

# 血清総コレステロール値と要介護認定リスクに関する前向きコホート研究

## 鶴ヶ谷プロジェクト

ホシ 星 玲奈\* トオマタ 遠又 靖丈\* カキザキ マサコ\* ツボヤ 坪谷 透\*  
ナガイ 永井 雅人\* ワタナベ イクエ\* ホウザワ 寶澤 篤<sup>2\*,3\*</sup> ツジ 辻 一郎\*

**目的** 地域高齢者における血清総コレステロール値と要介護認定リスクとの関連を前向きコホート研究により検討すること。

**方法** 仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区の70歳以上の住民全員（2,925人）に対し、高齢者総合機能評価「寝たきり予防健診」を平成15年に行った。受診者（958人）のうち、研究の同意が得られ要介護認定非該当であった827人を解析対象者とし、平成21年6月まで6年間追跡した。血清総コレステロール値は5分位に分け、第四5分位群（212-230 mg/dL）を基準群とし、要介護認定リスクをCox 比例ハザードモデルによりハザード比（HR）と95%信頼区間（95%CI）を算出した。

**結果** 6年間の追跡調査で214人が要介護認定（要支援1～要介護5）を受けた。血清総コレステロール低値と要介護認定リスクとの間には有意な負の関連があり、第四5分位群（212-230 mg/dL）を基準群として多変量調整したHR（95%CI）は177 mg/dL未満群（最低5分位群）で1.91（1.23-2.98）、177-194 mg/dL群で1.36（0.85-2.18）、195-211 mg/dL群で0.99（0.62-1.56）、231 mg/dL以上群で1.38（0.88-2.17）であった。また、高感度C反応蛋白（CRP）が高値の者、がん・肝臓病既往歴ありの者、肝機能指標が基準値外の者を除外した解析でも、血清総コレステロール低値で要介護認定リスクの有意な上昇を認めた。

**結論** 様々な交絡要因を調整しても、血清総コレステロール低値で有意なリスク上昇を認めた。

**Key words** : 血清総コレステロール値, 要介護認定, 地域高齢者, マーカー

## I 緒 言

高齢者の低栄養状態は、要介護発生のリスク要因となると考えられている<sup>1,2)</sup>。そこで介護保険制度における介護予防事業では、低栄養状態のおそれがある高齢者を早期に把握し、栄養相談などを行うことで要介護状態の発生予防を目指している<sup>3)</sup>。

血清総コレステロール値は、一般的で安価な血液マーカーであり、体内の栄養状態を反映する指標<sup>4)</sup>である。血清総コレステロール値と死亡率との関連を調べた多くの研究では、U字型や逆J字型を示すことが示されており<sup>5-7)</sup>、血清総コレステロール

が低値でも高値でも、死亡リスクが上昇することが知られている<sup>8-10)</sup>。

一方、血清総コレステロール値と要介護認定リスクとの関連に関する前向きコホート研究は、日本では3件しか行われていない。その結果は、血清総コレステロール値と負の関連があるものが1件<sup>11)</sup>、関連がなかったものが2件<sup>12,13)</sup>あり、結果は一致していない。その理由として、以下の方法の問題が挙げられる。それは、(1)血清総コレステロール値を連続変量で検討していること、(2)要介護発生のイベント数が少ない研究があること、(3)交絡因子の調整が不十分であることなどであり、わが国の地域在住高齢者におけるエビデンスが十分に確立しているとはいえない。

本研究の目的は、血清総コレステロール値が低値または高値であることが、要介護状態の発生リスクを高めるかどうかを検討することである。そのため仙台市鶴ヶ谷地区の70歳以上の地域在住の827人を6年間追跡し、血清総コレステロール値と要介護認定

\* 東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野

\*<sup>2</sup> 山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学講座

\*<sup>3</sup> 東北大学東北メディカル・メガバンク機構個別化予防・疫学分野

連絡先：〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1

東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野 星 玲奈

リスクとの関連について検討を行った。

## II 研究方法

### 1. 対象者

宮城県仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区に居住する70歳以上（平成16年3月31日時点）の男女全員2,925人（男性：1,211人，女性：1,714人）に，高齢者総合機能評価「寝たきり予防健診」の案内状を郵送し，平成15年7月に「寝たきり予防健診」を実施した。このうち，健診の受診者は958人（男性：434人，女性：524人）で，参加率は32.8%であった。

健診では，身長，体重，喫煙歴，飲酒歴，既往歴，うつ傾向，認知機能，身体機能，血液検査，服薬情報，食物摂取頻度等を評価した。

### 2. 調査項目

本研究で調査した項目は，(1)アンケート調査：喫煙状況，飲酒状況，既往歴（脳卒中，骨粗鬆症，がん，肝臓病），(2)血液試料：血清総コレステロール値，血清アルブミン値，高感度C反応性蛋白（CRP），Alanine aminotransferase（ALT），Aspartate aminotransferase（AST），Gamma-glutamyl transpeptidase（ $\gamma$ -GTP），(3)その他：Body Mass Index（BMI），うつ傾向，認知機能，身体機能，高脂血症治療薬の服薬状況である。

