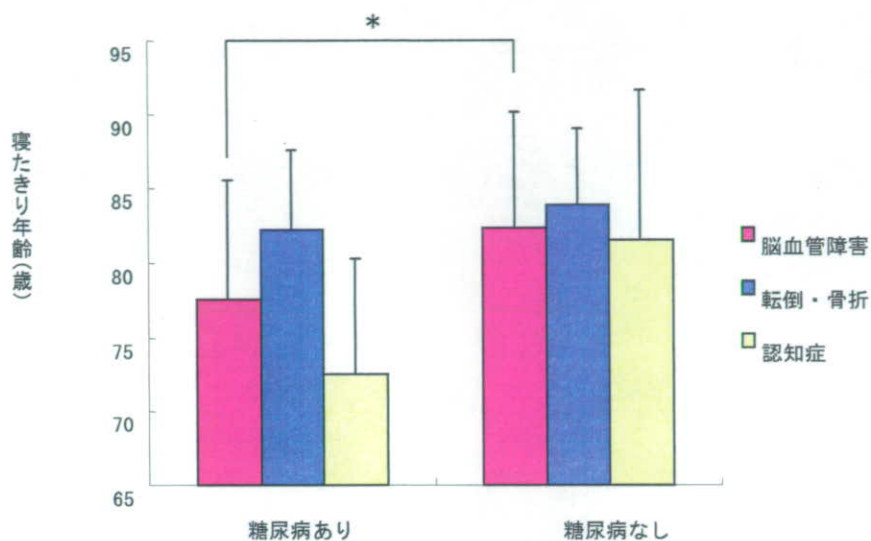


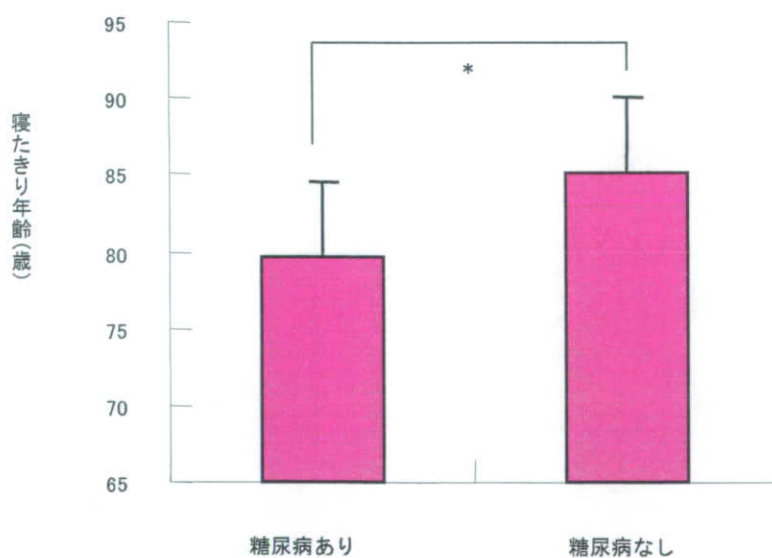
そこで、糖尿病の有無により、寝たきり年齢を比較した。脳血管障害による寝たきり年齢は、糖尿病群で低値 ( $77.5 \pm 8.1$ 歳 vs.  $82.4 \pm 7.7$ 歳) を認め、性別、BMI、飲酒歴、Albを補正しても有意な低下を認めた ( $p=0.029$ , ANCOVA)。高血圧の有無で同様の解析を行ったが、寝たきり年齢に差は見られなかった (data not shown)。

図1



一方、転倒・骨折、および認知症による寝たきりの年齢を比較したところ、いずれも糖尿病群にて低下傾向を示したが、統計学的な有意差には至らなかった。

次に、既往に脳血管障害を有する高齢者（寝たきりの直接原因とはならない程度の脳血管障害の既往）において、転倒・骨折により寝たきりとなった高齢者を抽出した ( $n=16$ )。これらの高齢者で、糖尿病の有無で寝たきり年齢を比較したところ、糖尿病群では有意な寝たきりの低年齢化 ( $79.5 \pm 4.9$ 歳 vs  $85.0 \pm 5.1$ 歳,  $p=0.044$ ) が認められた (図2)。



#### IV) 考察

本研究により、現在、慢性病床で寝たきりでの療養を続けている高齢者において、①寝たきりの原因として、脳血管障害、転倒・骨折、認知症が多いこと、②寝たきりの低年齢化に及ぼす身体要因として、男性、糖尿病、BMI高値が重要であること、③糖尿病では脳血管障害による寝たきり年齢が低いこと、④脳血管障害の既往を有する高齢者では、糖尿病があると寝たきり年齢が低下することが明らかになった。これらの結果は、後期高齢者における糖尿病は、より早期の寝たきりのリスクであり、寝たきりの原因として脳血管障害のみならず、転倒・骨折が重要であることを示唆した。

