly and Recovery by Nutrition	102
Stephanie Blum	
Dietary Habits to Postpone Aging Itself in Old Age	109
Shu Kumagai	
Index	114

第1章

ライフステージ特有の栄養と生活習慣病リスク

第1章 ライフステージ特有の栄養と生活習慣病リスク

肥満と生活習慣病、食品産業の役割

渡邊 昌*¹, 古畑 公*²

1. はじめに

現在、わが国は世界にも例を見ないスピードで高齢化社会に移行しており、糖尿病、高血圧症、脂質異常症などの生活習慣病が増加し、そのもととなる肥満対策は緊急の課題となっている(図1)¹⁾。内臓肥満症はこれら疾患の進行に密に関連している。これに高血糖、高血圧、脂質異常のうち2つが加わるとメタボリックシンドロームとなる。メタボリックシンドロームから動脈硬化が進行し、狭心症や心筋梗塞、脳卒中のリスク増につながる²⁾。

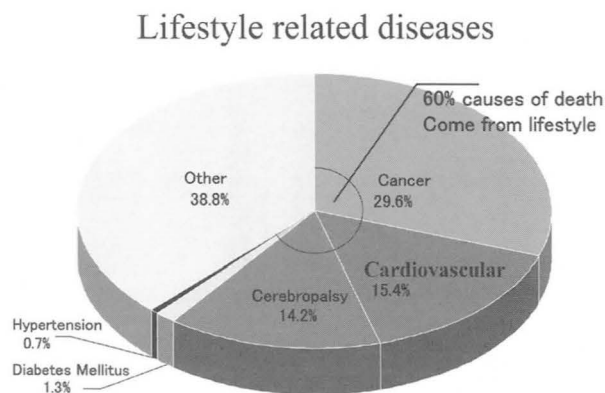


図1 死因に占める生活習慣病の割合(2000年)
Figure 1 Life style related diseases as causes of death in 2000

2004年の国民健康栄養調査の結果によると40歳から74歳の5,700万人の国民の内、メタボリックシンドロームと診断される者が940万人、前メタボリックシンドローム(上記3症状のうち1つ)と診断される者が1,020万人いると推定されている³⁾。

厚生労働省はこのような事態の改善に2008年4月か

ら特定健診・保健指導制度を導入した。この新しい健診システムはメタボリックシンドロームとなる前に生活習慣を改善しようというものである。肥満コントロールは生活習慣病を予防するもっとも効果的な方法で、そのためには適切な食事と運動ガイドラインが必要である。

私たちは肥満者を対象として認知行動変容療法である佐久肥満コントロールプログラム(SCOP)を実施し、肥満対策の効果を明らかにしようとしている⁴⁾。

食事の選択に食品表示などの社会環境も重要である。食品業界、給食業界は消費者に分かりやすい表示をすることが求められている。食育基本法の成立により食育を通じた肥満コントロールが期待されている⁵⁾。

2. 食事習慣の変化と生活習慣病の増加

過体重、肥満対策は現在、日本の公衆衛生上の最も大きい課題である。第二次世界大戦前後の過去には食糧不足が大きな問題であった。経済が発展するとともに、私たちの食事や運動量は大きく変化した(図2)。栄養問題も栄養失調から過体重の問題にシフトした⁶⁾。肉、乳製品の増加は1960年代から急速に増加している(図3)。食生活の時代的变化をみると、1990年代に外食の比率が増え、特に大都市の男性でこの傾向があった。これは1986年から1991年にかけてバブル経済の時期に一致する。外食店やレストランの数は1970年から増加した。食習慣は特に都市において、国の経済状態に影響されるように見える。

国立健康・栄養研究所では戦後から60年間にわたって国民栄養調査を行っている。初回は戦後の食糧援助を

*1 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 理事長

*2 和洋女子大学

Dietary Changes in Japan

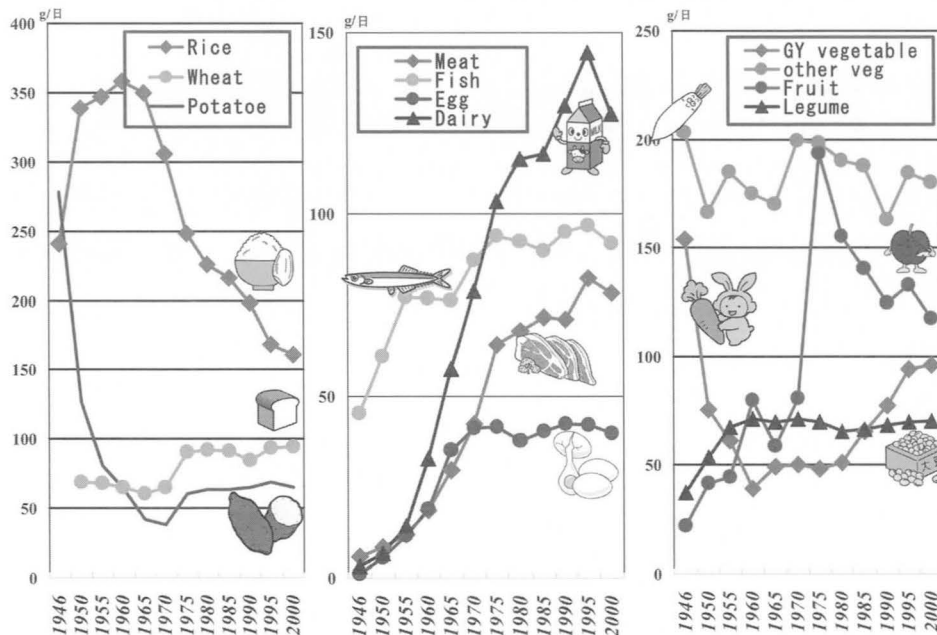


図2 第二次世界大戦後の食事の変化
Figure 2 Dietary changes in Japan after the Second World War

Incidence of Obesity and Metabolic Syndrome by Age

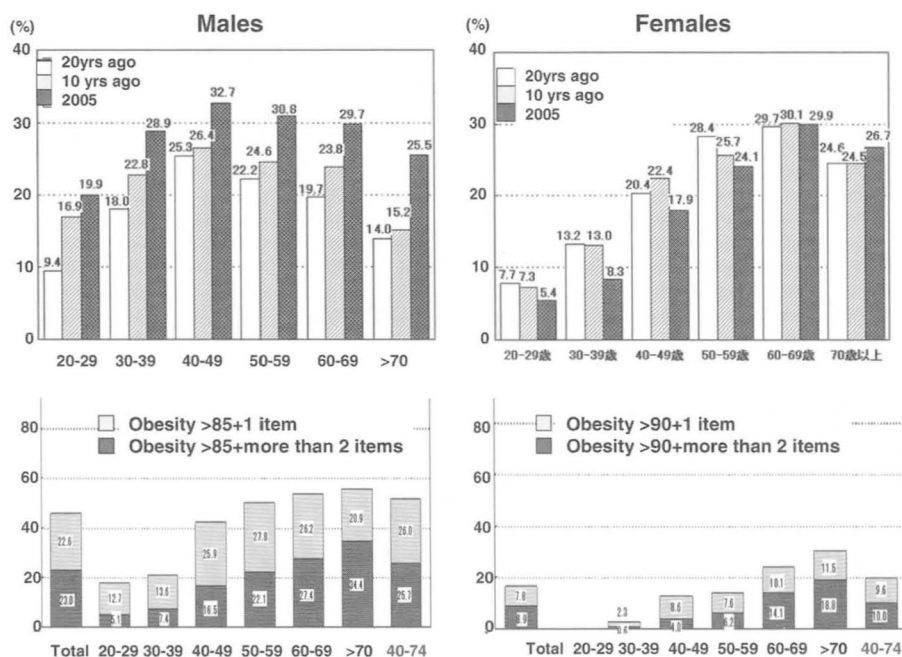


図3 年齢階級別の肥満、メタボリックシンドロームの罹患率
Figure 3 Incidence of Obesity and Metabolic Syndrome by Age

得るためにGHQの命令により1945年12月に行われた。その後毎年行われているが、1952年の栄養改善法によって法律として明記され、2003年の健康増進法に引き継がれた。この調査は国勢調査に基づき、全国300地域から6,000世帯をランダムに抽出して行うもので、世

帯の食品摂取調査、運動量調査、生活習慣、身体検査などを総合的に行うものである。ほぼ保健所単位で20～30世帯を調査している。

吉池ら^{6,7)}は1976年から1995年の過去20年間の国民健康栄養調査の傾向を分析し、全年齢の男性と60歳

以上の女性で体重増加のみられることを報告した。さらに三好らは1976年から2003年の国民健康栄養調査のデータを用い、同じように解析した。データセットとして利用されたのは15歳以上の385,559人である。

運動量はBMIとよく相関していた。性・年齢にかかわらず、ガイドラインの推奨量（男性9,200歩、女性8,300歩）より少ない者は肥満になりやすく、推奨量より歩く人に比べて男性では1.6倍（1991～1995）、1.4倍（2001～2003）、女性では1.1倍（1991～1995）、1.2倍（2001～2003）のオッズ比を示した。

肥満に伴う生活習慣の要因として男性では食事、飲酒、喫煙習慣が挙げられ、女性では運動習慣のないことがリスクとなった。夕食の外出は肥満との相関が強く、1991～2003年のオッズ比は1.2倍であった。朝食欠食の健康への影響は子供や青少年のみならず、成人でも示された。同じように外出が多い者、とくにファーストフードを多く食べる者は体重増になりやすかった。男性で肥満リスクが高いのは朝食の欠食と夕食の外出であった。

3. 日本における抗肥満プログラム導入の必要性

厚生労働省は健康のための食事ガイドラインを1985年に、運動ガイドラインを1993年に公表してきた^{8,9)}。しかし肥満者の増加、糖尿病患者の増加は歯止めが効かない。このような状況で健康寿命の延伸をテーマに、2000年より「健康日本21」運動を展開している。このなかの9つの主たる注意(?)目標は、食事、運動、休養、禁煙、適度のアルコールなど生活習慣に関するものが5項目と、疾病源の目標として口腔、糖尿病、循環器疾患、がん、の4つが挙げられた。しかし、2005年に行われた中間評価では達成された目標は少なく、20～60歳の肥満者の割合は男性で29%、女性で25%となった¹⁰⁾。2010年の目標値はそれぞれ15%と20%であるので相当難しい状況にあるといえる。

大規模な住民集団(?)を対象とした前向き研究(コホート研究)は生活習慣病に関連したリスク要因や予防効果を発見するのに適している¹²⁾。多くの生活習慣病は臨床的症狀が出るまでに20年から30年という長年月を要する。そのため最近、疫学では生体指標(バイオ

マーカー)を用いて、より早期に影響を確認できるようにしようとしている。

遺伝的に安定した集団内の肥満は食や運動習慣といった環境的要因が大きい¹³⁾。その意味で個人個人の摂取するエネルギーのみの問題でなく、肥満に関連した生活習慣全体の問題として考えなければならない。また心理的要因も重要なファクターになる。

4. SCOP(佐久肥満克服プログラム)

これらの疾患の発症や悪化には、「内臓脂肪型肥満」メタボリックシンドロームが大きな関わりを持つことが明らかになってきた。適切な介入によって一次予防を目指すことが緊急の課題となってきた。

従来の食事療法ではエネルギーの低い食事を処方して短期間に体重減を目指すものであった。このような方法で体重減少を得られたものはわずか3%程度であり、しかも長期にわたって減った体重を維持することは難しい¹⁵⁻²⁰⁾。

肥満克服にはさまざまな方法が考案されている。例えば生活習慣を修飾すること、薬物や治療により飢餓状態に導くこと、超低カロリー食、胃にリングをかけたり腸管を短くする手術的方法などである。いずれも部分的な成功しかなく、長期にわたる体重減少と維持には栄養教育と認知行動変容療法を用いた介入の組み合わせが最も効果的といわれるようになった。

この研究方法を用いた介入研究は数少ない。米国のPound of Prevention Study (POP)は米国で肥満予防を扱った最初の介入研究である¹⁵⁾。この研究の5つのキーは①果物摂取を増やす、②野菜摂取を増やす、③歩行など運動を増やす、④体重測定のを機会を増やす、⑤脂肪摂取を減らす、という簡単なものである。3年の研究の結果、介入方法による群の体重差はなかったが、体重測定の習慣とより良い生活習慣を心がける傾向は増加した。POPの結果は関係者を力づけるものであり、その後の研究につながった。

一般集団に健診や介入を行うには介入によって到達できる目標を確認しておかねばならない。厚生労働省のガイドラインで示された方法はまだ疫学研究によって効果を確認されていない。日本で肥満克服プログラムを動かす際には効果の検証が必要である。私たちは厚生科研費

によって「佐久肥満克服プログラム」を2006年から行っている⁴⁾。

これは認知行動変容療法理論を基礎とした介入プログラムで、食事の方法、運動などの活動量、体重減に対する後ろ向きの考え方などを、自己認識、ゴールの設定、気持ちを刺激する方法、認識の再構成、ストレスのマネジメント、社会からの支援、などによってよい方向に改善していこうというものである。

体重減少には対象者と医療関係者ができるだけ頻回に密な接触を行えば体重減は達成できる。しかし、長期の体重減の維持は極めて難しい。米国のInstitute of Medicine (IOM) は5%以上の体重減少を1年間以上維持できたものを「成功」としている。

認知行動変容療法では対象者の内部からの動機を引き出した場合に良い結果となっている^{25, 26)}。前向きの支援、褒めや賞賛、食べたいもの、活動などのモデル化も重要である。

私たちは1989～1993年に住民を基本としたコホート研究を保健所と共同でスタートさせた¹²⁾。このコホート研究の最初の目的はがんと循環器疾患のリスク要因を発見しようというものであったが、その後、糖尿病や白

内障、他の慢性疾患の研究にも広げられている。

私たちはこのコホートの一部である佐久を選び、介入研究を行うことにした。佐久総合病院の人間ドックには5万人以上の健診受診者が登録されている。この人たちの協力を得て、大きな佐久の住民コホート内の症例対照研究のように介入研究を行おうという、新しい試みである。過去のデータも用いられるので要因の解析をより精緻に行える。また、単なる介入研究だけではなく、生理学的検査や遺伝子多型や性格の影響も調べようというものである^{13, 14)}。

対象者としてドックの名簿からBMI30以上で、最近5年以内にドック健診を受けた者から300名に呼びかけた。対象者は食事や運動、日常生活の活動について問題点と自己修正の課題を挙げ、問題の認知、解決方法の選択、計画と実行、結果の評価について3か月ごとに医師、管理栄養士、運動指導士と面接して実行を図った(図4)。体重計、加速度計、テーブル秤などを渡し、毎日の変化を日記に記入してもらった。体重減は月1kgから2kgを目指し、一年後には10kgの減少を目指した。運動プランは毎月1,000歩ずつ余計に歩くようにセットし、10,000歩を目指すようにした。

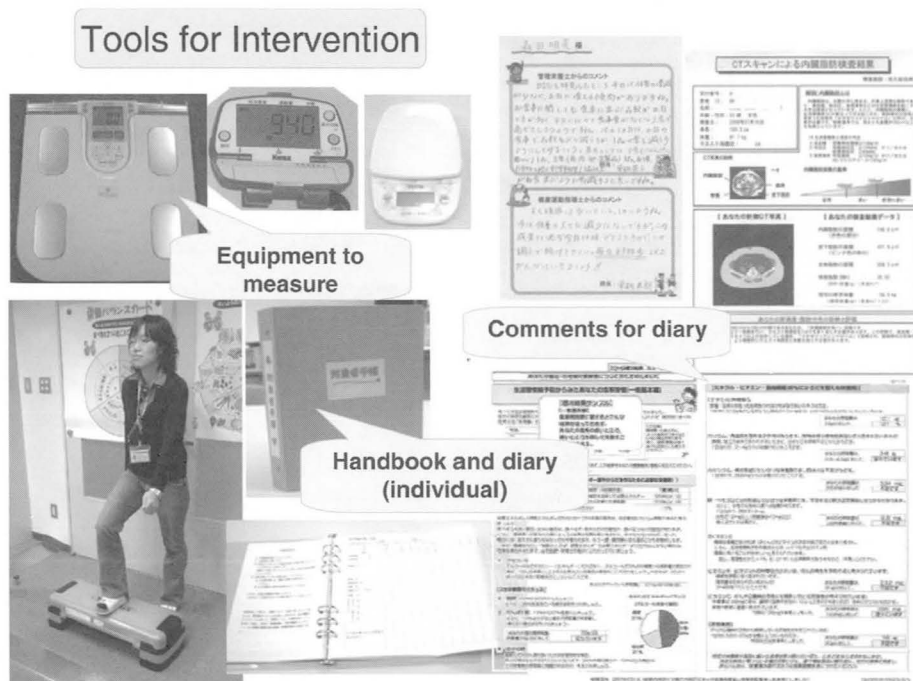


図4 佐久肥満克服プログラムでもちいた小道具

Figure 4 Tools for intervention in SCOP

Equipments, such as body fat measure, accelerometer, balance for foods, and abdominal CT are effective tools for intervention.

問題を解決したいという動機は女性（85%）の方が男性（67%）より高かった。興味深いのは男性（67%）が妻にサポートしてもらいたい、と希望しているのに対し、女性（25%）は他人の援助を受けたいというものは少なかった。健康を保つ必要性を認識するものは、状況を解決する動機を持ち、他からの支援を受けたいというのも男性であった。

食習慣と行動変容の目的は参加者自身に決めさせた。30の行動上の問題点を食事に関する態度と食事の習慣

の2つのカテゴリーにわけ、29の食習慣のゴールが対象者によって提案された。食習慣の到達点のなかで特別の食品やおやつを減らすというのは女性と関連した。BMIが31以上のものでは余計に歩く歩数をセットする者が多かった。

一年間の介入を終了して5%の体重減を達成したものは51%であり、10%の体重減を達成したものは25%であった（図5）。体重減少者の血圧の低下とトリポカイン、サイトカインの変化は注目する（表1, 2）。

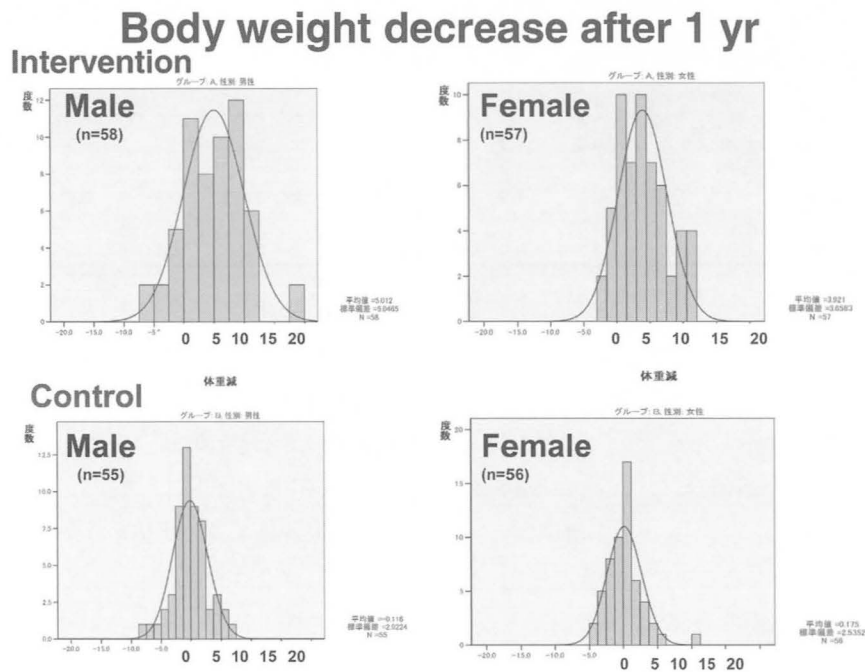


図5 介入群、コントロール群の一年後の体重分布
Figure 5 Distribution of body weight decrease in the intervention group and control group

表1 介入群の介入前後の身体状況
Table 1 Effect of intervention after 1 year

		Male		Female	
		mean	sd	mean	sd
Body weight	base	84.1	8.4	74.4	8.5
	1 yr	79.1	8.7	70.4	9.2
Waist	base	100.0	6.4	103.4	7.9
	1y	95.9	7.5	99.2	9.4
Body fat rate	base	28.4	3.6	39.5	5.4
	1y	26.7	4.5	37.5	5.9
BMI	base	29.8	2.3	30.9	3.0
	1 y	28.1	2.5	29.2	3.4
SBP	base	131.9	15.2	132.6	16.3
	1y	125.9	14.5	125.9	17.6
DBP	base	80.8	14.0	80.8	11.9
	1y	79.2	11.1	79.0	11.8

表2 介入群、コントロール群のサイトカインの変化
Table 2 Concentration of Lipokines at Baseline and 1 yr later by Intervention

		Male n=58				Female n=58			
		Intervention		Control		Intervention		Control	
leptin	base	ng/ml	7.5 ± 4.5	8.2 ± 5.1	20.7 ± 11.8	20.4 ± 9.4			
	1 year		6.9 ± 4.4	9.4 ± 5.4***	17.3 ± 9.1***	23.9 ± 12.2***			
adiponec tin	base	ug/ml	2.8 ± 1.7	2.8 ± 1.8	6.3 ± 3.2	4.6 ± 2.8			
	1 year		4.3 ± 2.7***	3.4 ± 2.2***	8.0 ± 4.3***	6.2 ± 3.5***			
TNFA	base	pg/ml	1.3 ± 0.5	1.9 ± 4.2	1.3 ± 0.5	1.1 ± 0.3			
	1 year		1.3 ± 0.2	1.5 ± 0.8	1.5 ± 0.5***	1.2 ± 0.4*			
FFA	base	mEq/L	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2			
	1 year		0.4 ± 0.2***	0.4 ± 0.2*	0.5 ± 0.2***	0.5 ± 0.2***			

血圧の低下は体重減少がなくても運動習慣が身についたものでは10mmHg程度の低下があった。

PerriとCostaは長期の体重減少維持について、問題解決モデル、リバウンド予防トレーニング、動機づけ、拡張行動療法などの戦略を評価した。多くの研究は短期の治療効果を示しているが、長期の結果は短期の満足のいく結果を反映していない。肥満は食欲制御やエネルギー・代謝リズムが複雑に組み合わさった状況である。私たちは肥満者の減量に社会的サポートが必須と考えている。禁煙も禁煙キャンペーンが社会的動きとなって成功した^{27, 28)}。

5. 食品産業の役割、フード・アイコンと「食育」

健康日本21の目標値を達成するには個人個人へのアプローチのみではなく、集団へのアプローチ法をとりいれねばならない。社会環境が変われば、行動を変えやすく、介入効果も強化できる^{5, 24)}。

FrenchとKikuchiらは日本と米国の家計調査を分析して食行動との関係をみた。外食の多さが肥満と関係しているが、それは脂肪の多いことと皿の大きさ（ポーションサイズ）が関係していた。米国の食環境はいくつかの面で明らかに「肥満を起こす」方に偏っている。それに

対して日本では、まだ抗肥満に働く要因がある。それは食品の値段、小さめのポーションサイズ、外食の機会が少ないこと、などである。

日本の家計は米国より収入の9%も多く食品に使うが、魚、野菜、調理食品をより多く買い、米国の肉、乳製品、スイーツの購入が多いのと一線を画している。日本の野菜の購入量は日本料理に多い海藻や大豆の消費を反映している。彼女らの研究から食行動の差が日米の肥満率の差と関係していることがわかる。

食環境の改善は「食育」にも盛り込まれている。2005年に成立した食育基本法は食を通じて生涯を通じた健康づくりを課題にしているが、地域ごとの子供の肥満率の違いは、それぞれの地域に合ったプログラムの採用を必要としている。

世界保健機関（WHO）はWHO Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health 204²⁹⁾を発刊している。このなかで食に関する国際的関心の高まりがあり、いくつかの国は既に食事ガイドラインと、見てわかりやすい食品ガイドを公表していると報告している。食品ガイドは3つの型に分けられるが、米国やフィリピン、マレーシアのようなピラミッド型、英国、トルコ、オーストラリアのような円形、その国の文化を反映する日本のコマ、韓国や中国の塔、グアテマラの壺などである³⁰⁾。

日本の食事ガイドラインは厚生労働省、農林水産省、

文部科学省が3省協力して2000年に作成した。しかし、このガイドは「何をどれくらい食べるべきなのか」という点がわかりにくい。私たちは昨年「食品機能表示問題研究会」を立ち上げ、より簡単でわかりやすいフード・アイコンの開発を検討している。これはエネルギー源を単位表示とし、炭水化物、タンパク質、脂肪の比率を一目で直感的にわかるようにしたものである(図6)。

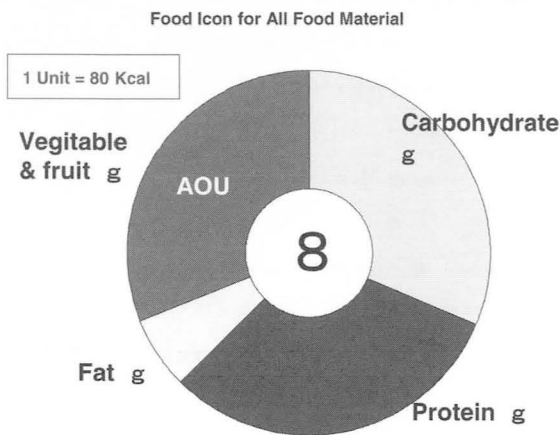


図6 わかりやすいフード・アイコン
中央の数字は80kcalを1単位とした数値、周辺は炭水化物、蛋白質、脂肪のエネルギー比、それに野菜果物のサロゲートマーカーとして抗酸化価AOUをしめす。周辺の色バランスが直感的によければおおむね必要な栄養素はとれている。なによりも総エネルギー摂取をわかりやすくコントロールするのが必要

Figure 6 Planned food icon
Center is unit of calories, and AOU (antioxidant unit) is a surrogate marker of vegetables and fruits. Balance of C:P:L is understandable at a glance.

6. 結論

食事や栄養の寿命への影響は20～30年経って現れてくる。人の歴史を振り返ると、中世、近代、近世と平均寿命が延びてきている(図7)。個別に最適なテーラーメイド・ニュートリションの採用により「百歳まで健康に生きてぼっくり逝く」ことも可能になってきた。栄養の専門家たちには将来を見据えて腰の据わった活動をすることが求められている。健康食品と健康な食事の提供に責任を持っている食品業界は、消費者にわかりやすい

表示を提示することが必要であろう。

Healthy and active Life with mature Wisdom

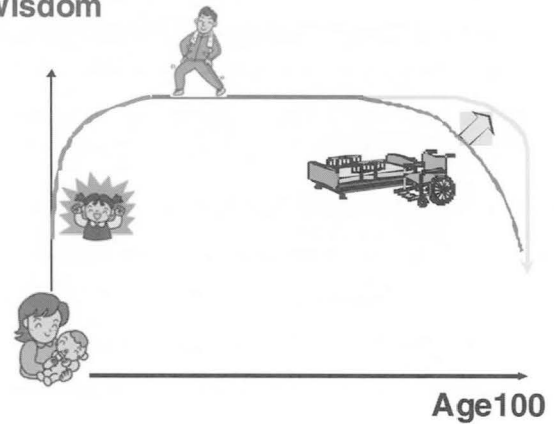


図7 ピンピンコロリで健康長寿を目指す
百歳まで生きれば安逸に死ぬのは難しくない。
Figure 7 Healthy and active life with mature wisdom
Until age 100 with high quality of life is our final goal.

<参考文献>

- 1) Watanabe S, Morioka M. Necessity of obesity control for preventing life-style related diseases. *Antiaging Med* 4: 74-75, 2007
- 2) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 2735-52.
- 3) Ministry of Health, Labour & Welfare (2006). *The National Health & Nutrition Survey in Japan, 2005*. Daiichi-Shuppan Publishing Co, Ltd. Tokyo, Japan.
- 4) Watanabe S, Morita A, Aiba N, et al. Study design of the Saku Control Obesity Program (SCOP). *Anti-Aging Med* 4: 70-73, 2007
- 5) Japanese Cabinet Office. *Shokuiku Law*. <http://www.>
- 6) Yoshiike N, Seino F, Tajima S, Arai Y, Kawano M, Furuhashi T, et al. Twenty-year changes in the prevalence of overweight in Japanese adults: the National Nutrition Survey 1976-95. *Obes Rev* 2002; 3: 183-90.
- 7) Miyoshi M, Hayashi F, Arai Y, et al. Regional characteristics of secular changes in obesity-related lifestyle behavior in

- Japan. *Anti-Aging Med* 5: 30-38, 2008
- 8) Ministry of Health, Labour and Welfare. Dietary guideline, 1985
- 9) Ministry of Health, Labour and Welfare. Exercise guideline, 1993
- 10) Japan Health Promotion and Fitness Foundation. Health Japan 21. Tokyo, 2000
- 11) Udagawa K, Miyoshi M, Yoshiike N. Mid-term evaluation of "Health Japan 21": focus area for the nutrition and diet. *Asia Pac J Clin Nutr* 17: 445-452, 2008
- 12) Watanabe S, Tsugane S, Sobue T, Konishi M, Baba S. (Eds). Japan Public Health Center (JPHC) Study on Cancer and Cardiovascular Diseases. Report of Baseline Data. *J Epidemiol* 11 (6): S1-S93, 2001
- 13) Yamada K, Takezawa J, Morita A, Watanabe S. DNA polymorphism of obese people in Saku Control Obesity Program. *Anti-Aging Med* 5: 63-69, 2008
- 14) Ohmori Y, Suzuki N, Morita A, Aiba N, Miyachi M, Watanabe S, et al. for SCOP Group The association of personality (NEO-FFI) with eating behavior and physical activities in obese people in Saku Central Obesity Program (SCOP). *Anti-Aging Med* 4: 43-50, 2007
- 15) Sherwood NE, Jeffery RW, French SA, Hannan PJ, Murray DM. Preventing weight gain in adults: the Pound of Prevention Study. *International Journal of Obesity* 2000; 24, 395-403
- 16) NIH PJ. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. National Institute of Health. 1998
- 17) IOM M. Weighing the options: criteria for evaluating weight-management programs. Washington, DC: Institute of medicine. 1995.
- 18) Lang A, Froelicher ES. Management of overweight and obesity in adults: Behavioral intervention for long-term weight loss and maintenance. *Eur J Card Nurs*. 2005; 5: 102-114.
- 19) Wing RR, Hill OJ. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr*. 2001; 21: 323-341.
- 20) Crawford D, Jeffery RW, French SA. Can anyone successfully control their weight? Findings of a three-year community-based study of men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24: 1107-1110.
- 21) Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight loss maintenance; a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr*. 2001; 74: 579-584.
- 22) Latner J, Wilson G, Stunkard A, Jackson M. Self-help and long-term behavior therapy for obesity. *Behav Res Ther*. 2002; 40: 815-812.
- 23) French SA, Jeffery RW. Current dieting, weight loss history, and weight suppression: behavioral correlates of three dimensions of dieting. *Addict Behav*. 1997; 22: 31-44.
- 24) Aiba *Antiaging Med* 2008/06/08
- 25) McGuire MT, Wing RR, Klem ML, Hill JO. Behavioral strategies of individuals who have maintained long-term weight losses. *Obes Res*. 1999; 7: 334-341.
- 26) Elfhag K, Rossner S. Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obesity rev*. 2005; 6: 67-85.
- 27) Young LR, Nestle M (2002). The contribution of expanding portion sizes to the US obesity epidemic. *American Journal of Public Health*, 92: 246-249.
- 28) Rozin P, Kabnick K, Pete E, Fischler C, Shields C (2003). The ecology of eating: Smaller portion sizes in France than in the United States help explain the French Paradox. *Psychological Science*, 14: 450-454.
- 29) WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva: World Health Organization, 2004
- 30) Melby M, Utusugi M, Miyoshi M, Watanabe S. Overview of nutrition reference and dietary recommendations in Japan: application to nutrition policy in Asian countries. *Asia Pacific J Clin Nutr* 17: 394-398, 2008

第1章 ライフステージ特有の栄養と生活習慣病リスク

テーラーメイド栄養学

坂根 直樹*

1. はじめに

本邦でも食生活の近代化に伴い、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病が増加している¹⁾。その基盤となる肥満対策が重要である。日本人はもともと内臓脂肪が蓄積しやすく、糖尿病が発症しやすい民族とされる。肥満はエネルギー摂取とエネルギー消費のアンバランスを特徴とするエネルギー代謝異常で、複合的な要因よりなる。一部は遺伝的要因からなり、「肥満を促進しやすい環境」が肥満となるには大抵の場合には必要となる。

2. 遺伝と食事の相互作用

ある人は脂肪を蓄積しやすく、その一方で肥満が蓄積しにくい人があることが一般的に認識されている。表1は肥満の遺伝寄与について示したものである²⁾。寄与率

表1 体脂肪/肥満に及ぼす遺伝学的寄与
Table 1 Overview of the genetic epidemiology of human body fat/obesity

	Heritability/ transmission	Maternal/ paternal	Familial environment
Nuclear families	30-50	No	Minor
Adoption studies	10-30	Mixed results	Minor
Twin studies	50-80	No	No
Combined strategies	25-40	No	Minor

は双生児研究が最も高く、核家族研究が中程度で、12組の双生男児を100日間、週に6日1000kcalのエネルギー摂取を余分に与えると、体重と体脂肪率の有意な増加がみられた(図1)³⁾。これらの結果は過剰なエネルギー摂取の適応に個人差があり、その反応には双生児間で相同性がみられることを示している。

メタボリックシンドロームは心血管疾患や2型糖尿病の発症リスクを高める代謝異常である。その成因については不明な点もあるが、遺伝、代謝、環境の複合要因からなる。環境要因の中では食事性因子が予防や治療に重要である。しかしながら、いかなる食事療法が適切であるかのコンセンサスは充分には得られていない。一般的には肥満の解消、身体活動の増加、動脈硬化を予防する

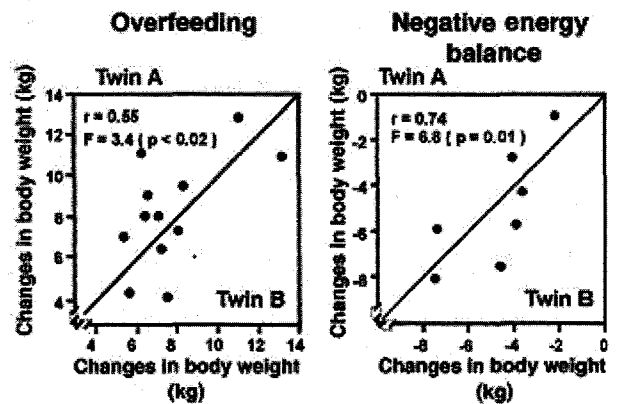


図1 エネルギーバランスの長期間の変化に対する反応の双生児の相同性

Figure 1 Intrapair resemblance in the response of identical twins to long-term changes in energy balance

* 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター予防医学研究室

食事、伝統的には低脂肪な食事が推奨されている⁴⁾。将来的には遺伝と食事の相互作用に関する研究が蓄積されていくであろう。

3. 肥満の遺伝

食事と遺伝子の相互作用にエネルギー代謝や摂食に関わる候補遺伝子に関するエビデンスも集積されつつある(図2)。2005年までに、関連研究により127の候補遺伝子が肥満と関連があるとされている⁵⁾。10以上の研究で肥満と関連があるとされたのは、PPAR γ 、 β_3 -アドレナリン受容体(ADRB3)、 β_2 -アドレナリン受容体(ADRB2)、レプチン受容体(LEPR)、Gタンパク β_3 サブユニット(GNB3)、脱共役タンパク質3(UCP3)、アディポネクチン(ADIPOQ)、レプチン(LEP)、UCP2、セロトニン受容体2C(HTR2C)、グルココルチコイド受容体(NR3C1)、UCP1の12遺伝子である。ADRB3はゲッ歯類とヒトにおいて内臓脂肪と褐色脂肪組織に主に存在し、脂肪分解と熱産生に関わると考えられている。1995年に64番目の部位がTrpからArgに変化した遺伝子多型が発見された⁶⁾。本遺伝子多型はピマ族では2型糖尿病の早期発症ならびに安静時代謝量の低下に関連があるとされた。またフィンランド人では腹部肥満とインスリン抵抗性との関連、フランス人高度肥満者では加齢に伴う体重増加と関連するとされた。世界中でのスクリーニングの結果、ナウルを除いたすべての民族に本遺伝子多型は存在することがわかった。日本人における頻度はピマ族とイヌイットに次いで高く、米国の白人と黒人、フィンランド人、フランス人、デンマーク人、オーストラリア人よりも高かった。ピマ族では30%を超え、日本人では19~20%に達する。日本人でも2型糖尿病の早期発症と関連する⁷⁾。これらの事実は本多型がピマ族と日本人で重要な役割を演じていることを示唆している⁸⁾。日本人のメタ解析ではBMIを0.26kg/m²増加させる⁹⁾。しかし、オーストラリア人ではこの多型は妊育性との関連することも示されている¹⁰⁾。最近、Miyakiらは本多型を持つ者は高エネルギー摂取時に肥満リスクを増加させると報告している¹¹⁾。実際、ピマ族に肥満が増えたのは第二次世界大戦後、ハンバーガーの味を覚え、貧困のため小麦粉、砂糖、油が支給されてからである(図3)。今も農耕をしているメキシコのピマ族は平均体

重が26kg少なく、糖尿病の発症率も低い。飢餓の時代には生き延びるために必要であった儉約遺伝子が、飽食の現代では内臓脂肪の蓄積や糖尿病の増加と関連しているのかもしれない(図4)¹²⁾。ケベック家族研究¹³⁾やHERITAGE研究¹⁴⁾では内臓脂肪と関連する候補遺伝子についての研究が進められている。

Obesity = energy intake > energy expenditure

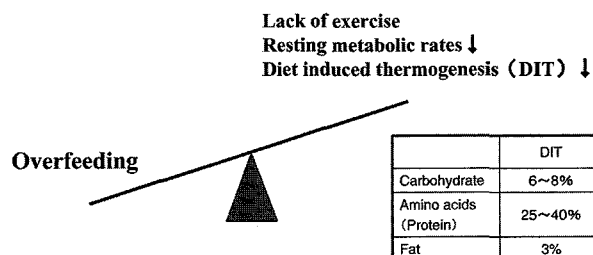


図2 肥満はエネルギー摂取とエネルギー消費のアンバランス
Figure 2 Obesity results from an imbalance between energy intake and energy expenditure

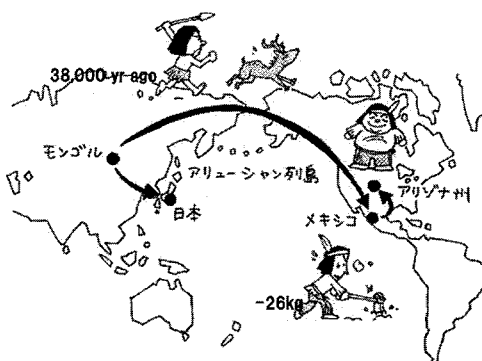


図3 ピマ族の移動
Figure 3 Immigration of Pima Indians

Thrifty gene

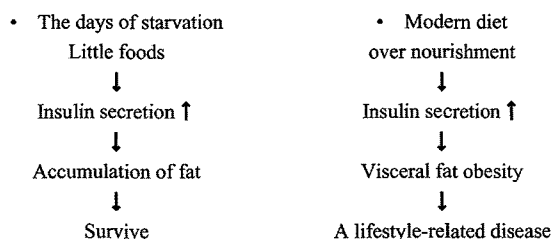


図4 儉約遺伝子仮説
Figure 4 Thrifty gene hypothesis

4. テーラーメイド栄養学

肥満を伴う2型糖尿病において高血糖や高血圧や脂質異常など心血管危険因子を改善することが求められる。Arg64多型を持つ肥満者は減量が困難である¹⁵⁾。その原因として、本多型が安静時代代謝を低下させるのみならず、脂肪分解能が低下していることが考えられる¹⁶⁾。ADRB2はヒトにおいて脂肪分解に関わる。ADRB2 (Arg16Gly)を持つ者は脂肪分解能が亢進しており、やせやすい¹⁷⁾。それゆえ、肥満者においてADRB3 (Trp64Arg)は減量困難性の遺伝子マーカー、ADRB2は減量が比較的容易である遺伝子マーカーとして注目される。減量成功後の体重維持が大切である。GoyenecheaらはPPAR γ 遺伝

子のPro12Ala多型と体重再増加との関連について報告している¹⁸⁾。褐色脂肪組織における熱産生に関するUCP1 (-3826A/G)を持つ者は高糖質食摂取後の熱産生には差が認められないが、高脂肪食摂取後の熱産生能が低下しており(図5)、高脂肪食を続けていると将来肥満する可能性がある¹⁹⁾。また、骨格筋に発現するUCP3 (-55C/T)を持つ者は肥満リスクが低く、HDL-C値が高い²⁰⁾。日本糖尿病予防プログラム(JDPP)や我々の減量プログラムにおいても、食事介入による体重、脂質、血圧の低下には遺伝子多型が関与していることが明らかになっている。日本人は儉約遺伝子を持ち、膵臓のインスリン分泌能が低く、アルコールに弱いなどの特徴がある。

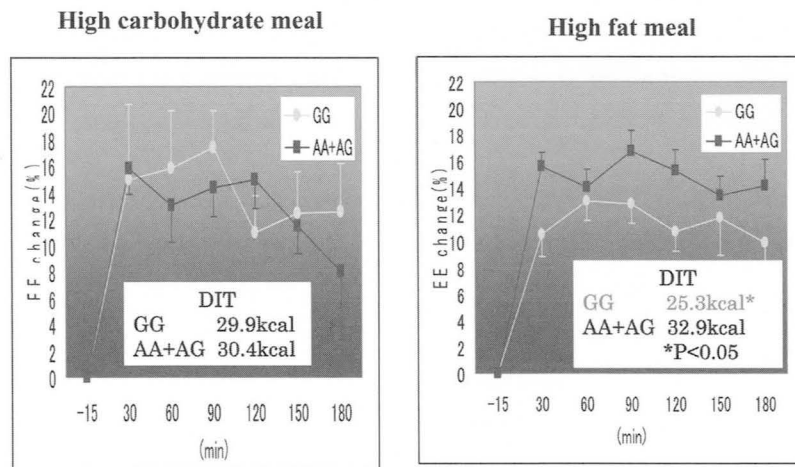


図5 食事誘発性熱産生：UCP1 (-3826A/G)
Figure 5 Diet-induced thermogenesis; UCP1 (-3826A/G)

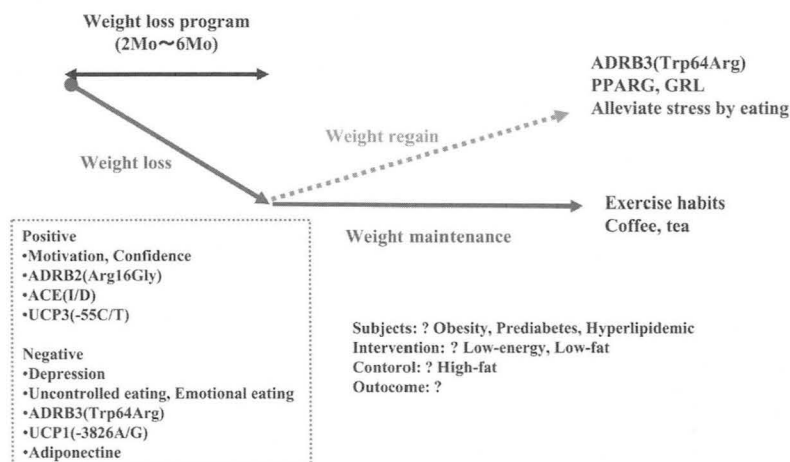


図6 誰が体重を維持するのか?
Figure 6 Who succeeds in maintaining weight loss?

肥満や脂質異常を伴う患者に有用なテーラーメイドな食事療法が望まれる²¹⁾。これには遺伝子の知識が必要である(図6)。さらに、適切な情報提供が患者の食事に対するアドヒアランスを高める。これらを成功させるためには、医師、管理栄養士、遺伝子カウンセラーなどによるチームワーク・アプローチが必要となろう。

<参考文献>

- 1) Takasu N, Yogi H, Takara M, et al.: Influence of motorization and supermarket-proliferation on the prevalence of type 2 diabetes in the inhabitants of a small town on Okinawa, Japan. *Intern Med* 46 (23): 1899-904, 2007
- 2) Bouchard C: Genetics of obesity: overview and research directions. In: Bouchard C, ed. *The Genetics of Obesity*, Boca Raton, FL: CRC Press, 1994; 223-233
- 3) Bouchard C, Tremblay A, Després JP, et al.: The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 322: 1477-1482, 1990
- 4) Feldeisen SE, Tucker KL: Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 32 (1): 46-60, 2007
- 5) Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, et al.: The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 14 (4): 529-644, 2006
- 6) Walston J, Silver K, Bogardus C, et al.: Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med* 333 (6): 343-347, 1995
- 7) Sakane N, Yoshida T, Yoshioka K, et al.: Genetic variation in the beta 3 - adrenergic receptor in Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care* 19: 1034-1035, 1996
- 8) Yoshida T, Sakane N: Association between beta3-adrenoreceptor polymorphism with obesity and diabetes in Japan. *Intern Med* 38 (2): 207-279, 1999
- 9) Kurokawa N, Nakai K, Kameo S, et al.: Association of BMI with the beta3-adrenergic receptor gene polymorphism in Japanese: meta-analysis. *Obes Res* 9 (12): 741-745, 2001
- 10) Kurabayashi T, Carey DG, Morrison NA: The beta 3-adrenergic receptor gene Trp64Arg mutation is overrepresented in obese women. Effects on weight, BMI, abdominal fat, blood pressure, and reproductive history in an elderly Australian population. *Diabetes* 45 (10): 1358-1363, 1996
- 11) Miyaki K, Sutani S, Kikuchi H, et al.: Increased risk of obesity resulting from the interaction between high energy intake and the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene in healthy Japanese men. *J Epidemiol* 15 (6): 203-210, 2005
- 12) Kagawa Y, Yanagisawa Y, Hasegawa K, et al.: Single nucleotide polymorphisms of thrifty genes for energy metabolism: evolutionary origins and prospects for intervention to prevent obesity-related diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 295 (2): 207-222, 2002
- 13) Bouchard C, et al.: Major gene for abdominal visceral fat area in the Qubec Family Study. *Int J Obes* 20: 420-427, 1996
- 14) Rice T, et al.: Segregation analysis of abdominal visceral fat: the HERITAGE Family Study. *Obes Res* 5: 417-424, 1997
- 15) Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, et al.: Mutation of β 3-adrenergic-receptor gene and response to treatment of obesity. *Lancet* 346: 1433-1444, 1995
- 16) Umekawa T, Yoshida T, Sakane N, et al.: Trp-64Arg mutation of beta3-adrenoceptor gene deteriorates lipolysis induced by β 3-adrenoceptor agonist in human omental adipocytes. *Diabetes* 48 (1): 117-120, 1999
- 17) Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, et al.: β 2 - adrenoceptor gene polymorphism and obesity. *Lancet* 353: 1976, 1999
- 18) Goyenechea E, Dolores Parra M, Alfredo Martínez J: Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor-gamma2 gene polymorphisms. *Br J Nutr* 96 (5): 965-972, 2006

- 19) Nagai N, Sakane N, Ueno LM, et al.: The -3826 A->G variant of the uncoupling protein-1 gene diminishes postprandial thermogenesis after a high fat meal in healthy boys. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (12): 5661-5667, 2003
- 20) Hamada T, Kotani K, Fujiwara S, et al.: The common -55 C/T polymorphism in the promoter region of the uncoupling protein 3 gene reduces prevalence of obesity and elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels in the general Japanese population. *Metabolism* 57 (3): 410-415, 2008
- 21) Ordovas JM: Nutrigenetics, plasma lipids, and cardiovascular risk. *J Am Diet Assoc* 106 (7): 1074-1081, 2006

第1章 ライフステージ特有の栄養と生活習慣病リスク

動脈硬化性疾患の一次予防 —メタボリックシンドロームを含めて—

中村 治雄*

MEGA Study

Background of the MEGA Study

- In Japan, compared to Western countries:
 - A lower death rate from heart disease, but a higher death rate from stroke and cancer.
 - A lower approved dose of pravastatin (10-20 mg daily).
 - Lifestyle differences.