血清総コレステロール値は，非空腹時に肘前静脈から真空採血した血液検体を，株式会社ビー・エム・エルに委託し，酵素法によって測定した。血清アルブミン値，高感度CRP，肝機能（ALT・AST・ $\gamma$ -GTP）も同様に，随時採血による血液検体を同株式会社に委託し，血清アルブミン値はブロムクレゾールグリーン法（BCG法）によって，高感度CRPはラテックス免疫比濁法によって，肝機能はJSCC標準化対応法によって測定した。

うつ傾向は，Geriatric depression Scale（GDS）で評価を行った<sup>14)</sup>。認知機能検査はMini-Mental State Examination（MMSE）で評価を行った<sup>15)</sup>。

身体機能はPhysical function scale of The Medical Outcomes Study（MOS）Short-form General Health Surveyで評価を行った<sup>16)</sup>。これらは7段階の身体活動レベルのうち，最高の「強い運動を要する活動ができる」または次の「中等度以上の運動量の活動ができる」と回答した者を身体活動が良好と定義した。

服薬状況は健診当日，健康食品も含めた内服薬を受診者に持参してもらい，1人の薬剤師が内容を評価した。

### 3. 追跡調査

本研究は，介護保険の新規要介護認定（要支援・

要介護）の発生をエンドポイントとした。また，死亡および転出は打ち切り（censored case）とした。介護保険の要支援・要介護認定状況の追跡にあたり，対象者本人に口頭および文書での説明を行い，対象者本人から書面による同意を得た。要介護認定状況の情報は，仙台市と東北大学大学院医学系研究科社会医学講座公衆衛生学分野との調査実施協定に基づき，仙台市に要介護認定の情報の閲覧に関する同意書の写しを提出した上で，平成15年7月1日から平成21年6月30日までの認定年月日と，要介護認定の区分についての情報提供を受けた。

### 4. 統計解析

総合機能評価の受診者958人のうち，948人が研究に同意した。そのうち，要介護認定に関する情報の閲覧の非同意者24人，すでに要介護認定を受けた者76人，採血の非同意者1人および採血データ欠損者20人を除外した827人（男性396人，女性431人）を解析対象とした。

解析では血清総コレステロール値を5分位（177 mg/dL未満，177-194 mg/dL，195-211 mg/dL，212-230 mg/dL，231 mg/dL以上）に分類し，要介護発生リスクとの関連を検討した。血清総コレステロール値と全死因死亡の間には逆J字型やU字型の関連を示すことが知られているため，第四5分位群を基準（212-230 mg/dL）として，各カテゴリーの要介護認定ハザード比（HR）と95%信頼区間（95%CI）を，Cox比例ハザードモデルで算出した。

調整項目は，性・年齢（連続変量）を調整したモデルをモデル1とした。モデル2は，性・年齢（連続変量），教育歴（最終学歴終了時の年齢；18歳以上，18歳未満，無回答），喫煙状況（現在喫煙者，過去喫煙者，非喫煙者，無回答），飲酒状況（現在飲酒者，過去・非飲酒者，無回答），うつ傾向（GDS；14点以上，14点未満，無回答），認知機能（MMSE；24点以上，24点未満，無回答），身体機能（MOS；0-5点，5点以上，無回答），血清アルブミン値（3.8 g/dL未満，3.8 g/dL以上），BMI（25.0未満，25.0以上），炎症マーカー（高感度CRP；連続変量），高脂血症治療薬服薬（あり，なし），既往歴（脳卒中，骨粗鬆症；あり，なし）を調整した。モデル3はモデル2に加え，肝機能（ALT・AST・ $\gamma$ -GTP；連続変量）や血清総コレステロール値に影響を与えうる既往歴（がん，肝臓病；あり，なし）を調整した多変量調整モデルを用いた。

以上の変数を多変量調整モデルに入れた理由は以下の通りである。年齢が高いこと<sup>17)</sup>やBMIが低いこと<sup>18)</sup>，喫煙者であること<sup>18)</sup>，アルコール摂取量が

