

ライフステージ別にみた疾病予防

超高齢社会における疾病予防は、高齢に至ってからではなく、基本的には若い頃から健康に関心を持って健康増進に努め、よりよいライフスタイルを守っていくことによって達成される。しかし、人間の身体は年齢によって、あるいは男女で大きく異なる。例えば、女性の身体は閉経前後で劇的に変化する。血清脂質は増加し血圧は高くなり、腹部に脂肪が蓄積するようになる⁴⁾。また、閉経後には骨量が急激に低下する現象がみられることが多い⁵⁾。高齢者の体重減少では骨折のリスクが高くなり⁶⁾、予備力が低下して、死亡率が高くなる⁷⁾。血圧を下げれば記憶力が低下し⁸⁾、コレステロールを下げれば自殺者が増えるという報告もある⁹⁾。性別や年齢、ライフステージで疾病予防のあり方は大きく違うのである。

小児期には、生涯にわたっての健康意識の基礎となるような教育を重点とした疾病予防が重要である。また、小児期にはその後一生にわたって続く塩分や肉類、油脂類への嗜好が形作られる。この時期に、家庭や学校での食育をきちんと行っていかねばならない。

体力がもっとも充実している青年期には、運動の習慣を身につけることが重要である。高齢期の骨塩量は、青年期での最大骨塩量に左右される。この時期に運動やカルシウム摂取で骨塩量を増加させることは、老いてからの骨粗鬆症の予防につながっていく。また、成人病や老年病の基礎になる高血圧症や脂質異常症もこの時期から徐々に始まることが多い。喫煙や飲酒の習慣もほとんどの場合、青年期から始まる。リスクの高い人たちでは、積極的なライフスタイルの改善指導が必要である。

出産を控えた女性は、自分だけでなく次の世代の疾病予防への責任を担っている。妊婦では胎児の健康を考え、授乳婦では母乳への影響を考えねばならない。子供と接する機会のもっとも多い母親は、子供の将来の健康を目指した疾病予防教育の重要な担い手でもある。

中年期には、肥満防止、ストレスへの対処など

を行うとともに、家庭と仕事という両面でのライフスタイルの見直しが必要になってくる。また、疾病の早期発見、早期治療という二次予防としての疾病予防もこの時期には重要である。

しかし、高齢期には疾病予防のあり方は大きく異なったものとなる。変化への適応力が低下している高齢者では、環境やライフスタイルの急激な改善は好ましくない。何十年も先のことを考えるのではなく、現在のQOLを高めるような精神的、身体的、社会的支援を行うことが必要である。高齢者の多くはすでに、何らかの慢性疾患に罹患している。高齢者の疾病予防としてはADLの回復、QOLの向上、社会復帰を目指す三次予防を中心に考えるべきであろう。

疾病予防と個人差

疾病の発症には、遺伝的な素因が重要な意味を持つことが多い。疾病の予防指導を効率的に行うためには、遺伝素因、体質の検討が欠かせない。適量の飲酒は、生活習慣病の予防や長寿に有用といわれるが、日本人の場合、アルコール脱水素酵素(ADH)およびアセトアルデヒド脱水素酵素(ALDH)の遺伝子多型により、これらの酵素の活性が低下している人たちがいる。アルコールの代謝に障害があれば、アルコールによる身体への負荷が大きくなる。また、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)遺伝子 C677T 多型を持つ人では動脈硬化を引き起こしやすいが、緑黄色野菜を大量に摂ることや葉酸のサプリメントの服用で動脈硬化の進展を予防できることが知られている¹⁰⁾。

また、日本人には節約遺伝子と呼ばれる遺伝子の変異を持つ人が多い。人類は何十万年と獲物を追って暮らす狩猟生活を送ってきた。安定した食糧供給が得られる農耕や牧畜が行われるようになったのは人類の歴史からするとごく最近のことなのである。人類の歴史は飢餓との戦いであつたともいえる。エネルギーの消費を少なくして、脂肪を蓄積できるような遺伝子変異は、生存のために適していた。こうした遺伝子多型としては、peroxisome proliferator-activated receptor γ

(PPAR γ)遺伝子 Pro12Ala 多型¹¹⁾, β_3 アドレナリン受容体(β_3 -AR)遺伝子 Trp64Arg 多型¹²⁾, β_2 アドレナリン受容体(β_2 -AR)Arg16Gly 多型¹³⁾, uncoupling proteins 1(UCP-1)遺伝子 A-3826 G 多型¹⁴⁾などが知られている。現代社会では、このような遺伝子多型を持っている人たちは、エネルギー摂取量を減らさないと肥満になりやすい。

また、食塩感受性遺伝子も節約遺伝子の一種である。物の流通がほとんどなかった時代、海辺に住んでいる人たちを除いては、塩は貴重であり、少量の食塩で血圧を維持する体質が生存に適していた。アンジオテンシノーゲン遺伝子 Met235Thr 多型などが食塩感受性遺伝子多型として報告されている¹⁵⁾。

このように同じエネルギー摂取量でも肥満になってしまう人、ならない人がおり、また同じ食塩量でも高血圧になる人、ならない人がいる。

骨粗鬆症の予防には、運動をして筋肉量を増やすことが有用である。しかし、筋肉量と骨密度との関係も、遺伝子多型によって異なる(図3)。閉経女性のDXAによる骨密度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の検討で、除脂肪体重として求めた筋量が多ければ骨密度は高いが、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¹⁶⁾。同じ生活習慣でも、その影響には個人差が大きい。生活習慣全般について健康への影響が遺伝子多型によって異なり、理想的な生活習慣は人によって違うといえる。

老化に関する縦断的研究

超高齢社会を迎え、日本では疾病を予防して健康長寿を目指す研究が求められている。どのような生活習慣が、どのような疾病をどのように引き起こすのか、生活習慣の変化が疾病を予防し、あるいは悪化させるのかを明らかにすることが必要である。しかし、疾病罹患や老化には性差や年代差を含めた個人差が大きく、またさまざまな生活