これまで松林らは地域住民のコホート研究(高知県香北町)を行い、ADLを悪化させる危険因子として、年齢、女性、慢性疾患(心疾患、脳血管障害、骨関節疾患、高血圧)、うつ、認知障害、低活動性、転倒の既往が重要であることを報告している。本研究とは対象が異なり、一概に結果を比較できないが、慢性疾患(生活習慣病)がADL低下に関与することは一致している。香北町研究では、女性がADL悪化の危険因子とされ、松林らは、男性ではADLが低下する以前に心血管イベントで死亡している可能性を指摘している。一方、本研究では男性が寝たきりの危険因子であったが、その原因として地域的な差、対象者が慢性病床に入所している高齢者であることなどが考えられた。

糖尿病は脳血管障害のリスクであり、脳血管障害による寝たきりに対しても、糖尿病が危険因子であることは理解しやすい。一方、高齢者において、心血管障害の最大のリスクファクターは高血圧である。しかし高血圧の有無では寝たきり年齢には差が見られなかった。その原因として、高血圧では致死的な脳血管障害がより多い可能性、或いは高血圧があると寝たきりとなると、長期生存が期待できない可能性などが考えられたが、詳細は今後の検討が必要である。

転倒・骨折による寝たきり年齢に対しては、糖尿病の有無だけでは有意な差が認められなかった。しかし以前に脳血管障害を有する高齢者に特定すると、糖尿病は転倒・骨折による寝たきり年齢を低下させた。高齢者において、糖尿病が骨病変のリスクであるかについて、これを肯定する結果、またこれと相反する報告が見られる。また高齢者で糖尿病が転倒のリスクであるかについても、明確なエビデンスは見られない(Diabetes 31: 75-80, 2008)。しかし糖尿病では、網膜症、末梢神経症、起立性低血圧、脳血管障害を含む動脈硬化性病変が進行しやすく、転倒のリスクに富んだ病態と考えられる。本研究で示されたように、脳血管障害の既往を有する糖尿病が、後期高齢者になって転倒により寝たきりとなる経過は重要であろう。今後、後期高齢者における糖尿病と転倒について、より詳細な観察が必要である。

#### E. 結論

慢性病床で療養している高齢者で、寝たきりの低年齢化に及ぼす身体要因として、男性、糖尿病、BMI高値が関連した。糖尿病は脳血管障害による寝たきり年齢を低下させるのみ

ならず、脳血管障害の既往を有した高齢者で、転倒・骨折による寝たきりの低年齢化と関連した。わが国でも糖尿病は頻度の高い疾患であり、また多くの転倒の危険因子を合併している可能性が想定される。本研究の結果からも示されたように、高齢者糖尿病は転倒、寝たきりと関連する。後期高齢者となってQOLの高い生活を達成するためにも、今後、糖尿病と寝たきり、特に糖尿病と骨折・転倒との関連を詳細に解析することが必要と考えられる。

#### F. 健康危惧情報

特にありません。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Sakurai T, Kuranaga M, Akisaki T, Takata T, Endo H, Yokono K: Differential profiles of mini-mental state examination of diabetic elderly with early Alzheimer disease

J Am Geriatr Soc. 2007 Jun;55(6):955-6

Umegaki H, Iimuro S, Kaneko T, Araki A, Sakurai T, Ohashi Y, Iguchi A, Ito H: Factors associated with lower mini mental state examination scores in elderly Japanese diabetes mellitus patients

Neurobiology of Ageing, 2007

Wang XN, Takata T, Sakurai T, Yokono K: Different effects of Monocarboxylates on neuronal survival and beta-amyloid toxicity.

European Journal of Neuroscience 26: 2142-2150, 2007

Umetani K, Kidoguchi K, Morishita A, Oizumi XS, Tamaki M, Yamashita H, Sakurai T, Kondoh T: In Vivo Cerebral Artery Microangiography in Rat and Mouse Using Synchrotron Radiation Imaging System, Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS, Lyon, France, August 23-26, pp. 3926-3929, 2007

松沢俊興、櫻井 孝、明寄太一、芳野弘、高田俊宏、横野浩一：ピオグリタゾンにより認知機能の改善が認められたアルツハイマー病を合併した高齢者糖尿病の1例  
糖尿病 50: 819-823, 2007

櫻井 孝、横野浩一：チアゾリジン誘導体

日本臨床66 増刊号1「アルツハイマー病」552-526, 2008

櫻井 孝：糖尿病

シリーズ認知症 第2巻「認知症学とマネジメント」2007 印刷中

櫻井 孝：脳卒中

生活習慣病ガイドブック 兵庫県医師会2008 印刷中

櫻井 孝：認知症

生活習慣病ガイドブック 兵庫県医師会2008 印刷中

松沢俊興、櫻井 孝：糖尿病に対するCGA

老年医学update 2008-09 印刷中

櫻井 孝、横野浩一：肥満とやせ、メタボリックシンドローム

新老年病第3版 印刷中

櫻井 孝：糖尿病

高齢者を診療する医師のための研修カリキュラム 印刷中

## 2. 学会発表

8th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics (Beijing)

Symposium 46. Treatment and Management for Diabetic Elderly

Sakurai T, Akisaki T, Yokono K

Screening and recent therapy of the diabetic patients with Alzheimer's disease

The Third International Seattle Symposium on Membrane Signal Transduction  
(Seattle)

Sakurai T, Takata T, Yokono K

Synaptic adaptation to repeated hypoglycemia depends on the utilization of  
monocarboxylates in guinea pig hippocampal slices

