

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
Yamada Y, Ando F, Shimokata H	Association of candidate gene polymorphisms with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men.	Int J Mol Med	19	791-801	2007
Kitamura I, Ando F, Koda M, Okura T, Shimokata H	Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor a gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese.	Bone	40	2531-2534	2007
Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H	No association between rs7566605 variant and obesity in Japanese.	Obesity	15(11)	1623-1629	2007
Roriz-Cruz M, Rosset I, Wada T, Sakagami T, Ishine M, De Sá Roriz-Filho J, Cruz TR, Hosseinkhani M, Rodrigues RP, Sudoh S, Arai H, Wakatsuki Y, Souza AC, Nakagawa M, Kita T, Matsubayashi K.	Cognitive impairment and frontal-subcortical geriatric syndrome are associated with metabolic syndrome in a stroke-free population.	Neurobiol Aging	28	1723-1736	2007
Izawa S, Enoki H, Hirakawa Y, Masuda Y, Iwata M, Hasegawa J, Iguchi A, Kuzuya M.	Lack of body weight measurement is associated with mortality and hospitalization in community-dwelling frail elderly.	Clin Nutr	26	764-770	2007
Enoki H, Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Hasegawa J, Izawa S, Iguchi A.	Anthropometric measurements of mid-upper arm as a mortality predictor for community-dwelling Japanese elderly: The Nagoya Longitudinal Study of Frail Elderly (NLS-FE).	Clin Nutr.	26	597-604	2007
Enoki H, Hirakawa Y, Masuda Y, Iwata M, Hasegawa J, Izawa S, Iguchi A, Kuzuya M	Association between feeding via percutaneous endoscopic gastrostomy and low level of caregiver burden.	J Am Geriatr Soc.	55	1484-1486	2007
今井具子, 安藤富士子	アンチエイジングのための食事	臨床 プラクティス	26(7)	536-540	2007
安藤富士子	「美味しい」食生活	果実日本	62(11)	1	2007
下方浩史	我が国におけるアルツハイマー病の疫学研究. アルツハイマー病—基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム—	日本臨床	66(suppl 1)	23-27	2008
下方浩史, 安藤富士子	疾患ゲノム研究の現況: 骨粗鬆症	Clinical Calcium	18(2)	155-161	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻数	ページ	出版年