多いこと<sup>19)</sup>, 身体機能が低下すること<sup>20)</sup>, 炎症<sup>21)</sup>やがん<sup>9)</sup>, 肝疾患<sup>22)</sup>があることは血清総コレステロール値が低いことと関連がある。また, 高脂血症治療薬は血清総コレステロール値が高い者が服用しており, 血清総コレステロール値がコントロールされている可能性がある。なお, 炎症, がん, 肝疾患, 肝機能の指標 (ALT・AST・ $\gamma$ -GTP) については, 基準外の者を除外し, 基準値内の者だけの解析を実施した。層別化解析に用いた変数 (年齢, BMI, 喫煙歴, 飲酒歴, 身体機能, 高脂血症治療薬服用) と, 除外解析に用いた変数 (炎症マーカー低値の者のみ, がん既往歴なしの者のみ, 肝臓病既往歴なしの者のみ, 肝機能が基準値内の者のみ) のデータが欠損である者については, それぞれの解析で解析対象に含めなかった (たとえば, 喫煙歴で層別化する場合に, 喫煙歴のデータが欠損である者は, この解析に含まれない)。交互作用の解析は血清総コレステロール5分位群に層別化解析に用いたそれぞれの指標 (2カテゴリー) を乗じたもの (cross product term) を多変量調整モデルに追加で投入した。層別化解析と交互作用の解析は, 多変量調整モデル (モデル3) を用いた。

血清総コレステロール値全ての解析は, 統計解析ソフト SAS Version 9.2 (SAS Inc.Cary NC) を用いた。また,  $P < 0.05$  を統計学的有意水準とした。

### 5. 倫理的配慮

本調査研究は, 東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている (承認番号: 2002-040 平成14年5月20日)。要支援・要介護認定状況の追跡にあたり, 「寝たきり予防健診」結果の調査研究の使用への同意, 採血により得られた血液試料の調査研究への同意, 医療機関の診療記録閲覧への同意について説明し, 対象者本人から書面による同意を得た。

## III 結 果

### 1. ベースライン特性の比較

解析対象者の平均年齢 (標準偏差) は75.2 (4.5) 歳であり, 70歳から74歳までの者の割合は53.6%であった。ベースライン調査時の血清総コレステロール値の平均値 (標準偏差) は204 (32.9) mg/dLであり, 高脂血症治療薬服用者は165人 (解析対象者の20.0%) であった。6年間の追跡調査で, 74人 (同9.0%) が死亡, 13人 (同1.6%) が市外に転居

表1 ベースライン調査時の対象者の基本特性

	血清総コレステロール値 (mg/dL)				
	<177	177-194	195-211	212-230	231≤
	(n=165)	(n=153)	(n=175)	(n=167)	(n=167)
男性 (%)	74.6	58.8	44.6	33.5	29.5
年齢 (歳) (平均±標準偏差)	75.8±4.6	74.9±4.2	75.5±4.7	74.9±4.7	74.7±4.0
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> ) (平均±標準偏差)	23.3±3.3	24.3±3.4	24.3±3.3	24.6±3.5	24.3±3.1
現在喫煙者	15.3	15.4	6.3	8.5	8.6
現在飲酒者	57.7	50.7	46.3	45.8	34.4
うつ傾向の者 (%) <sup>a</sup>	9.2	15.8	12.1	13.2	13.4
認知機能が低下している者 (%) <sup>b</sup>	8.0	4.0	3.5	4.2	7.3
ADLが良好な者 (%) <sup>c</sup>	61.7	57.5	58.4	55.5	57.4
脳卒中既往者 (%)	5.5	1.3	2.9	3.6	3.0
骨粗鬆症既往者 (%)	8.5	9.8	14.9	19.8	15.0
がん既往者 (%)	15.2	12.4	5.7	6.6	5.4
肝臓病既往者 (%)	7.3	5.2	6.9	6.0	5.4
高脂血症治療薬服用者 (%)	15.8	23.5	18.9	24.6	17.4
高感度C反応性蛋白 (mg/L) (平均±標準偏差)	0.3±0.8	0.2±0.6	0.1±0.2	0.1±0.3	0.1±0.3
Alanine aminotransferase (IU/L) (平均±標準偏差)	18.1±11.8	17.5±8.4	17.2±11.4	17.6±9.8	17.9±9.6
Aspartate aminotransferase (IU/L) (平均±標準偏差)	27.3±13.7	24.5±8.7	24.3±10.3	25.3±12.0	25.5±10.3
Gamma-glutamyl transpeptidase (IU/L) (平均±標準偏差)	38.7±36.7	39.3±46.0	30.9±22.0	33.3±36.8	38.1±59.2

a. Geriatric Depression Scale (GDS) が14点以上の者

b. Mini-Mental State Examination (MMSE) が24点以下の者

c. Physical function scale of The Medical Outcome Study Short-form General Health Survey (MOS) が5点以上の者

した。また要介護認定者の発生数は、214人（同25.9%）であった。

血清総コレステロール値を5分位にした対象者の基本特性を表1に示す。血清総コレステロール値最低5分位群では、男性、現在飲酒者、認知機能が低下している者、ADLが良好な者、脳卒中・がん・肝臓病既往者の割合が多かった。一方で、うつ傾向の者、高脂血症治療薬服用者が少なかった。