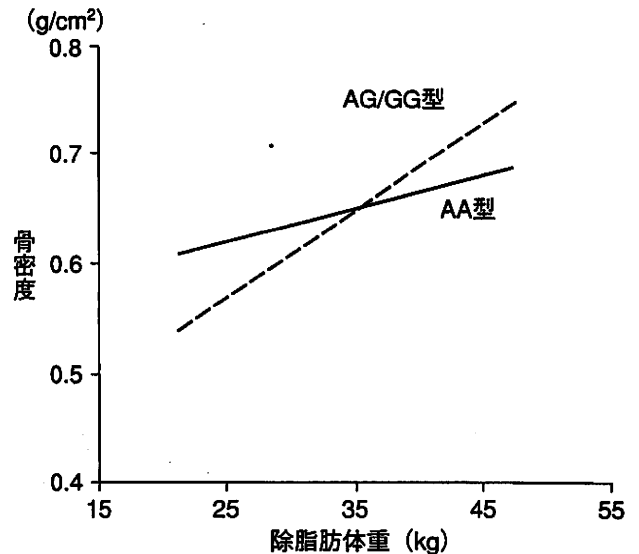


図3 閉経女性のDXAによる骨密度と除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ER α)遺伝子 XbaI 多型の影響¹⁶⁾
除脂肪体重、すなわち筋量が多ければ骨密度は高いが、その影響はAA型よりもAG/GG型の方が強い。

習慣が相互に作用し、身体的、精神的、あるいは社会的要因が深くかかわっている。このため、疾病予防、健康長寿を目指す研究には一般住民において、多方面の専門家による学際的な研究が必要である¹⁷⁾。

一人ひとりの対象者を長期にわたって観察を続けていく研究を縦断的研究という。縦断的研究には長い研究期間と多くの専門家の協力、そして多くの研究費を要するために、実現が難しい。施設での詳細な検査、調査にて縦断的追跡を行っている縦断的研究は、その重要性にもかかわらず世界的にみてもほとんどない。

われわれは平成9年度より研究所周辺の地域に住む40~79歳の男女を対象にして「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」を実施している^{17~19)}。1日の検査人数は7名とし、火曜から金曜までの週4日、年間1,200名、2年で2,400名のコホートを完成し、以後2年ごとに調査を実施している。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われている。

ここでは詳細を紹介することはできないが、朝9時から夕方4時までの間に分刻みでスケジュー

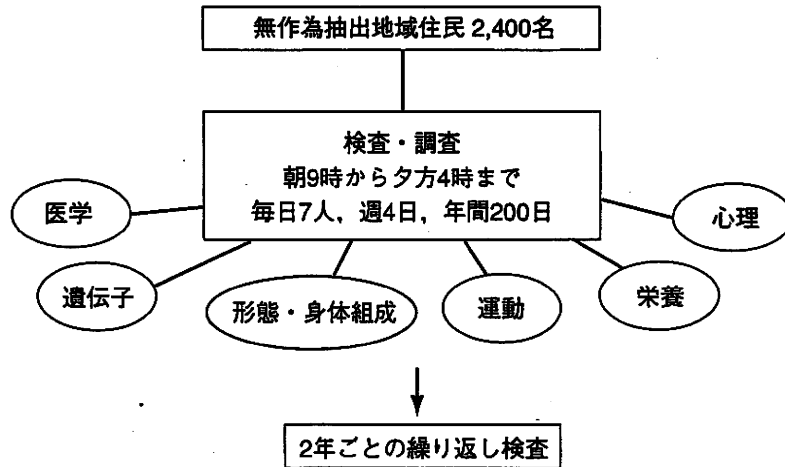


図4 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の概要

表 認知機能に影響を与える要因(NILS-LSAの調査結果から)²⁰⁾

要因	認知機能への影響
先天的要因 性	男性>女性(知識, 絵画完成), 女性>男性(符号)
遺伝子多型	Klotho 遺伝子, CCK-AR 遺伝子など 20 種類の遺伝子多型が認知機能に 影響
後天的要因 教育歴	高学歴で認知機能は高いが, 縦断的 変化には影響しない
生き甲斐	仕事, 家庭, 趣味に生き甲斐を持つ ことによる認知機能の維持
栄養	抗酸化ビタミン(ビタミンC, E, カ ロテン) 摂取による認知機能の維持 イソフラボン摂取による認知機能の 維持 DHA 摂取による認知機能の維持 イソフラボンと DHA の認知機能維 持への相乗効果
日常生活活動度	適度な歩行(5000~10000 歩/日) による認知機能の維持
余暇	読書, スポーツによる認知機能の維 持
喫煙 飲酒	喫煙者では認知機能が低い 少量の飲酒(特に日本酒, ワインなど の醸造酒)による認知機能の維持
睡眠 体格	6 時間以上の睡眠で認知機能の維持 適正な BMI(20~25)による認知機 能の維持

ルを組んで, MRI や超音波断層, 骨密度測定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, 食事調査, 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(図4)。さらに, 調査参加者のほぼ全員から DNA が得られており, DNA の解析により, 個人差に注目した研究が可能となっている。このように詳細な背景要因が長期にわたって調査され, さまざまな要因を含めた DNA と疾患の関係が解析できるコホートは他にはほとんどないと思われる。

NILS-LSA での調査研究から得られたデータから疾病予防・老化予防に関する数多くの成果が出ている¹⁹⁾。例えば, 認知機能に影響を与える要因についての NILS-LSA からの知見については表にまとめられる²⁰⁾。こうした研究成果は, 疾病を予防し健康長寿を達成するために役立つものになると期待される。

疾病予防のための理想的生活

病気になることは不幸なことである。病気になる前に予防し, すべての人が健やかに人生を過ごすことができるように手助けをする, このことが医学にとって一番重要なことであり, 医学を担う者は疾病予防の考え方を重視した医療を目指すべきであろう。

疾病を予防し, 長寿を目指すためには小児期か

らの健康教育, 成人になってからの飲酒や喫煙などの日常生活習慣の改善, また疾病の早期発見・早期治療も重要であり, 人生のステージごとの疾病予防を考えていかねばならない。

疾病予防のためには適度な運動, 肥満防止, 喫煙をしないこと, 適量の飲酒, 十分な休養, 適切な栄養摂取が重要なことなどについては, 現在まで数多くの研究が繰り返し行われ, 確認されている。しかし, 生活改善について何がどの程度に重要なのかは性別や年齢, 体質によって異なり, 個人差が大きい。疾病予防のための理想的な生活習慣は個人個人により異なっているといえる。将来, 個人個人の全ゲノムが容易に解析できるようになれば, どういう疾病にかかりやすいのか, 疾病の予防のために生活をどのようにしたらもっとも効果があるのかを個人個人で明らかにできるようになるだろう。疾病予防のあり方は, 今後大きく変わっていく可能性がある。

