

388	腰痛管理のためのエクササイズ(体操).....	松平 浩
<b>介護保険制度と在宅医療</b>		
399	高齢者医療での運動器疾患——老年症候群と総合機能評価でとらえる.....	林 泰史
404	介護保険制度からみた運動器障害.....	太田秀樹
412	在宅医療からみた運動器障害 ——訪問リハビリテーションは寝たきり予防に有用である.....	腰塚 裕
417	ロコモティブシンドロームと大腿骨頸部骨折地域連携パス ——浜松方式を中心に.....	藤野圭司
<b>運動器障害の診断と評価</b>		
【骨】		
427	骨粗鬆症の診断と薬物治療開始基準.....	藤原佐枝子
432	骨粗鬆症における骨折リスク評価法の進歩 ——骨密度評価から骨強度評価へ.....	大西五三男
438	骨の代謝マーカー.....	遠藤直人
【軟骨】		
443	変形性膝関節症X線画像自動読影システム(KOACAD®)の開発.....	岡 敬之
448	関節軟骨, 椎間板のMRI評価——最新の形態的・質的評価法.....	渡辺淳也・吉岡 大
453	Kinematic MRIによる関節の評価.....	中田 研
459	変形性関節症の診断・評価における軟骨代謝マーカー.....	山田治基



【筋肉】

- 465 筋力と筋量の評価.....猪飼哲夫  
 470 筋力と筋量の経年的変化および運動器疾患との関連.....村木重之

歩行と姿勢の評価

- 477 歩行分析の手法と中高年者の歩行.....芳賀信彦  
 482 高齢者の姿勢.....仲田和正

主な疾患

- 489 原発性骨粗鬆症の治療.....萩野 浩  
 494 変形性膝関節症の診断と治療.....宗田 大  
 501 変形性股関節症の診断と治療.....別府諸兄・太藻ゆみこ  
 507 腰部椎間板ヘルニアの診断と治療.....細金直文・他  
 513 腰部脊柱管狭窄症の診断と治療.....牧野孝洋・米延策雄  
 519 サルコペニア——そのメカニズムと防止策としての運動.....石井直方

運動器疾患の基礎

- 527 骨の代謝と骨粗鬆症のバイオロジー.....安井哲郎・田中 栄  
 531 変形性関節症の分子メカニズム——治療標的分子の同定をめざして.....川口 浩  
 535 サルコペニアの発症メカニズム  
 ——廃用性筋萎縮との類似点と相違点から.....河野尚平・二川 健

540	椎間板の代謝とバイオロジー——椎間板再生への細胞移植法も含めて……………持田讓治
545	姿勢・歩行能力と脊髄機能——ロコモティブシンドロームと脊髄機能……………緒方 徹
549	転倒による大腿骨近位部骨折に及ぼす軟組織や体重の影響……………田中英一

#### ■サイドメモ目次

323	縦断研究
379	等尺性背筋運動
384	変形性関節症に対するアメリカ老年医学会の勧告
388	腰痛の診断的トリアージ
389	腰痛の診断名
389	コクラン・ライブラリー
391	マッケンジー法
394	重要な予後規定因子“恐怖回避行動”
395	アレクサンダー・テクニーク
399	ビタミンDは高齢者の味方
410	介護支援専門員(ケアマネジャー)資格に挑戦
417	地域連携バス
428	骨折の相対リスクと絶対リスク
438	骨の代謝動態
444	X線画像自動読影システム
448	軟骨の質的MRI撮像法
459	抗関節症薬
465	筋力と筋量との関係
490	リモデリング, 骨質
494	ランニングによる膝の障害とヒアルロン酸注射治療
521	筋サテライト細胞
531	変形性関節症
536	ユビキチン-プロテアソーム系
541	髄核細胞の起源
553	次号の特集予告

## 運動器疾患の長期縦断疫学研究

Longitudinal epidemiological study on locomotive organ disease



下方浩史(写真) 安藤富士子

Hiroshi SHIMOKATA<sup>1</sup> and Fujiko ANDO<sup>2</sup>

国立長寿医療研究センター予防開発部<sup>1</sup>, 愛知淑徳大学健康医療科学部<sup>2</sup>

◎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。一般住民を対象とした長期縦断疫学研究により、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かかわる運動器疾患の発症との関連を解明することができる。国立長寿医療研究センターでは無作為抽出された一般地域住民を対象に、老化・老年病に関する基礎データの収集のための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-LSA)」を平成9年度(1997)より行っている。NILS-LSAでの調査から、日本人全体で骨粗鬆症は1,000万人、変形性関節症は3,000万人を超える患者がいると推計された。現在、遺伝子や生活習慣、体力、栄養などさまざまな要因についての縦断的な解析から高齢者の運動器疾患のリスク要因を明らかにし、予防方法を開発するための研究を行っている。