## 2. 血清総コレステロール値と要介護認定リスク

### 1) 全体の結果

血清総コレステロール値と要介護認定リスクとの関連を表2に示す。212-230 mg/dLを基準とした、全体の多変量調整のモデル3のHR（95%CI）は、177 mg/dL未満群で1.91（1.23-2.98）、

177-194 mg/dL群で1.36（0.85-2.18）、195-211 mg/dL群で0.99（0.62-1.56）、231 mg/dL以上群で1.38（0.88-2.17）であり、最低5分位群で有意なリスク上昇を認めた。

なお、要介護認定2以上をアウトカムとした解析も実施したが、結果は全認定区分と本質的に変わらなかった（表データなし）。

### 2) 男女別の結果

男女別に算出した結果では、男性での多変量調整のモデル3のHR（95%CI）は、177 mg/dL未満群で2.66（1.28-5.49）、177-194 mg/dL群で0.91（0.40-2.10）、195-211 mg/dL群で0.88（0.34-2.29）、231 mg/dL以上群で0.60（0.20-1.81）であった（表2）。女性での多変量調整のモデル3のHR

表2 血清総コレステロール値と要介護認定リスク

	血清総コレステロール値 (mg/dL)				
	<177	177-194	195-211	212-230	231≤
全体					
追跡人年	754	761	890	873	843
イベント数	54	40	38	38	44
モデル1ハザード比 (95%信頼区間) <sup>a</sup>	1.99(1.31-3.03)	1.55(0.99-2.43)	1.10(0.70-1.73)	1.00(reference)	1.39(0.90-2.16)
モデル2ハザード比 (95%信頼区間) <sup>b</sup>	1.94(1.25-3.01)	1.39(0.87-2.22)	0.98(0.62-1.56)	1.00(reference)	1.36(0.87-2.15)
モデル3ハザード比 (95%信頼区間) <sup>c</sup>	1.91(1.23-2.98)	1.36(0.85-2.18)	0.99(0.62-1.56)	1.00(reference)	1.38(0.88-2.17)
男性					
追跡人年	578	488	388	306	273
イベント数	38	13	12	8	5
モデル1ハザード比 (95%信頼区間) <sup>a</sup>	2.41(1.26-4.63)	0.98(0.45-2.16)	1.06(0.43-2.61)	1.00(reference)	0.68(0.24-1.93)
モデル2ハザード比 (95%信頼区間) <sup>b</sup>	2.55(1.26-5.14)	0.93(0.41-2.11)	0.85(0.33-2.18)	1.00(reference)	0.57(0.19-1.70)
モデル3ハザード比 (95%信頼区間) <sup>c</sup>	2.66(1.28-5.49)	0.91(0.40-2.10)	0.88(0.34-2.29)	1.00(reference)	0.60(0.20-1.81)
女性					
追跡人年	177	274	502	567	570
イベント数	16	27	26	30	39
モデル1ハザード比 (95%信頼区間) <sup>a</sup>	1.32(0.71-2.46)	2.09(1.22-3.59)	1.13(0.67-1.92)	1.00(reference)	1.64(0.99-2.70)
モデル2ハザード比 (95%信頼区間) <sup>b</sup>	1.43(0.74-2.77)	1.95(1.09-3.50)	1.11(0.65-1.92)	1.00(reference)	1.87(1.10-3.18)
モデル3ハザード比 (95%信頼区間) <sup>c</sup>	1.37(0.70-2.68)	1.90(1.05-3.44)	1.14(0.66-1.97)	1.00(reference)	1.92(1.13-3.27)

a. 性、年齢（連続変量）を調整

b. モデル1に加え、最終学歴（18歳以上、18歳未満、無回答）、喫煙状況（現在喫煙者、過去喫煙者、非喫煙者、無回答）、飲酒状況（現在飲酒者、過去・非飲酒者、無回答）、うつ傾向（Geriatric Depression Scale；14点以上、14点未満、無回答）、認知機能（Mini-Mental State Examination；24点以上、24点未満、無回答）、身体機能（Physical function scale of The Medical Outcome Study Short-form General Health Survey；0-5点、5点以上、無回答）、Body Mass Index（25.0未満、25.0以上）、血清アルブミン値（3.8 g/dL未満、3.8 g/dL以上）、高感度CRP（連続変量）、高脂血症治療薬服用有無、脳卒中既往歴、骨粗鬆症既往歴を調整

c. モデル2に加え、肝機能（Alanine aminotransferase・Aspartate aminotransferase；連続変量）、肝臓病既往歴、がん既往歴を調整

