

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
下方浩史	超高齢者医療の重要性. 公衆衛生. 社会医学的視点から	J Integrated Med	16(2)	102-105	2006
下方浩史	長寿科学総合研究の代表的な研究の紹介. "老化とその要因に関する長期縦断的疫学研究"の概要について. シリーズ最前線. 厚生労働科学研究37.	週間社会保障	2423	61	2007
Kwon J, Suzuki T, Kumagai S, Shinkai S, Yukawa H	Risk factors for dietary variety decline among Japanese elderly in a rural community : a 8-year follow-up study from TMIG-LISA.	European Journal of Clinical Nutrition	30	305-311	2006
Kwon J, Suzuki T, Yoshida H, Kim H, Yoshida H, Iwasa H, Sugiura M, Furuna T	Association between change in bone mineral density and decline in usual walking speed among Japanese community elderly women during 2-year follow-up.	Journal of the American Geriatrics Society	55	240-244	2007
吉田祐子, 熊谷修, 岩佐一, 杉浦美穂, 金憲経, 吉田英世, 古名丈人, 藤原佳典, 新開省二, 渡辺修一郎, 鈴木隆雄	地域在住高齢者における運動習慣の定着に関連する要因	老年社会科学	28(3)	348-358	2006
Izawa S, Kuzuya M, Okada K, Enoki H, Koike T, Kanda S, Iguchi A	The nutritional status of frail elderly with care needs according to the mini-nutritional assessment.	Clin Nutr	25	962-967	2006
Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Enoki H, Hasegawa J, Iguchi A	Day-care service use is associated with lower mortality among community-dwelling frail elderly.	J Am Geriatr Soc	54	1364-1371	2006
Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Enoki H, Hasegawa J, Izawa S, Iguchi A	Falls of the elderly are associated with burden of caregivers in community.	Int J Geriatr Psychiatry	21	740-745	2006
Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Enoki H, Hasegawa J, Cheng XW, Iguchi A	Underuse of medications for chronic diseases in the oldest of community-dwelling older frail Japanese.	J Am Geriatr Soc	54	598-605	2006
Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H	Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort.	Atherosclerosis			印刷中

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
下方浩史、安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博	加齢とメタボリックシンドローム一年齢別にみたメタボリックシンドロームのウエスト基準値の妥当性ー	日本未病システム学会雑誌			印刷中
安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博、下方浩史	一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討	日本未病システム学会雑誌			印刷中
西田裕紀子、福川康之、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史	地域在住中高年者・高齢者のエピソード記憶に関する横断的検討	日本未病システム学会雑誌			印刷中
下方浩史	食生活と長寿	日本老年医学会雑誌			印刷中
Kuzuya M, Izawa S, Enoki E, Okada K, Iguchi A	Is serum albumin a good marker for malnutrition in the physically impaired elderly ?	Clin Nutr			印刷中

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小坂井留美、下方浩史	スポーツと長寿	長寿科学健康財団	Advances in Aging and Health Research 2006 健康長寿と運動	長寿科学健康財団	愛知	2006	7-13
下方浩史	EURODEM	平井俊策	老年期痴呆ナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2006	74-75
安藤富士子、今井具子、下方浩史	抑うつと栄養	津志田藤二郎、高城孝助、小久保貞之、横山理雄	アクティブシニア社会の食品開発指針	Science Forum	東京	2006	172-175
下方浩史	疫学	内山 靖	標準理学療法学・作業療法学. 専門分野 基礎理学療法学	医学書院	東京	2006	165-179
安藤富士子	昼夜逆転のケア	山口徹、北原光夫、福井次矢	今日の治療指針 2006	医学書院	東京	2006	1116-1117
安藤富士子、中村美詠子	骨と栄養	津志田藤二郎、高城孝助、小久保貞之、横山理雄	アクティブシニア社会の食品開発指針	Science Forum	東京	2006	128-137
安藤富士子	高齢者の看護・介護	飯島節、鳥羽研二	老年医学テキスト	南江堂	東京	2006	225-234
下方浩史	高齢者における臨床検査	並木昭義	日常診療に役立つ高齢者の周術期管理	真興交易医書出版部	東京		印刷中
下方浩史	栄養疫学	沖増 哲	ウェルネス栄養疫学改訂第7版	医歯薬出版	東京		印刷中

特集：老年医学の展望

老化および老年病の疫学的研究

下方 浩史

株式会社 ライフ・サイエンス

老化および老年病の疫学的研究

下方 浩史*

KEY WORD

老化
老年病
疫学
ゲノム研究
長期縦断疫学研究

POINT

- 老化を観察し老年病の成因を明らかにするために長期縦断疫学研究が必要である。
- ① 老化を目標にした長期縦断疫学研究は膨大な費用と時間を要するため、世界的にみても今までほとんど行われていなかった。
- ② これからの長期縦断疫学研究には、分子疫学の手法も取り入れた新しい方法論が必要となる。

0387-1088/07/4500/論文/JCLS

はじめに

老化および老年病の疫学的研究には、老化に関連する健康問題の検討と、正常な老化による変化を観察するという2つの大きな目的がある¹⁻³⁾。老年病や運動機能障害などの発症のリスクファクターについての検討を目的とした調査、老年病の予防とその判定、健康を守り、長寿を全うするための生活指針を探る健康医学的研究、寿命を規定する要因の検討などが、老化に関連した健康問題の研究として特に重要である。

加齢とともに様々な生体機能は低下していく。正常な老化の過程を明らかにし、また老化の研究での共通する基礎資料として加齢による身体機能や精神活動の変化についての詳細なデータを集積していくことも極めて重要である。例えば加齢による検査値の変化についての基準値作成は、高齢者の診療に当たって欠くことができないものである。

ないものである。こうした疫学研究の方法論は老年学、老年医学の最も基本をなすものであるといつてよい。

研究の実際の方法としては、大きく分けて横断的方法と縦断的方法の2つがある⁴⁾。前述のように若年者から高齢者まで、なるべく多数の集団で種々の検査を一度に実施し、検討を行う方法が横断的研究である。一方、縦断的研究は同一の個人を継続して観察し、加齢による実際の変化、加齢に関連する要因、寿命などをとらえようとするものである。縦断的研究は長期にわたっての継続が必要で、一度の調査で終了してしまう横断的研究に比べて実施が困難であることが多い。

老化の縦断的研究

経時的な追跡を行う縦断的研究は横断的方法に比べて、結論が出るまでに一般に10年以上もの期間を要し、調査を継続するための費用や人材の確保も必要である。しかし、老化の観察を行うためには、後述するように横断的観察の

