

図2 年齢群別の認知症発症率(文献¹²⁾より改変)

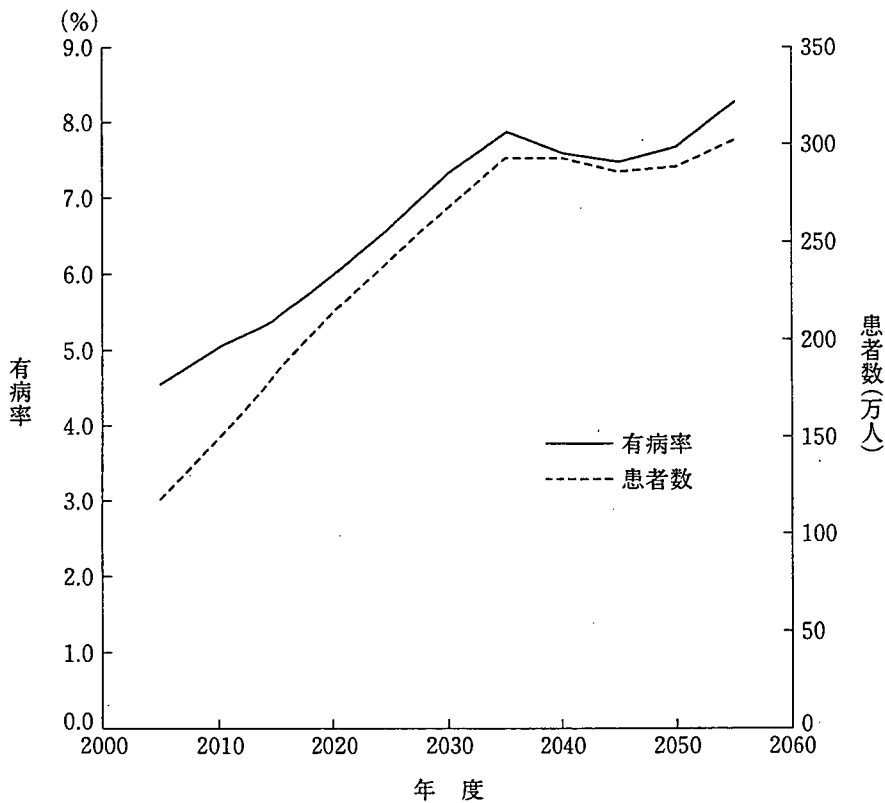


図3 アルツハイマー病の患者数および有病率推定値

文献11)の性・年齢別アルツハイマー病有病率と国立社会保障・人口問題研究所の平成18年度12月将来人口推計を用いて計算を行った。

患者数は2015年度に182万人、2025年度には240万人と、これからの20年間にアルツハイマー病の患者数は倍増すると予測される。予防や治療法の開発など早急な対策によって患者数削減を達成しないと、患者の介護や医療にかかわる費用は大きく上昇し、それによって国民経済が破綻してしまうことにもなりかねない状況にあると思われる。

おわりに

世界有数の長寿の国である我が国は急速に高齢化が進み、それとともにアルツハイマー病患者の数も増大していく。今後15年間で認知症にかかわる介護費用は倍増し、年間10兆円に達するとも予想される¹³⁾。高齢化が進む一方で、少子化も進み、介護にかかわることのできる労働人口は激減する。このままでは認知症によって日本の社会が崩壊すると言っても過言ではない。一方で、認知症の発症を2年遅らせることができれば、それだけで年間1兆円もの費用が削減できる可能性がある¹³⁾。最近ではアルツハイマー病の進行を緩徐化する作用をもつ薬物が開発され、またアルツハイマー病に対するワクチンの開発なども進められている。アルツハイマー病も生活習慣病であるという可能性が指摘されており、生活習慣の改善で予防が可能になるかもしれない。認知症の素因としての遺伝子多型の研究も進み始めている。このような研究の推進によりアルツハイマー病を克服して、高齢者の知的機能を守り、高齢者の社会参画を可能にしていくことが、今後の日本の長寿社会を守っていくためには是非とも必要である。

働人口は激減する。このままでは認知症によって日本の社会が崩壊すると言っても過言ではない。一方で、認知症の発症を2年遅らせることができれば、それだけで年間1兆円もの費用が削減できる可能性がある¹³⁾。最近ではアルツハイマー病の進行を緩徐化する作用をもつ薬物が開発され、またアルツハイマー病に対するワクチンの開発なども進められている。アルツハイマー病も生活習慣病であるという可能性が指摘されており、生活習慣の改善で予防が可能になるかもしれない。認知症の素因としての遺伝子多型の研究も進み始めている。このような研究の推進によりアルツハイマー病を克服して、高齢者の知的機能を守り、高齢者の社会参画を可能にしていくことが、今後の日本の長寿社会を守っていくためには是非とも必要である。

参考文献

- 1) 藤澤道子ほか：わが国における痴呆性疾患の疫学。クリニカ 29(3): 172-176, 2002.
- 2) 下方浩史：痴呆症学—本邦の疫学統計。日本臨牀 63(増刊4): 121-126, 2004.
- 3) 中村紫織, 本間 昭：わが国の痴呆の臨床疫学。総合臨牀 51: 25-31, 2002.
- 4) Shibayama H, et al: Prevalence of dementia in a Japanese elderly population. Acta Psychiatr Scand 74: 144-151, 1986.
- 5) Kawano H, et al: Prevalence of dementia in a Japanese community (Hisayama): morphological reappraisal of the type of dementia. Jpn J Med 29: 261-265, 1990.
- 6) 福西勇夫ほか：在宅痴呆老人の疫学研究—とくに、香川県三木町における有病率と発症率について。精神神経学雑誌 91: 401-428, 1989.
- 7) Yamada M, et al: Prevalence and risks of dementia in the Japanese population: RERF's adult health study Hiroshima subjects. Radiation Effects Research Foundation. J Am Geriatr Soc 47: 189-195, 1999.
- 8) Hatada K, et al: Further evidence of westernization of dementia prevalence in Nagasaki, Japan, and family recognition. Int Psychogeriatr 11: 123-138, 1999.
- 9) Ikeda M, et al: Increased prevalence of vascular dementia in Japan: a community-based epidemiological study. Neurology 57: 839-844, 2001.
- 10) Yamada T, et al: Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. Psychiatry Clin Neurosci 55: 21-25, 2001.
- 11) 鈴木道雄ほか：富山県における老人性痴呆実態調査からみた痴呆有病率の推移。老年精神医学雑誌 14: 1509-1518, 2003.
- 12) Yoshitake T, et al: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study. Neurology 45: 1161-1168, 1995.
- 13) 下方浩史：認知症による社会的負担。最新医学 61: 2368-2373, 2006.

疾患ゲノム研究の現況：骨粗鬆症

下方 浩史*¹⁾ 安藤 富士子*²⁾

骨粗鬆症の発症には、多遺伝子が関与し環境要因によって影響を受ける。骨粗鬆症の危険因子を明らかにし、骨粗鬆症の予防を推進するために、ゲノム研究の方法を用いて大規模なコホートで遺伝子多型や生活習慣などの要因の影響の検討を行っていく必要がある。国立長寿医療センターでは2,000人以上の男女地域住民を10年間追跡観察して遺伝子多型と骨粗鬆症との関連について検討しており、骨粗鬆症や骨折の予防システム構築を目指している。

Genomic approaches to bone and joint diseases.

Current State of Disease Genome Research : Osteoporosis.

National Center for Geriatrics and Gerontology, National Institute for Longevity Sciences, Department of Epidemiology

Hiroshi Shimokata, Fujiko Ando

The onset of osteoporosis is related to multiple genes and is influenced by environment factors. Studies of the effects of genotypes and life-style factors using genome research technology in a large cohort are required to clarify the risk factors of osteoporosis and to promote the prevention of osteoporosis. At the National Institute for Longevity Sciences (NILS), the relationships between osteoporosis and gene polymorphism are examined in a community-living population of more than 2,000 men and women followed up for 10 years, aiming to develop the system for the prevention of osteoporosis and fracture.