松井康素、下方浩史	ビタミンAと骨	THE BONE	22(1)	41-45	2008
Sugiura S, Uchida Y, Nakashima T, Yoshioka M, Ando F, Shimokata H	Tinnitus and brain MRI findings in Japanese elderly.	Auris Nasus Larynx			印刷中
下方浩史、安藤富士子	高齢者の肥満と動脈硬化	Geriatric Medicine			印刷中
下方浩史	縦断研究の意義	子どもと発育発達			印刷中
安藤富士子、下方浩史	臨床面接で把握する骨粗鬆症の危険因子:疫学研究の成果を生かして	Medicina			印刷中
下方浩史、安藤富士子	疾患ゲノム研究の現況:骨粗鬆症	Clinical Calcium			印刷中
下方浩史、安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子	未病としての軽度認知症—生活習慣の是正	日本未病システム学会雑誌			印刷中
西田裕紀子、丹下智香子、福川康之、安藤富士子、下方浩史	地域在住中高年者・高齢者の生活の質—WHO QOL26を用いた検討—	日本未病システム学会雑誌			印刷中
丹下智香子、西田裕紀子、安藤富士子、下方浩史	地域在住男女高齢者の主観的幸福感に傷病経験が及ぼす影響の検討	日本未病システム学会雑誌			印刷中
安藤富士子、今井具子、北村伊都子、大塚礼、下方浩史	地域在住中高年者の耐糖能と果物摂取量に関する横断的検討	日本未病システム学会雑誌			印刷中
Yamada Y, Ando F, Shimokata H	Association of genetic variants of MAOA and SH2B1 with bone mineral density in community-dwelling Japanese women.	Mol Med Rep			印刷中
Yamada Y, Ando F, Shimokata H	Association of genetic variants of APOA5 and PRKCH with hypertension in community-dwelling Japanese individuals.	Mol Med Rep			印刷中
Kuzuya M, Enoki H, Iwata M, Hasegawa J, Hirakawa Y.	J-shaped relationship between resting pulse rate and all-cause mortality of community-dwelling older people with disabilities.	J Am Geriatr Soc			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
Kuzuya M, Hirakawa Y, Suzuki Y, Iwata M, Enoki H, Hasegawa J, Iguchi A	Association of unmet needs for medication support and all-cause hospitalization among community-dwelling disabled elderly.	J Am Geriatr Soc			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
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	2007	218-226
下方浩史	栄養疫学	沖増 哲	ウエルネス栄養疫学 改訂第7版	医歯薬出版	東京	2007	57-79
下方浩史	老化度の判定	日本老年医 学会	老年医学テキスト改 訂第3版	メジカル ビュー社	東京		印刷中
下方浩史	老年者の基準値	日本老年医 学会	老年医学テキスト改 訂第3版	メジカル ビュー社	東京		印刷中
下方浩史	異常値の評価	日本老年医 学会	老年医学テキスト改 訂第3版	メジカル ビュー社	東京		印刷中
下方浩史	自律神経系	鈴木隆雄、衛 藤 隆	からだの年齢事典	朝倉書店	東京		印刷中
安藤富士 子、今井具 子、下方浩 史	食事・栄養と中高年男性の 健康 —栄養疫学の立場 から—	熊本悦明、堀 江重郎	更年期から熟年期ま での男性医学—中 高年のMen's Health を支えるために—	ライフサイ エンス社	東京		印刷中