*しもかた ひろし：国立長寿医療センター研究所疫学研究部

表1 コホート研究と老化の縦断研究の比較

	コホート研究	老化の縦断研究
目的	曝露要因とエンドポイントの因果関係を証明	検査値の縦断的変動を観察
対象者数	曝露要因に関する有意差を得るのに十分な数のエンドポイント発症者が生ずる数。比較的稀な疾患をエンドポイントにすれば、膨大な対象者数が必要	検査値の縦断的変動が有意となる数で、通常数千人の範囲
開始時検査項目	曝露要因に限って実施	加齢に関連する詳細な項目
追跡検査項目	エンドポイントを追跡	詳細な検査項目を繰り返し実施
追跡期間	曝露要因に関する有意差を得るのに十分な数のエンドポイント発症者が生ずる期間	世代が交代する30年間をめぐり
多施設協同研究	限られた共通の検査を実施しエンドポイントに関する追跡を多数の対象者に行うことは多施設協同研究に適している	多くの詳細な検査項目を多数の施設で、全く同じ方法、精度で行うのは事実上不可能
実施方法	調査項目を絞り、できるだけ多数の対象を調査	対象者数を絞り、できるだけ詳細な検査項目を実施

みでは、多くのバイアスを生じることがあり、加齢による変化を正確にとらえることができない。このため、加齢研究には縦断的方法が欠かせない。同一対象者に同じ検査項目を一定期間ごとに繰り返し行い、加齢による検査値の縦断的変動を観察する老化の縦断的研究は、正常な老化過程の評価の基礎データとして極めて重要である⁵⁾。

縦断的方法を用いて、疾患や死亡などのリスクファクターを検討する研究方法にコホート研究がある。正常な老化の過程を観察するための縦断的研究と疾病のリスクファクターを探ることを目的としたコホート研究は、その方法や対象が大きく異なることに注意せねばならない。老化の縦断的研究は繰り返し検査を行い、検査値の縦断的変動を観察することが重要であり、コホート研究は曝露要因と疾病の罹患や死亡などのエンドポイントとの因果関係を求めるものである。このため老化の縦断的研究では、対象者数は検査値の縦断的変動が有意となる数で、通常数千人の範囲となるが、コホート研究では

曝露要因に関する有意差を得るのに十分な数のエンドポイントの発症者が生ずる数の対象者が必要であり、比較的稀な疾患をエンドポイントにすれば、数十万人の対象者数が必要となることもある。コホート研究では調査項目を絞り、できるだけ多数の対象を調査することが望ましく、一方、老化の縦断的研究では対象者数を絞り、できるだけ詳細な老化に関連する検査を実施することが望ましい。多施設共同研究は限られた共通の検査を実施し、エンドポイントに関する追跡を多数の対象者に行うコホート研究には適しているが、老化の縦断的研究の場合、多くの詳細な検査項目を多数の施設で、全く同じ方法、同じ精度で行うのは事実上不可能であり、多施設共同研究として実施するのは極めて困難である(表1)。

縦断的方法がなぜ必要か

高齢者は長期間、数々の致命的な疾患に罹らずにきたエリートである。死亡に結びつく様々

表2 国内外の代表的な老化の縦断的研究⁶⁾

名称	開始年	調査機関	対象	人数	追跡サイクル	対象年齢	特徴
Duke Study	1955	Duke大学	地域在住男女	267	2～4年	60～90歳	歴史的縦断研究
BLSA	1958	NIA(米国国立老化研究所)	米国内ホランディア	1,200	2年	20歳～	包括的老化縦断研究の象徴的存在
Normal Aging Study	1963	Boston 退役軍人病院	ボストン近郊の退役軍人	2,032	5年	25～75歳	対象者は健常人
Rotterdam Study	1990	Erasmus 大学	ロッテルダム の地域住民	11,854	2年	55～98歳	神経老年病、心疾患、 運動器疾患、眼科疾患 を対象
小金井 Study	1976	東京都老人総合研究所	東京都小金井市住民	477	5年	69～71歳	日本の縦断研究の草 分け的存在、社会・ 心理面も考慮
NILS-LSA	1997	国立長寿医療センター	愛知県大府市・ 東浦町住民	2,267	2年	40～79歳	日本で最初の施設型 の包括的な老化の縦 断研究

な危険因子をもつ人たちは早期に死亡し、健康で疾病罹患の危険因子をもたない人たちが選択的に生き残り高齢者となる。この選択効果のため、横断的研究では加齢による変化を実際よりも過小評価してしまう危険性がある。

出生年代による測定値への影響をコホート効果という。例えば、身長は60歳を超える頃から年齢とともに少しずつ低くなっていく。これは、脊椎の彎曲の増強や骨量の減少などによるものである。現在の若者は高齢者に比べて身長が高いが、横断的にみた身長の年齢による差は、身長の加齢変化よりもむしろ、成長期の栄養改善の影響によるものと推測される。

このように、老化の観察を行うためには、そのときの集団の平均のみを観察する横断的研究のみでは、観察結果に偏りを生じることがあり、老化による変化を正確にとらえることができない。

縦断的疫学調査の中でも保健所をベースとして、あるいは地域の公民館などに住民を集めて、数日間、医師や研究者が泊まり込んで、聞き取り調査や、栄養調査、血液検査、心電図などの簡単な臨床検査を行い、これを何年間にわたって毎年繰り返すという形での地域における調査は、日本でもいくつか行われ、優れた成果も出ている。特に離島や山村など限られた地域

の特色を描き出すためには、こうした地域での調査は極めて重要である。しかし、老化に伴う数多くの変化をできるだけ広範囲にとらえ観察するには、最新の機器を利用した医学検査と詳細な生活調査に加え、食事調査、運動機能調査、心理検査など、学際的な精度の高い調査・検査を繰り返し同一の参加者に行うことが必要である。加齢・老化による変化を多くの設備の整った施設での検査、調査によって詳細に観察し、疾患や障害の発症をとらえて、その病因を探す長期縦断疫学研究を実施することが必要である。

フラミンガム・スタディのような世界各地で行われている大規模疫学研究の多くは、癌や循環器疾患などの特定の疾患をエンドポイントとしたコホート研究であり、老化の研究を目指したものではない。国内外での代表的な老化の縦断的研究を表2に示した⁶⁾。施設での設備を利用した総合的な老化に関する縦断的研究は、国際的にみても米国国立老化研究所(NIA)における Baltimore Longitudinal Study of Aging(BLSA)など少数に限られている。

縦断疫学研究の新たな課題

老化の疫学研究の目的は、積極的介入による寿命の延長を目指した老化制御だけでなく、む

しる高齢者の日常生活に関与する機能(ADL)および生活の質(QOL)の維持を目指している。老年症候群、特に高齢者の自立に影響を与えるような軽度の認知機能障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)や、軽度の身体機能障害(frailty)は最近の老年医学の重要な課題にもなっている。