はじめに

骨粗鬆症の患者数は、日本全国で約1,000万人と推定され、日本社会の高齢化に伴って、今後急速に患者数は増大していくものと推定されている。骨粗鬆症による骨折は、高齢者の慢性的な痛

みや寝たきりの重要な要因である。骨粗鬆症への罹患の危険率が遺伝子診断や生活習慣などの危険因子評価によって予測できれば、発症する前に対象を絞っての効果的な対処が可能になり、疾病予防、早期治療および結果として医療費の低減に役

*国立長寿医療センター研究所疫学研究部¹⁾ 部長(しもかた・ひろし) ²⁾ 長期縦断疫学研究室長(あんどう・ふじこ)

立つものと期待できる。骨粗鬆症の素因としての遺伝子多型および環境要因の影響解明を目指すゲノム研究は、今後の進展が強く望まれる分野である。

骨粗鬆症疾患ゲノム研究

骨粗鬆症は生活習慣病であり、カルシウム (Ca) 摂取の不足や痩せ、運動不足などの危険因子が指摘されている。一方で、骨粗鬆症の危険因子として家族歴がある。他の多くの生活習慣病や老年病と同じように、骨粗鬆症は遺伝的素因と生活習慣や加齢などが複雑に影響を及ぼして発症する多因子疾患であると考えられている。疾患によって遺伝的要因の影響の強さは異なる。人種や環境、生活習慣による違いはあるだろうが、米国のフラミンガム・スタディからの報告では骨密度 (bone mineral density : BMD) の遺伝率 (heritability) は約 60% と推定されており、遺伝的な要因は比較的大きいと思われる¹⁾。

疾病と関連する遺伝子多型の探索には連鎖解析 (linkage analysis) と相関解析 (association study) の大きく分けて二つの方法がある。連鎖解析にはいろいろな手法があるが、骨粗鬆症のような比較的頻度の高い多因子疾患の研究には罹患同胞対連鎖解析が用いられることが多い。これは罹患した兄弟を含む家系を集めて要因遺伝子を探索する方法である。遺伝様式を仮定しなくても検定することができるので、ノンパラメトリックな方法と呼ばれる。また BMD のような連続変数を目的変数とする場合には QTL 解析 (Quantitative Trait Analysis) が用いられる²⁾。これらの方法では、ある程度の領域にまで遺伝子座を絞り込むことはできるが、最終的な疾患遺伝子を同定することは難しい。

相関解析では一般に候補遺伝子からのアプローチが行われる。これは骨代謝に関連し、骨粗鬆症の発症に関わると推定される候補遺伝子を選び、その遺伝子の多型について BMD や骨粗鬆症の診断の有無との関連を検討する方法である。骨粗鬆症の候補遺伝子には、Ca 向性ホルモンおよび受容体、サイトカイン、成長ホルモンおよび受容体、骨基質タンパク、その他脂質代謝関連遺伝子や *klotho*, *WRN* (ウェルナー症候群遺伝子) などの老化関連遺伝子が含まれる³⁾。

解析方法としては、骨粗鬆症の患者群とコントロール群との間で候補遺伝子の多型の頻度を比較する。頻度に有意な差があれば、その遺伝子多型が骨粗鬆症に関連する遺伝子多型であると推定することができる。骨粗鬆症のような加齢や性別に大きく影響され、体格や栄養摂取、運動などの修飾が容易な因子による影響も強い疾患ではコントロール群の選定方法が重要である。また骨粗鬆症では遺伝子多型によるリスク比も一般には 2 倍以下と小さいため、十分な数の患者とコントロールが必要になる。特定の候補遺伝子に焦点を当てて解析を行うのではなく、DNA の一塩基多型である SNP (single nucleotide polymorphism) についてゲノムワイドに網羅的検討を行うアプローチもある。現在では 50 万をこえる SNP をタイピングできるキットも利用可能である。しかしこうしたキットはまだ高価であり、解析に十分な数の集団での解析を行うには膨大な費用を要する。

遺伝子環境相互作用

骨粗鬆症や BMD への遺伝子多型の影響は、直接的な影響よりもむしろ生活習慣や環境因子による骨への影響を遺伝子多型が修飾する部分が大い可能性がある。図 1 は我々の調査からの解析結

BMD: bone mineral density (骨密度), Ca: カルシウム, QTL 解析: Quantitative Trait Analysis, SNP: single nucleotide polymorphism, WRN: ウェルナー症候群遺伝子

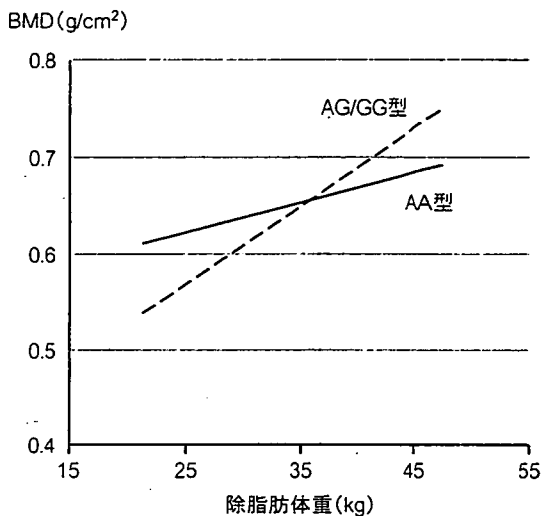


図1 閉経女性のDXAによるBMDと除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ER α)遺伝子XbaI多型の影響

除脂肪体重すなわち筋量が多ければBMDは高いが、その影響はAA型よりもAG/GG型の方が強い。

BMD: bone mineral density (骨密度)

(文献4より引用)

果である。閉経女性のDXA (dual energy X-ray absorptiometry) によるBMDと除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ER α)遺伝子XbaI多型の影響について検討した⁴⁾。除脂肪体重として求めた筋量が多ければBMDは高いが、その影響はAA型よりもAG/GG型の方が強い。AG/GG型の多型を持つ者は、筋量を増やすことがAA型の者よりも骨粗鬆症の予防には効果的であることがわかる。筋量が少ない集団ではAA型の方がBMDは高いが、筋量が多い集団ではAG/GG型の方がBMDは高いという逆転が生じており、このため対象集団の筋量が異なれば、遺伝子多型のBMDとの関係はまったく逆になってしまう。遺伝子以外の個体差が十分に検討されていないこと

が、ゲノム研究での再現性が乏しいことの要因のひとつになっている可能性がある。

感受性遺伝子多型をもつ人でも発症しない人もいる。その要因を探るというアプローチもある。感受性遺伝子多型をもつ人の中で発症した人、発症していない人について生活習慣などの要因を詳細に比較検討することで、感受性遺伝子をもついても骨粗鬆症をどうすれば予防できるかを明らかにすることができる。さらに生活習慣などの修飾可能な危険要因については、その縦断的变化についての検討も必要である。特定の遺伝子多型をもつ人が、例えば身体活動量を2倍にしたときBMDはどう変化するのか、遺伝子多型によってその効果にどのような差があるのかを明らかにすることが、遺伝子多型を利用した実際の予防指導の際には重要である。こうしたデータを蓄積するためには多数の集団で長期にわたった詳細な生活習慣や環境要因の調査が必要である。

長期縦断疫学研究

国立長寿医療センター研究所 (National Institute for Longevity Sciences: NILS) では老化、老年病に関する基礎データの収集のために長期にわたる集団の大規模な縦断研究「老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS longitudinal Study of Aging: NILS-LSA)」を平成9年度より行っている^{5) 6)}。対象は地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出された、観察開始年齢が40～79歳までの男女である。施設内に設けられた専用の検査センターで朝9時～夕方4時までの間に分刻みでスケジュールを組んで、一日7名、週4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行ってい

DXA: dual energy X-ray absorptiometry, NILS: National Institute for Longevity Sciences (国立長寿医療センター研究所)