1

【スライド No. 1】

日本では、欧米に比べて虚血性の心臓疾患による死亡が少ないが、脳卒中、がんによる死亡率が高いことから、血中コレステロールがどの程度動脈硬化性疾患に影響するかははっきりしていない。

また、日本ではプラバスタチンの承認投与量が低いこと、また、その生活スタイルが欧米と比べ非常に異なっているということも本研究の背景となっている。

MEGA Study

Aim of MEGA Study

- To evaluate the effect of cholesterol reduction with pravastatin on the incidence of cardiovascular disease with mildly elevated total cholesterol and no evidence of atherosclerotic disease in Japanese.
- To evaluate the long-term safety of pravastatin in Japanese.

2

【スライド No. 2】

MEGAスタディーはプラバスタチンによる血中脂質低下作用の一次予防による有用性、また、その長期摂取における安全性を日本人において評価するためにデザインされた。

*三越厚生事業団、防衛医科大学

MEGA Study

Patient Criteria

- **Inclusion Criteria:**
 - TC 220-270 mg/dL
 - Age Men 40-70 yrs
Women postmenopause-70 yrs
 - Weight ≥ 40 kg (88 pounds)
- **Major Exclusion Criteria:**
 - Familial hypercholesterolemia
 - History of CHD, stroke, TIA and ASO
 - History of cancer
 - History of serious liver or kidney disease
 - Secondary hypercholesterolemia

3

【スライド No. 3】

被験者の試験への採用・除外基準の主なものをここに示している。総コレステロールが 220 ~ 270mg/dL の 40 ~ 70 歳の男性、70 歳以下の閉経後女性を採用した。

主な除外基準として、動脈硬化性の疾患、がん、家族性高コレステロール症の病歴のある被験者は除外した。

全被験者からインフォームド・コンセントを取得した。

MEGA Study

Study Design

Design: Prospective, Randomized, Open-labeled Blinded Endpoints (PROBE) study

Treatment: Diet* vs. Diet* + pravastatin (10-20 mg/day)
*NCEP step 1 diet.

Enrollment period: Feb 1994 to March 1999

End of Follow-up: March 2004

4

【スライド No. 4】

MEGA スタディーは、PROBE (Prospective, Randomized, Open-labeled Blinded Endpoints) デザインによる試験であり、被験者は食事のみの群と食事+プラバスタチン (10 ~ 20mg daily) 摂取群のいずれかに割り付けられた。

全被験者はコレステロールと飽和脂肪酸の少ない NCEP ステップ 1 に適合する食事を取るよう指示された。

フォローアップ期間は試験開始から 2004 年 3 月までとした。

期間が 5 年に達した被験者からは同意書の延長を取り付けた。

フォローアップ期間は平均 5.3 年であった。

被験者は置換ブロック (permuted block) 法を用いてコンピューターによりランダム化された。

統計解析は、ITT (intention-to-treat) の原理に基づいて各群のすべての被験者のデータを用いて行った。

MEGA Study

Endpoints

- **Primary Endpoint:**
 - First occurrence of CHD
 - Fatal and Non-fatal MI
 - Angina
 - Cardiac/sudden death
 - Cardiac or vascular intervention
- **Major Secondary Endpoints:**
 - Stroke
 - Cerebral infarction
 - Intracranial hemorrhage
 - CHD + CI
 - All cardiovascular events
 - Total mortality

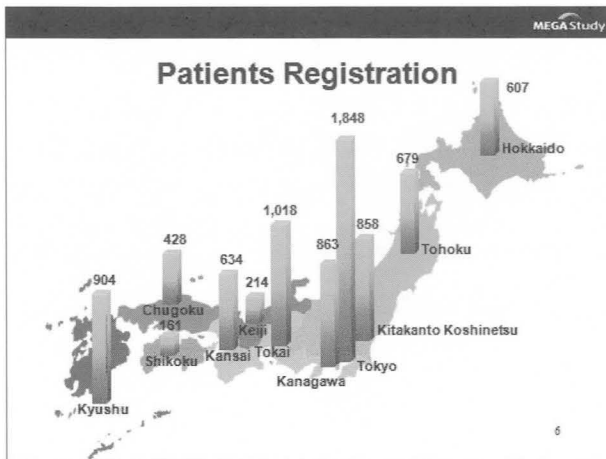
5

【スライド No. 5】

エンドポイントは左のスライドの通りであった。

1 次エンドポイントは、CHD の要素であった。

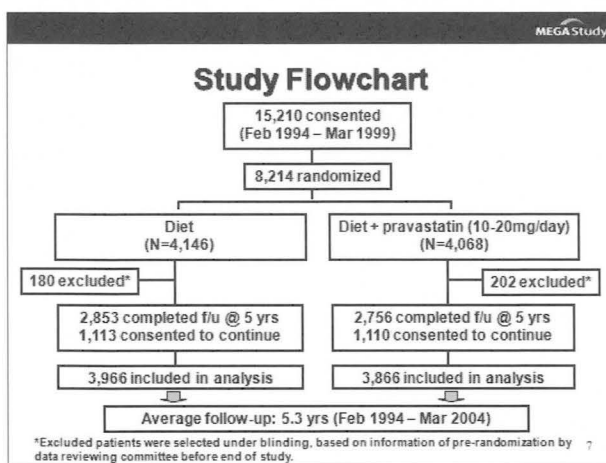
2 次エンドポイントは脳卒中、CHD+脳梗塞、全心血管イベント、総死亡とした。



【スライド No.6】

患者は日本のすべての地域から参加させ、試験結果が広く応用できるようにした。

すべての血液サンプルは東京のセンターラボに送り、脂質の分析を行った。



【スライド No. 7】

本試験のフローチャートをここに示した。

試験に同意した15,210名の被験者のうち8,214名はコレステロールのレベルに基づいて2群にランダム化された。

ランダム化の後、本人の辞退、またはプロトコル違反のために382名が試験からはざされた。最終解析に残った7,832名のうち、2,223名が5年時点でそれ以降の継続に同意した。

Follow-up Results

	Diet (N=3,966)	Diet+pravastatin (N=3,866)
	Number (%)	
Alive	3,495 (88.1)	3,344 (86.5)
Withdrew	332 (8.4)	425 (11.0)
Dead	79 (2.0)	55 (1.4)
Lost to follow-up	60 (1.5)	42 (1.1)

98.7% completed follow-up

【スライド No. 8】

このスライドに見られるように、98.7%の被験者がフォローアップを完了した。

MEGA Study

Baseline Characteristics

	Diet (N=3,966)	Diet+pravastatin (N=3,866)
Age, mean	58.4	58.2
Women, No.(%)	2,718 (68.5)	2,638 (68.2)
BMI, mean, kg/m ²	23.8	23.9
SBP/DBP, mean, mmHg	132.4/78.8	132.0/78.4
Hypertension, No.(%)	1,664 (42.0)	1,613 (41.7)
Diabetes, No.(%)	828 (20.9)	804 (20.8)
Current/past smoker, No.(%)	791 (19.9)	823 (21.3)
Men	620 (15.6)	660 (17.1)
Women	171 (4.3)	163 (4.2)

9

【スライド No. 9】

各群の初期値の特徴はほぼ同等であった。女性 (68%) が男性 (32%) と比べて多かった。被験者のうち 42% が高血圧で 21% が糖尿病であった。

MEGA Study

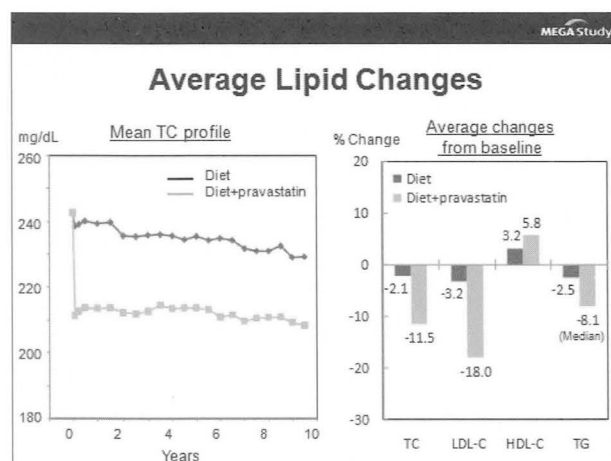
Baseline Lipid Levels

	Diet (N=3,966)	Diet+pravastatin (N=3,866)
TC, mean (mg/dL)	242.6	242.6
LDL-C, mean (mg/dL)	156.5	156.7
HDL-C, mean (mg/dL)	57.5	57.5
TG, median (mg/dL)	127.5	127.4
Lp(a), mean (mg/dL)	24.7	24.8

10

【スライド No. 10】

両群の脂質の初期値をここに示している。被験者は総コレステロールと LDL コレステロールがやや高値を示した。特に、両群で HDL コレステロールは高かった。トリグリセリドは正常域にあり、Lp(a) はやや高値であった。



【スライド No. 11】

脂質の平均値の推移をここに示している。総コレステロールは食事のみの群で 2.1% 低下したのに対し、食事+プラバスタチン群で 11.5% 低下した。LDL は食事+プラバスタチン群で 18% 低下した。

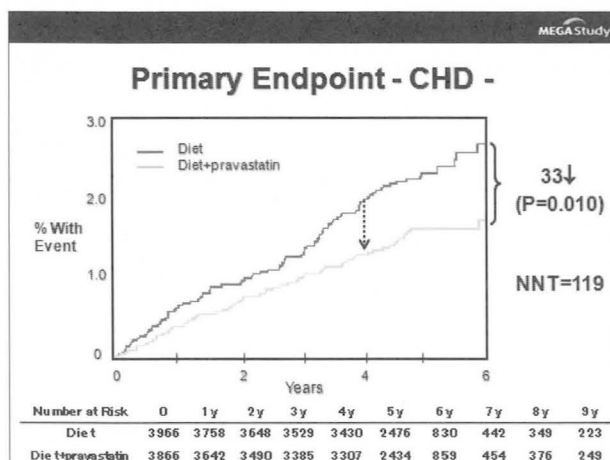
Changes in Plasma Lipid Levels

	Baseline	Year 1	Year 3	Year 5
	Mean, mg/dL (% decrease change)			
TC				
Diet	242.6	239.4 (-1.2%)	235.9 (-2.6%)	235.4 (-2.8%)
Diet+pravastatin	242.6	213.5 (-11.9%)	212.7 (-12.2%)	213.8 (-11.8%)
LDL-C				
Diet	156.5	153.6 (-1.4%)	148.9 (-4.3%)	148.4 (-4.6%)
Diet+pravastatin	156.7	127.5 (-18.3%)	125.6 (-19.5%)	126.9 (-18.8%)
HDL-C				
Diet	57.5	58.6 (2.2%)	60.2 (5.2%)	60.6 (5.5%)
Diet+pravastatin	57.5	60.3 (5.3%)	61.3 (7.5%)	61.6 (7.7%)

(MEGA STUDY, 2005)

【スライド No. 12】

平均して、総コレステロールは 220mg/dl 以下に低下し、LDL-コレステロールは 130mg/dl 以下に低下し、その後の試験期間中維持された。



【スライド No. 13】

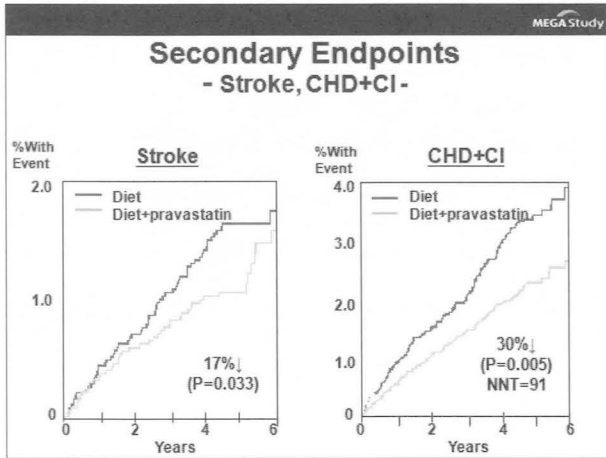
食事+プラバスタチン群は食事のみの群と比べ、一次エンドポイントの値が 33% 有意に低下した。一次エンドポイントのより大きな低下は早い段階で始まり、4 年で有意に達した。NNT (number needed to treat) は 119 であった。

Primary Endpoint

	Diet (N=3,966)	Diet+ (N=3,866)	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
	No. (/1000pers on-years)			
CHD	101 (5.0)	66 (3.3)	0.67 (0.49-0.91)	P=0.01
Myocardial infarction	33 (1.6)	17 (0.9)	0.52 (0.29-0.94)	P=0.03
Fatal	3	2	-	-
Non-fatal	30	16	-	-
Cardiac /Sudden death	10 (0.5)	5 (0.3)	0.51 (0.18-1.50)	P=0.21
Angina	57 (2.8)	46 (2.3)	0.83 (0.56-1.23)	P=0.35
Arterial surgery/ Angioplasty	66 (3.2)	39 (2.0)	0.60 (0.41-0.90)	P=0.01

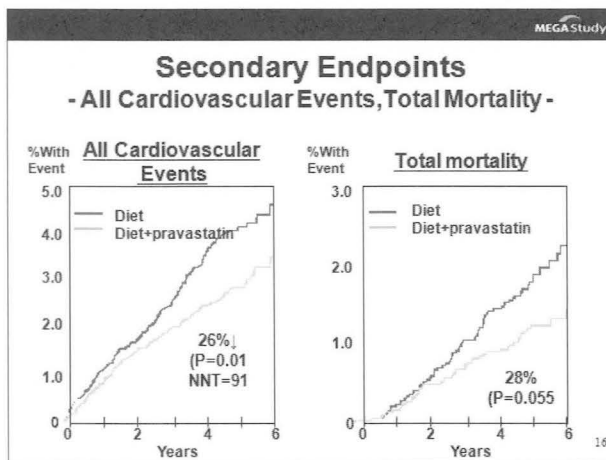
【スライド No. 14】

食事+プラバスタチン群において、一次エンドポイントである致死性および非致死性の心筋梗塞は 48% 有意に低下、また、血管外科、血管形成術は 40% 有意に低下した。



【スライド No. 15】

2次エンドポイントを見てみると、+プラバスタチン群で脳卒中は17%低下したが、有意差には至らなかった。CHD+脳梗塞の合計は30%有意に減少した。NNTは91であった。



【スライド No. 16】

すべての心血管イベントは食事+プラバスタチン群で26%有意に減少し、NNTは91であった。総死亡率は食事+プラバスタチン群で28%減少したが、これは有意差には至らなかった。

	Diet (N=3,888)	Diet+ pravastatin (N=3,888)	Hazard Ratio (95%CI)	P-value
Stroke	82 (3.0)	50 (2.5)	0.83 (0.67-1.21)	P=0.33
Cerebral infarction	46	34	-	-
Intracranial hemorrhage	14	16	-	-
Not classifiable	2	0	-	-
CHD + Cerebral infarction	144 (7.1)	98 (5.0)	0.70 (0.54-0.90)	P=0.005
Cerebral infarction + TIA	53 (2.6)	40 (2.0)	0.78 (0.62-1.18)	P=0.23
All cardiovascular events	172 (8.5)	125 (6.4)	0.74 (0.63-0.84)	P=0.01
Total mortality	79 (3.8)	55 (2.7)	0.72 (0.61-1.01)	P=0.055
Cardiovascular	18	11	0.83 (0.36-1.88)	-
Non-Cardiovascular	61	44	0.74 (0.60-1.09)	-

【スライド No. 17】

総死亡率をより詳細に見てみると、心血管、非心血管性の死亡は食事+プラバスタチン群で低下した。スタチンは非心血管性の死亡を増加させなかった。

MEGA Study

Adverse Events and Laboratory Data

	Diet (N=3,966)	Diet+ pravastatin (N=3,866)
	No. (%)	
Serious Adverse Events	395 (10.0)	404 (10.5)
ALT >100 IU	107 (2.8)	104 (2.8)
CK > 500 IU	98 (2.6)	111 (3.1)
Rhabdomyolysis	0	0

18

【スライド No. 18】

プラバスタチンは良い安全性プロファイルを持っていた。重篤な副作用、異常な検査値、イベントの頻度、ALT、CK値などは群間で有意な差は見られなかった。どちらの群の被験者も横紋筋融解を起こさなかった。

MEGA Study

Cancers

	Diet (N=3,851)	Diet+ pravastatin (N=3,742)	Hazard Ratio	P-value
	No. (/100 person-years)			
All Cancers	116 (5.7)	108 (5.5)	0.96	P=0.74
Gastro-intestinal	59 (2.9)	57 (2.9)	0.99	P=0.96
Respiratory	12 (0.6)	9 (0.5)	0.78	P=0.57
Breast	13 (0.6)	8 (0.4)	0.63	P=0.31
Genitourinary (Only women)	9 (0.6) / 2,637	9 (0.7) / 2,559	1.04	P=0.94
Other	28 (1.4)	28 (1.4)	1.03	P=0.91

* Cancer occurring 6 months after start of study was analyzed.
Patients who withdrew before 6 months were excluded from analysis.

19

【スライド No. 19】

がんの発症やがんの種類において両群間で差は認められなかった。

MEGA Study

Endpoints at 5-years

	At 5-year (35,962 person-yrs)		End of Study (41,195 person-yrs)	
	HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value
CHD	0.70 (0.50-0.97)	0.033	0.67 (0.49-0.91)	0.01
CHD + Cerebral Infarction	0.66 (0.50-0.87)	0.003	0.70 (0.54-0.90)	0.005
Stroke	0.65 (0.43-0.97)	0.034	0.83 (0.57-1.21)	0.328
Total mortality	0.68 (0.46-1.00)	0.048	0.72 (0.51-1.01)	0.055

20

【スライド No. 20】

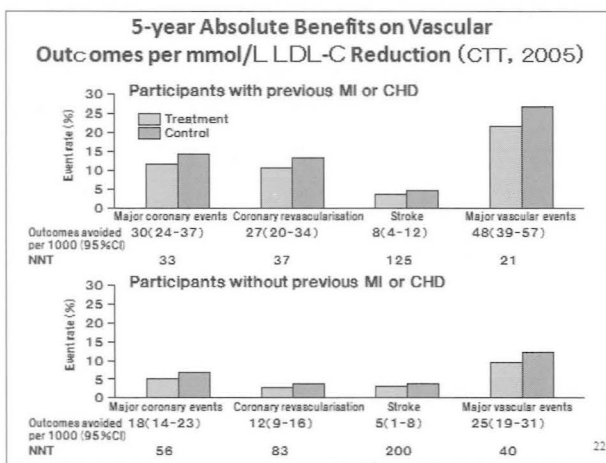
当初から計画されていた5年終了後におけるエンドポイントの解析では、1次、2次エンドポイントの有意な低下が認められた。

	Diet (3966)	Diet+ pravastatin (3866)	HR	NNT
Stroke	61	38	0.647	180.1
Fatal	3	2		
Non-fatal	58	36		
Cerebral Infarction (CI)	45	25	0.577	204.9
Embolism	4	1		
Thrombosis	42	24		
Intracranial hemorrhage	14	13	0.965	
CI+TIA	51	30	0.611	196.1
CHD+CI	127	81	0.660	90.3

(MEGA Study, 2006)

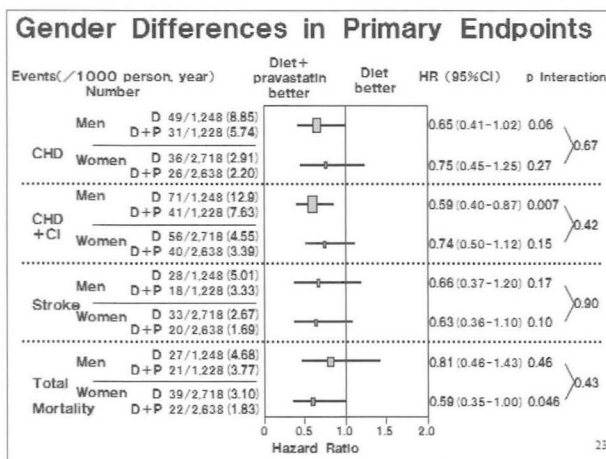
【スライド No. 21】

5年フォローアップ後における脳卒中の発症の解析では、非致死性の脳卒中と全脳卒中は35%減少し、NNTは180であった。虚血性の脳卒中も42%減少し、NNTは205であった。脳出血の有意な上昇はなかった。



【スライド No. 22】

CTT で得られたメタアナリシスの結果をここに示す。脳卒中のNNT値は同等であった。



【スライド No. 23】

主な血管イベントと総死亡率の性差を左のスライドに示す。プラバスタチンは男女ともに相互作用なく有用性を示した。

Risk Reductions in Women

	Age(yrs)	Event Rate (/1000 person-years)		HR	P
		Diet	Diet+Pravastatin		
CHD	≥ 60	4.68	2.57	0.55	0.06
	ALL	2.91	2.20	0.74	0.25
CHD+CI	≥ 60	7.38	3.70	0.51	0.0074
	≥ 55	5.63	3.60	0.63	0.04
	ALL	4.55	3.39	0.73	0.14
Stroke	≥ 60	4.06	1.44	0.36	0.008
	≥ 55	3.22	1.52	0.47	0.02
	ALL	2.67	1.09	0.63	0.10
Total Mortality	≥ 60	4.57	2.38	0.52	0.04
	≥ 55	3.66	1.93	0.52	0.03
	ALL	3.10	1.83	0.59	0.05

(MEGA Study,2006) 24

【スライド No. 24】

女性におけるリスク低減は高年齢で認められた。この研究により、主要な心血管性イベントの発症を抑制するためには、55～60歳以上の高脂血症の女性にプラバスタチンを処方すべきであることをわれわれは学んだ。

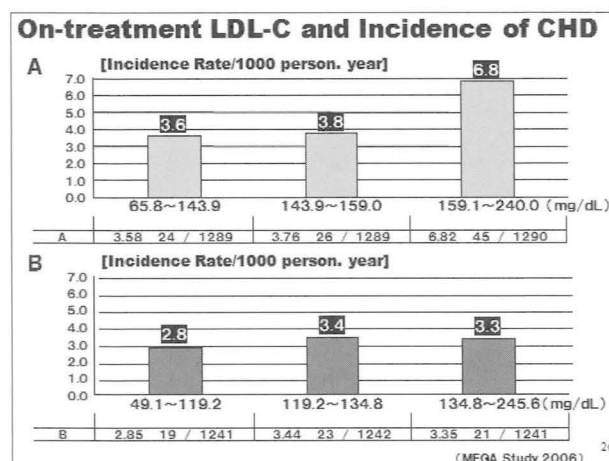
Risk Reductions in CHD+CI Based on Baseline LDL-C (mg/dl)

LDL-C	Event Rate (/1000 person-year)			HR	P
	Diet	Diet+Pravastatin			
≤149.1	6.10	5.16		0.8446	0.4989
149.13 ≤ <164.1	7.04	4.03		0.5728	0.0295
≥164.13	8.28	4.94		0.5963	0.0273

(MEGA Study,2006) 25

【スライド No. 25】

LDL-コレステロールレベルがいくらになったらプラバスタチンを使い始めるべきであろうか？ LDL-コレステロールレベルにより階層分けした結果、LDL-C ≥ 150mg/dLの被験者において心血管疾患+脳梗塞の発症が43%減少した。



【スライド No. 26】

LDL-コレステロールとCHDの発症率との関連において、LDL-コレステロールが低いほど結果が良いというような事実は見出せなかった。約30mg/dLのLDL-コレステロールの減少が有用性を発揮するのに有効であった。

14の大規模介入試験のメタ解析のコレステロール治療の被験者群の結果から、一次予防、二次予防にかかわらず、1.0～1.5mmol/L LDL-コレステロールの低下が心血管イベントを阻止するのに有効であった。

Diabetes, Hypertension and CHD Incidence				
		No of Event No at risk	Incidence Rate (/1000person.year)	
Men	Diabetes (+)	736	42	12.99
	(-)	1740	38	4.93
Women	Diabetes (+)	1010	30	6.59
	(-)	4346	32	1.63
Men	Diabetes (+) Hypertension (+)	315	22	15.99
	(-) (+)	571	18	7.01
Women	Diabetes (+) Hypertension (+)	564	21	8.30
	(-) (+)	2241	25	2.47

(MEGA Study, 2006)

【スライド No. 27】

左のスライドは糖尿病や高血圧がある、またはない男女における CHD の発症率を示す。糖尿病の男性は糖尿病でない男性と比べ高い発症率を示した。女性も同様の傾向を示した。糖尿病と高血圧を有する男性は最も高い発症率を示した。

Diabetes, Hypertension and Stroke Incidence				
		No of Event No at risk	Incidence Rate (/1000person. year)	
Men	Diabetes (+)	736	19	5.76
	(-)	1740	27	3.51
Women	Diabetes (+)	1010	16	3.49
	(-)	4346	37	1.89
Men	Diabetes (+) Hypertension (+)	315	13	9.23
	(-) (+)	571	15	5.86
Women	Diabetes (+) Hypertension (+)	564	11	4.31
	(-) (+)	2241	24	2.38

(MEGA Study, 2006)

【スライド No. 28】

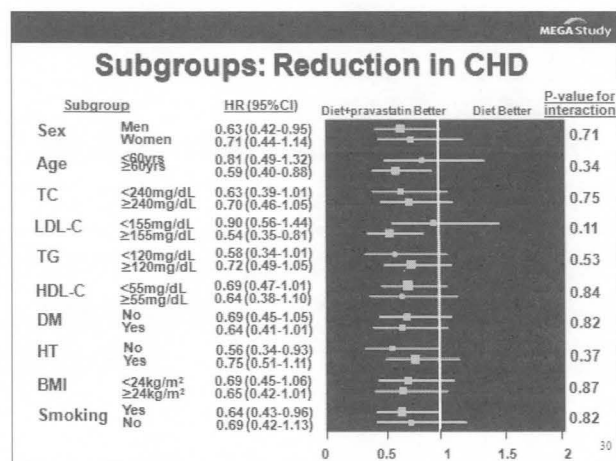
このスライドは、糖尿病や高血圧がある、またはない男女における脳卒中の発症率を示す。糖尿病は男性、女性において脳卒中の発症率を高めた。また、高血圧を伴った糖尿病は発症率を顕著に高めた。

Number of Risk, HR and Pravastatin			
Number of Risk	CHD Event Rate (/1000 Person-year)	HR	On- treatment LDL-C (mg/dL)
1 - 2	A	2.47	151.5 ± 18
	B	1.71	0.69 (0.37-1.27) 127.6 ± 19
≥ 3	A	10.06	149.8 ± 21
	B	6.77	0.67 (0.45-1.01) 126.8 ± 19

(MEGA Study, 2006)

【スライド No. 29】

左のスライドは、リスクファクターの数が少ない場合と多い場合のそれぞれにおいて、A 群（食事のみ）と B 群（食事+プラバスタチン）の CHD 発症率を示す。蓄積したリスクファクターの数にかかわらず、プラバスタチンは CHD の発症率を 33% 低下させた。そして、両カテゴリーともに、治療中 LDL コレステロール値は約 127mg/dl であった。



【スライド No. 30】

あらかじめ設定していた性別、年齢、および、総コレステロール、LDL、トリグリセリド、HDL、BMIの初期値、喫煙/非喫煙、糖尿病/非糖尿病、高血圧/正常血圧などによるサブグループ間でCHDリスクの低減に有意差は認められなかった。

糖尿病や高血圧の存在下においてもプラバスタチンは発症率を改善した。

MEGA Study

Criteria for MetS in this analysis

MetS criteria	JP-MetS 1 is required, and presence of ≥2 of the following:	US-MetS presence of ≥3 of the following:
1 BMI	≥25kg/m ²	≥25kg/m ²
2 Triglyceride(TG)	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
3 HDL-C	<40mg/dL	Men: <40mg/dL Women: <50mg/dL
4 High blood pressure	Physician's diagnosis and/or SBP ≥ 130mmHg and/or DBP ≥ 85mmHg	Physician's diagnosis and/or SBP ≥ 130mmHg and/or DBP ≥ 85mmHg
5 Hyperglycemia	Physician's diagnosis and/or FPG ≥110mg/dL	Physician's diagnosis and/or FPG ≥100mg/dL

【スライド No. 31】

メタボリックシンドローム (MetS) に関して更なる解析が行われた。

ウエスト径のデータがなかったため、われわれは、BMI25以上の基準を用いた。HDL-C、空腹時血漿グルコース値の基準において日本 (JP-MetS) と、アメリカ (US-MetS) でいくらか違いがある。

MEGA Study

Patient Characteristics (1)

	JP-MetS		US-MetS	
	None	MetS	None	MetS
n	6,448	1,384	5,196	2,636
Age, mean (SD)	58 (7)	58 (8)	58 (7)	59 (7)
≥65 (%)	23	23	22	25
Female (%)	71	58	71	63
Current smoking (%)	14	20	13	19
Hypertension (%)	36	68	31	62
Diabetes (%)	17	38	14	34
Obesity (BMI ≥25, %)	18	100	16	65
BMI, mean (SD)	23.0 (2.6)	27.5 (2.2)	22.8 (2.6)	25.8 (3.0)

【スライド No. 32】

被験者の体型プロファイルから、US-MetSにおいてMetSの被験者数が多いことが示された。いずれもMetS群において、喫煙者、高血圧、糖尿病、肥満者が多かった。

MEGA Study

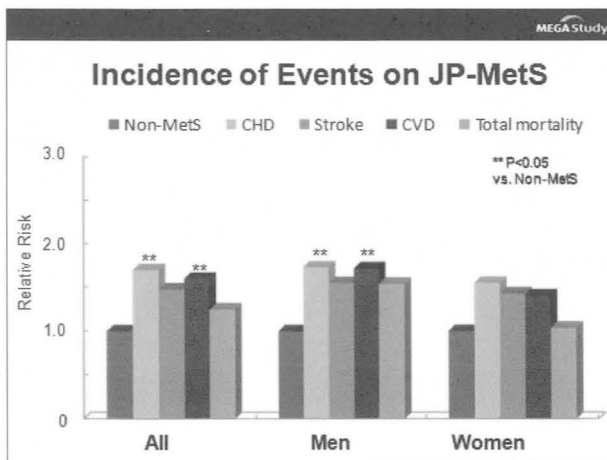
Patient Characteristics (2)

	JP-MetS		US-MetS	
	None	MetS	None	MetS
n	6,448	1,384	5,196	2,636
TC (mg/dL)	242 (12)	243 (13)	243 (12)	243 (12)
LDL (mg/dL)	157 (17)	156 (17)	157 (17)	157 (18)
HDL (mg/dL)	59 (15)	49 (11)	62 (15)	48 (11)
TG* (mg/dL)	119	186	110	283
SBP (mmHg)	131 (17)	140 (15)	129 (17)	138 (15)
DBP (mmHg)	78 (10)	83 (10)	77 (10)	82 (10)
FPG (mg/dL)	105 (28)	123 (39)	102 (26)	120 (36)

mean (SD) for continuous variable, * median 33

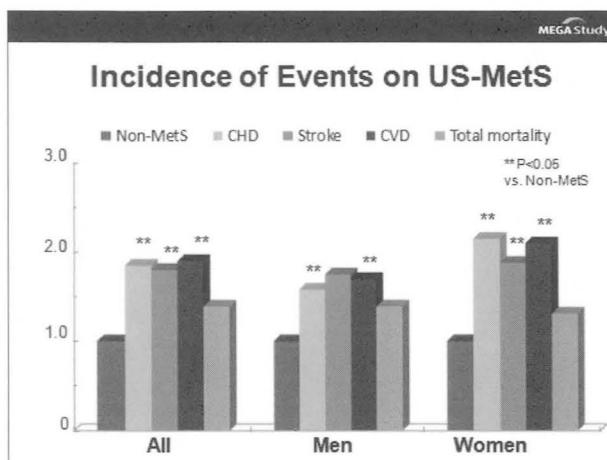
【スライド No. 33】

総コレステロール、LDL-コレステロールの値は各群でほとんど同じであった。HDL-コレステロールの値はMetS群において低く、トリグリセリド、血圧、空腹時血漿グルコースはMetS群で高かった。



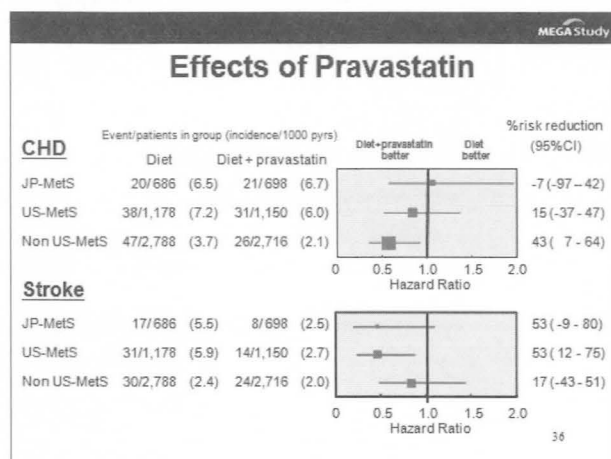
【スライド No. 34】

日本人MetSの全被験者、男性、女性のそれぞれにおけるCHD、脳卒中、全心血管疾患および総死亡の相対リスクを示している。CHDと心血管疾患イベントにおいて相対リスクが有意に高かった。



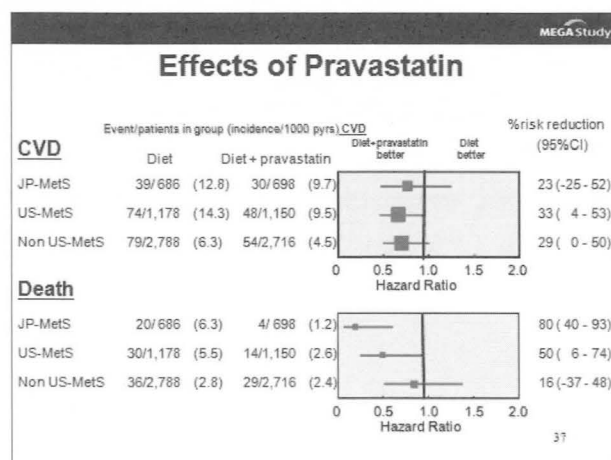
【スライド No. 35】

この図はUS-MetSにおけるイベントの発生率を示したものである。US-MetSの全被験者においてCHD、脳卒中、CVDのリスクが有意に高いことが観察された。男性においてCHD、心血管イベントのリスクが有意に高いことが観察され、また、女性においてCHD、脳卒中および心血管イベントのリスクが有意に高いことが観察された。



【スライド No. 36】

冠動脈疾患や脳卒中のハザード比に対するプラバスタチンの効果を示す。Non US-MetSにおけるCHDのハザード比が減少し、Japan-MetS および US-MetS におけるハザード比も減少した。



【スライド No. 37】

心血管イベントや総死亡率のハザード比に対するプラバスタチンの影響を示す。CVD や死亡のハザード比はプラバスタチンにより低下した。

Trials	LDL-C		HDL-C		CHD relative risk reduction (RRR)	CHD RRR / LDL-C change
	Pre	Post mg/dL, (% change)	Pre	Post		
WOSCOPS [§]	192	142 (-26)	44	46 (+5)	-31	1.2
AFCAPS/TexCAPS	150	115 (-25)	36	39 (+6)	-37	1.5
ALLHAT-LLT	146	105 (-28)	48	49 (+2)	-9	0.3
ASCOT-LLA [¶]	133	87 (-35)	51	50 (0)	-36	1.1
CARD [‡]	118	71 (-40)	54	55 (1)	-37	0.9
MEGA	157	128 (-18)	58	60 (+6)	-33	1.8

WOSCOPS, N Engl J Med 1995;333:1301-7.; AFCAPS/TexCAPS, JAMA 1998;279:1615-62.; ALLHAT-LLT, JAMA 2002;288:2998-3007.; ASCOT-LLA, Lancet 2003;363:1149-58.; CARDS, Lancet 2004;364:685-96.
[§] Post/Pre LDL-C and HDL-C values was calculated by % change.
[¶] To convert mmol/L into mg/dL, 38.7 was multiplied in LDL-C and HDL-C values.

【スライド No. 38】

このスライドでは、以前の一次予防試験における血中脂質とCHDリスクの変化をMEGAスタディーのデータとともに示した。

LDLの少しの減少にもかかわらず、同等のCHDの抑制が認められた。

WOSCOPS ;

(Pre) Table1 より引用

(Post) Result の Reduction in Lipid Levels に記載の低下率を引用し、最終到達値は低下率を基に換算 (服薬患者のみ)

AFCAPS/TexCAPS ;

(Pre) 本文中 Results の Baseline Characteristics より引用

(Post) 到達値は Table2 より、低下率は Figure2 より引用 (1年目の値)

ALLHAT-LLT ;

(Pre) Table1 より引用

(Post) 到達値は Table3 より、低下率は Figure2 より引用 (4年目の値)

ASCOT-LLA ;

(Pre) Table1 より引用

(Post) 到達値は Table2 より、低下率は本文中 Results より引用 (1年目の値) mmol/L 表記なので mg/dL に換算
CARDS ;

(Pre) Table1 より引用

(Post) 到達値、低下率ともに Table3 から引用 (期間中の平均値) mmol/L 表記なので mg/dL に換算

MEGA ;

(Pre) Baseline データから引用

(Post) 到達値は、「患者毎の全期間通じての平均到達値」の平均、低下率は脂質低下率のデータから引用 (「患者毎の低下率」の平均) (No. 16 のスライドと同じ)

LDL-C, HDL-C and CHD Events			
LDL-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	Events	Rate (/1000 person, year)
62.7~156.8	21.7~55.4	21/729	6.51
	55.5~146.3	11/1204	2.02
156.9~206.7	21.7~55.4	18/1190	3.43
	55.5~146.3	7/743	2.09

(MEGA Study, 2006)

39

【スライド No. 39】

この理由を明らかにするために、プラバスタチン投与群の被験者を LDL 値を基に 2 群に分けた。さらに、HDL 値を基に 2 群に分けた。LDL の値にかかわらず、高 HDL 群は CHD 発症率が低下した。したがって、理由のひとつに、この試験では、高い HDL 値が CHD 発症率を下げるのに貢献していると推察した。

MEGA Study

Notable Features of the MEGA Results

- Despite less LDL-C reduction than in other trials, a similar reduction in CHD incidence.
- In this low risk population, a 33% reduction in CHD risk.
- Patients had higher HDL-C and lower triglyceride at baseline.
- Even though 68% of the patients were women, a significant risk reduction in CHD was observed.
- Diet may have added to the results.

40

【スライド No. 40】

MEGA スタディーの結論として、10 ~ 20mg のプラバスタチン+食事療法は CHD のリスクを 33% 低減した。これは、ヨーロッパや米国における一次予防の試験結果と同等であった。日本人の HDL レベル高値の軽度高脂血症患者のような低リスク群における一次予防で、CHD リスクを低減するためには、より緩やかなコレステロール低下で充分かもしれない。

MEGA Study

Further Results on MEGA Study

- Significant benefit observed in women with age over 55 (60).
- Benefit observed in the subjects with LDL \geq 150 mg/dL.
- Increased CVD incidences observed in the subjects with diabetes+hypertension, diabetes and hypertension alone, and Mets.
Treatment with pravastatin reduced the incidences irrespective of presence, or absence of those risk factors.

41

【スライド No. 41】

55 才以上の女性でプラバスタチン投与のメリットがあった。

LDL-C. \geq 150mg/dL からプラバスタチンを投与することがよい。

METS を含め危険因子があってもプラバスタチン投与に有用性あり。

第1章 ライフステージ特有の栄養と生活習慣病リスク

小児のメタボリックシンドロームとその診断基準

大関 武彦*

メタボリックシンドロームは、高コレステロール血症や高血圧などは、それ単独で血管病変のリスクファクターとなることが以前から知られ、予防や治療の中心的なターゲットとなってきた。これに加え複数のリスクファクターの共存が重要であるとの指摘がなされ、マルチプルリスクファクター症候群の概念が提唱されるようになり、メタボリックシンドロームはこれを総括した概念といえよう。この中で肥満、特に内臓脂肪の蓄積が病態に重要であることが、脂肪細胞研究などの結果から明らかになってきた。すなわちメタボリックシンドロームは動脈硬化と深くかかわっていることから、現代の医療においても重要な課題となってきたといえる。

動脈硬化性疾患は原則として成人期に発症するが、小児期のメタボリックシンドロームが重要である理由は何であろうか。肥満の自然歴を観察すると、成人肥満のかなりの部分が小児肥満として発症し、動脈硬化の初期病変も小児期で確認されている。厚生労働省も本邦におけるエビデンスに基づく小児のメタボリックシンドロームに関する重要性に着目し、循環器疾患等生活習慣病対策総合研究として平成17年から「小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立および効果的介入に関するコホート研究（主任研究者：大関武彦）」が開始された。生活習慣の基礎造りは小児期にスタートすることから、小児の重要性が高まってきているといえる。むしろメタボリックシンドロームに対する本質的な対応は小児期からなされるべきであるともいえよう。

1. 小児肥満の疫学

メタボリックシンドロームは最近確立された概念であり、小児における詳細な疫学的データは未だ充分ではない。メタボリックシンドロームは腹部肥満を中心的要件としており、内臓脂肪の増加が重要な役割を果たしている。米国・英国などでは肥満・過体重の小児は30%前後にもものぼっている。小児肥満は発展途上国の一部などを除き、世界的に広く増加傾向が指摘されている。我が国における小学生での肥満（標準体重+20%）は昭和40年代では2~3%であったが、1990年以後にはおよそ8~10%前後と3~4倍程度の増加が認められた。

小児の肥満のTrackingについては数十年にわたる長期観察が理想的であるが、このような研究は極めて少ない。最も長期間にわたる予後の研究としてはMossbergによってなされた北欧における40年間の研究がある。5~10歳の肥満が遺伝素因やその重症度にしたがって65歳までトラッキングしてゆくことが示されている。しかしながら0歳児の肥満にはこのような相関は見られず、0~5歳の間に体組成などに何らかの転換が生じていることを思わせ、幼児期のアディポシティーリバウンドがこの転換にかかわる要因の一つであろう（図1）。

2. 脂肪細胞機能とメタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームは内臓脂肪の増加が中心的な所見となっている。すなわち脂肪細胞の機能とメタボリックシンドロームは深く関連しているといえる。脂肪細胞は古典的にはエネルギー貯蔵を主要な役割とし、全

*浜松医科大学小児科学

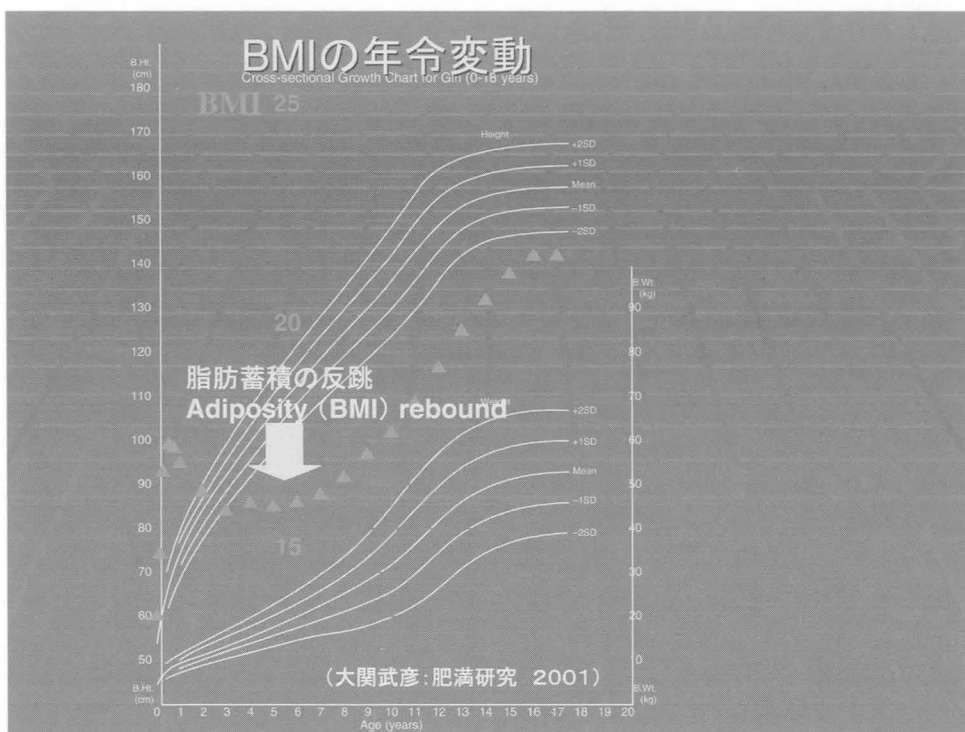


図1 日本人女児のBMIの年齢変動
Figure 1 Age-related changes in BMI in Japanese girls

身を覆い保護する作用なども有するとされてきた。しかしながら近年の脂肪細胞についての研究はアディポサイエンスとも呼ばれ、その広汎な作用が明らかとなり、脂肪組織に関する研究は飛躍的に発展した。その契機としては1995年のレプチン存在に関する報告があげられ、それから短期間に多くの研究が報告されている。

脂肪細胞が分泌する物質はアディポサイトカイン（アディポカイン）と総称され、多くはホルモンとしての作用を発揮する。アディポサイトカインの中には代謝や循環系の異常をもたらし、動脈硬化を促進する方向に作用する物質が少なくない。脂肪細胞においてPAI-I（凝固の亢進）、TNF- α （炎症の促進）、レジスチン（インスリン抵抗性の増大）などの存在と作用が知られている。アンジオテンシノーゲンの他に、レニン、アンジオテンシン転換酵素（ACE）などレニン-アンジオテンシン系を構成する各要素が確認されている。これらは脂肪細胞の量的増加ないし質的变化で分泌が増え、メタボリックシンドロームおよび血管病変を進行させる方向に働くこととなる。

レプチンは摂食、エネルギー消費を調節することから、肥満・内臓脂肪の増加を元に戻す作用が期待される。しかしながら肥満状態においてはレプチン抵抗性と称され

る病態となり、レプチンによる体重調節系が有効に作働していない（図2）。レプチン自体が膵に作用しインスリン分泌を低下させるとの結果も報告されている。

アディポネクチンはインスリン感受性増強、脂肪酸のクリアランスの上昇作用を有し、代謝異常に抗する作用を有している。しかしながら内臓脂肪の増加によりアディポネクチン分泌は低下することから、その抗動脈硬化作用は機能低下となる。

これらを総合すると内臓脂肪の増加が生ずると、PAI-I、TNF- α 、レジスチン、アンジオテンシノーゲンなどの動脈硬化促進物質の分泌は亢進し、レプチンやアディポネクチンなどの肥満、動脈硬化を抑制する可能性のあるアディポサイトカインの作用は充分に発現しない。これらは内臓脂肪の増加が代謝・循環系の異常をもたらし、動脈硬化を促進するとの機序に一致する結果といえる。

3. 小児のメタボリックシンドロームの診断

小児のメタボリックシンドローム診断基準の意義は小児期リスクを判定することのみならず、成人期におけるメタボリックシンドロームへの移行を事前に評価でき

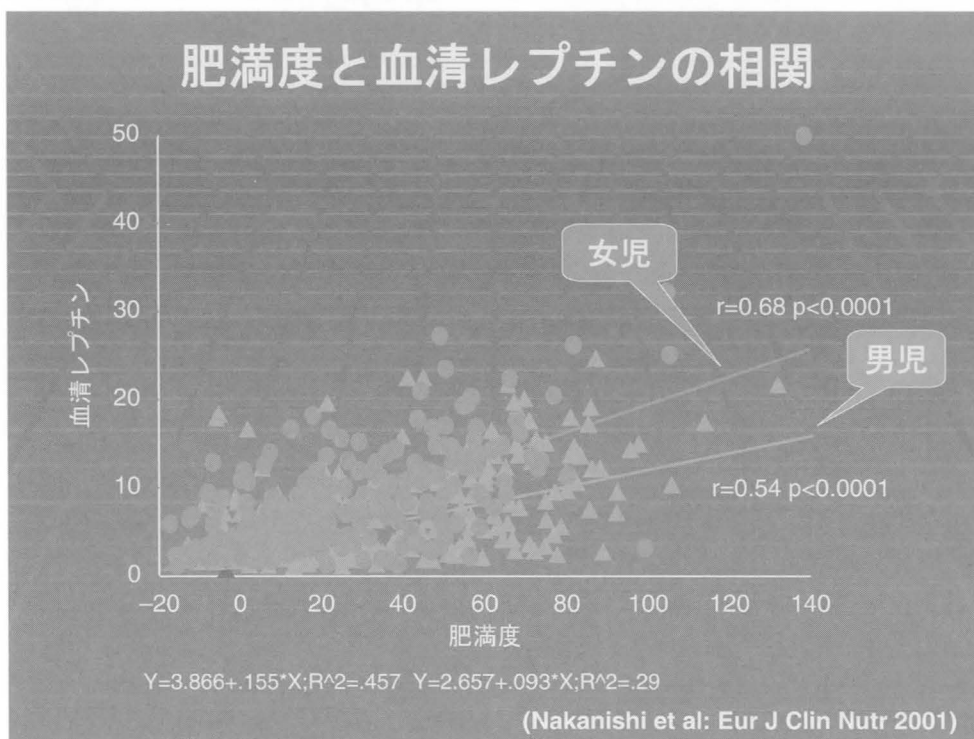


図2 肥満度と血清レプチンの相関
Figure 2 Relation between serum leptin levels and excess weight (%) in Japanese children and adolescents

