

地域在宅高齢女性の血清レプチン濃度と栄養状態との関係

Interrelationship of Serum Leptin concentrations, Body Mass Index
and Nutritional Status in Japanese Elderly Women

丸山 智美*

Satomi MARUYAMA*

熊澤真理子**

Mariko KUMASAWA**

蔵島 薫***

Kaoru ZOUSHIMA***

堀西恵理子*

Eriko HORINISHI*

根本 蓉子****

Yoko NEMOTO****

牛込 恵子*****

Keiko USHIGOME*****

熊澤 幸子*****

Sachiko KUMASAWA*****

戸谷 誠之*****

Masayuki TOTANI*****

*金城学院大学 生活環境学部, **あすかクリニック, ***医療法人杏林会 リハビリパーク目黒,
****金城学院大学大学院 人間生活学研究科, *****神奈川県立保健福祉大学
*****昭和女子大学 生活科学部

*Department of Food and Nutritional Environment, College of Human Life and
Environment, Kinjo Gakuin University, **Asuka Clinic, ***Rehabili-Park Meguro
****Graduate School of Human Ecology, Kinjo Gakuin University
*****Kanagawa University of Human Services

*****Department of Food Science and Nutrition, Showa Women's University

英文抄録

Objective: Little is known about the relation of serum leptin concentrations and nutritional status in the Japanese elderly women. The purpose of this study was to evaluate serum leptin concentrations and biochemical marker of nutritional status in community dwelling Japanese elderly women.

Methods: The subjects were forty one elderly women seventy-five years - eighty nine years of age. Fasting blood samples were collected. We evaluated the subject's height, weight, serum leptin, plasma albumin (Alb) total cholesterol (T-Cho), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), hemoglobin and blood sugar levels. Serum leptin concentrations were

measured by radioimmunoassay. And we performed a survey of habitual exercise and smoking.

Results: Mean serum leptin concentrations were 8.0 ± 4.4 ng/ml. Body mass index (BMI) was correlated with serum leptin concentrations ($r^2 = 0.527$, $p < 0.05$). Albumin levels were not associated with serum leptin concentrations. HDL-C levels were negatively related to serum leptin concentrations in BMI <18 group ($r^2 = 0.635$, $p < 0.05$)

These results indicate that measurement of serum leptin concentrations may be effective for the assessment of nutritional status in Japanese elderly women.

緒言

レプチンは146のアミノ酸から構成されるポリペプチドホルモンである。血清レプチン濃度は体型に相関している¹⁾。これまでに体重減少²⁾や心筋梗塞などの疾病^{3,4)}、食習慣との関係⁵⁾が報告されており、健康状態への影響があるとされている⁶⁾。

わが国では、団塊の世代が高齢期に移行することに伴い、近い将来、高齢者人口は増大し、2020年には後期高齢者人口が前期高齢者人口を上回ると予想されている⁷⁾。このような背景を受けて2006年4月より改正介護保険法が施行されるなど、高齢者のクオリティオブライフ（以下QOLと略す）を高める「明るく活力ある超高齢社会」の実現に向けて、高齢者の健康増進の重要性はさらに高まっている。

高齢者では、栄養不良によるやせや肥満による生活習慣病の悪化など、体型に影響される健康状態について多くの研究が積極的に推進されている。高齢者の血清レプチン濃度と

栄養状態との関係を明らかにすることは日本人の高齢者の健康には有意義であると考えられるが、高齢者の血清レプチン濃度については、日本人以外での報告はあるものの⁸⁻¹⁰⁾、日本人については少ない。

本研究の目的は、日本人の高齢者の血清レプチン濃度を明らかにすることと栄養状態との関係を観察することである。高齢者は年齢、性差、介護の有無、外出の可否など複雑な要因を有している。そこで本研究では特に地域在住で自立する生活能力と高いQOLを有する日本人高齢女性に焦点を絞り、血清レプチン濃度と体型および栄養状態との関係を検討した。