表1 NILS-LSA において BMD との関連を新たに発見または確認した遺伝子多型

| 略号 | 遺伝子多型 | BMD への影響 | 文献 |
|-----------------------------|--|-----------------------------|----|
| Ca 向性ホルモンおよび受容体 | | | |
| VDR | Vitamin D receptor (A-3731G) | 男性の CC 型で大腿骨頸部の BMD が高い | 7 |
| ESR1 | Estrogen Receptor α (PP/pp) | 高齢女性の CC 型で BMD が低い | 8 |
| ESR1 | Estrogen Receptor α (XX/xx) | 高齢女性の GG 型で BMD が低い | 8 |
| OST | Osteocalcin (C298T) | 閉経女性の TT 型で BMD が低い | 7 |
| ADR | Androgen receptor (CAG repeat) | 未閉経女性の CAG リピートが多いと BMD が低い | 9 |
| CYP17A1 | Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1 (T-34C) | 閉経女性の CC 型で BMD が低い | 10 |
| サイトカイン, 成長ホルモンおよび受容体 | | | |
| IL6 | Interleukin-6 (C-634G) | 閉経女性の GG 型で橈骨遠位の BMD 低い | 7 |
| TGFB | Transforming growth factor- β 1 (T29C) | 高齢女性の TT/TC 型で橈骨の BMD が低い | 11 |
| OPG | Osteoprotegerin (T950C) | 未閉経女性の CC 型で橈骨近位の BMD が低い | 12 |
| OPG | Osteoprotegerin (T245G) | 閉経女性の GG 型で大腿骨頸部 BMD が低い | 12 |
| CCR | Chemokine receptor 2 (G190A) | 若年男性と閉経女性の GG/GA で BMD が低い | 13 |
| 骨基質関連タンパク | | | |
| MMP1 | Matrix metalloproteinase-1 (1G/2G at-1607) | 閉経女性の GG/GG 型で橈骨遠位 BMD が低い | 14 |
| MMP9 | Matrix metalloproteinase-9 (C-1562T) | 男性の CT/TT 型で BMD が低い | 15 |
| COL | Collagen type1 (G-1997T) | 閉経女性の GG 型で BMD が低い | 16 |
| ICAM1 | Intercellular adhesion molecule-1 (Lys469Glu) | 閉経女性の AA 型で BMD 低が低い | 17 |
| PLOD1 | Procollagen-lysine 2-oxyglutarate 5-dioxygenase (Ala99Thr) | 未閉経・閉経女性の GA/AA 型で BMD が低い | 17 |
| CX37 | Connexin 37 (Pro319Ser) | 男性の TT 型で BMD が低い | 17 |
| その他 | | | |
| KLOT | Klotho (G-395A) | 閉経・未閉経女性の GG 型で BMD が低い | 9 |
| MTP | Microsomal triglyceride transfer protein (G-493T) | 未閉経女性の TT 型で BMD が高い | 10 |
| VLDLR | VLDL receptor (triplet repeat) | 男性の CGG リピート 8 以上で BMD が高い | 10 |
| ALAP | Adipocyte-derived leucine aminopeptidase (Lys528Arg) | 未閉経女性の GA/AA 型で BMD が低い | 17 |
| LIPC | Hepatic lipase (C-514T) | 閉経女性の TT 型で BMD が低い | 17 |
| CNR2 | Cannabinoid receptor 2 gene (A/G, rs2501431) | 未閉経・閉経女性の AA/AG 型で BMD が低い | 17 |
| PON1 | Paraoxonase-1 (Gln192Arg) | 閉経女性の GG 型で BMD が低い | 18 |
| PON1 | Paraoxonase-1 (Met55Leu) | 閉経女性の TT 型で BMD が低い | 18 |
| PON2 | Paraoxonase-2 (Cys311Ser) | 閉経女性の CC 型で BMD が低い | 18 |
| DRD4 | Dopamine D4 Receptor (C-521T) | 男性の CC 型で BMD が低い | 19 |
| FOXC2 | Forkhead box C2 (C-512T) | 男女ともに T アリルで BMD が低い | 20 |
| PLN | Perilipin (C1243T) | 男性の C アリルで BMD が低い | 20 |
| MAOA | Monoamine oxidase A (uVNTR) | 未閉経・閉経女性の リピート 4 未満で BMD 低い | 21 |
| SH2B1 | Src-homology-2-B (Ala484Thr) | 未閉経・閉経女性の A アリルで BMD が低い | 21 |

BMD : bone mineral density (骨密度)

(筆者ら作成)

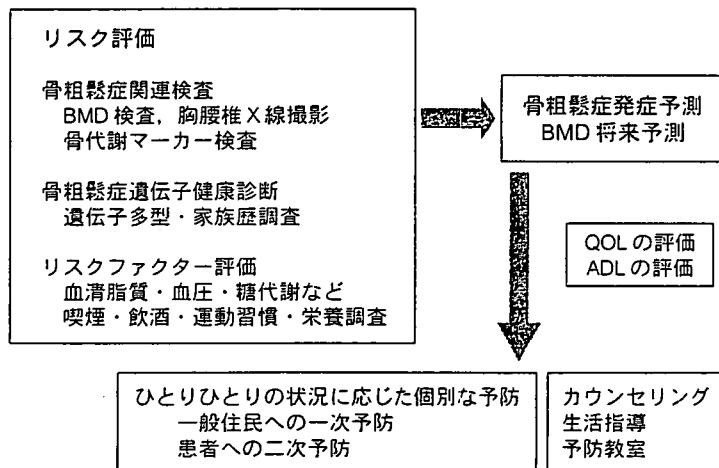


図2 ゲノム研究を応用した骨粗鬆症予防システムの構築

遺伝子健康診断、リスクファクター評価から、将来の骨粗鬆症発症、BMD 変化を予測する推定式を作成し、QOL、ADL を考慮して個人の状況に応じた最良の予防法を実施する。

ADL：日常生活活動、BMD：bone mineral density (骨密度)、QOL：生活の質

(筆者ら作成)

る。調査項目は頭部 MRI (magnetic resonance imaging system) や超音波断層、BMD 測定、腹部 CT (computed tomography) など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精度の高い内容である。運動器疾患に関連した検査としては、DXA 法による全身骨、腰椎、左右大腿骨頸部の 4 スキャンでの BMD 測定、骨定量 CT 検査による橈骨 16 スキャン、左右膝 X 線撮影、胸椎腰椎 X 線撮影、膝機能検査、転倒調査、膝痛調査、腰痛調査、骨折調査、骨代謝マーカー検査などを実施している。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 試料の蓄積は国内外でも他にはほとんどないと思われる。現在までに老化・老年病に関連する約 200 以上の遺伝子多型についてのタイピングを終えている。

ゲノム研究の骨粗鬆症予防への展開

NILS-LSA では、これまでに BMD と有意な関

連にあった 31 種類の遺伝子多型について新たに発見、あるいは確認の報告を行っている (表 1)。これらは、各遺伝子多型と BMD との関連を検討した結果である。生活習慣や環境要因との相互関係を考慮した骨粗鬆症の遺伝要因の検討も順次進めている。DXA 法による大腿骨頸部からの骨粗鬆症診断結果と、握力、脚筋力など運動・体力に関する 47 要因、Ca、VD など栄養に関する 99 要因、BMI (body mass index)、除脂肪体重など体格・体型に関する 43 要因、その他、嗜好、閉経、血液検査結果など 76 項目の追跡による縦断的なデータについて、網羅的に検討を行い、縦断的一般化推定式 Generalized Estimating Equation (GEE) により、それぞれ骨粗鬆症と関連の強い要因を抽出した。抽出された要因と遺伝子多型との相互作用を網羅的に検討し、その結果から、最終的に骨粗鬆症と関連する生活習慣要因、遺伝子多型、生活習慣要因と遺伝子多型の交互作用を抽出し、骨粗鬆症の予測を行うシステムの構築を行っている。このシステムが完成すれば、遺伝子多型を利用した骨粗鬆症のテーラーメイドの医療や予