高齢化社会への対応には医学ばかりでなく、高齢者の経済、人権、介護、ソーシャルサポート、家族関係、死別体験、ストレス、自尊心、自立などの研究も重要である。高齢者と若年者、健常者と障害者、すべてが共存できる共生社会を目指す社会学的研究が重要な意味をもってくるだろう。これからの長期縦断疫学研究も、こうした社会学的側面を包括した学際的研究でなければならない。

環境要因や文化、生活習慣などの老化・老年病への影響を観察するためには、世界で行われている老化の疫学的調査研究と国際比較研究を行っていく必要もある。

分子生物学から社会学まで学際的展開、さらには研究の国際的展開が、老化の疫学的研究の中心となる縦断研究にも、今求められている。

■ 老化・老年病の分子疫学と縦断研究

最近の急速なゲノム科学の進歩は、老化や老年病罹患の素因としての遺伝子多型の探索を可能にした。小児期に起こってくる稀な遺伝性疾患は単一の原因遺伝子がはっきりしており、その遺伝子の変異があれば必ず疾患が発症する。しかし老化や老年病に関連する遺伝子の多型は、単一ではなく数多くの遺伝子が関わっており、それぞれの遺伝子多型間の相互作用や、さらには加齢や環境要因の影響もあり解析が難しい。老年病に関連する遺伝子多型は疾患の発症への寄与率が一般に低く、多くの生活環境因子との交絡があるため、解析を行うのに十分な対象者数が必要である。例えば高脂血症でも食事や体格、年齢、運動量などを一定に調整した上での遺伝子多型の寄与の推定が求められる。こうした検討を行うためには、多変量解析や多くの検査結果の時間的変化を重視した縦断的解析が必

要である⁷⁾。

このようなことを考慮すると、老化や老年病の分子疫学的研究には少なくとも数千人規模の基礎集団を設定することが望ましい。できれば無作為抽出された中高年の一般住民を対象とし、老化や老年病に関連する多数の遺伝子多型の検査を行うと同時に、様々な環境因子、医学的所見、疾患マーカーの検査や臨床検査を実施する。さらに環境因子の経時的な影響をみるために、継続的に繰り返して調査を行う包括的な縦断研究を実施していく。一般の調査では、多くの遺伝子多型について検査を行おうとすると、検体が枯渇してしまう危険性があるが、縦断研究では同一の人が繰り返し参加するため、遺伝子検体の繰り返しの採取が可能であり、検体量を心配することなく研究を行うことができるという利点もある^{8, 9)}。

■ 国立長寿医療センター長期縦断疫学研究

平成8年度に、国立長寿医療センター研究所(NILS)に長期縦断疫学研究室が設置され、平成9年度の11月より「老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」を開始した¹⁰⁻¹²⁾。対象者は、観察開始時年齢が40~79歳までの男女である。1日の検査人数は7名で、毎日年間を通して詳細な老化に関連する検査を行っている。平成12年4月に2,267名の基礎集団が完成し、以後は2年ごとに検査を繰り返し実施している。対象者は国立長寿医療センター周辺の地域住民とし、地方自治体(大府市および東浦町)の協力を得て、地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出を行っている。抽出によって選定された者を説明会に招いて、検査の目的や方法などを十分に説明し、インフォームドコンセントを得た上で検査を実施している。

検査および調査は、ほとんどすべて施設内に設けた専用の検査センターで行っている。朝9時から夕方4時までの間に分刻みでスケジュールを組み、頭部MRI検査や心臓および頸動脈超音波断層検査、骨密度測定、腹部CT検査などの最新の機器を利用した医学検査のみならず、

詳細な生活調査, 栄養調査, 運動機能調査, 心理検査など広汎で学際的な, しかも精度の高い調査・検査を実施している。

調査開始当初より調査参加者のほぼ全員からの血液サンプルを用いて, DNA を自動抽出装置で抽出し蓄積している。これほど背景因子が詳細に検討されている一般住民の DNA 検体の蓄積は, 国内外でも他にはないと思われる。現在, 老化・老年病に関連する 172 の遺伝子多型について検討を行っており, 様々な老化関連疾患への罹患, 疾患や老化のマーカーなどとの関連について数多くの背景因子を考慮した検討を行っており^{13, 14)}, その成果が期待される。

■ おわりに

高齢化が急速に進む日本の社会において, 高齢になってもできる限り元気に過ごしたいという国民の共通の願いを実現することは急務である。高齢者の健康を増進させ, 疾病を予防し, 医療費を低減させることが求められている。さらに今後は医学だけでなく, 心理学や社会システムまでも含む学際的な研究の展開も必要であろう。特に最近のゲノム科学の進歩を取り入れた分子疫学の分野は, 老化の進行や疾患罹患のリスク予測と効果的な予防法の開発には欠かせない。分子生物学の手法を老化の疫学的研究の中に取り入れていくことで, 今後の老化および老年病に関わる遺伝子多型の探索, 環境因子, 生活習慣との相互作用など, 今後の老年医学における新たな展開が期待できよう。

文 献

- 1) 下方浩史: 高齢者の疫学。これからの老年学—サイエンスから介護まで(井口昭久編), pp41-45, 名古屋大学出版会, 名古屋, 2000.
- 2) 安藤富士子, 下方浩史: 老化の疫学研究。現代医療 34(2): 382-388, 2002.
- 3) 下方浩史, 安藤富士子: 健康科学における縦断加齢研究。健康支援 1: 11-19, 1999.
- 4) 下方浩史: 加齢研究の方法—横断的研究と縦断的研究。新老年学(折茂 肇編), pp281-290, 東京大学出版会, 東京, 1999.
- 5) Shock NW et al: Normal Human Aging: The Baltimore Longitudinal Study of Aging, NIH Publication No. 84-2450, 1984.
- 6) 安藤富士子: 縦断的研究。長寿科学事典(祖父江逸朗監修), pp287-288, 医学書院, 東京, 2003.
- 7) 下方浩史ほか: 老化・老年病の分子疫学。Molecular Medicine 39(5): 576-581, 2002.
- 8) 下方浩史: 老化に対する遺伝的要因と生活習慣の関わり。Advances in Aging and Health Research 2005 のばそう健康寿命—老化と老年病を防ぎ, 介護状態を予防する, pp19-28, 長寿科学健康財団, 愛知, 2005.
- 9) 下方浩史, 安藤富士子: 日本の老化・老年病疫学への新たなストラテジー。日老医学会誌 40(6): 569-572, 2003.
- 10) Shimokata H et al: A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging(NILS-LSA). J Epidemiol 10: S1-S9, 2000.
- 11) 下方浩史: 長期縦断研究の目指すもの。Geriatr Med 36: 21-26, 1998.
- 12) 下方浩史ほか: 老化に関する長期縦断疫学研究。Advances in Aging and Health Research 1998, pp59-69, 長寿科学振興財団, 東京, 1999.
- 13) Yamada Y et al: Transforming Growth Factor-beta1 Gene Polymorphism and Bone Mineral Density. JAMA 285: 167-168, 2001.
- 14) Suzuki Y et al: Alcohol Dehydrogenase 2 Variant is Associated with Cerebral Infarction, Lacunae, LDL-Cholesterol and Hypertension in Community-dwelling Japanese Men. Neurology 63(9): 1711-1713, 2004.