方法

東京都K区のN地域とT地域に在住する日本人高齢女性で、自立歩行、自立生活が可能な独力で生活する基礎活動能力を有し、交通機関を利用しての外出や日用品の買い物および金銭の管理ができ、内分泌疾患に罹患していないという条件を満たす後期高齢女性のうち、本研究に同意した52人に調査を実施した。調査値に欠損のない42人を対象者とした。対象者の平均年齢は80歳（75歳～89歳）であった。要介護者等は対象者には含まれない。血清レプチン濃度の他、栄養状態の評価として、身長、体重の身体計測、栄養不良の指標としてアルブミン、血中脂質の指標として血清総コレステロール、HDLコレステロール、糖代謝の指標として空腹時血糖値、貧血の指標としてヘモグロビン濃度の4項目を測定した。採決は午前9時から11時の間に空腹状態で医師がおこなった。測定は東京総合臨床検査センター（東京）に測定を依頼し、臨床検査技師が、ヒトリコンビナントレプチンを免疫抗原として得た抗体を用いるラジオイムノアッセイ競合法で行った。身長、体重の測定は、

医師, 看護師が複数で行った。喫煙, 運動習慣については, 質問票に沿って医師, 看護師が問診し, 対象者からの回答を看護師が記入した。対象者には医師がインフォームドコンセントをおこない, 研究の同意を得た。

解析対象者42人のうち, 外れ値検定で棄却された1人を除外した41人を解析対象とした。日本肥満学会の指標を用い, BMI18.5未満の低体重群, 18.5以上25未満正常体重群, 25以上の肥満群の3群に体型を分類した。

結果は平均±標準偏差 (M±SD) で示した。解析は全体および群間での調査項目平均値の相関解析と, 群間での平均値の比較を行った。2変数間の関係は単回帰解析を, 連続変数の比較は対応のない t-test を, 3群間の比較は一元配置の分散分析を用いて検討した。統計学的有意水準は危険率5%未満とした。統計処理は, 集計は Microsoft Excel 2007を用いて行い, 統計学的解析には SPSS11.0J for Windows を使用した。

表1 対象者の身体的特性 n=41

年齢	(Y)	80±4
身長	(cm)	147.8±5.5
体重	(kg)	48.4±7.7
BMI (Body mass index)	(kg/m ²)	22.2±3.6

結果

1) 対象者の基本属性など

表1に解析対象者の身体的特性として年齢, 身長, 体重, BMI (Body mass index: 体重(kg)/身長(m²))を示した。全員が75歳以上の後期高齢者であった。BMI18.5未満の低体重群6人(14.6%), 18.5以上25未満の正常体重群は25人(61.0%), 25以上の肥満群は10人(24.4%)であった。

2) 血清レプチン濃度

血清レプチン濃度は表2に示したように低体重群, 正常体重群と肥満群を含む全体では8.0±4.4ng/ml, 低体重群では2.6±0.8ng/ml, 正常体重群では8.0±4.1ng/ml, 肥満群では11.2±3.2ng/mlであった。血清レプチン濃度は, 低体重群, 正常体重群および肥満群の3群の差は有意であり, 低体重群は正常体重群および肥満群より, 有意に低値であった。

3) 血液生化学検査値

栄養状態の評価項目のうち3群間の血液生化学検査結果は表2にあるように, HDL コレステロールは体型別で有意な差を認めた。血清レプチン濃度とHDL コレステロール以外の生化学検査項目には有意な差を認めなかった。HDL コレステロールは, 低体重群において正常体重群と肥満群より有意に高値であった。血中脂質のうち総コレステロールは有意

表2 BMI別アルブミン, 総コレステロール, HDLコレステロール, 空腹時血糖値, ヘモグロビンの値

	対象者全体 n=41	BMI<18.5 n=6	18.5≤BMI<25 n=25	25≤BMI n=10
血清レプチン濃度 (ng/ml)	8.0±4.4	2.6±0.8*	8.0±4.1	11.2±3.2
アルブミン (g/dl)	4.2±0.2	4.2±0.1	4.2±0.2	4.3±0.2
総コレステロール (mg/dl)	211±37	207±15	211±37	214±44
HDLコレステロール (mg/dl)	66±17	85±22*	65±15	59±11
空腹時血糖値 (mg/dl)	99±26	207±15	211±37	214±44
ヘモグロビン (mg/dl)	12.4±1.1	12.5±1.2	12.4±1.1	12.6±1.1