第50回日本糖尿病学会学術集会シンポジウム「高齢者糖尿病ケアの問題点」

櫻井 孝、横野浩一

認知症をもつ高齢者糖尿病治療の治療の考え方

第49回日本老年医学会学術集会

櫻井 孝、明寄太一、高田俊宏、横野浩一

MMSEを用いた早期アルツハイマー病を合併した高齢者糖尿病スクリーニングの試み

第49回日本老年医学会学術集会

原賢太、周静、濱田水鈴、安田尚史、森山啓明、櫻井 孝、岡野裕行、永田正男、横野浩一

低グルコースによる虚血誘導性転写因子HIF1の阻害とHIF-1 $\alpha$ mRNA翻訳経路の抑制

第49回日本老年医学会学術集会

矢谷宏文、岡野裕行、前田純、河野泰博、畑憲幸、櫻井 孝、永田正男、横野浩一

当科における高齢者進行大腸癌15症例の検討

第49回日本老年医学会学術集会

芳野弘、櫻井 孝、永田正男、横野浩一、長谷川和男、松浦役児

高齢者における生活自立度別の栄養状態、動脈硬化性病変の検討

第49回日本老年医学会学術集会

高田俊宏、王曉楠、櫻井 孝、横野浩一

ピルビン酸のラット海馬培養切片の生存維持に対する効果と・アミロイド細胞毒性に対する保護効果について

Neuro2007

高田俊宏、王 曉楠、櫻井 孝、横野浩一

ピルビン酸のラット海馬培養切片の生存に対する効果と・アミロイド細胞毒性に対する保護効果について

第50回日本糖尿病学会学術集会

櫻井 孝、明寄太一、向田善之、芳野 弘、松沢俊興、横野浩一、梅垣宏行、荒木 厚、飯室 聡、大橋靖雄、井藤英喜

高齢者糖尿病におけるメタボリックシンドローム (MetS) の頻度について (J-EDIT研究ベースライン解析)

第16回日本放射光学会

梅谷啓二、近藤 威、櫻井 孝、山下晴央、木戸口慶司、玉木正裕、溝部 敬、小山淳二、池田 充、Abesh Kumar hattacharjee、中島誠爾、甲村英二、明寄太一、Ximena-Sayuri Ooizumi

微小血管造影によるラット・マウスの生体脳血管観察

第18回日本老年医学会近畿地方会

松井美保、中村晃、明寄太一、原賢太、安田尚史、櫻井 孝、岡野裕行、永田正男、横野浩一、西郷勝康

リツキマブ・メルファラン併用療法がチョコウした悪性リンパ腫の一例

第18回日本老年医学会近畿地方会

亀野まみ、高田俊宏、櫻井沙由理、岡野裕行、櫻井 孝、永田正男、横野浩一  
意識消失にて発症し、細菌性髄膜炎および続発性血管炎が疑われた一例

第18回日本老年医学会近畿地方会

藤平和弘、馬場久光、永田正男、濱田水鈴、来住稔、奥町恭代、黒原みどり、山田克己、安田尚史、森山啓明、原賢太、櫻井 孝、横野浩一  
高齢2型糖尿病患者における腎症・心機能低下進展に影響を与える因子の解析

第183回日本内科学会近畿地方会

中村晃、黒田優、明崎太一、高田俊宏、安田尚文、原賢太、櫻井 孝、岡野裕行、永田正男、横野浩一

MRIで経過を評価しえた悪性症候群の1例

第183回日本内科学会近畿地方会

芳野弘、村田成正、安田尚文、櫻井 孝、岡野裕行、永田正男、横野浩一、松井豊  
オンラインHDF導入にて安定した経過を示すλ型軽鎖沈着症の1例

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特にありません。
2. 実用新案登録 特にありません。
3. その他 特にありません。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

分担研究者 高橋泰 国際医療福祉大学 教授

研究要旨

大三島は自立から死亡への推移が多いが、要介護状態への推移は少ない。一方相良村は要介護状態への推移が多い。この違いは、大三島が限界集落であり、医療の問題以前に地域で高齢者を支えられないことが原因と考えられた。大三島・相良両地域において機能低下に影響を与える共通の因子として同定された年齢、脳血管障害、うつ状態、仕事、ボランティア活動、睡眠薬、飲酒、喫煙等の管理は重要であるが、地域によって重要度は異なっている。

A. 研究目的

高齢者の機能低下のプロセスにおいては大きな地域差があることがわかっている。そこでこの研究は機能衰退プロセスが明らかに異なる国内の二つのコホートを用いて、身体的要因に加え、活動と参加および環境因子の影響を検討することで地域差の原因について検討した。

B. 研究方法

愛媛県大三島町と熊本県相良村の全65歳以上高齢者を2003年2月から2005年8月までの30ヶ月間追跡した。

大三島町(n=1409)および相良村(n=1031)のうち、当初日常生活動作が自立で、かつアンケート調査にて回答が得られた方を本研究の対象とした。

日常生活機能はTAI法を用いて測定し、説明変数としては慢性疾患、活動と参加、健康行動、受療行動および家族・家庭環境を用いロジスティック回帰で分析した。

(倫理面への配慮)