長期縦断疫学, 老化, 骨粗鬆症, 変形性関節症

運動器症候群(ロコモティブシンドローム)とは、運動器の障害により要介護になるリスクの高い状態になることである。実際に要介護となる要因として関節疾患、転倒・骨折が大きな割合を占めている。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おもな要因となっている。変形性関節症と骨粗鬆症に限っても、運動器症候群の推計患者数は4,700万人(男性2,100万人、女性2,600万人)に達するという<sup>1)</sup>。日本社会の高齢化に伴って、今後さらに急速にこれらの患者数は増大していくものと推定されている。また、運動器症候群は認知症の要因となるとも考えられており、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<sup>2)</sup>。

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観察研究は、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かか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<sup>2)</sup>。

### 長期縦断疫学研究

国立長寿医療研究センターでは老化・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-LSA)」を平成9年度(1997)より行っている(図1)<sup>3-7)</sup>。対象は地域住民から年齢・性別に層化し無作為抽出された、観察開始年齢が40~79歳の男女である。抽出によって選定された人を説明会に招いて、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うえで検査を実施している。追跡中のドロップアウト

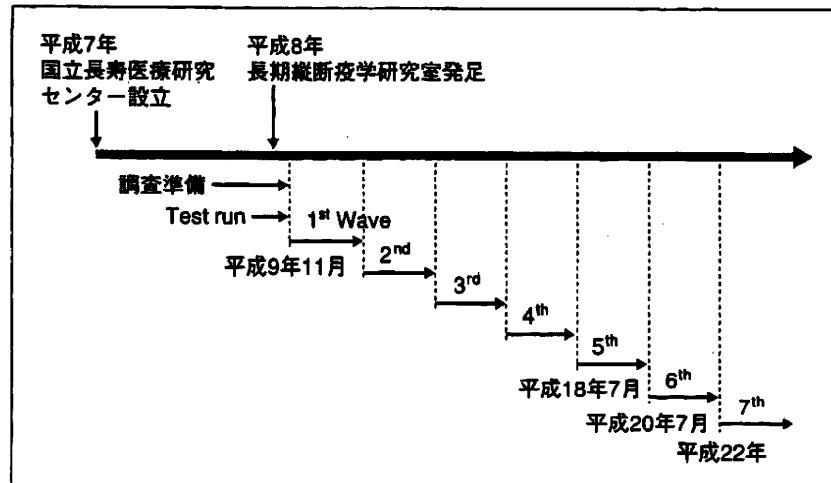


図1 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の経緯

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。

トは、同じ人数のあらたな補充を行い、定常状態として約2,400人のダイナミックコホートをめざしている。

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、1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(2000)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おり、現在は第7次調査を行っている。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、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。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<sup>8,9)</sup>。

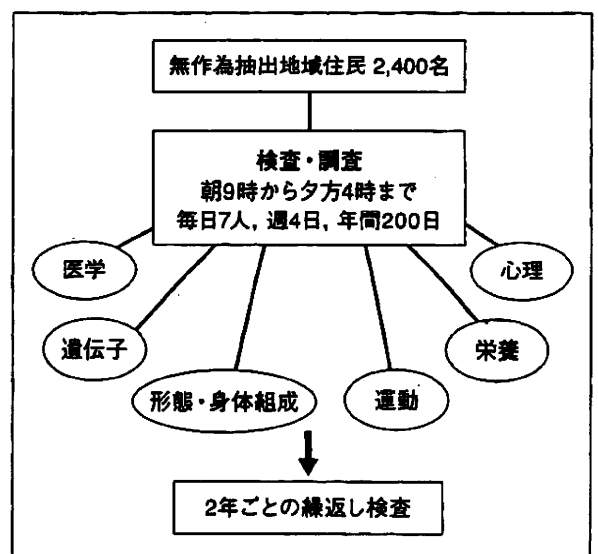


図2 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の概要

### 加齢に伴う運動器疾患罹患の実態

NILS-LSAの第5次調査に参加した40~88歳の男性1,200名、女性1,219名の合計2,419名を対象として、立位で両膝のX線写真を撮影し、Kellgren-Lawrence分類(KL分類)<sup>10)</sup>にて変形性膝関節症をgrade0からgradeIVまでに分類し、gradeII以上を変形性膝関節症と診断した。また、gradeIII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