(平均±標準偏差) * p<0.05

表3 喫煙習慣と週2回以上の運動習慣を有する割合

背景	対象者数(人)	カテゴリ	度数	割合(%)
喫煙習慣	41	なし	40	97.6
		過去喫煙	1	2.4
		現在喫煙	0	0
週2回以上の運動習慣	41	あり	31	75.6
		なし	10	24.4

な差を認めなかった。

4) 生活状況

喫煙習慣と運動習慣の割合を表3に示した。喫煙については、過去に吸っていた者1人(2.4%)であり、40人(97.6%)は喫煙経験および現在の喫煙習慣も有しなかった。運動習慣については、週2回以上定期的に運動している者が31人(75.6%)であり、内容は1時間程度のウォーキングであった。結果は示さなかったが、運動習慣の有無と血清レプチン濃度に有意な差はなかった。

5) 血清レプチン濃度と栄養状態との関係

図1に示したように、血清レプチン濃度はBMIと正相関を認め、寄与率は0.527であった。血清レプチン濃度とアルブミン、血清総コレステロール、HDLコレステロール、空腹時血糖値、ヘモグロビン濃度との間には表

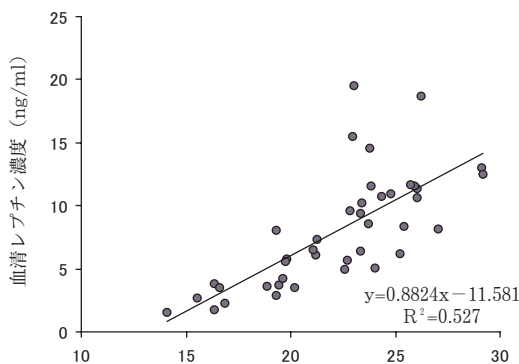


図1 血清レプチン濃度とBMIの関係

表4 血清レプチン濃度と栄養状態の指標との相関係数

栄養状態の指標	対象者全体 n=41	やせ群 n=6	正常群 n=25	肥満群 n=10
アルブミン	0.03	-0.14	-0.10	-0.01
HDLコレステロール	-0.42	-0.80*	-0.25	-0.05
総コレステロール	0.01	-0.23	0.19	-0.58
空腹時血糖値	-0.14	-0.08	-0.28	-0.26
ヘモグロビン	0.07	0.43	0.04	0.13

* p < 0.05

4に示したようにいずれも相関を認めなかった。体型別では、低体重群において血清レプチン濃度とHDLコレステロールは有意に負の相関を認めた。

4. 考察

血清レプチン濃度は、若年者では性ホルモン分泌量に影響され男女差が存在し、BMIと相関する^{11,12)}。高齢者の血清レプチン濃度については、若年者と比較し低値である⁸⁾、高値である⁹⁾、年齢による差はない^{10,13)}などが報告され明確ではない。これまでの報告^{8,9,10,13)}では、対象高齢者の年齢の幅が広い、活動能力程度が不明、内分泌異常者が含まれているなど、血清レプチン濃度に影響のある項目を考慮しないで結論付けている。そこで本研究では、独力で生活する基礎活動能力を有し、交通機関を利用しての外出、日用品の買い物、金銭の管理ができる地域在住の内分泌疾患がないという条件を満たすQOLの高い日本人後期高齢女性に対象を限定し血清レプチン濃度を測定した。

対象者の体型は、BMI18.5未満6人(14.6%)、18.5以上25未満25人(61.0%)、25以上10人(24.4%)であった。平成17年国民健康・栄養調査の結果¹⁴⁾では、70歳以上女性においては、やせ9.0%、正常体重64.5%肥満26.5%と報告されている。本研究の対象者では、低体重者の割合が平成16年国民健康・栄養調査