IV. 研究成果の 刊行物・別刷

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。
- 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。
- 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/#500/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。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)	米国内ボランティア	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、これを何年間か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

しろ高齢者の日常生活に關与する機能(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をはっきりしており、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關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。老年病に關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、老化や老年病に關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「老化に關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關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

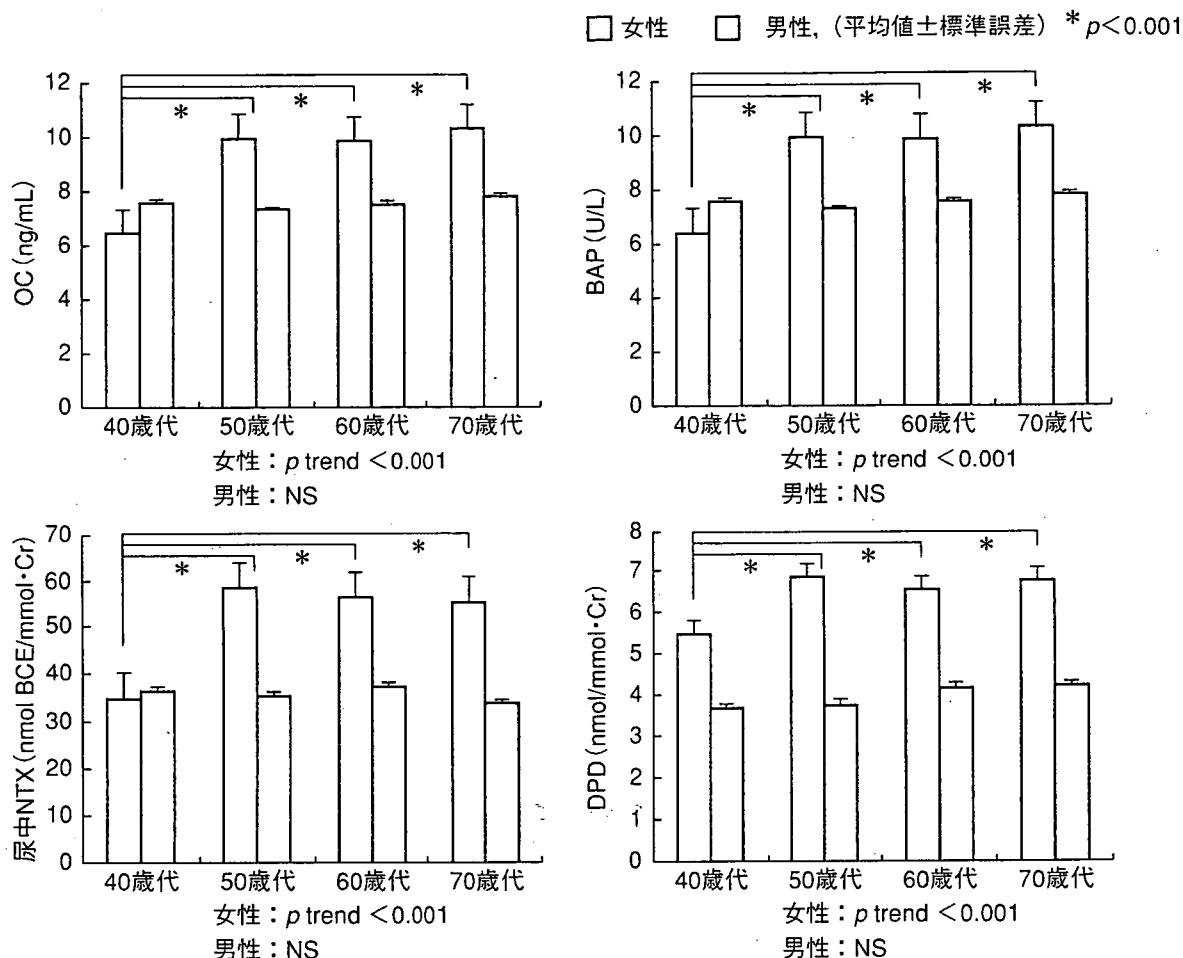


図1 骨代謝マーカー値分布(性別, 年代別: 一般線形モデルによる多重比較およびトレンド検定)

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.

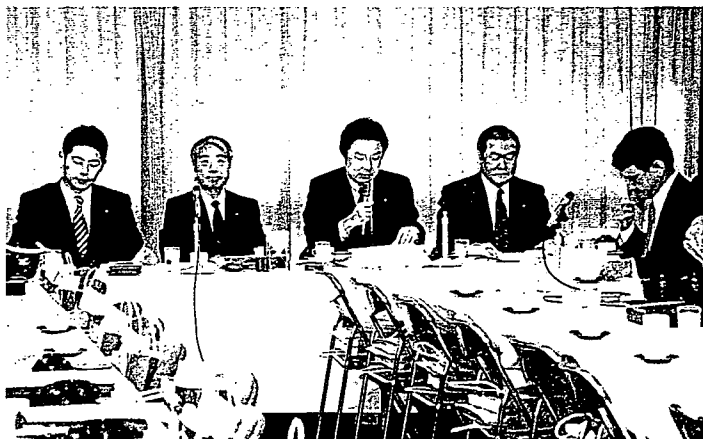
- 5) Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging- the-National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000;10,(1 Suppl):S1-9.
- 6) 折茂肇, 林泰史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝ほか. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). *日骨代謝誌* 2001;18:76-82.
- 7) Christiansen 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.