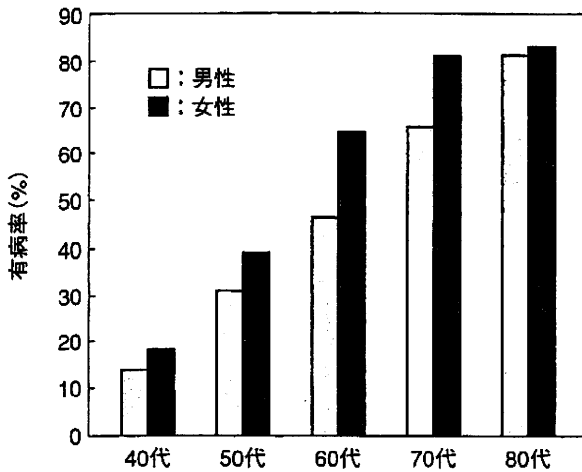


図3 年代別、性別の膝変形性関節症の有病率 (Kellgren-Lawrence 分類 grade II 以上)

年齢とともに有病率は上昇する。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。また、KL分類 grade III以上の膝高度変形保有率は女性のほうが男性よりも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。

日本骨代謝学会の診断基準<sup>11)</sup>を用いて、DXA法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、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BMDの判定の場合26.1%、大腿骨頸部BMD判定の場合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で高くなり、とくに60歳代で急に高くなった。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BMDの判定の場合7.6%、大腿骨頸部BMD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った。この結果をもとに、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250万人となる。男女合

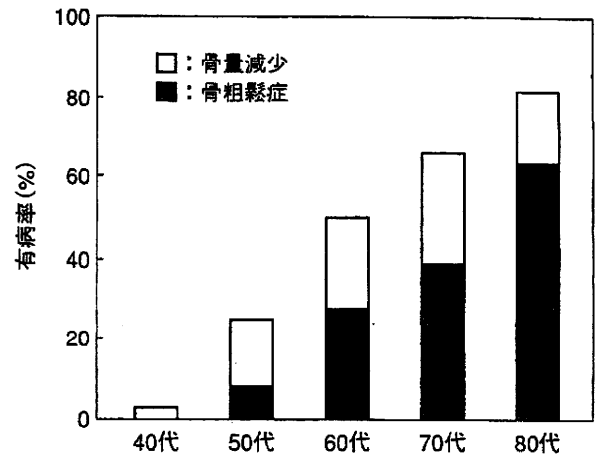


図4 女性の年代別の骨粗鬆症および骨量減少の有病率(日本骨代謝学会診断基準による腰椎骨密度からの判定)

計で骨粗鬆症患者数は900万~1,000万人と推定された。

### 骨粗鬆症疾患ゲノム研究

骨粗鬆症は生活習慣病であり、カルシウム摂取の不足ややせ、運動不足などの危険因子が指摘されている<sup>2)</sup>。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しあっ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。人種差や環境、生活習慣による違いはあろうが、アメリカのFraminghamスタディの報告では、骨密度の遺伝率(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<sup>12)</sup>。NLS-LSAでは、これまでに骨密度と有意な関連のあった31種類の遺伝子多型についてあらたに発見、あるいは確認の報告を行っている(表1)<sup>7)</sup>。

骨粗鬆症や骨密度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の大きい可能性がある。図5は著者らの調査の解析結果である。閉経女性のDXA法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(ERα)遺伝子Xba I多型の影響について検討した<sup>13)</sup>。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型のほうが