の結果より高い傾向であったが、平成16年国民健康・栄養調査の結果とほぼ同じ分布といえる。

血清レプチン濃度は体格に影響を受け、若年者ではBMIと相関する^{11,12)}。本研究では後期高齢女性においてもBMIと血清レプチン濃度は正相関を認めた。また、日本人の正常排卵を有する若年正常体重女性の血清レプチン濃度は、平均7.5 (±1.4) ng/ml¹⁵⁾、7.7 (7.3~8.1) ng/ml¹⁶⁾であることが報告されている。本研究では、正常体重群の血清レプチン濃度は、8.0±4.1ng/mlであった。高齢女性の血清レプチン濃度は、独力で生活できる基礎活動能力を有する場合には、若年女性とほぼ同程度の分泌量であると考えられた。血清レプチン濃度は、BMIより体脂肪量に影響を受けるという報告も多くある^{17,18)}が、本研究では体脂肪量および体脂肪率の測定を行っていないため言及できない。高齢者では、筋肉の減少に伴い年齢の上昇に伴いBMIが同程度であっても体脂肪率が高くなっている¹⁹⁾ため、高齢者の体脂肪量や体脂肪率との相関を明らかにすることは、体型により評価される栄養状態と血清レプチン濃度との関係を明らかにするために今後の重要な課題である。レプチン濃度に影響を与える要因としては、喫煙²⁰⁾、運動習慣²¹⁾などが報告されている。本研究の対象者では、結果に示したように運動習慣は血清レプチン濃度に影響は与えていなかった。解析対象者は、負荷が高い運動ではなくウォーキングを運動習慣としているため差がなかったのかもしれない。喫煙との相関は、喫煙者が少なかったため検討できなかったので言及はできない。

血清レプチン濃度と栄養状態との関係では、血清レプチン濃度と低栄養状態の指標とされているアルブミンには相関を認めなかった。Bouillanneらは低栄養状態のフランス人高

齢者ではレプチンとアルブミンには負の相関傾向があり、レプチンは体型評価、アルブミンは病的状態のそれぞれ指標となる得るため、低栄養状態の高齢者では、血清レプチン濃度の測定は高齢者の栄養状態の評価に有用であると結論付けている²²⁾。本研究ではレプチンとアルブミンには有意な相関を認めなかった。本研究において負の相関を認めなかった理由としては、本研究の解析対象者は基本的日常動作の障害はなく低栄養のリスクは低いことと、全解析対象者が血中アルブミン量の基準値3.5~4.9 g/dlの範囲内であったことが考えられる。血中アルブミン量が基準値程度である低栄養のリスクが低い高齢女性では、低体重、正常体重や肥満などの体型に関わらずレプチンとアルブミンには負の相関はないものと推測された。

アルブミン以外の栄養状態の評価としては、血中脂質の指標として血清総コレステロールとHDLコレステロール、糖代謝の指標として空腹時血糖値、貧血の指標としてヘモグロビン濃度との相関を検討した。表4に示したように解析対象者全体ではいずれも相関を認めなかった。体型別の検討では、低体重群で血清レプチン濃度とHDLコレステロールの間に有意に負の相関を認めた。先行研究では血清レプチン濃度とHDLコレステロールの関係は、Haluzikらは正相関²³⁾を、Bajnokらは負の相関²⁴⁾を報告している。本研究はBajnokらの結果を支持するものであった。Haluzikらの研究では被験者は高コレステロール血症である男女の患者であり、本研究とは対象者の属性およびHDLコレステロールの動態に相違があった。このことが異なる結果を得た理由と考えられた。Bajnokらの調査対象者は、18歳から65歳の肥満外来男女患者で、内分泌疾患や肝臓疾患、160/100mm以上の高血圧患者、避妊薬やホルモン補充療法

受療者は除外した肥満患者であった。本研究の対象者には高血圧患者を含んでいるが、内分泌疾患やホルモン補充療法受療者は含まれない。Bajnok らの研究と本研究の対象者とは年齢や条件が異なるため断言は出来ないが、内分泌疾患を有せずホルモン補充療法を受療していないヒトにおいては血清レプチン濃度と HDL コレステロールの関係は負の相関傾向である可能性が推察された。