(執筆連絡先) 下方浩史 〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾 36-3 国立長寿医療センター研究所疫学研究部

地域在住中高者年の骨代謝マーカーによる 骨量減少/骨粗鬆症予測

竹村真里枝・松井康素・原田 敦・安藤富士子
下方浩史



ライフサイエンス出版

TEL(03)3664-7900(代表)

【禁 無断転載・複製】

地域在住中高者年の骨代謝マーカーによる 骨量減少/骨粗鬆症予測

竹村真里枝¹⁾・松井康素¹⁾・原田 敦¹⁾・安藤富士子²⁾
下方浩史²⁾

はじめに

急速に高齢化が進む現在、骨粗鬆症による脆弱性骨折は、高齢者のQOL(quality of life)を著しく低下させるため、大きな社会問題の一つである¹⁾。

骨密度(BMD)は加齢で減少し、低骨密度は骨折危険因子の一つであることはよく知られている^{2,3)}。また、骨代謝マーカーは、骨粗鬆症や脆弱性骨折リスクの予測因子として期待される⁴⁾。一方、日常臨床応用意義についてはまだ議論が多く、またわが国における長期縦断研究もまだ少ない。今回、我々は地域在住中高年者を対象にして、骨代謝マーカーが将来の骨粗鬆症の発症を予測できうるかについて検討した。

1 対象と方法

国立長寿医療センター研究所疫学研究部では、1997年11月からセンター周辺(愛知県大府市、知多郡東浦町)の地域住民から年齢、性別で層化して無作為抽出法で選出した、ベースライン調査時の年齢が40～79歳の男女計約2,400人を対象に、老化に関する包括的な疫学調査である『国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA: National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal

Study of Aging)』を縦断的(2年ごと)に実施している⁵⁾。

本研究では第1次調査(1997年11月～2000年4月)と、6年後の第4次調査(2004年6月～2006年7月、本研究では2006年3月までに調査完了した者について解析した)に参加した者のうち、骨代謝に影響する疾患治療歴、薬剤使用のある者は除外して、第1次調査と第4次調査ともに骨密度測定を受け、第1次調査時に骨代謝マーカーを測定した、男女計1,182名を対象とした。

調査項目として、dual energy X-ray absorptiometry(DXA: Hologic QDR 4500)にて、第2～4腰椎および右大腿骨頸部の骨密度測定を行った。日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準⁶⁾に従い、骨密度が若年成人平均値80%未満である場合を骨量減少/骨粗鬆症と判定した。さらにベースライン調査時の血清、尿にて、骨形成マーカーとしてオステオカルシン(OC: EIA法)、骨型アルカリフォスファターゼ(BAP: EIA法)、骨吸収マーカーとして尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX: ELISA法)、デオキシピリジノリン(DPD: EIA法)を測定した。

統計学的検討として、まず地域在住中高年者の骨代謝マーカー値の性別、年代別分布を求

Biochemical Markers of Bone Turnover Predict Osteoporosis in Middle Aged and Elderly Japanese Dwelling at community

Marie Takemura : National Center for Geriatrics and Gerontology, et al.

Key words : Biochemical markers of bone turnover, Osteoporosis, Epidemiology

¹⁾ 国立長寿医療センター整形外科, ²⁾ 国立長寿医療センター疫学研究部

表1 対象者特性

	女性	男性
対象者数(人)	546	626
年齢(歳)	55.8 ± 9.8	57.4 ± 9.8
身長(cm)	152.5 ± 5.6	165.5 ± 5.9
体重(kg)	53.2 ± 7.9	63.2 ± 8.4
BMI(kg/m ²)	22.9 ± 3.2	23.0 ± 2.6
OC(ng/mL)	8.9 ± 3.6	7.5 ± 2.6
BAP(U/L)	26.9 ± 10.2	25.3 ± 8.0
NTX(nmolBCE/nmol・Cr)	50.0 ± 27.9	36.1 ± 14.3
DPD(nmol/nmol・Cr)	6.3 ± 2.1	3.9 ± 1.1

(平均値±標準偏差)

めた。次にベースライン時に骨量減少/骨粗鬆症のなかった者を対象にして、骨代謝マーカ値が将来(6年後)の新規骨量減少/骨粗鬆症発生を予測できうるかについて検討した。骨代謝マーカ値を説明変数とし、ベースライン調査時の年齢, BMIを補正して、新規の骨量減少/骨粗鬆症発生についてロジスティック回帰分析を性別に行った。さらに女性では、ベースライン調査時の月経情報から未閉経群と閉経群に群分けして同分析を行った。解析には、統計プログラム SAS release 8.2を使用した。

2 結 果

1) 性別, 年代別骨代謝マーカ平均値

今回、研究対象となったのは女性546人(平均年齢±SD:55.8±9.8歳), 男性626人(57.4±9.8歳)であった。表1にベースライン調査時の各骨代謝マーカの平均値を性別に示す。また、図1に性別, 年代別骨代謝マーカ平均値を示した。女性では、骨代謝マーカ値はいずれも加齢で上昇する傾向があったが、男性では年代間に有意な差は認められなかった。

2) 骨代謝マーカによる新規骨粗鬆症/骨量減少の発生予測

骨代謝マーカ値で骨粗鬆症あるいは骨量減少の新規発生を予測できるかを検討するために、ベースライン調査時に骨量減少/骨粗鬆症のなかった女性437人(平均年齢±SD;53.3±8.6歳), 男性561人(56.7±9.7歳)を対象にして、ロ

ジスティック回帰分析を性別ごとに行った。

新規骨量減少/骨粗鬆症判定を腰椎骨密度で行った場合、表2に示すように、女性ではベースライン時のOC, BAP, NTX値が高い者ほど6年後の骨量減少/骨粗鬆症の新規発生リスクが有意に高かったが、男性では有意な結果は得られなかった。