表 1 NILS-LSAにおいて骨密度との関連をあらたに発見または確認した遺伝子多型

略号	遺伝子多型	骨密度への影響
<b>カルシウム向性ホルモンおよび受容体</b>		
VDR	vitamin D receptor (A-3731G)	男性の CC 型で大腿骨頸部の骨密度が高い
ESR1	estrogen receptor $\alpha$ (PP/pp)	高齢女性の CC 型で骨密度が低い
ESR1	estrogen receptor $\alpha$ (XX/xx)	高齢女性の GG 型で骨密度が低い
OST	osteocalcin (C298T)	閉経女性の TT 型で骨密度が低い
ADR	androgen receptor (CAG repeat)	未閉経女性の CAG リピートが多いと骨密度が低い
CYP17A1	cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1 (T-34C)	閉経女性の CC 型で骨密度が低い
<b>サイトカイン, 成長ホルモンおよび受容体</b>		
IL-6	interleukin-6 (C-634G)	閉経女性の GG 型で橈骨遠位の骨密度が低い
TGF- $\beta$	transforming growth factor- $\beta$ 1 (T29C)	高齢女性の TT/TC 型で橈骨の骨密度が低い
OPG	osteoprotegerin (T950C)	未閉経女性の CC 型で橈骨近位の骨密度が低い
OPG	osteoprotegerin (T245G)	閉経女性の GG 型で大腿骨頸部骨密度が低い
CCR	chemokine receptor 2 (G190A)	若年男性と閉経女性の GG/GA で骨密度が低い
<b>骨基質関連蛋白</b>		
MMP1	matrix metalloproteinase-1 (1G/2G at-1607)	閉経女性の GG/GG 型で橈骨遠位骨密度が低い
MMP9	matrix metalloproteinase-9 (C-1562T)	男性の CT/TT 型で骨密度が低い
COL	collagen type 1 (G-1997T)	閉経女性の GG 型で骨密度が低い
ICAM-1	intercellular adhesion molecule-1 (Lys469Glu)	閉経女性の AA 型で骨密度が低い
PLOD1	procollagen-lysine 2-oxyglutarate 5-dioxygenase (Ala99Thr)	未閉経・閉経女性の GA/AA 型で骨密度が低い
CX37	connexin 37 (Pro319Ser)	男性の TT 型で骨密度が低い
<b>その他</b>		
KLOT	klotho (G-395A)	閉経・未閉経女性の GG 型で骨密度が低い
MTP	microsomal triglyceride transfer protein (G-493T)	未閉経女性の TT 型で骨密度が高い
VLDLR	VLDL receptor (triplet repeat)	男性の CGG リピート 8 以上で骨密度が高い
ALAP	adipocyte-derived leucine aminopeptidase (Lys528Arg)	未閉経女性の GA/AA 型で骨密度が低い
LIPC	hepatic lipase (C-514T)	閉経女性の TT 型で骨密度が低い
CNR2	cannabinoid receptor 2 gene (A/G, rs2501431)	未閉経・閉経女性の AA/AG 型で骨密度が低い
PON1	paraoxonase-1 (Gln192Arg)	閉経女性の GG 型で骨密度が低い
PON1	paraoxonase-1 (Met55Leu)	閉経女性の TT 型で骨密度が低い
PON2	paraoxonase-2 (Cys311Ser)	閉経女性の CC 型で骨密度が低い
DRD4	dopamine D4 receptor (C-521T)	男性の CC 型で骨密度が低い
FOXC2	forkhead box C2 (C-512T)	男女ともに T アリルで骨密度が低い
PLN	perilipin (C1243T)	男性の C アリルで骨密度が低い
MAOA	monoamine oxidase A (uVNTR)	未閉経・閉経女性のリピート 4 未満で骨密度低い
SH2B1	Src-homology-2-B (Ala484Thr)	未閉経・閉経女性の A アリルで骨密度が低い

強い。AG/GG 型の多型をもつ人は筋量を増やすことが、AA 型の人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 型のほうが骨密度は高いが、筋量が多い集団では AG/GG 型のほうが骨密度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、遺伝子多型の骨密度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いても発症しない人

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ていて発症した人、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、たとえば身体活動量を 2 倍にしたとき骨密度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

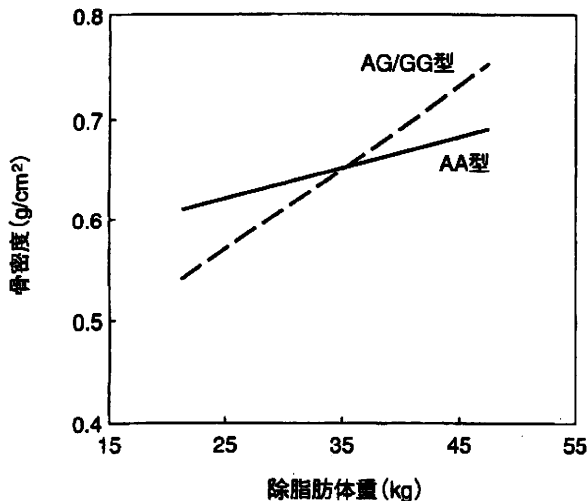


図5 閉経女性のDXA法による骨密度と除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ER $\alpha$ )遺伝子Xba I多型の影響<sup>13)</sup>  
除脂肪体重、すなわち筋量が多ければ骨密度は高いが、その影響はAA型よりもAG/GG型のほうが強い。