文 献

- 1) 下方浩史: 平成養生訓—百歳まで元気に生きるための知恵, 世界文化社, 東京, 2005
- 2) Andres R: Effect of obesity on total mortality. *Int J Obesity* 4 : 381-386, 1980
- 3) 下方浩史: 理想的肥満度と長寿. *治療* 80 : 1426-1430, 1998
- 4) Tchernof A, Poehlman ET: Effects of the menopause transition on body fatness and body fat distribution. *Obes Res* 6 : 246-254, 1998
- 5) Ruegsegger P, Dambacher MA, Ruegsegger E: Bone loss in premenopausal and postmenopausal women. *J Bone Joint Surg Am* 66 : 1015-1023, 1984
- 6) Langlois JA, Harris T, Looker AC, et al: Weight change between 50 years and old age is associated with the risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. *Arch Intern Med* 156 : 989-994, 1996
- 7) Losonczy KG, Harris TB, Cornoni-Huntley J, et al: Does weight loss from middle age to old age explain the inverse weight mortality in old age? *Am J Epidemiol* 141 : 312-321, 1995
- 8) Zhu L, Viitanen M, Guo Z, et al: Blood pressure reduction, cardiovascular disease and cognitive decline in the mini-mental state examination in a community population of normal very old people: a three-year follow-up. *J Clin Epidemiol* 51 : 385-391, 1998
- 9) Morgan RE, Palinkas LA, Barrett-Connor E, et al: Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet* 341 : 75-79, 1993
- 10) Miyaki K, Murata M, Kikuchi H, et al: Assessment of tailor-made prevention of atherosclerosis with folic acid supplementation: randomized, double-blind, placebo-controlled trials in each MTHFR C677T genotype. *J Hum Genet* 50 : 241-248, 2005
- 11) Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al: A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 20 : 284-287, 1998
- 12) Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, et al: Mutation of beta 3-adrenergic-receptor gene and response to treatment of obesity. *Lancet* 346 : 1433-1434, 1995
- 13) Sakane N, Yoshida T, Umekawa T, et al: Beta2-adrenoceptor gene polymorphism and obesity. *Lancet* 353 : 1976, 1999
- 14) Kogure A, Yoshida T, Sakane N, et al: Synergic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and beta3-adrenergic receptor genes on weight loss in obese Japanese. *Diabetologia* 41 : 1399, 1998
- 15) Hunt SC, Geleijnse JM, Wu LL, et al: Enhanced blood pressure response to mild sodium reduction in subjects with the 235T variant of the angiotensinogen gene. *Am J Hypertens* 12 : 460-466, 1999
- 16) 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
- 17) 下方浩史: 長期縦断研究の目指すもの. *Geriatric Medicine* 36 : 21-26, 1998
- 18) 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
- 19) 下方浩史, 安藤富士子: 長期縦断疫学で分かったこと. *日老医誌* 45 : 563-572, 2008
- 20) 安藤富士子, 西田裕紀子, 下方浩史: 認知機能の加齢変化とアンチエイジング. *Monthly Book Medical Rehabilitation* 増刊号, アンチエイジングとリハビリテーション(印刷中)

一般住民における動脈硬化と骨粗鬆症の関連

竹村真里枝 松井康素 原田 敦
安藤富士子 下方浩史

LS ライフサイエンス出版
TEL (03) 3664-7900 (代表)

【禁 無断転載・複製】

一般住民における動脈硬化と骨粗鬆症の関連

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³⁾

はじめに

骨粗鬆症と動脈硬化の進行は、高齢者の自立を障害して quality of life (QOL) を低下させ、健康寿命に大きく影響する。これら両疾病はともに、加齢に伴い発症・増加する病態である。

骨密度 (bone mineral density : BMD) と循環器疾患の関連については、これまでも多方面からの研究報告が数多くあるが、日本人地域住民男女を対象としての疫学研究はまだ少ない。本研究では、地域在住中高年者を対象に、骨粗鬆症と動脈硬化の関連について横断的に検討を行った。

1 対象と方法

国立長寿医療センター研究所疫学研究所では、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、1997年11月から縦断的(2年ごと)に実施している¹⁾。調査対象は、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、性別で層化した無作為抽出法で選出された、ベースライン調査時年齢が40~79歳の2,267名である。

本研究では、第1次調査(1997年11月~2000

年4月)の参加者のうち、BMD測定および頸動脈超音波検査を受けた女性1,050名(平均年齢±SD : 59.0±10.9)、男性1,063名(59.2±10.9)を対象として横断研究を行った。表1に対象者特性を示す。

骨粗鬆症の評価は、dual energy X-ray absorptiometry (DXA : Hologic, QDR-4500) で第2~4腰椎と右大腿骨頸部のBMD測定を行い、日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準」²⁾に準じ、BMDが若年成人平均値 (young adult mean : YAM) の70~80%を骨量減少、

表1 対象者特性

	男性	女性
対象者数(名)	1,063	1,050
40歳代	274	266
50歳代	267	266
60歳代	255	263
70歳代	267	255
年齢(歳)	59.2±10.9	59.0±10.9
BMI(kg/m ²)	22.9±2.8	22.9±3.3
腰椎BMD(g/cm ²)	1.0±0.2	0.9±0.2
大腿骨頸部BMD(g/cm ²)	0.8±0.1	0.7±0.1
IMT(mm)	0.9±0.5	0.8±0.3

平均値±標準偏差

BMI : body mass index, BMD : bone mineral density, IMT : intima-media thickness

Association between Arteriosclerosis and Osteoporosis in Community Dwelling Population