週刊社会保障

March 2007 Volume61

No.2423

3.12



自民党厚生労働部会(記事6頁)

特報 (社会保険庁改革)

「日本年金機構」で事業運営

特集 (後期高齢者診療報酬)

「家庭医」への登録制導入等を検討

論壇

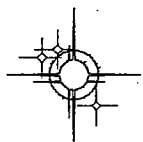
日本の福祉国家化と韓国の福祉国家化

田多 英範

時事評論

医療安全の新局面

大道 久



<長寿科学総合研究の代表的な研究の紹介②>

“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

老化とその要因に関する長期縦断的疫学研究は、日本人の老化および老年病に関する詳細な縦断的基礎データを収集蓄積し日本人の老化像を明らかにするとともに、老化および老年病に関する危険因子を解明して、高齢者の心身の健康を守り、老年病を予防する方法を見いだすことを目的としている。

調査の対象者は長寿医療センター周辺の住民であり、地方自治体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。平成12年4月に2267名の基礎集団（観察開始時年齢が40歳～79歳）が完成し、以後は2年ごとに検査を繰り返し実施しており、現在は第5次調査を実施中である。追跡中のドロップアウトは同じ人数の新たな補充を行い、定常状態として約2400人のダイナミックコホートとしている。

調査は長寿医療センター内に設けられた検査センターで年間を通して1日7名ずつに実施している。朝9時から夕方4時までの間、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等の医学検査のみならず、詳細な生活調査、写真撮影を併用した栄養調査、運動機能調査、心理検査などを含む数千項目以上にも及ぶ調査・検査を行っている。

第1次調査から第4次調査までの結果をまとめインターネットにて英文で公開した (<http://www.nils.go.jp/department/ep/index-j.html>)。このように包括的かつ詳細な老化基礎データの公開は世界的にも他にほとんど例のないものである。

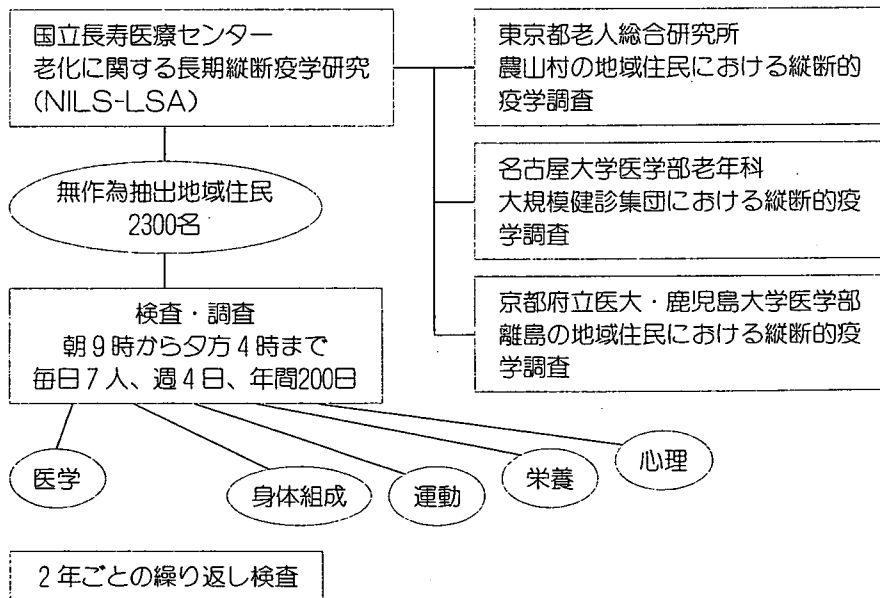
これらの蓄積されたデータを利

用して、医学、栄養、心理、身体組成、運動の各分野での解析を行い、老化による変化、老年病に関連する因子等を検討している。研究成果として、歩行が特に高年期の抑うつ症状の低減に効果を持つこと、加齢による聴覚へ喫煙と騒音の相互作用があること、加齢により眼圧が下がること、コントラストを見分ける能力の加齢変化、中高年者のサプリメントの摂取率が50%以上あること等を明らかにしている。

これらを含め、NILS-LSA では研究開始以来、500以上の論文、学会発表による成果発表を行っている。

本研究では、さらに分担研究者の協力を得て、都市と農村や離島、地域・文化による老化の進行の比較研究、集団の質による差の縦断的検討、重要ではあるが特殊な診断技術や方法論を必要とする神経学的検査所見の縦断的研究など NILS-LSA だけでは実施が困難な研究も行い、日本人の老化について総合的な研究を目指している。