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(「サイドメモ」参照)。

### ● 運動器疾患のリスク予想と予防

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)、骨型アルカリホスファターゼ(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が、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<sup>14)</sup>。

NILS-LSAでは、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、そのほか嗜好、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抽出する。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ものと期待される。

### ● おわりに

高齢化が急速に進む日本の社会において、高齢者の健康維持・増進はきわめて重要な課題である。高齢者が健康に長生きできることは国民の共通の願いであり、これを実現することが急務である。高齢者の運動器疾患は直接の死因とはならない場合がほとんどではあるが、高齢者のQOLを阻害し、寝たきりや廃用症候群を引き起こし、認知症や肺炎の要因ともなる。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。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、

サイト  
メモ

#### 縦断研究

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。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<sup>14)</sup>。一方、さまざま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、結論が出るまでに一般に数年から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、加齢変化の観察を行うためには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。



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. et al. : *J. Bone Miner. Metab.*, 27 : 620-628, 2009.
- 2) 下方浩史 : 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, 2010, pp.333-346.
- 3) 安藤富士子, 下方浩史 : *Medicina*, 45 : 430-433, 2008.
- 4) Shimokata, H. et al. : *J. Epidemiol.*, 10 : S1-S9, 2000.
- 5) 下方浩史 : *Geriatric Med.*, 36 : 21-26, 1998.
- 6) 下方浩史 : *Geriatric Med.*, 45 : 13-17, 2007.
- 7) 下方浩史, 安藤富士子 : 日本老年医学会雑誌, 45 : 563-572, 2008.
- 8) 下方浩史・他 : *Mol. Med.*, 39 : 576-581, 2002.
- 9) 下方浩史, 安藤富士子 : *Clin. Calcium*, 18 : 155-161, 2008.
- 10) Kellgren, J. H. and Lawrence, J. S. : *Ann. Rheum. Dis.*, 15 : 1-11, 1956.
- 11) 折笠 肇・他 : 日本骨代謝学会雑誌, 18 : 76-82, 2001.
- 12) Karasik, D. et al. : *J. Bone Miner. Res.*, 179 : 1718-1727, 2002.
- 13) Kitamura, I. et al. : *Bone*, 40 : 1623-1629, 2007.
- 14) 竹村真理枝・他 : *Osteoporos. Jpn.*, 15 : 28-32, 2007.

\* \* \*

## 疾病予防のための理想的生活

下方浩史\* 安藤富士子\*\*

### 要 旨

- ・疾病予防には生活習慣の改善が有用である。現代社会ではメタボリックシンドロームと老年病が大きな問題になっている。
- ・肥満は多くの疾病の原因ではあるが、75歳以上の後期高齢者ではむしろ栄養不足が重要となる。メタボリックシンドロームの基準値設定に年齢が考慮されていないのは問題である。ライフステージで生活習慣と疾病予防との関係は異なる。
- ・さらに摂取エネルギーが少なくても肥満となりやすい遺伝子多型、アルコールの影響が出やすい遺伝子多型、食塩摂取による血圧への影響が大きい遺伝子多型などがみつかっており、生活習慣と疾病との関係には個人差が大きい。
- ・「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)」では平成9年から2年ごとに無作為抽出された地域住民を対象に生活習慣などの背景要因と老化や疾病との関係について調査を行っている。
- ・個人個人の全ゲノムが容易に解析できるようになれば、特定の個人がどういう疾病にかかりやすいのか、生活をどのようにしたら疾病予防にもっとも効果があるのかを明らかにできるようになるだろう。

### はじめに

江戸時代には一般庶民向けの多くの書物が書かれたが、貝原益軒の『養生訓』ほど長期に渡って版を重ね、読み継がれた書物はないだろう。益軒は筑前(福岡県)の黒田藩に71歳になるまで藩士として仕えた。その後、84歳で亡くなるまでに多くの書物を書いている。『養生訓』は益軒が亡くなる1年前の1713年に執筆された。医師ではなく実際の医療に携わった経験はなかったが、読書家であり、知識が豊富であった。益軒自身が当時としてはきわめて長命であり、また高齢になっても心身ともに健康であった。『養生訓』は書物からの知識だけでなく、自分自身の実際の経験に基づい