る点にある。診断基準については腹囲を中心として血清脂質、血圧、空腹時血糖によりなされる。腹囲はこの中でも診断上で大きな位置を占めている。

腹囲の設定は成人では代謝・循環系のリスクの上昇を目安として設定されてきた。異常値の出現する内臓脂肪面積を測定し、それに相当する腹囲を基準としている。我が国では内臓脂肪 100cm² を境界とし、男女別に基準値が提示されている。

小児では成人と比べこれまでは必ずしも異常値の評価が容易ではなかった。したがって腹囲の標準範囲を算出し、それを逸脱する値を異常と判定する方法が多くの研究者で検討されてきた。標準範囲の設定と、異常の出現腹囲値を求める2つの方法にはそれぞれ特質があるが、可能であればその両面の検討が望ましいが、これまで2方向からの検討はなされていなかった。

我が国ではリスク因子の増加する内臓脂肪面積、および腹囲について肥満症との関連からも検討がなされてきた。これによれば内臓脂肪面積 60cm² で異常値が出現し、それは男女ともに腹囲約 82cm に相当した。また異常値の出現は 11 歳以降で著明であった。この年齢での標準体重者で腹囲の平均値+2SD は男女とも約 82cm であり、

90 パーセンタイルは 80cm (男) および 79cm (女) であった。これらのエビデンスから男女ともに 80cm が良好な基準値となる。各年齢の腹囲の平均値+SD は身長×1/2 と類似の変動を示す。10 歳以下ではこの値が基準として使用可能である。

脂質では中性脂肪は 90 パーセンタイル値、HDL-コレステロールは 5 パーセンタイル値が基準である。血圧は正常高値の値として我が国では 6～15 歳では、ほぼ同一の基準値が適用可能と考えられた。空腹時血糖値は前糖尿病の基準であり、現在では 110mg/dl と 100mg/dl の2つの基準が世界的に用いられている。我が国の小児におけるメタボリックシンドロームの診断基準としては 100mg/dl がより適切と考えられた。

すなわち (1) 腹囲の増加 (80cm 以上) を必須項目とし、(2) 中性脂肪 120 以上、ないし HDL-コレステロール 40 未満、(3) 収縮期血圧 125 ないし拡張期血圧 70 以上、(4) 空腹時血糖 100 以上の3項目のうち2項目を有するものをメタボリックシンドロームと診断するとの基準である。あわせて腹囲が身長×1/2 を超える場合も増加と判定される。小学生では 75cm が目安として有用である (表 1)。

表1 小児期メタボリックシンドロームの診断基準
(6歳～15歳)(2006年度最終案)

Table 1 Diagnostic criteria for metabolic syndrome in Japanese children and adolescents (6-15 years of age)

(1)があり、(2)～(4)のうち2項目を有する場合にメタボリック症候群と診断する

(1) 腹囲	80cm以上 (注)
(2) 血清脂質	
中性脂肪	120mg/dl以上
かつ/または	
HDL コレステロール	40mg/dl未満
(3) 血圧	
収縮期血圧	125mmHg以上
かつ/または	
拡張期血圧	70mmHg以上
(4) 空腹時血糖	100mg/dl以上

(注)

- ・腹囲/身長が0.5以上であれば項目(1)に該当するとする
- ・小学生では腹囲75cm以上で項目(1)に該当するとする

4. 小児のメタボリックシンドロームは動脈硬化を起こすか

動脈硬化によるイベントの発症は通常は成人期以降である。しかしながら血管病変はそれ以前から徐々に進行していると考えられる。若年死亡者における剖検により早期から組織的病変が生じていることはこれまでも報告されている。低出生体重と成長後の血圧との関連も検討され、出生体重が低く急速に体重増加のあった群が最も血圧が高かったと報告し、原因としては出生前因子と出生後の急激な成長があげられている。

最近の検討により超音波により小児期からすでに動脈硬化の初期と考えられる変化が確認されている。血管病変を重症の小児肥満、メタボリックシンドロームなどにおいて検討すると、すでに有意の動脈壁の硬化を確認したとのエビデンスが増えている。少数であるが intima-media thickness との関連を示唆した研究もある。我々の検討でも腹囲が血圧やβインデックスと有意の相関を示すことが示された(表2)。これらの変化は梗塞などを起こすほどではなく、原則として無症状である。しかしながらこの時期における病変の存在は、小児期からの予防が有効である可能性を示唆しているといえる。

表2 小児における腹囲と循環系項目の相関
Table 2 Relation between abdominal circumference and markers for atherosclerosis in children

小児における腹囲と循環系項目の相関

	r
・収縮期血圧	0.53 **
・拡張期血圧	-0.05
・IMT	0.30
・Beta-index	0.53 **
・Dis-index	-0.28

** p<0.01

(n=41)

Iwashima, Ohzeki et al (2007)

5. おわりに

メタボリックシンドロームは動脈硬化性病変と深くかわる。小児のメタボリックシンドロームの頻度は増加していると推定され、それは成人期に移行することが多いと考えられる。発症要因の主体である生活習慣の確立は小児期にスタートし、血管病変の初期段階も若年者で認められる。メタボリックシンドロームへの介入は動脈硬化の予防において中心的な役割を果たすと考えられ、小児期における対応は本質的なものである。これは医療施設のみならず、家庭などでも広く実施されるべきものである。

第1章 ライフステージ特有の栄養と生活習慣病リスク

歯周病と全身性疾患

デニス・F・キニン*

歯周病が全身性疾患と関連していることが現在では広く理解されており、糖尿病、心臓血管疾患、アテローム、未熟児の出産や妊娠期のトラブルと関連することが研究により明らかにされてきている。歯周病とこれらの全身性疾患とは共通のありふれたリスク要因や修飾因子を共有している。それらには、種々の原因からの炎症／感染、避けられないリスク要因としての特異な遺伝子多型、避けるリスク要因としての喫煙などが含まれる。そのため、これらの疾患の間の関連は直接的な作用機序とリスク要因の組み合わせによるものと考えられる。

1. 種々の原因からの炎症／感染

まず、ありふれたリスク要因と病因の関連を理解する試みとして、アテローム性動脈硬化症の病気の発症機序を考察してみよう。今日でも依然として妥当な考えではあるが、古い概念ではアテロームの原因病因学は動脈内膜の脂肪浸潤と血栓形成である。古い概念と共存しているが、新しい概念は“傷害／炎症理論”であり、それは機械的ストレス、感染、高コレステロール血症、免疫機能障害、毒素の産生、ウイルス感染などを含めて種々の要因に対応して生じる。

アテロームは原因病理学的観点からすると明確には充分理解されていない。中枢段階でアテロームの形成を決定づける要因は何か、病気の時間的経過は病理学的には明確でも、病因学的には鮮明には説明できない。

Loosら（2005年）はアテローム形成に対する歯周病の関与の可能性について見直した。Loosらは歯周病変から菌血症が絶えず発生することが、歯周炎患者において

全身性マーカーの変化する原因であると仮定した。そう仮定すれば心血管系疾患との関連性も説明できる。歯周病組織から菌血症の発生することは歯肉炎の患者では特に多数の文献で報告されており、ただ歯を磨いたり、歯石除去等の臨床的処置によっても引き起こされる（Kinaneら；2005年）。体のどの部分から生じるにしろ、菌血症の発症は炎症性負荷は高まり、全身性疾患の素因ともなりうると考えられる。

いくつかの研究がこの説を支持している。Briggsら（2006年）は歯周病の進行と心臓疾患には弱い相関関係があると報告、Spahrら（2006年）は歯肉炎と心臓血管病との関連が歯周病の病原性微生物負荷に強く影響されることを報告している。さらに、Grauら（2006年）は心臓発作における感染（歯肉炎を含めて）の影響を述べている。心臓発作と歯周病は、ことによると口腔と全身性疾患の最大の関連性を示す事例かも知れない。歯周病でない患者より、歯周病患者では2倍以上の頻度で心臓発作を起こす危険性がある。

アテロームにおけるよく言われるリスク要因にはフィブリノゲン、白血球数と高脂血などの血液の流れを阻害する因子が含まれている。Kweiderら（1993年）は歯肉炎患者と健常者で、フィブリノゲン量ならびに白血球数の比較を行っている。それによると、心臓発作を起こした人で観察されたように、歯肉炎患者でも同様にそれらの数値が著しく高値を示すことを見出している。進行した歯周病患者では心臓病患者と同様に血漿脂質と血糖の数値が高まることが報告されている研究もある（Loscheら；2004年）。その研究では心臓血管病の主要なリスク要因である高脂血、高血糖は、歯肉炎においても同様にリスク要因となっている、と結論づけている。

*ルイビル大学 教授

そうすると歯肉炎がいかに血管に影響するのかという疑問が出じる。以下に3つの説を紹介する。歯肉の間隙から微生物が侵入し菌血症が生じるという説、それらの微生物の産生物が血流やリンパへ流入するという説、そして歯肉炎の病巣から活性化した免疫細胞や炎症が循環血に乗って、離れた生体組織で内臓鞘に好ましくない影響を与えるという説です。歯周病が血液を介在して起こす二次的な反応には、歯肉炎病巣部から長期にわたり慢性的に血流中に流出するホスト（患者）の応答因子や菌血症によって生じる急性期タンパク、サイトカイン、アデポカインなどがあると考えられる。これらの因子も血管を損傷する要因となりうる。肉炎病巣部の組織病理学的解析を行うと、ホスト細胞と病変間隙に密着した微生物の塊（プラーク）において、細菌がさまざまな毒素やプロテアーゼを放出するだけでなく、ほんの数例を挙げるに過ぎないが、ホストの防御機能によるプロテアーゼ、抗体、補体と抗菌ペプチド類等リンパ流あるいは血流を通して細菌とともに体内に流入する各種の分子が放出されており、そこで確かにホストと病原菌との相互作用が盛んに生じていることがわかる。これらの各種分子は生体の離れた場所まで移動し、新たな炎症を引き起こす。歯肉炎と歯周炎の病変間隙での歯垢の増大に対応して、過剰な菌血症や炎症性分子が存在するが、歯垢を小さくするか、あるいは炎症を抑制することは、全身性の疾患や歯周組織からの炎症負荷を低減し、ホストの健康に良い結果をもたらす。そのため、Raul Garacia (1997年)の発案した“フロスカ、さもなくば死か”のメッセージは評価され、後に“ブラシ、フロスカ、リンスか、さもなくば死か”のように一段と強調されたメッセージとなって米国では家庭での口腔ケアの養生として教育、実践されてきている。

2. 炎症負荷説

“フロスカ、さもなくば死か”（歯周病予防か死か）の言葉は歯周病と全身性疾患の関連に注意を引きつけるきっかけとなった。全身の健康のために歯の健康の重要性を強調すべく、数名の米国のコメンテーター達により、“ブラシ、フロスカ、リンスか、さもなくば死か”のように改変されてきている。現時点では、歯周病は全身性疾患に関連する局所の病気であるというコメントは間違い

ではない。糖尿病患者や肥満者の脂肪組織でみられる炎症症状や、心臓、脳血管性疾患につながるアテローム性病変と同様なリスクである。その他の多数の慢性的な状況と共に、これらすべてのリスクが人体に炎症性の負荷として負担をかけることになる。歯周病を含めて、上記の炎症に関連するリスクを減少することが、重篤な全身性疾患の発症リスクの低減につながる（Tonettiら；2007年）。図1に炎症性負荷の概念について示した。

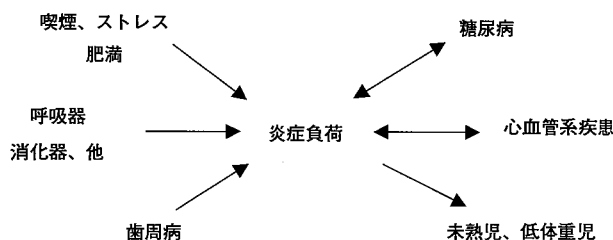


図1 全身性炎症負荷に対する関連因子

Figure 1 この図は歯周病が炎症性負荷や他の慢性炎症性負荷と併せて全身性の負荷につながっているかを示している。この炎症負荷と他の局所の炎症状況そのものが、この図のように全身の炎症に相互に関連している。糖尿病と心血管系疾患については、炎症負荷と双方向の関連がある。（肥満患者の脂肪組織で産生されるサイトカイン類に近似して、炎症性障害を考慮すべきである）

3. 喫煙

喫煙と歯周病との関連に関する多数の研究が過去15年間の間に実施されてきた。横断的、縦断的研究いずれもが、喫煙が歯周病の発症リスク増加に関連すると疫学的実証データで示している。喫煙がどのように歯周病につながるのかに関する発症機序の研究が多数実施されてきた。喫煙は脈管構造、全身免疫系、細胞免疫系ならびに炎症系に影響すると考えられる。歯溝骨のX線写真による10年間の縦断的な研究で、喫煙が近い将来の骨損失の主要な因子であることが示されている（Bolinら；1986年）。歯科補綴物損失に関する5年間の研究で、喫煙者は高い確率で歯科補綴物を失うことが見いだされています（Beckら；1997年）。1年間の縦断的研究で、非喫煙者に比較して、喫煙者では歯科補綴物、骨の損失いずれも大きいことが示されている（Machteiら；1997年）。喫煙者は非喫煙者に比較して、更なる歯科補綴物損失の確率が有意に高いことが報告されている。

このように、横断的、ならびに縦断的研究においても、喫煙と歯周病による骨の損失との強い関連が示されている。Grossiら(1994年)の喫煙と歯科補綴物損失との関連研究では、容量依存的な関係があることを示している。非喫煙者と比較して、歯科補綴物損失のオッズは、喫煙量の少ない喫煙者では2.05であるのに対して、喫煙量の多いヘビースモーカーでは4.75と、より損失が高まっている。これらの事実はのちの喫煙期間の研究においても強く支持されている(Baker, Tondreau; 1985年)。さらに、1,156人のニューイングランドの高齢者で、社会的要因、行動様式に関係なく喫煙年数が歯周病の主要なリスク要因であることが示されている(Jetteら; 1993年)。

このように喫煙したタバコの量と喫煙年数は、喫煙による歯肉炎のリスクを評価する際に考慮しなければならない。

4. ニコチンと歯肉組織

ニコチンは末梢で血管の収縮を引き起こす(Clarkeら; 1981年)。その結果、歯肉炎の臨床徴候を目立たなくする。臨床徴候の抑制の事実は各種のデータから裏付けられている。例えばBergstrom(1990年)は喫煙者と非喫煙者の口腔衛生介入プログラムのコンプライアンスを比較している。歯垢指数は近似していたが、両群で歯垢指数は低下した。非喫煙者より喫煙者グループで歯肉からの出血は減少した。これらの結果は、喫煙者では、歯垢により生じる歯肉炎の臨床徴候(即ち慢性炎症)が抑制されることを示している。

Danielsenら(1990年)は喫煙者と非喫煙者に対して、実験的な歯肉炎モデルの研究で近似した結果を見出している。口腔ケアが行われなかった期間には両群で同等量の歯垢が蓄積したが、臨床的には喫煙者のほうが非喫煙者より歯肉炎の炎症は低く抑えられていた。Holmes(1990年)は臨床的に健康な歯肉を有する喫煙者と非喫煙者の歯肉溝滲出液流と、生理的に煙に曝される部位(舌側上顎)と曝されない部位(上顎頰側)の喫煙者の歯肉溝滲出液流を比較している。喫煙者は明らかに非喫煙者より滲出液量が少なかった。興味深いことに、喫煙者の煙に曝される舌側上顎と、より少量の煙にしか曝されない部位とでは大きな違いはなかった。このことはニコチンの作用が局所であったとしても、唾液によって修飾され、

その作用は希釈されることを示している。著者は、健康な歯肉に対するタバコの煙の影響は、直接的な生理刺激よりも血管収縮を介しての影響のほうが大きいと推測している。

KinaneとRadvar(1997年)は歯肉下への抗生剤の投与の有無の違い、修復処理に対する喫煙者と非喫煙者の応答の違いを研究し、歯肉溝滲出液量が非喫煙者より、喫煙者群で有意に少ないことを報告している。この研究ではまた、喫煙者では歯肉炎治療後に歯肉溝滲出液の量が減少し、非喫煙者と比較すると、非喫煙者が治療を受けたか否かに関係なく、治療後喫煙者の方が非喫煙者よりも滲出液流量が少ないということも報告している。しかしながら、実際の平均滲出液流は非喫煙者より喫煙者のほうが低いままであった。これらの結果は、減少した滲出液流に連動して末梢の血流量が減少した事実と一致していた。

5. 疫学

歯周病のリスクファクターに関する最大の疫学研究の一つがニューヨーク州のエリー郡で実施されている。25歳から74歳までの被験者1,361名で、喫煙者が非喫煙者より歯の損失のリスクが大きく、オッズ比で見ると、非喫煙者に比べて喫煙量の少ない喫煙者で3.25、ヘビースモーカーで7.28と高まることが明らかにされている(Grossiら; 1995年)。スウェーデンにおける155名の歯周病患者での研究で、喫煙者では一般の対照者と比較して歯の損失のリスクは2.5倍であると報告されている(Bergstrom; 1989年)。20歳から70歳までの540名のスウェーデン人での研究では、喫煙、加齢、歯垢指数の3つの項目で調査し、歯周病のリスク要因の強さが評価された(NorderydとHugoson; 1998年)。年齢、性、歯垢、歯石の交絡因子を調整後、615名の米国の成人で、6分位に分けて検定すると、ヘビースモーカーでは非喫煙者と比べてオッズ5倍以上の確率で歯周ポケットの深さが平均でも3.5mm以上であった(Stoltenbergら; 1993年)。

歯周病と生活事象との関連についての症例対照研究では、口腔ケアの行動と社会人口統計学的変数を調整した上で、喫煙が統計的に歯周病と関連があるとの結果が得られた(Croucherら; 1997年)。

喫煙と歯周病との関連の大部分の研究は横断的研究で

あるが、僅かながら縦断的研究もある。10年間にわたる縦断的な歯の損失のX線解析研究が1970年に開始されている。研究開始時には、少なくとも20本の歯がある被験者で、喫煙は将来の歯の損失の重要な因子であった (Bolin; 1986年)。さらに、800名の成人での歯科補綴物の損失の比較で、喫煙者がより高いリスクを有することが見出されている (Beckら; 1997年)。

12か月の縦断的研究では、臨床所見、口腔内微生物、免疫学的な指標が歯周病の進行とよく一致していた。喫煙者は非喫煙者と比較した際、歯科補綴物損失と歯の損失の割合が大きかった。オッズ比は5.4倍であった (Machteiら; 1997年)。

(1) 容量依存性

Grossiら (1994年) は喫煙と歯科補綴物損失の関連を調べ、喫煙量との容量依存性について報告している。歯科補綴物損失のオッズ比は、非喫煙者に比べて喫煙量の少ない喫煙者で2.05、ヘビースモーカーでは4.75という厳しい値であった。この報告は歯周ポケットの深さが喫煙期間 (一日当たりの喫煙本数×喫煙年数) と有意に関連するとのAlpagotら (1996年) らの報告を支持している。さらに、ニューイングランドの1,156名の住民の歯周病リスクについて、タバコ以外の社会生活、行動様式には関係なく、タバコに曝された期間が統計的に有意なリスクであることが示されている (Jette; 1993年)。

889名のスペインでの調査研究で、歯肉消息子で測定した歯肉ポケットの深さと喫煙状況とは有意に関連しており、喫煙したタバコの量に比例していた。喫煙量が一日当たり1本、2本～10本、11本～20本という喫煙者で測定した結果、歯肉消息子の目盛りは、非喫煙者と比べてそれぞれ0.5%、5%、ならびに10%増大した。しかしながら、20本/日を喫煙するヘビースモーカー群のみ歯科補綴物損失を生じ、非喫煙者や喫煙量の少ない喫煙者では生じなかった。研究者たちは喫煙は歯肉炎の進行を促進し、この影響はある本数以上のヘビースモーカーで顕著であると報告している (Martinez-Canutら; 1995年)。

ある水準以上の喫煙は歯肉組織のより一層の破壊をもたらすとの見解は、従来の歯槽骨喪失の研究でも示されていた。723名の成人で歯根の長さを比較すると、1～5gのタバコを喫煙する人より、5g以上喫煙する人では歯槽骨の長さは明らかに低かった (Woutersら; 1993年)。

NorderydとHugoson (1998年) は547名のスウェーデン人の成人を調べ、喫煙量が中庸な人からヘビースモーカー (一日当たり10本かそれ以上の喫煙) では進行した歯肉炎との関連性があることを見出しているが、喫煙量の少ない (一日当たり10本以下の喫煙) 喫煙者では、同様の関連性が観察されなかったと報告している。

喫煙と進行した歯周病の間に見出された強い相関関係は、喫煙が歯周の健康に蓄積性の有害な影響をもたらすという仮説と合致している (Horningら; 1992年)。したがって歯周病患者が喫煙すればするほど、歯周病の悪化が進むであろうという推察を大いに裏付ける証拠となるであろう。さらに、喫煙量がある閾値を越えると状況はさらに悪くなると推測される。

コチニンを調査した数報の研究のうちの一報において、臨床現場で計測した歯科補綴物の高さあるいは歯骨の高さで測った歯周病の進行度合いと、血漿中のコチニン量との間に、正の相関関係が見出された (Gonzalezら; 1996年)。コチニンはニコチンの主要代謝物で、喫煙状況の有効な定量的指標となる。歯周病患者のコチニン量は歯周病の進行度合いと直接的な関連性を示した (Machteirw; 1997年)。

(2) 禁煙

歯周病に対する喫煙の影響について、さらなる事実が得られるのは喫煙をやめた患者の研究からであろう。もし喫煙が歯周病のリスクと関連するのであれば、喫煙の減量あるいは中止は歯周病のリスクを減少させ、患者に有用となる。

歯周病患者と一般的な歯科患者で、喫煙の頻度を比較した研究で、喫煙量と疾患の進行の度合いが観察されている。年齢と性別を調整後、喫煙経験のない人と比較した結果、現在喫煙している人では、中庸から進行した歯周炎を罹患しているオッズは3.3であった。また、喫煙経験のない人と比較して、かつて喫煙していた人が中庸から進行した歯周炎を罹患しているオッズは2.1であった (HaberとKent; 1992年)。

歯周炎の頻度と病気の進行については、現在喫煙している人よりかつて喫煙していた人のほうが病気の進行が抑制されており、そのことは禁煙の有効性を示している (Haber; 1994年)。歯槽骨喪失の10年間にわたるX線によるフォローアップ研究では、研究期間中に禁煙すると歯槽骨喪失の進行速度が遅くなるが、喫煙を続けてい

るとそのまま喪失が進行することが示された (Bolin ら; 1993年)。

男性 977 人、女性 248 名での歯の喪失についての 6 年間にわたる観察の結果、非喫煙者に比べると喫煙を続けた人では歯の喪失率が 2.4 ~ 3.5 倍高かった。男性での歯の喪失率は禁煙によっておおいに減少したが、非喫煙者よりは依然として高かった。著者は喫煙の中止は歯の保持に有意に有効であるが、非喫煙者で観察される歯の喪失の速度まで戻すには 10 年を要するものとする (Krall ら、1997 年)。

6. 喫煙の要約

喫煙と歯周病リスクとの強い関連性が横断的・縦断的研究で明らかにされてきた。10 年前に実施された研究では、非喫煙者より喫煙者の方が歯周病の問題を抱えていることに疑問の余地はなかった。喫煙が歯周病のリスク要因であるとの事実は北米、北欧と英国といった異なった国々の異なった集団で一致した結果として証明されてきた。喫煙が歯周病のリスクを高めるとの疫学研究は、禁煙によって患者の病状がどのようになるかの研究成果によってさらに確認されてきた。歯周病の発症頻度は喫煙を継続している人より、禁煙した人で減少している。これはタバコを我慢することが人を歯周病から守ることを示している。

7. 遺伝的な修飾因子

環境に対する個人の応答が異なったり、この応答が遺伝子プロファイルによって影響されるのは生体組織構造 (固有免疫)、抗体産生 (適応免疫) あるいは炎症性メディエーター (非特異的な炎症反応) の応答が異なることを意味している。宿主の応答に影響すると考えられ、なおかつ歯周病と関連している可能性のある遺伝的要因には主なものとして次の二種類が存在する。すなわち、1) PLS と LAD のような全身性の疾患に関連する遺伝子要因と、その結果、歯周病へ繋がるケース、2) 別のさらに隠れた遺伝子要因として、ヒトの一般的な健康状態に影響を与え、歯周病を誘発するケース、がある。一番目のグループでは、遺伝的な欠陥がヒトの疾病防御能力

に大きな欠陥をもたらすとともに、塩基性タンパク、酵素 (例えば PLS におけるカテプシン G)、あるいは受容体 (LAD における接着受容体異常) につながるケースが多い。すなわち、先天性免疫不全あるいは非特異的免疫不全である。それに対して二番目の遺伝子の欠陥は、より表に現れにくいものであり、炎症と免疫に関連した分子の数と機能の減少等に関係する。それだけでは病気を誘発するには充分ではないものの別の遺伝子や環境因子 (歯垢の微生物とか喫煙など) などと共同して、歯周病を悪化させたり、病気の進行のリスクを高めたりするケースである。

一番目のカテゴリーでは主要な遺伝子欠陥からの疾病の発症は、多くの臨床徴候の一つとして歯周病を発症するが、その歯周病のタイプと病因論は典型的な歯周病とは異なっている。二番目のカテゴリーの場合、遺伝子欠陥は複数の遺伝子多型との複合作用によるものであり、他の遺伝子より影響の大きな遺伝子もあるが、それでも一つの遺伝子だけでは歯周病の発症を誘導するようなことはない。

この種の遺伝的な傾向 (感受性) は特定が困難であり、また問題となる疾患の個人的なリスクを評価することも容易ではない。

8. 一塩基多型と疾患との関連性の証明

人口の遺伝子多型の関連性研究から生じる勧告は歯周病関連の医学文献で常に誇張されており、なおかつ研究の成果とも (慎重であるにしろ意欲的であるにしろ) 適切な解釈に基づくものでもない。研究者が幸運なことに遺伝子多型と歯周病との関連性を見つけたならば、最優先でその遺伝子多型が遺伝子変異を持続するか否かを調べるべきである。持続した変異を生じないのであれば、その遺伝子多型は炎症を強めるタンパク質 (IL-1) の産生量が増加した結果によるものである (Pociot ら; 1993 年)。IL-1 の遺伝子多型は Kornman と共同研究者 (1997 年) が歯周病との関連性を見つけたタンパク質である。更なるアプローチ法としてはクロモゾーム上の近接したほかの遺伝子の多型に違いはないのか、歯周病の病因に関連があるかないかを調べるという方法がある。

最近では、候補遺伝子と一塩基多型を探索する研究に疑問が投げかけられてきている。二型糖尿病のような多

因子疾患では、全ゲノムスクリーニングが疾患の発症に関連する遺伝子を特定するために必要との認識が持たれつつある。全ゲノムスクリーニングの実施が疾患と遺伝子の関連性を説明するのに最適だと考えられている。将来的には、一塩基多型との関連性研究はあまり評価されなくなるだろう。

他に考慮すべき重要な点は、集団のバイアス、ケース/コントロールの選択、想定される交絡因子（それらに対する修正）のほか、許容範囲が多数の比較研究でなされてきているのか、ありうる数値は疑陽性の関連を無視するに充分高いのか否かを調べる必要があるということなどである。次のステップとして代表的なのは、より多様性に富んだ大人数の集団で関連性を検討する研究へと展開し、その研究を第三者に評価してもらった結果を（元々主張されていた正の相関を裏付ける結果であろうが）論文として発表するというものである。歯周病と遺伝子多型の関連性研究は仮説提出の訓練程度にとどめるべきで、臨床医が患者に対して臨床上的リスク・マーカーとして採用しようとするならば、両者の強い関連性を明確に示す必要がある。

大半のケースでは、両者の関連性は遺伝子の機能とは関係がないが、機能的な関連性を証明するためには集団での多くの努力、病原論と分子遺伝子学研究が求められるであろう。多くの研究者は歯肉炎の発症と進行におけるIL-1の役割を提言してきた。またIL-1が細胞外マトリックスと歯肉組織の骨の破壊を活性化し、組織と歯周滲出液のIL-1 β の高値が歯肉炎と関連しているとの*in vivo*、*in vitro*の研究を引用してきた。Kornmanら（1997年）はPociotら（1993年）の*in vitro*研究の要約や、IL-1の遺伝子多型は進行した歯肉炎と関連し、IL-1 β 産生の2～4倍増加と関連するとの研究を引用している。

この線に沿って理由付けをすることの問題点は、IL-1は免疫や修復応答においてだけでなく、すべての炎症反応に含まれる前炎症性サイトカインであるということである。加えて、IL-1は多くの前炎症性サイトカイン（IL-6、TNF α など）の一種であり、活性が重複していること、また生体系に時として過剰に含まれていることも問題である。さらに、IL-1分子は転写や、分泌、受容体アンタゴニストの阻止をはじめとする数多くの制御メカニズムを有しており、それゆえにこの分子の増産を促すようコーディングするいかなる遺伝子多型も、その調節に関

与する精巧な正および負のフィードバック・ループによって容易に制御できるように、極めて高度に制御されている。

喫煙とIL-1ゲノムタイプ（喫煙者で、複雑なIL-1ゲノムタイプが歯周病感受性に影響しない）が進行した歯肉炎との関連はさらなる疑問を提示している。すなわち1) 喫煙とIL-1分子の過剰産生は共同して同じ病理的な経路に沿って作用するのか2) 二つの要因の組み合わせが影響の合算したものではなく、喫煙の全体の影響が圧倒的に大きく、複合のゲノムタイプの影響は無視できるほどの大きさなのか、という疑問である。可能性はあるものの、これらの説明には喫煙とゲノムタイプに関連した歯肉炎発症の機序に関して、更なる理解が必要である。しかしながら、喫煙に関して文献で確立されているほど、ゲノムタイプと歯肉炎との関連は明確ではない（KinaneとChestnutt; 2000年）。

Socranskyら（2000年）は複合のゲノムタイプと歯周病のキャリアーとの関連性について研究した。彼らはIL-1ゲノムタイプが負である被験者より正の被験者のほうが、一般に特別な歯周病の平均数が高いと報告している。高レベルで検出される患者は歯周病の炎症と頻繁に関連していた。複合ゲノムタイプと炎症を研究することを目的とした次なる仕事がLangら（2000年）によって実施された。ゲノムタイプ・ネガティブの被験者は統計的に有意に低い率のBOP（bleeding on probing; プロービング時の出血）（ $p = 0.0097$ ）を示したため、IL-1ゲノムタイプ・ポジティブの被験者においてBOPの発症率と有病率の増加が観察されたということは、歯周組織の臨床所見にみられる遺伝的に決定された過剰な炎症反応を示す人もいることを示しているという結論に達した。

Engbretsonら（1999年）はまた、Kornmanら（1997年）が見出した複合ゲノムタイプにポジティブな被験者の浅い歯周ポケットで歯肉溝滲出液中のIL-1 β 濃度が上昇することを見出している。喫煙はこの研究では考慮されておらず、歯周ポケットの深い側では有意な差は検出されなかった。興味深いことに、慢性歯肉炎患者22名中、僅か7名のみが感受性ゲノムタイプにポジティブだった。

9. 歯周炎におけるIL-1複合ゲノムタイプに関する発見の要約

このIL-1複合ゲノムタイプは歯周炎に対する感受性を検出するには感度が低く、せいぜい限られた集団に適應できる程度である。この複合ゲノムタイプに関する報告を要約すると、

- 1) 進行した歯周病には関連していないようである。
- 2) 慢性歯周病の感受性に関連する遺伝子とせいぜい不均衡な関連がある程度である。
- 3) 喫煙に関連するリスクと独立したリスクに関連するようである。
- 4) 遺伝子多型のいくらかは慢性歯周病と遺伝的なリスクが含まれている。歯周病には多数の遺伝子が発症のリスクに関係していることを示している。
- 5) 遺伝子多型は限られた集団で有用であるが別の集団では有用なマーカーにはならない (Armitage ら; 2000年); 他の集団では役に立つ遺伝的なマーカーになりうる (Walker ら; 2000年)。
- 6) この遺伝子多型の機能的な有用性は現時点で確認されていない。
- 7) 歯周病のリスクの評価と予後を推測するためにこれらの複合遺伝子多型を臨床に用いるのは時期尚早である。

10. 歯周病のリスクの遺伝的スクリーニング

現時点における歯周病学における遺伝子に関する実用的な臨床応用は限られている。しかしながら、AgP発症者の同胞で歯周病の臨床評価を試みることは歯周病の早期診断を進めるためにとりうる最善の方法の一つである。それらの方法により我々は感受性の高い患者を早く見つけ出し、病状が深刻になる前に適切な治療を施すことができる。慢性と進行した歯周病の、より優れた遺伝的診断法の検討を続けるために、バイアスを注意深く除き、病気と遺伝的な関連を誤解せず、生物学的に可能性の高い議論を続ける研究を計画する必要がある。

(1) 要約

現在、歯周病と関連があるとされ、膨大な文献によっても支持されている全身性疾患は三つあり、それらは糖尿病とアテローム、ならびに早産による低出生体重児もしくは周産期異常である。歯周病とこれらの全身性疾患は多数のリスク要因と修飾因子を共有しています。それ

らには 1) 種々の原因による炎症/感染、2) 喫煙のような修飾できるリスク要因、3) 特別な遺伝子多型のような修飾できないリスク要因などが含まれる。

この総説は、歯周病とこれらの全身性疾患との間に存在する、直接的・間接的な作用機序や共通の遺伝子などの避けることのできないリスク要因と、喫煙のように修飾できる環境要因について論述することを目的としていた。

アテロームと歯周病のような多因子疾患のための複雑なリスク評価モデルを、部分的にしる展開できたと思う。この種のモデルは、適切な重み付け、現実の臨床所見とのすり合わせを通して、また従前の環境暴露を評価に加えることにより、より正確に疾病のリスクの評価と早期の予防をもたらすことができる。

<参考文献>

- 1) Alpagot T, Wolff LF, Smith QT, Tran SD: Risk indicators for periodontal disease in a racially diverse urban population. *J Clin Periodontol* 23: 982-988, 1996
- 2) Baker, JJ., Tondreau, SP: The stimulation of human peripheral blood lymphocytes by oral bacteria: macrophage and T-cell dependence. *J Dent Res* 64, 906-912, 1985
- 3) Beck JD, Cusmano L, Green-Helms W, Koch GG, Offenbacher S: A 5-year study of attachment loss in community-dwelling older adults: incidence density. *J Periodontol Res* 32: 506-515, 1997
- 4) Beck JD, Cusmano L, Green-Helms W, Koch GG, Offenbacher S: A 5-year study of attachment loss in community-dwelling older adults: incidence density. *J Periodontol Res* 32, 506-15, 1997
- 5) Bergstrom J: Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease. *Community Dent Oral Epidemiol* 17: 245-247, 1989
- 6) Bergstrom J: Oral hygiene compliance and gingivitis expression in cigarette smokers. *Scand J Dent Res* 98: 497-503, 1990
- 7) Bolin A, Eklund G, Frithiof L, Lavstedt S: The effect of changed smoking habits on marginal alveolar bone loss. A longitudinal study. *Swed Dent J* 17: 211-216,

- 1993
- 8) Bolin A, Lavstedt S, Frithiof L, Henrikson CO: Proximal alveolar bone loss in a longitudinal radiographic investigation. IV. Smoking and some other factors influencing the progress in individuals with at least 20 remaining teeth. *Acta Odontol Scand* 44, 263-9, 1986
- 9) Briggs JE, McKeown PP, Crawford VL, Woodside JV, Stout RW, Evans A, Linden GJ.: Angiographically confirmed coronary heart disease and periodontal disease in middle-aged males. *J Periodontol.* 2006 Jan; 77 (1): 95-102, 2006
- 10) Grau AJ, Marquardt L, Lichy C: The effect of infections and vaccinations on stroke risk. *Expert Rev Neurother.* 2006 Feb; 6 (2): 175-83. Review, 2006
- 11) Clarke NG, Shephard BC, Hirsch RS: The effect of intra-arterial epinephrine and nicotine on gingival circulation. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 52: 577-582, 1981
- 12) Croucher R, Marcenes WS, Torre MC, Hughes F, Sheiham A: The relationship between life-events and periodontitis. A case-control study. *J Clin Periodontol* 24: 39-43, 1997
- 13) Danielsen B, Manji F, Nagelkerke N, Fejerskov O, Baelum V: Effect of cigarette smoking on the transition dynamics in experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 17: 159-164, 1990
- 14) Engebretson SP, Lamster IB, Herrera-Abreu M, Celenti RS, Timms JM, Chaudhary AG, di Giovine FS, Kornman KS: The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in periodontal tissue and gingival crevicular fluid. *J Periodontol* 1999 Jun; 70(6): 567-73, 1999
- 15) Gonzalez YM, De-Nardin A, Grossi SG, Machtei EE, Genco RJ, De-Nardin E: Serum cotinine levels, smoking, and periodontal attachment loss. *J Dent Res* 75: 796-802, 1996
- 16) Grossi SG, Zambon JJ, Ho AW, Koch G, Dunford RG, Machtei EE, et al.: Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss. *J Periodontol* 65: 260-267, 1994
- 17) Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R: Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 66: 23-29, 1995
- 18) Haber J: Cigarette smoking: a major risk factor for periodontitis. *Compendium Contin Educ Dent* 15: 1002-1008, 1994
- 19) Haber J, Kent R: Cigarette smoking in a periodontal practice. *Journal of Periodontology* 63, 100-106, 1992
- 20) Holmes LG: Effects of smoking and/or vitamin C on crevicular fluid flow in clinically healthy gingiva. *Quintessence Int* 21: 191-5, 1990
- 21) Horning GM, Hatch CL, Cohen ME: Risk indicators for periodontitis in a military treatment population. *J Periodontol* 63: 297-302, 1992
- 22) Jette AM, Feldman HA, Tennstedt SL: Tobacco use: a modifiable risk factor for dental disease among the elderly. *Am J Public Health* 83: 1271-1276, 1993
- 23) Jette AM, Feldman HA, Tennstedt SL: Tobacco use: a modifiable risk factor for dental disease among the elderly. *Am J Public Health* 83: 1271-1276, 1993
- 24) Kinane DF, Chestnutt I: Smoking and Periodontal Disease. *Crit Rev Oral Biol Medicine* 11: 356-365, 2000
- 25) Kinane DF, Radvar M: The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy. *J Periodontol* 68: 467-472, 1997
- 26) Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, MacKenzie D, Shearer B: Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol.* 2005 Jul; 32 (7): 708-13, 2005
- 27) Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA: Dental disease, fibrinogen and white cell count: links with myocardial infarction? *Scott Med J.* 1993 Jun; 38 (3): 73-4, 1993
- 28) Loos BG: Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* 2005 Nov; 76 (11 Suppl): 2106-15. Review, 2005
- 29) Losche W, Marshal GJ, Apatzidou DA, Krause S, Kocher T, Kinane DF: Lipoprotein-associated phospholipase A2 and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2005 Jun; 32 (6): 640-4, 2005

- 30) Krall EA, Dawson-Hughes B, Garvey AJ, Garcia RI: Smoking, smoking cessation, and tooth loss. *J Dent Res* 76: 1653-1659, 1997
- 31) Lang NP, Tonetti MS, Suter J, Sorrell J, Duff GW, Kornman KS: Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *J Periodontol Res* 2000 Apr; 35 (2): 102-7, 2000
- 32) Machtei EE, Dunford R, Hausmann E, Grossi SG, Powell J, Cummins Det al.: Longitudinal study of prognostic factors in established periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 24: 102-109, 1997
- 33) Machtei EE et al. : Longitudinal study of prognostic factors in established periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 24, 102-109, 1997
- 34) Martinez-Canut P, Lorca A, Magan R: Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol* 22: 743-749, 1995
- 35) Norderyd O, Hugoson A: Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population. A cross-sectional study. *J Clin Periodontol* 25, 1022-8, 1998
- 36) Pociot F, Briant L, Jongeneel CV, Molvig J, Worsaae H, Abbal M, Thomsen M, Nerup J, Cambonhomsen A: Association of tumor-necrosis-factor (TNF) and class-II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF-alpha and TNF-beta by human mononuclear-cells-a possible link to insulin-dependent diabetes-mellitus. *Eur. J. Immunol.* 23: 224-231, 1993
- 37) Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, Duff GW: Microbiological parameters associated with IL-1 gene polymorphisms in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2000 Nov; 27 (11): 810-8, 2000
- 38) Stoltenberg JL, Osborn JB, Pihlstrom BL, Herzberg MC, Aepli DM, Wolff LF, et al.: Association between cigarette smoking, bacterial pathogens, and periodontal status. *J Periodontol* 64: 1225-1230, 1993
- 39) Spahr A, Klein E, Khuseynova N, Boeckh C, Muehe R, Kunze M, Rothenbacher D, Pezeshki G, Hoffmeister A, Koenig W: Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch Intern Med.* 2006 Mar 13; 166 (5): 554-9, 2006
- 40) Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J: Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007 Mar 1; 356 (9): 911-20, 2007
- 41) Wouters FR, Salonen LW, Frithiof L, Hellden LB: Significance of some variables on interproximal alveolar bone height based on cross-sectional epidemiologic data. *J Clin Periodontol* 20: 199-206, 1993

第1章 ライフステージ特有の栄養と生活習慣病リスク

消化管と中枢を結ぶ摂食情報伝達

中里 雅光*

【まとめ】

メタボリックシンドロームの効果的な治療には、その上流に位置する摂食調節機構の解明が重要である。摂食は、中枢と末梢で産生される摂食亢進物質と抑制物質の複雑な相互作用により調節されている。液性あるいは神経性に脳に伝達された満腹および空腹情報は、視覚、嗅覚、味覚などの外界感覚刺激、さらには学習、記憶、認知、情動といった種々の因子とともに視床下部で統合され、摂食亢進系または抑制系に作用する。摂食調節には視床下部や大脳辺縁系などの中枢神経系だけでなく、消化管や肝臓、脂肪細胞などの末梢臓器からの情報も重要である。消化管や肝臓からの摂食やエネルギー代謝に関する求心性情報は、迷走神経や血液を介して、脳幹部や視床下部などに伝達されている。

1912年にハーバード大学のCannonとWashburnは被験者の胃に風船を飲み込ませて胃の収縮を測定すると同時に飢餓感を報告してもらう実験を行い、胃が収縮した時に飢餓感が生じることを発表した。1916年にはシカゴ大学のCarlsonが胃内容物の有無と空腹が関係していることを発表し、胃と食欲との関連はこの当時から考えられていた。

末梢からのエネルギー代謝因子としては、まず1950年代にハーバード大学のJ. Mayerは、空腹感と食行動が血中ブドウ糖濃度によって始動することを提唱した。しかし糖尿病患者では、高血糖状態にもかかわらず過食がおこることから、摂食を調節しているのはブドウ糖の細胞内利用率であると修正し、糖定常説を報告した。視床下部にブドウ糖受容体があり、神経細胞の糖利用率がこの受容体を介して、神経細胞の興奮あるいは抑制を調

節していると述べている。後に大村らにより、グルコース濃度に対して興奮性と抑制性に働く2種類のニューロンが脳内に存在することが電気生理学的に証明され、グルコース取り込みと細胞内情報伝達系も明らかにされている。

Mayerは自説を発表した際、ブドウ糖で調節される食欲や食行動は、短期調節系のもので、体重の増減は体脂肪の蓄積量によって決まるから、エネルギー出納を長期にわたって制御する系として、脂肪をその候補に挙げた。同じ頃この考えをまとめたのが、ケンブリッジ大学のG. C. Kennedyである。体重の自動制御は総脂肪量の多寡に応答し、脂肪合成と分解のバランスによりなされ、視床下部は脂肪量に関する情報を感知し、過剰な食物摂取を抑制していると考えた。脂肪と視床下部を結ぶこの脂肪定常説は、1994年に脂肪細胞から摂食抑制タンパクであるレプチンが発見され、またレプチン受容体が視床下部の摂食調節ニューロンに発現していることも明らかになり、脂肪と視床下部を結ぶ情報伝達系が実証された。消化管からの空腹情報伝達物質の存在は明らかではなかったが、1999年に胃から発見されたグレリン¹⁾により、この分野の研究が大きく進展した。

グレリンの発見を機に、コレシストキニン (CCK)、ポリペプチドYY (PYY)、グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1)などの消化管ホルモンによる摂食およびエネルギー代謝調節作用が再注目され、消化管は空腹あるいは満腹シグナルを発信する内分泌器官として重要な役割を有することが明らかになってきた。消化管ホルモンの中枢への情報伝達における迷走神経系の役割について、グレリン、CCK、PYYの知見を述べるとともに、これらの摂食調節ペプチドの病態との関連や治療応用について概説する。

*宮崎大学医学部内科学神経呼吸内分泌代謝学分野

1. 消化管からの情報を脳に伝える迷走神経

迷走神経は12対ある脳神経の第10脳神経で、運動神経と感覚神経からなる混合神経である。副交感神経の中でその走行は極だって最長であり、その分布の複雑さから命名された。心臓、肺ならびに泌尿生殖器と結腸下部を除くすべての腹腔臓器へ下行する運動神経は、延髄背側運動核から起始し、またこれらの臓器からの求心性情報は延髄孤束核へ入力する。感覚神経の細胞体は、頸静脈孔を出た頭蓋外の迷走神経節に存在している。迷走神経線維の約90%が髄鞘のない求心性線維(感覚線維)で、カプサイシンに感受性をもつ。求心性線維終末は、胃や腸の粘膜や粘膜下組織あるいは肝細胞の周辺に叢状に分布して、管腔内側や血管側からの化学的、機械的情報を感受し、電気信号として延髄孤束核に伝達する。孤束核からはシナプスを代えて、視床下部に信号を伝える。

脳には、末梢組織や脳の他の部分からの多様な情報が入力され、統合された後、効果器へと指令が出力される。摂食やエネルギー代謝調節の主な中枢は、視床下部と延髄にある。消化管での摂食、消化、吸収の段階で生じる情報が迷走神経を介して、延髄に伝達される。また最終的に迷走神経遠心路を介して、消化管の活動を調節している。消化管内分泌細胞で産生されるペプチドの多くは、この迷走神経を利用して摂食調節に作動していることが近年、明らかになってきた。

2. グレリン

グレリンは、胃体内分泌細胞(Gh細胞)で産生され²⁾、血中にも分泌される。ヒトでも各食前に血中濃度が上昇し、食後速やかに基礎値に戻る³⁾。ラットにグレリンを末梢投与すると、1.5nmolから用量依存性に摂食が亢進し、グレリン中和抗体の投与により、摂食量が減少する。この作用はグレリンのもつ成長ホルモン(GH)分泌促進作用とは無関係である。グレリン遺伝子発現は、絶食により増加し、摂食により基礎値に戻る。

各食前の血漿グレリン濃度の上昇は、hunger scoreと一致している。現在のところ、グレリンは末梢で唯一の摂食開始シグナル分子と考えられている⁴⁾。グレリンは短期のエネルギー摂取状況を反映するとともに、その血中濃度はカヘキシアにより著明な「やせ」を呈する慢性

心不全や呼吸不全、癌あるいは神経性食思不振症で代償性に高値を呈することから、長期のエネルギー摂取を制御する因子の一つでもある。

グレリンはヒトへの投与でも摂食を増やす。また交感神経活動を抑制し、逆に副交感神経活動を興奮してエネルギー消費を低下させる。グレリンのもつこのような直接あるいはGH分泌促進を介したアナボリックな作用は、カヘキシアを呈する種々の病態への改善効果がある。実際に、わが国でも慢性心不全や慢性閉塞性肺疾患、機能的胃腸症(functional dyspepsia)、胃切除後あるいは大腿骨頭置換術後の症例にグレリンの臨床応用研究が進められている⁵⁾。また神経性食思不振症に対する治験も開始されている。米国では低分子のグレリンアゴニストを用いた終末期癌患者への臨床応用を目指した第2相臨床試験が進行中である。

視床下部にはグレリン産生ニューロンがあり、その受容体はエネルギー代謝調節に関与する他の視床下部の神経核あるいは海馬、中脳黒質などに発現している。胃からのグレリンは、視床下部弓状核にあるneuropeptide Y(NPY)ニューロンに作用するが、視床下部で産生されるグレリンはNPYやproopiomelanocortin(POMC)、オレキシンなどに直接神経投射して作用している。

グレリンは、迷走神経求心路を介して視床下部に摂食亢進とGH分泌促進の情報を伝達している⁶⁾。迷走神経切断および迷走神経求心線維を特異的に遮断するカプサイシンを局所投与したラットにグレリンを静脈内投与しても、摂食亢進とGH分泌作用は起こらなかった。これらのモデルラットでは、グレリンの静脈内投与により誘導される視床下部弓状核のNPYとgrowth hormone-releasing hormone(GHRH)ニューロンのFosタンパク(神経活性化のマーカータンパク)発現も見られなかった。グレリン受容体は迷走神経節の細胞体で産生され、求心性線維末端へ軸索輸送される。グレリンは受容体タンパクに結合後、迷走神経胃枝求心線維の電気活動を抑制する。

延髄孤束核に伝達されたグレリン情報は、二次ニューロンとしてノルアドレナリンニューロンにより視床下部に情報を伝達している⁷⁾。ノルアドレナリンニューロンは孤束核に存在する主要な神経細胞で、弓状核に投射してエネルギー代謝調節に重要な役割を果たしている。グレリンを末梢投与すると弓状核でのノルアドレナリン放出が増加した。ノルアドレナリン受容体 $\alpha 1$ あるいは

$\beta 2$ ブロッカーを脳室内に前投与してグレリンを末梢投与すると、グレリンによる摂食行動が減衰した。さらに、弓状核に投射しているノルアドレナリンニューロンをサポリン毒を用いて破壊すると末梢からのグレリン作用は消失した。延髄から視床下部への神経線維を遮断した中脳切斷ラットにグレリンを末梢投与しても、摂食亢進作用は起こらず、また弓状核でのノルアドレナリン放出も見られなかった。胃からのグレリン情報は、迷走神経を介して延髄孤束核に到達後、ノルアドレナリン神経によ

り視床下部に伝達される (図1)。

最近の研究から、グレリンの末梢投与により視床下部弓状核の POMC ニューロンへの抑制性シナプス入力が増加し、逆に興奮性シナプス入力が低下することが報告されている⁸⁾。末梢からの摂食調節障害が摂食調節中枢のシナプス可塑性を変化しうることは、消化管ホルモンの中核における作用機構の解明を進める上で、大変興味深い。

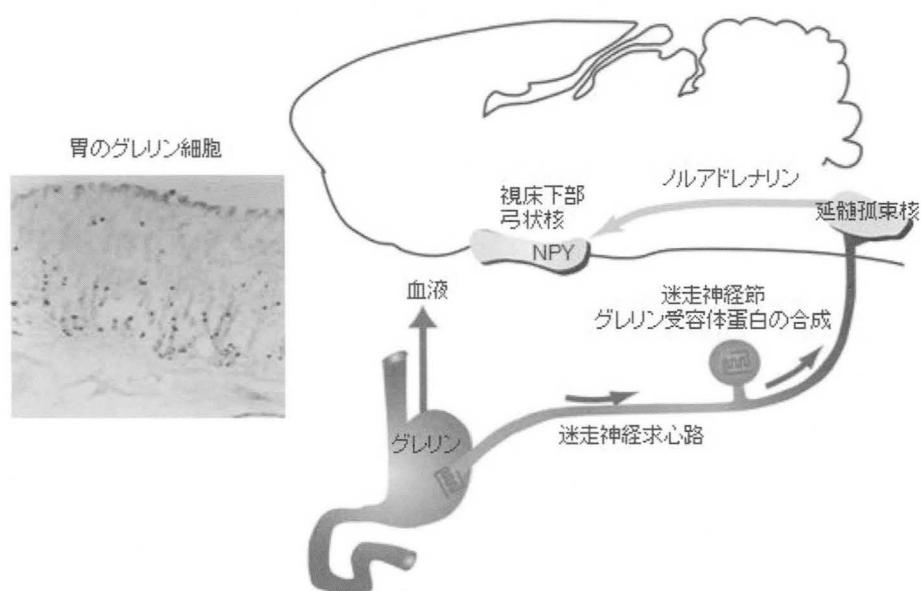


図1 グレリンの胃から視床下部への情報伝達経路

グレリンは主に胃体部の内分泌細胞で産生され (左に免疫染色を示す)、一方グレリン受容体タンパクは迷走神経節で生合成され、迷走神経求心路を輸送されて胃粘膜まで到達する。グレリンは分泌されて受容体に結合後、迷走神経求心性線維の電気活動を抑制し、この電気信号が、延髄孤束核に伝達される。そこでノルアドレナリン神経にシナプスを代え、視床下部弓状核の NPY ニューロンに投射する。この二次ニューロンは軸索末端からノルアドレナリンを放出し、NPY ニューロンを活性化して摂食を亢進する。

Figure 1 The signal transduction pathways from the stomach to the hypothalamus mediated by ghrelin.

