

機関番号：11501

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2009～2010

課題番号：21689018

研究課題名(和文) 要介護・死亡リスクに関連する栄養素の解明を目的とした血清疫学研究

研究課題名(英文) Epidemiological study for clarifying the relation between nutrients assessed by serum sample and composite outcome of disability and death

研究代表者

寶澤 篤 (HOZAWA ATSUSHI)

山形大学・医学部・准教授

研究者番号：00432302

研究成果の概要(和文)：日本食に含まれる栄養素と要介護認定・死亡の関連について検討を行った。血清イソフラボンについて検討を行った結果、ゲニステイン、グリシテイン、ダイゼインと要介護認定・死亡に統計学的に有意な関連は観察されなかった。一方、エクオールでは検出限界以下群に対して検出可能上位1/2群では要介護認定・死亡のオッズ比(95%信頼区間)が0.55(0.30-0.99)と有意に低かった。また、n3系不飽和脂肪酸、葉酸、ビタミンB12は要介護認定・死亡と明瞭な関連を示さなかった。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the relation between nutrients which associated with Japanese diet and incident disability. We found that higher serum equol showed lower risk for disability or death compared with non-producer of equol. However, other isoflavones, i.e., genistein, glycitein, and daidzein did not show any significant relations. Other nutrients, which we studied were fatty acids, folate, and vitamin B12. These nutrients did not show significant relation with incident disability or death.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	11,800,000	3,540,000	15,340,000
2010年度	6,600,000	1,980,000	8,580,000
年度			
年度			
年度			
総計	18,400,000	5,520,000	23,920,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：(1) 栄養素 (2) 要介護発生 (3) コホート研究 (4) イソフラボン (5) 葉酸 (6) ビタミンB12 (7) 血清疫学研究

1. 研究開始当初の背景

低栄養が要介護の原因として重要な役割を果たしていることは知られており、申請者らもこれまで低アルブミンが要介護発生の要因であることを報告している。しかしながら、どのような栄養素が不足していることがその後の要介護・死亡と関連しているかについての前向き研究の成果は、国内外を通じて少ない。

我が国における要介護の主たる要因とし

て、脳卒中・高齢による衰弱・転倒骨折・認知症・関節疾患等が挙げられる。

そこで、これらの疾患・状態と関連している栄養素が要介護・死亡と関連している可能性が高いと考え、申請者らのこれまでの研究成果及び諸外国の先行研究より、日本食パターンに関連する栄養素(イソフラボン・緑茶ポリフェノール・n3系不飽和脂肪酸)・水酸化ビタミンD・セレンなどの栄養素と要介護発生・死亡の関連を検討する必要があると考えた。

2. 研究の目的

仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区の70歳以上の住民を対象としたコホート研究を用いて要介護発生・死亡に関連する栄養素の同定を行うことを目的に研究を実施した。本報告書ではイソフラボンと要介護認定・死亡の関連を中心に記述する。

3. 研究の方法

(1) 鶴ヶ谷寝たきり予防健診

平成14年・15年に仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区の70歳以上一般住民に実施した高齢者総合機能評価であり、喫煙歴・疾患既往歴・身体活動・うつ症状(Geriatric Depression Scale(GDS):11点以上)の情報を得た。また、血清アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、非空腹時血糖等の血液データの測定を実施した。また、運動機能の指標としてファンクショナルリーチ、骨密度の指標として超音波踵骨測定装置

(A-1000、GEメディカル)で測定した踵骨のスティフネス値を使用した。血圧は家庭血圧で評価した。内服薬の状況については薬剤師が対象者の持参した内服薬を全て撮影し、詳細な薬剤データベースを作成した。

その後、介護保険認定、医療費情報等の追跡調査を継続中である。

(2) 対象者

平成14年鶴ヶ谷寝たきり予防健診受診者で採血検査実施を実施した者で、かつ平成15年鶴ヶ谷寝たきり予防健診にて要介護認定の追跡に同意、さらに平成15年6月30日時点で要介護認定のない596名のリストを作成した。これらのうち、平成19年6月30日時点で要介護認定を受けた者あるいは死亡例を要介護・死亡群、要介護認定を受けずに生存していた者を要介護なし生存群とした。性・5歳刻みの年齢階級を考慮して症例群・対照群それぞれ178例を抽出し、凍結血清検体を用いて測定を実施した。このうち測定不能例24例を除外した。その結果、要介護・死亡群165例、要介護なし生存群177例の測定を完了した。