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

Key words : Osteoporosis, Arteriosclerosis, Epidemiology

¹⁾ 国立長寿医療センター整形外科

²⁾ 愛知淑徳大学医療福祉学部医療貢献学科

³⁾ 国立長寿医療センター研究所疫学研究部

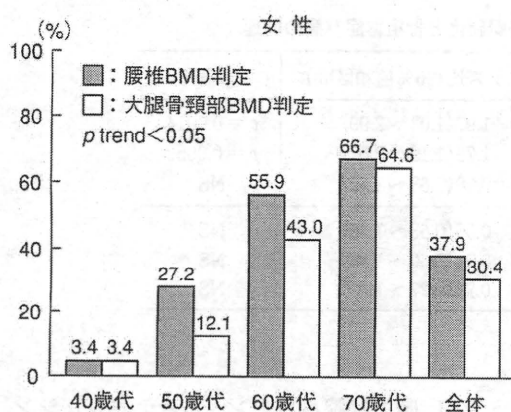
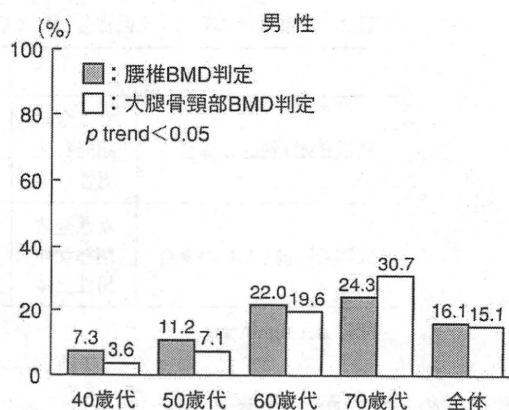


図1 骨粗鬆症/骨量減少の有病率



70%未満を骨粗鬆症と判定した。

また、動脈硬化の評価手段として頸動脈超音波検査(日立メディコ電子走査形超音波断層装置EUB-655, 電子リニア形探触子EUP-L3 10MHz)を行った。頸動脈内膜中膜複合体厚(intima-media thickness: IMT)を左右総頸動脈および左右頸動脈分岐部で計測し、その最肥厚部をIMTの代表値とした。IMTが1.1mm以上を異常肥厚とし、動脈硬化ありと判定した。

統計学的検討として、骨粗鬆症および動脈硬化の地域在住中高年者の有病率を性別、年代別に求め、Cochran-Mantel-Haenszel法によるトレンド検定を行った。次に動脈硬化と骨粗鬆症の関連について検討するために、動脈硬化の有無を説明変数とし、年齢およびbody mass index(BMI)を調整した骨粗鬆症有病についての多重ロジスティック回帰分析を性別に行った。解析には、統計プログラムSAS release 9.1.3を使用した。

2 結 果

1) 骨粗鬆症/骨量減少の有病率(性別, 年代別)

腰椎BMD判定での40歳以上の骨粗鬆症/骨量減少の有病率は、女性37.9%、男性16.1%であった。女性の有病率は加齢で有意に高くなり、特に60歳代以降は急速に高くなった。男性でも、有病率は加齢で有意に高くなった。大腿骨頸部BMD判定でも、女性30.4%、男性15.1%で、男

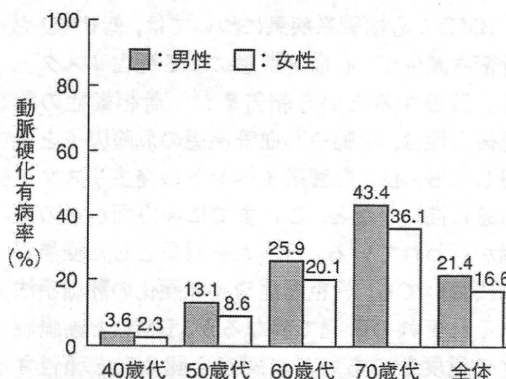


図2 動脈硬化有病率

女とも加齢で有意に高くなった(図1)。

2) 動脈硬化有病率(性別, 年代別)

40歳以上の女性の動脈硬化有病率は16.6%、男性は21.4%であった。動脈硬化の有病率は、男女とも加齢で有意に高くなった(図2)。

3) 動脈硬化と骨粗鬆症との関連

女性で骨粗鬆症診断を腰椎BMDで判定した場合、動脈硬化のある者は、ない者に比べて骨粗鬆症/骨量減少の有病の割合が高かった(オッズ比1.97, 95%信頼区間1.03~2.99, $p=0.0014$)。また、女性を未閉経群と閉経群に分けて検討したところ、閉経群のみで同様の結果が得られた(1.78, 1.19~2.67, $p=0.00052$)。一方、大腿骨頸部BMD判定の場合には、いずれも有意な関連は認められなかった。男性での解析では、両部位BMDと動脈硬化のあいだに有意な

表2 多重ロジスティック回帰分析による動脈硬化と骨粗鬆症有病の関連

		オッズ比(95%信頼区間)	p値
腰椎BMD判定の場合	女性全体	1.97(1.03~2.99)	p=0.0014
	閉経女性	1.78(1.19~2.67)	p=0.0052
	男性全体	0.98(0.63~1.55)	NS
大腿骨頸部BMDの場合	女性全体	0.96(0.63~1.46)	NS
	閉経女性	0.94(0.60~1.43)	NS
	男性全体	0.74(0.27~1.17)	NS

NS: not significant

関連は認められなかった(表2)。

3 考 察

BMDと心血管系疾患については、低BMDや骨密度減少が、心血管疾患による死亡リスク上昇と関連するという報告や^{3,4)}、骨粗鬆症の閉経後女性は、年齢や心血管疾患の危険因子を考慮しても、心・血管系イベントの発生リスクが有意に高い⁵⁾など、これまでに多方面からの研究が行われている。日本人を対象とした疫学研究においても、骨粗鬆症や動脈硬化の評価手法はそれぞれの研究で異なるが、BMDと動脈硬化の程度とのあいだに関連を認めたと報告されている^{6~9)}。本研究では、脳・心血管疾患の予知因子として有用とされるIMT¹⁰⁾とBMDのデータを用いて、地域住民男女における両疾病間の関連について解析を行った。その結果、骨粗鬆症評価を腰椎BMDで行った場合、女性で動脈硬化のある者は、ない者に比べて骨粗鬆症有病の割合が高くなった。この結果は、これまでの先行研究と矛盾するものではなかった。

女性の骨粗鬆症と心血管疾患は、どちらも閉経後より罹患率が高くなることが臨床的に広く知られている。またエストロゲン受容体は、骨芽細胞や破骨細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞に存在することが確認されており、両疾患の進行に共通して関与する因子としてエストロゲンがあげられる。本研究において、女性で両疾病間に有意な関連が認められた要因の一つに、エストロゲンの関与が示唆される。

またエストロゲン以外にも、酸化脂質やビタ

ミンD、副甲状腺ホルモン、オステオカルシン、オステオポンチン、ホモシステイン、アンジオテンシン、マトリックスグラブプロテイン、オステオプロテジェリン、一酸化窒素、インターロイキン(IL-6)などは、骨と血管の相互に関与する共通因子として近年検証が進み、いわゆる「骨・血管相関」の機序が解明されつつある。