て書かれており、その内容の多くは現在でも十分に通用する<sup>1)</sup>。

食生活が多くの病気の原因になるという「病は口より入る」、心と病気についての関連を示す「病は気から」は現代でもよく使われる。今では健康を損なう生活習慣の代表である喫煙についても、日本に渡来してからまだそんなに年月が経っていない江戸時代の初期にすでに「たばこは損多し」と喫煙の害を説いている。酒の飲み方についても「酒は半酔に飲め」とほどほどの飲酒を勧めている。

現代での疾病予防としての生活習慣の改善が『養生訓』の時代と大きく違うのは、現代社会が飽食の時代を迎えて、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧症などのいわゆるメタボリックシンドロー

SHIMOKATA Hiroshi, ANDO Fujiko \*国立長寿医療研究センター予防開発部〔〒474-8511 大府市森岡町源吾 35〕  
\*\*愛知淑徳大学健康医療科学部

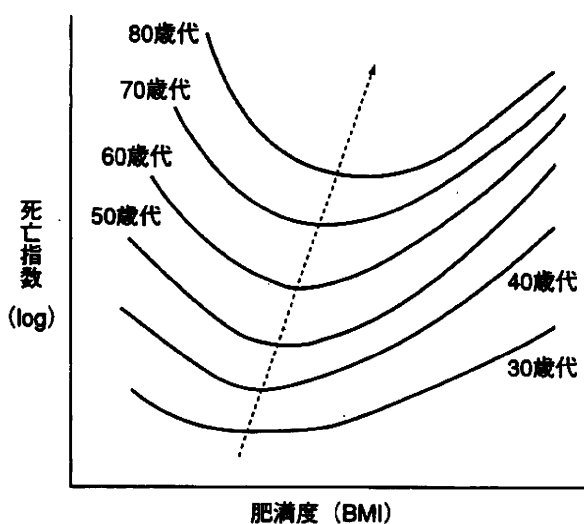


図1 年齢別の肥満度と死亡リスク(模式図)<sup>3)</sup>  
各年齢の曲線のもっとも低い点が理想的肥満度である。年齢が高くなるとともにこの理想的肥満度が大きくなっていく。

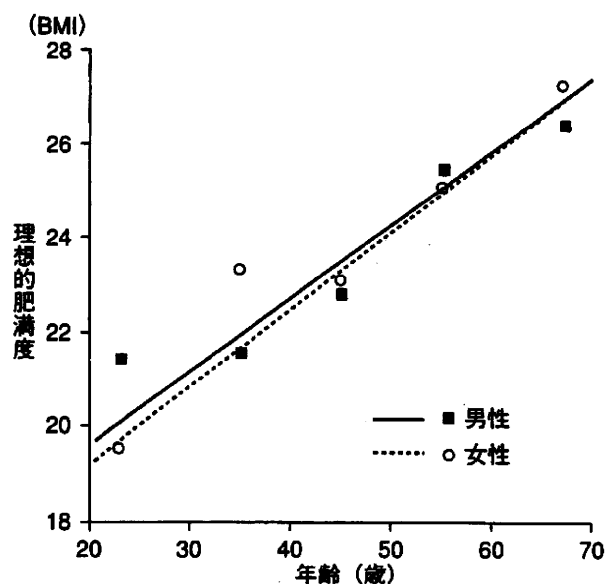


図2 加齢と死亡リスクのもっとも低い肥満度(理想的肥満度)<sup>3)</sup>

年齢とともに理想的な肥満度は増加していく。また男女に差はほとんどみられない。

ムが中年期で問題になっていること、高齢者が増加し、認知症や骨粗鬆症などの老年病に罹患する人口が多くなり、その予防としての生活改善が求められていることであろう。

### 肥満と長寿

肥満の健康への弊害はよく知られている。ラットでは食餌を減らすと寿命が延びる。これは、哺乳類での寿命延長方法として唯一繰り返し証明されているものである。しかし、ヒトでは必ずしも痩せていることが健康や長寿に結びつかない。むしろ高齢者の痩せは予備力の低下を招き、感染症などに対する抵抗力がなくなって、寿命を縮めることになる。