また、新規骨量減少/骨粗鬆症を大腿骨頸部骨密度で判定した場合、女性ではベースライン調査時のBAP, NTX, DPDが高い者ほど発生リスクが有意に高かった。男性においては、BAPのみが有意であった。

次に女性を未閉経(187人), 閉経後(243人)の二群に分けて同解析を行った。骨量減少/骨粗鬆症を腰椎骨密度で判定する場合、未閉経群ではBAP, NTXが、閉経女性ではOC, NTXが有意であった。大腿骨頸部判定の場合には、未閉経群には有意な結果は認められなかったが、閉経群では測定したすべての骨代謝マーカで、有意な結果が得られた(表3)。

3 考 察

骨代謝マーカは測定時の骨代謝状況を示すので、これを用いての骨量変化予測や、fast bone loserを予測することが期待されている。

骨代謝マーカと骨密度の相関についての検討は、Christiansen⁷⁾らの尿中カルシウム(Ca), ヒドロキシプロリン(Hyp), 総アルカリホスファターゼ(ALP)と前腕骨骨密度変化と

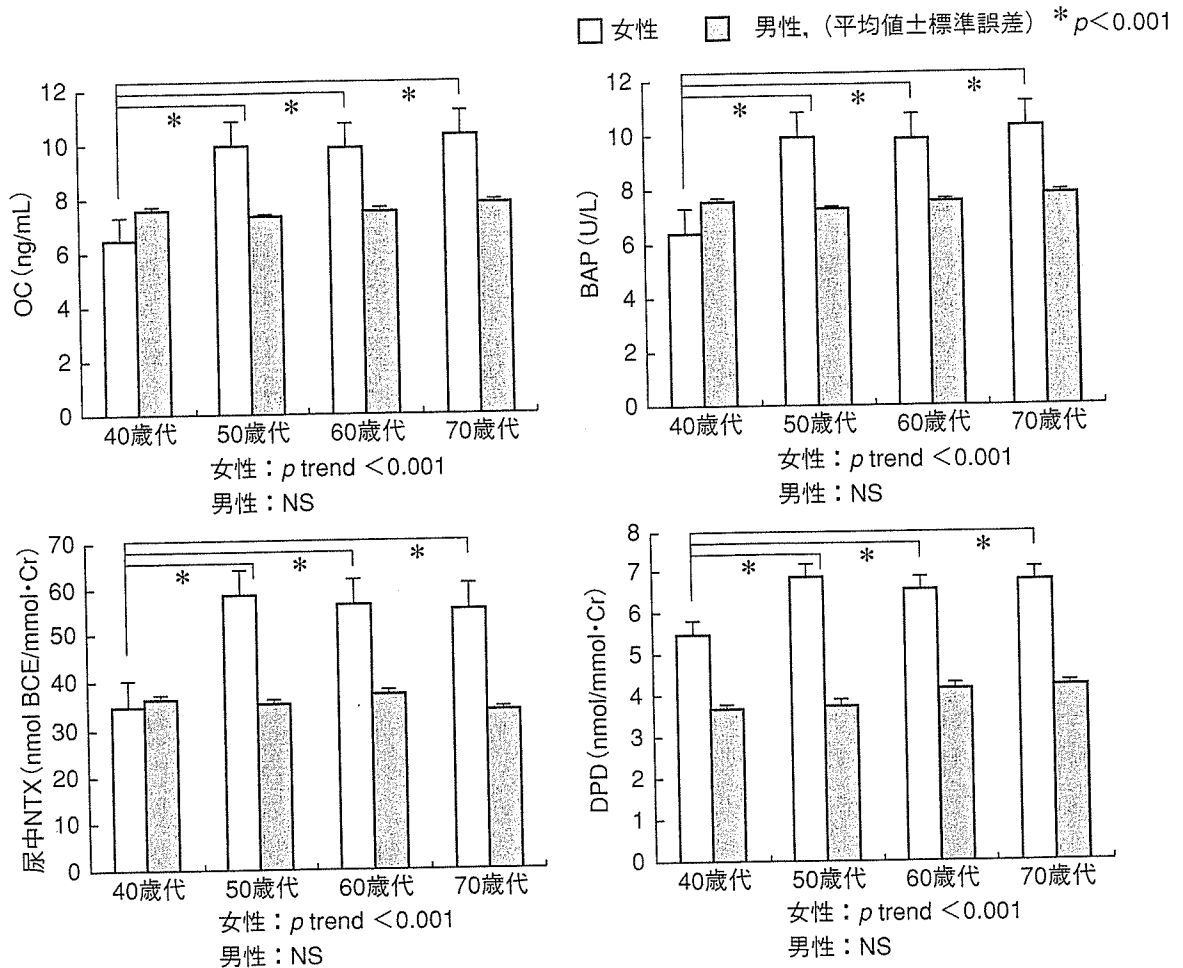


図1 骨代謝マーカー値分布(性別, 年代別:一般線形モデルによる多重比較およびトレンド検定)

表2 骨代謝マーカー1SD上昇による骨粗鬆症/骨量減少有病発生のオッズ比

腰椎	女性	男性
	オッズ比(95%信頼区間)	オッズ比(95%信頼区間)
OC	1.32 (1.01~1.72) *	1.28 (0.88~1.86)
BAP	1.35 (1.03~1.76) *	1.37 (0.97~1.94)
NTX	1.56 (1.21~2.02) *	1.09 (0.74~1.62)
DPD	1.27 (0.99~1.63)	1.26 (0.88~1.78)

大腿骨頸部	女性	男性
	オッズ比(95%信頼区間)	オッズ比(95%信頼区間)
OC	1.18 (0.93~1.43)	1.22 (0.99~1.50)
BAP	1.413 (1.11~1.81) *	1.36 (1.10~1.66) *
NTX	1.387 (1.10~1.74) *	1.07 (0.87~1.32)
DPD	1.281 (1.03~1.60) *	1.12 (0.95~1.42)

* $p < 0.05$

表3 骨代謝マーカー 1SD 上昇による骨粗鬆症/骨量減少有病発生のオッズ比(女性閉経別)

腰 椎	未閉経	閉経後
	オッズ比(95%信頼区間)	オッズ比(95%信頼区間)
OC	1.05 (0.75~1.48)	1.63 (1.14~2.33)*
BAP	1.57 (1.07~2.30)*	1.34 (0.96~1.88)
NTX	1.62 (1.17~2.34)*	1.48 (1.05~2.07)*
DPD	1.17 (0.80~1.72)	1.31 (0.94~1.83)