腰椎は大腿骨頸部に比べ、構成組織として海綿骨の占める割合が高い。エストロゲン減少による骨代謝への影響は、皮質骨よりも海綿骨のほうがより反映されやすいと考えられている。今回の結果において、腰椎と大腿骨に相違を認めた要因の一つとしてエストロゲンの関与が示唆される。

一方、変形性脊椎症では椎体に骨棘形成を認めるが、その割合は、特に男性において加齢に伴い高くなるため、BMDが高く判定されてしまう。また腹部の大動脈石灰化が存在する場合にも、腰椎BMDが過大評価される可能性があり、結果への影響は否定できない。

両疾患の進行には性ホルモン以外にも喫煙、糖尿病、高脂血症など共通の危険因子が存在する。今後、これらの交絡因子を考慮しての検討を要すると考える。

患者のQOL低下を招くおそれのある骨粗鬆症性骨折予防の観点から、動脈硬化の基盤となる高血圧や高脂血症など生活習慣病の日常診療において、骨粗鬆症についても評価や治療の必要性がある。また逆に閉経後女性の骨粗鬆症有病者の日常診療において、脳・心血管疾患発症の基盤となる動脈硬化の存在にも留意すること

が必要と考えられた。

ま と め

地域在住中高年者を対象に、骨粗鬆症と動脈硬化症の有病の関連について横断的解析を行った。女性では年齢とBMIで調整しても、腰椎BMDとIMTとのあいだに有意な関連を認め、骨粗鬆症と動脈硬化進展とのあいだに密接な関連が示唆された。

文 献

- 1) Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging- the- National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NLS-LSA). *J Epidemiol* 2000;10:S1-9.
- 2) 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.
- 3) von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999;106:273-8.
- 4) Kado DM, Browner WS, Blackwell T, et al. Rate of bone loss is associated with mortality in older women ; a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1974-80.
- 5) Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005;20:1912-20.
- 6) 鈴木隆雄, 吉田英世, 金憲経. 高齢者における骨密度と脈は速度の関連性についての前向き追跡研究-骨粗鬆症は動脈硬化の促進に関与するか-. *Osteoporosis Jpn* 2005;13:75-7.
- 7) Uyama O, Yoshimoto Y, Yamamoto Y, Kawai A. Bone changes and carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Stroke* 1997;28:1730-2.
- 8) Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Sakamoto H, Kumakura H, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women. *Hypertens Res* 2008;31:1191-7.
- 9) Tamaki J, Iki M, Hirano Y, Sato Y, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2009;20:53-60.
- 10) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.

特集：ロコモティブシンドロームと生活習慣病

2. ロコモティブシンドロームの疫学

2) 運動器疾患の長期縦断疫学研究

Shimokata Hiroshi
下方 浩史

Ando Fujiko
安藤富士子

特集

ロコモティブシンドロームと生活習慣病



下方 浩史

2. ロコモティブシンドロームの疫学

2) 運動器疾患の長期縦断疫学研究

Shimokata Hiroshi

下方 浩史¹⁾

Ando Fujiko

安藤富士子^{1,2)}¹⁾国立長寿医療研究センター予防開発部 ²⁾愛知淑徳大学健康医療科学部

はじめに

骨粗鬆症や関節症障害などの運動器の障害によって、要介護となる高齢者が増加している。運動器障害による要介護のリスクが高まっている状態を運動器症候群(ロコモティブシンドローム)という。高齢者における関節疾患のほとんどは変形性関節症であり、また高齢者の骨折は骨粗鬆症が主な要因となっている。吉村ら¹⁾によると、ロコモティブシンドロームの患者数は、変形性関節症と骨粗鬆症に限っても4,700万人(男性2,100万人, 女性2,600万人)に達すると推計され、患者数は将来さらに増大していくものと思われる。また、運動器症候群による運動不足は、メタボリックシンドロームや認知症の要因となるとも考えられて、運動器症候群の予防に関する研究は、日本において今後の進展が強く望まれる分野である²⁾。

運動器疾患には縦断研究はなぜ必要か

加齢による変化を検討する方法には、大きく分けて横断的方法と縦断的方法の2つがある²⁾。縦断的研究は同一の個人を継続して観察し、加齢による実際の心身の変化、加齢に関連する要因、発育、発達、老化、寿命などをとらえようとするものである。一方、様々な年齢を含む集団を設定して、種々の検査を一度に実施し、1歳ごとのあるいは5歳、10歳ごとの年齢群で検査値がどのように異なるのかを検討し、その差を加齢変化とする方法が横断的研究である。一度の調査で終了してしまう横断研究に比べて、経時的な追跡を行

う縦断研究は結論が出るまでに数年から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、横断的観察のみでは加齢による変化を正確にとらえることができない。

運動器症候群の予防方法を解明するためには、その危険因子を明らかにすることが必要である。無作為抽出された一般住民を対象とした長期にわたる縦断的研究は、一般住民の間での運動器疾患罹患の実態を明らかにするとともに、栄養や運動、疾病罹患、飲酒や喫煙などの生活習慣、遺伝的素因などと、加齢に関わる運動器疾患の発症との関連を解明するために不可欠である。こうした研究により、どのような素因をもち生活を送っている人が、どのような確率で運動器疾患に罹患していくのか、どのように対策を取れば、どのくらいの確率で予防できるのかを明らかにすることができる。

老化に関する長期縦断疫学研究

われわれは、1997年11月に「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」を開始した。1日の検査人数は7人で、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³⁻⁶⁾。平成12年4月に2,267人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、現在は第7次調査を実施している(図1)。対象者は長寿医療研究センター周辺の、観察開始時年齢が40歳から79歳までの地域住民であり、地方自治体(大府市および東浦町)の協力を得て、住民台帳から年齢・性別に層化した無作為抽出を行っ