Ghrelin receptors are produced in the nodose ganglion and transported to the gastric mucosa via axonal transport through the vagal afferent nerve. After binding to the receptor, ghrelin changes the electrical activity of the vagal afferent fibers, and these electrical signals are transmitted to the NTS, where synapses transmit the signals to secondary neurons. Secondary noradrenaline neurons project to the NPY neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. Noradrenaline neurons release noradrenaline from the axonal end and stimulate appetite by activating the NPY neurons. NTS, nucleus of the solitary tract; NPY, neuropeptide Y

3. CCK

CCKは1928年にブタの腸管粘膜より抽出された膵酵素分泌や胆嚢収縮に作用するペプチドである。1973年にはラットの meal size を減少させることが明らかになり、以後、摂食抑制に機能する最初の消化管ホルモンとして多くの研究が蓄積されている⁹⁾。115アミノ酸残基よりなる preproCCK からプロセッシングにより CCK38、CCK33、CCK12、CCK8が生じる。CCKの生物活性にはC末端から7番目のチロシンの硫酸エステル化が必須である。腸管のCCKは上部小腸のI細胞に存在し、消化産物が腸管腔に到達すると分泌が促進される。CCK受容体は7回膜貫通型のG蛋白共役型受容体で、CCK-A受容体とCCK-B受容体とに分類される。

CCKは末梢と中枢の投与いずれでも短時間の摂食抑制をきたす。CCK-A受容体は、迷走神経節に存在する迷走神経求心性ニューロンで産生され、軸索輸送により神経末端に運ばれる。CCKをラットに投与すると、迷走神経求心線維の電気活動は亢進する。CCKの摂食抑制情報は、迷走神経求心路を介して視床下部に伝達される。

4. PYY

PYYは36アミノ酸残基からなり、NPYやPancreatic PolypeptideとともにNPY peptide familyに属している。PYYは消化管、特に回腸の内分泌細胞であるL細胞で産生され、主にPYY₃₋₃₆として食後に血中に分泌されてNPY Y2 receptor (Y2-R)を介して摂食抑制に作用する。迷走神経遮断ラットでは、PYYの末梢投与による摂食抑制作用や視床下部弓状核のPOMCニューロンのFosタンパク発現はおこらない¹⁰⁾。Y2-Rは迷走神経節ニューロンで産生され、求心線維末端に輸送される。PYYの末梢投与は迷走神経求心線維の電気活動を亢進する。これらのことから、PYYの視床下部への満腹情報伝達経路は、迷走神経求心路を介していると考えられている。

<参考文献>

- 1) Kojima M, et al.: Nature 402: 656-660, 1999
- 2) Date Y, et al.: Endocrinology 141: 4255-4261, 2000
- 3) Shiiya T, et al.: J Clin Endocrinol Metab 87: 240-244, 2002
- 4) Nakazato M, et al.: Nature 409: 194-198, 2001
- 5) Akamizu T, Kangawa K: Endocr J 53: 585-591, 2006
- 6) Date Y, et al.: Gastroenterology 123: 1120-1128, 2002
- 7) Date Y, et al.: Cell Metab 4: 323-331, 2006
- 8) Pinto S et al.: Science 304: 110-115, 2004
- 9) Havel PJ: Exp Biol Med 226: 963-977, 2001
- 10) Koda S et al.: Endocrinology 146: 2369-2375, 2005

第1章 ライフステージ特有の栄養と生活習慣病リスク

機能性食品とエネルギー消費

M.S. ウェスターターブ・プラテンガ*

【要旨】

スパイス入りの食品やハーブ飲料の摂取は熱産生を高め、場合によっては満腹感を向上させる。このような観点から好例として挙げられるのは、カプサイシン、ブラックペッパー、ショウガ、ミックススパイス、緑茶、紅茶、カフェインなどである。これらの機能性成分は、満腹感や熱産生、脂肪の酸化といった肥満の予防や治療の代謝ターゲットに対して、有意な効果をもたらす可能性がある。熱産生の増大は、異なったメカニズムが相乗的に作用することにより生じると考えられている。例えば、それぞれの成分がホスホジエステラーゼによるcAMPの分解を抑制したり、カテコールアミンの交感神経からの分泌を増強したりするといったことが挙げられる。しかし、エフェドリンの副作用はこのようなアプローチの可能性を阻んでいる。カプサイシンは有効であるとされているが、臨床的に用いられる場合、現段階では、非現実的なレベルの量を投与することが要求されている。また、体重管理におけるプラスの効果は緑茶混合物の使用でも示されている。緑茶は茶カテキンとカフェインの両方を含むため、カテコールO-メチルトランスフェラーゼの抑制、およびホスホジエステラーゼの抑制により作用すると考えられる。ここでもそのメカニズムは、相乗的に作用している可能性が考えられる。さらに茶カテキンは、過体重や肥満の進展を防ぐといわれている抗血管新生作用を持っている。その上、交感神経系は脂肪分解の調節に関与しており、白色脂肪組織の交感神経支配は一般的に、全身脂肪の調節において重要な役割を果たすと考えられている。熱産生を誘導する成分は、エネルギーの蓄積と肥満の予防に役立つ機能性成分であ

ると考えられる。

1. はじめに

香辛料を多く含む食品やハーブ飲料には体熱産生を促進する作用があり、また一部には満腹感を高める作用もある。このような作用を有する食品や食品成分として、カプサイシン、黒コショウ、生姜、複合香辛料、緑茶、黒茶（後発酵茶）、カフェインが挙げられる。これらの機能性成分は、満腹感、体熱産生、脂質酸化などの代謝因子に働いて肥満の予防と改善に有益な効果を及ぼすと考えられる。本稿では、カプサイシン、緑茶、カフェインについて考察する。

2. カフェイン

カフェインは、体熱産生を促進する物質として体重減少効果が検討されてきた。その体熱産生促進作用は、ホスホジエステラーゼによる細胞内サイクリックAMP (cAMP) の分解をカフェインが抑制することに起因すると考えられている¹⁾。カフェインの摂取に伴い、脂肪細胞のカテコールアミン濃度の変化や、その他の細胞内代謝の変化など様々な機序で代謝反応が誘起されることが示唆されているが、これまでのところいずれも確証的であるとは言い難い^{2,3,4)}。

一方、カフェインの体熱産生促進効果は、ヒトで確認されており^{5,6,2,7,8)}、カフェイン摂取後に摂食量が低下することも報告されている^{9,10)}。つまり、カフェインは

*マーストリヒト大学 人間生物学科 教授

エネルギーの消費と摂取に影響を及ぼすと考えられる。動物モデルを用いた研究で、カフェインの体脂肪低下作用が確認されているが¹¹⁾、ヒトの長期介入試験ではカフェイン摂取による体重低下は認められていない^{12, 13, 14)}。カフェインの長期的効果が認められなかった理由の一つとして、カフェインに対する感受性の低下が考えられる。

3. カプサイシン

カプサイシンは、赤唐辛子の主な辛み成分である。カプサイシンが副腎髄質のカテコールアミンの分泌を用量依存的に促進し、体熱産生を増加させることがラットで報告されている^{15, 16)}。また、この過程には、カプサイシンに感受性のある特定のニューロンが関与している可能性が示唆されており¹⁷⁾、副腎からのカテコールアミン分泌による熱産生の誘導現象も確認されている¹⁸⁾。Osakaらによれば、カプサイシンによる体熱産生を制御する領域は、脳幹に存在する交感神経—副腎系節前ニューロンのプレモーター領域、すなわち吻側延髄腹外側野である¹⁹⁾。

Yoshiokaらは、赤唐辛子を含む食事を摂取した被験者で、摂取直後にエネルギー消費量 (EE) が対照群に比べ顕著に増加することを示した。さらにカプサイシンの体熱産生促進作用は、プロプラノロール等の β -アドレナリン遮断薬の投与により消失することがヒトおよび実験動物で確認されている^{15, 20)}。このことから、カプサイシンによる体熱産生の促進は、 β -アドレナリン作動性の刺激に起因すると考えられる。また、実験動物で、カプサイシンの静注および経口投与により交感神経系の活動が亢進するという報告があり^{15, 16, 17, 21)}、カプサイシンの摂取は、脂質の分解反応 (lipid mobilization) を促進し、体脂肪量の低下をもたらすと考えられている¹⁵⁾。

赤唐辛子の摂取に伴う摂食量の減少、食後 EE の増加および脂質酸化の亢進は、ヒトで確認されている^{20, 22, 23, 24, 25, 26)}。カプサイシン、緑茶、チキンエキスの混合食を2週間摂取した被験者で体脂肪が減少した²⁷⁾。カプサイシンの長期摂取試験では、動物実験の結果と同様に、非摂取 (プラセボ) 群に比しカプサイシン群で脂質酸化効果が継続して認められた²⁸⁾。両群ともに同程度のリバウンド (体重の再増加) が見られたが、これは摂取指針の不履行、つまり規定量の半分しかカプサイシンを摂取し

ていなかったことが原因と考えられ²⁸⁾、カプサイシンの強い刺激が、現実的には長期摂取を困難にすることが示された。この問題を解決する手段として、甘味品種唐辛子 CH-19 Sweet の使用が挙げられる。被験者試験の結果から、CH-19 Sweet の摂取により酸素消費量が増加し、体温が上昇することが分かっている。これらの効果は、カプサイシンと類似の構造を有し辛味刺激のないカプシエイトに起因すると考えられる^{29, 30)}。

4. 緑茶

緑茶はポリフェノール化合物の含有量が高く、その種類も様々で、エピカテキン、エピカテキンガレート、エピガロカテキンなどが知られるが、緑茶中に最も多く含まれ、優れた薬理活性を有するポリフェノールは、エピガロカテキンガレート (EGCG) である³¹⁾。緑茶カテキン類は、体熱産生および脂質酸化を促進することが示唆されているが、その効果は、ノルエピネフリン (NE) 分解酵素であるカテコール-O-メチルトランスフェラーゼの阻害に起因する³²⁾。Dullooらは、緑茶抽出物が EE および脂質酸化を増加させることを短期間の被験者試験で確認した³³⁾。緑茶抽出物にはカフェインも含まれており、上述の通り、カフェインは体熱産生を促進する作用がある。しかし、緑茶の体熱産生効果は含有カフェイン量だけでみた場合よりも大きいと、その効果が全て緑茶抽出物中のカフェインに由来するとは考え難い³³⁾。実際、緑茶摂取時には、カフェイン単独の量で想定される以上の体熱産生促進効果が得られることが被験者試験で確認されている^{33, 34)}。緑茶は、茶カテキンとカフェインの両方を含むため、別個の調節系 (ホスホジエステラーゼ、およびカテコール-O-メチルトランスフェラーゼがそれぞれ介在する経路) に作用して、結果的に体熱産生促進効果と抗肥満効果をもたらすことが示唆されている^{31, 33)}。

ラットとマウスを用いた研究では、EGCG の摂食量低下効果および EE 増加効果が、同時にあるいは単独で確認されている^{31, 35, 36)}。3ヵ月あるいはそれ以上におよぶ長期の茶カテキン摂取により、体重および体脂肪が著しく減少し^{37, 38, 39, 40, 41)}、EE が増加した¹⁾。緑茶が体重減少後のリバウンド防止 (体重維持) に有用であるという報告もあるが^{14, 42)}、これは、低エネルギー食摂取時に想定される EE の低下が、緑茶により相殺されたため

あると考えられる。実際、低エネルギー食に緑茶摂取を組み合わせた場合、除脂肪体重および体脂肪量の変化に応じた安静時 EE の有意な低下は認められなかった⁴³⁾。

5. 考察：体熱産生を促進する機能性食品と交感神経系の働き

以上のように、カフェイン、緑茶、エフェドリンおよびカプサイシンが体重管理に有用であることが確認された。つまり、カフェインの体熱産生促進作用はホスホジエステラーゼ阻害による cAMP の分解抑制に、緑茶カテキンの同作用は NE 分解酵素であるカテコール-O-メチルトランスフェラーゼの阻害に起因する。さらに、茶カテキンは血管新生を抑制するため、過体重や肥満に対する予防効果が期待される。また、カプサイシンは副腎髄質のカテコールアミン分泌を亢進し、体熱産生を促進すると考えられる。自律神経系を構成する交感神経系 (sympathetic nervous system [SNS]) は、液性および神経性の調節機構を介して、エネルギー恒常性の維持に重要な役割を果たしている^{44, 45, 46)}。SNS は複合的な制御系であり、直接的にはほぼ全身の組織に分布する交感神経を介して、また間接的には副腎髄質から血中に分泌される NE などのカテコールアミンを介して、臓器や器官を支配する⁴⁷⁾。注意すべき点は、SNS が交感神経支配下にある全ての組織に対して一律に作用するのではなく、いかなる場合でも特定の組織・器官系に選択的に作用することである。そして、その作用が他の組織・調節系に対して無影響である場合もあれば、抑制に働くこともある⁴⁷⁾。したがって、腎臓、褐色脂肪細胞、筋肉などを支配する遠心性神経の電気生理学的活動や NE の代謝回転率の変化は、その組織に特異的な反応であることを理解する必要がある。また、交感神経活動は組織間のみならず同一組織内でも差違があり、例えばヒトの白色脂肪組織では、組織内の交感神経活動にかなりのばらつきがある⁴⁸⁾。代謝系臓器での交感神経活動は、体重維持の重要な要因であると考えられており、交感神経活動の亢進による体熱産生促進効果や脂質代謝調節効果が見込まれている⁴⁸⁾。

交感神経様作用薬を投与した場合に見られる、EE 増加を伴うエネルギー出納の変化は、体熱産生促進の一例である^{49, 50)}。NE 濃度を指標として SNS 活動を検討し

た研究で、EE の大部分を占める安静時 EE (一晚絶食後測定した安静時代謝率) が SNS により調節されることが示された^{51, 52)}。また、NE は、イオンポンプや基質サイクルでの ATP の利用を促進し、さらに ATP 合成をほとんど伴わない経路でミトコンドリアの酸化を促進し、結果的に熱産生を起こすことから、SNS が体熱産生に関与する可能性が示唆されている^{45, 46)}。実際、ヒトの全消費エネルギー量を測定した試験では、NE またはエピネフリン投与時に被験者の体熱産生が増加した^{53, 54)}。同試験は正常体重の健康な被験者を対象に実施されているが、組織別の変化として、骨格筋で酸素摂取量の増加が認められ、筋肉以外の組織ではトリグリセリド-脂肪酸サイクルが、NE 注入後の EE 増加に関与していた^{53, 54)}。カテコールアミンによる体熱産生は、 β_1 、 β_2 、 β_3 受容体が協働して作用する⁵⁵⁾。SNS 活動レベルは、血漿カテコールアミン濃度、カテコールアミン代謝回転率、カテコールアミンの尿中排出量、ならびに筋交感神経活動により判定するが、測定法の違いにより判定に矛盾が生じる場合がある^{56, 57)}。例えば、Eikelis は「SNS 活動レベルは肥満者で低く、そのために交感神経性の体熱産生が低下して体重増加をもたらす」という従来の考え方に異論を唱えている。交感神経活動の電気的記録法や、同位体希釈による交感神経伝達物質の分泌量の測定などをはじめとする新たな技術の導入により、肥満のある被験者でも、腎臓や骨格筋の血管系などでは交感神経活動が亢進することが分かってきた⁵⁶⁾。さらに Eikelis と Esler らは、肥満モデル動物の特徴とされている交感神経の緊張低下 (主に褐色脂肪細胞の電位記録に基づいて判定される) が、ヒトでは起こらないことを示し⁵⁸⁾、体重減少をもたらす体熱産生促進物質としての β_3 -アドレナリン作動薬の使用根拠を脆弱なものにした。Dulloo ら¹⁾は、カフェインの体熱産生促進作用は、主としてホスホジエステラーゼ阻害による細胞内 cAMP の分解抑制に起因するが、NE 分泌におけるアデノシンの抑制をカフェインが拮抗することも一因であると示唆している。しかし他の被験者試験では、 β -遮断薬投与による体熱産生の低減は認められていないため³⁾、カフェインおよび緑茶-カフェイン混合物による体熱産生の促進は、NE 分泌におけるアデノシンの抑制に対する拮抗作用によるものではなく、別の機序に起因すると考えられた。すなわち、ホスホジエステラーゼによる細胞 cAMP の分解阻害 (カフェイン) と、NE 分解酵素であるカテコール-O-メチ

ルトランスフェラーゼの阻害（カテキン）である。

正のエネルギー出納に対して、SNSが何らかの作用を示すことが明らかとなった。Landsbergらは動物実験の結果から、心臓および褐色脂肪細胞におけるSNSの賦活化が、過剰摂食後の調節反応に重要な役割を果たすことを示した^{59, 60, 61}。また、ヒトでも過食に対する生体反応にSNSの賦活化が深く関与することが明らかになった^{62, 63, 64}。McCargarらは、過剰摂食時に尿中NE量が増加することを確認し、SNS賦活化の関連を示唆した⁶³。SNSの賦活化は、体熱産生を亢進して過剰エネルギーを相殺し、結果として体重増加を抑制する。VazやGrassiらの結果もこの仮説を裏付けるものである。彼らは、骨格筋および皮膚の交感神経活動を電氣的に記録し、さらに腎臓および心臓から血漿に放出されるNE量を同位体希釈法で測定し、肥満症の被験者ではSNS活動が低下しているのではなく、亢進していることを明らかにした^{65, 66}。肥満症の被験者では、全身の交感神経活動を大まかに示す全身性NE分泌量は正常値をとる場合が多い^{66, 67, 68}。ところが、腎臓の交感神経活動の指標である腎NE分泌量は約2倍に増加する一方、心臓交感神経活動は低下する^{9, 48, 66, 68}。この腎臓交感神経の賦活化は、病態生理学的にみて、肥満によって起こる高血圧の第一段階である。交感神経活動レベルが腎臓で高値を示し、心臓で低値をとるこの現象は、中枢神経系の交感神経が分化し、心臓交感神経の発火（firing）が低減していることを示している。エネルギー出納が負の状態に限り、SNS活動は抑制される。Spraulらは、絶食時の骨格筋交感神経活動を測定し、EEとの関連を検討した。絶食時、肥満者は負のエネルギー出納を示した。また肥満傾向にある被験者では、安静時の筋交感神経活動（SNS活動の指標）の低下とEEの減少が随伴して認められ、このことが体重増加と肥満の成因であると考えられた⁶⁹。つまり、エネルギー出納が負の場合には、筋交感神経活動が低下し、結果的に安静時EEが減少して生命維持につながる。また、負のエネルギー出納状態では、カテコールアミンが作用して脂肪組織での脂肪分解（lipolysis）を促進する^{70, 71, 72}。

SNSが何らかの機序でlipolysisを制御していることに疑いの余地はない。筋肉のlipolysisはEEの重要な要素であるため、交感神経の支配を受けてEEが減少することは、体重増加の一因であると考えられる⁷³。しか

し、筋交感神経活動（muscle sympathetic nerve activity [MSNA]）の増加を肥満者で確認した報告^{74, 75}や、総NE分泌量は痩せ型と肥満型の被験者で同程度であるという報告もある⁶⁸。しかし、余剰エネルギーの相殺に様々な作用が複合的働くことは充分考えられる。すなわち、交感神経活動が低いために脂肪の蓄積が起こるが、内分泌系の相殺作用により結果として交感神経の活動が増強されるのである⁴⁸。そのような相殺メカニズムの一つに、脂肪組織でのレプチンの分泌亢進がある。レプチンは内分泌シグナルとして作用し、視床下部を介して交感神経活動を増強することがラットで示されている^{76, 77}。SNSがlipolysisの調節に関与することは、生理学的、神経学的に証明されている。Bartnessらは、白色脂肪細胞（white adipose tissue [WAT]）が交感神経の支配を受けることを確認している。彼らは、*in vitro*でカテコールアミンがlipolysisを促進すること、つまり、脂質のmobilizationは主として血中カテコールアミンに制御されることに加え、WATが交感神経の直接支配も受ける可能性を示唆した⁷⁸。彼らの詳細な研究により、WATのSNS支配がlipid mobilizationに及ぼす影響が明らかになった。彼らは、WATを支配する神経の活動を電気生理学的に測定したり、WAT支配神経を除去したモデル動物を用いて検討したり、さらにWAT支配神経を電氣的に刺激する試験を行い、生理学的確証を得た。また、彼らはWATの交感神経支配を神経解剖学的に解明するため、ウイルスを利用した神経路トレーサーを用い、脳からWATへと至る交感神経活動に関与する神経を機能的に結合する神経鎖の同定を試みた。Bartnessらは、WATがSNSの直接支配を受けていることは、総体脂肪量の調整に何らかの関連があると結論づけている^{78, 48}。しかし、白色脂肪細胞の電気生理学的活動や、NE代謝回転率を測定した報告はほとんどない。白色脂肪組織の交感神経活動は測定値に差が生じやすいため、ヒトWATにおけるlipolysis調節に対する交感神経の作用は明らかにされていない（WATがわずかに神経支配を受けることはヒトでも確認されている）⁴⁸。Dodtらは、ヒト*in vivo*モデルを作製し、lipolysisの神経支配をさらに検討した⁴⁸。彼らは大腿部のWATに連絡する皮神経束を電氣的に刺激し、その神経束の支配領域におけるグリセロールの放出量を微小透析法により測定した。その結果、lipolysisは神経性の支配を受けており、肥満者ではこの神経作用が鈍化していることが明らかになっ

た⁴⁸⁾。これらの研究により、ヒトの lipolysis に関する結果が *in vivo* と *in vitro* で異なる理由が明らかになりつつある。つまり、痩せ型と肥満型の被験者では lipolysis 能に相対的な差はないが、肥満者の脂肪細胞 (*in vitro*) では、定常状態で lipolysis が亢進し、インスリンやβ-アドレナリン受容体刺激に対する抗 lipolysis 反応が低下するため差が生じるのである⁴⁸⁾。

先に述べたように、レプチンと SNS は双方向性に働き、その相互作用はフィードバック機構により調節されている。つまり、レプチンは視床下部に作用して中枢性の交感神経活動を賦活し、逆に SNS がレプチンの分泌を抑制するのである⁷⁹⁾。以上をまとめると、食品成分が体熱産生を促進するメカニズムは、カフェインではホスホジエステラーゼ阻害による cAMP の分解抑制に、緑茶カテキンではカテコール-O-メチルトランスフェラーゼの阻害に起因することが明らかとなった。さらに、カテキンは抗血管新生作用を有するため、過体重や肥満に対する予防効果が期待される。この点に関しては、血管新生を促進するとされるレプチンとの関連が示唆される。また、カプサイシンは、交感神経のカテコールアミン分泌を促進して体熱産生を促進させる。また本稿では、SNS が lipolysis の調節に関与することにも言及した。SNS は WAT を神経性に支配しており、総体脂肪量を調節する上で重要な意味を持つ。つまり、体熱産生を促進する食品成分は機能性成分として作用し、正のエネルギー出納を抑制して肥満を予防すると結論づけられる。

<参考文献>

- 1) Dulloo AG: Ephedrine, xanthines and prostaglandin-inhibitors: actions and interactions in the stimulation of thermogenesis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 17 Suppl 1: S35-40, 1993
- 2) Bracco D, Ferrarrra J-M, Arnaud MJ, Jequier E, Schutz Y: Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women. *Am J Physiol* 269: E671-E678, 1995
- 3) Jung RT, Shetty PS, James WPT, Barrand MA, Callingham BA: Caffeine: its effect on catecholamines and metabolism in lean and obese humans. *Clin Sci* 60: 527-535, 1981
- 4) van Soeren M, Mohr T, Kjaer M, Graham TE: Acute effects of caffeine ingestion at rest in humans with impaired ephedrine responses. *J Appl Physiol* 80: 999-1005, 1996
- 5) Acheson KJ, Zahorska-Markiewics B, Pittet P, Anantharaman K, Jequier E: Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate oxidation in normal weight and obese individuals. *Am J Clin Nutr* 33: 989-997, 1980
- 6) Astrup A, Toubro S, Cannon S, Hein P, Breum L, Madsen J: Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 51: 759-767, 1990
- 7) Dulloo AG, Geissler CA, Horton T, Collins A, Miller DS: Normal caffeine consumption: influence on thermogenesis and daily energy expenditure in lean and postobese human volunteers. *Am J Clin Nutr* 49: 44-50, 1989
- 8) Hollands MA, Arch JRS, Phil D, Cawthorne MA: A simple apparatus for comparative measurements of energy expenditure in human subjects: the thermic effect of caffeine. *Am J Clin Nutr* 34: 2291-2294, 1981
- 9) Racotta IS, Leblanc J, Richard D: The effect of caffeine on food intake in rats: involvement of corticotropin-releasing factor and the sympatho-adrenal system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 48: 887-892, 1994
- 10) Tremblay A, Masson E, Leduc S, Houde A, Despres J-P: Caffeine reduces spontaneous energy intake in men but not in women. *Nutr Res* 8: 553-558, 1988
- 11) Chen MD, Lin WH, Song YM, Lin PY, Ho LT: Effect of caffeine on the levels of brain serotonin and catecholamine in the genetically obese mice. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 53: 257-261, 1994
- 12) Astrup A, Breum L, Toubro S, Hein P, Quaade F: The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy-restricted diet. A double blind trial. *Int J Obes* 16: 269-277, 1992

- 13) Pasman WJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WHM: The effectiveness of long-term supplementation of carbohydrate, chromium, fibre and caffeine on weight maintenance. *Int J Obes* 21: 1143-1151, 1997
- 14) Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Kovacs EM: Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obes Res* 13: 1195-1204, 2005
- 15) Kawada T, Watanabe T, Takaishi T, Tanaka T, Iwai K: Capsaicin-induced beta-adrenergic action on energy metabolism in rats: influence of capsaicin on oxygen consumption, the respiratory quotient, and substrate utilization. *Proc Soc Exp Biol Med* 183: 250-256, 1986
- 16) Watanabe T, Kawada T, Yamamoto M, Iwai K: Capsaicin, a pungent principle of hot red pepper, evokes catecholamine secretion from the adrenal medulla of anesthetized rats. *Biochem Biophys Res Commun* 142: 259-264, 1987
- 17) Watanabe T, Kawada T, Kurosawa M, Sato A, Iwai K: Adrenal sympathetic efferent nerve and catecholamine secretion excitation caused by capsaicin in rats. *Am J Physiol* 255: E23-27, 1988
- 18) Kawada T, Sakabe S, Watanabe T, Yamamoto M, Iwai K: Some pungent principles of spices cause the adrenal medulla to secrete catecholamine in anesthetized rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 188: 229-233, 1988
- 19) Osaka T, Lee TH, Kobayashi A, Inoue S, Kimura S: Thermogenesis mediated by a capsaicin-sensitive area in the ventrolateral medulla. *Neuroreport* 11: 2425-2428, 2000
- 20) Yoshioka M, Lim K, Kikuzato S, Kiyonaga A, Tanaka H, Shindo M, Suzuki M: Effects of red-pepper diet on the energy metabolism in men. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 41: 647-656, 1995
- 21) Yoshida T, Yoshioka K, Wakabayashi Y, Nishioka H, Kondo M: Effects of capsaicin and isothiocyanate on thermogenesis of interscapular brown adipose tissue in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 34: 587-594, 1988
- 22) Henry CJ, Emery B: Effect of spiced food on metabolic rate. *Hum Nutr Clin Nutr* 40: 165-168, 1986
- 23) Westerterp-Plantenga MS, Smeets A, Lejeune MP: Sensory and gastrointestinal satiety effects of capsaicin on food intake. *Int J Obes (Lond)* 29: 682-688, 2005
- 24) Yoshioka M, Doucet E, Drapeau V, Dionne I, Tremblay A: Combined effects of red pepper and caffeine consumption on 24h energy balance in subjects given free access to foods. *Br J Nutr* 85: 203-211, 2001
- 25) Yoshioka M, St-Pierre S, Drapeau V, Dionne I, Doucet E, Suzuki M, Tremblay A: Effects of red pepper on appetite and energy intake. *Br J Nutr* 82: 115-123, 1999
- 26) Yoshioka M, St-Pierre S, Suzuki M, Tremblay A: Effects of red pepper added to high-fat and high-carbohydrate meals on energy metabolism and substrate utilization in Japanese women. *Br J Nutr* 80: 503-510, 1998
- 27) Tsi D, Nah AK, Kiso Y, Moritani T, Ono H: Clinical study on the combined effect of capsaicin, green tea extract and essence of chicken on body fat content in human subjects. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 49: 437-441, 2003
- 28) Lejeune MPGM, Kovacs EMR, Westerterp-Plantenga MS: Effect of capsaicin on substrate oxidation and weight maintenance after modest body-weight loss in human subjects. *Br J Nutr* 90: 1-10, 2003
- 29) Ohnuki K, Haramizu S, Oki K, Watanabe T, Yazawa S, Fushiki T: Administration of capsiate, a non-pungent capsaicin analog, promotes energy metabolism and suppresses body fat accumulation in mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 65: 2735-2740, 2001
- 30) Ohnuki K, Niwa S, Maeda S, Inoue N, Yazawa S, Fushiki T: CH-19 sweet, a non-pungent cultivar of red pepper, increased body temperature and oxygen consumption in humans. *Biosci Biotechnol Biochem* 65: 2033-2036, 2001
- 31) Kao Y-H, Hiipakka RA, Liao S: Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate. *Endocrinology* 141: 980-987,

- 2000
- 32) Borchardt RT, Huber JA: Catechol O-methyltransferase. Structure-activity relationships for inhibition by flavonoids. *J Med Chem* 18: 120-122, 1975
- 33) Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L, Mensi N, Fathi M, Chantre P, Vandermander J: Efficacy of a green tea extract rich in catechin-polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 70: 1040-1045, 1999
- 34) Berube-Parent S, Pelletier C, Dore J, Tremblay A: Effects of encapsulated green tea and Guarana extracts containing a mixture of epigallocatechin-3-gallate and caffeine on 24 h energy expenditure and fat oxidation in men. *Br J Nutr* 94: 432-436, 2005
- 35) Choo JJ: Green tea reduces body fat accretion caused by high-fat diet in rats through beta-adrenoceptor activation of thermogenesis in brown adipose tissue. *J Nutr Biochem* 14: 671-676, 2003
- 36) Zheng G, Sayama K, Okubo T, Juneja LR, Oguni I: Anti-obesity effects of three major components of green tea, catechins, caffeine and theanine, in mice. *In Vivo* 18: 55-62, 2004
- 37) Chantre P, Lairon D: Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine* 9: 3-8, 2002
- 38) Hase T, Komine Y, Meguro S, Takeda Y, Takahashi H, Matsui Y, Inaoka S, Katsuragi Y, Tokimitsu I, Shimasaki H, Itakura H: Anti-obesity effects of tea catechins in humans. *J Oleo Sci* 50: 599-605, 2001
- 39) Nagao T, Komine Y, Soga S, Meguro S, Hase T, Tanaka Y, Tokimitsu I: Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehydemodified LDL in men. *Am J Clin Nutr* 81: 122-129, 2005
- 40) Nagao T, Meguro S, Soga S, Otsuka A, Tomonobu K, Fumoto S, Chikama A, Mori K, Yuzawa M, Watanabe H, Hase T, Tanaka Y, Tokimitsu I, Shimasaki H, Itakura H: Tea catechins suppress accumulation of body fat in humans. *J Oleo Sci* 50: 717-728, 2001
- 41) Tsuchida T, Itakura H, Nakamura H: Reduction of body fat in humans by long-term ingestion of catechins. *Prog Med* 22: 2189-2203, 2002
- 42) Kovacs EM, Lejeune MP, Nijs I, Westerterp-Plantenga MS: Effects of green tea on weight maintenance after body-weight loss. *Br J Nutr* 91: 431-437, 2004
- 43) Diepvens K, Kovacs EM, Nijs IM, Vogels N, Westerterp-Plantenga MS: Effect of green tea on resting energy expenditure and substrate oxidation during weight loss in overweight females. *Br J Nutr* 94: 1026-1034, 2005
- 44) Dodt C, Lonroth P, Fehm HL, Elam M: The subcutaneous lipolytic response to regional neural stimulation is reduced in obese women. *Diabetes* 49: 1875-1879, 2000
- 45) Dulloo AG: Biomedicine. A sympathetic defense against obesity. *Science* 297: 780-781, 2002
- 46) Dulloo AG, Seydoux J, Jacquet J: Adaptive thermogenesis and uncoupling proteins: a reappraisal of their roles in fat metabolism and energy balance. *Physiol Behav* 83: 587-602, 2004
- 47) Macdonald IA: Advances in our understanding of the role of the sympathetic nervous system in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19 Suppl 7: S2-S7, 1995
- 48) Dodt C, Lonroth P, Wellhoner JP, Fehm HL, Elam M: Sympathetic control of white adipose tissue in lean and obese humans. *Acta Physiol Scand* 177: 351-357, 2003
- 49) Astrup A: The sympathetic nervous system as a target for intervention in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19 Suppl 7: S24-S28, 1995
- 50) Snitker S, Macdonald I, Ravussin E, Astrup A: The sympathetic nervous system and obesity: role in aetiology and treatment. *Obes Rev* 1: 5-15, 2000
- 51) Saad MF, Alger SA, Zurlo F, Young JB, Bogardus C, Ravussin E: Ethnic differences in sympathetic nervous system-mediated energy expenditure. *Am J Physiol* 261: E789-794, 1991
- 52) Toth MJ, Poehlman ET: Sympathetic nervous system activity and resting metabolic rate in

- vegetarians. *Metabolism* 43: 621-625, 1994
- 53) Kurpad AV, Khan K, Calder AG, Elia M: Muscle and whole body metabolism after norepinephrine. *Am J Physiol* 266: E877-884, 1994
- 54) Simonsen L, Bulow J, Madsen J, Christensen NJ: Thermogenic response to epinephrine in the forearm and abdominal subcutaneous adipose tissue. *Am J Physiol* 263: E850-855, 1992
- 55) Astrup A: Thermogenic drugs as a strategy for treatment of obesity. *Endocrine* 13: 207-212, 2000
- 56) Eikelis N, Esler M: The neurobiology of human obesity. *Exp Physiol* 90: 673-682, 2005
- 57) Young JB, Macdonald IA: Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980. *Int J Obes Relat Metab Disord* 16: 959-967, 1992
- 58) Bray GA: Autonomic and endocrine factors in the regulation of energy balance. *Fed Proc* 45: 1404-1410, 1986
- 59) Landsberg L: The sympathoadrenal system, obesity and hypertension: an overview. *J Neurosci Methods* 34: 179-186, 1990
- 60) Landsberg L, Young JB: Diet and the sympathetic nervous system: relationship to hypertension. *Int J Obes* 5 suppl 1: 79-91, 1981
- 61) Landsberg L, Young JB: Sympathoadrenal activity and obesity: physiological rationale for the use of adrenergic thermogenic drugs. *Int J Obes Relat Metab Disord* 17 Suppl 1: S29-34, 1993
- 62) Bazelmans J, Nestel PJ, O'Dea K, Esler MD: Blunted norepinephrine responsiveness to changing energy states in obese subjects. *Metabolism* 34: 154-160, 1985
- 63) Dulloo AG, Jacquet J: An adipose-specific control of thermogenesis in body weight regulation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25 Suppl 5: S22-29, 2001
- 64) McCargar LJ, Clandinin MT, Fawcett DM, Johnston JL: Short-term changes in energy intake and serum insulin, neutral amino acids, and urinary catecholamine excretion in women. *Am J Clin Nutr* 47: 932-941, 1988
- 65) Grassi G, Colombo M, Seravalle G, Spaziani D, Mancia G: Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity, and congestive heart failure. *Hypertension* 31: 64-67, 1998
- 66) Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G, Esler M: Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 96: 3423-3429, 1997
- 67) Purdham DM, Zou MX, Rajapurohitam V, Karmazyn M: Rat heart is a site of leptin production and action. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H2877-2884, 2004
- 68) Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, Collier G, Kaye DM, Seals DR, Wiesner GH, Brunner-La Rocca HP, Esler MD: Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens* 17: 1125-1133, 1999
- 69) Spraul M, Ravussin E, Fontvieille AM, Rising R, Larson DE, Anderson EA: Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain. *J Clin Invest* 92: 1730-1735, 1993
- 70) Andersson B, Elam M, Wallin BG, Bjorntorp P, Andersson OK: Effect of energy-restricted diet on sympathetic muscle nerve activity in obese women. *Hypertension* 18: 783-789, 1991
- 71) Bobbioni-Harsch E, Bongard O, Habicht F, Weimer D, Bounameaux H, Huber O, Chassot G, Morel P, Assimacopoulos-Jeannet F, Golay A. Relationship between sympathetic reactivity and body weight loss in morbidly obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28: 906-911, 2004
- 72) Flechtner-Mors M, Ditschuneit HH, Yip I, Adler G: Sympathetic modulation of lipolysis in subcutaneous adipose tissue: effects of gender and energy restriction. *J Lab Clin Med* 134: 33-41, 1999
- 73) Ravussin E: Low resting metabolic rate as a risk factor for weight gain: role of the sympathetic nervous system. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19 Suppl 7: S8-S9, 1995
- 74) Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, Nicod P: Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation* 89: 2634-2640,

1994

- 75) Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, Giannattasio C, Brunani A, Cavagnini F, Mancia G: Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 25: 560-563, 1995
- 76) Haynes WG, Morgan DA, Djalali A, Sivitz WI, Mark AL: Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension* 33: 542-547, 1999
- 77) Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI: Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 100: 270-278, 1997
- 78) Bartness TJ, Bamshad M: Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat. *Am J Physiol* 275: R1399-1411, 1998
- 79) Trayhurn P, Duncan JS, Hoggard N, Rayner DV: Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system? *Proc Nutr Soc* 57: 413-419, 1998

第2章

胎児期栄養と生活習慣病リスク

第2章 胎児期栄養と生活習慣病リスク

小児期における生活習慣病の予防

坂本 元子*¹, 橋本 令子*², 藤澤由美子*²

1. はじめに

近年、日本の経済、食料状況は著しく変貌してきた。一方で大人のみならず幼児のライフスタイルはモータリゼーションの発達も加えて、運動量の減少が著しくなってきた。その結果、1950年代の半ばより健康の課題は感染性疾患から慢性疾患や心臓疾患へとシフトしてきた。

がん、心臓疾患のような生活習慣病は、全死亡例の60%以上を占め、わが国の主要な健康問題の一つとなっている。第一、第二、第三の予防法、治療の進歩、専門家の育成などが積極的に進められている¹⁾。慢性疾患の症状が成人になって出現するとの考えで成人病という呼称が用いられてきたが、この症状やリスクが小児期に見られるのではないかという憂慮から、「小児成人病」あるいは「成人病予備軍」と呼ばれたのは1970年代の後半であったと思われる。しかし、近年では生活習慣病の発生は、既に胎児期の低栄養状態が高血圧、高脂血症、動脈硬化、糖尿病、認知能低下等をプログラムしているとの説がでており、妊娠期の母親の低栄養状態が低体重児の出生に影響することが憂慮されている。これに関するわれわれの地域の低体重児のフォローの観察では、低体重の影響は4～5歳児から9～10歳の子どもにはコレステロールの高値にみられるが、その他の指標には影響は観察できない。

血圧 (BP)、肥満 (OB)、血清コレステロール (TC)、HDL コレステロール (HDL-C)、および中性脂肪 (TG) は心疾患のリスクファクターとされているが、これらの指標は同時に生活習慣病のリスクとしても重要視されている。これらの指標が単に成人だけでなく、小児期に見られるという観察が始まってからかなりの期間がたつて

いる^{2,3)}。生活習慣病のリスクファクターは主として子どもの時からの不十分な運動量の低下と、不適正な食物摂取習慣に関連していることが明らかとなった。したがって、成人になってからの予防ではなく、小児期からの予防が重要であることは言うまでもない。しかし、これらの指標を対象とする健診はまだ国としては要求されておらず、これらを重要視する地域で任意に実施し、その後の教育、支援が実施されているのが現状である。

2. 栄養介入試験

生活習慣病の原因が日常の生活習慣の不適正、食生活の歪みによるものとすれば、その改善にとって幼児期からの食習慣に対する栄養教育は必然である。一方、学校におけるこれらの対策はまだ充実していない。この研究の目的は、幼児期における生活習慣病のリスクの保有状況をさぐり、それらの保有者には母と子どもを対象に生活・食習慣の是正のためのカウンセリングを実施し、リスクの減少の支援をすることであった。さらにこの効果を拡大するために集団指導として、保育園、学校へ出向き食の意識の変容を試みることであった。

この報告は小児期からの健診とその後の栄養・生活指導を重視した東京近郊の地域、千葉県匝瑳市で、1984年より23年間にわたり、市全体の4～5歳、9～10歳並びに12～13歳の同一の子ども、10,339名を対象に毎年継続的に実施した健診とその後の結果をまとめたものである。この研究は、日本で唯一、長期にわたり幼児期を対象とした生活習慣病のリスクに対する評価を見たものである。健診項目は身長・体重から肥満度を求め、

*1 和洋女子大学副学長

*2 和洋女子大学家政学部健康栄養学科

血液検査ではコレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪値、血圧、ヘモグロビン値を測定した。健診時に食習慣調査、生活状況調査を実施し、健診の結果に影響する食事、生活行動の原因を探り、それにアドバイスをつけて各個人へ「食生活アドバイス」として配布した。また異常値保有者へは個人に見合った個人指導を実施し、この時にはより精度の高い食物摂取量調査を行った。これらの結果より、症候発現に影響する食物摂取および生活状況との関連を検討した。さらに幼稚園、保育所や学校を訪問しその年代の持つ課題について栄養教育を実施した。

(1) 栄養アセスメント

身体計測として、身長、体重、血圧をとりあげた。肥満 (OB) の基準として厚生労働省が定める性別、年齢別、標準体重に対する過体重の比率を POW として採用した。肥満の基準は 4～5 歳児では $POW \geq 15\%$ 、9～10 歳、12～13 歳では $POW \geq 20\%$ を肥満とした⁴⁾。血清中のコレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪値、ヘモグロビン値は参考文献^{5,6)} に示した方法を用いて測定した。食物摂取調査については食物摂取頻度調査と 24 時間思い出し法と面接の組み合わせ方法を用いた。食物摂取法の調査では母親に毎日の食事習慣や 24 時間の食物摂取を記載する調査表を用いた。

(2) 栄養教育の介入

1) 個人指導

栄養アセスメントにより見出された、異常値保有者については母親と子どもに対し、個人の食生活・生活習慣の是正のためのカウンセリングを実施した (写真1)。



写真1 個別相談風景
Photo 1 Individual counseling

ここでは個人別に健診結果を示し、ここにいたる食生活上、生活行動上の欠陥を注意し、さらに詳細な食物摂取状況調査を実施して、後日その結果を各自に送るという方法を用いている。個人指導は確かに効果を示し、母親の意識改善には効果がみられる。

2) 集団栄養教育

集団指導の場合は年齢ごとに指導の場所、指導内容、指導方法を変えなければならない。保育園では子どもを通して母親の行動を変えるような教材を考案し、学校では自分の必要な食事量、食品の種類、摂食の頻度などについて、ペープサートや、ゲームを使いながら興味を持たせた授業とする方法を用いた⁷⁾。指導には和洋女子大学の管理栄養士専攻の学生があたった。集団指導の状況は写真2に示した。