低体重群における血清レプチン濃度と HDL コレステロールの関係と正常体重群と肥満群とでは異なる相関傾向を認めた。本研究の低体重群は、HDL コレステロールの正常値（女性45mg/dl 酵素法）と比較すると高い傾向であった。高齢女性であるということ、BMI で評価すると低体重であること、HDL コレステロールが高い傾向であるということは、高齢女性の血清レプチン濃度と HDL コレステロールは負の相関となることに影響があるのかもしれない。しかし本研究では、食事調査による摂取栄養素量や摂取食品群、その他の脂質代謝関連の生化学的指標を検討していないので、経口摂取による影響や代謝などの交絡因子を考慮できないことと、低体重群の対象者数が6と少ないという理由から断言はできない。

レプチンは体脂肪、体型や食事摂取量と相関があり、血清レプチン濃度を明確にすることは肥満やメタボリックシンドロームなどの栄養状態を評価する際に有効である²⁵⁾。そこで本研究は、地域在住で自立する生活能力を有する QOL が高い日本人後期高齢女性、すなわち独力で生活する基礎活動能力を有し、交通機関を利用しての外出ができる日本人後期高齢女性の血清レプチン濃度を明らかにし、血清レプチン濃度と体型および栄養状態との関係を検討した。その結果、独力で生活する基礎活動能力を有する後期高齢女性の場合に

は、1) 血清レプチン濃度と BMI は正の相関があること、2) 若年女性と同レベルの分泌量であること、3) アルブミンとは相関がないこと、4) 低体重群では血清レプチン濃度と HDL コレステロールの間に負の相関があること、を認めた。しかし、本研究で測定している生化学検査は栄養状態の評価項目の一部に過ぎないことや食事調査などの解析を行っていないことから、これらの結果について明言できないという限界がある。また本研究の被験者は基礎活動能力を有する高齢女性であるため、この集団に特徴的なものであり後期高齢女性すべてを反映しているわけではない。

高齢者の栄養状態の新たなアセスメント項目として血清レプチン濃度には妥当性があるか明らかにするためには、被験者数を増やし詳細な体組成、生化学検査、食事調査などを行い高齢者の血清レプチン濃度との検討を行うことが必要である。

5. 要約

日本では高齢者人口は増大しているため、高齢者の健康増進の重要性は高まっている。高齢者では体型に影響される健康状態として栄養不良によるやせや肥満による生活習慣病の悪化などが多数報告されている。ポリペプチドホルモンであるレプチンは体型や栄養状態に相関するホルモンである。高齢者のアセスメント項目として、体組成と栄養素摂取に影響を与える血清レプチン濃度は高齢者の機能調節因子に必要であると考えられる。しかし、高齢者の血清レプチン濃度と栄養状態との関係については、報告が少なく一定の見解が得られていない。

本研究の目的は、日本人の高齢者の血清レプチン濃度を明らかにし、栄養状態との関係を検討することである。地域在住で自立する

生活能力を有する QOL が高い日本人後期高齢女性に焦点を絞る, 血清レプチン濃度と体型および栄養状態との関係について検討を加えた結果, 以下の結論を得た。

- 1) QOL の高い日本人の後期高齢女性の血清レプチン濃度は, 正常体重を有する若年日本人女性と同程度であった。
 - 2) 後期高齢女性の血清レプチン濃度は, BMI と正相関を認めた。
 - 3) 独力で生活する基礎活動能力を有する後期高齢女性の血清レプチン濃度はアルブミンと相関がなかった。
 - 4) 低体重群では血清レプチン濃度と HDL コレステロールの間に負の相関を認めた。
- これらの結果から, 日本人後期高齢女性の血清レプチン濃度は栄養状態評価項目となるかもしれない可能性が示唆された。