BMI：body mass index, CT：computed tomography, GEE：Generalized Estimating Equation, MRI：magnetic resonance imaging system

防の実用化へ一歩前進するものと期待される (図2)。

文 献

- 1) Karasik D, Myers RH, Cupples LA, et al : Genome screen for quantitative trait loci contributing to normal variation in bone mineral density: the Framingham Study. *J Bone Miner Res* 179 : 1718-1727, 2002.
- 2) Ralston SH, Galwey N, MacKay I, et al : Loci for regulation of bone mineral density in men and women identified by genome wide linkage scan : the FAMOS study. *Hum Mol Genet* 14 : 943-951, 2005.
- 3) Liu YZ, Liu YJ, Recker RR, et al : Molecular studies of identification of genes for osteoporosis : the 2002 update. *J Endocrinol* 177 : 147-196, 2003.
- 4) Kitamura I, Ando F, Shimokata H, et al : Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor α gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese. *Bone* 40 : 1623-1629, 2007.
- 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* 10 : S1-S9, 2000.
- 6) 下方浩史 : 長期縦断研究の目指すもの. *Geriatric Medicine* 36 : 21-26, 1998.
- 7) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of polymorphisms of interleukin-6, osteocalcin, and vitamin D receptor genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 3372-3378, 2003.
- 8) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of polymorphisms of the estrogen receptor α gene with bone mineral density in elderly Japanese women. *J Mol Med* 80 : 452-460, 2002.
- 9) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of polymorphisms of the androgen receptor and klotho genes with bone mineral density in Japanese women. *J Mol Med* 83 : 50-57, 2005.
- 10) Yamada Y, Ando F, Shimokata H : Association of polymorphisms in CYP17, MTP, and VLDLR with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. *Genomics* 86 : 76-85, 2005.
- 11) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Transforming Growth Factor-beta1 Gene Polymorphism and Bone Mineral Density. *JAMA* 285 : 167-168, 2001.
- 12) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of polymorphisms of the osteoprotegerin gene with bone mineral density in Japanese women but not men. *Mol Genet Metab* 80 : 344-349, 2003.
- 13) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a polymorphism of the CC chemokine receptor 2 gene with bone mineral density. *Genomix* 80 : 8-12, 2002.
- 14) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-1 gene with bone mineral density. *Matrix Biol* 21 : 389, 2002.
- 15) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 gene with bone mineral density in Japanese men. *Metabolism* 53 : 135-137, 2004.
- 16) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a -1997G \rightarrow T polymorphism of the collagen I α 1 gene with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Hum Biol* 77 : 27-36, 2005.
- 17) 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.
- 18) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of Polymorphisms of Paraoxonase 1 and 2 Genes with Bone Mineral Density in Community-Dwelling Japanese. J Hum Genet 48 : 469-475, 2003.
- 19) Yamada Y, Ando F, Shimokata H, et al : Association of a polymorphism of the dopamine receptor D4 gene with bone mineral density in Japanese men. J Hum Genet 48 : 629-633, 2003.
- 20) Yamada Y, Ando F, Shimokata H : Association of polymorphisms in forkhead box C2 and perlipin genes with bone mineral density in community-dwelling Japanese individuals. Int J Mol Med 18 : 119-127, 2006.
- 21) 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 (in press) .



腎機能を考えた安全な処方

神戸大学医学部附属病院腎臓内科科長・代謝機能疾患治療部部長 深川 雅史 編
京都大学医学部附属病院腎臓内科科長 深津 敦司

A 5判 516頁 定価 5,145円 (本体 4,900円+税 5%) 送料実費
ISBN4-7532-2207-1 C3047

◎腎機能低下患者における薬剤の適正投与設計には注意を要する。
腎機能低下時の薬剤処方例を具体的に示し、臨床の最前線で活躍する医師および薬剤師に利用価値の高い一冊。

おもな内容

| | |
|--|--|
| <p>第I部 総論</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 腎機能が低下した患者さんへ薬剤を投与するに当たって 2. 薬物動態と代謝・排泄の分子機構 3. 腎機能の測定と評価 4. 腎不全時の薬物代謝の変化 5. 高齢者における薬物投与 6. 小児における薬物投与 7. 血液浄化療法による薬物動態の変化 8. 薬物による腎障害とその予防 9. 薬物中毒とその治療 10. 薬物投与に関する情報収集と教育システム 11. 外用薬、市販薬、漢方薬などの使用に際しての注意点 <p>第II部 分野別代表的疾患に対する処方</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 循環器系疾患 2. 呼吸器系疾患 | <ol style="list-style-type: none"> 3. 消化器系疾患 4. 神経系疾患 5. 内分泌代謝系疾患 6. 腎臓泌尿器系疾患 7. 血液系疾患 8. 膠原病、アレルギー、リウマチ系疾患 <p>第III部 各種疾患に使用される薬剤</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 抗炎症薬、鎮痛薬、免疫抑制薬 2. 抗生物質 3. 抗がん剤 4. 麻酔薬、麻薬 5. 解毒剤 6. 造影剤、診断用薬剤 7. 輸液剤 8. 体外循環時使用剤 |
|--|--|

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号)
 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 00910-1-33353

ビタミンAと骨

The effect of vitamin A on bone

松井 康素

Yasumoto Matsui(関節再生再建科医長) / 国立長寿医療センター整形外科

下方 浩史

Hiroshi Shimokata(部長) / 国立長寿医療センター疫学研究部

key words

ビタミンAと骨との関連としては、症例報告や動物実験から、大量摂取が骨の脆弱化を招く危険性が考えられ、また、元々の摂取量が多い国においてなされた疫学的研究にて、過剰摂取や血清中高濃度が、骨密度低下や骨折の危険性を増したとの報告もある。一方、わが国の現状においては、過剰なサプリメントの使用には注意をしなければならないものの、日常の食物摂取量の中では、ビタミンAはむしろ骨へ好影響を与えると考えられる。

ビタミンA
過剰摂取
疫学的研究
骨密度
骨折

はじめに

ビタミンAは脂溶性ビタミンの一種に分類されるが、その欠乏は、夜盲症、胎児の発生異常、皮膚障害などに関わることから、視覚や皮膚粘膜上皮の分化や骨の形成、生殖機能における重要な役割が古くより知られている。本稿では、ビタミンAと骨との関係について、過去における症例報告と基礎的研究について若干紹介するとともに、主として疫学的調査研究についての大まかなレビューを通して、ビタミンAの骨への影響について概説したい。

ビタミンAの

呼称, 単位, 摂取量など

ビタミンAは狭義にはレチノールのみを指すが、その誘導体であるレチノール、レチノイン酸を含めて総称する場合もある。さらに、レチニルエステルなどのレチノール類縁化合物を合わせて、レチノイドと総称されるが、ビタミンAの生物活性を示す合成レチノイドも多く存在する。食品中のビタミンAの主な供給源としては、魚、レバー、乳製品などで、海外ではマーガリンや牛乳などに添加補強されたものもある。野菜や果物に含まれるβ-カロテンはビタミンAの前駆体(provitamin A)であり、摂取された後に、必要に応じて体内でレチノールに

変換される。このため、一般にβ-カロテンを多量に摂取しても血中のビタミンAは過剰にならないと考えられている。ビタミンAおよびその前駆体は国際単位(IU)もしくはレチノール当量(RE)で計量される。1IUはレチノール0.3μgであり、REを用いる場合には、0.3μgREと表記される。またβ-カロテンの場合は、吸収率やレチノールへの転換効率を換算して、近年では12μgがレチノール1μgに相当するとされている。わが国におけるビタミンAの平均一日摂取量は、男性892μgRE、女性867μgRE(平成16年国民健康・栄養調査の総数の平均値)と報告されている¹⁾。