写真2 栄養指導風景
Photo 2 Nutrition education in elementary schools

(3) 生活習慣病のリスク出現状況

4～5 歳児の生化学検査の各年のデータは図1に示した。経年のグラフの中で出現率に多い年、少ない年とばらつきが見られるが、これは年齢構成によるものである。4 歳児が多い年は肥満を初めとして生活習慣病リスクの出現率は低くなり、5 歳児が多い年は逆に高くなる。このことは 4 歳児と 5 歳児では成長速度が変わり、肥満、高 TC の値に差が出るためと考えられる。つまり、年齢による成長速度の変化に従って異常値出現率は変わってくる。特に、低 HDL コレステロールと肥満の出現率が毎年減少しているが、この背景には保育園における運動量の増加があるものと考えられる。さらに図2に示すように経年でたんぱく質および脂質摂取量の摂取が減少したことによると考えられる。低コレステロールの出現率の低下、および高コレステロール値の増加は動物性たん

ばく質および動物性脂肪の増加によるものと考えられる。各指標の異常値出現率は年齢によって傾向が変わる。これは当然のことながら子どもの成長発育の進行によって、年齢によりまた個人の発育の状況によって変わるものである。各年代のリスク保有状況は、図3「9～10歳児の生活習慣病リスク発現状況」、図4「12～13歳児の生活習慣病リスク発現状況」に示した。肥満および高コレステロール値の出現率は9～10歳が最も高く、肥満約20%、高コレステロール値の出現率は5～10%を示している。低HDLコレステロール値保有者の出現は4～5歳児が最も高い。このことは保育園における長い昼寝時間により運動量が少ないためと推測される。リスク保有者の率は1987年をピークとして徐々に下降を示し、特に肥満がわずかながら減少した。低HDLコレステロール値保有率の低下現象は、食生活指導の効果が母親、子どもの食意識を変えていることを示している。9～10歳児の1994年から10年間のリスク保有の傾向は栄養介入各年毎に低下を示しており、学校における教育が生徒自身の意識の変化に効果的に働いていることが推測される。12～13歳児のリスク出現率についても小学4年生時と同様な傾向を示している。

(4) 生活状況の変貌

生活状況調査で子どもたちの生活リズムの変化を推測した。生活状況の変化で特徴的なことは4～5歳児で朝早く起きる子どもの率は次第に減少し、就寝時刻が遅くなる者の率が上昇し、また、外遊びが減少し、内遊びが増加する現象が見られた⁸⁾。活動量の減少は即エネルギーの消費につながる現象であるが、学校生活の効用は学校という規制があり、生活行動の規則性が影響し、リスクの減少が著しい。他の行動では検査値に直接つながる行動は見られない。

(5) リスク出現と食物摂取の関係

食物摂取状況とリスク出現との関係を主成分分析で解析した。

食品群別摂取量を変数とした主成分分析の結果、肥満を誘発する第一因子は肉類と魚類、第二因子は砂糖類と油脂類、第三因子は乳類と菓子飲料類であった(表1)。

一方、高コレステロール値を誘発する第一因子は野菜類と果物類、第二因子は砂糖類と油脂類、第三因子は卵類と乳類であった(表2)。これらは幼児であっても肥

満者の過食、および飽和脂肪酸や食品中のコレステロール摂取過剰と抗酸化物質の摂取不足が高コレステロール値を誘発するリスクであることを示している。

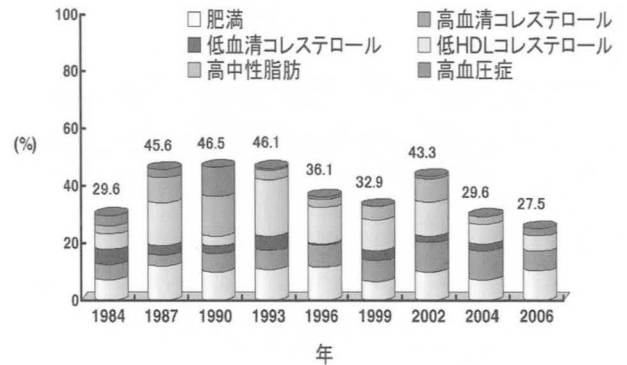


図1 生活習慣病のリスクの発生比率(4～5歳)
Figure 1 Incidence ratio of the risk of life style related diseases on 4-5 year olds

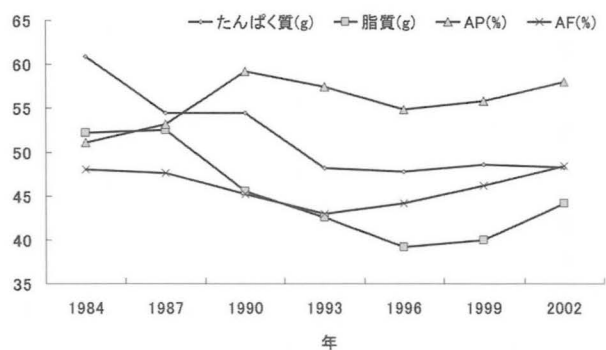


図2 4～5歳児のたんぱく質および脂質の摂取量の変化
Figure 2 Changes in protein and fat intake on 4-5 year olds

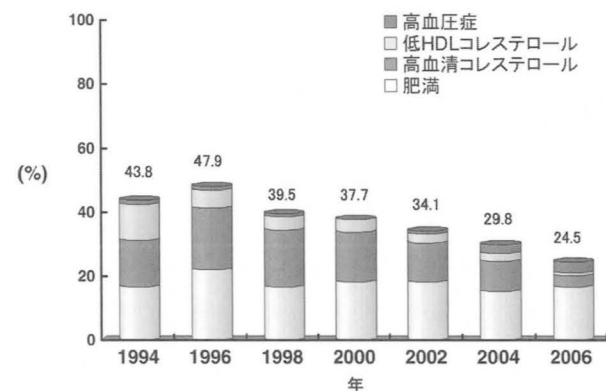


図3 生活習慣病のリスクの発生比率(9～10歳)
Figure 3 Incidence ratio of the risk of life style related diseases on 9-10 year olds

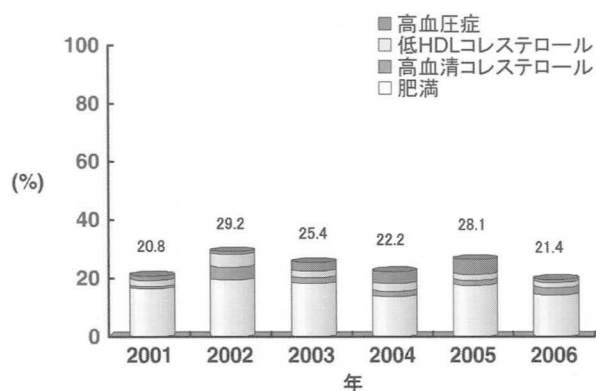


図4 12～13歳児の生活習慣病リスク発現状況
Figure 4 Incidence ratio of the risk of life style related diseases on 12-13

表1 肥満を誘発する要因分析

Table 1 Factor analysis of reasons for Obesity

変数	第一因子	第二因子	第三因子
肉	0.662	-0.141	-0.133
魚介類	0.739	0.159	0.226
砂糖と甘味料	-0.145	0.628	0.209
脂肪とオイル	0.145	0.607	0.150
牛乳	-0.018	-0.017	0.637
菓子と飲み物	0.003	0.009	0.733

表2 高コレステロール値誘発の要因分析

Table 2 Factor analysis of reasons for high TC level

変数	第一因子	第二因子	第三因子
野菜	-0.655	-0.365	-0.254
果物	-0.668	0.112	-0.168
砂糖と甘味料	0.154	0.646	-0.469
脂肪とオイル	0.440	0.609	-0.246
卵	0.220	0.031	0.558
牛乳	0.006	0.495	0.306

(6) 栄養教育介入とその評価

栄養教育の教材は教育効果の上がるような子どもに楽しい、課題に適切なデザインで準備をするため、子どもの行動変容には効果的である。さらに、栄養教育の幼児期から小学生、中学生への一連の継続は、長い一生の健康保持とその重要性を意識するのに効果的に貢献している。この活動の評価としてわれわれは栄養相談後のフォローのために母親の意識や行動変容を質問表で、ま

た身体症候の変化について3年後の健診の結果から検討した。

4歳児の健診後、8歳時に再度同一の子どもの健診を実施したところ、指導した子どもの結果は60～80%の高率で異常値は正常範囲の値に改善されていたが、指導しなかった子どもに新しい異常値保有者がみられた。この結果は、個人指導の効果が高いことを示し、指導しなかった子どもたちへの新しい指導法を考える必要性が考えられた。その結果個人指導のみならず、施設や学校での集団栄養指導の必要性から全員を対象とした集団指導を開始することになった。

個人指導後の母親の意識の変容、また母親から見た子どもの意識や行動の変容についてアンケートによる評価調査を実施した(表3)。その結果、母親の改善への意識の向上は83%もあり、特におやつの種類と量の変化、また子どものおやつ摂取の行動について87%に改善が見られている。

表3 介入後の評価

Table 3 Evaluation after intervention

質問事項		男児 (%)	女児 (%)
母親の行動変化	変化	17.2	13.4
	小さな変化	70.7	65.0
子供の食事の意識	少ない好き嫌い	20.4	11.4*
	少ないおやつ	53.7	32.4*
	1日あたり3つの食事	1.9	17.2*
	栄養バランス	72.3	80.5*
	その他	1.9	0.0
母親の食事の意識	野菜類を多く食べさせる	80.6	56.7*
	肉類を減らす	43.5	37.7
	多くの様々な食物	21.3	24.3
	多くの食物摂取	9.3	21.9*
	少ないおやつ	29.6	29.5
	その他	1.9	3.4

(vs. 男児 *p<0.05)

(7) まとめ

ある地域の子どもたちについて生活習慣病予防のために、健診を実施し、生活状況、食物摂取状況などから、子どもたちの健康状態を把握し、課題を探りながら、生活習慣の適正指導、食物摂取の適正摂取が生活習慣病のリスクの改善につながることをこの23年間連続して管理してきた。その結果、リスクの総出現率は経年で減少してきた。このことは栄養教育の効果によるものと考えている。食物摂取の傾向は脂質、たんぱく質が減少し、特に動物性のたんぱく質、脂質の減少がみられ、その傾向はリスクの軽減と同様な傾向を示している。また、高コレステロール値保有者の減少および肥満の出現の減少

につながっている。個人のカウンセリングは異常値出現率の減少に効果が著しいが、地域全体を考えた場合は集団指導の必要性が望まれる。生活習慣病のリスクへの対応は幼児期、小学生、中学生の時期から長期に気長く、楽しい教材で教育することが効果的である。

<参考文献>

- 1) Japan International Cooperation Agency: National Health Administration in Japan: Vol.2: Health Service: Part 1: F.Y. 1998; 4: 105 - 118
- 2) Oda S: Necessity and Significance of countermeasure against Life-Style related diseases in childhood. Yakult Press 1998; 4 - 15
- 3) Sakamoto M: Trends in chronic disease risk factors in Japanese children. Journal of Japanese Society of Clinical Nutrition 2003; 25: 129
- 4) Murata M: Diagnostic Guidelines on Childhood Obesity. Clin Pediatr Endocrinol 2003; 12: 35 - 40
- 5) Sugiura R, Sakamoto M, Ishii S, et al.: New criteria of Serum Lipid Levels and Atherogenic Index in Japanese Young Children. The Journal of Child Health 2005; 64:82 - 88 (in Japanese)
- 6) Okada T, Murata M, Yamanouchi K, et al.: New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children: The nationwide study. Pediatrics International 2002; 44: 596 - 601
- 7) Fujisawa Y: Nutrition education in schools. Kellogg's Update 2005; 80: 1 - 4 (in Japanese)
- 8) Motegi A, Ohyama K: Characteristic of Sleep Pattern and Lifestyle in Young Children. The Journal of Child health 2005; 64(1): 39 - 45

第2章 胎児期栄養と生活習慣病リスク

妊娠期の低栄養の現状と改善への提言

瀧本 秀美*

1. 緒言

日本の乳幼児死亡率は世界でもっとも低値である。1987年以降、乳幼児死亡率は常に出生千対5を下回っており、2005年はわずか2.8であった¹⁾。その一方で、日本における低出生体重児割合は上昇傾向にあり、OECD加盟国の中で最も高い割合を示している。米国・カナダ²⁾・スウェーデン³⁾・ノルウェー⁴⁾など他の先進工業国では、低出生体重児割合の減少と平均出生体重の増加傾向が認められる。この要因として、母体の体重が増加したことや、妊娠中の喫煙率が減少したことなどが挙げられている。日本では、第二次世界大戦後に若い女性の平均身長が著しく伸びたにもかかわらず、対照的に1980年代から一貫して平均出生体重が低下傾向にある。1980年には日本の平均出生体重は男児3.23kg、女児で3.14kgであったのが、2002年にはそれぞれ3.06kgと2.98kgにまで低下し、低出生体重児割合は1980年の5.2%から2002年には9.0%に増加した¹⁾。1997年には、1984年に作成された胎児発育曲線⁶⁾が低出生体重児の増加という現状にあわせるため、再度策定された⁵⁾。

日本における胎児発育の低下傾向の要因として、母親の状況の変化が挙げられる。まず、妊娠中の喫煙率が1990年の6.5%から2000年の10.9%へと増加傾向にある⁷⁾。この現象は、若い女性における喫煙率の上昇を反映していると考えられる。20歳代女性の喫煙率は1990年の11.9%から2005年には18.9%へと増加した⁸⁾。さらに、BMI18.5kg/m²未満の「やせ」の女性の割合が1976年以降増加傾向にある⁹⁾。20歳代前半の女性で1976～1980年には15.8%であったのが、1995～2000年には22.9%に増加し、20歳代後半の女性では13.5%

から23.7%に増加した。

こうした低出生体重児の増加の背景要因を明らかにするため、妊婦の栄養状態を明らかにする目的で国民栄養調査（現：国民健康・栄養調査）と乳幼児発育調査データの再解析を行った。また、妊娠中の食事摂取や血中栄養指標と妊娠転帰との関連について、東京の産科施設2か所で調査研究を行った。

2. 方法

(1) 国民栄養調査（現：国民健康・栄養調査）の再解析

1995～1999年の国民栄養調査に参加した330名の妊婦と、年齢・調査地域・血液検査の有無で1対1マッチングした非妊婦330名を対象に、食事摂取と貧血の状況の比較を行った。国民栄養調査は、毎年11月に厚生労働省が実施している全国調査で、無作為に抽出された国勢調査単位区の約5千世帯が対象となっている。本調査は、わが国における食事摂取・生活習慣・血液指標・身体測定値に関する最大規模の調査である。

(2) 乳幼児身体発育調査の再解析

1980、1990、2000年の乳幼児身体発育調査のデータを用い、児の身体測定値と母体側因子について検討を行った。乳幼児身体発育調査は、1950年以来10年ごとに実施されている全国調査であり、全国の0歳から就学前の児を対象に、体重・身長・頭囲・胸囲の測定と出生児状況の調査を行っている¹⁰⁾。

*国立保健医療科学院生涯保健部 母子保健室長

(3) 妊婦の栄養摂取と妊娠転帰に関する調査

東京都内の産科施設2か所と共同で、倫理委員会による承認を得て研究を実施した。各妊婦に対して研究に関する十分な説明を行った後、同意を得て実施した。妊娠初期の健診時に、各調査協力者は出産に関する状況、食事摂取状況、サプリメントの摂取状況、喫煙・飲酒状況についての自記式質問票に記入を行った。また、身長、自己申告による妊娠前の体重、受診時の体重についても把握を行った。妊娠転帰に関する情報は、分娩後早期に収集した。

妊娠初期から中期の153名の妊婦が研究に参加することを承諾した。このうち16名については身長や妊娠前の体重についての情報が得られなかった。また、25名については妊娠転帰の情報が得られず、16名は食事摂取状況の把握ができなかった。4名は早産であり、2名が双胎であった。最終的には、94名の妊婦について解析を行った。

3. 結果

(1) 国民栄養調査（現：国民健康・栄養調査）の再解析

妊婦とその対照群である非妊婦の概要について、表1に示した。妊婦群と対照群とでは、平均身長に有意差は認められなかった。妊婦群では、対照群に比べ赤血球数とヘモグロビン値が有意に低かった。妊婦群では、喫煙

者、飲酒者、運動習慣者のいずれもが有意に少なかった。

食事調査の結果を表2と3に示した。表2に示したように、妊婦は対照群である非妊婦に比べ、有意に糖質、カルシウム、ビタミンB₂摂取量が多く、エネルギー、たんぱく質、脂質、鉄摂取量には有意差が見られなかった。表3に示した通り、妊婦は非妊婦に比べ有意に果物と乳製品の摂取量が多く、アルコール飲料と魚介類の摂取量が少なかった。表3の下段に示したように、妊婦は非妊婦に比べ、パン類、かんきつ類、リンゴ、バナナ、果汁、牛乳の摂取量が有意に多かった。

妊婦では貧血者の割合（ヘモグロビン値11.0g/dl未満の者）が22.9%、対照群である非妊婦（ヘモグロビン値12.0g/dl未満の者）では16.7%であった。また、ヘモグロビン値10.0g/dl未満の者の割合は、妊婦で5.7%、非妊婦で1.7%であった。妊婦ではヘモグロビン値8.0g/dl未満の重度の貧血者は見られなかった。

(2) 乳幼児身体発育調査の再解析

同じ年の人口動態統計結果と合わせ、各調査年別の概要を表4に示した。乳幼児発育調査から観察された20年間の変化は、平均出生体重、出生時身長、在胎期間等の有意な減少である。出生時体重2,500g未満の低出生体重児割合、1,500g未満の超低出生体重児割合、在胎37週未満の早産児割合、多胎児割合はそれぞれ有意に増加していた。出生時体重4,000g以上の巨大児や、在胎42週以上の過期産児割合は有意に低下していた。

表1 1995年～1999年の国民栄養調査における妊婦および授乳婦の一般的な特徴
Table 1 General characteristics of pregnant women, lactating women, and their controls in the National Nutrition Survey, 1995-1999

N	Pregnant women		Controls		Lactating women		Controls	
	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)
	330		330		388		388	
Age (yrs)	29.2	(4.3)	29.4	(5.6)	32.1	(6.3)	32.5	(7.3)
Height (cm)	157.0	(5.3)	157.5	(5.5)	156.9	(5.3)	156.8	(5.4)
Weight (kg)	55.9	(7.7)	52.0	(8.1)	52.4	(7.5)	52.1	(7.5)
BMI (kg/m ²)	22.6	(3.1)	21.0	(3.1)	21.3	(2.9)	21.2	(2.9)
Red blood cell count (10 ⁴ /mm ³) [†]	396**	(38)	440	(29)	443	(31)	439	(31)
Hemoglobin (g/dl) [†]	11.8**	(1.1)	12.8	(1.1)	12.9	(1.0)	12.9	(1.2)

[†] N=175 for pregnant women and controls

N=245 for lactating women and controls

**p<0.01 between pregnant women and controls

表2 1995年～1999年の国民栄養調査における妊婦および授乳婦のエネルギーと栄養摂取
Table 2 Energy and nutrient intakes in pregnant women, lactating women, and their controls in the National Nutrition Survey, 1995-1999

N	Pregnant women			Controls			Lactating women			Controls		
	330			330			388			388		
	Mean	(SD)	RDA†	Mean	(SD)	RDA†	Mean	(SD)	RDA†	Mean	(SD)	RDA†
Energy (kcal)	1869	-498	2153	1813	-536	1919	2072**	-558	2589	1893	-511	1917
Protein (g)	73.7	-22.8	76.9	72.6	-25.1	60.7	80.4**	-25.1	80.3	73.8	-23.4	60.8
Fat (g)	60.4	-22.7		58.9	-27.5		65.7**	-25.9		61.2	-23.9	
Carbohydrates (g)	254.7*	-73.5		241.7	-73.3		282.6**	-81.7		253.8	-71.7	
Calcium (mg)	597.7**	-296.8	923.3	499.6	-250.4	600	609.4**	-308.8	1100	499.1	-249.9	600
Iron (mg)	11	-4.6	18.4	10.6	-4.5	12	11.5**	-4.6	20	10.3	-3.9	12
Salt (g)‡	11.7	-4.6		12.1	-8.2		12.9**	-5		11.6	-4.9	
Vitamin A (IU)	3442*	-6593	1935	2431	-2550	1800	3200**	-4443	3200	2643	-4297	1800
Vitamin B ₁ (mg)	1.2	-0.47	0.9	1.08	-0.5	0.8	1.20**	-0.5	1.1	1.07	-0.42	0.8
Vitamin B ₂ (mg)	1.42**	-0.61	1.2	1.26	-0.56	1.1	1.5**	-0.62	1.5	1.3	-0.61	1.1
Niacin (μg)	15.2	-6.6	14.1	15.17	-6.7	12.8	16.5	-6.8	17.6	15.7	-6.5	12.7
Vitamin C (mg)	126.1	-118.7	60	114.3	-105.9	50	130.3*	-94.5	90	114	-80.7	50
Vitamin D (IU)	79.7	-150.5	400	95	-151.1	100	99.5	-161.2	400	91.4	-139.9	100
Vitamin E (IU)	9.1	-3.9		8.9	-4.1		9.9**	-4.3		9.1	-3.9	
Cholesterol (mg)	357.5	-212.4		364.9	-216.4		381.3	-217.4		370.2	-204.7	

**p<0.01, *p<0.05 compared to controls

† Mean values of Recommended Dietary Allowances²⁵⁾ for each subgroup

‡ Salt(g) = Sodium (mg) * 2.54/1000

表3 1995年～1999年の国民栄養調査における妊婦および授乳婦の食物摂取状況
Table 3 Food intakes in pregnant women, lactating women, and their controls in the National Nutrition Survey, 1995-1999

N	Pregnant women		Controls		Lactating women		Controls	
	330		330		388		388	
	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)	Mean	(SD)
Grain	241.5	-98	231.9	-93.9	277.0**	-115.2	238.3	-89
Nuts / seeds	1.1	-3.5	1.2	-5.6	2.2	-8.8	1.9	-6.8
Potatoes	68	-79.3	60.1	-70.4	65.5	-79.4	58.6	-65
Sugar	9.1	-10.7	9.5	-10.7	9.7	-10.5	9	-9.5
Confectionaries	27.1	-43.5	28.8	-48.5	39.6	-56.7	36.2	-55
Fats	19.8	-15.4	20.7	-18.7	20.1	-15	20.4	-15.8
Beans/bean products	21.8	-27	19.9	-24	22.5	-28.3	20.5	-26.8
Fruits	135.5**	-144.5	98.6	-121.7	115.4	-121	103.7	-116.1
Colored vegetables	92.3	-83.1	83.8	-82.4	107.8**	-103.5	80.2	-71
Other vegetables	159.4	-108.8	169.6	-117.6	180.6**	-115.2	157	-102.4
Mushrooms	13.7	-23.4	13.6	-23.2	13	-22.9	11	-20.3
Seaweeds	5.4	-13.5	5	-12.8	5.3	-16.4	4.9	-14.5
Alcohol beverages	12.6**	-95.6	44.1	-151.5	29.1*	-94.9	52.8	-181
Marine foods	71.4*	-66.4	83.2	-76.8	81.2	-74.5	83.7	-73.8
Meats	107.8	-71.8	106.4	-67.5	112.5	-73.4	108.7	-74.7
Eggs	40.1	-38.1	41.5	-36.2	38.7	-36.2	41.2	-36.3
Milk/ milk products	175.2**	-155.6	106	-123.3	169.9**	-169.7	115.7	-154.2

values: g/day

**p<0.01, *p<0.05 compared to controls

表4 乳幼児発育調査と人口動態統計における母親と児の概況
Table 4 Maternal and infant characteristics

	Children and Infant Growth Surveys			Vital Statistics Reports		
	1980	1990	2000	1980	1990	2000
	n= 5,462	n= 3,490	n= 2,794	n= 1,576,889	n= 1,221,585	n= 1,190,547
Infants						
Birth weight (g)	3,189± 422 †	3,123 ± 421	3,033 ± 429	3,190 ‡	3,080	3,030
Height at birth (cm)	49.6 ± 2.1 †	49.3 ± 2.2	48.9 ± 2.3	-	-	48.9
Gestational length (week)	39.5 ± 1.5 †	39.1 ± 1.4	38.9 ± 1.7	-	-	-
Birth weight						
Low (< 2,500 g)	4.20%	6.10%	8.30%	5.20%	6.30%	8.60%
Very low (< 1,500 g)	0.10%	0.20%	0.60%	0.40%	0.50%	0.70%
High (= 4,000 g)	3.20%	1.80%	1.00%	3.00%	1.90%	1.10%
Delivery term						
Preterm (< 37 weeks)	3.50%	3.60%	5.80%	4.10%	4.50%	5.40%
Early preterm (< 32 weeks)	0.10%	0.30%	0.50%	0.50%	0.60%	0.70%
Post-term (> 41 weeks)	4.50%	1.70%	1.00%	4.40%	1.70%	0.80%
Mothers						
Primiparous	40.20%	42.90%	48.80%	41.90%	43.20%	49.00%
Multiple pregnancy	1.30%	1.60%	2.80%	1.20%	1.40%	2.00%
Height (cm)	155.0 ± 5.1 †	156.8 ± 5.0	157.9 ± 5.3	-	-	-
Short stature (< 150cm)	14.50%	6.70%	4.60%	-	-	-
Age at delivery (years)	-	28.6 ± 4.3 †	29.0 ± 4.5	28.1	28.9	29.6
> 34 years old (%)	-	9.30%	11.40%	4.20%	8.60%	11.90%
< 20 years old (%)	-	1.00%	1.80%	0.90%	1.40%	1.70%
Pre-pregnancy weight (kg)	-	-	51.9 ± 7.6 †	-	-	-
Pre-pregnancy BMI	-	-	20.8 ± 2.8 †	-	-	-
Smoking (%)	-	6.50%	10.90%	-	-	-
Drinking(%) †	-	-	1.40%	-	-	-

† Mean ± SD

‡ Original data in kilograms

- Data not available, † Drinking alcohol three or more times per week

この20年間で、母親の体格、年齢構成、喫煙率に大きな変化が認められた。母親の平均身長は有意に増加し ($p < 0.01$)、身長150cm未満の低身長者の割合は有意に減少した ($p < 0.01$)。1990年～2000年にかけて母親の平均年齢は有意に増加し ($p < 0.01$)、20歳未満の母親の割合と35歳以上の割合はともに有意に増加した ($p < 0.01$)。乳幼児発育調査結果は、全般的に人口動態統計結果とほぼ同様の傾向を示していた。

母親の喫煙率は1990年～2000年にかけて有意に増加し、喫煙者の喫煙本数の中間値も1990年の1日7本から2000年には1日10本へと有意に増加していた ($p < 0.01$)。

表5に示したように、早産児、在胎37～39週の児、男児と女児、初産婦と経産婦、単胎と多胎、低身長者とそうではない者、30～34歳の母親、非喫煙者のいずれにおいても、低出生体重児割合が増加傾向にあった。各

因子が低出生体重児出産に与える影響について単変量ロジスティック解析を用い、人口寄与リスク (population attributable fractions : PAFs) を算出した (表5)。

低出生体重のオッズ比は、すべての調査年で在胎40～41週の群に比べ早産や在胎37～39週群で有意に高かった ($p < 0.01$)。20年間で早産児と在胎37～39週の正期産児における低出生体重のオッズ比は増大した。多胎児における低出生体重のオッズ比は単胎児に比べ有意に高く ($p < 0.01$)、20年間で増加していた。母親が150cm未満の低身長の場合のオッズ比は、そうでない母親に比べ有意に高かったが ($p < 0.01$)、オッズ比の値に20年間で大きな変化は認められなかった。1990年調査では、母親の年齢と低出生体重のオッズ比に有意な関連は認められなかったが、2000年調査では若年と高年齢の母親でオッズ比が高かった。母親の妊娠前のBMIを四分位法により群分けして比較したところ、最も高い群に比べ最も低い群

表5 低出生体重児出産に与える影響についての単変量ロジスティクス回帰分析
Table 5 Univariate logistic regression analysis for low birth weight, according to survey year

Variables	Survey year of Children and Infant Growth Surveys											
	1980				1990				2000			
	No.LBW /total (%)	OR †	95%CI‡	PAF %	No.LBW /total (%)	OR	95%CI	PAF %	No.LBW /total (%)	OR	95%CI	PAF %
<i>Infants</i>												
<i>Gestational length</i>												
preterm	86/190 (45.3)	68.9	43.9-108	72.40	73/127 (57.5)	125	67.5-232	83.50	103/161 (64.0)	172	87.7-339	87.00
term (37 to 39weeks)	107/251 (4.3)	3.71	2.49-5.52		126/195 (6.5)	6.39	3.72-10.9		117/155 (7.5)	7.92	4.25-14.8	
term (40 to 41weeks)	27/2454 (1.1)	1	Referent		15/1345 (1.1)	1	Referent		11/1051 (1.0)	1	Referent	
<i>Gender</i>												
female	114/249 (4.8)	1.28	0.98-1.67		126/168 (7.5)	1.52	1.15-2.01	2.50	124/133 (9.3)	1.27	0.97-1.67	
male	101/265 (3.8)	1	Referent		88/1743 (5.0)	1	Referent		107/143 (7.5)	1	Referent	
<i>Mothers</i>												
<i>Parity</i>												
none	106/205 (5.2)	1.44	1.10-1.87	1.50	99/1459 (6.8)	1.16	0.88-1.52		106/134 (7.9)	0.88	0.67-1.15	
1+	114/309 (3.7)	1	Referent		115/196 (5.8)	1	Referent		125/142 (8.8)	1	Referent	
<i>Plurality</i>												
multiple	29/69 (42.0)	19.2	11.7-31.4	40.10	30/56 (53.6)	20.4	11.8-35.2	50.90	60/78 (76.9)	49.9	28.8-86.4	75.40
single	191/508 (3.8)	1	Referent		184/336 (5.5)	1	Referent		169/266 (6.3)	1	Referent	
<i>Height</i>												
short stature (< 150cm)	55/747 (7.4)	2.04	1.49-2.80	3.70	27/230 (11.7)	2.14	1.39-3.28	6.10	20/126 (15.9)	2.17	1.32-3.57	8.40
150cm+	165/440 (3.7)	1	Referent		187/319 (5.9)	1	Referent		211/263 (8.0)	1	Referent	
<i>Age category</i>												
under 20years	-	-	-	-	2/31 (6.5)	0.94	0.22-4.10		8/49 (16.3)	4.37	1.77-10.8	53.70
20-24 years	-	-	-	-	37/542 (6.8)	1	Referent		16/376 (4.3)	1	Referent	
25-29years	-	-	-	-	85/1482 (5.7)	0.83	0.56-1.24		82/1113 (7.4)	1.78	1.03-3.09	
30-34 years	-	-	-	-	61/1045 (5.8)	0.85	0.55-1.29		94/907 (10.4)	2.59	1.51-4.46	
35 years+	-	-	-	-	29/322 (9.0)	1.35	0.81-2.24		31/314 (9.9)	2.46	1.32-4.58	
<i>Pre-pregnancy BMI (kg/m²)</i>												
<18.98	-	-	-	-	-	-	-	-	67/700 (9.6)	1.7	1.13-2.57	31.40
18.99-20.30	-	-	-	-	-	-	-	-	74/701 (10.6)	1.88	1.26-2.82	
20.31-21.93	-	-	-	-	-	-	-	-	51/702 (7.3)	1.25	0.81-1.92	
21.94+	-	-	-	-	-	-	-	-	39/655 (6.0)	1	Referent	
<i>Smoking</i>												
smoker	-	-	-	-	25/222 (11.3)	2.03	1.31-3.16	5.60	32/303 (10.6)	1.36	0.92-2.01	
non-smoker	-	-	-	-	189/320 (5.9)	1	Referent		199/245 (8.1)	1	Referent	
<i>Drinking</i>												
drinker	-	-	-	-	-	-	-	-	6/39 (15.4)	2.05	0.85-4.93	
non-drinker	-	-	-	-	-	-	-	-	224/271 (8.3)	1	Referent	

†OR=Odds ratio, ‡CI=Confidence interval, -=Data not available
PAFs were calculated for variables significantly associated with LBW.

ではオッズ比が1.70 (95%信頼区間1.03～3.09, $p<0.01$)であった。喫煙者と非喫煙者の比較では、1990年調査では喫煙者が非喫煙者に対してオッズ比が2.03 (95%信頼区間1.31～3.16, $p<0.01$)であったが、2000年調査では有意ではなかった。在胎期間が短いこと、多胎、母親の年齢、妊娠前の母親のBMIの低出生体重に対する人口寄与リスクが大きかった。

(3) 妊婦調査結果

94名の対象者の平均年齢は29±4.7歳で、77%が初産であった。平均身長は158±5cm、平均妊娠前体重は51.7±8.0kg、平均妊娠前BMIは20.8±3.2kg/m²であった。妊娠前BMIが18.5kg/m²未満の「やせ」の者は20名(21.3%)であったのに対し、25.0kg/m²の「肥満」者は6名(6.4%)であった。妊娠36週時点での平均体重増加量は9.2±3.7kgであった。

出産時の平均週数は39.6±1.0週で、女児56名に対し男児38名であった。平均出生体重は3,120±411gであった。低出生体重児は5名であった。児の平均身長は49.3±2.0cm、平均頭囲は33.0±1.3cmであった。妊娠初期の母親の喫煙率は17.7%、中期では13.4%であったが、末期については調査していないので不明であった。

表6に示したように、妊娠期間によって血中栄養指標の変化が見られた。血漿総ホモシステイン値は、妊娠初期から中期にかけてほとんど差が見られなかったものの、中期から末期にかけて有意に上昇した ($p<0.01$)。血清ビタミンB₁₂と葉酸はともに初期から中期にかけて有意に低下した ($p<0.01$)。血清ビタミンB₁₂は中期から末期にかけて有意に低下したが ($p<0.01$)、血清葉酸は逆に増加した ($p<0.05$)。赤血球中葉酸は初期から中期にかけて有意に低下したが ($p<0.05$)、中期から末期にかけては有意な変化は見られなかった。

表6 妊娠期間別にみた、妊婦の特徴、バイオマーカー、および栄養素摂取の平均(±SD)
Table 6 Mean (±SD) of maternal characteristics, biomarkers and nutrient intakes in each trimester

	First trimester (7 – 14 weeks, n = 51)	Second trimester (26 – 29 weeks, n = 77)	Third trimester (34 – 36 weeks, n = 82)
Characteristics			
Height (cm)	158.3±4.9	157.4±5.1	157.6±4.8
Pre-pregnancy weight (kg)	52.5±8.6	52.1±8.1	51.9±8.1
Current weight (kg)	53.1±8.0	57.5±8.2	61.1±7.5
Biomarkers			
Plasma tHcy (μmol/L)	5.1 ± 1.5	5.0±1.3	5.9±1.4 ^b
Serum vitamin B12 (pmol/L)	405±146	301±96 ^a	265±95 ^b
Serum folate (nmol/L)	23.2±9.7	19.3±23.8 ^a	23.1±69.3 ^d
Red-cell folate (nmol/L)	1317±824	909±551 ^c	813±475
Daily dietary intake			
Energy (kcal)	1709±466	1816±336	1800±344
Protein (g)	59±21	66±15 ^c	66±15
Fat (g)	57±21	61±15	60±16
Carbohydrates (g)	237±58	245±48	245±48
Folate (μg)	276±168	284±131	271±131
Vitamin B12 (μg)	5.5±4.8	6.2±7.9	7.9±19
Vitamin B6 (mg)	1.1±0.8	1.5±2.8	1.2±1.3

^a $p<0.01$ between the second and first trimesters (by Wilcoxon's signed rank test)

^b $p<0.01$ between the third and second trimesters (by Wilcoxon's signed rank test)

^c $p<0.05$ between the second and first trimesters (by Wilcoxon's signed rank test)

^d $p<0.05$ between the third and second trimesters (by Wilcoxon's signed rank test)

栄養素摂取状況については、たんぱく質摂取が初期から中期にかけて有意に増加した ($p < 0.05$) ことを除くと、ほとんど変化が見られなかった。葉酸サプリメント摂取者は、初期に4名、中期に2名だけであった。

出生児の身体計測値に対する母体の栄養素摂取状況、並びに血中栄養指標との関連を、母親の既往分娩回数・年齢・妊娠前のBMIで調整した多変量重回帰分析を用いて検討を行った(表7)。妊娠各期の栄養素摂取状況や血中栄養指標と出生児の身体計測値との関連について、

母親の既往分娩回数、年齢、妊娠前のBMIについて調整したうえで多変量重回帰分析を行った。その結果、妊娠末期における血漿総ホモシステイン 1.0mol/L 増加に対し、出生時体重は 151g 減少することが明らかとなった ($p < 0.01$)。他の血中栄養指標は、出生児の身体計測値と顕著な関連が認められなかった。また、栄養素摂取量と出生児の身体計測値との間には有意な関連は認められなかった。

表7 妊娠各期の栄養素摂取状況と出生児の身体計測値との回帰分析*

Table 7 Multiple-regression analyses* to evaluate the association of various parameters in each trimester with birth weight, length, and head circumference

Regressor	First trimester		Second trimester		Third trimester	
	Effect size	p	Effect size	p	Effect size	p
Birth weight						
Plasma homocysteine ($\mu\text{mol/L}$)	28.3	0.48	-32.5	0.62	-151.1	<0.01
Serum vitamin B ₁₂ (pmol/L)	-1.05	0.08	-5.349	0.38	0.776	0.44
Serum folate (nmol/L)	-2.60	0.80	-3.51	0.36	-0.12	0.87
RBC folate (nmol/L)	0.03	0.65	0.38	0.27	0.36	0.04
Dietary folate ($\mu\text{g/day}$)	1.07	0.09	0.48	0.31	0.008	0.99
Dietary vitamin B ₁₂ ($\mu\text{g/day}$)	-8.67	0.55	-5.35	0.46	-4.27	0.73
Gestational age at delivery (weeks)	168.61	<0.01	225.59	<0.01	65.47	0.28
Maternal smoking (yes=1, no=0)	-213.37	0.16	7.20	0.97	30.26	0.87
Newborn gender (being male=1, female=0)	191.76	0.10	84.61	0.56	154.96	0.17
Birth length						
Plasma homocysteine ($\mu\text{mol/L}$)	0.44	0.05	-0.27	0.27	-0.42	0.10
Serum vitamin B ₁₂ (pmol/L)	-0.01	0.09	-0.02	0.33	0.00	0.50
Serum folate (nmol/L)	0.02	0.69	0.004	0.77	-0.01	0.07
RBC folate (nmol/L)	0.0003	0.49	-0.0001	0.90	0.002	0.07
Dietary folate ($\mu\text{g/day}$)	0.00	0.43	0.00	0.08	0.00	0.23
Dietary vitamin B ₁₂ ($\mu\text{g/day}$)	-0.03	0.72	-0.02	0.33	0.09	0.12
Gestational age at delivery (weeks)	0.84	<0.01	1.22	<0.01	0.88	<0.01
Maternal smoking (yes=1, no=0)	0.02	0.98	-0.41	0.56	0.41	0.63
Newborn gender (being male=1, female=0)	0.93	0.23	0.58	0.23	1.33	0.02
Birth head circumference						
Plasma homocysteine ($\mu\text{mol/L}$)	0.02	0.92	1.54	0.03	-0.24	0.53
Serum vitamin B ₁₂ (pmol/L)	-0.003	0.20	0.02	0.08	0.01	0.10
Serum folate (nmol/L)	0.08	0.09	-0.03	0.07	0.004	0.57
RBC folate (nmol/L)	-0.0003	0.56	0.005	0.01	-0.0003	0.90
Dietary folate ($\mu\text{g/day}$)	0.0001	0.98	0.009	0.07	-0.006	0.16
Dietary vitamin B ₁₂ ($\mu\text{g/day}$)	-0.08	0.17	-0.40	0.08	0.04	0.72
Gestational age at delivery (weeks)	0.23	0.32	0.50	0.23	-0.29	0.59
Maternal smoking (yes=1, no=0)	-0.72	0.32	2.78	0.10	-0.22	0.93
Newborn gender (being male=1, female=0)	1.06	0.04	-0.54	0.44	0.31	0.77

*controlled for maternal age, pre-pregnancy BMI and parity.

4. 結論

国民栄養調査と乳幼児発育調査から、妊婦全般の栄養摂取が充分ではないこと、ならびに母親の喫煙率が上昇していることが明らかとなった。妊婦を対象とした調査からは、適正な胎児発育に必要な栄養摂取が充分でないことが示唆された。

これまでの先行研究から、母親の血清葉酸濃度と出生時体重との相関^{11,12}や赤血球中葉酸濃度と出生時体重との相関が示されている^{13,14}。しかし、本調査からはこのような関連は認められなかった。妊娠の進行に伴って血中葉酸濃度が低下することが報告されている¹⁵。本調査の妊婦では、30%以上が妊娠中期・末期の血清葉酸濃度が12nmol/Lを下回っており、葉酸欠乏が推定された。つまり、葉酸摂取量が1日271～284 μ gの状態では、理想的な葉酸充足状態とは言い難い状況であった。また、対象者らの1日の摂取エネルギー量は1700～1800kcal/日であり、妊婦の推奨量を下回っていた¹⁶。以上から、対象妊婦では適正な胎児発育に必要な栄養摂取が不足する傾向にあり、これは我が国の喫煙女性の増加傾向と相まって、極めて憂慮すべき状況にあると考えられた¹⁷。

胎児期の発育抑制は、乳児期の健康を損なうだけでなく¹⁸、成人後の生活習慣病発症リスクとも関連することが指摘されている^{19,21}。2006年に、「妊産婦の食生活指針」²²を厚生労働省が発表し、胎児期の発育抑制を予防するためにバランスの取れた食生活と妊娠中の適正な体重増加のためのガイドラインを示した。このガイドラインの活用は大いに推進されるべきであるが、妊娠前の若い女性に妊娠期の適切な栄養摂取の重要性や葉酸を含むビタミンの重要性についての知識を普及させることが急務である。現行の妊娠届と母子健康手帳交付の仕組みを用いた教育方法なども検討することが必要であろう。

【謝辞】

今回の発表機会を与えてくださったILSI Japanの皆様、ならびに共同研究者の国立健康・栄養研究所吉池信男先生、梅垣敬三先生、佐藤夏子先生、早稲田大学福岡秀興先生に感謝いたします。

<参考文献>

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計上巻。2006
- 2) Ananth CV, Wen SW: Trends in fetal growth among singleton gestations in the United States and Canada, 1985 through 1998. *Semin Perinatol* 2002; 26: 260-267
- 3) Odland V, Haglund B, Pakkanen M, Olausson PO: Deliveries, mothers and newborn infants in Sweden, 1973-2000. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 516-528
- 4) Skjaerven R, Gjessing HK, Bakkevig LS: Birthweight by gestational age in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 440-449
- 5) 小川雄之亮, 岩村透, 栗谷典量, 仁志田博司, 竹内久彌, 高田昌亮, 板橋家頭夫, 井村総一, 磯部健一: 日本人の在胎週数別出生時体格基準値. *新生児誌*. 1998; 34(3): 624-632
- 6) 仁志田博司, 坂上正道, 倉智敬一: 日本人の胎児発育曲線 (出生時体格基準曲線). *新生児誌*. 1984; 20(1): 90-97
- 7) Takimoto H, Yokoyama T, Yoshiike N, Fukuoka H: Increase in low-birth-weight infants in Japan and associated risk factors, 1980-2000. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31(4): 314-322
- 8) 健康・栄養情報研究会 編: 厚生労働省 平成16年国民健康・栄養調査報告 第一出版; 2007
- 9) Takimoto H, Yoshiike N, Kaneda F, Yoshita K: Thinness among young Japanese women. *Am J Public Health* 2004; 94(9): 1592-1595
- 10) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局: 乳幼児身体発育調査報告. 2001
- 11) Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ: Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 365-370
- 12) Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP, Hoffman HJ: Serum concentrations of zinc, folate, vitamins A and E, and proteins, and their relationships to pregnancy outcome. *Acta Obstet*

- Gynecol Scand 1997; 165 (suppl): 63 - 70
- 13) Relton CL, Pearce MS, Parker L: The influence of erythrocyte folate and serum vitamin B12 status on birth weight. *Br J Nutr* 2005; 93: 593 - 599
- 14) Ek J: Plasma and red cell folate in mothers and infants in normal pregnancies. Relation to birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 17-20
- 15) Tamura T, Picciano MF: Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 993 - 1016
- 16) 国立健康・栄養研究所 監修：厚生労働省策定 日本人の食事摂取基準 2005年版. 第一出版, 2005
- 17) Takimoto H, Tamura T: Increasing trend of spina bifida and decreasing birth weight in relation to declining body-mass index of young women in Japan. *Med Hypoth* 2006; 67: 1023 - 1026
- 18) Wilcox A: On the importance and the unimportance of birthweight. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1233 - 1241
- 19) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ: Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577 - 580
- 20) Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ: Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 318: 427 - 431
- 21) Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ: Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: Longitinal study. *BMJ* 1999; 319: 1403 - 1407
- 22) Promotion Committee of the "Healthy Families (Sukoyaka Oyako) 21" Project Dietary guidelines for pregnant and lactating women. Tokyo: Ministry of Health, Labour, and Welfare, 2006. Japanese

第2章 胎児期栄養と生活習慣病リスク

胎生期の栄養環境と成長後における肥満発症

伊東 宏晃*

本邦において、全ての世代の成人男性ならびに40代以降の女性のBMIは過去50年間一貫して増加し肥満の発症率が増加している¹⁾(図1)。一方、20代あるいは30代妊孕世代女性のBMIは急激に減少しやせの比率が増加している¹⁾(図1)。すなわち、肥満と妊孕世代のやせが増加するという、先進国の中でも極めて特異な栄養状態を呈している。このような乖離現象には、若年女性のやせ願望による不自然なダイエットなどが影響を及ぼしていると考えられている。興味深いことに、1970年をピークに、国民1人あたりの総摂取エネルギーは減少の一途をたどっている¹⁾。総摂取エネルギーが減少しているのに肥満が増加する原因は、非都市部における車社会の浸透などによる運動不足などの関与が指摘されているものの必ずしも明らかではない。

また、我が国は先進国で唯一正期産児の出生体重が減少していることから、若年女性の不自然な食生活が胎生期の栄養環境に何らかの影響を及ぼしている可能性が危惧されている。近年、胎生期に低栄養環境に曝されると、恒久的な省エネルギー体質を獲得するというthrifty phenotype hypothesis(儉約表現型仮説)が提唱されている^{2,3)}。thrifty phenotypeを獲得した児が、現代のような飽食の時代を生きした場合に適応不全をきたして肥満発症のハイリスクとなると推定されている。

我が国の妊孕世代の女性の栄養環境が悪化することでthrifty phenotypeを獲得したポピュレーションが潜在的に増加している可能性が、総摂取エネルギーが減少しているのに肥満が増加する原因の一つではないかと危惧されている。しかしながらthrifty phenotypeそのものの科学的な背景が解明されていないため、推測の域を脱していない。そこで、マウス母獣の摂餌制限による胎生期

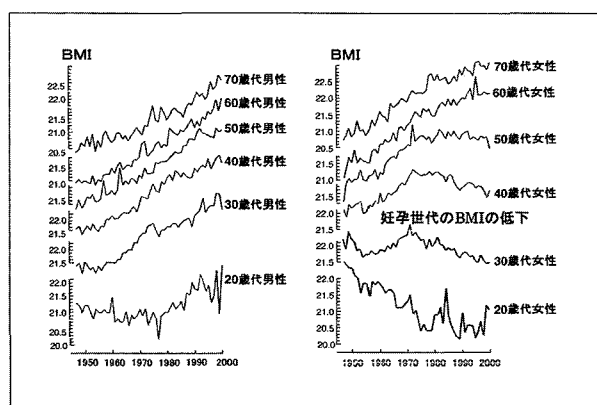


図1 日本人のBMIの年次変化
Figure 1 Annual Change of BMI of Japanese People

低栄養モデルを用いて thrifty phenotype 獲得機序の一端の解析を試みた。

余剰エネルギーが脂肪として蓄積され肥満を発症する。一般的にエネルギー消費は、運動、基礎代謝、ミトコンドリアにおける熱産生すなわち diet induced thermogenesis (DIT) に大別される。本研究では、飽食の時代という出生後の環境因子に対する DIT 反応性の変化が、thrifty phenotype の成立に関与する可能性を想定して実験を進めた。

妊娠マウスの妊娠後半期に30%の摂餌制限を加えた^{4,5)}。成長した仔に高脂肪餌を与えたところ、胎生期の低栄養群では正常対照群に対して、有意に肥満が増悪した(脂肪蓄積量で30~40%増加)。そこで、16週齢において、閉鎖循環システムを用いてDITの指標として酸素消費、二酸化炭素産生、直腸体温を測定した。正常対照群では、高脂肪餌負荷に対して酸素消費、二酸化炭素産生、直腸温全て有意に増加した。一方、胎生期低栄養群では、全