死亡や疾患罹患のリスクを縦軸、肥満度を横軸にとりU字を描く。肥満度の小さい痩せた人は肺炎や結核などの感染症の発病率が高く、肥満度の大きな肥満者は糖尿病や心臓病などの発病率が高くなる。男女別に各年齢でこのようなグラフを作成し、死亡指数のもっとも低い理想的な肥満度を求めてみると、その値は加齢とともに大きくなる(図1, 2)。男女で大きな差はなく、年齢とともにほぼ直線的に理想的な肥満度の値が大きくなっていく<sup>2)</sup>。身長170cmの人では一生を通して10年

間で約6kgの体重増加があると、各年齢での死亡率のもっとも低い肥満度を保つことができる<sup>3)</sup>。健康で長生きをするためには、病的に太っている場合は例外として、特に痩せようとせずに年齢とともにむしろ少しずつ太っていくのがよいともいえる。身体の予備能力が低下している高齢者では痩せは危険である。無理な減量は身体にとってむしろ危険である。若い時のダイエットが高齢になってからの骨粗鬆症を招くこともある。

わが国のメタボリックシンドロームの基準値の設定には年齢が考慮されていないことが問題である。肥満が多くの生活習慣病の発症要因となるのは中年期であり、中年期の急激な肥満は危険である。肥満解消のための運動や食事療法が欠かせない。しかし、75歳以上の後期高齢者ではむしろ低栄養が問題であり、脆弱高齢者を減らして高齢者の寝たきりを予防するためには、栄養改善に心がけるべきであろう。このように、疾病予防のためにはライフステージ別の対応を考えていく必要がある。

## 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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。高齢者の体重減少では骨折のリスクが高くなり<sup>6)</sup>、予備力が低下して、死亡率が高くなる<sup>7)</sup>。血圧を下げれば記憶力が低下し<sup>8)</sup>、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<sup>9)</sup>。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なければならない。

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<sup>10)</sup>。

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  $\gamma$

(PPAR $\gamma$ )遺伝子 Pro12Ala 多型<sup>11)</sup>,  $\beta_3$ アドレナリン受容体( $\beta_3$ -AR)遺伝子 Trp64Arg 多型<sup>12)</sup>,  $\beta_2$ アドレナリン受容体( $\beta_2$ -AR)Arg16Gly 多型<sup>13)</sup>, uncoupling proteins 1(UCP-1)遺伝子 A-3826 G 多型<sup>14)</sup>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<sup>15)</sup>。

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 $\alpha$ )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<sup>16)</sup>。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

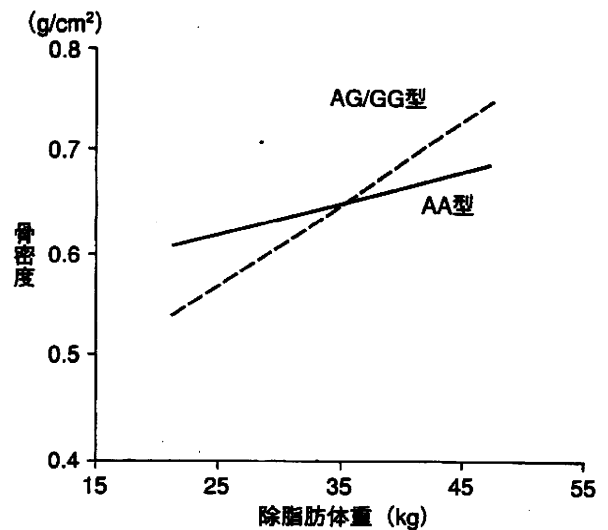


図3 閉経女性のDXAによる骨密度と除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ER $\alpha$ )遺伝子 XbaI 多型の影響<sup>16)</sup>

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<sup>17)</sup>。

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<sup>17~19)</sup>。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

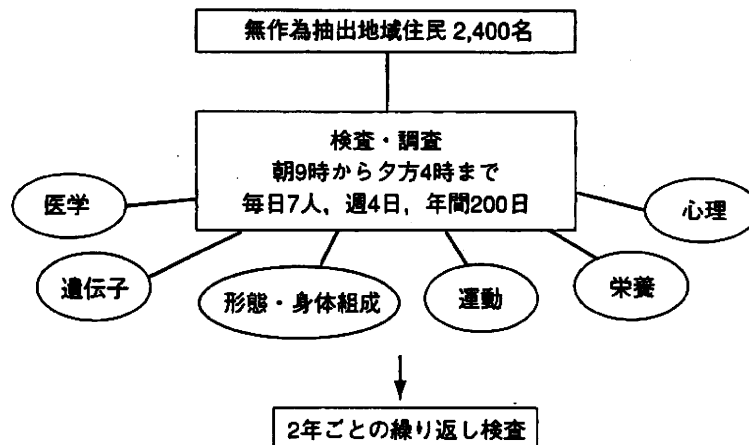


図4 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の概要

表 認知機能に影響を与える要因(NILS-LSAの調査結果から)<sup>20)</sup>

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, 縦断的变化には影響しない
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	喫煙者では認知機能が低い
飲酒	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	6 時間以上の睡眠で認知機能の維持
体格	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<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup>。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  $\alpha$  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)