大腿骨頸部	未閉経	閉経後
	オッズ比(95%信頼区間)	オッズ比(95%信頼区間)
OC	0.77 (0.48~1.24)	1.54 (1.15~2.10)*
BAP	0.88 (0.58~1.34)	1.73 (1.25~2.39)*
NTX	1.04 (0.71~1.52)	1.60 (1.18~2.16)*
DPD	1.07 (0.72~1.58)	1.43 (1.07~1.90)*

* $p < 0.05$

の関連についての研究で、重相関係数が0.52であったと報告したのに始まる。閉経後白人女性を対象としたGarneroら⁸⁾は、4年間の前腕骨骨密度変化率とOC, BAP, I型プロコラーゲン-C-プロペプチド(PICP), I型プロコラーゲン-N-プロペプチド(PINP), 尿中NTX, 尿中I型コラーゲン架橋Cテロペプチド(CTX)との四分位解析を行った研究で、BAPおよびPICP以外の各マーカーの各群間に有意差を認めたと報告した。Rogersら⁹⁾は、49歳から62歳の閉経後女性60人を対象にNTX, 総DPD, BAP, PICP, PINPと2~4年間の腰椎骨密度変化率との関連についての研究で、-0.35から-0.53の有意な相関を報告した。

またわが国では、茶木ら¹⁰⁾は46歳から75歳の健常日本人女性を対象に、各種骨代謝マーカーと腰椎骨密度の検討を行った研究で、未閉経女性では有意な相関はなく、閉経女性においては尿中NTXと骨密度変化率に有意な負の相関を追跡開始時から3年間までは認めたが、4年以降はなかったと報告している。35歳以上の日本人女性を対象にした伊木ら¹¹⁾の研究では、骨代謝マーカーと2年間の腰椎骨密度変化との間に、未閉経女性では有意な相関はなかったが、

閉経女性ではBAPと有意な負の相関があったと述べている。これまでの報告では、骨代謝マーカーによる骨密度変化予測は、比較的短期に限れば期待できる可能性があると考えられている。

今回我々は、骨代謝マーカーと6年間という比較的長期の将来の骨量減少/骨粗鬆症発生について両者の相関を求めた。骨量減少/骨粗鬆症判定を腰椎骨密度で行った場合、男性では有意な結果は得られなかったが、未閉経女性ではBAP, NTXが、閉経女性ではOC, NTXで有意な負の相関を認めた。大腿骨頸部判定の場合には、男性ではBAPが有意であった。閉経女性では測定したすべての骨代謝マーカーで有意な結果が得られたが、未閉経女性に有意な結果はえられなかった。骨代謝マーカーによる、10年後の新規骨粗鬆症発生の予知について検討した吉村ら¹²⁾の報告では、骨粗鬆症を腰椎で診断した場合、男性は有意な結果は得られなかったが、女性ではPINP, β -CTXで有意な関連を示した。大腿骨頸部診断の場合、男性はOC, PICPが、女性ではDPDで有意な関連を示した。

骨粗鬆症の治療目標は「骨折の予防」である。低骨密度は骨折危険因子の一つであることはよ

く知られており、骨粗鬆症発生のハイリスク群を早期に選別して予防・治療介入していくことが、臨床上極めて重要と考える。今回の研究結果より、中～長期後の骨量減少/骨粗鬆症発症を骨代謝マーカーが予測する可能性が示唆された。

また、骨代謝マーカーは、値が高値であると骨密度の減少が大きく、骨折のリスクが上昇すると報告され、骨折予測因子としても期待されている^{13,14)}。今後、骨折発生をエンドポイントとした検討を進めていく必要がある。

ま と め

本研究では地域在住一般住民を対象に、骨代謝マーカーの分布について検討した。女性の骨代謝マーカーは、加齢に伴い高値になる傾向であった。また、骨代謝マーカー値が将来の骨量減少/骨粗鬆症を予測できうるか検討した。その結果、予測に反映される骨代謝マーカーは性別、部位別で異なっており、臨床応用には骨代謝マーカーの用途に沿った選択が必要と考えられた。

文 献

- 1) Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ 3rd. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int* 2001;12:1042-49.
- 2) Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
- 3) Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:1185-94.
- 4) Miller PD, Hochberg MC, Wehren LE, Ross PD,

Wasnich RD. How useful are measures of BMD and bone turnover? *Curr Med Res Opin* 2005;21:545-54.

- 5) Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging- the-National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000;10, (1 Suppl):S1-9.
- 6) 折茂肇, 林泰史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝ほか. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). *日骨代謝誌* 2001;18:76-82.
- 7) Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet* 1987;1:1105-8.
- 8) Gernerio P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1614-21.
- 9) Rogers A, Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. *J Bone Miner Res* 2000;15:1398-04.
- 10) Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, Nakayama M, Uchiyama Y, Hirahara F, et al. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1537-44.
- 11) 伊木雅之, 秋葉 隆, 西野治身. 健常日本人女性における骨代謝マーカーによる骨密度変化の予測-JPOS Cohort Study-. *Osteoporosis Jpn* 2002;10:270-3.
- 12) 吉村典子. 骨代謝マーカーによる骨粗鬆症および骨粗鬆症性骨折の予測(報告). *Osteoporosis Jpn* 2005;13:903-10.
- 13) Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-8.
- 14) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1526-36.

AGE-RELATED CHANGES OF POSTURAL STABILITY AND PHYSICAL FUNCTION IN MIDDLE-AGED AND ELDERLY JAPANESE

RUMI KOZAKAI, WATARU DOYO, FUJIKO ANDO and HIROSHI SHIMOKATA

Abstract

The aim of the present study was to clarify the relationships between age-related changes of postural stability and physical function in middle-aged and elderly Japanese. The subjects were 640 males and 620 females who had participated in both the baseline and the 4-year follow-up surveys of the National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging. Postural stability was measured using a force platform. Flexibility, muscle function, reaction time, balance and comfortable and maximal gait performance were also measured as physical function. Postural sway was increased in 4 years. Multiple logistic regression analysis controlled for age, sex, height, weight and history of diseases revealed significant relationships between decline of postural stability and sit-ups, flexibility, frequency and velocity at comfortable gait and leg extension power at baseline. These results suggest that not only greater abdominal muscle strength and leg power but also quick walking benefit the preservation of postural stability.

(Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med. 2006, 55 Suppl : S227~S230)

key word : postural stability, abdominal muscle strength, gait performance, longitudinal study, middle-aged and elderly

INTRODUCTION

Postural instability was observed in elderly people¹⁾. However, few population-based longitudinal studies have been presented in the literature. Previous studies suggested that poor balance is one of the risk factors of falls, which is a serious problem for the elderly^{2,3)}. It is important to investigate the relationship between age-related changes of postural stability and other physical function such as physical fitness and gait performance in order to develop effective strategy for maintaining balance or preventing falls. The aim of the present study was to estimate the changes of postural stability in 4 years and to clarify the relationships between age-related changes of postural stability and physical function in middle-aged and elderly Japanese.