*独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 産科婦人科 医師

での測定項目に有意な変化を認めず、高脂肪餌負荷に対するDITの低反応性が認められ、肥満の増悪をきたす機序の少なくとも一端を担う可能性が明らかとなった。

視床下部弓状核はDITの中核制御に重要な役割を果たすと考えられていることから、妊娠後半期に30%の摂餌制限を加えた新生仔に monosodium glutamate を投与することで、弓状核を化学的に障害したところ、胎生期の低栄養に起因する高脂肪餌負荷による肥満の増悪は改善したことから、弓状核が高脂肪餌負荷による肥満の増悪を促す中心的役割を果たす可能性が示唆された⁴⁾。

視床下部弓状核には、強力な抗肥満ホルモンであるレプチンの受容体が大量に発現していることから、DIT制御反応の変化の一端にレプチンに対する感受性の変化が関与する可能性を想定し、さらに研究をすすめた。8週齢においてレプチンの急性投与を行ったところ、胎生期低栄養群では、体重減少、摂食量の抑制、視床下部におけるStat3のリン酸化の全てにおいて正常対照群に比べて低反応性を示したことから、強力な抗肥満ホルモンであるレプチンに対して視床下部の低感受性を認めた⁴⁾。レプチン欠損 ob/ob マウスに対して、同様に胎生期の低栄養負荷を与えたところ、高脂肪餌負荷に対する肥満のさらなる増悪は認められなかったことから、このような変化にはレプチンの存在が必須であると考えられた⁶⁾。

他方、胎生期低栄養マウスの視床下部弓状核と室傍核において、エネルギー消費調節に関与する神経ニューロンの中で Pro-opiomelanocortin (POMC) の神経繊維には変化を認めなかったが、Neuropeptide Y (NPY) ならびに cocaine-amphetamine regulated transcript (CART) の神経繊維の発達が亢進していたことから、エネルギー代謝調節の神経回路の構造に何らかの変化が認められる可能性が示唆された⁴⁾。

正常マウスは新生仔期に一過性のレプチン血中濃度の上昇があり「レプチンサージ」と呼ばれる⁷⁾。我々のマウスモデルでは、胎生期の低栄養環境により新生仔の catch up growth 期に一致して、より早期に「レプチンサージ」が認められたので、この現象を「premature leptin surge : レプチンサージの早期化」と名付けた⁴⁾。さらに、正常マウス新生仔に外的にレプチンを投与して人工的レプチンサージの早期化モデルを調整したところ、胎生期低栄養マウスと同様に高脂肪餌負荷による肥満の増悪、レプチンに対する視床下部の低感受性ならびに視床下部弓状核と室傍核において NPY と CART 神経

ニューロンの発達を認めたことから、この「レプチンサージの早期化」現象が高脂肪食による肥満の増悪、視床下部の恒常的な低感受性ならびに視床下部の構造の変化をプログラミングする可能性が明らかとなった。

以上のようなマウス動物実験の成果から、胎生期の低栄養環境に起因する thrifty phenotype の獲得、とりわけ高脂肪餌負荷に対する易肥満性とも言うべき形質の獲得に関して、視床下部の弓状核を中心とするエネルギー代謝調節の神経回路の変化が重要な役割を果たしている可能性が明らかとなった。また、その一端には「レプチンサージの早期化」現象によってプログラミングされた中枢性の低レプチン感受性ならびに視床下部弓状核と室傍核における神経ニューロンの構造の変化が関与している可能性が示唆された。胎生期の低栄養環境によるエネルギー調節機序の変化には、視床下部と脂肪細胞の間に Hypothalamic-Adipose (HA) Axis とも言うべき機序が介在する可能性を提唱したい (図2)。

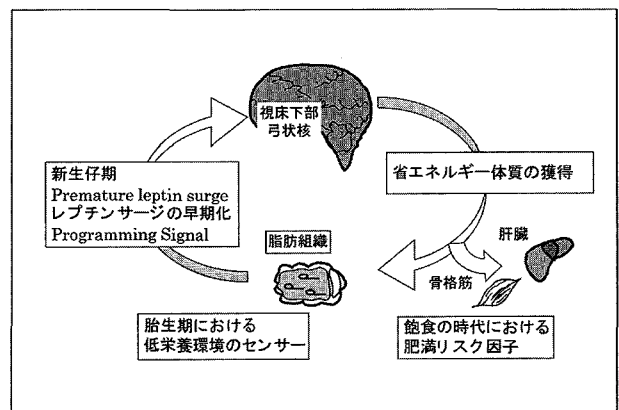


図2 胎生期低栄養に対する適応における Hypothalamic-Adipose (HA) Axis

Figure 2 Hypothalamic-Adipose (HA) Axis in developmental origins of obesity prone phenotype

<参考文献>

- 1) 後藤由夫：21世紀の疫病 肥満研究. 12; 1-2, 2006
- 2) Hales CN, and Barker D: The thrifty phenotype hypothesis. Br Med Bull 60; 5-20, 2001
- 3) Wells JC: The thrifty phenotype hypothesis: thrifty offspring or thrifty mother? J Theor Biol. 221: 143-61, 2003

- 4) Yura S, Itoh H, et al.: Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metab* 1; 371-8, 2005
- 5) M Kawamura, H Itoh, et al.: Undernutrition *in utero* augments systolic blood pressure and cardiac remodeling in adult mouse offspring-possible involvement of local cardiac angiotensin system in developmental origins of cardiovascular disease-. *Endocrinology* 148: 1218-1225, 2007
- 6) Yura S, H Itoh, et al.: Neonatal exposure to leptin augments diet-induced obesity in leptin-deficient *ob/ob* mice. *Obesity in press* 2008
- 7) Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS: Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 101:1020-1027, 1998

第2章 胎児期栄養と生活習慣病リスク

成人の健康と疾患の発育期起源： 胎児期の低栄養と過栄養の陽と陰

キャロライン・マクミレン*

1. 緒言

成人病の“早期”あるいは“胎児期”発症説は、英国サザンプトンの David Barker とその共同研究者が最初に提唱したもので、環境要因、とりわけ栄養が、生命の初期段階において、成人期の心臓疾患や代謝性疾患の発症を早めるというリスクや、早産児の死亡のリスクをプログラムする役割を果たすと述べたものである¹⁻⁴⁾。この仮説は疫学研究の全世界的な集積により更に発展してきた。新生児期の発育パターンと成人期の高血圧、高血糖、インシュリン非依存性糖尿病、インスリン抵抗性、腹部肥満と代謝性疾患との関連を含めて、出生前後の発育パターンと心臓疾患との関連とともに概念が拡大されてきた(要約が文献5に記載)。1992年、Hales と Barker は『“儉約表現型”仮説』という用語を新たに作り出した。これは胎児環境が不良の場合、臓器に損失が生じて、主要な臓器の発達を最大限に向上させ、出生後に栄養状態が断続的に悪化したり、不良であったりする場合でも、生存率が向上するように、出生後の乳児の代謝機能を向上させるような適応反応が生じることを示唆したものである。しかし、出生前よりも出生後の栄養環境が豊かである場合には、これらの適応反応は有害でしかないことも提示された^{6,7)}。

子宮内環境の変化に対し、早期に順応を示し、なおかつそれが長期にわたって続くと考えられる、これらの恒常性応答と、すぐに利益をもたらす恒常性応答である必要はないが、のちに順応的变化が起こると予測して誘導される恒常性応答とを区別しようという提言もなされてきた。後者の応答は“予想適応反応”と定義されている⁸⁾。進化論的な観点からは、連続した次世代への遺伝子の継承と

その後の成人集団の健康に対して、出生前環境の重要性を理解するための明瞭な生物学的な枠組みを提示するが、現時点の出生前環境に対する全ての適応が必ずしも出生後の環境の予測にはならないかもしれない。胎児期に低栄養であると、器官が発達する途中でネフロン、心筋細胞、膵臓β細胞のような、器官の構成単位の損失を生じる⁵⁾。そのような応答は適応的でも予測的でもないが、生涯を通じて生体諸器官システムの機能容量の低下をプログラムすることになる。このため、発達プログラム期間が、発育の重要な期間における一連の環境刺激に暴露された後でも、分子の応答、細胞の応答、構造的応答、機能的応答等の広範な応答が起こる最重要期間となっているということをわれわれは示唆してきた⁵⁾。げっ歯類は妊娠期間が短く、有用な遺伝子組換えモデルや突然変異モデルが入手しやすい点から有用な研究材料であるが、ヒトの発育に類似した神経内分泌系および心臓の胎仔期発達をみる上では、他の動物モデルの使用が明らかに有用なケースがある。妊娠初期の器官形成期間後、ヒトと同様にヒツジの胎仔も環境の変化に対して適切な代謝、生理、神経内分泌系の一連の対応をする能力を備えている。したがってヒツジの胎仔を使った研究によって、子宮内の栄養の変化に対して、胎仔の生存は確保するものの成人後の健康上の悪影響を引き起こす可能性がある栄養環境の変化に対する胎仔の順応を解明することができる。

2. グルココルチコイドと発達のプログラミング

グルココルチコイドの血中循環量の増加が初期のプログラミングに重要な役を担っているとの考え方は、一連

*オーストラリア、サウス・オーストラリア大学 教授

の実験研究で支持されている。発達の重要な時期にグルココルチコイドを投与すると、新生児での腎の発達障害、高血圧、グルコース不耐とインシュリン抵抗性を惹起することが示されている（文献5総説）。HPA系（視床下部-下垂体-副腎系）のセットポイントが、ストレスによる刺激に対して多かれ少なかれ変化するような、発達の重要な時期に、HPA系自体のプログラミングが起こるという根拠もある。発達の重要な時期に母体と胎児のストレス、低栄養、グルココルチコイドの生体内合成や劣悪な母体のケアといった条件が加わると、HPA系の反応性をプログラムすることが示されている。神経内分泌的なストレス系は、胚芽、胎児、小児の発達速度を優勢な環境条件に合わせる系統発生的に古いシグナル・システムであるといわれてきた。

3. 受胎前後の低栄養と HPA 系の発達

1944～1945年、オランダのアムステルダムで起こった冬の飢饉^{10~12}の間、妊婦の5か月にわたる低栄養に関する研究が行われた。その結果、妊娠初期の胎芽あるいは胎児期のいずれかの時期に飢餓に曝されると、成人後、冠動脈疾患や心臓病の罹患率の上昇、BMIの上昇、耐糖能の低下を生じることがわかった。胎芽期の栄養が最低限必要な時期に、母体が低栄養に暴露されると、結果として、長い人生の間、心臓血管系に問題を抱えることになる。

妊娠初期に、胎芽あるいは胎児の必要最低限の栄養要求が、母親の栄養環境が劣悪な場合、胎児のHPA系の応答性が高まり、結果として妊娠期間の短縮が生じる^{13~14}。妊娠の初期段階には、胎芽あるいは胎児の栄養環境における変化がHPA系の発達を適応的にプログラムし、その時期が出産のタイミングを調整する重要な時期である可能性がある。

胎児の脳下垂体、副腎系の分娩時活性化のタイミングに及ぼす受胎前後の栄養と胎芽数は重要で、別の影響がある¹³。我々は受胎前後の期間（妊娠の60日前と一週間後）に、母胎の栄養レベルに中庸の70%制限をかけると、懐妊期間の後半において、単胎のケースでは観察されないが、双胎では脳下垂体、副腎系に特異な影響をもたらすことを見いだしている。受胎前後の期間に母体栄養が制限されると、大脳基底核における(?) ACTH

（副腎皮質刺激ホルモン）濃度が上昇し、母体が正常な栄養状態に回復してから100日前後でCRH（コルチコトロピン放出ホルモン）の刺激に対する副腎のコルチゾール応答が増強される¹³。母体の栄養制限が更に低く更に長期にわたり、受胎着床後30日まで制限されると、単胎でのベースのコルチゾール濃度が増加し、未熟児出産が50%を越える¹⁴。

我々は、胎児副腎の相対重量と副腎のIGF-I（インシュリン様成長因子-1）、IGF-IR（抗インシュリン様成長因子受容体）、IGF-II（インシュリン様成長因子-2）とCYP17（Cytochrome P450 17 α ）のmRNA発現量が、懐妊期間55日の早期まで、単胎と比較して双胎では低いことを見いだしている¹⁵。双胎仔では、対象群では観察される副腎の重量とIGF-I発現との関連性や、副腎のCYP17とIGF-II発現との関連性が、受胎前後に低栄養にさらされると消失する。このように、単胎と双胎の胎児副腎の分娩時活性のタイミングの違いは受胎前後の期間に起源を持っており、受胎前後の環境と胎児副腎の発育軌跡をプログラムする胎芽の数との関連の重要性を示している¹⁵。

4. 受胎前後の低栄養と脳下垂体-副腎系と心臓血管系の発達

我々は最短でも受胎前45日から妊娠7日までの期間、ヒツジの母体の栄養状態を維持量の70%水準までに制限すると、懐妊期間の後半で胎児の心臓血管系の発達に変化がみられることを報告してきた¹⁶。受胎前後の低栄養はまた、単胎ではなく双胎仔において懐妊期間後半にレニン・アンジオテンシン系の活性化に依存しない動脈血圧と血圧調整物質の産生速度を高める¹⁶。一つの可能性として、胎児HPA系に及ぼす受胎前後の影響は、胎児がその後予想される劣悪な出生後の環境に適応すべく、心臓血管系と代謝応答のプログラムを早く発達させたのかも知れない。

5. 交感神経系、HPA系と心臓血管系の発達に対する胎盤から胎児への栄養物供給の制限の影響

上述の数々の研究は、妊娠初期の母体の栄養状態が、HPA系や心臓血管系のその後の発達に重要な役割を占めることを強調しているが、胎児への栄養物の供給を制限することになる胎盤の機能障害こそが、胎児の栄養状態ならびに胎児の成長を変化させたり悪化させたりする主要な原因となっている。胎盤の大きさは、すべての出生体重の範囲において胎児と新生児の体重を規定する^{17~18)}。大動物・小動物において、いくつかの異なった実験技法が胎児の発育抑制を伴う胎盤の機能障害を起こさせるために採用されてきた^{18~20)}。交配前の非妊娠ヒツジの子宮から子宮小丘の大部分を外科的に除去する技法^{21~23)}もその一つである。この技法では、妊娠の初期段階に形成されるプラセントームの数を制限するので、その結果として胎盤の発育と機能に障害をもたらす。この術式は胎盤から胎児への酸素と糖の供給を制限し、その結果、妊娠期間の後半に胎児は低酸素症や低血糖症になり、胎児の発育は制限される²¹⁾。PR (placental restriction: 胎盤の物質輸送を制限した) ヒツジの胎児の血液ガスの状態ならびに代謝状態は、在胎週数に比べて小さな乳仔の胎仔血を経皮的に採取した研究結果と同様であった²⁴⁾。PR胎児ではまた、筋肉、消化器、肝臓重量が低下するが、脳、腎臓、心臓の発育につれて心拍出量の再配分が生じている²¹⁾。これらの生理学的な適応は、胎児におけるHPA系と同様に、交感神経系が胎盤からの栄養物不足にあわせて応答した結果と説明される。

PR胎児と正常に発達した対照胎児の大きなコホートで、我々は胎児脳の相対的重量と体重との間に有意な逆相関がみられることを示した。すなわち胎児の身体の生育が徐々に制限されるに従い、血流再配分が起こる(図1)。両者に強い関連性のあるということはすなわち、成長の制限されたヒツジ胎児では、代償機構が不均衡ながらも脳の発育を保つかもしれないが、たとえ血中酸素量が正常で十分に成長した動物仔でも脳重量が最適範囲内に確実に維持されるように、同様の生理学的機序が、たとえより軽度であるにしても、作動するに違いないことを示唆している。急激な低酸素血症では心臓心室からの拍出の再配分が起こり、動脈血圧と大腿血管の抵抗が増し、脳、心臓、副腎の血流量は増加し、消化器管、腎臓、末梢血管における血流量が減少することはよく知られている^{25, 26)}。

我々は慢性的な低酸素血症で発育の抑制されたヒツジ胎児では、対照群と比較して、妊娠110~140日齢で

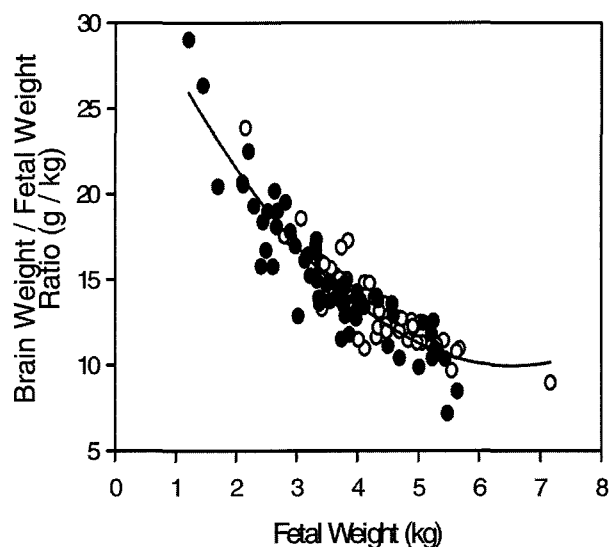


図1 正常発育(白)とPR(黒)ヒツジ胎児の妊娠137~147日目における相対的脳重量と胎児体脂肪量との関係
相対的脳重量は胎児体重の減少に比例して増加する(脳:胎児体重=0.91(胎児体重)²-10.1(胎児体重)+39.2 (r²=0.85, p<0.0001)²¹⁾。

Figure 1 The relationship between relative brain weight and fetal body weight in a cohort of normally grown (open circles) and PR (filled circles) fetal sheep between 137-147 days gestation
The relative brain weight increased with decreasing fetal weight (brain: fetal weight = 0.91 (Fetal weight)² - 10.1 (fetal weight) + 39.2 (r²=0.85, p<0.0001)²¹⁾).

血漿中のノルアドレナリン濃度が有意に高値であることを示した。また、動脈血中の酸素分圧が1mmHg/mL減少するごとに、PR胎児群でも対照群でも、基本条件下でノルアドレナリン濃度が0.4pmol/mL増加したことも示した²⁷⁾。妊娠期間の後半を通じて、正常の対照群に比べてPR胎児では、平均動脈血酸素分圧は8mmHg低かった。その違いが両群間でノルアドレナリン濃度に約3.2pmol/mLの差を生じる原因ともなっている²⁷⁾。それゆえ、妊娠後期のPR群において、慢性的な血中酸素の減少が、循環するノルアドレナリン濃度の増加の主要な因子であることを窺がわせる。後交感神経中の小胞に含まれるカテコールアミンからノルアドレナリンへ置き換わる役目を有するチラミンの胎児への注入は、結果的に正常胎児よりPR胎児の血漿ノルアドレナリン濃度を有

意に高める²⁷⁾。鶏胚を用いた研究において、鶏胚を慢性的な軽度の低酸素血症状態におくと動脈系の交感神経の過剰分布を引き起こすことが示されてきている²⁸⁾。したがって慢性的な低酸素血症のヒツジ胎仔において循環ノルアドレナリン濃度が増加するのは、脳の発育を維持するための胎仔心拍出量の再配分に重要な影響を及ぼすこれらの循環領域で、神経終末の密度が高まった結果である、とも考えられる。

6. 子宮内発育制限に対しての胎仔心臓血管系の適応

我々はヒツジの正常発育胎仔と PR 胎仔とを用いた実験で、両者の平均動脈血圧には差がないが、正常発育胎仔では血圧と平均妊娠期間中の酸素分圧の間に直接的相関がみられる一方、PR 胎仔ではそれらの相関関係がみられないことを発見した²⁹⁾。我々はまた、PR 胎仔において、ACE (アンジオテンシン I 転換酵素) 阻害によってより大きな降圧反応が生じるのは、135 日齢以上の妊娠動物で生じる循環コルチゾールの増加に関連するためと推察している²⁹⁾。特筆すべきは、ヒツジの正常胎仔と PR 胎仔に α -アドレナリン拮抗薬のフェントラミンを注射した最近の一連の研究で、我々は正常胎仔と比べて PR 胎仔の平均動脈血圧の維持が α -アドレナリンによる活性化により大きく依存していることを示し (図 2)、また分娩前のコルチゾール増加が始まる以前から α -アドレナリン作動遮断に対する降圧反応が存在することや、胎仔の降圧反応の大きさと胎仔の動脈血酸素分圧の間には直接的な関連のあることも示した。さらに α -アドレナリン作動薬の塩化フェニレフリンを胎仔に急速静注しても平均動脈血圧の応答に有意な差のないことも見出した。それはすなわち PR 胎仔においてはノルアドレナリン作用によって末梢血管系の感受性は有意に増強されないことを示唆している³⁰⁾。

日齢の進んだ PR 胎仔での ACE 阻害に対するより大きな降圧反応は、135 日齢以上からの胎仔で生じる、より高い循環コルチゾール濃度と関連しているものと推定される。したがって慢性的な低酸素状態にある発育の阻害された胎仔では、妊娠後期の動脈血圧を維持するよう作用する交感神経系や胎仔の HPA 系およびレニン・アンジオテンシン系の逐次的活性化が起こっているものと

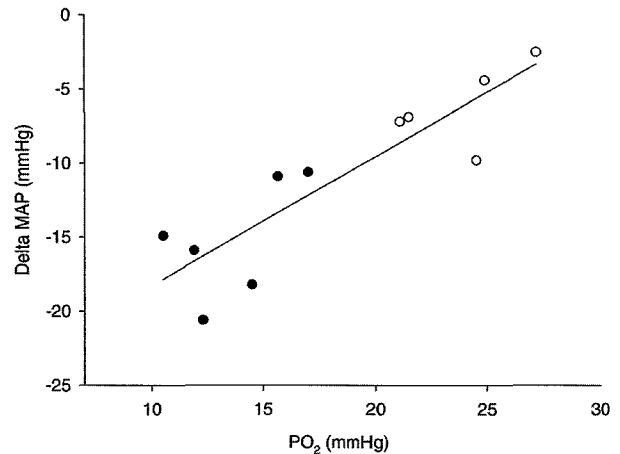


図2 α アドレナリン拮抗薬フェントラミンにตอบสนองした平均動脈血圧の低下と正常 (白) と PR (黒) ヒツジ胎仔における動脈血の PO₂ (酸素分圧) の関係

Figure 2 Relationship between the fall in mean arterial pressure (MAP) in response to the α adrenergic antagonist, phentolamine and fetal arterial PO₂ in control (open circles) and PR (closed circles) fetal sheep³¹⁾.

みられる。そのような神経内分泌学的適応および心血管系の適応は、妊娠後期のヒト胎児や慢性的な低酸素下のヒツジ胎仔で生じる脳の発育障害の仕組みを支持している。交感神経の緊張が増加すると、胎児脳の発育を抑制し、またおそらくは子宮内環境の劣悪化に伴う胎児の生存率低下にもつながる恐れがあるが、長期的にも好ましくない症状例えば、幼児期における壊死性腸炎や成人期における高血圧リスクの増大といった、局所血流量の不足によって増大するリスクなどの発症に関係している。

最近、我々は心臓の発育と成長に対する PR の影響を研究してきている。心臓の成長は発育の初期段階では、単核の心筋細胞の数の増加で進行し、続いて細胞分裂なしに有糸核分裂によって心筋細胞が二核化した後、細胞サイズの増加へと続いて発育する³¹⁾。ヒトの心臓では、妊娠期間の後期の間に心筋細胞の 90% が二核化され、出生後 7 週間までに 97% が二核化を受ける。そのため出生時に、ヒトの心臓は生涯にわたる心筋細胞の大部分を既に保持しており、成人の心臓で障害を受けても細胞の再生能力には限界がある。心臓は出生時にはほぼ発達しきっているため、心筋細胞の二核化の時期に変化を与えるいかなる環境刺激を受けても心臓の発育と機能に与える影響は長く尾を引く。我々は PR 胎仔の心臓で、単

核の心筋細胞の比率が増大することを見出している³¹⁾。発育の抑制された胎仔心臓では単核、二核の心筋細胞は共に全妊娠期間を通して小さく、正常胎仔に比較してPR胎仔では、心臓の重量は大きい。発育の抑制された胎仔での単核心筋細胞の相対的比率の増加と個々の心筋細胞の成長抑制は、乳仔期の心臓の発達に長期間影響を及ぼす不良な子宮内環境への適応の結果かもしれない³¹⁾。

したがって、母体への栄養制限と、それに伴う胎芽あるいは胎児への栄養制限、あるいは胎盤の成長と機能の障害はどれも、それに続いて起こる出生前のHPA系、交感神経系、心臓血管系の発達に、異なる影響を及ぼし、またこれらの適応は胎児の生存率を高めるかもしれないが、一方では不適な子宮内環境と成人期における高血圧や心臓疾患のリスクの増大との相関関係を強めるとも考えられる。

7. 体脂肪組成を制御する系の発達に対する母体の過栄養の影響

「成人の健康と疾患の発育期起源」の研究領域の主たる焦点は、不十分な胎児栄養の影響に関するものであるが、妊婦とそれに伴う胎児の過栄養の問題も現代社会での肥満の蔓延の流れの中で重要性が増してきている。ヒトが過剰な栄養にさらされてきた期間は人類史上、短期間である。相対的な過栄養の期間に対する胎児の適応が、なんらかの短期あるいは長期の利益をもたらすか否か、今のところ明らかではない。

LaCoursiereら(2005年)による最近の研究は、1991年から2001年の10年間で、妊娠開始時、過体重あるいは肥満の女性の割合は25%から35%に増加している。また同じ時期で、出産時の妊婦肥満の発生率は29%から39%に高まっていた³²⁾。母体の高いBMIは、高血圧、子癇前症、妊婦糖尿病発症のリスクを高め、巨大児(生下時体重4,000g以上)の出産をもたらすリスクがある^{33,34)}。高い栄養摂取、あるいは妊娠期間の体脂肪量は母体のインシュリン抵抗性を高め、胎児への栄養供給を増加させ、胎児の過剰な成長と体脂肪率の上昇に関連することが報告されてきた³⁵⁾。母体の栄養とホルモンの環境が胎児への栄養供給と乳児の体組成を決定付けることは意外ではないが、子宮内で経験した栄養環境が胎児期を越えて継続するように考えられる。広汎な一連の研究によって生

下時体重と成人期体脂肪との間にはJ字またはU字型の関係があり、生下時体重分布の最高値あるいは最低値の個体が成人期に肥満に至る頻度がより高くなることが報告されている³⁶⁾。英国の大規模なコホート(n=10,683)研究で、最も肥満になりやすい低出生体重児は出生時体重が軽く、筋肉が少なく、生後7年間の間に急速な成長を経験している³⁶⁾。対称的に、生下時体重が最も重い4分位の乳児は小児期の成長曲線に関係なく成人で高いBMIになる傾向があり、その関連は母親の体重に関係し、母親の身長や父親の身長、社会経済的状況や喫煙習慣には関係ないようであった³⁶⁾。体重の重い母親が生んだ乳児は体重が重く成人に達すると高いBMIになる。オランダで1936年から1983年に誕生した300,000人について調べた最近の研究では、4,000g以上の巨大児は6~13歳の時点で過体重になるとの強い相関関係を報告している³⁷⁾。

妊娠期糖尿病の母親では、母体と胎児の血糖値が高く、その結果、胎児高インシュリン血症、胎児の過剰発育と胎児体脂肪の増加や高レプチン血症が発症する。興味深いことに、妊娠期糖尿病あるいは軽度の耐糖能障害を呈する妊婦では、誕生する児は成人期に肥満や耐糖能障害につながるリスクを抱えている³⁸⁾。エネルギーの過剰供給にさらされることが栄養環境に長期の影響及ぼすと考えられる期間は、出生前期を越え、乳児期ならびに幼児期にも及ぶ可能性がある。生まれて最初の数週間あるいは数か月間に急激に体重が増加すると、幼少期および成人期早期の過体重と肥満のリスク増大につながることを示されている^{39~41)}。大規模な前向きコホート研究で、生後4か月ほどの早期にフォーミュラー(母乳代替ミルク)もしくは母乳との混合栄養を与えた乳児の食事エネルギー摂取量は、幼児期の体重増加と、それに続く5歳までの体重とBMIとの間で、正の相関関係がみられた⁴²⁾。別の研究では、生まれて最初の週に絶対体重が100g増加する毎に過体重の大人になるリスクが28%増加する⁴³⁾。この研究の著者らは、もしこの因果関係が裏付けられたら、早期乳児期に対する短期の栄養介入を行う「生涯アプローチに基づく新たな戦略」が、肥満その他の関連する代謝性リスク要因の回避に有効であるかも知れない、と結論づけている。周産期におけるエネルギーの過剰供給への暴露と、小児期から成人期における過体重や肥満とのあいだには明瞭な相関関係があるが、これらの相関関係を引き起こす機序は不明である。肥満の周産期プログラミングの二つの主要な目的は、脂肪細胞(アディポ

サイト)を発達させることと、と成人期に食欲とエネルギーバランスを制御する神経内分泌系ネットワークを発達させることである。

我々は出産前の妊娠最後の月に妊娠ヒツジに餌を過剰給餌する母体の過栄養モデルを開発した。そして過栄養の雌ヒツジから産まれた仔ヒツジの皮下脂肪の増加が誕生後30日齢で始まる事を証明した^{44~46)}。これらの研究において、妊娠後期に母ヒツジの栄養をプラス40%まで増加すると、仔ヒツジの母乳摂取量ならびに出生後最初の30日間の血糖値が著しく増大した。30日齢における皮下脂肪組織の相対重量もまた、良好な給餌をされていたヒツジから産まれた仔ヒツジよりも重かった。

我々は最近、母親の過栄養が、出産前の内臓脂肪組織におけるPPAR γ mRNA発現に影響することを見出している。妊娠期間115~141日(満期=150日 \pm 3日)の間、母体を過栄養にすると、胎児循環血中の血糖値とインシュリン濃度が高まる⁴⁴⁾。妊娠141日齢の過栄養ヒツジでの胎児腎周囲の脂肪の相対重量は増加していなかったが、胎児の腎周囲の脂肪組織でのPPAR γ 、LPL(リポタンパクリパーゼ)、アデポネクチンとレプチンのmRNAの発現量はどちらも過栄養雌ヒツジでより高値であった。さらに、胎児の脂肪組織でのPPAR γ のmRNA発現量は妊娠後期期間を通じて平均血糖値あるいはインシュリン濃度との間で有意な相関があった。レプチン以外のLPL、G3PDH(グリセルアルデヒド3リン酸デヒドロゲナーゼ)ならびにアデポネクチンの発現は、それぞれ胎児脂肪組織でのPPAR γ のmRNA発現量と有意な正の相関を示した⁴⁴⁾。母体と胎児への過栄養は、結果として脂肪組織での脂肪形成やアデポカイン遺伝子発現の増加を促し、それらの変化は成人期における肥満へ発展するので重要である。

8. 母体の過栄養とエネルギーバランスの中核制御

最近、発表した、過栄養ヒツジの胎児およびそれから生まれた仔ヒツジを用いた研究で、我々は*in situ*ハイブリダイゼーションの技法を用いて、出生後の食欲を刺激したり(NPY(ニューロペプチドY)とAGRP(アグーチ関連ペプチド))あるいは抑制したり(CART(コカイン及びアンフェタミン制御転写物)とプロピオメラノ

コルチン)する視床下部弓状核における神経ペプチドの発現に対する母体栄養の影響を研究した⁴⁶⁾。ヒツジ胎仔あるいは仔ヒツジの視床下部では、正常と過栄養ヒツジ群の間にはNPYあるいはAGRPのmRNA発現量の差がなかったが、仔ヒツジでは(胎仔ではなく)NPYとAGRPのmRNA発現量は、各々、脂肪蓄積と反比例していることを我々は発見した。これらの発見は、現時点での栄養状況あるいは仔ヒツジの脂肪蓄積のシグナルは、妊娠期間の栄養より出生後早期におけるNPYとAGRP発現の、さらに重要な決定因子なのかもしれないということを示している。

我々の最近の研究で、仔ヒツジ視床下部弓状核におけるCART mRNA発現量は、正常仔ヒツジの脂肪組織と血漿のレプチン濃度との両方と正の相関があるが、過栄養雌ヒツジから産まれた仔ヒツジではそのような相関は見出せなかった⁴⁶⁾。さらに、過栄養雌ヒツジから産まれた仔ヒツジでは弓状核でのOBRb(レプチンlong form receptor) mRNAの発現量と出生後30日目の全脂肪量との間に有意な負の相関があるが、正常群では観察されていない⁴⁶⁾。そのように、過栄養雌ヒツジから産まれた仔ヒツジでは、OBRbの発現は脂肪量の増加で制御されている。それは増加した脂肪組織とともに減少した循環レプチンに対するそれら仔ヒツジの感受性が影響されたことを窺わせる。

9. 要約

生活習慣病の早期起源仮説は、環境因子、とりわけ母体の低栄養が、その子供の晩成期における生活習慣病発症といった不健康な結末をもたらすリスクをプログラムするように子供に作用すると提示している。胎児HPA系の活性化といった早期の生理的な適合は、胎児や新生児の生存といった早期の健康上のメリットをもたらすが、のちに健康上の問題を抱えることにはなる。しかしそれも進化の過程では選択的に有利なものなのかもしれない。

この総説で我々はそのような適合が受胎から予想されるということと、受胎前後の栄養環境がHPA系の発育上の歷程をプログラムする可能性とについての実証データを示した。

“生活習慣病の早期起源”仮説は主として低栄養の影響に焦点を当てているが、先進国では人類史上初めて、

脂肪とエネルギー摂取の増加が人々の食事に関して普遍化してきていることについても論述した。

母体の過栄養への暴露はヒトの生涯で適応できないか、部分的な適応しかできないエネルギーバランス制御系の発育の変化をもたらし、結果として成人でのBMIを増加させ、肥満の世代間の連鎖を誘導することも示した。

<参考文献>

- 1) Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ: Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301: 259-262, 1990
- 2) Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C: Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 31: 1235-1239, 2002
- 3) Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG: Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *New Engl J Med.* 353:1802-1809, 2005
- 4) Barker DJ: The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res* 64: Suppl 3: 2-7, 2005
- 5) McMillen IC, Robinson JS: Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiological Reviews* 85:571-633, 2005
- 6) Hales CN, Barker DJ: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35: 595-60, 1992
- 7) Hales CN, Barker DJP: The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 60: 5-20, 2001
- 8) Gluckman PD, Hanson MA: The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 15: 183-187, 2004
- 9) Worthman CM, Kuzara J: Life history and the early origins of health differentials. *Am J Hum Biol* 17:95-112, 2005
- 10) Ravelli A, van der Meulen J, Osmond C, et al.: Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 70:811-816, 1999
- 11) de Rooij SR, Painter RC, Roseboom TJ, et al.: Glucose tolerance at age 59 and the decline of glucose tolerance in comparison with age 50 in people prenatally exposed to the Dutch famine. *Diabetologia* 49:637-643, 2006
- 12) Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, et al.: Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 84:322-327, 2006
- 13) Edwards LJ, McMillen IC. Impact of maternal undernutrition during the periconceptional period, fetal number, and fetal sex on the development of the hypothalamo-pituitary adrenal axis in sheep during late gestation. *Biol Reprod* 66:1562-1569, 2002
- 14) Bloomfield FH, Oliver MH, Hawkins P, et al.: A periconceptional nutritional origin for noninfectious preterm birth. *Science* 300:606, 2003
- 15) MacLaughlin SM, Walker SK, Kleemann DO, Sibbons JP, Tsh DN, Gentili S, Coulter CL, McMillen IC: Impact of periconceptional undernutrition on adrenal growth and adrenal insulin-like growth factor and steroidogenic enzyme expression in the sheep fetus during early pregnancy. *Endocrinology* 148: 1911-1920, 2007
- 16) Edwards LJ, McMillen IC. Periconceptional nutrition programs development of the cardiovascular system in the fetal sheep. *Am J Physiol* 283:R669-R679, 2002
- 17) Bonds DR, Mwape B, Kumar S, Gabbe SG: Human fetal weight and placental weight growth curves. A mathematical analysis from a population at sea level. *Biol Neonate* 45: 261-274, 1984
- 18) Lackman F, Capewell V, Gagnon R, Richardson B: Fetal umbilical cord oxygen values and birth to placental weight ratio in relation to size at birth. *Am J Obstet Gynecol* 185: 674-682, 2001
- 19) Block BS, Schlafer DH, Wentworth RA, Kreitzer LA, Nathanielsz PW: Regional blood flow distribution in fetal sheep with intrauterine growth retardation produced by decreased umbilical placental perfusion. *J Dev Physiol* 13: 81-85, 1990
- 20) Clapp JF, 3rd, Szeto HH, Larrow R, Hewitt J, Mann LI: Fetal metabolic response to experimental placental vascular damage. *Am J Obstet Gynecol* 140: 446-451, 1981
- 21) McMillen IC, Adams MB, Ross JT, Coulter CL, Simonetta G, Owens JA, Robinson JS, Edwards LJ: Fetal growth restriction: adaptation and consequences. *Reproduction* 122: 195-204, 2001
- 22) Edwards LJ, Simonetta G, Owens JA, Robinson

- JS, McMillen IC: Restriction of placental and fetal growth in sheep alters fetal blood pressure responses to angiotensin II and captopril. *J Physiol* 515: 897-904, 1999
- 23) Danielson L, McMillen IC, Dyer JL, Morrison JL: Restriction of placental growth results in greater hypotensive response to α -adrenergic blockade in fetal sheep during late gestation. *J Physiol* 13: 13, 2005
- 24) Economides DL, Nicolaidis KH, Campbell S: Metabolic and endocrine findings in appropriate and small for gestational age fetuses. *J Perinat Med* 19: 97-105, 1991
- 25) Giussani DA, Spencer JA, Moore PJ, Bennet L, Hanson MA: Afferent and efferent components of the cardiovascular reflex responses to acute hypoxia in term fetal sheep. *J Physiol* 461: 431-449, 1993
- 26) Giussani DA, Riquelme RA, Moraga FA, McGarrigle HH, Gaete CR, Sanhueza EM, Hanson MA, Llanos AJ: Chemoreflex and endocrine components of cardiovascular responses to acute hypoxemia in the llama fetus. *Am J Physiol* 271:R73-83, 1996
- 27) Simonetta G, Rourke AK, Owens JA, Robinson JS, McMillen IC: Impact of placental restriction on the development of the sympathoadrenal system. *Pediatr Res* 42: 805-811, 1997
- 28) Ruijtenbeek K, le Noble FA, Janssen GM, Kessels CG, Fazzi GE, Blanco CE, De Mey JG: Chronic hypoxia stimulates periarterial sympathetic nerve development in chicken embryo. *Circulation* 102: 2892-2897, 2000
- 29) Edwards LJ, Simonetta G, Owens JA, Robinson JS, and McMillen IC: Restriction of placental and fetal growth in sheep alters fetal blood pressure responses to angiotensin II and captopril. *J Physiol* 15: 897-904, 1999
- 30) Danielson L, McMillen IC, Dyer JL, Morrison JL: Restriction of placental growth results in greater hypotensive response to α -adrenergic blockage in fetal sheep during late gestation. *J Physiol* 563: 611-620, 2005
- 31) Morrison JL, Botting KJ, Dyer JL, Williams SJ, Thornburg KL, McMillen IC: Restriction of placental function alters heart development in the sheep fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 293:R306-13, 2007
- 32) LaCoursiere DY, Bloebaum L, Duncan JD, Varner MW: Population-based trends and correlates of maternal overweight and obesity, Utah 1991-2001. 192: 832-839, 2005
- 33) Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J: Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr* 71: 1242S-1248, 2000
- 34) Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Ovesen PB-N, H: Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish Women. *Am J Obstet Gynecol* 189: 239-244, 2003
- 35) Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J: Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* 133: 1674S-1683, 2003
- 36) Parsons TJ, Power C, Manor O: Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: longitudinal study. *Brit Med J* 323: 1331-1335, 2001
- 37) Rugholm S, Baker JL, Olsen LW, Schack-Nielsen L, Bua J, Sorensen TIA: Stability of the association between birth weight and childhood overweight during the development of the obesity epidemic 13: 2187-2194, 2005
- 38) Oken E, Gillman MW: Fetal Origins of Obesity. *Obes Res* 11: 496-506, 2003
- 39) Stettler N, Kumanyika SK, Katz SH, Zemel BS, Stallings VA: Rapid weight gain during infancy and obesity in young adulthood in a cohort of African Americans. *Am J Clin Nur* 77: 1374-1378, 2003
- 40) Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, Zhao J, Schinnar R, Nelson SE, Ziegler EE, Strom BL: Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation* 111: 1897-1903, 2005
- 41) Steller N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA: Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatr* 109: 194-199, 2002

- 42) Ekelund U, Ong K, Linne Y, Neovius M, Brage S, Dunger DB, Wareham NJ, Rossner S: Upward weight percentile crossing in infancy and early childhood independently predicts fat mass in young adults: the Stockholm Weight Development Study (SWEDES). *Am J Clin Nutr* 83: 324-330, 2006
- 43) Ong KK, Emmett PM, Noble S, Ness A, Dunger DB, and the AST: Dietary energy intake at the age of 4 months predicts postnatal weight gain and childhood body mass index. *Pediatr* 117: e503-508, 2006
- 44) Muhlhausler BS, Duffield JA, McMillen IC: Increased maternal nutrition stimulates peroxisome proliferator activated receptor-gamma, adiponectin, and leptin messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue before birth. *Endocrinology* 148: 878-885, 2007
- 45) Muhlhausler BS, Duffield JA, McMillen IC: Increased maternal nutrition increases leptin expression in perirenal and subcutaneous adipose tissue in the postnatal lamb. *Endocrinology* 148:6157-6163, 2007
- 46) Muhlhausler BS, Adam CL, Findlay PA, Duffield JA, McMillen IC: Increased maternal nutrition alters development of the appetite-regulation network in the brain. *FASEB J* 20: 1257-1259, 2006

第3章

高齢者の QOL 維持を目的とした栄養の役割

第3章 高齢者のQOL維持を目的とした栄養の役割

高齢者の食事と生活習慣病

佐々木 敏*

1. 日本人の長寿化と食習慣の変化の関連

生活習慣病の発症や予防に食習慣が大きな影響を与えていることは論を待たないと思う。特に、日本は世界一の長寿国であり、日本人は他の先進国とは異なる非常に特徴的な食習慣を有している。したがって、日本人の食習慣が生活習慣病の予防に大きな貢献をしているのではないかと容易に想像される。しかし、残念ながら、十分に科学的な方法で両者の関連を示した研究は、発表者の知る限りでは、存在していない。

これは、この種の研究、すなわち、栄養疫学研究がわが国であまり活発でなかったためでもあるが、高齢者を対象とする疫学研究、特に栄養学領域における疫学研究(栄養疫学研究)が技術的に困難であるためでもある。

2. 危険因子への年齢の影響

高齢者の生活習慣と疾病の発生や死亡との関連を考えるうえで欠かせないのが、年齢によって両者の関連が異なるのではないかということである。この疑問を肥満度が総死亡率に及ぼす影響を例にあげて考えてみたい。図1はアメリカ人53万人を10年間追跡した結果である¹⁾。年齢を問わず、肥満度(ボディ・マス・インデックス)と総死亡率との関連はいわゆるJ字型の曲線を描いている。しかし、高齢になるほど両者の関連は弱くなっている。年齢階級によるこのちがいは、韓国人ではさらに大きく(図2)、65歳以上になると両者の関連はほとんど認められていない²⁾。これらの結果から、高齢期における危険因子は中年期におけるものと異なる可能性が示唆される。

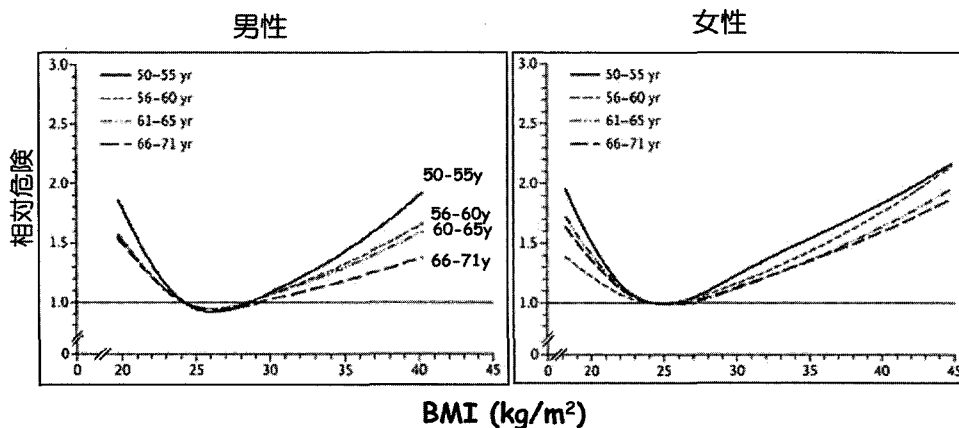


図1 肥満度(ボディ・マス・インデックス: BMI)と総死亡率の関連(追跡開始時の年齢によるちがいは)アメリカ人男女(52.7万人)を10年間追跡した結果。追跡開始の年齢は50~71歳。Adams, et al. N Engl J Med 2006; 355: 763-78.

Figure 1 Association between body mass index (BMI) and all-cause mortality (age-related difference) American men and women (n=527***), 10-year follow-up. Mean age at baseline was 50-71 years.

*東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻社会予防疫学

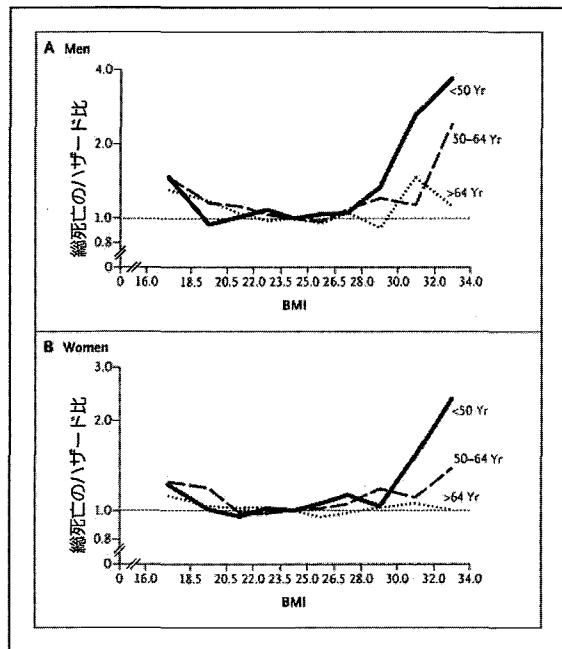


図2 肥満度（ボディ・マス・インデックス：BMI）と総死亡率の関連（追跡開始時の年齢によるちがい）（上）男性、（下）女性
韓国人男女（121.4万人）を12年間追跡した結果。
追跡開始の年齢は30～95歳。
平均のBMIは23.2 kg/m²。
Jee, et al. N Engl J Med 2006; 355: 779-87.

Figure 2 Association between body mass index (BMI) and all-cause mortality (age-related difference)
Korean men and women (1,214 million), 12-year follow-up. Mean age and BMI at baseline were 30-95 years and 23.2kg/m², respectively.