表3 項目別の血清総コレステロール値と要介護認定リスク

	血清総コレステロール値 (mg/dL)					交互作用 のP値 <sup>e</sup>
	<177	177-194	195-211	212-230	231≤	
年齢						
75歳未満 (n=443)						
イベント数	6	13	6	14	12	0.10
多変量ハザード比 <sup>a</sup>	1.93(0.56-6.72) <sup>d</sup>	3.13(1.12-8.71)	2.20(0.81-5.97)	1.00(reference)	2.18(0.78-6.11)	
75歳以上 (n=384)						
イベント数	48	27	32	24	32	
多変量ハザード比	1.56(0.96-2.53)	0.91(0.52-1.58)	0.57(0.33-1.00)	1.00(reference)	0.98(0.58-1.64)	
Body Mass Index						
25.0 kg/m <sup>2</sup> 以下 (n=511)						
イベント数	39	22	25	23	24	0.19
多変量ハザード比	1.71(0.98-2.98)	0.96(0.52-1.77)	0.85(0.47-1.52)	1.00(reference)	0.86(0.48-1.53)	
25.0 kg/m <sup>2</sup> 以上 (n=316)						
イベント数	15	18	13	15	20	
多変量ハザード比	1.69(0.74-3.85)	2.54(1.16-5.53)	1.16(0.52-2.55)	1.00(reference)	1.96(0.89-4.29)	
喫煙歴						
現在・過去喫煙者 (n=351)						
イベント数	34	16	12	11	10	0.17
多変量ハザード比	2.69(1.30-5.58)	0.93(0.42-2.07)	0.69(0.28-1.73)	1.00(reference)	0.93(0.38-2.30)	
非喫煙者 (n=463)						
イベント数	19	23	26	27	33	
多変量ハザード比	1.26(0.66-2.39)	1.59(0.87-2.91)	1.04(0.60-1.81)	1.00(reference)	1.46(0.85-2.51)	
飲酒歴						
現在飲酒者 (n=355)						
イベント数	31	14	11	15	7	0.10
多変量ハザード比	2.92(1.38-6.21)	1.01(0.43-2.32)	1.19(0.52-2.74)	1.00(reference)	0.76(0.28-2.03)	
過去・非飲酒者 (n=401)						
イベント数	17	21	23	17	31	
多変量ハザード比	0.79(0.40-1.54)	0.95(0.51-1.80)	0.71(0.37-1.37)	1.00(reference)	1.11(0.64-1.93)	
身体機能						
低等度 (n=341)						
イベント数	26	30	22	23	24	0.50
多変量ハザード比	1.24(0.67-2.30)	1.35(0.75-2.43)	0.70(0.38-1.30)	1.00(reference)	1.16(0.63-2.14)	
中・高等度 (n=474)						
イベント数	15	5	8	8	9	
多変量ハザード比	3.32(1.67-6.60)	1.02(0.43-2.42)	1.44(0.69-3.04)	1.00(reference)	1.11(0.54-2.26)	
高脂血症治療薬服用						
あり (n=165)						
イベント数	9	10	9	6	13	0.02
多変量ハザード比	2.20(0.74-6.52)	1.29(0.45-3.73)	0.37(0.11-1.25)	1.00(reference)	1.89(0.66-5.38)	
なし (n=662)						
イベント数	45	30	29	32	31	
多変量ハザード比	1.75(1.05-2.92)	1.16(0.67-1.99)	1.01(0.60-1.70)	1.00(reference)	0.95(0.56-1.60)	
炎症マーカー低値 <sup>b</sup> の者のみ (n=737)						
イベント数	40	33	34	33	41	
多変量ハザード比	1.63(1.00-2.64)	1.33(0.80-2.19)	0.77(0.47-1.26)	1.00(reference)	1.14(0.71-1.82)	
がん既往歴なしの者のみ (n=753)						
イベント数	43	35	33	36	41	
多変量ハザード比	1.71(1.06-2.77)	1.33(0.81-2.18)	0.94(0.58-1.54)	1.00(reference)	1.15(0.71-1.85)	
肝臓病既往歴なしの者のみ (n=776)						
イベント数	53	38	35	37	43	
多変量ハザード比	1.91(1.20-3.02)	1.29(0.80-2.08)	0.90(0.56-1.45)	1.00(reference)	1.19(0.75-1.88)	
肝機能が基準値内 <sup>c</sup> の者のみ (n=645)						
イベント数	39	34	34	32	40	
多変量ハザード比	1.39(0.90-2.16)	0.95(0.60-1.51)	0.72(0.46-1.14)	1.00(reference)	1.09(0.71-1.69)	