METHODS

Subjects : The data of this study were collected as part of the National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). In this project, the normal aging process has been

assessed using detailed questionnaires and examinations including clinical evaluations, blood chemistries, anthropometrical measurements, physical fitness tests, nutritional analysis, and psychological examinations. Details of the study are reported elsewhere⁴⁾. The initial survey of NILS-LSA involved 2267 males and females aged 40~79 years. They were gender- and decade age-stratified random samples living in Obu-shi and Higashiura-cho Aichi Prefecture, Japan. The subjects for this study were 640 males (mean age at baseline ; 58.0 ± 10.3 years) and 620 females (56.8 ± 10.2 years) who had participated in both of the baseline and the 4-year follow-up surveys. Written informed consent was obtained from all the participants. The Ethical Committee of the National Center for Geriatrics and Gerontology has already approved all procedures of the NILS-LSA (Approval number : 175).

Variables :

- 1) Postural stability (baseline, follow-up)

The measurements of postural stability were carried out using a force platform (GE Yokogawa Medical Systems Co., Japan) in quiet upright bipedal

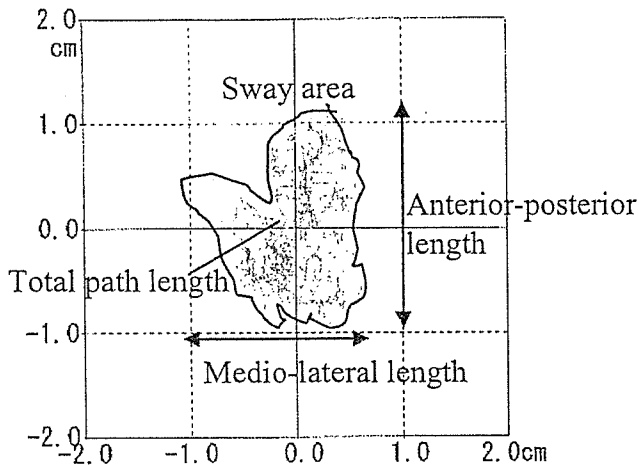


Figure 1. Examples of sway trajectory and output parameters.

stance under the eyes open and closed condition for 60 seconds. Output parameters to examine the amount of motion were the sway area, maximum anterior-posterior and medio-lateral length and total path length in both eyes conditions (Figure 1). The Romberg ratio (sway with eyes open/sway with eyes closed) was calculated in sway area and total path length.

2) Physical function (baseline)

Flexibility, grip strength, one-leg balance, reaction time, leg extension power, sit-ups, knee extension strength (Takei Co., Japan), step length, step frequency, and velocity during 10 m comfortable and maximal gait (Yagami Co., Japan) were measured as physical function.

3) Covariates (baseline)

Height and weight were measured using a digital scale. Body mass index was calculated as weight divided by height squared ($BMI; kg/m^2$). Body fat mass was assessed by dual X-ray absorptiometry (DXA; QDR-4500A, Hologic, USA). Medical histories such as stroke, hypertension and diabetes mellitus were determined by questionnaire and interview.

Statistical analysis: Measurements of postural stability were compared by paired-t test between baseline and follow-up. Percent changes in the postural stability variables were calculated as the $(\text{change}/\text{baseline value}) \times 100$. Multiple logistic regression analysis was performed to assess the relationships

between changes of postural stability and each physical function. Odds ratios were calculated from the change of sway area with eyes closed (case: change ≥ 2 s. d., control: change < 2 s. d.) per 1 s. d. increase of each physical function controlled for age, sex, height, weight and history of diseases. Significant probability levels were less than 0.05. Statistical testing was performed using Statistical Analysis System release. 8.2 (SAS Institute Inc. NC, USA).

RESULTS

The characteristics of the subjects were summarized in Table 1. Subjects who reported history of diseases such as stroke, hypertension or diabetes mellitus were 29.7% of male and 25.2% of female. Four-year changes in postural stability were showed in Table 2. Postural sway significantly increased over the follow-up period excluded medio-lateral length with eyes open and total path length in both eyes conditions ($p < 0.05$). Romberg ratio significantly decreased over follow-up period in both sway area and total path length ($p < 0.05$). Mean percent changes in postural stability were showed in Figure 2. Mean percent change in the sway area with eyes closed (20.2%) was the greatest of all parameters. Therefore, the sway area was decided as an indicator of decline in postural stability. The relationship between decline in postural stability and physical function was shown in Table 3. Multiple logistic regression analysis controlled for age, sex, height, weight and history of diseases revealed significant relationship between

Table 1. Characteristics of subjects.

		Male (n=640)	Female (n=620)
Height	(cm)	165.0 \pm 6.2	152.4 \pm 5.8
Weight	(kg)	62.8 \pm 8.8	53.0 \pm 8.0
BMI	(kg/m^2)	23.0 \pm 2.7	22.8 \pm 3.1
% Body fat	(%)	21.2 \pm 4.1	31.2 \pm 4.9
History of diseases [†]	(%)	29.7	25.2

Mean \pm S. D.

[†]: Subjects who had, stroke, hypertension or diabetes mellitus.

Table 2. Four-year changes in postural stability.

		Baseline	Follow-up	Absolute change
Eyes open				
Sway area*	(cm ²)	2.26 ± 1.17	2.34 ± 1.16	0.08 ± 1.09
Anterior-posterior length*	(cm)	2.44 ± 0.74	2.78 ± 0.82	0.34 ± 0.85
Medio-lateral length	(cm)	1.99 ± 0.60	1.98 ± 0.58	-0.01 ± 0.61
Total path length*	(cm)	78.88 ± 16.50	72.01 ± 19.69	-6.87 ± 14.53
Eyes closed				
Sway area*	(cm ²)	3.80 ± 2.37	4.20 ± 3.01	0.40 ± 2.21
Anterior-posterior length*	(cm)	2.97 ± 0.95	3.09 ± 1.05	0.12 ± 0.98
Medio-lateral length*	(cm)	2.57 ± 0.90	2.76 ± 1.00	0.19 ± 0.89
Total path length	(cm)	107.60 ± 36.67	106.83 ± 44.76	-0.74 ± 29.59
Romberg ratio				
Sway area*	-	0.69 ± 0.34	0.66 ± 0.31	-0.02 ± 0.41
Total path length*	-	0.76 ± 0.13	0.71 ± 0.14	-0.05 ± 0.14

Mean ± S. D., *p < 0.05; paired-t test.