次に、中年期における危険因子が高齢期の総死亡に及ぼす影響はどうであろうか。この種の疑問に答えるには、非常に長期にわたる追跡を行ったコホート研究が必要である。ホノルル在住日系アメリカ人を40年にわたって追跡した結果によると、中年期（45～68歳）における代表的な危険因子の保有数とその後の総死亡に大きな影響を与えているようすを見ることができ（図3）³⁾。それは85歳くらいまで顕著な関連を示し、90歳の死亡に対してもやや関連は弱くなるものの、有意に関連している。これは、高齢期における健康のかなりの部分を中年期の健康度や生活習慣が規定していることを示す興味深い結果である。

つまり、高齢者の健康（死亡を含む）と生活習慣との関連を疫学的に検討するためには、①現在（高齢期）の生活と、②中年期のころの生活の両方を考慮しなくてはならないことをこれらの研究は示しており、高齢者の研究の方法論的な難しさを考えさせるものである。

3. 栄養素摂取量と高齢者の疾患との関連（認知症を例として）

このような方法論的な難しさはあるにせよ、高齢者に特有の疾患と食習慣（栄養素摂取量）との関連について、認知症（アルツハイマー病を含む）を例にあげて簡単にみておくことにしたい。

(1) 飲酒

飲酒に関しては、軽度な習慣的な飲酒が認知機能の低下を予防する可能性が、数多くの前向きコホート研究によって示されている⁴⁾。特に興味深いのは、アポリポ蛋白 e4 アリルの有無によって飲酒の影響が異なることである（図4）⁵⁾。しかしながら、大量飲酒は高血圧の確立した危険因子であり、脳卒中（特に脳出血）の危険度は明らかに上昇するため、飲酒による認知症予防は勧められるべきではない。

(2) 抗酸化ビタミン類

ビタミンC、ビタミンE、β-カロチンなどの抗酸化ビタミン類を豊富に摂取している集団で認知症の発症が少ないことがいくつかの疫学研究によって示唆されている。

たとえば、65歳以上のシカゴ在住アメリカ人男女を4年間追跡した研究（the Chicago Health and Aging Project）では、食品由来のビタミンE摂取量がその後のアルツハイマー病発症と有意な負の関連を示している（図5）⁶⁾。しかし、サプリメント由来のビタミンEも合わせた合計摂取量では有意な関連は見られなかった。また、この研究ではビタミンCやβ-カロチン摂取量とアルツハイマー病発症とのあいだには有意な関連は認められなかった。他の代表的なコホート研究の結果も含めて、抗酸化ビタミン類摂取量とアルツハイマー病発症との関連をまとめると表1のようになる⁶⁻¹¹⁾。

また、これらビタミン類の主な摂取源は野菜と果物であり、上記のアメリカにおける研究では、加齢による認

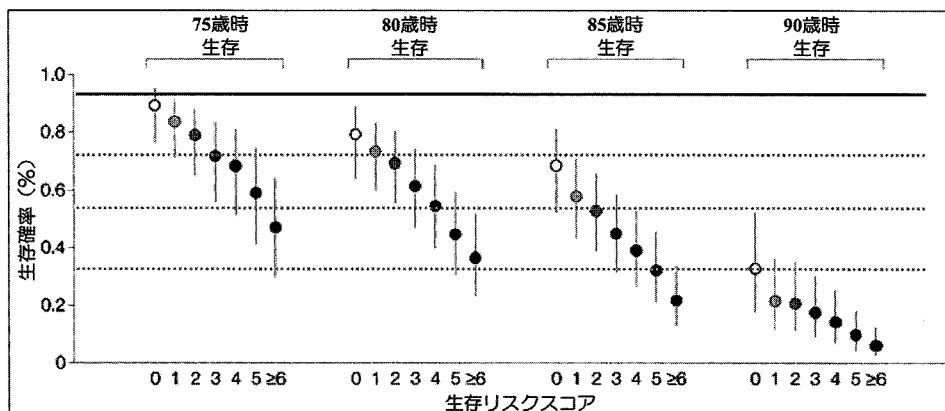


図3 中年期(平均=45-68y)の危険因子がその後の生存に及ぼす影響(ホノルル在住日系人、n=5820) 生存リスクスコアは次の危険因子の合計保有数: 1) 高血糖、2) 高血圧、3) 高度飲酒、4) 低教育歴、5) 過体重、6) 高中性脂肪、7) 低握力、8) 喫煙歴、9) 結婚歴なし。Willcox, et al. JAMA 2006; 296: 2343-50.

Figure 3 Influence of midlife risk factors (mean=45-68y) for survival in the later life (Japanese in Honolulu, n=5820) Number of the risk factors: 1) hyperglycemia, 2) hypertension, 3) high alcohol consumption, 4) low education, 5) overweight, 6) high triglyceride level, 7) low grip strength, 8) ever smoker, and 9) unmarried Morris MC, et al. JAMA 2002; 287: 3230-7.

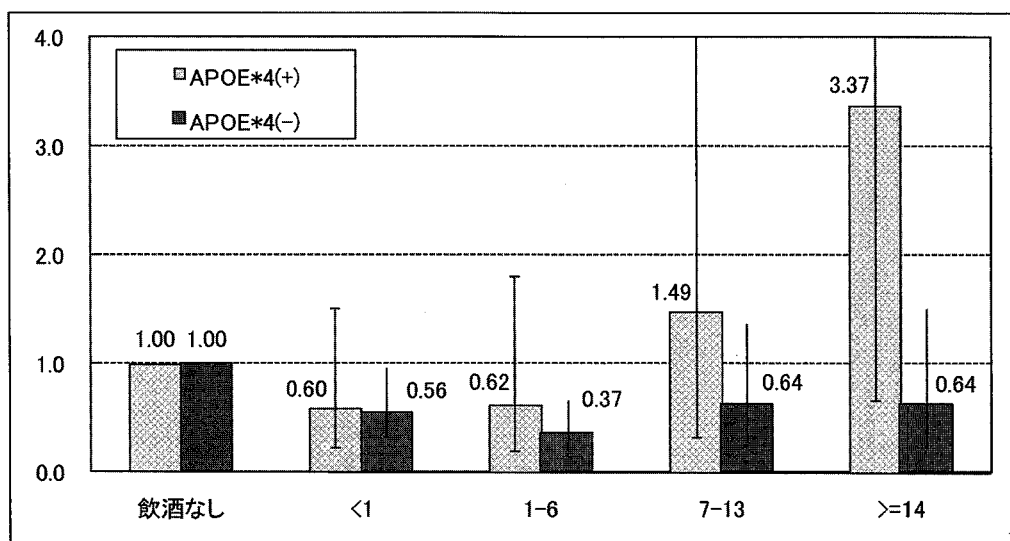


図4 アポリポ蛋白 e4 アリルの有無別にみた飲酒頻度(週あたり)と認知症発症との関連(オッズ比と95%信頼区間)

年齢、性、追跡終了時の生死、追跡終了時の検査回数、人種、糖尿病の有無、脳卒中の既往歴で調整。65歳以上の5888人男女を対象としたコホート研究内での症例対照研究(症例対照ともに373人、アメリカ)

Mukamal KJ, et al. JAMA 2003; 289: 1405-13 より改変のうえ引用。

Figure 4 Association between drinking frequency (times per week) and incidence of dementia (adjusted odds ratio and 95% confidence interval) by APO-E4 allele. Adjusted for age, vital status at the end of follow-up, clinic visit status at the end of follow-up, sex, race, APOE e-4 status (yes/no), diabetes, and history of stroke. The nested case-control study in a cohort study (n=5888 men and women aged 65 years and over), n=373 both in case and control group. USA. Mukamal KJ, et al. JAMA 2003; 289: 1405-13.

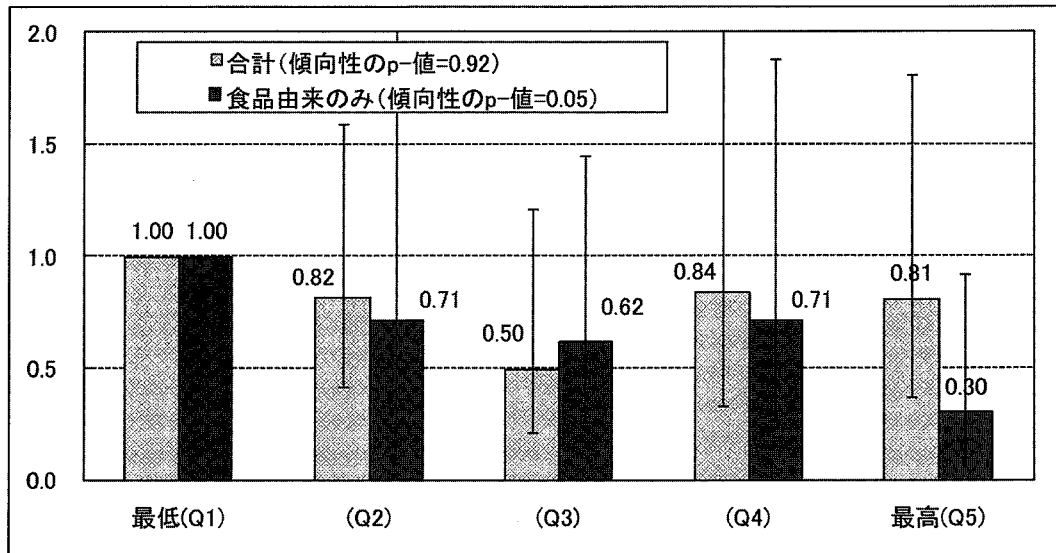


図5 追跡開始時のビタミンE摂取量とアルツハイマー病発症との関連（相対危険と95%信頼区間）
 食品由来のみ摂取量と、食品由来にサプリメント由来を加えた合計摂取量との解析。65歳以上の815人男女を対象としたコホート研究（追跡期間の中央値は3.9年、The Chicago Health and Aging Project）。

Morris MC, et al. JAMA 2002; 287: 3230-7 より改変のうえ引用。

Figure 5 Association between vitamin E intake at the baseline and incidence of Alzheimer disease (relative risk and 95% confidence interval)

Two analyses for vitamin E intake from food only and those with supplements. Cohort study with mean follow-up of 3.9 years (men and women aged 65 years and over: n=815). The Chicago Health and Aging Project.

Morris MC, et al. JAMA 2002; 287: 3230-7.

表1 代表的なコホート研究による抗酸化ビタミン類摂取量とアルツハイマー病発症との関連（まとめ）

Table 1 Association between antioxidant vitamin intakes and incident Alzheimer disease of selected cohort studies

参考文献番号	研究名	国	対象者数	追跡期間(年)	食事調査法	栄養素				
						ビタミンC	ビタミンE	β-カロチン	フラボノイド	野菜・果物ジュース
7)	The Chicago Health and Aging Project	USA	815	3.9	SFFQ	No	↓	No	—	—
8)	The Rotterdam Study	オランダ	5395	6	SFFQ	↓	↓	No	No	—
9)	The Kame Project	USA(日系人)	1836	8	SFFQ	No	No	No	—	↓
10)	The Honolulu-Agia Aging Study	USA(日系人)	2459	30	24時間思い出し法	No	No	No	No	—
11)	The Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project	USA	980	4	SFFQ	No	No	No	No	—
12)	The Cache County Study	USA	4740	3	—	↓*	↓*	—	—	—

・ビタミンCとビタミンEのサプリメントを両方とも利用していた場合のみ。

・略号と記号：SFFQ=半定量食物摂取頻度質問票、↓=有意な負の関連、No=有意な関連はなし。—=報告なし。

Abbreviations: SFFQ=self-administered food frequency questionnaire, ↓=significantly negative association, No=no significant association, —=not reported.

* Only for the users of both vitamin C and vitamin E.

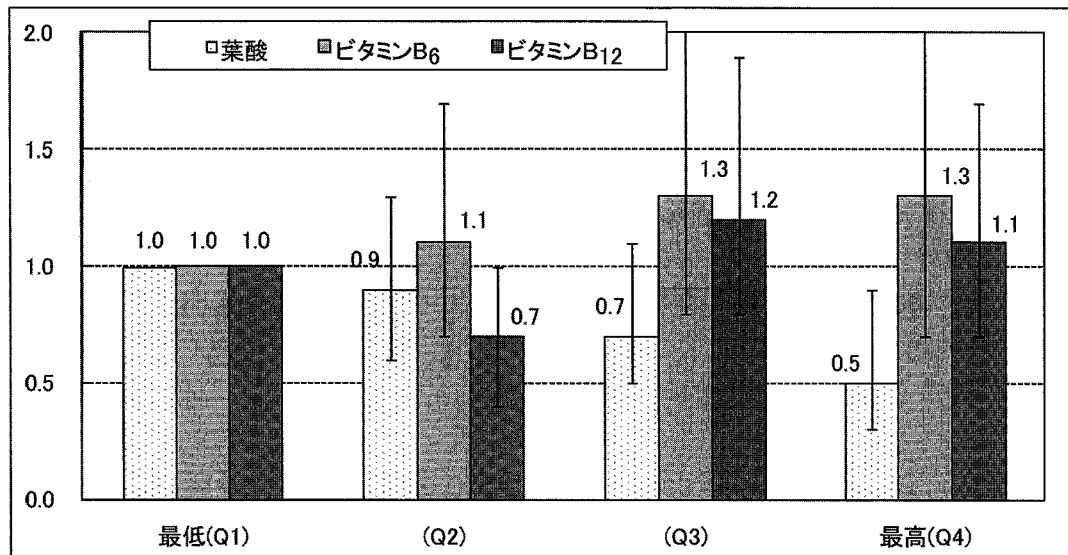


図6 追跡開始時のホモシステイン関連ビタミン摂取量とアルツハイマー病発症との関連（相対危険と95%信頼区間）摂取量にはサプリメント由来も含む。年齢、性、人種、教育歴、アポリポ蛋白e4 アリルの有無、糖尿病病歴、高血圧病歴、現在喫煙習慣、心臓病の有無、脳卒中の有無で調整。さらに、葉酸、ビタミンB6・ビタミンB12の摂取量で調整（検討対象とされている栄養素は除く）。65歳以上の965人男女を対象としたコホート研究（平均追跡期間は6.3年、The Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project）。Luchsinger JA, et al. Arch Neurol 2007; 64: 86-92 より改変のうえ引用。

Figure 6 Relation of quartiles of energy-adjusted intakes of folate, vitamin B6, and vitamin B12 to incident Alzheimer disease (hazard risk and 95% confidence interval) The values include intake from supplements. Adjusted for age, sex, ethnic group, education, apolipoprotein E e4 allele, history of diabetes, hypertension, current smoking, heart disease, and stroke, and levels for other two nutrients. A cohort study with 965 men and women aged 65 years and over (mean follow-up was 6.3 years). The Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project. Luchsinger JA, et al. Arch Neurol 2007; 64: 86-92.

知機能低下と野菜摂取量とのあいだに有意な負の関連が存在することも報告している¹²⁾。しかし、果物摂取量とは有意な関連は認められていない。

(3) ホモシステイン関連ビタミン類

血中ホモシステイン濃度にはビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸の摂取量が関与することが知られている¹³⁾。そして、血中ホモシステイン濃度がアルツハイマー病発症や加齢による認知機能低下に関連していることを示す疫学研究は多数存在する¹⁴⁾。したがって、これらピタミ

ンを豊富に摂取する集団で認知症の発症が少ないことが期待され、いくつかの疫学研究がそれを支持する結果を得ている。たとえば、アメリカで65歳以上の高齢者を6.3年間追跡した研究は、サプリメント由来も含めた場合、葉酸摂取量とアルツハイマー病発症とのあいだに負の関連を認めたと報告している(図6)¹⁵⁾。しかしながら、この研究ではビタミンB₆、ビタミンB₁₂摂取量との関連も検討されているが、これらとアルツハイマー病発症とのあいだには有意な関連は認められなかった。一方、前述のシカゴでの研究では、葉酸摂取量は加齢による認

表2 代表的なコホート研究による脂質・脂肪酸摂取量と認知症またはアルツハイマー病発症との関連（まとめ）

Table 2 Relation of fat and fatty acid intakes to incidence of dementia or Alzheimer disease in selected cohort studies

研究名	国	対象者数	検討した栄養素・食品	検討した結果因子	結果
The Washington Heights-Inwood	USA	980	エネルギー・脂質・たんぱく質・炭水化物摂取量	アルツハイマー病発症	高エネルギー・脂質摂取が促進的
The Chicago Health and Aging Project	USA	815	脂質摂取量	アルツハイマー病発症	不飽和脂肪酸が予防的
The Chicago Health and Aging Project	USA	815	魚類・n-3系脂肪酸摂取量	認知症発症	n-3系脂肪酸・魚類摂取が予防的
The Rotterdam Study	オランダ	5395	脂質摂取量	認知症発症	関連する脂質（脂肪酸）はなし
PAQUID	フランス	1416	魚類摂取量	認知症発症	魚類摂取が予防的

Luchsinger JA, et al. Lancet Neurol 2004; 3: 579-87 から改変のうえ、引用。
 Cited from Luchsinger JA, et al. Lancet Neurol 2004; 3: 579-87.

知機能低下には有意な関連を認めたと¹⁶⁾、アルツハイマー病発症とのあいだには有意な関連は認められなかったと報告している¹⁷⁾。なお、同様に、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂ 摂取量とアルツハイマー病発症とのあいだにも有意な関連は認められていない。

このように、これらの栄養素摂取量が認知症予防に役立つか否かについては、まだ結論を下すことはできないようである。

(4) 脂質と脂肪酸

脂質ならびに脂肪酸摂取量との関連もいくつかの研究で検討されている。代表的な研究報告を表2に示した¹⁸⁾。n-3系脂肪酸、そして、その主な摂取源である魚類が、認知症の発症に予防的に働く可能性が複数の研究で示唆されており、注目に値する。しかし、有意な関連を見出せなかった研究もあり、その結果は必ずしも一致したものではない。欧米諸国に比べるとわが国の魚類摂取量は際立って多いため、この関連は興味深いところであるが、残念ながら、現時点では日本でのコホート研究は存在しないようである。

4. 高齢者における食事調査の困難さ

上記で紹介した研究のほとんどが質問票（食物摂取頻度質問票）を用いて栄養素摂取量を算定している。食事調査法として他にしばしば用いられるものに、食事記録法と食事思い出し法があるが、ともに、対象者の負担が大きく、特に、この問題のために、短期間（1日間から3日間程度）の食習慣しか調べられないという弱点を有している。これは、生活習慣病のように、習慣的な食事の状況を知りたい場合には致命的な弱点となる。さらに、データの整理や解析に伴う研究者側の負担も大きく、これらの理由のために、多くの栄養疫学研究で、食物摂取頻度質問票などの質問票が用いられている。

しかし、複数種類の栄養素の摂取量を推定する場合には、少なくとも100種類程度、または、それ以上の食品について、習慣的な摂取頻度を尋ねなくてはならない¹⁹⁾。さらに、1回に摂取するおよその量（容量または重量）も必要である。したがって、質問票といえども、対象者の負担はかなり大きく、高齢者のように、記憶力、読解力の衰えが想定される場合には、若年や中年を対象として開発された質問票はそのまま流用するのは困難である。さらに、若年集団や中年集団と高齢者集団を比較すると、摂取頻度の高い食品や1回あたりの標準的な摂取量は異なるであろうことが容易に想像

表3 高齢者集団（65～74歳）と中年集団（35～64歳）における1回摂取重量のちがい（1回の24時間思い出し法による結果）

Table 3 Portion sizes of selected foods between elderly (65-74 years) and middle-aged (35-64 years) men and women (results obtained from one 24-hour recall)

対象者数 (男/女)	96/128	354/442	
平均年齢 (歳) (男/女)	68.8/68.9	51.5/50.1	
1回摂取重量(g)	平均値	平均値	%比
カッテージチーズ	28	60	-53
ハードチーズ	38	44	-14
鶏肉 (皮付き)	77	90	-14
牛肉入り料理	146	197	-26
米	97	123	-21
じゃがいも	83	120	-31
野菜サラダ	100	96	4

Shaharet al. J Nutr 2003; 133: 3625-9から改変引用。

される。たとえば、イスラエルで行われた研究では、中年集団（35～64歳）と高齢者集団（65～74歳）について食品の1回摂取重量を比較している（表3）²⁰⁾。注目すべきことは、両集団の平均摂取重量のちがい（比）が食品ごとに異なることである。この結果は、他の年齢集団とは別に、高齢者専用の食事調査質問票の開発が必要であることを示しており、高齢者の食事調査法における基礎研究の重要性を示唆している。

高齢者の食事調査法における基礎研究は、欧米諸国では一定数の報告があるものの、わが国ではまだほとんど皆無である。日本人高齢者における栄養と健康との関連を議論する前に、この分野の基礎研究が急務であると思われる。

5. まとめ

高齢者における生活習慣病の予防と管理は、単なる延命だけでなく、生活の質の面からも重要であり、それに食事に関与する部分はとても大きい。しかし、現時点においては、研究の方法論的困難さのために、十分に科学的な結果は出ていないと見るのが正しいのではないだろうか。幸い、この分野における基礎研究の近年の発展はめざましく、それに基づいて数多くの栄養疫学研究が行われるようになってきたことから、近いうちに、高齢者の健康と食習慣との関連について数多くの事実が明らか

にされ、実生活に活用されるようになるものと期待される。

<参考文献>

- 1) Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF: Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355: 763-78
- 2) Jee SH, Sull JW, Park J, Lee SY, Ohrr H, Guallar E, Samet JM: Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006; 355: 779-87
- 3) Willcox BJ, He Q, Chen R, Yano K, Masaki KH, Grove JS, Donlon TA, Willcox DC, Curb JD: Midlife risk factors and healthy survival in men. *JAMA* 2006; 296: 2343-50
- 4) Letenneur L: Risk of dementia and alcohol and wine consumption: a review of recent results. *Biol Res.* 2004; 37: 189-93
- 5) Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, Siscovick DS: Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003; 289: 1405-13

- 6) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al.: Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; 287: 3230-7
- 7) Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al.: Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 3223-9
- 8) Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB: Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *Am J Med* 2006; 119: 751-9
- 9) Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, White LR, Launer LJ: Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 959-67
- 10) Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R: Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 203-8
- 11) Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC; Cache County Study Group: Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2004; 61: 82-8
- 12) Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS: Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology* 2006; 67: 1370-6
- 13) Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH: Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-8
- 14) Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PWF, Wolf PA: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476-83
- 15) Luchsinger JA, Tang MX, Miller J, Green R, Mayeux R: Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch Neurol* 2007; 64: 86-92
- 16) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Hebert LE, Scherr PA, Schneider JA: Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol* 2005; 62: 641-5
- 17) Morris MC, Evans DA, Schneider JA, Tangney CC, Bienias JL, Aggarwal NT: Dietary folate and vitamins B-12 and B-6 not associated with incident Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 435-43
- 18) Luchsinger JA, Mayeux R: Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 579-87
- 19) Molag ML, de Vries JH, Ocke MC, Dagnelie PC, van den Brandt PA, Jansen MC, van Staveren WA, van't Veer P: Design characteristics of food frequency questionnaires in relation to their validity. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1468-78
- 20) Shahar D, Fraser D, Shai I, Vardi H: Development of a food frequency questionnaire (FFQ) for an elderly population based on a population survey. *J Nutr* 2003; 133: 3625-9

第3章 高齢者のQOL維持を目的とした栄養の役割

COPD患者における栄養療法と低強度運動療法の有用性

塩谷 隆信*

1. はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) は、肺気腫と慢性気管支炎の総称であり、気流制限を特徴とする¹⁾。近年、COPDが急速に増えている背景として次の2つの大きな理由が提唱されている。第1の理由は、COPDの最大の危険因子である喫煙率が先進工業国のみならず発展途上国においても増加していることである。第2の理由は、COPDに罹患する老年人口が増加していることである。このように、COPDの罹患率と死亡率が急増しているために、社会経済的負担が全世界において増大している。もしも、COPDが現在のまま増加すれば、COPDは2020年には世界の死因の第3位になるであろうと予想されている。このような現況からCOPDに対する医療、ケア、そして予防に関する新しいシステムの構築が緊急の課題である。

2. 慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD)

COPDのリスク要因に晒され続け、世界の人口構成が高齢化している状況から、COPDの有病率と負担は、今後、数十年は増加するであろうと予想されている。世界的に人口の6%弱がCOPDに罹患していると考えられている²⁾。COPDの罹患率に関しては正確性を欠くという問題はあるものの、COPDがほとんどの国において重要な死因となっているのは明らかである²⁾。Global Burden Disease Studyは、1990年に死因の第6位であったCOPDが2020年には第3位になるであろうと予想し

ている³⁾。COPDによる死亡率の増加は、ほとんどの国において喫煙率の増加と平均寿命の延長によりさらに加速されている。

COPDは、直接経費 (診断と治療にかかる経費) および間接経費 (疾患による身体障害、失業、医療サービス、家族の負担) の双方が増大する疾患である。発展途上国においては、COPDの急性増悪は医療費にとって一番大きな負担となっている。ヨーロッパ連合では、呼吸器疾患に対する直接経費の総額は全医療費の約6%であり、その中でCOPDは56% (38.6億ユーロ) を占めている¹⁾。

COPDの重症例では、いくつかの全身疾患的な特徴を有し、生存率や併存症に大きな影響を与えている。骨格筋量の喪失あるいは衰弱は、筋肉の廃用あるいはアポトーシスによると考えられている。また、COPD患者には、骨粗鬆症、うつ、あるいは慢性貧血が合併しやすいと考えられている。TNF α 、IL-6などの炎症性メディエーターや酸素から発生するフリーラジカルは、こうした全身性炎症に深く関与していると考えられている。心血管疾患発症のリスクはC反応性蛋白質 (CRP) の増加に関連するとの報告も見られる⁴⁾。

3. 薬物療法としての気管支拡張薬

COPDの薬物療法は症状の予防と緩和に用いられ、急性増悪の重症度と頻度を軽減し、健康状態を改善し、運動耐容能を向上させる¹⁾。薬物療法による呼気流速の増加は、肺弾性圧よりも気道径の増大をより反映することから、気管支平滑筋を弛緩させることにより1秒量ある

*秋田大学医学部保健学科学療法学専攻・教授

いはその他の呼吸機能を増加させる薬剤は、気管支拡張薬と呼ばれる⁵⁾。このような薬剤は、肺を空にして安静時あるいは労作時の肺の過膨張を軽減し運動耐容能を改善する。こうした変化の程度は特に進行例で大きい、1秒量の改善からこうした効果を予測するのは難しい。主として気道平滑筋に作用する薬剤で定期的に気管支を拡張しても、COPDにおける呼吸機能の低下は通常改善はされない。すべての気管支拡張薬は1秒量をそれほど改善することなしにCOPD患者の運動耐容能を増加させることが示されている。長時間作用性気管支拡張薬の方が短時間作用性に比べてより有効性が高く利用しやすい¹⁾。

4. 非薬物療法としての呼吸リハビリテーション

呼吸リハビリテーションにおける第1の目的は症状を軽減し、生活の質を改善させ、日常生活における身体および精神活動を向上させることである⁶⁾。これらの目的を達成するために、呼吸リハビリテーションは、COPD患者に対して内科的治療では改善されない呼吸器系の様々な問題をカバーする。重症度がⅡ、Ⅲ、Ⅳ度のCOPD患者においては、運動による身体失調、社会的孤立、ムードの低下（特にうつ状態）、筋肉の消耗、体重減少というような問題が生じる。こうした問題はお互いに複雑な関係があり、こうした関係をどれかひとつでも改善させ悪循環を断ち切るにより、疾患に対してよりプラスの結果が得られる。呼吸リハビリテーションは、多くの臨床研究において慎重に評価されており、そ

の効果について表1に示した¹⁾。平均すると、呼吸リハビリテーションは、最大仕事量を18%、最大酸素摂取量を11%、運動耐容能を基礎値から87%増加すると報告されている。また、6分間歩行距離は49m増加する⁷⁾。呼吸リハビリテーションは、気管支拡張薬の効果に対して相加作用があると報告されている⁸⁾。

すべての病期のCOPD患者は、運動療法プログラムにより運動耐容能、呼吸困難および疲労が改善する。呼吸リハビリテーション・プログラムのなかのひとつの種目だけでもこうした効果があるとされている。呼吸リハビリテーションの種目は、プログラム毎に異なるが、通常、運動療法、栄養療法、呼吸理学療法教育などが含まれる⁸⁾。

運動耐容能は、エルゴメーターあるいはトレッドミルにより、最大酸素摂取量、最大心拍数、最大仕事量などの生理学的指標に評価される。もう少し簡便な方法としては、6分間歩行距離のような自分のペースで行う歩行試験がある。これらの試験方法は、データを取る前に少なくとも1回は、練習を行う必要がある。シャトル歩行試験は6分間歩行試験よりもより完全なデータを提供し、トレッドミルテストに比較してより簡便である⁹⁾。

運動トレーニングは1日から1週間まで施行する頻度が様々であり、ひとつのセッションでは10分から45分、強度は最大酸素摂取量の50%から最大耐容までである。運動プログラムの至適期間に関する比較対照試験は行われてはいないが、28セッションよりも少ないとこれよりも長いプログラムに比較して効果が小さいことが多くの研究で報告されている。実際は、プログラム施行期間は医療資源に依存し、通常4～10週間で、施行期間が長いほど効果が高いことが報告されている¹⁰⁾。

表1 COPDにおける呼吸リハビリテーションのエビデンス（文献1より改変引用）
Table 1 Evidence of pulmonary rehabilitation in COPD

	ACCP/AACVPR (1997)	GOLD (2006)
下肢トレーニング	A	—
上肢トレーニング	B	B
呼吸筋トレーニング	B	C
精神的社会的介入	C	C
息切れ	A	A
心配、不安	—	A
運動能力	A	A
HRQoL	B	A
医療ケア利用	B	A
生存	C	B

栄養状態は、COPD の症状、身体障害、予後の決定因子であり、過体重も低体重もともに問題である。COPD 患者に対する特別な栄養療法はエキスパートの意見あるいは小規模な対照試験に基づくものである。ステージ II から IV の 25% の COPD 患者で身体係数 (BMI) と除脂肪体重 (FFM) が減少している。除脂肪体重の減少は COPD による死亡の独立したリスク因子である¹²⁾。

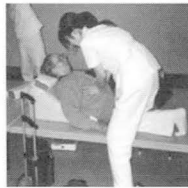
現在のエビデンスでは、補助食品単独では充分ではないと報告されている¹³⁾。非特異的なアナボリック作用のある運動療法と併用して摂取カロリー増加を図るのがよいとされ、重篤な栄養障害のない患者においても効果があると報告されている。ほとんどの呼吸リハビリテーションでは教育を種目としてとりあげているが、呼吸リ

ハビリテーションを施行した後、教育がさらに改善効果があるかどうかは不明である^{1,9)}。

5. 秋田大学における呼吸リハビリテーション

我々の呼吸リハビリテーション・プログラムは低強度であり、口すぼめ呼吸や横隔膜呼吸、仰臥位や座位におけるゆっくりとした呼吸法などの呼吸訓練、上肢および下肢の運動、呼吸筋ストレッチ体操、最低 15 分間の平地歩行、スレシヨルドを用いての 20% ~ 30% 強度での呼気および吸気筋トレーニングなどである (図 1~3)¹⁴⁾。患者はさらに呼吸器疾患、息切れのコントロール法、処

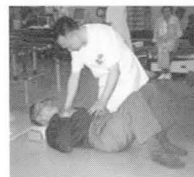
・口すぼめ呼吸や横隔膜呼吸訓練



・呼吸筋ストレッチ体操



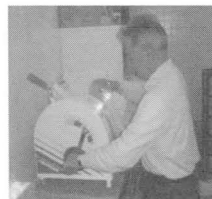
・仰臥位における呼吸訓練



・呼吸筋トレーニング

図1 呼吸リハビリテーション・プログラム (胸壁に対するアプローチ) (文献 14 より改変引用)
Figure 1 Pulmonary rehabilitation program (Approach for the chest wall)

・上肢および下肢の筋肉トレーニング



・ウォーキング



・栄養士のサポート



・教育



図2 呼吸リハビリテーション・プログラム (運動療法と栄養療法) (文献 14 より改変引用)
Figure 2 Pulmonary rehabilitation program (Exercise training and nutritional support)

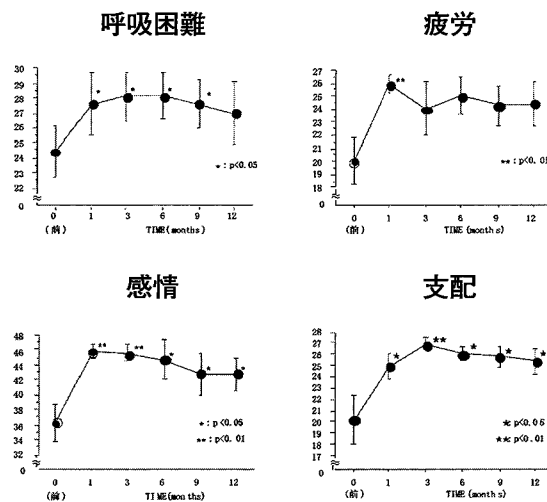


図3 呼吸リハビリテーションの健康関連 QOL に及ぼす効果 (文献 14 より改変引用)
 Figure 3 Effect of pulmonary rehabilitation on health related QOL

表2 2週間毎の呼吸リハビリテーション・プログラム (文献 14 より改変引用)
 Table 2 Biweekly schedule of pulmonary rehabilitation program

	0週	2週	4週	6週～
外来診療	●	●	●	●
呼吸療法士	●	●	●	●
ADL指導	●	●	●	●
教育 (1/ヶ月)	●		●	
呼吸テクニック		仰向け、 座る	立ち、歩き	ADL において
呼吸筋ストレッチ体操				
呼吸筋トレーニング		吸気筋 トレーニング (IMT)	+呼吸筋 トレーニング (EMT)	
上肢&下肢 トレーニング				
歩行訓練 または椅子運動				
家庭訪問 (1/1-3ヶ月)		●		●

方および吸入器具、栄養、ストレス対処法、家庭における体操などの45分間の教育を受ける。患者はこのようなプログラムについて病院内で呼吸療法士から2週間に1度指導を受ける(表2)。看護師が定期的に患者宅を訪問して呼吸リハビリテーションに関する新しい情報を提供し、再指導を行う。来院時にはリラクゼーションおよび椅子体操が呼吸療法士の指導下に行われる。こうしたすべてのトレーニング・プログラムにおける酸素摂取量は最大酸素摂取量の40～50%である。

経口食事摂取量を増加させることができない90%IBW

以下の患者では、補助食品が考慮される。栄養補助療法は実測した基礎エネルギー消費量の1.3～1.5倍を目標として摂取させる(図4、5)。

22人のCOPD患者において分岐鎖アミノ酸を摂取させた。その結果、分岐鎖アミノ酸摂取群において血中分岐鎖アミノ酸は有意に増加し、体格指数、体重、大腿四頭筋力も有意に改善した(表3)¹⁵⁾。また、CoQ10含有経口補助食品を摂取した群では血色素の有意な改善が認められた¹⁶⁾。

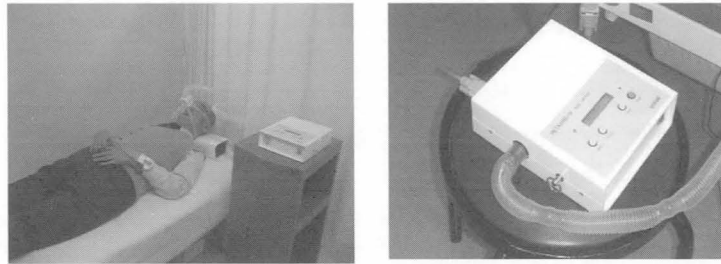


図4 簡易型熱量計による安静時エネルギー消費量 (REE) の測定 (文献 16 より改変引用)
Figure 4 Measurement of resting energy expenditure (REE) with calorimeter

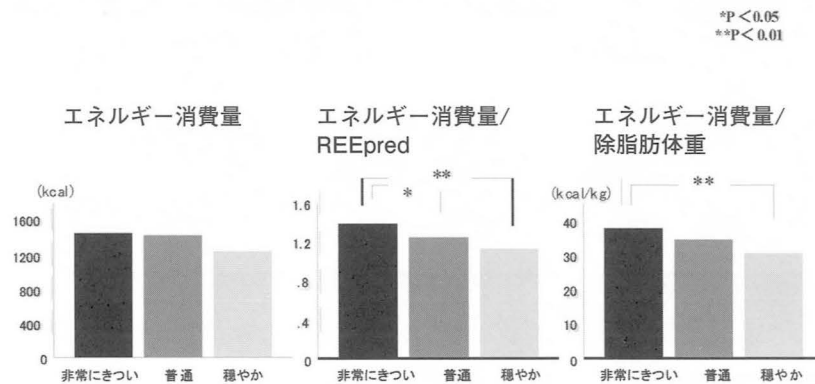


図5 COPD 患者における安静時エネルギー消費量 (REE) の相違 (文献 16 より改変引用)
Figure 5 Differences of REE among severities of COPD

表3 分岐鎖アミノ酸含有補助栄養食品の COPD に対する効果 (文献 15 より改変引用)
Table 3 Effect of BCAA-enriched nutritional supplementation in COPD

		分岐鎖アミノ酸 (+)		分岐鎖アミノ酸 (-)	
		前	3ヶ月後	後	3ヶ月後
スレオニン	(nmol/ml)	95.0±37.7	107.5±39.9*	101.4±47.3	102.3±41.1
バリン	(nmol/ml)	194.6±43.2	261.3±58.8*	209.6±53.0	234.1±59.7
ロイシン	(nmol/ml)	89.5±20.0	122.2±41.4	104.9±41.4	108.7±41.0
イソロイシン	(nmol/ml)	53.2±9.3	66.9±26.2*	77.5±30.3	62.8±23.4
メチオニン	(nmol/ml)	22.6±4.5	26.0±6.8*	26.3±8.6	24.1±5.9
フェニルアラニン	(nmol/ml)	57.5±6.7	60.5±5.6*	65.0±16.4	65.7±15.7
リジン	(nmol/ml)	180.1±53.6	195.3±55.5*	187.5±55.8	193.5±58.8
タウリン	(nmol/ml)	51.6±11.2	78.9±58.6	55.4±13.9	55.1±12.8
グルタミン酸	(nmol/ml)	32.4±11.2	43.2±19.3*	32.7±8.6	37.3±15.2
グルタミン	(nmol/ml)	588.8±84.7	633.9±111.3*	579.9±91.8	577.1±96.6
セリン	(nmol/ml)	91.1±12.9	97.5±10.3*	90.3±14.6	96.0±15.2
プロリン	(nmol/ml)	168.3±73.9	205.3±101.5*	224.3±116.6	209.6±80.3
グリシン	(nmol/ml)	206.9±70.1	223.3±74.1**	199.2±51.7	205.1±43.2
アラニン	(nmol/ml)	326.3±77.8	355.4±89.8*	304.0±50.9	294.3±55.9
チロシン	(nmol/ml)	59.4±11.8	66.2±17.8	73.2±19.2	70.8±17.0
オルニチン	(nmol/ml)	57.4±13.5	66.4±15.8*	73.6±24.3	68.7±23.0
シスチン	(nmol/ml)	42.0±13.0	47.3±13.2*	43.8±9.8	47.6±8.0
ヒスチジン	(nmol/ml)	75.6±9.7	80.0±10.2*	72.2±8.1	72.3±7.2
アルギニン	(nmol/ml)	78.4±14.8	85.9±18.9	85.6±18.5	81.9±11.0
分岐鎖アミノ酸	(nmol/ml)	343.4±67.5	444.6±124.4*	453.6±151.8	376.5±122.4
分岐鎖アミノ酸/総アミノ酸		2.7±0.8	3.6±1.0*	2.70±0.3	2.8±0.4

** : p<0.01, * : p<0.05

運動トレーニングは呼吸リハビリテーションの中心となる項目である。患者が家庭で運動するときには、リスクの低さおよびその簡便性から歩行が推奨されている。歩行の処方は、トレッドミル、エルゴメーター、歩行試験などからその強度が決定される。しかし、日常の忙しい医療現場の中で歩行強度を正確に決定することは非常に難しい。2004年、Mahlerらは、呼吸困難度を利用して歩行速度を調整する目標呼吸困難スコア（TDR）の有用性を報告した¹⁷⁾。我々は、このTDRを応用して、低強度椅子体操を考案しその有用性を報告した（図6）¹⁸⁾。

最近まで、下肢筋トレーニングは膝あるいは足首に

重錘などを巻いて行われていたが、その効果は不確実であった。近年、佐藤らは、自体重を利用してスクワットにより下肢筋トレーニングを行うことができる機械（マステックTM）を開発し、その有用性を報告した（図7）^{19,20)}。

従来、呼吸リハビリテーションにおいては、高強度運動トレーニングが推奨されているが、このプログラムでは、結果的に実施頻度が少なくなり効果は低い。高強度運動プログラムの家庭における実施率はさらに低い。このような事実から、低強度高頻度運動プログラムが現実的であると認識されてきている。



図6 椅子に座って行う COPD 体操（文献 18 より改変引用）
Figure 6 Chair exercise (low-intensity exercise at home)

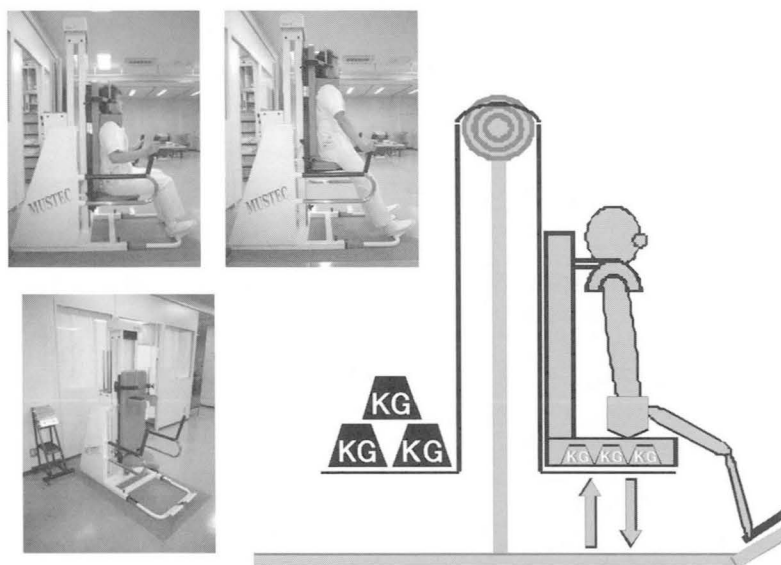


図7 ウェイト・サポート機構を用いたスクワットマシン（MUSTECTM）（文献 19 より改変引用）
Figure 7 Weight supporting system; Squat machine (MUSTECTM)

<参考文献>

- 1) NHLBI/WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2006. www.gold-copd.org.
- 2) Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al.: Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 28 (3): 523-532, 2006
- 3) Murray CJ, Lopez AD: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349 (9064): 1498-1504, 1997
- 4) Gan WQ, Man SF, Senthiselvan A, et al.: Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a meta-analysis. *Thorax* 59 (7): 574-580, 2004
- 5) Calverly PMA: Symptomatic bronchodilator treatment. In Calverly PMA, Pride NB, eds. *Chronic pulmonary obstructive disease*. London, Chapman and Hall, pp419-445, 1995
- 6) Rabe KF, Hurd S, Anzieto A, et al.: *Am J Respir Crit Care Med* 176 (6): 532-555, 2007
- 7) Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, et al.: Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 172 (1): 19-38, 2005
- 8) Casaburi R, Kufafka D, Cooper CB, et al.: Improvement in exercise treatment with combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 127 (3): 809-817, 2005
- 9) Mahler DA: Pulmonary rehabilitation. *Chest* 113 (4 Suppl): 263S-268S, 1998
- 10) Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, et al.: Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 348 (9035): 1115-1119, 1996
- 11) Engelen MP, Schols AM, Baken WC, et al.: Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 7 (10): 1793-1797, 1994
- 12) Gorecka RM, Gorzelak K, Sliwinski P, et al.: Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxemia. *Thorax* 52 (8): 674-679, 1997
- 13) Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, et al.: Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* Apr 18; (2): CD000998, 2005
- 14) 塩谷隆信, 佐竹将宏, 高橋仁美 他: 安定期 COPD 患者における低強度呼吸リハビリテーションの有用性. *呼吸*. 25 (3): 311-330, 2006
- 15) 渡邊暢, 高橋仁美, 菅原慶勇 他: 安定期 COPD 患者に対する分岐鎖アミノ酸強化栄養剤の有用性の検討. *日本呼吸管理学会雑誌*. 15 (4): 617-622, 2006
- 16) 山田公子, 伽羅谷千加子, 渡部郁子 他: 安定期 COPD 患者の栄養管理—CoQ10 含有栄養調整食 (ライフロン Q10) を3ヶ月間併用して—. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌*. 16 (2): 322-328, 2006
- 17) Mahler DA, 福地義之助: COPD 患者に対する運動療法の実践—呼吸困難感を指標とした運動処方—. *COPD FRONTIER* 3 (3): 51-62, 2004
- 18) 高橋仁美, 佐竹将宏, 菅原慶勇 他: 座ってできる COPD 体操. *呼吸器科*. 11 (3): 291-301, 2007
- 19) 佐藤英文: ウェイト・サポート機構を用いたスクワットマシン (MUSTEC™) の臨床的評価. 11 (3): 276-284, 2007
- 20) 清川憲孝, 高橋仁美, 菅原慶勇 他: マステックを用いての下肢筋トレーニングが有用だった1例. *秋田大学保健学科紀要*. 15 (2): 53-57, 2007

第3章 高齢者のQOL維持を目的とした栄養の役割

免疫機能の加齢による衰退と栄養による回復

ステファニー・ブラム^{*1}、ケイトリン・ダイザー^{*1}、
福島洋一^{*2}、カリーン・ヴィダル^{*1}

1. 緒言

世界の人口構造は大きく変化しつつある。たとえば、米国白人の平均寿命は、1900年生まれではおよそ48歳であったが、2004年生まれでは80歳と恐るべき伸びを示している¹⁾。これは世界的な現象であり、先進国では、高齢者人口が現在の19%から2050年には32%と、大幅な増加が予想されている。数値的にみると、60歳以上の人口は現在約6億人であるが2025年には2倍に増加し、2050年までにほぼ20億人に達すると予測されている²⁾。高齢者は特に健康上の問題に影響されやすい。したがって、高齢者が良好な健康を保つのを支援することは、彼らが自立し、生活の質を保ち、その家族や地域社会に貢献し続けるために、不可欠である。このような理由から、高齢者を支援し、かつ早期の衰弱を未然に防ぐ解決策を提案するために、加齢のメカニズムを理解する研究は極めて重要である。

加齢により多くの免疫機構が変化し、たとえば細胞性免疫が低下したり、同時にインフルエンザなどの外来抗原に対する抗体産生が低下するといったことが起こる。その結果、高齢者の多くでは感染症や非感染性疾患のリスクが高まり、発病や死亡につながる^{3,4)}。加齢による免疫機能のこのような低下が、加齢プロセス自体によるものなのか、あるいは健康状態の悪化や他の生活環境因子、特に栄養状態の悪化から来るものなのか、まだ明らかになっていない。

2. 軽度の炎症

これまでの研究により、加齢プロセスに伴って免疫応答の多くが著しく低下することが示されているが⁵⁾、最近の報告では、免疫応答の中には加齢によって低下するどころか増強さえするものもあることが示されている^{6,7)}。その例として挙げられるのが、軽度の慢性炎症状態、いわゆる「炎症加齢 (inflamm-ageing)」である。この炎症加齢は遺伝的な調節をうけており、生涯にわたる抗原への曝露が起因となる⁸⁾。慢性炎症活性は、長期的な組織の損傷をもたらし、余命を短くし、またあらゆる原因による高齢者の死亡のリスクに関係することがわかっている⁹⁾。慢性炎症は、高齢者の身体機能低下を引き起こす生物学的メカニズムであり、高齢者集団を対象とした複数の研究において、さまざまな炎症マーカーと身体機能との関連が見出されている。

腫瘍壊死因子- α (TNF- α)、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-1受容体拮抗物質 (IL-1Ra)、可溶性TNF受容体などといった血中炎症性サイトカインやその受容体のレベルの軽度の上昇は、高齢者の発病・死亡の強い独立した危険因子である。高齢者でこのような炎症性サイトカインの産生が亢進するとさらに、筋肉や骨、心機能、造血、また認知に対して有害に作用するさまざまなケモカイン (RANTES、MIP-1 α 、IL-8、MCP-1) の産生が亢進する。これらの一連の証拠は、免疫機能の全般的な低下というよりは、むしろ進行性免疫調節異常であることを示唆している。これに沿う形で、「免疫老化 (immunosenescence)」という用語が登場した。免疫老化は、加齢による適応 (獲得) 免疫や先天 (自然) 免疫機能の調節異常によって、感染や自己免疫疾患、さ

*1 ネスレリサーチセンター 栄養健康部 免疫研究室

*2 ネスレリサーチセンター 事業開発部

らにはがんの発病・死亡増加の原因となる状態と定義される。

さらに、アルツハイマー病やパーキンソン病、アテローム性動脈硬化症、2型糖尿病、骨格筋の減少、骨粗鬆症、認知力の低下、またとりわけ衰弱などといった加齢による疾患は、全身性炎症によって発症あるいは悪化し、生存期間を短くする¹⁰⁻¹⁴⁾。

3. 適応免疫・先天免疫機能の加齢による変化

免疫機構に対する加齢の影響は広範囲で、造血幹細胞や骨髄・胸腺にあるリンパ始原細胞から、二次リンパ器官にある成熟したリンパ球にまで及ぶ。細胞性免疫の低下や、同時に進行する液性免疫の機能障害（外来抗原に対する抗体応答の低下や自己反応性抗体の増加）が、いくつかの長期的および横断的研究により示されている。CD4陽性、CD8陽性のT細胞の絶対数はほとんど変化していないにも拘わらず、T細胞の機能は低下していると報告されている。