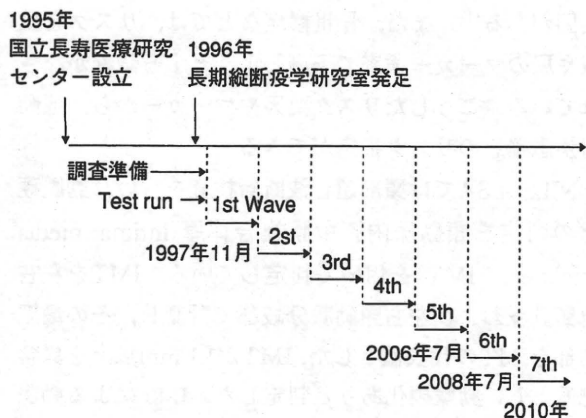


図1 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)の経緯

NILS-LSAでは、地域在住の中高齢者約2,400人の10年以上にわたるデータが蓄積されている。

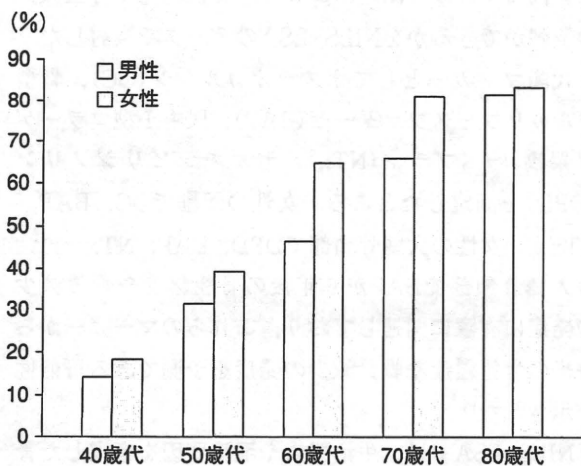


図3 年代別、性別の膝変形性関節症の有病率 Kellgren-Lawrence分類grade II以上。

ている。抽出によって選定された者を説明会に招き、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。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2,400人のダイナミックコホートを目指している。

検査は施設内に設けられた専用の検査センターで、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んで行っている。調査項目は頭部MRIや超音波断層、骨密度測定、腹部CT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(図2)。

運動器疾患に関連した検査としては、二重エネルギー X線吸収法(DXA)による全身骨、腰椎、左右大腿

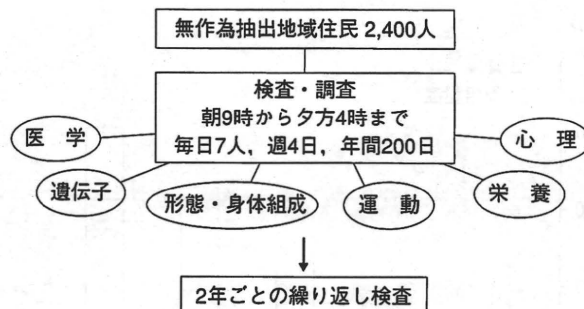


図2 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)の概要

骨頸部の4スキャンでの骨密度測定、末梢骨定量CT検査法(pQCT)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、膝関節機能検査、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。また、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、国内外でもほかにはほとんどないと思われる^{7,8)}。

●●●加齢に伴う運動器疾患罹患の実態

加齢に伴う運動器疾患の実態を明らかにするためには、運動器疾患の有病率、日本人全体での推計患者数を求める必要がある。こうした推計は、無作為抽出された地域住民での調査によって実施されなければならない。老人会や運動教室などで募集したボランティアなどによる調査では、対象者の偏りが大きくなってしまい、正確な推計はできない。われわれは、地域住民から年齢・性別に層化した無作為抽出されたコホートであるNILS-LSAのデータを使って、運動器疾患の性別・年齢別の有病率を求めた。

変形性膝関節症について、NILS-LSAの第5次調査に参加した40歳から88歳の男性1,200人、女性1,219人の合計2,419人を対象として検討を行った。立位にて撮影された両膝のX線写真から、Kellgren-Lawrence分類(KL分類)⁹⁾にて、膝関節の変形をgrade 0からgrade IVまでに分類し、grade II以上を変形性膝関節症と診断した。また、grade III以上を膝関節高度変形として、10歳ごとの年齢別および性別に有病率を算定した。図3に示すように、変形性膝関節症は男性よりも女性に多く、年齢とともに有病率は上昇している。40歳以上の女性全体での有病率は52.3%、男性で43.5%であった。

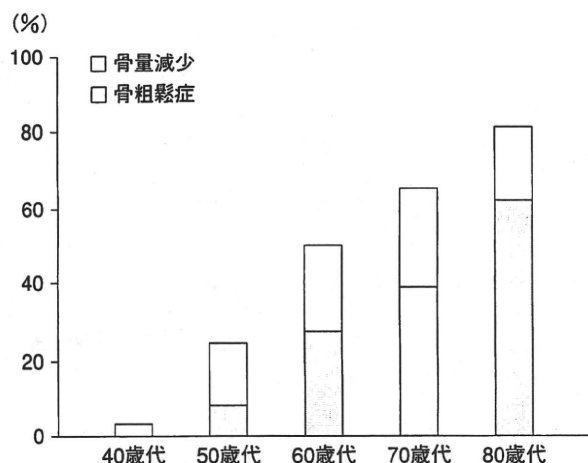


図4 女性の年代別の骨粗鬆症および骨量減少の有病率
日本骨代謝学会診断基準による腰椎骨密度からの判定。

また、KL分類grade III以上の膝高度変形保有率は、女性の方が男性よりも2倍以上多く、また女性では年齢とともにその率は大きく上昇していた。上記の有病率を用いて日本人全体の人口構成から有病率を計算すると、男性1,278万人、女性1,950万人の合計3,228万人と推定された。

骨粗鬆症については日本骨代謝学会の診断基準¹⁰⁾を用いて、DXAで計測した腰椎骨密度(第2, 3, 4腰椎の平均骨密度)、および右大腿骨頸部骨密度により診断し、性別、年齢別に骨粗鬆症の有病率を算定した(図4)。50歳以上の女性の有病率は、腰椎骨密度の判定の場合26.1%、大腿骨頸部骨密度による判定の場合には21.3%であった。骨粗鬆症/骨量減少の年代別有病率は、どちらの部位の判定でも、加齢とともに高くなり、特に60歳代で急激に高くなっていた。腰椎に比べ、大腿骨頸部判定の場合、50, 60歳代での有病率は低かった。50歳以上の男性の骨粗鬆症有病率は、腰椎骨密度の判定の場合7.6%、大腿骨頸部骨密度判定の場合、10.3%であった。骨粗鬆症/骨量減少の年代別有病率は、大腿骨頸部の判定において、60歳代以降、男性でも加齢で高くなっていた。今回得られた骨粗鬆症有病率から、見積もられる骨粗鬆症患者数は、腰椎骨密度による有病率を用いると、50歳以上の女性で約811万人、50歳以上の男性で189万人と推計され、大腿骨頸部では、女性685万人、男性250万人であった。男女合計で骨粗鬆症患者数は900~1,000万人と推定された。