(3) 追跡調査

介護認定情報の閲覧に同意した者のリストを仙台市に提出し、毎年6月30日時点の情報の提供を受けている。今回の分析では平成19年6月30日時点のデータを使用して分析を実施した。

(4) イソフラボン測定

-80℃の状態での凍結保存されていた平成14年健診時の血清検体をLC/MS/MS法を用いてダイゼイン、ゲニステイン、グリシテイン、エクオールの4種を測定した。この他に脂肪酸一般、葉酸、ビタミンB12について測定を実施した。

(5) 統計解析

条件付きロジスティック回帰モデルを使用した。要介護認定+死亡群を症例群、要介護認定なし生存例を対照群として分析を実施した。

イソフラボンのカテゴリは、4分位を使用した。ただし検出限界以下が半数を占めたエクオールに関しては検出限界未満群と測定可能者を2群に分けた3群で解析を実施した。

交絡要因として年齢、性、喫煙、飲酒、家庭血圧カテゴリ(正常血圧:降圧薬非服用で家庭収縮期血圧<125mmHg、かつ家庭拡張期血圧<80mmHg、境界域高血圧:高血圧の基準を満たさない者で家庭収縮期血圧≥125mmHgまたは家庭拡張期血圧≥80mmHg、高血圧:家庭収縮期血圧≥135mmHgまたは家庭拡張期血圧≥85mmHgまたは降圧薬服用)、随時血糖を用いた血糖群(正常血糖:血糖降下剤非使用、随時血糖<140mg/dL、耐糖能異常:血糖降下剤非使用、随時血糖140-199mg/dL、糖尿病:血糖降下剤使用または随時血糖≥200mg/dL)、総コレステロール群、(総コレステロール:<160mg/dL、160-199mg/dL、200-239mg/dL、240mg/dL以上、なお高脂血症の治療薬内服者は最高群とする)、血清アルブミン、うつ症状(Geriatric Depression Scale≥11)、ファンクショナルリーチ、BMI(やせ、普通、過体重)、骨密度、NT-pro BNP、循環器疾患の既往、がんの既往を使用した。

4. 研究成果

(1) 研究の主な成果

① イソフラボン群の基本特性

各種イソフラボン群間で年齢差は認められなかったが、イソフラボン高値群でなべて女性の割合が少なかった。また、コレステロールの値もイソフラボン高値群で低かった。

エクオール高値群では女性の割合が少ないにも関わらず、現在喫煙者の割合が少なかった。特にエクオール産生能の有無の規定要因について検討を行ったが、エクオール産生能の規定要因を抽出することはできなかった。

エクオール産生能のある者においてエクオール高値と関連する要因について検討を

行ったところ、男性であること、現在喫煙をしていないこと、糖尿病があることがエクオール高値と関連していた。

② 各種イソフラボンと要介護認定・死亡の関連

下表に血清イソフラボン濃度と要介護認定・死亡の関連を示す。

表：血清イソフラボン濃度と要介護認定・死亡の関連

血清イソフラボン (ng/mL)	多変量調整オッズ比 95%信頼区間
ダイゼイン	
-36	1
36.1-76.6	1.38 (0.67-2.86)
76.7-141.0	1.61 (0.77-3.37)
141.1-	1.48 (0.71-3.06)
ゲニステイン	
-63.5	1
63.6-145.2	1.39 (0.68-2.85)
145.3-269.1	1.30 (0.63-2.67)
269.2-	0.94 (0.45-1.95)
グリシテイン	
-1.9	1
2.0-4.6	1.11 (0.54-2.31)
4.7-9.8	1.10 (0.53-2.28)
9.9-	1.34 (0.65-2.78)
エクオール	
-0.9 (検出限界)	1
1.0-23.5	1.08 (0.58-1.99)
23.6-	0.54 (0.29-0.999)