加齢に伴うT細胞の変化として確認されているもののうち、ナイーブ細胞から記憶細胞への移行に関する部分は機能的な重要性が高い。ナイーブT細胞およびナイーブB細胞生成の加齢による低下には多くの要因が関わっており、おそらくは造血始原細胞およびその周囲の成長因子とホルモンによる微小環境の変化が関わっている¹⁰⁾。年齢依存的退縮に伴う胸腺からのナイーブT細胞放出量の低下は、重要な免疫異常に関連した加齢現象のひとつとして、一般に認められている。しかし一方で、メモリーT細胞が増加する原因は、あまり明らかになっていない¹⁵⁾。生涯を通じて病原体および環境抗原への曝露が繰り返されることで、CD8陽性メモリーT細胞が蓄積していくと考えられる。これらの仮説を用いれば、たとえば生体での自己反応性細胞の増加や*in vivo*研究で認められる遅延型過敏反応（DTH）の低下などといった免疫調節不全を、ある程度説明できる。

適応免疫の低下は高齢者にとって大きな問題であるが、先天免疫に関しても、加齢が深刻な機能低下を引き起こすという仮説を裏付ける証拠が集まっている。高齢者の血中好中球数は若年者と比較して変化していないが、その走化性やスーパーオキシド産生などの機能特性が損なわれ、これが抗菌能の低下を引き起こすと報告されてい

る。同様の変化はマクロファージでも確認されている。主要組織適合複合体クラスII（MHC-II）の表面発現、およびインターフェロン- γ （IFN- γ ）に応答する細胞の誘導も加齢とともに低下する。樹状細胞（DC）においても認められるMHCクラスIIの発現の障害は、マクロファージによるプロスタグランジンE₂（PGE₂）産生亢進によって起こることが、高齢のヒトおよびマウスで報告されている。マクロファージの抗原提示能の低下は、これらのメカニズムや既知の細胞間シグナリングにおける障害により、ある程度説明される。一方、マクロファージは炎症性サイトカインの主な発生源でもある。

ナチュラルキラー（NK）細胞は、腫瘍やウイルス感染細胞の認識と溶解に関与する細胞障害性の細胞である。NK細胞はまた、病原体の消失や感染に対するT細胞を介した応答の促進に直接的に関与する免疫調節サイトカインやケモカインを分泌することで、免疫応答の調節も行う。健康な高齢者ではNK細胞の細胞障害性は全体的に保持されていると報告されているが、加齢によりサイトカインに対する応答が障害され、その結果、標的細胞を死滅させる能力やメディエータ産生能が低下することが示唆されている^{16,17)}。腫瘍細胞に対するNK細胞を介した細胞障害反応が低い者は、70歳以上の被験者では最高70%であったが、若年成人では40%であった¹⁸⁾。しかし、厳格な健康度指標に基づいて選ばれた高齢被験者ではNK細胞機能が保持されていたとの報告は注目すべきである¹⁹⁾。NK細胞も貪食細胞も多くの免疫調節サイトカインを分泌することから、高齢被験者で見られるこうした機能低下は、補体系および適応免疫が仲介する病原体の排除にも重大な影響を及ぼすと考えられる。先天免疫は病原体に対する防御の第一線であり、高齢者で先天免疫による防御を賦活させることは、感染防御の対策となり、高齢者の健康と生活の質を高めることにつながる。

このようなさまざまなレベルの免疫系の変調は「免疫老化」の表現形に大きく関与している。高齢者の免疫機能パラメータの多くについてはまだ意見の一致を見ないが、エビデンスのある主なものを表1にまとめた。

表1 免疫細胞および機能のさまざまな変化は免疫老化の表現型を規定する
Figure 1 Various changes in immune cells and functions characterize the immunosenescent phenotype

カテゴリー	因子	変化
造血	初期の T 前駆細胞および B 前駆細胞の数/増殖	↓
適応免疫		
胸腺	サイズ	↓
	細胞の質	↓
	ナイーブ T 細胞産生	↓
T リンパ球応答	マイトジェンによる増殖	↓
	遅延型過敏反応 (DTH)	↓
	抗原認識レパートリー	↓
T リンパ球亜集団	細胞数	↔
	休止 T 細胞/ナイーブ T 細胞 (CD45RA+)	↓
	メモリー/活性化 T 細胞 (CD45RO+)	↑
	CD28 ⁻ /CD8 ⁺	↑
	機能的に未熟なオリゴクローナルメモリー細胞	↑
	メモリー細胞	
	テロメア長	↓
B リンパ球	細胞数	↔
	寿命	↑
	メモリー細胞	↑
液性応答反応	予防接種 (免疫) に対する抗体反応	↓
	自己反応性抗体	↑
先天免疫		
NK 細胞	細胞数	↔/↑
	全体的な細胞毒性	↔
	細胞ごとの細胞毒性	↓
	メディエータへの反応と産生	↓
マクロファージと好中球	細胞数	↔
	微生物活性	↓
	酸化バースト活性	↓
	メディエータへの反応と産生	↓
免疫調節物質		
	炎症性サイトカイン (TNF α 、IFN- γ 、IL-6など)	↑
	エイコサノイド (PGE2など)	↑
	IL-10 分泌	↑
	IL-2 分泌	↑
	Th1 / Th2 比	↓

加齢に伴う免疫機能障害の特徴に関して、よく知られている免疫機能の変化をカテゴリー別に示した。
↑は増加、↓は減少、↔は変化なしを意味する。

4. 高齢者の免疫応答を改善するための栄養学的戦略

加齢そのものによる免疫系の変化をコントロールするのは、ほとんど不可能である。しかし、関連する疾患や栄養・運動などの生活習慣の因子により、高齢者の健康増進につなげる潜在的な予防・治療手段を考えることは可能である。高齢者における免疫応答の変化は、健康な場合はあまり目立たないが、タンパク質・エネルギー栄養障害(PEM)や、軽度の微量栄養素欠乏の状態下では、その変化は顕著に現れる¹⁹⁾。低栄養状態は高齢者では頻度高くみられる現象で、病院に入院している高齢者の65%が栄養不足であるという²⁰⁾。一般的にその原因となっているのは、菌の状態の悪化、消化器系疾患、薬物誘発性食欲不振、あるいは心理社会的問題などである。いくつかの栄養介入試験において、加齢に伴って認められる免疫反応の異常は適切に調節できるという可能性が強く示唆されている。たとえば、高齢のマウスおよびヒトにおいて、ビタミンEやグルタチオンなどの抗酸化物質、または数種類のビタミンとミネラル、特に亜鉛やセレンウムの混合物を食事補給することで免疫機能が改善することが示された。また、n-3多価不飽和脂肪酸(n-3-PUFA)や共役リノール酸(CLA)などの脂質も、ある種の免疫系を刺激すると報告されているが、副作用がある可能性も指摘されている。術後の衰弱した患者において、アルギニンやグルタミンなどのアミノ酸補給が免疫賦活作用を示したという有望な臨床データがあるが、全般的な推論を行うには、重度疾患のない高齢者を対象とした、さらなる研究が必要である²¹⁻²⁶⁾。

5. 高齢者の免疫機能を活性化するプロバイオティクス

高齢者における、腸内微生物環境(腸内フローラ)の乱れとこれに続く粘膜免疫応答障害は、慢性的な炎症状態の要因となることが知られている。複数の報告が、ビフィドバクテリウム属のフローラが減少すると同時に腸内細菌科が増加することを示している²⁷⁾。こうした腸内フローラの変化が、粘膜バリア機能の障害、細菌の異常増殖、腸の炎症、そして感染症の発生率の増加につながる²⁸⁾。このような状況の下で、プロバイオティクスを摂

取させるという栄養介入は、魅力的な戦略となる。実際、抗生物質投与に起因する下痢に対し、プロバイオティクスを投与すると腸内フローラがバランスを取り戻して下痢を予防する効果があることを、最近のメタアナリシス研究が示している²⁹⁾。

プロバイオティクスを食事補給することによって、高齢者の免疫機能障害が軽減されることが、健常高齢者を対象に実施した試験で示唆されている³⁰⁾。免疫賦活作用のある2種類の乳酸菌 *Lactobacillus rhamnosus* HN001 および *Bifidobacterium lactis* HN019 を健康な中年および高齢の被験者に食事補給したところ、血球貪食細胞活性およびNK細胞による腫瘍細胞殺傷能の増加が認められ、細胞性免疫が活性化された³¹⁻³³⁾。興味深いことに、この作用は、オリゴ糖が豊富な乳に *B. lactis* HN019 を混合して経口投与した場合にさらに強まった³⁴⁾。多くの場合、摂取を中断すると細胞性免疫への作用は低下したが、投与前のレベルよりは上回っていた。興味深いことに、免疫機能の亢進は年齢と有意な正の相関を示し、70歳を超える被験者では70歳未満に比べ、改善度が有意に高かった。さらに、介入前の免疫応答がもともと低かった被験者において免疫機能の大きな改善が見られた。

日本で行われた臨床研究では、経腸栄養を行っている高齢入院患者において *L. johnsonii* NCC533 の投与により、先天免疫(貪食細胞活性)の増加、血中炎症マーカーの抑制、糞便中のメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) の減少、そして感染日数の低減が認められた³⁵⁾。これに続いて実施した老人ホームでの健康な高齢者を対象とした研究では、*L. johnsonii* NCC533 の投与により血中貪食細胞活性が増大、ワクチン接種後の抗体力価が上昇を示し、免疫機能の強化が観察された。また両試験において、プロバイオティクス投与により、高齢者の栄養状態が改善した³⁶⁾。一方、健康な高齢被験者において冬期に *L. casei* DN-114001 を投与した研究では、消化器系あるいは呼吸器系感染に対し発生率は低下しなかったが、疾患の重症度の軽減には有効であることが示された³⁷⁾。

自立生活している高齢者における最近の研究より、*L. paracasei* NCC2461 を微量栄養素およびプレバイオティクス混合物と組み合わせて経口補給すると、NK細胞活性を高めてIFN- γ 産生を促進することにより、インフルエンザワクチン接種後の罹患率が低下することが証明された³⁸⁾。同研究者らによる研究では、同じ対象集団にプレバイオティクスのみを投与しても免疫賦活を証明で

きなかったことから、この効果はプレバイオティクスではなくプロバイオティクスに関連することが推察される³⁹⁾。

このように、高齢者に対し *Lactobacillus* 属や *Bifidobacterium* 属の特定の菌株を食事補給すれば、免疫機能パラメータを調節することができるというエビデンスが集積されつつある(表2)。このような介入試験のターゲットは、軽度の慢性炎症を改善すると同時に、T細胞媒介性免疫機能を再構成することである。この概念は、机上では単純明快であるが、多くの栄養介入試験において実現されていない。たとえば、 ω -3脂肪酸の投与は強力な抗炎症作用を示すことから、Th1媒介性細胞免疫の抑制と、病原菌に対する応答の低下にもつながることが懸念される。

基礎的知見を、低栄養状態という交絡因子が状況をさらに悪化させる虚弱な高齢者集団にまで広げるためには、さらなる研究が必要であることは明白である。健康な高齢者と虚弱な高齢者とを比較した生理病理学(および生化学)に対する深い知見によってのみ、この増加しつつある集団を対象として、個人のニーズに合わせた栄養対策を行うための根拠が得られるであろう。虚弱化を遅延させるための基礎は、栄養状態、除脂肪体重、そして免疫機能を維持することにより成り立ち、高齢者の自立したライフスタイルの拡大と生活の質の改善に必ず役立つものと考えられる。

表2 高齢者におけるプロバイオティク乳酸菌の免疫に関連した健康効果の臨床的証拠

Figure 2 Clinical evidence for immune related health benefits of probiotic bacteria in the elderly

摂取した乳酸菌	被験者	免疫修飾		文献
B. lactis HN019 (低脂肪乳に混合)	健康な高齢者 (60~83歳) (41~81歳)	食作用、NK活性の上昇 IFNの上昇	免疫応答	NZDB (2000 & 2001)
<i>L. rhamnosus</i> HN001 (低脂肪乳に混合)	健康な高齢者 (60~84歳)	NK細胞の増加と活性の上昇	免疫応答	NZDB (2001)
<i>L. reuteri</i> または <i>L. rhamnosus</i> (オレンジジュースに混合)	高齢者(80歳以下) 便秘	排便頻度の上昇 粘液は変化なし	腸の機能	Ouwehand et al. (2002)
<i>L. fermentum</i> ME-3で発酵させたヤギ乳	健康な高齢者	酸化ストレスを介したアテローム発生		Kullisaar et al. (2003)
ヨーグルト菌で発酵させた乳と <i>L. casei</i>	自立生活をしている高齢者	感染症罹患率は変化なし 疾病に罹っている期間は短縮	感染	Turchet et al. (2003)
<i>L. paracasei</i> NCC2461、プレバイオティクス、ビタミンを含んだ栄養補助食品	自立生活をしている高齢者	ワクチン接種後のIFN上昇 NK細胞の増加 感染症罹患率の減少	免疫応答	Bunout et al. (2004)
<i>L. johnsonii</i> NCC533	施設居住高齢者	抗体応答の上昇 食作用の上昇 栄養状態の改善	免疫応答 栄養状態	Yamori Y et al. (2004)
<i>L. johnsonii</i> NCC533 (腸内投与)	施設居住高齢者 (経腸栄養)	感染期間の短縮 炎症の減少 食作用の上昇 栄養状態の改善 便中の <i>S. aureus</i> の減少	感染 炎症 免疫反応 栄養状態	Myaguchi S et al. (2004), Fukushima et al. (2007)

NK ナチュラルキラー細胞

IFN インターフェロン- γ

<参考文献>

- 1) Miniño, Heron, and Smith: National Vital Statistics Reports, Vol.54 (2006)
- 2) UN. World Population Prospects. The 2002 Revision (2002)
- 3) Linton PJ, Dorshkind K: Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat. Immunol.* 133-139 (2004)
- 4) Lesourd B, Mazari L: Nutrition and immunity in the elderly. *Proc. Nutr. Soc.* 685-695 (1999)
- 5) Miller RA: Nathan Shock Memorial Lecture 1992. Aging and immune function: cellular and biochemical analyses. *Exp. Gerontol.* 21-35 (1994)
- 6) Kubo M, Cinader B: Polymorphism of age-related changes in interleukin (IL) production: differential changes of T helper subpopulations, synthesizing IL 2, IL 3 and IL 4. *Eur. J. Immunol.* 1289-1296 (1990)
- 7) Ershler WB, Keller, ET: Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu. Rev. Med.* 245-270 (2000).
- 8) Pawelec G, Barnett Y, Forsey R, Frasca D, Globerson A, McLeod J, Caruso C, Francesch C, Fulop T, Gupta S, Mariani E, Mocchegiani E, Solana R: T cells and aging, January 2002 update. *Front Biosci.* d1056 - d1183 (2002)
- 9) Bruunsgaard H, Ladelund S, Pedersen AN, et al.: Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clin Exp Immunol. Apr;* 132 (1): 24-31 (2003)
- 10) Roubenoff R, Parise H, Payette HA, et al. : Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham heart study. *Am. J. Med.* 115, 429-435 (2003)
- 11) Boren E, Gershwin ME: Inflamm-aging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype. *Autoimmun. Rev.* 3, 401-406 (2004)
- 12) De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L: Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp. Mol. Pathol.* 219-227 (2006)
- 13) Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G: Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 244-254 (2000)
- 14) Mayot G, Vidal K, Martin JF, Breuillé D, Blum S, Obled C, Papet I: Prognostic values of α_2 -macroglobulin, fibrinogen and albumin in regards to mortality and frailty in old rats. *Exp Gerontol.* 2007 Jun; 42 (6): 498-505 (2007)
- 15) Solana R, Pawelec G, Tarazona R: Aging and innate immunity. *Immunity.* 491-494 (2006)
- 16) Weng NP: Aging of the immune system: how much can the adaptive immune system adapt? *Immunity.* 495-499 (2006)
- 17) Delarosa O, Pawelec G, Peralbo E, Wikby A, Mariani E, Mocchegiani E, Tarazona R, Solana R: Immunological biomarkers of ageing in man: changes in both innate and adaptive immunity are associated with health and longevity. *Biogerontology.* 471-481 (2006)
- 18) Murasko DM, Jiang J: Response of aged mice to primary virus infections. *Immunol. Rev.* 285-296 (2005)
- 19) Mysliwska J, Mysliwski A, Romanowski P, Bigda J, Sosnowska D, Foerster J: Monocytes are responsible for depressed natural killer (NK) activity in both young and elderly low NK responders. *Gerontology* 41-49 (1992)
- 20) Lesourd B: Nutrition: a major factor influencing immunity in the elderly. *J. Nutr. Health Aging* 28-37 (2004)
- 21) Bhaskaram P: Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview. *Nutr. Rev.* S40-S45 (2002)
- 22) High KP: Nutritional strategies to boost immunity and prevent infection in elderly individuals. *Clin. Infect. Dis.* 1892-1900 (2001)
- 23) Chandra RK: Protein-energy malnutrition and immunological responses. *J. Nutr.* 597-600 (1992)
- 24) Furukawa T, Meydani SN, Blumberg JB: Reversal of age-associated decline in immune responsiveness by dietary glutathione supplementation in mice. *Mech. Ageing Dev.* 107-117 (1987)
- 25) Wu D, Han SN, Meydani M, Meydani SN: Effect of

- concomitant consumption of fish oil and vitamin E on T cell mediated function in the elderly: a randomized double-blind trial. *J. Am. Coll. Nutr.* 300-306 (2006)
- 26) Meydani SN, Barklund MP, Liu S, Meydani M, Miller RA, Cannon JG, Morrow FD, Rocklin R, Blumberg JB: Vitamin E supplementation enhances cell-mediated immunity in healthy elderly subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 557-563 (1990)
- 27) He F, Ouwehand AC, Isolauri E, et al.: Differences in composition and mucosal adhesion of bifidobacteria isolated from healthy adults and healthy seniors. *Curr Microbiol Nov*; 43 (5):351-354 (2001)
- 28) Guigoz Y, Doré J, Schiffrin EJ: The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr Opin Clin Nutr & Met Care*; 11:13-20 (2008)
- 29) D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ: Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ Jun 8*;324: 1361 (2002)
- 30) Hebuterne X: Gut changes attributed to ageing: effects on intestinal microflora. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab Care* 6:49-54 (2003)
- 31) Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML, Gopal PK: Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am. J. Clin. Nutr.* 833-839 (2001)
- 32) Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML: Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. *J. Clin. Immunol.* 21: 264 (2001a)
- 33) Arunachalam K, Gill HS, Chandra RK: Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Eur. J. Clin. Nutr.* 263-267 (2000)
- 34) Chiang BL, Sheih YH, Wang LH, Liao CK, Gill HS: Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (*Bifidobacterium lactis* HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *Eur. J. Clin. Nutr.* 849-855 (2000)
- 35) Fukushima Y, Miyaguchi S, Yamano T, Kaburagi T, Iino H, Ushida K, Sato K: Improvement of nutritional status and incidence of infection in hospitalised, enterally fed elderly by feeding of fermented milk containing probiotic *Lactobacillus johnsonii* La1 (NCC533). *Br J Nutr. Nov*; 98 (5): 969-77 (2007)
- 36) Yamori Y, Sagara M, Chen JJ, Yamano T, Fukushima Y: Immunopotential of Influenza Vaccination and Nutritional Improvement by LC1® Fermented Milk in the Elderly. *J Nutr Health Aging* 8: 448 (2004)
- 37) Turchet P, Laurenzano M, Auboiron S, Antoine JM: Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomised, controlled pilot study. *J. Nutr. Health Aging* 7:75-7 (2003)
- 38) Bunout D, Barrera G, Hirsch S, Gattas V, de la Maza MP, Haschke F, Steenhout P, Klassen P, Hager C, Avendano M, Petermann M, Munoz C: Effects of a nutritional supplement on the immune response and cytokine production in free-living Chilean elderly. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 348-354 (2004)
- 39) Bunout D, Hirsch S, Pia dLM, Munoz C, Haschke F, Steenhout P, Klassen P, Barrera G, Gattas V, Petermann M: Effects of prebiotics on the immune response to vaccination in the elderly. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 26: 372-6 (2002)

第3章 高齢者のQOL維持を目的とした栄養の役割

自立高齢者の健康増進のための食生活

熊谷 修*

1. 高齢期の健康増進プログラムの目的

高齢者の健康増進プログラムの目的は、高次生活機能と生産的能力の維持にある。先行研究は、歩行能力が生活機能障害発生の予知因子であることを示している(図1)。高齢者の移動能力にはからだの老化の程度が反映されている。すなわち、高齢者の健康増進プログラムの目的は老化の進行を遅らせることである。

2. 栄養と老化の関連

地域高齢者を対象とした8年間縦断研究は、高齢者の歩行速度の加齢低下の規定要因を分析している。分析結果は、血清アルブミン値の低いことが加齢に伴う最大歩行速度低下を促すことを示している(図2)。Visserらは、四肢骨格筋量の加齢低下が血清アルブミンの低いグループほど大きいことを示しており、さらにこの関係がclinical cutoff pointである $38\text{g/L} \leq$ で認められたことを示している。これらの研究は、老化を遅延させるためには栄養状態を高めることが必須であることを示している。

3. 食品摂取習慣と高次生活機能障害の関連

都市部の在宅高齢者を対象とした2年間の縦断研究は、加齢に伴う高次生活機能障害リスクと食品摂取パタンの関連を分析している。この研究は、肉類、牛乳、および油脂類の高頻度摂取パターンが知的能動性(老研式活動能

力指標の下位尺度)の低下を予防することを示している(図3)。さらに、農村部の在宅高齢者を対象とした研究は、肉類、卵、および油脂類の高頻度摂取パターンが総合的な高次生活機能障害を予防することを示している。

一方、地域高齢者の5年間の縦断研究は食品摂取の多様性と高次生活機能障害リスクの関連を分析している。

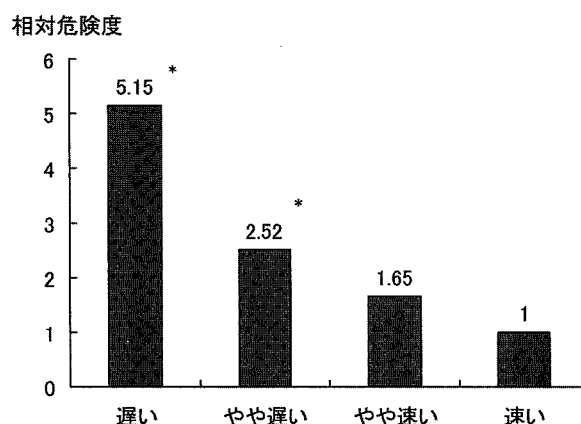


図1 最大歩行速度ごとにみた生活機能障害発生相対危険度(N=500)

調整変数:性,年齢,慢性疾患(脳卒中,心臓病,糖尿病,関節炎). *:有意.

Shinkai S, Watanabe S, Kumagai S, et al. age ageing, 29,441-446, 2000より引用作図.

Figure 1 Adjusted hazard ratios for baseline maximum walking speed against the onset functional dependence during the 6-year follow-up period among elders aged 65-74 years. Adjusted for age, sex, stroke, heart disease, diabetes and arthritis. Shinkai S, et al. age and ageing, 29,441-446, 2000.

*人間総合科学大学教授

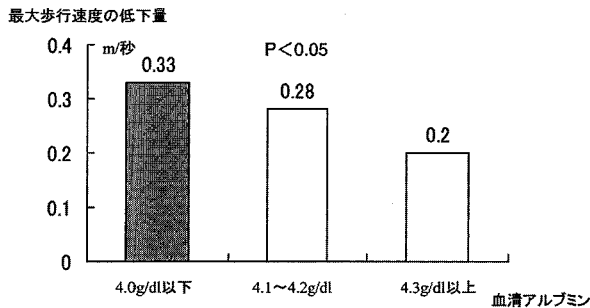


図2 血清アルブミン3分位ごとの最大歩行速度低下量の比較(女性)
調整変数: 年齢, 老研式活動能力指標総合点, 体格指数 (Kg/m²), 痛みの有無, 運動習慣の有無, ベースラインの最大歩行速度.
熊谷修, 吉田祐子, 天野秀紀, 他. 日本公衛誌, 49 (supple), 776, 2002より引用作図.
Figure 2 8-year decline in maximum walking speed according baseline serum albumin level (1992-2000). Regression model Adjusted for age, BMI, TMIG-Index of competence, pain, exercise habits, and baseline maximum walking speed. Kumagai S, et al. Japanese Journal of Public Health. 49 (supple), 776, 2002.

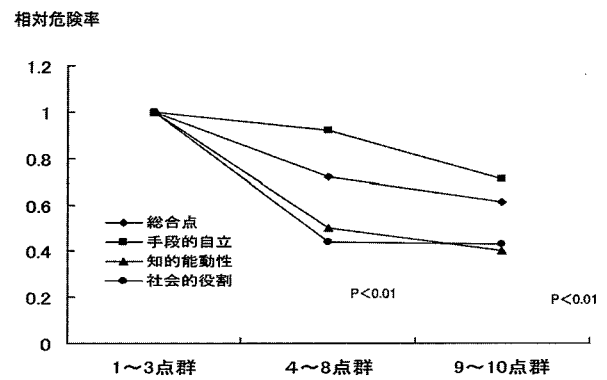


図4 食品摂取多様性得点群ごとの老研式活動能力指標得点低下の危険
調整変数: 性, 年齢, 学歴, ベースラインの得点.
熊谷修, 柴田博, 渡辺修一郎, 他. 日本公衛誌, 50, 1117-1124, 2003より引用作図.
Figure 4 Adjusted relative risks of decline in TMIG-Index of Competence according to Dietary Variety Score (DVS) groups. Adjusted for sex, age, educational attainment, TMIG-Index Of Competence scores at baseline. Kumagai S., et al. Japanese Journal of Public Health, 50, 1117-1124, 2003.

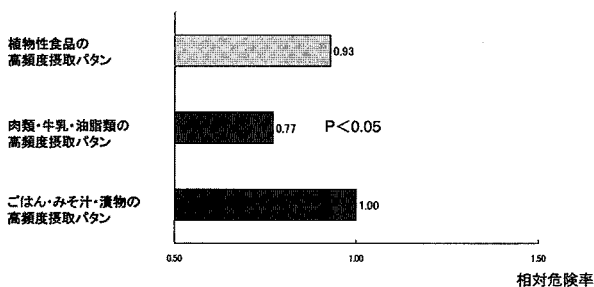


図3 高次生活機能「知的能動性」の変化と食品摂取頻度パタンの関連
調整変数: 性, 年齢, 学歴, ベースラインの「知的能動性」得点
熊谷修, 柴田博, 渡辺修一郎, 他. 老年社会科学, 16, 146-155, 1995より引用作図.
Figure 3 Relationship of dietary pattern to decline in functional capacity "intellectual activities": TMIG-LISA (1991-1993) Multiple logistic regression analysis, adjusting for sex, age, education attainment, intellectual activities level at baseline. N=642. Kumagai S, et al. Japanese Journal of Gerontology, 16, 146-55, 1995.

この研究は、食品摂取の多様性を魚介類、肉類、卵類、牛乳、大豆製品、緑黄色野菜類、果物、海藻類、芋類、および油脂類それぞれに「毎日食べる」に1点を与え評価している(満点10点、食品摂取の多様性得点)。解析結果は、食品摂取の多様性得点が低いグループほど高次生活機能障害リスクが高いことを示している(図4)。

国民健康栄養調査成績は、高齢者の肉類/魚介類摂取比、あるいは脂肪エネルギー比が中年者より低いことを示している。日本の高齢者は食品摂取の多様性を失っていることがわかる。高齢者の食品摂取習慣の改善ポイントは、多様な動物性食品および油脂類の摂取を強調した食品摂取の多様性の推進である。

4. 高齢者の栄養改善のための介入研究

多様な動物性食品と油脂類の摂取を推進する活動をすることで高齢者の栄養状態を改善できるであろうか?

有料老人ホームの高齢者を対象とした栄養改善のための介入研究がある。介入プログラムは、多様な動物性食

表1 食生活指針

Table 1 Dietary Guidelines

1. 3食のバランスをよくとり、欠食は絶対さける
2. 動物性たんぱく質を十分に摂取する
3. 魚と肉の摂取は1:1程度の割合にする
4. 肉は、さまざまな種類を摂取し、偏らないようにする
5. 油脂類の摂取が不足しないように注意する
6. 牛乳は、毎日200ml以上飲むようにする
7. 野菜は、緑黄色野菜、根野菜など豊富な種類を毎日食べる
火を通して摂取量を確保する
8. 食欲がないときはとくにおかずを先に食べごはんを残す
9. 食材の調理法や保存法を習熟する
10. 酢、香辛料、香り野菜を十分に取り入れる
11. 調味料を上手に使いおいしく食べる
12. 和風、中華、洋風とさまざまな料理を取り入れる
13. 会食の機会を豊富につくる
14. かむ力を維持するため義歯は定期的に点検を受ける
15. 健康情報を積極的に取り入れる

熊谷修, 柴田博, 渡辺修一郎, 他: 日本公衛誌, 46, 1003-1012, 1999より引用.
Kumagai, S. et al. Japanese Journal of Public Health. 46, 1003-1012, 1999.

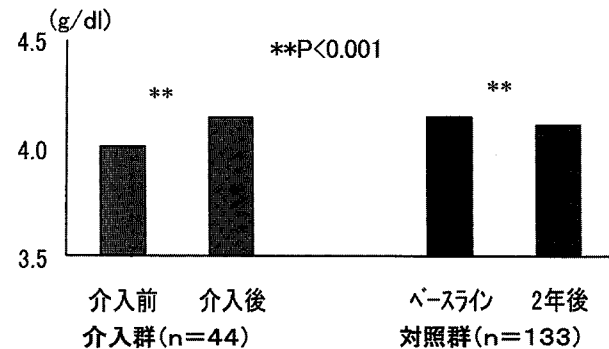


図5-1 介入群と対照群の血清アルブミン値の変化
熊谷修, 柴田博, 渡辺修一郎, 他: 日本公衛誌, 46, 1003-1012, 1999より引用

Figure 5-1 Changes in serum albumin level in intervention and control group
Kumagai, S. et al. Japanese Journal of Public Health. 46, 1003-1012, 1999.

Paired t-test

品(肉類、卵類、牛乳)、および油脂類の摂取を強調する食品摂取の多様性(表1)と余暇活動の推進で構成されている。2年間の介入の結果、肉類と油脂類の摂取頻度が有意に増加した。この変化に伴い介入群では血清アルブミンと体格指数が有意に増加している(図5)。こ

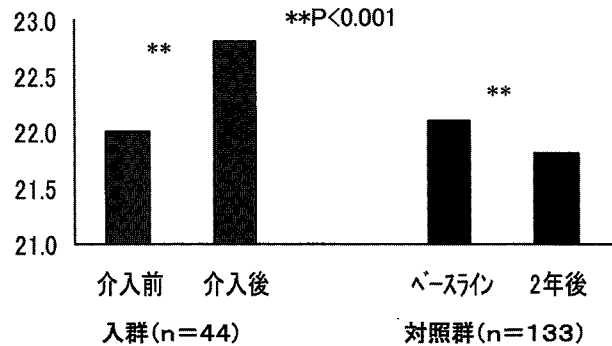


図5-2 介入群と対照群の体格指数(Kg/m²)の変化
熊谷修, 柴田博, 渡辺修一郎, 他: 日本公衛誌, 46, 1003-1012, 1999より引用.

Figure 5-2 Changes in body mass index (kg/m²) in intervention and control group
Kumagai, S. et al. Japanese Journal of Public Health. 46, 1003-1012, 1999.

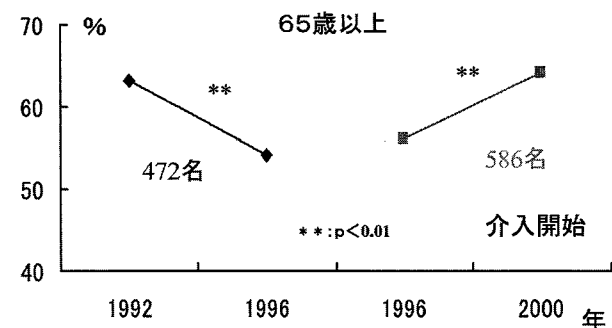


図6-1 肉類を2日に1回以上食べる人の割合の変化
Kumagai S, Watanabe S, Shibata S, et al. Geriatrics and Gerontology International. 3, s21-26, 2003より引用作図.

Figure 6-1 Percentages of meat intake at least once every two days at beginning and end of intervention and observational period in the community elderly people aged 65-year and over.
Kumagai S, et al. Geriatrics and Gerontology International. 3, s21-26, 2003.

れに対し、対照群では両者ともに加齢に伴い有意に低下した。地域高齢者約1,000名を対象とした大規模な介入研究でも同様の結果が表出している。介入前の4年間は、肉類と油脂類の摂取頻度が加齢に伴い低下したのに対し、介入後は有意に増加している(図6)。これらの変化に

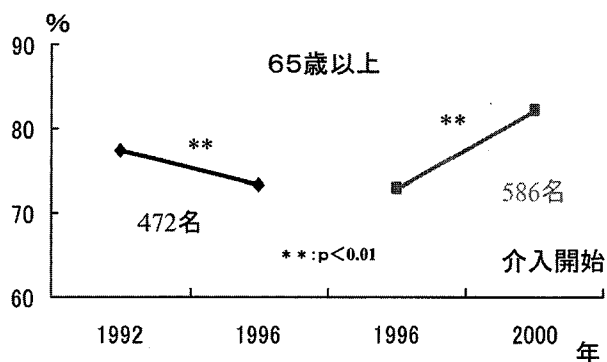


図 6-2 油脂類を2日に1回以上食べる人の割合の変化
Kumagai S, Watanabe S, Shibata S, et al. Geriatrics and Gerontology International. 3, s21-26, 2003 より引用作図.

Figure 6-2 Percentages of fats and oils intake at least once every two days at beginning and end of intervention and observational period in the community elderly people aged 65-year and over. Kumagai S, et al. Geriatrics and Gerontology International. 3, s21-26, 2003.

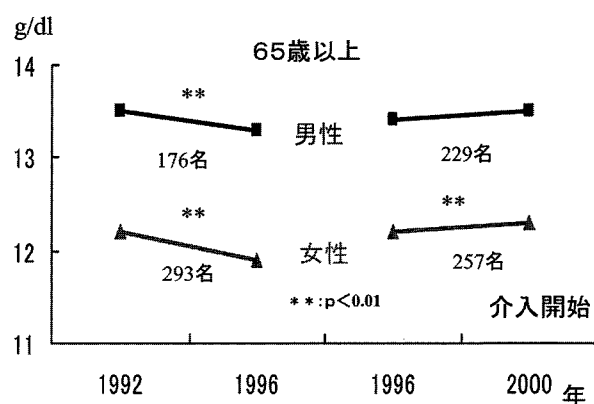


図 7-2 血色素の変化
Kumagai S, Watanabe S, Shibata S, et al. Geriatrics and Gerontology International. 3, s21-26, 2003 より引用作図.

Figure 7-2 Hemoglobin concentrations over the intervention and observational period in the community elderly people aged 65-year and over. Kumagai S, et al. Geriatrics and Gerontology International. 3, s21-26, 2003.

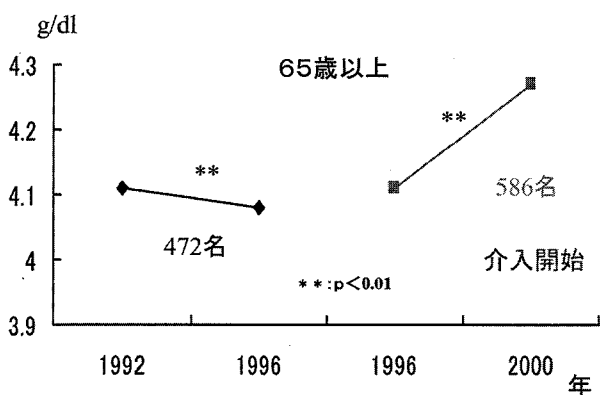


図 7-1 血清アルブミン値の変化 Kumagai S, Watanabe S, Shibata S, et al. Geriatrics and Gerontology International. 3, s21-26, 2003 より引用作図.

Figure 7-1 Serum albumin concentrations over the intervention and observational period in the community elderly people aged 65-year and over. Kumagai S, et al. Geriatrics and Gerontology International. 3, s21-26, 2003.

に伴い、血清アルブミンとヘモグロビンが有意に増加した(図7)。介入前は両者ともに有意に低下している。これらの研究成果は、高齢者の栄養改善には、多様な動物性食品(特に肉類)、および油脂類の摂取を強調した食品摂取の多様性の推進が有効であることを実証している。

5. 地域高齢者の栄養状態低下の予測指標

栄養状態が良好な高齢者の将来低栄養に陥るリスクを予測することは、生活機能障害を未然に予防するうえで重要である。この視点に立ち開発されたのが自立高齢者の栄養状態低下の予測指標である。この指標は血清アルブミン値が4.0g/dl ≤の自立高齢者255名を2年間追跡し開発された。血清アルブミンが平均的低下の2倍以上の速度で低下することに正の関係を示した項目は、以下の4項目である。①「過去1年間の入院歴」(相対危険度; 3.16、95%信頼区間(CI); 1.13-8.81)、②「過去1年間の転倒歴」(2.21、0.89-5.45)、③「趣味やけいごとをしないこと(時々する程度ではしないに含める)」(2.17、0.98-4.82)、④老研式活動能力指標「手段的自立」の障害(4点以下、満点は5点、2.68、0.95-7.77)であった。

加えて、これらの項目相互には血清アルブミンを低下させる相乗的効果が認められ、いずれにも該当しない群を基準として、1項目該当の群の血清アルブミン低下の相対危険度は1.83 (0.76-4.42)、2項目以上該当の群では、7.12 (2.41-21.01)であった(図8)。この研究成果は、高齢者は生活活動量の減少が身体栄養状態の低下を引き起こす端緒になることを示している。

以上の一連の研究成果から、高齢者の老化に伴う栄養状態低下を予防するためには食品摂取の多様性と活動的な生活の推進プログラムが必須となることが判明した。

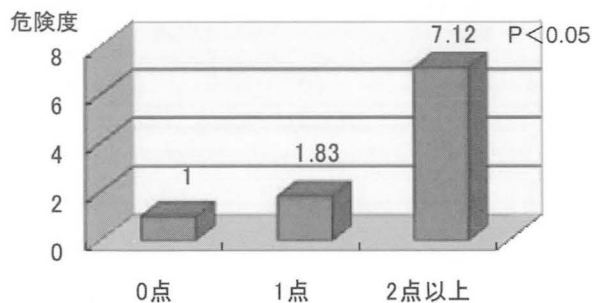


図8 低栄養危険度得点各群の血清アルブミン値が0.20g/dl以上低下する危険度
調整変数:性,年齢,健康度自己評価,抑うつ度,体の痛み,咀嚼能力自己評価,喫煙,飲酒,運動習慣,血清アルブミンの初期値,同居人数,老研式活動能力指標式(知的能動性,社会的役割). 熊谷修,柴田博,湯川晴美:栄養学雑誌, 63, 83-88, 2005より引用作図.

Figure 8 The four factors had synergistic effects on serum albumin decline each other, relative to the reference group with no one applicable factor, relative risks (RR) of the groups with one applicable factor and two applicable factors at least were 1.83(95%CI; 0.76-4.42) and 7.12(95%CI; 2.41-21.01), respectively, adjusting for potential confounders (sex, age, self-rated health, depression, pain, chewing ability, smoking, alcohol, exercise habit, albumin level at baseline, living arrangement, TMIG-Index competence scores. Kumagai S, et al. Japanese Journal of Nutrition and Dietetics, 63, 83-88, 2005.

<参考文献>

- 1) 熊谷 修, 柴田 博, 渡辺修一郎 他: 地域高齢者の食品摂取パタンの生活機能「知的能動性」の変化に及ぼす影響. 老年社会科学. 16: 146-155 (1995)
- 2) Corti MC, Salive ME, Guralnik JM, et al.: Serum albumin and physical function as predictors of coronary heart disease mortality and incidence in the older persons. Journal of Clinical epidemiology 49, 519-526 (1996)
- 3) 熊谷 修, 柴田 博, 渡辺修一郎 他: 自立高齢者の老化を遅らせるための介入研究, 有料老人ホームにおける栄養状態改善によるところみ. 日本公衆衛生雑誌. 46: 1003-1012 (1999)
- 4) Shinkai S, Watanabe S, Kumagai S, et al.: Walking speed as a good predictor for the onset of functional dependence in a Japanese rural community population. Age and Ageing 29, 441-446 (2000)
- 5) 熊谷 修, 柴田 博, 渡辺修一郎 他: 地域在宅高齢者における食品摂取の多様性と高次生活機能低下の関連. 日本公衆衛生雑誌. 50: 1117-1124 (2003)
- 6) Kumagai S, Watanabe S, Shibata H: An intervention study to improve the nutritional status of functionally competent community living senior citizens. Geriatrics and Gerontology International 3: s21-26 (2004)
- 7) 熊谷 修, 柴田 博, 湯川晴美 他: 地域在宅高齢者の身体栄養状態の低下に関連する要因. 栄養学雑誌 63: 83-88 (2005)
- 8) Visser M, Kritchevsky SB, Newman AB, et al.: Lower serum albumin concentration and change in muscle mass: the Health, Aging and body composition Study. American Journal of Clinical Nutrition 82, 531-537 (2005)

索引

<欧文>

COPD (Chronic Obstructive pulmonary disease) …… II, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101
 CVD (cardiovascular diseases) …… 10, 27, 28
 Caffeine …… 51, 52, 53
 Capsaicin …… 52
 Childhood …… 63, 72, 83, 84
 Energy intake …… 12, 14, 51, 52, 54, 84
 Fetus …… 82, 83
 Food intake …… 51, 52, 66
 Ghrelin …… 45
 Green tea …… 52, 53
 Health Japan 21 …… 10
 Hypertension …… 54, 55, 82, 89, 91
 Hypothalamus …… 45
 Inflammation …… 41, 42, 101, 107
 Intrauterine growth …… 82
 Intervention …… 6, 7, 8, 10, 14, 53, 62, 111, 112, 113
 Leptin …… 8, 32, 54, 55, 74, 75, 84
 Life-style related diseases …… 9, 63
 National Nutrition Survey (NNS) …… 9, 65, 66
 Nucleus of the solitary tract …… 45
 Obesity …… 4, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 53, 54, 62, 63, 74, 75, 82, 83, 93
 Overfeeding …… 14

Pregnancy …… 71, 82, 83
 Pulmonary Disease …… 95, 101
 QOL …… I, II, 98
 Shokuiku (Education for eating) …… 9
 Thermogenesis …… 13, 15, 51, 52, 53, 54, 73
 Thrifty phenotype hypothesis …… 73, 74, 82
 Thrifty gene …… 12, 14
 UCP2 …… 12
 Undernutrition …… 75, 82

<あ>

アテローム性動脈硬化症 …… 34, 103
 アポリポタンパク質 …… 88, 89, 91
 アルツハイマー病 …… 88, 90, 91, 92, 103
 アディポネクチン …… I, 12, 31

<い>

遺伝子 …… I, 6, 12, 13, 14, 34, 38, 39, 40, 44, 76, 81

<え>

栄養 …… I, II, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 13, 14, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 69, 70, 71, 73, 74, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 105, 106, 109, 110, 112, 113
 栄養アセスメント …… 60
 栄養不足 …… 105
 延髄孤束核 …… 44, 45
 炎症加齢 …… 102

炎症性サイトカイン …… II, 39, 102, 103, 104

<お>

オッズ比 …… 5, 36, 37, 67, 69, 89

<か>

介入(試験)研究 …… I, II, 5, 6, 24, 48, 59, 105, 106, 110, 111, 113
 加齢 …… I, II, 12, 36, 88, 91, 102, 103, 104, 105, 109, 111
 癌 …… 5, 6, 16, 17, 22, 44, 59, 103

<き>

狭心症 …… 3

<く>

グレリン …… II, 43, 44, 45

<け>

ケモカイン …… 102, 103
 健康日本21 …… 5, 8
 儉約遺伝子 …… I, 12, 13

<こ>

高血圧 …… 3, 11, 13, 19, 25, 26, 30, 50, 59, 76, 77, 79, 80, 88, 89, 91
 コホート研究 …… 5, 6, 30, 80, 88, 89, 90, 91, 92

<し>

視床下部弓状核 …… 44, 45, 46, 74, 81
 腫瘍壊死因子 …… 102
 心筋梗塞 …… 3, 20
 心血管イベント …… 17, 21, 24, 27, 28
 消化管ホルモン …… 43, 45, 46
 食育 …… 3, 8

<せ>

セロトニン …… 12
 先天免疫 …… 103, 104, 105

<た>

体脂肪 …… 11, 43, 48, 49, 50,
 51, 78, 80
 胎児 …… I, II, 59, 64, 65, 67,
 71, 76, 77, 78, 79, 80, 81

<て>

低出生体重児 …… I, II, 40, 64,
 65, 67, 68, 69, 80
 テーラーメイド栄養 …… I, 11,
 13

<な>

内臓脂肪型肥満 …… 5
 ナイーブ細胞 …… 103
 ナチュラルキラー細胞 (NK細胞)
 …… 103, 104, 105, 106

<に>

2型糖尿病 …… 11, 12, 13, 103
 妊娠 …… I, II, 34, 59, 64, 65,
 67, 69, 70, 71, 73, 74, 76,
 77, 78, 79, 80, 81

<の>

脳梗塞 …… 17, 21, 24
 脳卒中 …… 3, 16, 17, 21, 23,
 25, 27, 28, 88, 89, 91, 109

<は>

パーキンソン病 …… 103

<ひ>

肥満 …… I, II, 3, 4, 5, 6, 8,
 11, 12, 13, 14, 26, 30, 31,
 32, 33, 35, 47, 48, 49, 50,
 51, 59, 60, 61, 62, 69, 73,
 74, 76, 80, 81, 82, 87, 88
 ピマ族 …… 12

<ふ>

プロバイオティクス …… 105, 106

<ほ>

ホモシステイン …… 69, 70, 91

<ま>

前向き研究 …… 5

<め>

迷走神経 …… 43, 44, 45, 46
 免疫機能 …… 34, 102, 103, 104,
 105, 106

メタ解析 …… 12

<れ>

レプチン …… II, 12, 31, 32, 43,
 50, 51, 74, 80, 81

イルシー ILSI JAPAN No.94

2008年8月 印刷発行

特定非営利活動法人

国際生命科学研究機構(ILSI JAPAN)

理事長 木村修一

〒102-0083 東京都千代田区麹町2-6-7

麹町R・Kビル1階

TEL 03-5215-3535

FAX 03-5215-3537

ホームページ <http://www.ilsijapan.org/>

編集：担当理事 木村修一

編集委員長 末木一夫

印刷：(株)リョーイン

(無断複製・転載を禁じます)

非売品

<Special Issue>

*The 5th International Conference on "Nutrition and Aging"
Proceedings*

**The 5th International Conference on "Nutrition and Aging"
: Nutrition Problems by Life Stages**

CONTENTS

Chapter 1 Risk of Life-style Related Diseases and Characteristic Nutrition by Life Stage

- Obesity and Lifestyle-related Diseases in Japan: Roles of Food Industry Shaw Watanabe
- Tailor-made Nutrition Naoaki Sakane
- Primary Prevention of Atherosclerotic Vascular Diseases in Japan with Special Reference to Metabolic Syndrome Haruo Nakamura
- Metabolic Syndrome and Its Diagnostic Criteria for Japanese Children and Adolescents Takehiko Ohzeki
- Periodontal and Systemic Diseases Denis F. Kinane
- Transmission of Feeding-regulatory Signals between the Gastrointestinal Tract and the Brain Masamitsu Nakazato
- Functional Foods and Energy Expenditure Margriet S. Westerterp-Platenga

Chapter 2 Fetal Nutrition and Risk of Life-style Related Diseases

- Prevention of Life-style Related Diseases in Childhood Motoko Sakamoto
- Undernutrition during Pregnancy in Japan and Proposals for Its Improvement Hidemi Takimoto
- Intrauterine Undernutrition and Adult Obesity Hiroaki Itoh
- Nutritional Programming of Adult Disease Caroline McMillen

Chapter 3 The Role of Exercise and Nutrition Maintenance of QOL in People of Advanced Age

- Diets and Lifestyle-related Disease in the Elderly Satoshi Sasaki
- Beneficial Effect of Nutritional Supplementation and Low-intensity Exercise Training in Patients with COPD Takanobu Shioya
- Decline of Immune Function in the Elderly and Recovery by Nutrition Stephanie Blum
- Dietary Habits to Postpone Aging Itself in Old Age Shu Kumagai

Index