- a. 多変量ハザード比：性，年齢（連続変数），最終学歴（18歳未満，18歳以上，無回答），喫煙状況（現在喫煙者，過去喫煙者，非喫煙者，無回答），飲酒状況（現在飲酒者，過去・非飲酒者，無回答），うつ傾向（Geriatric Depression Scale；14点以上，14点未満，無回答），認知機能（Mini-Mental State Examination；24点以上，24点未満，無回答），身体機能（Physical function scale of The Medical Outcome Study Short-form General Health Survey；0-5点，5点以上，無回答），Body Mass Index（25.0未満，25.0以上），血清アルブミン値（3.8g/dL未満，3.8g/dL以上），高感度CRP（連続変数），高脂血症治療薬服用有無，脳卒中既往歴，骨粗鬆症既往歴，肝機能（Alanine aminotransferase・Aspartate aminotransferase；連続変数），肝臓病既往歴，がん既往歴を調整
- b. 高感度CRP：0.3 mg/dL以下
- c. 基準値：ALT（6-43 IU/L），AST（11-33 IU/L），γ-GTP（10-50 IU/L）
- d. ハザード比（95%信頼区間）
- e. 血清総コレステロールカテゴリーと表中左に示す層別化解析に用いたそれぞれの指標（2カテゴリー）を乗じて算出した項目

(95%CI)は、177 mg/dL 未満群で1.37(0.70-2.68), 177-194 mg/dL 群で1.90 (1.05-3.44), 195-211 mg/dL 群で1.14 (0.66-1.97), 231 mg/dL 以上群で1.92 (1.13-3.27)であった。すなわち、血清総コレステロール値最低5分位群のHRは、男性では2.66 (1.28-5.49), 女性では1.37 (0.70-2.68)と、男女とも血清総コレステロール低値でリスクが上昇していた。血清総コレステロール値最高5分位群は男性で0.60 (0.20-1.81), 女性で1.92 (1.13-3.27)であり、モデル3に血清総コレステロールカテゴリーと性別をかけあわせた交互作用項を追加した結果は有意な交互作用を認め、男女で異なる結果であった(交互作用のP値=0.02)。

### 3) 層別化解析の結果

本研究では結果に影響を及ぼす可能性のある因子として年齢、BMI、喫煙歴、飲酒歴、身体機能、高脂血症治療薬服薬の有無で層別化を行った(表3)。どの因子も最低5分位群でリスク上昇を認めた。血清総コレステロールカテゴリーにこれらの変数を掛けあわせた交互作用項を追加したモデル3の結果において、高脂血症治療薬服薬は有意な交互作用を認め、あり群で高値の点推定値が高かったが、高脂血症治療薬服薬以外の因子では、有意な交互作用を認めなかった。

高感度CRP高値の者、既往歴(肝臓病・がん)ありの者を除外した場合でも、血清総コレステロール最低5分位群では有意なリスクの上昇を示した。肝機能の指標(ALT・AST・ $\gamma$ -GTP)が基準値外の者を除外した解析では、血清総コレステロール最低5分位群で有意なリスクの上昇を認めなかったが、1.43 (0.97-2.12)と同様にリスクが高い傾向にあった。

## IV 考 察

本研究は、日本人の地域在住高齢者を対象とした前向きコホート研究において、血清総コレステロール値と要介護認定リスクとの関連について検討した。その結果、血清総コレステロール低値(最低5分位群; 177 mg/dL 未満)で有意なリスク上昇を示した。

### 1. 先行研究との比較

血清総コレステロール値と要介護状態との関連を研究している先行研究3件のうち2件は、血清総コレステロール値を連続変量で検討していたが、血清総コレステロール値と要介護認定との間にU字型や逆J字型を示すかの検証をしていなかった<sup>11,13)</sup>。本研究では5分位にて検討を行ったところ、血清総コレステロール値と要介護認定リスクとの関連は、

死亡をアウトカムとした先行研究と同様に、血清総コレステロール低値(最低5分位群; 177 mg/dL 未満)で有意な要介護のリスク上昇がみられた。また有意ではないものの、高値(最高5分位群; 231 mg/dL 以上)において点推定値が1より高く、リスク上昇の傾向を認めた。そのため、要介護認定をアウトカムとした研究においても、連続変量ではない検討が必要であると考えられる。また、他の1件の研究では、1989年と1993年の両方の基本健診受診者を対象とした結果、血清総コレステロール低値は要介護状態のリスクを高める傾向にあったものの有意な関連ではなく、例数を増やす必要があると報告している<sup>12)</sup>。これに対し本研究の方がイベント発生数が多く、統計学的な検出力が高かったために、有意な関連をみとめたと考えられる。

### 2. 交絡要因を検討した結果

本研究は血清総コレステロール値に対する様々な交絡要因を検討した。炎症マーカーである高感度CRPは血清総コレステロールと関連し、負の相関があることが知られている<sup>21)</sup>。また、炎症は高齢者の要介護状態の要因であることが知られているため<sup>23)</sup>、高感度CRPを調整して検討する必要があることが考えられた。しかし、高感度CRPが高い者を除外し検討を行っても、血清総コレステロール低値での要介護認定リスクは高い傾向にあった。