すべての対象者に調査目的・方法について説明し、文書により同意を得た。参加の取り消しも自由であることを明示した。また採血などの試料採取は行っていない。

C. 研究結果

大三島地区においては高齢になるほど虚弱・要介護・死亡のいずれの状態になる確率が高いが、男性は女性に比べて死亡する確率が高く、女性は軽度障害・重度障害となる確率が高かった。得られた推移確率をマルコフモデルのパラメータとすると、3年目までは適合度は高いが4年目以後は適合度が低かった。これは加齢とともに、推移確率パラメータが変化するためであると考えられた。リスクファクターの検討では男女共通して慢性関節疾患が軽度障害の関連因子、脳血管障害が重度障害の関連因子であった。さらに男性では慢性肺疾患、悪性腫瘍、女性では糖尿病が機能低下の関連因子であった。

さらに開始当初で自立かつアンケート調査にて分析に必要な回答が得られた大三島町733名および相良村510名を検討した。大三島町と相良村を比較すると両地域では機能低下の

プロセスが異なっていた。すなわち大三島では自立→機能障害の推移が16%に対して、相良村では26%であった。両群において年齢のみが共通の因子であり、年齢10の加齢により障害高齢者となるリスクは大三島ではOR4.0、相良村ではOR5.3であった。

大三島町では、うつ状態(OR1.2)と仕事を行っていること(OR0.5)が機能低下に影響する因子であった。相良村では女性(OR3.5)、脳血管障害(OR3.2)、喫煙者(OR3.1)、鎮痛薬(OR2.0)、睡眠薬の使用者(OR2.0)、レクリエーション参加者(OR0.5)およびボランティア参加者(OR0.5)等が機能低下に影響を与える因子として抽出された。

#### D. 考察

地域の高齢者の機能衰退過程は、マルコフモデルの推移確率パラメータを用いて表現することができる。しかし推移確率パラメータ自体が対象コホートの加齢により変化する。それでもなお、介護保険の事業計画に必要な3-4年間の中期的予測であれば、このパラメータを用いて将来の障害高齢者を予想することは十分可能であった。しかし要介護認定という経済的指標に基づくパラメータ推定は困難であり、信頼性が低いと考えられた。

また、推定パラメータには地域差が大きく、相良村では要介護になる確率が高いが、死亡確率は低かった。逆に大三島町では要介護になる確率は低い死亡する確率は高かった。この差は、大三島町がすでに高齢者が50%を超える限界地域であり、障害をもった高齢者を地域で支えられないこと、高齢になっても仕事をつづけなければならないという環境因子が原因と考えられた。

さらに、リスクファクターの分析を行い、介入の優先順位を検討したが、大三島地域においてはうつ状態、仕事の継続が要因として同定された。一方相良村では脳血管障害がもつとも強い因子であり、医療的介入が有効であった。

この研究は今後の地域の保健政策の立案上重要であると考えられた。すなわち、限界集落においては、医学的ケア以前に社会的介入や心理的介入がより有効であり、そうでない地域ではまだ医学的介入の可能性が残されていると考察した。

#### E. 結論

大三島・相良両地域において機能衰退のパターンおよび機能低下に影響を与える共通の因子を検討した。機能衰退パターンおよび機能低下の因子には地域差があるため地域の状況にあった介入施策が望まれる。

#### F. 健康危機情報

特になし

#### G. 研究発表

#### H. 知的財産権の出願・登録状況



厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

「効率的転倒予測技術の開発と転倒予防介入による生活機能の持続的改善効果に関する縦断研究」

分担研究者 秋下雅弘 東京大学大学院医学系研究科加齢医学 准教授

研究要旨：1) 長野県K村の地域在住高齢者944名(全村調査, 平均年齢77±7歳、男性392名、女性522名)を対象に、転倒スコアと活力度調査票、基本チェックリストとの関連について年齢調整した重回帰分析で解析した。その結果、活力度調査票と基本チェックリストおよびそれらの構成項目は転倒スコアと有意に関連し、転倒リスクの評価にもある程度使用可能性と考えられた。2) 外来通院中の高齢患者262名(平均76歳、男性32%)を対象に、生活習慣病、服用薬剤と易転倒性との関連を横断的に調査した。ARBおよびアスピリンの内服が転倒スコアの得点および開眼片足立ち持続時間の短さと関連した。しかし、さらに服薬数を共変量に加えると、個々の薬剤は有意な易転倒性の説明変数ではなくなり、服薬数のみが有意な説明変数として抽出された。

A. 研究目的

高齢者の転倒は、骨折や硬膜下血腫のような外傷性疾患を引き起こすだけでなく、転倒を契機とした抑うつや閉じこもりなど様々な老年症候群にもつながるとされ、日常生活障害や要介護の原因として重要な問題となっている。

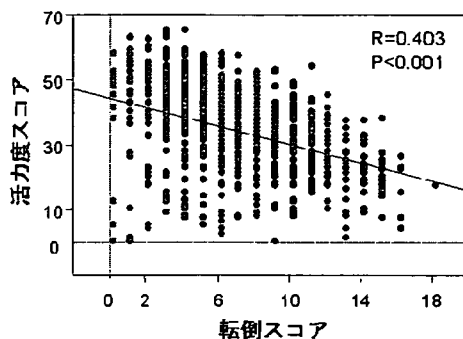
本研究班では、効率的転倒予測技術の開発と転倒予防介入による生活機能の持続的改善効果を達成することを目的とし、多方面からのアプローチが行われている。その中で、分担研究者は長野県K村の地域在住高齢者における転倒リスクの評価、および老年疾患とその治療薬が転倒リスクに与える影響について主に検討を行う。