参考文献

- 1) Concidine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine* 1996; 334:292-295
- 2) Chu NF, Spiegelman D, Yu J, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB: Plasma leptin concentrations and four-year weight gain among US men. *International Journal of Obesity and related metabolic disorders* 2001; 25:346-353
- 3) Soderberg S, Ahren B, Jansson JH, Johnson O, Hallmans G, Asplund K, et al.: Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *Journal of International Medicine* 1999; 246:409-418
- 4) Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shephard J, Gaw A, et al.: Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104:3052-3056
- 5) Coleman RA, Herrmann TS: Nutritional regulation of leptin in humans. *Diabetologia* 1999; 42:639-646
- 6) Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermmann I, Urdel P, Holme I, et al.: Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *American Journal of Clinical Nutrition* 2001; 73:240-245
- 7) 内閣府.平成16年度高齢者社会白書.ぎょうせい. 東京 2004 p.2-4, 12-12, 17, 43
- 8) Cederholm T, Arner P, & Palmblad J: Low circulating leptin levels in protein - energy malnourished chronically ill elderly patients. *Journal of International Medicine* 1997; 242; 377-382
- 9) Moller N, O'brien P, & Nair KS: Disruption of the relationship between fat content and leptin levels with aging in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83:931-934
- 10) Bruunsgaard H, Pedersen AN, Schroll M, Skinhøj P, Pedersen BK: TNF- α , leptin, and lymphocyte function in human aging. *Life Science* 2000; 67: 2721-2731
- 11) Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, & Zhang Y: Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Medicine* 1995; 1:1155-1161
- 12) Dubuc GR, Phinney SD, Stern JS, & Havel PJ: Changes of serum leptin and endocrine and metabolic parameters after 7 days of energy restriction in men and women. *Metabolism* 1998; 147:429-434
- 13) Scariano JK, Garry PJ, Montaya GD, Chandani AK, Wilson JM, Baumgartner RN: Serum leptin levels, bone mineral density and osteoblast alkaline phosphatase activity in elderly men and women. *Mechanisms of Ageing and Development* 2003; 124: 281-286
- 14) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室: 平

- 成12年国民栄養調査結果の概要, <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/05/h0516-3a.html> (2008年10月13日アクセス)
- 15) Maruyama S, Minami S, Kaseki H, Ishihara K, Araki T, & Suzue R: A comparison of serum leptin concentrations in obese and normal weight Japanese women with regular menstrual cycle. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 47, 87-89, 2001
- 16) Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K, et al.: Nutrient and food intake in relation to serum leptin concentration among young Japanese women. *Nutrition* 2007; 23:461-468
- 17) Wisse B, Campfield LA, Marliss EB, Morais J, Tenebaum R, Gougeon R. 1999 Effect of prolonged moderate and severe energy restriction and refeeding on plasma leptin concentrations in obese women. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 70:321-330
- 18) 三並伸二, 丸山智美, 可世木久幸, 石原楷輔, 荒木勤, 鈴江緑衣郎: 月経周期内におけるレプチン変動について, 日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌 1999; 6:96-97,
- 19) Gaggiotti G, orlandori P, Ambrosi S, Onorato G, Piloni S, Amadio L, Spazzafumo L, Rocca RL: The influence of age and sex on nutritional parameters in subjects aged 60 years and over. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1995; 20:117-128
- 20) Nichlas BJ, Tomoyasu N, Muir J, Goldberg AP. Effect of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels. *Metabolism* 1999; 48:804-808
- 21) Miller KK, Parulekar MS, Schoenfeld E. Decreased leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea: the effect of body composition and nutritional intake. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83:2309-2312
- 22) Bouillance O, Golmard JL, Coussieu C, Noel M, Durand D, Piette F, Nivet-Antoine V. Leptin a new biological marker for evaluating malnutrition in elderly patients. *European Journal of Clinical Nutrition* 2007; 61:647-654
- 23) Haluzik M, Fiedler J, Nedvidkova J, Ceka R. Serum leptin levels in patients with hyperlipidemias. *Nutrition* 2000; 16:429-433
- 24) Bajnok L, Seres I, Varga Z, Jeges S, et al. Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals. *Metabolism* 2007; 56:1542-1549
- 25) Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Annals Internal Medicine* 1999; 130:671-680