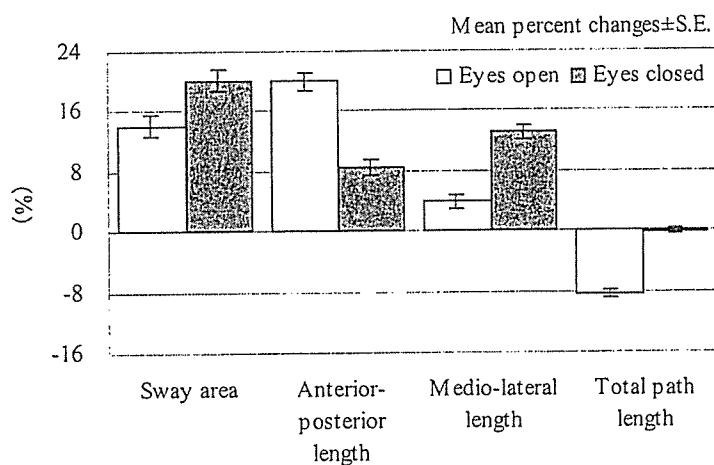


Figure 2. Mean percent changes in postural stability.

Table 3. Relationship between baseline physical function and postural stability change.

	Odds ratio [†]	95% CI	p-value
Flexibility	1.048	1.008 - 1.090	<0.05
Grip strength	1.002	0.938 - 1.069	
One-leg balance with eyes closed	0.972	0.933 - 1.013	
Reaction time	1.440	0.049 - 42.022	
Leg extensor power	0.997	0.994 - 1.000	<0.05
Sit-ups	0.921	0.850 - 0.998	<0.05
Knee extensor strength	0.962	0.918 - 1.008	
Comfortable gait			
step length	0.987	0.944 - 1.032	
step frequency	0.967	0.940 - 0.995	<0.05
velocity	0.965	0.936 - 0.995	<0.05
Maximum gait			
step length	0.975	0.934 - 1.018	
step frequency	1.004	0.981 - 1.027	
velocity	0.986	0.960 - 1.012	

[†]: Odds ratios of remarkable change of sway area with eyes closed (case: change ≥ 2 s. d., control: change < 2 s. d.) per 1 s. d. increase of each physical function controlled for age, sex, height, weight and history of diseases (stroke, hypertension or diabetes mellitus).

increased postural sway and sit-ups (Odds ratio per 1 s.d. = 0.921, 95% confidence interval = 0.850-0.998), flexibility (1.048, 1.008-1.090), step frequency (0.967, 0.940-0.995) and velocity (0.965, 0.936-0.995) at comfortable gait and leg extension power (0.997, 0.994-1.000).

DISCUSSION

The present study estimated the changes of postural stability in 4 years and the relationship between age-related changes of postural stability and physical function, corrected for age, sex, height, weight and history of diseases, based on a random sample of the middle-aged and elderly Japanese.

Previous cross-sectional studies suggested that the decline in postural stability associated with aging^{1,5-7)}. However, little is known about the contribution of age on postural stability in a population-based longitudinal study. In one follow-up study, Baloh et al suggested that static sway test was relatively insensitive for identifying age-related increased in sway than dynamic tests⁶⁾. However, our results revealed that postural sway, excluding sway length was increased in 4 years. Age-associated impairment of postural control on static condition was demonstrated in the study.

The sway under the eyes closed condition was increased remarkably. The proprioceptive system or vestibular system may deteriorate with aging. Gill et al suggested that eye closure reduces the availability of visual information and shifts postural mechanisms towards vestibular and proprioceptive control, which may be unfavorable to the postural control in elderly subjects⁷⁾. Our result is supported by previous studies^{2,3,7)}.

In the logistic regression analysis, increased sway was negatively associated with sit-ups, leg extensor power and comfortable gait, and was positively associated with flexibility. Although Load et al indicated that increased body sway on the foam was

associated with reduced quadriceps and ankle dorsiflexion strength⁸⁾, there were few studies to assess the relationship between components of physical fitness and postural stability. Our results suggest that not only greater abdominal muscle strength and leg power but also quick walking and lower trunk flexibility may benefit the preservation of postural stability.

In conclusion, the findings indicate that postural sway increased with aging in community dwelling middle-aged and elderly. Greater abdominal and lower extremity muscle strength and quick walking were associated with the preservation of postural stability.

REFERENCES

- 1) Baloh, R. W., Fife, T. D., Zwierling, L., Socotch, T., Jacobson, K., Bell, T. & Beykirch, K. Comparison of static and dynamic posturography in young and older normal people. *JAGS*, (1994), 42, 405-412.
- 2) Maki, B. E., Holliday, P. J. & Topper, A. K. A prospective study of postural balance and risk of falling in an ambulatory and independent elderly population. *J. Gerontol.*, (1994), 49, M72-M84.
- 3) Melzer, I., Benjuya, N. & Kaplanski, J. Postural stability in the elderly: a comparison between fallers and non-fallers. *Age and Ageing*, (2004), 33, 602-607.
- 4) Shimokata, H., Ando, F. & Niino, N. A new comprehensive study on aging-the National Institute for Longevity Science, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol.*, (2000), 10, S1-S9.
- 5) Fujita, T., Nakamura, S., Ohue, M., Fujii, Y., Miyauchi, A., Takagi, Y. & Tsugeno, H. Effect of age on body sway assessed by computerized posturography. *J Bone Miner Metab.*, (2005), 23, 152-156.
- 6) Baloh, R. W., Corona, S., Jacobson, K.M., Enrietto, J. A. & Bell, T. A prospective study of posturography in normal older people. *JAGS*, (1998), 46, 438-443
- 7) Gill, J., Allum, J. H. J., Carpenter, M. G., Held-Ziolkowska, M., Adkin, A. L., Honegger, F. & Pierchalla, K. Trunk sway measures of postural stability during clinical balance tests: Effects of age. *J. Gerontol.*, (2001), 56A, M438-M447.
- 8) Load, S. R., Clark, R. D. & Webstar, I. W. Postural stability and associated physiological factors in a population of aged persons. *J. Gerontol.*, (1991), 46, M69-76.

AGE-RELATED CHANGES OF POSTURAL STABILITY AND PHYSICAL
FUNCTION IN MIDDLE-AGED AND ELDERLY JAPANESE

*Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, National Center for
Geriatrics and Gerontology: NILS/NCGG, Obu, Japan*

RUMI KOZAKAI

WATARU DOYO

FUJIKO ANDO

HIROSHI SHIMOKATA

Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine

(Vol. 55 Suppl Oct. 2006)