後者に関して、高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病は高齢者の多くに見られ、血管障害や神経障害を介して転倒リスクを増加させる可能性がある。さらに、降圧薬の一部や睡眠薬などの精神神経薬は有害作用として転倒を来す可能性があるが、実際高齢者の多くがこれらの薬剤を服用している。このような転倒の危険因子を抽出することで、薬物療法やその中止を含めた医療介入により転倒予防の実施へ結びつけることが期待される。

今年度は、1) 転倒スコアと活力度指標および基本チェックリスト項目との関連性、2) 頻用される老年疾患治療薬が高齢者の転倒リスクと関連するかどうか、の2点について検討した。

B. 研究方法

図1. 転倒スコアと活力度指標との関連



1. 転倒スコアと活力度指標および基本チェックリスト項目との関連性：

長野県K村に在住する高齢者944名(全村調査, 平均年齢77±7歳 男性392名, 女性522名)を対象に、転倒ハイリスク者の発見のための質問表(22項目、22点満点)、簡易式転倒チェックシート(鳥羽ら、5項目、13点満点)、活力度調査票(神崎ら、36項目、72点満点)、老人保健事業における基本チェックリスト(25項目)の各調査を行い、転倒スコア、活力度スコアを算出した。各調査間での関連性について年齢および性別を調整した重回帰分析で解析した。

2. 老年疾患治療薬と転倒リスク：

東大病院老年病科および都内診療所の外来通院中65歳以上の高齢者262名(平均76歳、男性32%)を対象とし、年齢、性別、過去1年間の転倒歴を含む簡易式転倒チェックシート(鳥羽ら、13点満点)、開眼片足立ち持続時間(秒)、高血圧・高脂血症・糖尿病の有無(それぞれ64%、49%、19%が有り)、内服薬につき調査を行った。年齢、性別、疾患、内服薬5種類以上かどうか、および睡眠薬服用の有無と、転倒歴( $\chi^2$ 乗検定)、転倒スコア(相関分析、重回帰分析)、開眼片足立ち持続時間(相関分析、重回帰分析)との関連について解析した。

(倫理面への配慮) 参加施設の倫理委員会による承認と本人から書面の同意を得て行った。

C. 研究結果

1. 転倒スコアと活力度指標および基本チェックリスト項目との関連性：

転倒スコアは平均6.7点(22点満点)および4.1点(13点満点)、活力度スコアは平均34.9点(72点満点)となり、いずれのスコアも年齢との間に有意な相関を認め、両スコア間では負の相関を認めた( $p<0.001$ )。活力度調査票のうち23項目および基本チェックリストのうち24項目について、転倒スコアとの間に有意な相関を認めた。また、転倒ハイリスク者の発見のための質問表のうち19項目について、活力度スコアとの間に有意な相関を認め、転倒スコアに対しても活力度スコアが有意に寄与していることが判明した( $\beta=-0.295, p<0.001$ )。

2. 老年疾患治療薬と転倒リスク：

簡易転倒スコアは高血圧 (p<0.05)、ARB内服 (p<0.005)、アスピリン内服 (p<0.05)、内服薬5種以上 (p<0.0001) の患者にて有意に高値 (転倒の危険大きい) を認めた。簡易転倒スコアを従属変数、性別、年齢、高血圧の有無、各薬の内服の有無などを独立変数として重回帰分析を行うと高血圧やARB内服やアスピリン内服などが簡易転倒スコア上昇の有意な危険因子となったが、内服薬数を独立変数に加えると前述した有意な危険因子全ての有意差が消え、内服薬数の多さのみが有意な危険因子であった。また片足立ち持続時間も、高血圧 (p<0.05) やCa拮抗薬内服 (p<0.0005)、アスピリンの内服 (p<0.005)、内服薬5種以上 (p<0.0005) の患者にて有意に高値を認めたが、こちらも片足立ち持続時間を従属変数とした重回帰分析を行うと、内服薬数の多さのみが有意な危険因子となった。

表 1. 老年疾患治療薬と転倒リスク：簡易転倒スコアを従属変数とした重回帰分析

独立変数	$\beta$	p 値
年齢	0.15	p<0.001
性別 (M=1,F=0)	-0.15	p<0.05
ARB	0.078	n.s.
アスピリン	0.024	n.s.
服薬数	0.35	p<0.001