症例報告, 基礎的研究からみた
ビタミン A の骨に関連する影響

ビタミン A と骨との関連では, 古くからビタミン A 欠乏による成長障害が知られている。またビタミン A の過剰摂取による骨への影響として, ヒトにおける症例報告では, 大量摂取例でのレントゲン上の骨の異常²⁾, 皮膚疾患の患者に長期間合成レチノイドが投与された例での骨密度の減少³⁾⁴⁾や, 短期的ではあるが骨代謝の抑制⁵⁾が認められたとの報告, さらに, 胎児における骨格系を含めた催奇形性についての報告もある^{6)~8)}。

一方, 基礎的研究において, 実験動物でのビタミン A 過剰投与は骨形成を

低下させ, 骨吸収を亢進させるという骨に対する悪影響を及ぼし, 自然骨折を発生させるとの報告がある⁹⁾¹⁰⁾。そのメカニズムとして, レチノールによる骨芽細胞の抑制¹⁰⁾, 破骨細胞の刺激¹¹⁾, あるいはビタミン D の働きの抑制¹²⁾などが考えられている。また, レチノイン酸の核内受容体が, 骨芽細胞¹³⁾, 破骨細胞¹⁴⁾ともに同定されている。

疫学的研究からみたビタミン A の
骨への影響(表 1)

1. 骨密度との関連

疫学研究によるビタミン A 摂取量と骨密度との関係については, 初期の研究は主に橈骨での骨密度測定によるも

のであったが, これらの研究において一定の傾向は示されなかった^{15)~18)}。しかし, その後に行われた, 他の部位を含めた DXA を用いた研究では, 動物実験と同様に, 多量のビタミン A 摂取が骨量に負の影響を及ぼすことが報告された。すなわち, Melhus ら¹⁹⁾によるスウェーデンで行われた175名の女性(28~74歳)についての横断的解析では, レチノールの1日摂取量が1.5mg より多い場合は, 0.5mg 以下の場合に比べ大腿骨頸部の骨密度が10%低下しており, 腰椎(14%低下), 全身骨(6%低下)を含めた他の部位においても同様な関係が認められた。さらに, Promislow ら²⁰⁾による米国で行われた958名(55~92歳)の男女についての前

表1 欧米におけるビタミン A と骨の関係を調べた主なコホート研究

| 著者 (執筆年) | 対象 | ビタミン A の指標 | 評価項目 | 効果 |
|--|---------------|------------------|------------------------------------|--|
| Melhus, et al. (1998) ¹⁹⁾ | スウェーデン, 女性 | 摂取量 | 骨折 骨密度-大腿骨近位部, 全身, 腰椎, 大腿骨頸部 | 高摂取は骨折, 低骨密度の危険因子 |
| Feskanich, et al. (2002) ²⁵⁾ | 米国, 女性 | 摂取量 | 骨折-大腿骨近位部 | 高摂取は骨折の危険因子 |
| Promislow, et al. (2002) ²⁰⁾ | 米国, 男女 | 摂取量 | 骨密度-大腿骨近位部, 大腿 骨頸部, 腰椎 | サプリメント使用者は摂取量と骨量負 ただし低い摂取量では骨量と正の相関 |
| Michaelsson, et al. (2003) ²⁷⁾ | スウェーデン, 男性 | 血清濃度 | 骨折-大腿骨近位部 | 高摂取は骨折の危険因子 |
| Ballew et al. (2001) ²³⁾ | 米国, 男女 | retinyl ester 濃度 | 骨密度-大腿骨頸部, 大腿骨転子部, Ward | retinyl ester 濃度と骨密度無関係 |
| Rejnmark et al, (2004) ²¹⁾ | デンマーク, 女性 | 摂取量 | 骨密度-大腿骨頸部, 腰椎 骨折-椎体 | 摂取量と骨密度, 骨折は無関係 |
| Lim et al, (2004) ²⁶⁾ | 米国, 女性 | 摂取量 | 骨折-大腿骨近位部, 全身骨 | 摂取量と骨折は無関係 |
| Barker, et al. (2005) ²²⁾ | 英国, 女性 | 血清濃度 サプリメント摂取 | 骨折-大腿骨近位部, 他 骨密度-大腿骨近位部 | 血清濃度と骨密度は正の相関 高摂取でも骨折リスク増加なし |

向き研究では、サプリメント使用者においてレチノール摂取量が(ログスケールで)1単位上昇するごとに、大腿骨頸部において $0.02\text{g}/\text{cm}^2$ の骨密度が低下しており、縦断変化では年間 0.23% の低下があったと報告された。しかし、これらの研究は比較的ビタミンAの摂取量が基本的に高い国での報告であり、その後デンマークのRejnmarkら²¹⁾や英国のBarkerら²²⁾の報告では、必ずしもビタミンAの摂取が多いことにより骨密度が低くなるという結果ではなかった。また、先にあげたPromislowらの報告²⁰⁾においても、サプリメント非使用者においては、摂取量が増えるほど骨密度は増加していた。摂取量との関連の調査において、注意すべきことは、摂取量は、短期間の調査では正確さにかける場合があったり、摂取量が必ずしも血清濃度と比例しない場合もあるといった問題点が

あげられる。より正確な指標としてのビタミンAの血清濃度との関連について、Ballewら²³⁾は、ビタミンAの過剰状態の指標といわれるレチニルエステルを用いたが、骨密度との関連はなかったと報告している。Barkerら²²⁾の報告では、血清レチノール濃度と大腿骨近位部骨密度との関連は弱い、むしろ正の関連であったとしている。わが国における調査では、岡野ら²⁴⁾は血清レチノール濃度と腰椎骨密度との関連はなかったと報告した。一方、我々の調査(国立長寿医療センター「老化に関する長期縦断疫学調査(NILS-LSA)」対象：40～83歳までの男性1,042名、女性1,017名)の結果では、男性では腰椎、大腿骨近位(図)、全身骨において血清ビタミンA濃度が高濃度の群ほど骨密度が増加しており、また、閉経後の女性についても腰椎の骨密度で血清濃度との間に有意な正の

関連を認めた。

2. 骨折リスクとの関連

ビタミンAの摂取量と骨折リスクの関係について、Melhusら¹⁹⁾は、レチノールの1日摂取量が 1mg 増えるごとに大腿骨近位部骨折のリスクは 68% 増加したと報告した。さらにFeskanichら²⁵⁾は、米国の約72,000名(34～77歳)の女性看護師を対象としたコホート研究において、(ホルモン補充療法を行っている女性以外については)同摂取量5分位の最高の群($\geq 3,000\mu\text{g}/\text{dL}$)は最低の群($< 1,250\mu\text{g}/\text{dL}$)に比べ、大腿骨近位部骨折のリスクが有意に上昇(相対危険率 1.48)していたと報告している。しかし、骨密度との関係と同様に、より最近の報告において、Rejnmarkら²¹⁾、Limら²⁶⁾、Barkerら²²⁾の報告からは、ビタミンAの摂取量の増加による骨折リスクの有意な増悪は認められていない。一方、ビタミンAの血清濃度との関連において、Michaelssonら²⁷⁾は、2,322名のスウェーデン男性(49～51歳)の24年間の追跡調査を行い、ベースラインの血清レチノール濃度5分位の最高の群と、中央(3番目)の群との比較において、大腿骨近位部骨折で 2.47 倍、全骨折では 1.64 倍のリスクであった(表2)と報告して注目されたが、危険率の実際の増加は、ほとんどが最も高い5パーセントイルにおける指数関数的増加によるものであり、極端に高い濃度が骨折に対して悪い影響を与えていたと解釈される。また、OpatowskyとBilezikian²⁸⁾は血清ビタミンA濃度の5分位の比