さらに血清総コレステロール低値は、がんや肝臓病との関連が知られている<sup>9,22)</sup>。血清総コレステロール値と全死因死亡との関連を検討した国内の研究では、肝臓病既往者と5年以内の早期死亡者を除外したところ、160 mg/dL 未満のリスク上昇が減弱し、関連はみられなかった<sup>24)</sup>。そのため、本研究でもがん既往歴ありの者、肝臓病既往ありの者・肝機能(ALT・AST・ $\gamma$ -GTP)が基準外であった者を除外した解析を行った。その結果、血清総コレステロール値が低い者でリスクが上昇した。

### 3. 本研究の長所・限界

本研究の長所として挙げられる点は、第1に地域在住の高齢者を対象としており、対象者の市外転居による観察期間中の追跡不能者が2%未満であった点である。第2に、考えられる様々な交絡因子を調整しており、肝臓病・肝機能やがん等をはじめ身体的要因、社会的要因、生活習慣を幅広く考慮している点である。

本研究の限界として挙げられる点は、第1に要介護認定を受けた理由が不明な点である。そのため、血清総コレステロール低値によって要介護認定に至ったメカニズムは不明であった。本研究結果では、血清総コレステロール値と要介護認定との関連は男

女で異なっていた。これは男女で要介護に至る原因が異なることが関連していると考えられる。平成22年の「国民生活基礎調査」によると介護が必要となった主な原因は、65歳以上の男性において脳血管疾患が全体の31.2%を占めるが、65歳以上の女性では、関節疾患と転倒・骨折が合わせて26.4%を占めている<sup>25)</sup>。しかし、本研究では要介護状態に至った理由は不明であるため男女差の理由を明らかにすることができなかった。

第2に本研究の「寝たきり予防健診」の参加率は32.8%であり、健診対象者の健康状態は比較的良好で、よりリスクの高い者が解析対象に含まれていないことが考えられる点である。そのため血清総コレステロール高値の者が多く含まれておらず、影響を十分評価できていない可能性がある。

第3に本研究は要介護認定をエンドポイントとしているが、実際は要介護状態であっても認定調査を受けていないためにエンドポイントに誤分類が生じている可能性がある。しかし、血清総コレステロール値と誤分類（認定を申請しない）との間に明確な関連があると想定し難いので、この誤分類は非系統的なものであり誤分類の割合に偏りのない non-differential misclassification と考えられることから、結果を本質的に歪める可能性は低いと考えられる。

## V 結 論

本研究は、地域在住高齢者を対象とした前向きコホート研究において、血清総コレステロール低値と要介護認定リスクとの間に有意なリスク上昇がみられた。今後血清総コレステロール値が、要介護認定リスクの高い高齢者を抽出するためのマーカーとなることが期待される。

(受付 2012. 1.26)  
採用 2013. 5.13)

## 文 献

- 1) 東口みづか, 中谷直樹, 大森 芳, 他. 低栄養と介護保険認定・死亡リスクに関するコホート研究: 鶴ヶ谷プロジェクト. 日本公衆衛生雑誌 2008; 55(7): 433-439.
- 2) Mühlberg W, Sieber C. Sarcopenia and frailty in geriatric patients: implications for training and prevention. *Z Gerontol Geriatr* 2004; 37(1): 2-8.
- 3) 「介護予防マニュアル」分担研究班(研究班長 杉山みち子). 栄養改善マニュアル(改訂版). 2009. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2009/05/dl/tp0501-1e.pdf>(2013年2月25日アクセス可能)
- 4) Jensen GL, Kita K, Fish J, et al. Nutrition risk screening characteristics of rural older persons: relation to func-

- 5) Cai J, Pajak A, Li Y, et al. Total cholesterol and mortality in China, Poland, Russia, and the US. *Ann Epidemiol* 2004; 14(6): 399-408.
- 6) D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, et al. Role of smoking in the U-shaped relation of cholesterol to mortality in men. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1995; 141(9): 822-827.
- 7) Iribarren C, Sharp D, Burchfiel CM, et al. Association of serum total cholesterol with coronary disease and all-cause mortality: multivariate correction for bias due to measurement error. *Am J Epidemiol* 1996; 143(5): 463-471.
- 8) Tuikkala P, Hartikainen S, Korhonen MJ, et al. Serum total cholesterol levels and all-cause mortality in a home-dwelling elderly population: a six-year follow-up. *Scand J Prim Health Care* 2010; 28(2): 121-127.
- 9) Nago N, Ishikawa S, Goto T, et al. Low cholesterol is associated with mortality from stroke, heart disease, and cancer: the Jichi Medical School Cohort Study. *J Epidemiol* 2011; 21(1): 67-74.
- 10) Upmeier E, Lavonius S, Lehtonen A, et al. Serum lipids and their association with mortality in the elderly: a prospective cohort study. *Aging Clin Exp Res* 2009; 21(6): 424-430.
- 11) 板井一好, 大澤正樹, 丹野高三, 他. 岩手県北コホート研究の登録時横断解析結果ならびに初期追跡調査結果: 介護認定, 脳卒中発症登録に着目した解析結果. 岩手公衆衛生学会誌 2006; 18(2): 25-41.
- 12) 郷木義子, 畝 博. 長期要介護のリスク要因に関する疫学研究: 基本健康診査受診者の追跡調査から. 日本公衆衛生雑誌 2005; 52(3): 226-234.
- 13) 横川博英, 安村誠司, 丹野高三, 他. 閉じこもりと要介護発生との関連についての検討. 日本老年医学会雑誌 2009; 46(5): 447-457.
- 14) Brink TL, Yesavage JA, Lum O, et al. Screening tests for geriatric depression. *Clin Gerontol* 1982; 1(1): 37-43.
- 15) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-198.
- 16) Stewart AL, Hays RD, Ware JE Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988; 26(7): 724-735.
- 17) Newson RS, Felix JF, Heeringa J, et al. Association between serum cholesterol and noncardiovascular mortality in older age. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(10): 1779-1785.
- 18) Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, et al. Total cholesterol and mortality in the elderly. *J Intern Med* 2003; 254(4): 353-362.
- 19) Kato I, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Insulin-mediated effects of alcohol intake on serum lipid levels in a general