独立変数に服薬数を入れると、ARB、アスピリンが有意な危険因子ではなくなった。

#### D. 考察

転倒リスクを簡便に評価する方法として、鳥羽らにより転倒スコア22項目とその簡易版5項目 (13点満点) が開発された。本研究班ではこの質問表を用いて転倒リスクを評価することが多いが、高齢者医療や介護の現場にはまだ広まっていない。虚弱高齢者を抽出し、運動機能の向上といった介護予防を効果的に行うことを目的として、厚生労働省により「老人保健事業における基本チェックリスト」25項目が作成された。基本チェックリストには運動機能や認知機能、日常生活動作など様々な要素が含まれており、特に転倒リスクの評価を目的としたものではないが、今回の研究では転倒スコアと関連することがわかった。また、比較的元気な高齢者向けに作成された自己記入式の活力度調査票が転倒スコアと関連することも明らかにされた。基本チェックリストと同様、活力度調査票も本来高齢者の日常生活状態全般を評価するツールである。したがって、これら2つの指標と転倒スコアとの関連は、あくまで日常生活の活動度・機能の低下が転倒リスクになるということを意味しているだけかもしれない。

一方、基本チェックリストや活力度調査票が転倒リスクのスクリーニングツールとして使えるのではないかという点も興味深い。基本チェックリストは全国の老人健診で使われているため、膨大なデータがあることと介護事業での活用に利点がある。活力度調

査票は自己記入式である点が転倒スコアや身体機能測定、基本チェックリストとは異なり、今回のような悉皆調査や非専門家による調査への応用が可能である。いずれにしても、両指標の転倒リスク評価への応用に関しては、縦断研究を含めた今後の研究結果に依存すると思われる。

今回の研究ではさらに、老年疾患治療薬と転倒リスクとの関連について横断的に調査した。高齢者で特に最近頻用される薬剤であるARBおよびアスピリンが転倒スコアの高値と関連していたが、この関連はさらに薬剤数を共変量に入れることによって消失した。したがって、ARBやアスピリンではなく多剤併用、もしくは多剤併用につながる病態こそが転倒のリスクを高めると考えられる。

多剤併用は、各薬剤の有害事象として転倒リスクを相加的に増すだけでなく、薬物相互作用を介して転倒リスクを相乗的に高める可能性がある。分担研究者らの以前の報告では、5種類以上の服薬で高齢者の各種薬物有害作用が特に増加しており、今回の転倒リスクの増加とも一致する。減薬により転倒リスクが減少するかどうかについて、今後介入試験により明らかにしていくことが必要である。

## E. 結論

基本チェックリストや活力度指標といった生活機能指標は、高齢者の転倒リスクと関連している。また、個々の老年疾患治療薬よりも多剤併用が転倒のリスクであると考えられる。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) Son BK, Akishita M, Iijima K, Kozaki K, Maemura K, Eto M, Ouchi Y. Adiponectin Antagonizes Stimulatory Effect of TNF{alpha} on Vascular Smooth Muscle Cell Calcification: Regulation of Gas6-Mediated Survival Pathway by AMP-Activated Protein Kinase. *Endocrinology*. 2008 Jan 3 [Epub ahead of print].
- 2) Ota H, Akishita M, Eto M, Iijima K, Kaneki M, Ouchi Y. Sirt1 modulates premature senescence-like phenotype in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;43:571-9.
- 3) Teramoto S, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Kume H, Akishita M, Ouchi Y. Effects of age and sex on plasma adrenomedullin levels in

patients with obstructive sleep apnea syndrome. J Am Geriatr Soc. 2007;55:1891-2.

4) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y.

Association of plasma dehydroepiandrosterone-sulfate levels with endothelial function in postmenopausal women with coronary risk factors. Hypertens Res. in press.

5) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. Hypertens Res. 2007;30:1029-1034

6) Xi H, Akishita M, Nagai K, Yu W, Hasegawa H, Eto M, Kozaki K, Toba K. Potent free radical scavenger, edaravone, suppresses oxidative stress-induced endothelial damage and early atherosclerosis. Atherosclerosis. 191:281-289, 2007.

7) Yu J, Eto M, Akishita M, Kaneko A, Ouchi Y, Okabe T. Signaling pathway of nitric oxide production induced by ginsenoside Rb1 in human aortic endothelial cells: A possible involvement of androgen receptor. Biochem Biophys Res Commun. 2007;353:764-9.

8) Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Nakano T, Akishita M, Ouchi Y. Gas6/Axl-PI3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells. Eur J Pharmacol. 2007;556:1-8.

## 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) 秋下雅弘 (シンポジウム) : 性ホルモン・閉経と動脈硬化. 日本老年医学会学術集会, 札幌, 2007. 6. 22

2) 秋下雅弘 (シンポジウム) : ホルモンからみた血管年齢. 日本抗加齢医学会総会, 京都, 2007. 7. 21

3) 秋下雅弘 (シンポジウム) : 循環器領域における性差医療. 性ホルモンと動脈硬化. 日本心臓病学会学術集会, 千葉, 2007. 9. 12

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

## 1. 特許取得

なし

## 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

研究協力者

東京大学大学院医学系研究科 小川純人

同上 小島太郎

老人保健施設まほろばの郷 山田思鶴

同上 浜 達哉

秀行会阿部クリニック 中村哲郎

杏林大学医学部 鳥羽研二

### III-5) アジアの転倒啓発事業（松林）

厚生省研究班作成の「転倒評価スケール」をタイ／コンケン地域、韓国／洪川地域の地域在住高齢者に翻訳適用し、本スケールの有用性を確認した。

## IV) 薬物介入

老年疾患治療薬と転倒リスク：

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

「効率的転倒予測技術の開発と転倒予防介入による生活機能の持続的改善効果に関する縦断研究」

分担研究者 秋下雅弘 東京大学大学院医学系研究科加齢医学 准教授

研究要旨：外来通院中の高齢患者262名（平均 76歳，男性 32%）を対象に、生活習慣病、服用薬剤と易転倒性との関連を横断的に調査した。ARBおよびアスピリンの内服が転倒スコアの得点および開眼片足立ち持続時間の短さと関連した。しかし、さらに服薬数を共変量に加えると、個々の薬剤は有意な易転倒性の説明変数ではなくなり、服薬数のみが有意な説明変数として抽出された。