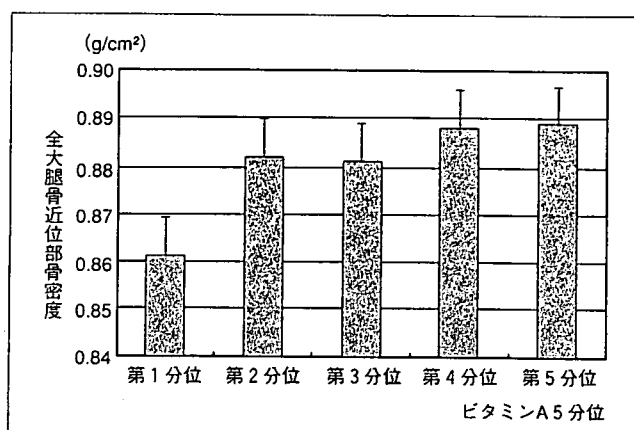


図 血清ビタミンA濃度の5分位群間の骨密度比較(男性)
地域在住の40～83歳の男性で、血清ビタミンA濃度が高濃度の群ほど骨密度が増加していた。
 p trend = 0.0008
年齢、BMIで調整

表2

| 血清レチノール濃度5分位 | Multivariate Rate Ratio (95% CI) | |
|--------------------------|----------------------------------|------------------|
| | 全骨折 | 大腿骨近位部骨折 |
| 1 (<1.95 μmol/liter) | 0.93 (0.62-1.41) | 1.33 (0.60-2.97) |
| 2 (1.95-2.16 μmol/liter) | 0.78 (0.50-1.23) | 1.44 (0.62-3.30) |
| 3 (2.17-2.36 μmol/liter) | 1.00 | 1.00 |
| 4 (2.37-2.64 μmol/liter) | 0.91 (0.60-1.38) | 1.14 (0.49-2.62) |
| 5 (>2.64 μmol/liter) | 1.64 (1.12-2.41) | 2.47 (1.15-5.28) |

(文献27) Table3より抜粋

較で、最も低い群と高い群が中央の群と比べ、いずれも有意に大腿骨近位部骨折のリスクが高かったと報告している。わが国においても、岡野らは²⁴⁾血清レチノール濃度が80 μg/dL未満では、濃度の上昇とともに骨折発生率は低下する傾向であったが、80 μg/dL以上では著しく増加していたと報告しており、我々のNILS-LSAでの脊椎骨折についての調査においても、男女ともに椎体骨折の数が多い群で血清レチノール濃度が高い傾向であった。

3. 諸研究より考察される骨への影響とサプリメント使用への注意

以上より、ビタミン A の摂取量や血清濃度と骨密度あるいは骨折リスクとの関わりは、直線的な関係ではないと考えるのが妥当である。すなわち、ビタミン A の摂取不足あるいは過多の摂取では骨に対して悪影響と考えられるが、それ以外の通常の摂取量もしくは血清濃度の範囲内では、悪影響というよりも、むしろ良い影響が考えられた。ビタミン A の過剰摂取で問題となるのは、通常食物からの摂取の

みでなく、サプリメントの使用や、北欧や米国などで行われている乳製品に対する強化が問題と考えられる。わが国における現状では、日常のビタミン A 摂取量は西欧諸外国と比べて若干少なく、またサプリメントの使用も多くはない。しかしながら、今後、社会の高齢化が進むなかで、健康ブームなどによるサプリメントの使用により健康維持を望む人が増えることも予想され、その際には、ビタミン A についての過剰摂取は注意を喚起するべきであろう。

まとめ

ビタミン A と骨の関連については、欠乏は成長障害をもたらす、また、過剰の摂取は時に骨の脆弱化を招く危険性はあるが、骨折などの悪影響の報告は、元々の摂取量が多い国からのものが多いため、その解釈には注意が必要である。わが国の現状では過剰なサプリメントの使用に注意は要するものの、日常の食物摂取量のなかでは、むしろビタミン A は骨へ好影響を与えると考察された。

文献

- 1) 第一出版編集部 編：ビタミン A. 厚生労働省策定 日本人の食事摂取基準(2005年度版). 110-114, 2005
- 2) Binkley N, Krueger D : Hypervitaminosis A and bone. *Nutr Rev* 58 : 138-144, 2000
- 3) Okada N, Nomura M, Morimoto S, et al : Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy. *J Dermatol* 21 : 308-311, 1994
- 4) DiGiovanna JJ, Sollitto RB, Abangan DL, et al : Osteoporosis is a toxic effect of long-term etretinate therapy. *Arch Dermatol* 131 : 1263-1267, 1995
- 5) Kindmark A, Rollman O, Mallmin H, et al : Oral isotretinoin therapy in severe acne induces transient suppression of biochemical markers of bone turnover and calcium homeostasis. *Acta Derm Venereol* 78 : 266-269, 1998
- 6) Bendich A, Langseth L : Safety of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 49 : 358-371, 1989
- 7) Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, et al : Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr* 52 : 183-202, 1990
- 8) Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al : Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 333 : 1369-1373, 1995
- 9) Hough S, Avioli LV, Muir H, et al : Effects of hypervitaminosis A on the bone and mineral metabolism of the rat. *Endocrinology* 122 : 2933-2939, 1988
- 10) Togari A, Kondo M, Arai M, et al : Effects of retinoic acid on bone formation and resorption in cultured mouse calvaria. *Gen Pharmacol* 22 : 287-292, 1991

- 11) Scheven BA, Hamilton NJ : Retinoic acid 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulate osteoclast formation by different mechanisms. *Bone* **11** : 53-59, 1990
- 12) Rohde CM, Manatt M, Clagett-Dame M, et al : Vitamin A antagonizes the action of vitamin D in rats. *J Nutr* **129** : 2246-2250, 1999
- 13) Kindmark A, Torma H, Johansson A, et al : Reverse transcription-polymerase chain reaction assay demonstrates that the 9-cis retinoic acid receptor α is expressed in human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* **192** : 1367-1372, 1993
- 14) Saneshige S, Mano H, Tezuka K, et al : Retinoic acid directly stimulates osteoclastic bone resorption and gene expression of cathepsin K/OC-2. *Biochem J* **309** : 721-724, 1995
- 15) Fredenheim JL, Johnson NE, Smith EL : Relationships between usual nutrient intake and bone-mineral content of women 35-65 years of age ; longitudinal and cross-sectional analysis. *Am J Clin Nutr* **44** : 863-876, 1986
- 16) Sowers MFR, Wallace RB : Retinol, supplemental vitamin A and bone status. *J Clin Epid* **43** : 693-699, 1990
- 17) Yano K, Heilbrun LK, Wasnich RD, et al : The relationship between diet and bone mineral content of multiple skeletal sites in elderly Japanese-American men and women living in Hawaii. *Am J Clin Nutr* **42** : 877-888, 1985
- 18) Sowers MFR, Wallace RB, Lemke JH : Correlates of mid-radius bone density among postmenopausal women ; a community study. *Am J Clin Nutr* **41** : 1045-1053, 1985
- 19) Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, et al : Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med* **129** : 770-778, 1998
- 20) Promislow JHE, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, et al : Retinol intake and bone mineral density in the elderly ; the rancho bernardo study. *J Bone Miner Res* **17** : 1349-1358, 2002
- 21) Rejnmark L, Vestergaard P, Charles P, et al : No effect of vitamin A intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women. *Osteoporos Int* **15** : 872-880, 2004
- 22) Barker ME, McCloskey E, Saha S, et al : Serum retinoids and β -carotene as predictors of hip and other fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* **20** : 913-920, 2005
- 23) Ballew C, Galuska D, Gillespie C : High serum retinyl esters are not associated with reduced bone mineral density in the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *J Bone Miner Res* **16** : 2306-2312, 2001
- 24) 岡野登志夫, 津川尚子, 須原義智, 他 : 高齢者を中心とする日本人成人女性のビタミン A 栄養状態と骨代謝関連指標について. *Osteoporos Jpn* **12** (Supple.1) : 114, 2004
- 25) Feskanich D, Singh V, Willett WC, et al : Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA* **287** : 47-54, 2002
- 26) Lim LS, Harnack LJ, Lazovich D, et al : Vitamin A intake and the risk of hip fracture in postmenopausal women ; the Iowa Women's Health Study. *Osteoporos Int* **15** : 552-559, 2004
- 27) Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, et al : Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* **348** : 287-294, 2003
- 28) Opatowsky AR, Bilezikian JP : Serum vitamin A concentration and the risk of hip fracture among women 50-74 years old in the United States ; a prospective analysis of the NHANES I follow-up study. *Am J Med* **117** : 169-174, 2004