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

ライフ・サイエンス



## 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<sup>1)</sup>Ando Fujiko  
安藤富士子<sup>1,2)</sup><sup>1)</sup>国立長寿医療研究センター予防開発部 <sup>2)</sup>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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>。

## 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<sup>2)</sup>。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<sup>3-6)</sup>。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

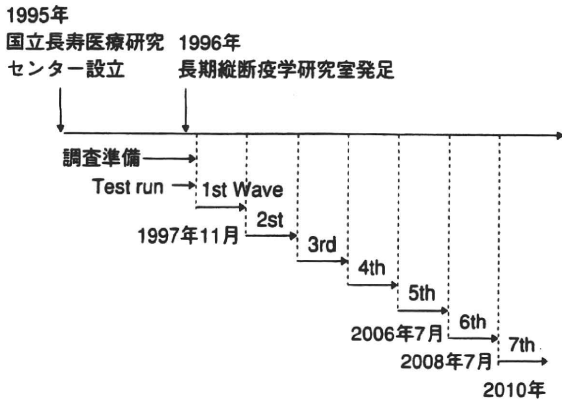


図1 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)の経緯

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。

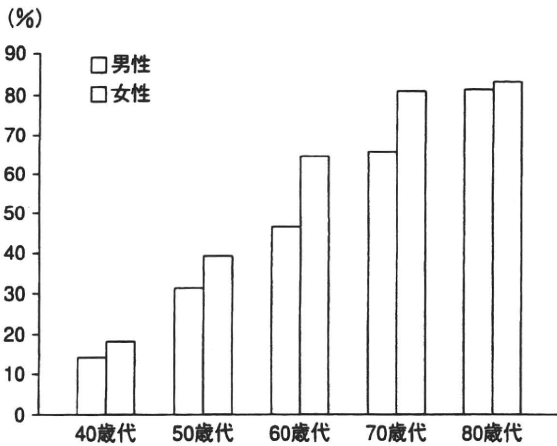


図3 年代別、性別の膝変形性関節症の有病率 (Kellgren-Lawrence分類grade II以上)

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

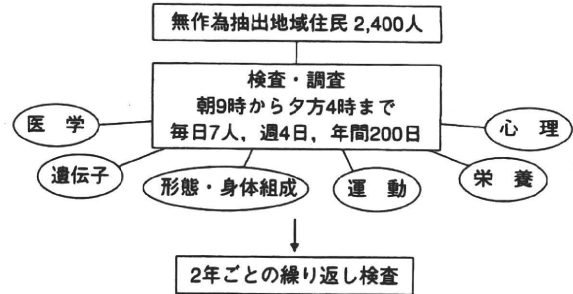


図2 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)の概要

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<sup>7,8)</sup>。

### ●●●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)<sup>9)</sup>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。

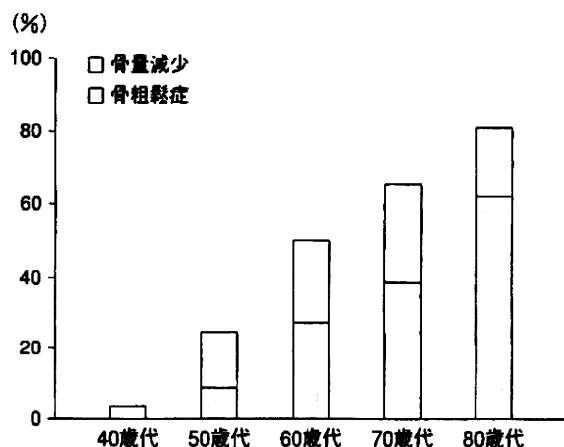


図4 女性の年代別の骨粗鬆症および骨量減少の有病率  
日本骨代謝学会診断基準による腰椎骨密度からの判定。

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<sup>10)</sup>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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。

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<sup>13)</sup>。

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 Shimokata<sup>1)</sup> and Fujiko Ando<sup>1,2)</sup>

- 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.