運動器疾患のリスク推定と予防

運動器疾患には生活習慣や疾病、遺伝などの様々な

要因がある¹¹⁾。また、骨粗鬆症などでは、リスクを血液や尿のマーカー検査で予測しようとする試みがなされている。こうしたリスク要因やマーカーから、運動器疾患罹患のリスク推定ができる。

NILS-LSAでは頸部超音波断層検査を行い、動脈硬化の判定を頸動脈内中膜複合体厚(intima-media thickness: IMT)を用いて判定している。IMTを左右総頸動脈および左右頸動脈分岐部で計測し、その最肥厚部をIMTの代表値とした。IMTが1.1 mm以上を異常肥厚とし、動脈硬化ありと判定した。IMTによる動脈硬化の判定データと腰椎骨密度のデータを用いて、両疾病間の関連について解析を行った。その結果、女性で動脈硬化のある者は、ない者に比べて骨粗鬆症有病の割合が約2倍に高くなっていた¹²⁾。

骨代謝マーカー測定によって、骨粗鬆症や骨量減少の予測ができるかをNILS-LSAのデータで検討した。骨代謝マーカーとしてオステオカルシン(OC)、骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)、尿中I型コラーゲン架橋N-ペプチド(NTx)、デオキシピリジノリン(DPD)を測定したところ、女性の腰椎でOC, BAP, NTxが、女性の大腿骨頸部でDPD, BAP, NTx, 男性の大腿骨頸部でBAPが6年後の骨粗鬆症や骨量減少の発症に有意に関連しており、これらのマーカーから将来の骨粗鬆症や骨量減少の発症を予測できる可能性が示された¹³⁾。

NILS-LSAでは、生活習慣や環境要因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による骨粗鬆症診断結果と、握力、脚筋力など運動・体力に関する要因、カルシウム、ビタミンDなど栄養に関する要因、BMI、除脂肪体重など体格・体型に関する要因、その他、嗜好、閉経、骨代謝マーカーを含む血液尿検査結果などの項目の追跡による縦断的なデータについて、網羅的に検討を行うことで、それぞれ骨粗鬆症と関連の強い要因を探索する。さらに、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総合的なシステムの構築を行っている。長期縦断研究により、こうしたシステムが完成すれば、骨粗鬆症の医療や予防の実用化へ一歩前進することができるものと期待される。

●●●
●おわりに

日本人の平均寿命は年々延びて、高齢者の人口は増加を続けている。今後は、高齢者の健康を守ることがますます重要になってくる。高齢者の運動器疾患の予防と治療は、高齢者の健康長寿を考える場合には欠かすことができない。運動器疾患罹患のリスクを予想し、予防を行う方法を確立して行く必要がある。そのためのエビデンスを集積する研究として、疾患そのものだけでなく、遺伝子や栄養、運動までを含めた学際的な長期縦断疫学研究の進展が望まれる。

●●●
●文 献

- 1) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al : Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women : the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab* 2009 ; 27 : 620-628.
- 2) 下方浩史 : 加齢研究の方法—横断的研究と縦断的研究. 新老年学改訂第3版(大内耐義・秋山弘子編), 東京大学出版会, 東京, 2010 ; pp. 333-346.
- 3) 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 : S1-S9.
- 4) 下方浩史 : 長期縦断研究の目指すもの. *Geriatric Medicine* 1998 ; 36 : 21-26.
- 5) 下方浩史 : 老化および老年病の疫学的研究. *Geriatric Medicine* 2007 ; 45 : 13-17.
- 6) 下方浩史, 安藤富士子 : 長期縦断疫学で分かったこと. *日本老年医学会雑誌* 2008 ; 45 : 563-572.
- 7) 下方浩史, 藤澤道子, 安藤富士子 : 老化・老年病の分子疫学. *Molecular Medicine* 2002 ; 39 : 576-581.
- 8) 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* 2008 ; 18 : 155-161.
- 9) Kellgren JH, Lawrence JS : Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis* 1956 ; 15 : 1-11.
- 10) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会 : 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). *日本骨代謝学会雑誌* 2001 ; 8 : 76-82.
- 11) 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* 2008 ; 45 : 430-433.
- 12) 竹村真里枝, 安藤富士子, 下方浩史ほか : 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. *Osteoporosis Japan* 2007 ; 15 : 28-32.
- 13) 竹村真里枝, 安藤富士子, 下方浩史ほか : 一般住民における動脈硬化と骨粗鬆症の関連. *Osteoporosis Japan* 2010 ; 18 : 228-231.

Longitudinal Epidemiological Study on Locomotor Disease

Hiroshi Shimokata¹⁾ and Fujiko Ando^{1,2)}

- 1) Department for Development of Preventive Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology
- 2) Faculty of Health and Medical Sciences, Department of Sports and Health Sciences, Aichi Shukutoku University

It is important to clarify the risk factors of locomotor disease for the investigation of locomotor disease prevention. By longitudinal studies in general population, it will be possible to elucidate the actual condition and prevalence of locomotor disease, and to figure out the association of nutrition, physical activity, coexisting illness, life-style including alcohol drinking and smoking, and genetic factors with development in age-related locomotor disease. A longitudinal study of aging at the National Center for Geriatrics and Gerontology (NILS-LSA) started in 1997 as a comprehensive epidemiological study in a randomly selected community-living population to collect basic data on aging and geriatric diseases. Using the NILS-LSA data, the number of patients with osteoporosis is estimated to be 10 million and the number of patients with knee osteoarthritis is estimated to be 30 million in the entire area of Japan. Now, we are advancing the research to clarify the risk factors of locomotor diseases and to develop preventive method in the elderly by longitudinal analysis on variables including gene, life-style, physical strength, and nutrition in the NILS-LSA.