松井 康素(Yasumoto Matsui)

1984年 名古屋大学医学部卒業,
1986年 McGill University, Montreal 留学,
1991年 名古屋大大学院博士課程修了,
1992年 豊橋市民病院整形外科,
2001年 国立療養所中部病院,
2004年より現職.
専門は整形外科, 関節外科, 骨粗鬆症



日常診療に役立つ

高齢者の周術期管理

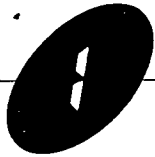
監修 並木明義

札幌医科大学医学部麻酔科教授

編集 山陰道明

札幌医科大学医学部麻酔科講師

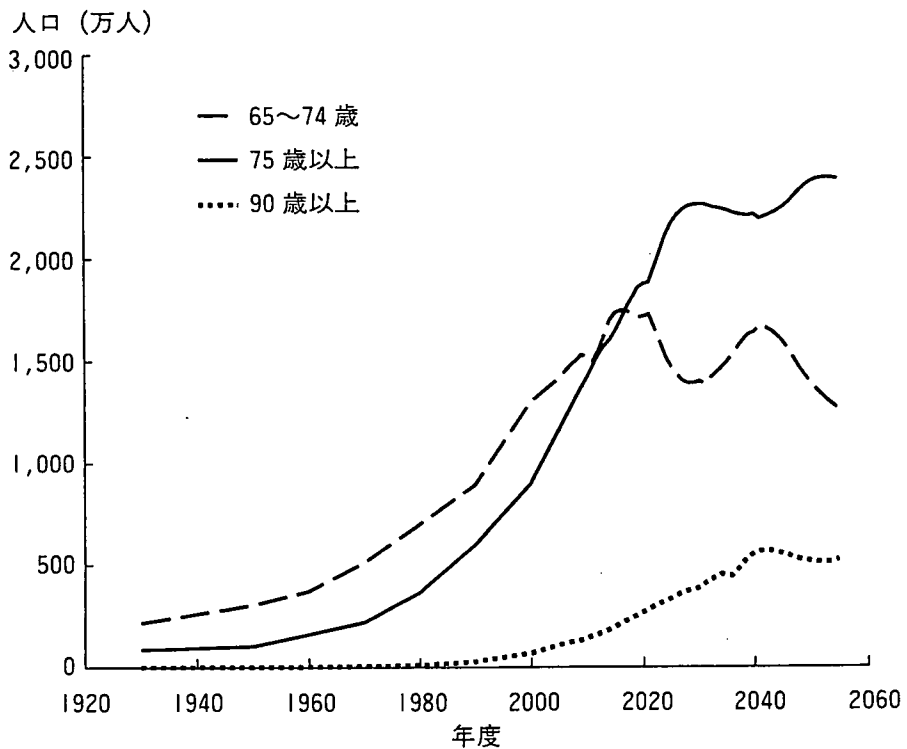
真興交易株式会社医書出版部



高齢者の臨床検査

1 急増する高齢者と高齢者医療

平均寿命の延長に伴って、高齢者人口は急速に増加している。2006年度の「高齢社会白書」によると2005年10月1日時点での65歳以上の高齢者人口は2,560万人で、総人口に占める割合は20.04%と日本の歴史上、初めて20%を超えた¹⁾。今後もこの増加は続くが、2015年には、日本の全人口の4人に1人が65歳以上の高齢者となる。高齢者のうちでも、とくに75歳以上の後期高齢者の人口が増えて、2020年以降には65～74歳までの前期高齢者の数よりも多くなると推定されている(図①)。



図① 前期高齢者，後期高齢者，超高齢者の将来推計人口

国立社会保障・人口問題研究所・日本の将来推計人口・平成18年12月推計による。

90歳以上の超高齢者の数も年々増加している。超高齢者の人口は108万に達し、100万人の大台を超えている。1996年には47万人であった90歳以上の人口は8年で

Coffee Break (1) 長寿世界記録

日本の女性は世界一長生きであるが、長寿の世界記録保持者は残念ながら日本人ではない。「アルルの女」と言われている。南仏アルルのジャンヌ・カルマンという女性である。1875年2月21日に画材屋の娘として生まれた。店に画材を買いに来たコッパがとも会ったことがあるという。1997年8月4日、122歳で亡くなっている。

倍増し、2010年には144万人に、2040年には555万人に増加するものと推定されている。

厚生労働省では毎年、100歳以上の高齢者名簿を発表してきた。2006年9月末の100歳以上の高齢者は2万8,000人に達した。高齢者名簿が初めて公表された1963年には100歳以上の百寿者は日本全体で153人しかいなかったことを考えると、驚くほどの増加である。百寿者は今後はさらに増加を続け、2025年に19万人、50年には68万人と予測されている。

このような高齢者、超高齢者の急激な増加は、医療の現場においても小児科や産科を除く科で、患者のほとんどを高齢者が占める状況となって、高齢者医療の重要性がますます高まっている。

2

高齢者医療と臨床検査

高齢者医療には過剰診断、過剰治療が多く、このため薬物副作用の頻度の増大や高齢者医療費の高騰を招く結果につながっているとの批判がある。高齢者では一般成人に比べて高齢者では代謝機能や排泄能などの予備力が低下しており、とくに重大な疾患をもたない場合でも異常値を示すことがある。一般成人での基準値を医療の現場でそのまま使用することは過剰診断、過剰治療につながってしまっている可能性がある。しかし、一方では高齢者では疾患による症状が出にくく症状も非定型的で、このため症状からの診断が難しく検査値が診断の決め手となることがある。臨床検査を行う場合には、高齢者では一般成人と区別して検査基準値を設け、判断を行う必要がある。さらに高齢者では同時に多くの慢性疾患が合併していることが多く、それぞれの疾患による異常が互いに影響しあい、検査値の変動が複雑となる。このように高齢者では検査基準値の設定と評価に多くの解決すべき問題点がある²⁾。

3

正常値、基準値、診断値とは

検査値の判定には以前から「正常値」が使われてきた。しかし「正常」を医学的に定義し判定することはとくに高齢者ではきわめて難しい。このため「正常値」という言葉は曖昧なままに使用されている。特定の検査値をもとにして臨床的判断を下す場合には、何らかの基準の設定が必要であり、「正常」であるか「異常」であるかを区

別するために用いられる検査値の「正常範囲」を正常値とすべきである。「正常値」は、個人の健康、生命予後や疾患に関する判断を下すための値であり、本来、個人個人によって正常値が異なっているはずである。とくに高齢者では個人差が大きく、集団としての「正常値」を設定することは困難である。

こうした問題をもつ「正常値」に対して、最近では「基準値」という用語が使われることが多い。健康な基準個体を集めて基準母集団を設定し、その中から基準標本群を無作為に抽出し、抽出された集団の検査測定値を基準値とするものである。基準値の分布をもとにして、その95%内に含まれる値が基準範囲とするものである。これはNCCLS（アメリカ臨床検査標準協議会）が定めた検査基準値の設定方法であり、測定値の基準となる値としての検査基準値が求められる³⁾。この基準値は健康者集団における平均的な検査値の範囲を示すものであり、基本的に健康状態の判定や疾患の有無の判断を行うように求められたものでないことに注意する必要がある。

特定の疾患が存在するかどうかの目的に使われる検査値の基準を診断値と言う。判別値とかカットオフ値とも言われる。疾患をもつ患者の検査値の95%上限もしくは下限値、疾患群および健康群の検査値分布の交差点、検査値による疾患識別の感度と特異度から求めた疾患の最良の判定値などが使われる。疾患ごとの患者の検査測定値に加えて健康群での検査測定値が必要であり、一般的な臨床検査では診断値がはっきりと示されていることはほとんどなされていない。