- population: the Hisayama Study. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(2): 196-204.
- 20) Schalk BW, Visser M, Deeg DJ, et al. Lower levels of serum albumin and total cholesterol and future decline in functional performance in older persons: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Age Ageing* 2004; 33(3): 266-272.
- 21) Hrnčiarikova D, Hyspler R, Vyroubal P, et al. Serum lipids and neopterin in urine as new biomarkers of malnutrition and inflammation in the elderly. *Nutrition* 2009; 25(3): 303-308.
- 22) Chen Z, Peto R, Collins R, et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303(6797): 276-282.
- 23) Kanapuru B, Ershler WB. Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty. *Am J Med* 2009; 122(7): 605-613.
- 24) Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2007; 190(1): 216-223.
- 25) 厚生労働省. 平成22年国民生活基礎調査 介護 (第2巻・第2章) 介護を要する者数, 介護が必要となった主な原因・通院の有無・性・年齢階級別 (第15表). 2012. [http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do? \\_ toGL08020103 \\_ &listID = 000001083953&requestSender = dsearch](http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001083953&requestSender=dsearch) (2013年2月25日アクセス可能)
-

## Serum total cholesterol levels and eligibility for long-term care insurance A prospective cohort study of the Tsurugaya Project

Rena HOSHI\*, Yasutake TOMATA\*, Masako KAKIZAKI\*, Toru TSUBOYA\*,  
Masato NAGAI\*, Ikue WATANABE\*, Atsushi HOZAWA<sup>2\*,3\*</sup> and Ichiro TSUJI\*

**Key words** : serum total cholesterol, certification for long-term care insurance, community-dwelling elderly individuals, marker

**Objectives** The purpose of this study was to examine the relationship between serum total cholesterol levels and certification eligibility for long-term care insurance in elderly Japanese individuals.

**Methods** The Tsurugaya Project was a comprehensive geriatric assessment conducted for community-dwelling elderly individuals aged  $\geq 70$  years in the Tsurugaya area, Sendai, Japan. Of the 2,925 inhabitants, 958 subjects participated in the Tsurugaya Project. For this analysis, we used 827 subjects who gave informed consent and were not qualified for long-term care insurance at the time of the baseline survey. Subjects were followed up for 6 years. We classified the subjects into 4 quintiles and used the fourth quintile (212–230 mg/dL) as a reference for statistical analysis. We used Cox proportional hazards model to estimate the hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) of certification eligibility for long-term care insurance according to total cholesterol levels in serum.

**Results** During 6 years of follow-up, a total of 214 subjects were qualified for long-term care insurance certification. The lowest serum total cholesterol level ( $< 177$  mg/dL) was significantly associated with increased eligibility for long-term care insurance certification. Compared with the fourth quintile, multivariate HRs (95% CIs) of long-term care insurance certification were 1.91 (1.23–2.98), 1.36 (0.85–2.18), 0.99 (0.62–1.56), 1.38 (0.88–2.17), for  $< 177$  mg/dL, 177–194 mg/dL, 195–211 mg/dL, and  $\leq 231$  mg/dL, respectively. Moreover, the association was statistically significant even after excluding subjects with a history of liver disease or cancer, an abnormality in the liver function test, or high levels of high-sensitivity C-reactive protein.

**Conclusion** Low serum total cholesterol levels were significantly associated with increased eligibility for long-term care insurance certification even after adjusting for a variety of confounding factors.

---

\* Division of Epidemiology, Department of Public Health and Forensic Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan.

<sup>2\*</sup> Department of Public Health, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Yamagata, Japan.

<sup>3\*</sup> Department of Preventive Medicine and Epidemiology, Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, Tohoku, Japan.