表に示す通り、ダイゼイン、ゲニステイン、グリシテインについては要介護認定・死亡との関連は認められなかった。一方、エクオール濃度が高値の群において要介護認定・死亡のリスクが小さかった。

エクオール産生能のある者では、大豆摂取が要介護認定・死亡と関連する可能性があると考え、追加解析としてエクオール産生のある者に限ったダイゼイン・ゲニステイン・グリシテインと要介護認定・死亡の関連を調査したところ、最小群に比較した最大群でそれぞれオッズ比 (95%信頼区間) が 0.86 (0.25-2.92)、0.84 (0.25-2.86)、0.71 (0.21-2.44) といずれも低い値を示すものの統計学的に有意な関連は得られなかった。

(2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

日本人の 0 歳平均余命及び 60 歳平均余命は世界一長く、また健康寿命の観点でも世界で最も長い国民であることが知られている。

この健康長寿の要因の一つとして日本人に多くみられる食習慣 (大豆摂取、魚摂取、緑茶摂取等) が考えられる。

しかしながら、機能低下や健康寿命をエンドポイントとしたコホート研究は少なく、また血清で評価した栄養素と要介護認定・死亡との関連を見た研究も極めて少ない。したがって本研究は、日本人固有の食事を取り扱った点、健康寿命の指標と考えられる要介護認定・死亡をエンドポイントとした点の 2 点から国際的にも例を見ない貴重な研究であったと考えられる。

(3) 研究の解釈について

本研究ではエクオール高値者で要介護認定・死亡のリスクが低く、その他のイソフラボンでは関連がないという結果が得られた。エクオールはダイゼインを腸内細菌が分解して産生される物質であり、女性ホルモン様作用が強いということが知られている。そのため、エクオールの女性ホルモン様作用が要介護認定・死亡に関連を与えている可能性がある。しかしながら、必ずしも骨密度と正の関連が得られたわけではなく、どのような機序を介して介護予防につながったのかが不明瞭である。

さらにエクオール産生能があることが分かれば、大豆を多く食べればよいのかについても結論は出せない。ダイゼイン・ゲニステイン・グリシテインと要介護認定・死亡の関連エクオール産生者のみに絞った解析で、最小群に比した最大群のオッズ比はいずれも 1 より低い値を示したものの統計学的に有意ではなかった。摂取量そのものよりもいかにエクオールを産生できるかが問題になっているのかもしれない。

そのように考えると、腸内細菌叢の活性が高いことそのものが要介護認定・死亡との関連を説明する可能性も否定できない。

エクオールそのものは要介護認定・死亡を予測するマーカーでしかなく腸内細菌叢機能こそが重要である可能性がある。観察研究である本研究からでは、この問題を明らかにすることができない。

(4) 今後の展望

イソフラボン各種のうち、エクオールが要介護認定・死亡リスクと関連している可能性が明らかとなった。エクオールは腸内細菌叢によって産生される物質であり、産生能のない者では大豆を摂取してもエクオール値の上昇につながらないのが、問題である。近年、いくつかの無作為割り付け対照試験において、エクオール非産生者に対するエクオールサプリメントの有効性評価が実施され、顔のほてりや肩こりなどの症状が緩和されるこ

と、骨の再吸収を抑制することなどが報告されてきている。今後も、エクオールサプリメントが要介護認定・死亡につながるような病態とどのように関連していくかを確認することにより、効率的な介護予防実現に向けた研究を継続していく必要があると考える。

(5) その他の検査項目について

大豆イソフラボンの他、脂肪酸、葉酸、ビタミン B12、カルシウム、リンについても同様の検討を行った。しかし、いずれも統計学的に有意な関連は認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 1 件)

寶澤 篤, 菅原由美, 遠又靖丈, 柿崎真沙子, 坪谷 透, 大森 芳, 栗山進一, 深尾 彰, 辻 一郎.

血清イソフラボン濃度と要介護認定・死亡の関連 鶴ヶ谷コホート研究
日本公衆衛生学会総会抄録集 70, 197 (2011. 10)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寶澤 篤 (ATSUSHI HOZAWA)
山形大学・医学部・准教授
研究者番号: 00432302