#### A 目的

高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病は高齢者の多くに見られ、血管障害や神経障害を介して転倒リスクを増加させる可能性がある。さらに、降圧薬の一部や睡眠薬などの精神神経薬は有害作用として転倒を来す可能性があるが、実際高齢者の多くがこれらの薬剤を服用している。このような転倒の危険因子を抽出することで、薬物療法やその中止を含めた医療介入により転倒予防の実施へ結びつけることが期待される。

今年度は、) 頻用される老年疾患治療薬が高齢患者の転倒リスクと関連するかどうか、の2点について検討した。

B 方法高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病は高齢者の多くに見られ、血管障害や神経障害を介して転倒リスクを増加させる可能性がある。さらに、降圧薬の一部や睡眠薬などの精神神経薬は有害作用として転倒を来す可能性があるが、実際高齢者の多くがこれらの薬剤を服用している。このような転倒の危険因子を抽出することで、薬物療法やその中止を含めた医療介入により転倒予防の実施へ結びつけることが期待される。

今年度は、1) 転倒スコアと活力度指標および基本チェックリスト項目との関連性、2) 頻

用される老年疾患治療薬が高齢患者の転倒リスクと関連するかどうか、の2点について検討した。

### C 結果

簡易転倒スコアは高血圧 ( $p<0.05$ )、ARB内服 ( $p<0.005$ )、アスピリン内服 ( $p<0.05$ )、内服薬5種以上 ( $p<0.0001$ ) の患者にて有意に高値 (転倒の危険大きい) を認めた。簡易転倒スコアを従属変数、性別、年齢、高血圧の有無、各薬の内服の有無などを独立変数として重回帰分析を行うと高血圧やARB内服やアスピリン内服などが簡易転倒スコア上昇の有意な危険因子となったが、内服薬数を独立変数に加えると前述した有意な危険因子全ての有意差が消え、内服薬数の多さのみが有意な危険因子であった。また片足立ち持続時間も、高血圧 ( $p<0.05$ ) やCa拮抗薬内服 ( $p<0.0005$ )、アスピリンの内服 ( $p<0.005$ )、内服薬5種以上 ( $p<0.0005$ ) の患者にて有意に高値を認めたが、こちらも片足立ち持続時間を従属変数とした

重回帰分析を行うと、内服薬数の多さのみが有意な危険因子となった。

老年疾患治療薬と転倒リスクとの関連について横断的に調査した。高齢者で特に最近頻用される薬剤であるARBおよびアスピリンが転倒スコアの高値と関連していたが、この関連はさらに薬剤数を共変量に

表1. 老年疾患治療薬と転倒リスク：簡易転倒スコアを従属変数とした重回帰分析

独立変数	$\beta$	p値
年齢	0.15	$p<0.001$
性別 (M=1,F=0)	-0.15	$p<0.05$
ARB	0.078	n.s.
アスピリン	0.024	n.s.
服薬数	0.35	$p<0.001$

独立変数に服薬数を入れると、ARB、アスピリンが有意な危険因子ではなくなった。

入れることによって消失した。したがって、ARBやアスピリンではなく多剤併用、もしくは多剤併用につながる病態こそが転倒のリスクを高めると考えられる。

多剤併用は、各薬剤の有害事象として転倒リスクを相加的に増すだけでなく、薬物相互作用を介して転倒リスクを相乗的に高める可能性がある。分担研究者らの以前の報告では、5種類以上の服薬で高齢者の各種薬物有害作用が特に増加しており、今回の転倒リスクの増加とも一致する。減薬により転倒リスクが減少するかどうかについて、今後介入試験により明らかにしていくことが必要である。