図 老化とその要因に関する長期縦断的疫学研究



Association Between Change in Bone Mineral Density and Decline in Usual Walking Speed in Elderly Community-Dwelling Japanese Women During 2 Years of Follow-Up

Jinhee Kwon, PhD,* Takao Suzuki, MD, PhD,* Hideyo Yoshida, MD, PhD,* Hunkyung Kim, PhD,* Yuko Yoshida, PhD,* Hajime Iwasa, PhD,* Miho Sugiura, MS,* and Taketo Furuna, BS†

OBJECTIVES: To investigate the association between change in bone mineral density (BMD) and change in usual walking speed in elderly community-living Japanese women during 2 years of follow-up.

DESIGN: Longitudinal cohort study.

SETTING: Community-based.

PARTICIPANTS: A total of 182 women aged 70 to 84 who completed a baseline survey and a follow-up survey 2 years later.

MEASUREMENTS: An interview, anthropometric measurements, blood analysis, and physical performance tests were performed at baseline and at follow-up 2 years later. BMD was evaluated using dual-energy X-ray absorptiometry measured at the forearm. Annual percentage changes in BMD and usual walking speed during the 2-year follow-up period were calculated; annual percentage changes in BMD were summarized in quartiles. The association between annual bone loss rate and decline in usual walking speed was analyzed using multiple linear regression adjusted for changes in muscle strength, balance capability, and other potential confounders.

RESULTS: Change in BMD was significantly related to change in usual walking speed during the 2-year follow-up. After multivariate adjustment, usual walking speed declined significantly more in elderly women whose BMD decreased (−3.5% change in walking speed in the first quartile of percentage change in BMD and −3.1% in the second quartile) than in women whose BMD increased (+1.5% in fourth quartile).

CONCLUSION: Elderly women whose BMD decreased had a significantly greater decline in usual walking speed than women whose BMD increased, even after multivariate

adjustment of potential confounders. *J Am Geriatr Soc* 55:240–244, 2007.

Key words: bone mineral density; decline in usual walking speed; Japanese community elderly women

The maintenance of physical performance in later life may improve quality of life for older adults.^{1,2} To assess the physical performance of elderly community-dwelling people, muscle strength, balance capability, and walking speed are routinely measured.^{3,4} Of these physical performance measures, walking speed has been reported to be an indicator of general morbidity and a good indicator of functional capacity.^{3–5}

Alternatively, walking ability decreases with aging, and ambulatory difficulties are common in older people. Moreover, decrease in walking speed predisposes elderly people to deterioration in quality of life, aggravation of disability, and need for care.⁶ The reasons for the decline in walking speed are multifactorial. In particular, muscle strength and balance capability have been found to be positively associated with walking speed.^{6–8}

Several studies have shown that women with lower bone mineral density (BMD) have significantly lower muscle strength^{9–11} and slower walking speed.^{9,12} Improvement in grip strength during 10-year follow-up was significantly associated with lower bone loss,¹¹ although the association between changes in BMD and walking speed with aging remains undefined, because most past reports were cross-sectional studies.

The aim of the present study was to investigate the association between change in BMD and change in usual walking speed adjusted for changes in muscle strength and balance capability in Japanese community-dwelling elderly women during a 2-year follow-up.

SUBJECTS AND METHODS

Data Source and Study Subjects

The data for this study were obtained from the mass health examinations for community-dwelling people (“Otasha-

From the *Research Team for Promoting Independence of the Elderly, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan; and †School of Health Sciences, Sapporo Medical University, Sapporo, Japan

Address correspondence to Jinhee Kwon, PhD, Research Team for Promoting Independence of the Elderly, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, Japan. E-mail: kwonjh@tmig.or.jp

DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.1066.x