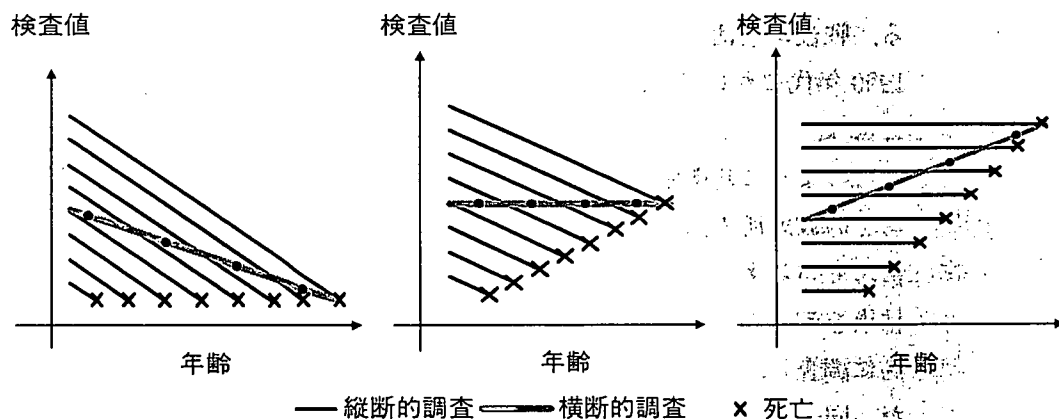
4

高齢者における基準値設定の問題点

高齢者では基準値設定が重要であるにもかかわらず、その具体的な設定には多くの問題がある。通常行われる高齢者における基準値の設定では、「正常な」高齢者をまず定義する必要がある。一般的には日常生活活動に介助を要しておらず、貧血、糖尿病、腎不全、肺機能障害、認知症、高血圧、高脂血症、脳卒中、虚血性心疾患などを有していないなどの基準が設けられるが、このような基準に当てはまる高齢者はきわめて少数の特別な人たちである。ほとんどの高齢者では何らかの慢性疾患をもっている。このため基準となる「正常な」母集団の設定が困難であり、またこうした特別な母集団での検査基準値の設定が臨床の場でどのような意義をもつのかの評価も難しい。また、高齢者は健康状態の良し悪しにかかわらず、最近ではビタミン剤などのサプリメントを含めて何らかの薬物を服用している場合が多い。薬物は検査値に影響を与えることがあり、基準値を設定する際に問題となる。

高齢者では疾患があっても症状や所見が非定型的であり、検査の基準値からは異常として捉えられないことがある。逆に日常生活を送る上で支障となるような障害がなく、また特定の愁訴もない「健常な」高齢者でも検査所見で異常が認められることが多い。たとえば自己抗体の出現は検査データとしては異常であるが、高齢者ではそれ自体が健康の障害を意味するわけではなく、必ずしも異常と捉えられるわけではな

い。このような個人差としての検査値の分布幅は、小児期から青年、中年、初老期と加齢と共に増大していき、高齢者では一般成人よりも大きな分布幅を示すようになる。また、高齢者では予備力が低下していることが多い。機能的予備力の低下の影響は、検査値としての変化は出にくいが負荷時の変動が問題となり、高齢者では一般検査所見よりも負荷検査で大きな加齢変化が認められる。



図② 検査値の横断的調査と縦断的調査による加齢変化（文献4より引用改変）

検査値が悪くと死亡リスクが高くなる場合には検査結果が良い者だけが生き残っていく選択効果のため、横断的調査では検査値の加齢変化を過小評価する結果になる。

さまざまな年齢を含む対象者に同時に検査を行って年齢群ごとの検査値の差を加齢変化として捉える調査方法を横断的調査と言う。横断的調査での検査値を縦軸、年齢を横軸にしてプロットしてみると、超高齢者では検査値には加齢変化がみられなかったり、むしろ高齢になるほど検査値が良くなったりしている。これを選択効果と言う²⁾。加齢と共に検査値が低下していくが、一定の値まで悪くなると死んでしまう場合を考えてみよう。検査値が一定のレベルまで下がってしまった人は死んでしまうため、横断的調査では、生き残った人での検査値の加齢変化は見かけ上、個人を実際に追跡した縦断的变化よりも小さくなってしまふ（図②左）。加齢と共に検査値が低下するが、若い人では低い検査値でも生き残れるが、高齢になるほど低い検査値では生き残れない場合では、横断的調査による見かけ上の検査値では加齢変化はなくなってしまふ（図②中）。さらに個人個人では加齢で検査値は変化しないけれども、検査値が悪い人では長くは生きられないという場合を考えてみる。検査値が悪い人は早く死んでしまうため、生き残った人たちだけの横断的調査では、年齢が高くなるほど検査値は良くなっていってしまう結果になる（図②右）。高齢まで生き残っている人たちは、数々の致命的な疾患にかからずに生き延びてきた、健康に優れたエリートであり、このエリートからさらに健康に優れた少数を選んで設定された基準値は、実際の臨床的に使用できるかどうか疑問がある。

高齢者では生まれた時代の生活環境が現在と大きく異なり、このことが出生年代に

よる検査基準値に影響を与えている。身長は高齢者では明らかに若年者よりも低い。加齢によって椎間の狭小化や、胸腰椎の変形、円背などが生じ、身長は低くなっていくが、断面調査での加齢による身長の差のほとんどは、発育期の栄養状態による世代間の差である。こうした世代間の差をコホート効果と言う。また、戦争などの異常体験、飢餓の経験、戦後の急激な栄養や生活環境の変化の影響など出生世代に関わりなく、時代の影響を受けている検査値もある。たとえば血清コレステロールなどである。戦後の生活の欧米化、とくに食事の変化により、すべての世代で1970年代から1990年代にかけて血清コレステロールの値は大きく増加している。これを時代効果と言う。

このように基準値の決定には多くの問題点がある。病気で医療機関を受診した高齢者や施設入所の高齢者の集団から基準値を求めたりするのではなく、独立した生活を営んでいる多数の健康な高齢者を地域住民から無作為で抽出し、多くの検査を行って結果をデータベース化する。同時に検査値へ影響を与える背景因子をできるだけ網羅的に調査し、検査値への影響を検討する。さらには検査値間の相互の影響をみる。また、同一の人たちを経年的に追跡する縦断的観察をすることで、横断的検査で生じるような多くの偏りを除くことができる。数多くの検査値の老化に伴う変化について明らかにし、高齢者の検査基準値を作り上げていくためには、真の加齢変化を捉えていくような老化の広範な縦断的研究の実施が望まれる。

5 高齢者でとくに留意しなければならない検査基準値

検査値には加齢変化のあまりみられないもの、加齢変化があっても臨床上あまり問題にならないものがある。加齢変化のみられない検査値には、生命維持に直接関わるようなものが多い。一方で、高齢者では一般成人とは別に基準値をとくに設けて判定しなければならないものも多い。

一般血液生化学検査では、正常高齢者では血清蛋白、脂質、肝機能、電解質などには一般成人と別の基準値の設定は必要ない。アルカリフォスファターゼは閉経後の女性で高くなる。血算では白血球数、血小板数などには加齢変化はない。赤血球数、ヘモグロビンは高齢者で低下傾向があるが、健康な高齢者では低下は少なく基準値の設定の必要はない。内分泌機能では血中の性腺ホルモンの低下および性腺刺激ホルモンの

Coffee Break (2) 何歳から高齢者？ 国民意識調査

内閣府による平成15年度「年齢・加齢に対する考え方に関する意識調査」では、「何歳以上の方が「高齢者」「お年寄り」だと思うか」についてみると、「およそ70歳以上」が最も多く48.7%と半数近くを占めていた。「およそ65歳以上」は18.5%にしかすぎず、日本では行政上は高齢者を65歳としているが、行政上の高齢者のレベルと国民の意識の間には5歳程度のギャップがあることがわかった。