V. 資 料

第2回 お達者整形外来問診票

このたびは、第2回お達者整形外来にご参加いただきありがとうございます。われわれ東京大学22世紀医療センターでは、東京都老人医療センターおよび東京都老人総合研究所と共同で、変形性関節症を中心としたお達者整形外来を東京都老人医療センターにて開催させていただいて参りました。

今回は、3年ぶりの開催になりますが、この3年の間に膝、腰椎、股関節がどのように変化をしたかを知るよい機会になると考えております。つきましては、下記問診票にご協力いただけましたら幸いです。

プライバシーの保持には万全を期しております。あなた様にご迷惑がかかるようなことは絶対にごさいませんので、どうぞよろしく願いいたします。

生年月日：明治・大正・昭和 年 月 日

性別： 男 ・ 女

お名前：

ご住所：

今日の日付：平成 年 月 日

インタビュアーサイン



東京大学医学部附属病院22世紀医療センター
 関節疾患総合研究講座
 臨床運動器医学講座
 東京都健康長寿医療センター整形外科
 東京都健康長寿医療センター研究所

1. 今までの骨折や骨の病気のこと。

今までに骨折や骨の病気がなかったかどうか、お教えてください。あてはまるものの番号に○をおつけください。

- 1** 今までに骨折したことがありますか？
1) はい 2) いいえ
1) はい の場合は以下の質問にお答えください。2) いいえ の場合は **11** へお進みください。

2 骨折の場所はどこですか？（もし2ヶ所以上の場合はすべてお答えください。）

- 1) 右肩 () 歳
- 2) 左肩 () 歳
- 3) 右手首 () 歳
- 4) 左手首 () 歳
- 5) 右股関節(足の付け根) () 歳
→ 骨折したとき手術をしましたか？
① した ② しない ③ わからない
- 6) 左股関節(足の付け根) () 歳
→ 骨折したとき手術をしましたか？
① した ② しない ③ わからない
- 7) 背骨、腰骨 () 歳
- 8) その他 ① ()
() 歳
② ()
() 歳

3 骨折の原因はなんですか？詳しくお教えてください。（もし2回以上の場合はすべてお答えください。）

- ()
- ()

4 骨折したときの場所はどこでしたか？

- 1) 屋内
- 2) 屋外
- 3) その他 ()

5 骨折したときは、どのくらいの明るさでしたか

- 1) 昼間のような明るさで 2) 薄明かりで 3) 暗闇で

- 6** 骨折したときの服装は
 1) 和服
 2) 洋服
 3) その他（具体的に)
- 7** そのときの履き物は（下の番号からお選びください。いくつ選んでも結構です。）
 1) くつ 2) げた 3) ぞうり、サンダル 4) スリッパ
 5) くつした、たび 6) はだし 7) その他（具体的に)
- 8** そのときになにか別の病気にかかっていましたか？
 （下の番号からお選びください。いくつ選んでも結構です。）
 1) 脳卒中 2) 心臓の病気 3) ふらつき、めまい
 4) 膝などが固く動きにくい 5) 興奮していた 6) ゆううつだった
 7) 目がかすんでいた 8) その他 ()
 9) 特になし
- 9** そのとき、次の薬や飲み物を飲んでいましたか？
 （下の番号からお選びください。いくつ選んでも結構です。）
 0) 飲まなかった
 1) 精神安定剤・睡眠薬
 2) 降圧剤（血圧の薬）
 3) くしゃみ止めや風邪薬
 4) アルコール
 5) その他（具体的に)
- 10** 今も骨折部が痛いなど骨折の影響は今もありますか？
 1) はい →（具体的に)
 2) いいえ
- 11** 今までに、骨粗鬆症（骨が弱い、もろい）といわれましたか。
 1) はい
 2) いいえ
- 12** 今までに骨粗鬆症の治療（骨が強くなる）をしたことがありますか。
 1) はい（1. 筋注 2. 静注 3. 服薬 → 薬の名前)
 2) いいえ
- 13** （女性のみ）閉経されましたか。また、された方は何歳でしたか？
 1) はい（ ）歳
 2) いいえ

2. いままでのころんだことやねこんだことについて

- 1 この1年でころんだことがありますか。
1) ある
2) ない
1) ある と答えた方は以下の質問にお答えください。2) ない 方は 11 へお進みください。
- 2 ころんだことがある方は何回ぐらい転びましたか。
1年で()回ぐらい
- 3 ころんだことがある方は、その結果どのようになりましたか。(何回もころんだ方は一番最近の転びについてお答えください。)
1) 骨折した → 骨折した部位は()
2) 骨は折れなかったが何日か寝込むほどの痛みがあった
3) 打ち身はあったがねこむほどではなかった
4) 特になんということとはなかった
- 4 ころんだ原因はなんですか? 詳しくお教えてください。
(具体的に)
- 5 ころんだときの場所はどこでしたか?
1) 屋内
2) 屋外
3) その他 ()
- 6 そのときの明るさは
1) 昼間のような明るさで 2) 薄明かりで 3) 暗闇で
- 7 そのときの服装は?
1) 和服
2) 洋服
3) その他(具体的に)
- 8 そのときの履き物は?
1) くつ 2) げた 3) ぞうり、サンダル 4) スリッパ
5) くつした、たび 6) はだし 7) その他(具体的に)

9 そのときになにか別の病気や次に当てはまることがありましたか？

(いくつ〇を付けても結構です。)

- | | | |
|----------------|------------|-------------|
| 1) 脳卒中 | 2) 心臓の病気 | 3) ふらつき、めまい |
| 4) 膝などが固く動きにくい | 5) 興奮していた | 6) ゆううつだった |
| 7) 目がかすんでいた | 8) その他 () | |
| 9) 特になし | | |

10 そのとき、次の薬や飲み物を飲んでいましたか？

(いくつ〇を付けても結構です。)

- 0) 飲まなかった
- 1) 精神安定剤・睡眠薬
- 2) 降圧剤(血圧の薬)
- 3) くしゃみ止めや風邪薬
- 4) アルコール
- 5) その他(具体的に)

11 この1年間で1ヶ月以上続けて入院したことはありますか？

- 1) はい(それはなぜですか?)
- 2) いいえ

3. 身長、体重について

1 今までに身長が最も高かったのはいつ頃ですか？また、何cmでしたか？

() 歳頃、() cm

2 今までに体重が最も重かったのはいつ頃ですか？また、何kgでしたか？

() 歳頃、() kg

3 この3年間で、体重が増えましたか？また、増えた方は何kgくらい増えましたか？

- 1) はい() kg
- 2) いいえ

4 この3年間で、体重は減りましたか？また、減った方は何kgくらい減りましたか？

- 1) はい() kg
- 2) いいえ