### E. 結論

基本チェックリストや活力度指標といった生活機能指標は、高齢者の転倒リスクと関連している。また、個々の老年疾患治療薬よりも多剤併用が転倒のリスクであると考えられ



る。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) Son BK, Akishita M, Iijima K, Kozaki K, Maemura K, Eto M, Ouchi Y. Adiponectin Antagonizes Stimulatory Effect of TNF{alpha} on Vascular Smooth Muscle Cell Calcification: Regulation of Gas6-Mediated Survival Pathway by AMP-Activated Protein Kinase. *Endocrinology*. 2008 Jan 3 [Epub ahead of print].
- 2) Ota H, Akishita M, Eto M, Iijima K, Kaneki M, Ouchi Y. Sirt1 modulates premature senescence-like phenotype in human endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;43:571-9.
- 3) Teramoto S, Yamaguchi Y, Yamamoto H, Hanaoka Y, Ishii M, Hibi S, Kume H, Akishita M, Ouchi Y. Effects of age and sex on plasma adrenomedullin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1891-2.
- 4) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Association of plasma dehydroepiandrosterone-sulfate levels with endothelial function in postmenopausal women with coronary risk factors. *Hypertens Res*. in press.
- 5) Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y. Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res*. 2007;30:1029-1034
- 6) Xi H, Akishita M, Nagai K, Yu W, Hasegawa H, Eto M, Kozaki K, Toba K. Potent free radical scavenger, edaravone, suppresses oxidative stress-induced endothelial damage and early atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 191:281-289, 2007.
- 7) Yu J, Eto M, Akishita M, Kaneko A, Ouchi Y, Okabe T. Signaling pathway of nitric oxide production induced by ginsenoside Rb1 in human aortic endothelial cells: A possible involvement of androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;353:764-9.
- 8) Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Nakano T, Akishita M, Ouchi Y. Gas6/Axl-PI3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*. 2007;556:1-8.

### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) 秋下雅弘 (シンポジウム) : 性ホルモン・閉経と動脈硬化. 日本老年医学会学術集会, 札幌, 2007. 6. 22
- 2) 秋下雅弘 (シンポジウム) : ホルモンからみた血管年齢. 日本抗加齢医学会総会, 京都, 2007. 7. 21
- 3) 秋下雅弘 (シンポジウム) : 循環器領域における性差医療. 性ホルモンと動脈硬化. 日本心臓病学会学術集会, 千葉, 2007. 9. 12

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

研究協力者

東京大学大学院医学系研究科 小川純人

同上 小島太郎

秀行会阿部クリニック 中村哲郎

杏林大学医学部 鳥羽研二

## 厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

### 分担研究報告書

効率的転倒予測技術の開発と転倒予防介入による生活機能の持続的改善効果に関する縦断研究（課題番号：H18-長寿-一般-031）

分担研究者：東北大学病院 老年科 助教（病院講師） 海老原 寛

研究要旨： 転倒の重要な要素である重心動揺は高齢易転倒者では大きく動揺していることが知られている。今回我々は高齢者重心動揺が匂い刺激にて安定化することを発見した。黒コショウ精油、ラベンダー精油、蒸留水の匂いを嗅がせ重心動揺系にて重心動揺を測定したところ黒コショウとラベンダーは重心動揺を安定させる効果があったが、蒸留水はそれがなかった。したがって、これらによる匂い刺激が高齢者の転倒予防に役立つものと思われた。さらに、虚弱高齢者の研究において、高感度CRPが高齢者の身体活動能低下と関わっていることを見出した。このことは高齢者のCRPを例え生理的範囲内でもできるだけ低く維持することが、身体活動能を保つ上で重要であることを示唆している。

#### A. 研究目的

高齢者の転倒の要因には、身体的要因を主とする内的要因と生活環境を主とする外的要因に大別される。バランス障害は内的要因の一つであり、転倒危険因子のなかで相対危険率は高い。バランス機能とは、重力下において身体重心を支持基底面に維持あるいは支持基底面を戻すことにより、平衡を維持する能力である。静止時のバランス機能の測定には重心動揺計を用いた測定が適している。そこで高齢者のバランス機能を回復する方法を重心動揺計を用いて探索するのが本研究の目的である。さらに、虚弱高齢者の客観的バイオマーカーの探索も本研究の目的とする。

#### B. 研究方法

地域在住高齢者に3日連続して歩行ラボに来てもらい、重心動揺を測定した。測定の方法はまず開眼静止立位にて45秒間重心動揺を測定し、その後1分間休み次に閉眼静止立位にて45秒間重心動揺を測定する。その後2分間匂い刺激を行い開眼静止立位にて匂い刺激を行いながら45秒間重心動揺を測定し、その後1分間匂い刺激継続しつつ休憩をとり、次に閉眼静止立位にて45秒間重心動揺を測定する。そうして重心変化をX軸Y軸2方向の座標としてデジタル採取し解析する。3日のうち一日は黒コショウ精油の匂いを嗅がせ、他の一日はラベンダー精油の匂いを嗅がせ、さらにもう一日は蒸留水の匂いをかがせる。この順番は乱数表により任意に決めることとする。解析項目としては、重心の総軌跡長、前後

方向の重心変化の標準偏差、左右方向の重心変化の標準偏差、前後方向重心速度の実行値、左右方向重心速度の実行値を比較した。

さらに虚弱老人のバイオマーカー探索研究では地域在住高齢者の高感度CRPを測定し、身体活動能を測定する。身体活動能は10分間歩行、脚進展パワー、Up&Goテストにより評価した。

(倫理面への配慮)

東北大学倫理委員会において承認を得た上で研究を行った。すべての被験者に文書にて同意を得、個人が特定されるデータの公表は一切行わない。

### C. 研究結果

閉眼時の黒コショウ匂い刺激では有意に重心動揺の動揺しているパラメーターが改善された(図1)。この結果より黒コショウ匂いを重心動揺改善剤として平成19年5月24日に東北大学知的財産部を通して特許出願した(特願2007-137654)。それより程度は低いがラベンダー匂い刺激でも重心動揺が改善されることを見出した。

図1

## 閉眼時重心動揺に対するブラックペッパー嗅覚刺激の効果

