

This study was supported by a Research Grant for Comprehensive Research on Aging and Health from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan in 2006 to 2008.

**Author Contributions:** Yasuhito Terabe: Analysis and interpretation of data, preparation of manuscript. Atsushi Harada: Study concept and design, preparation of manuscript. Haruhiko Tokuda: Acquisition of data, preparation of manuscript. Hiroyasu Okuizumi: Acquisition of participants, preparation of manuscript. Masahiro Nagaya: Acquisition of participants and data, preparation of manuscript. Hirashi Shimokata: Analysis and interpretation of data.

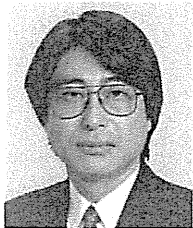
**Sponsor's Role:** None.

## REFERENCES

- Riggs BL. Role of the vitamin-D-endocrine system in the pathophysiology of postmenopausal osteoporosis. *J Cell Biochem* 2003;88:209-215.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-1642.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-676.
- Lips P, Duong T, Oleksik A et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: Baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212-1221.
- Nakamura K, Tsugawa N, Saito T et al. Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. *Bone* 2008;42:271-277.
- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-806.
- Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA et al. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4125-4130.
- Sakuma M, Endo N, Oinuma T et al. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:1608-1614.
- Stein MS, Wark JD, Scherer SC et al. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1195-1201.
- Drinka PJ. The importance of parathyroid hormone and vitamin D status in the treatment of osteoporosis and renal insufficiency. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5:382-386.
- Kato C, Ida K, Hoshiyama M et al. Does fall-related self-efficacy in hip-protector users affect quality of life and physical activity in nursing homes in Japan? *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1810-1812.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- Nashimoto M, Nakamura K, Matsuyama S et al. Hypovitaminosis D and hyperparathyroidism in physically inactive elderly Japanese living in nursing homes: Relationship with age, sunlight exposure and activities of daily living. *Aging Clin Exp Res* 2002;14:5-12.
- Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW et al. Vitamin D deficiency in home-bound elderly persons. *JAMA* 1995;274:1683-1686.
- McMurtry CT, Young SE, Downs RW et al. Mild vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in nursing home patients receiving adequate dietary vitamin D. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:343-347.
- Delvis EE, Imbach A, Copti M. Vitamin D nutritional status and related biochemical indices in an autonomous elderly population. *Am J Clin Nutr* 1988;48:373-378.
- Chapuy MC, Schott AM, Garnero P et al. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1129-1133.
- Suzuki T, Kwon J, Kim H et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res* 2008;23:1309-1317.
- Gallagher JC, Kinyamu HK, Fowler SE et al. Calcitropic hormones and bone markers in the elderly. *J Bone Miner Res* 1998;13:475-482.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-716.
- Bishoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-risk assessment of supplementation. *Osteoporos Int* 2010;21:1121-1132.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1-S28.
- Matsuo S, Imai E, Horio M et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-992.
- Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press, 2011.

## 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、変形性膝関節症は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

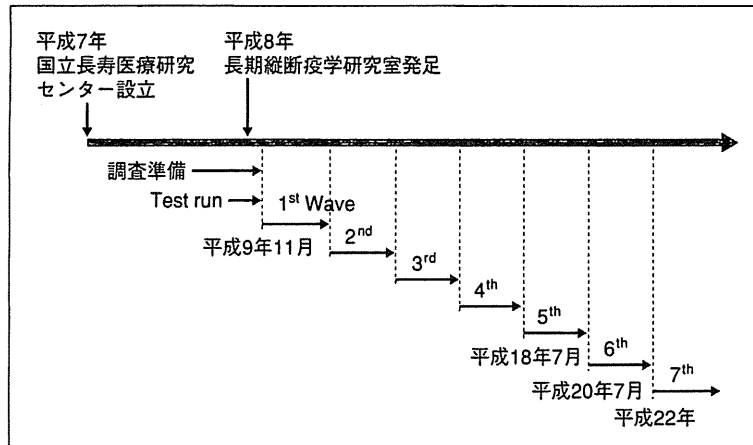


図1 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の経緯

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>。

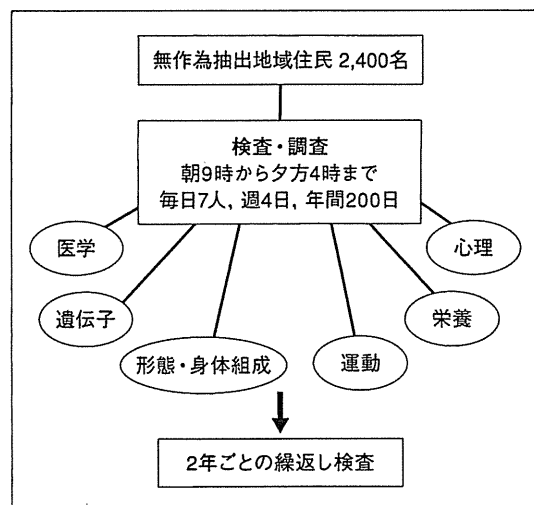


図2 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の概要

### 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

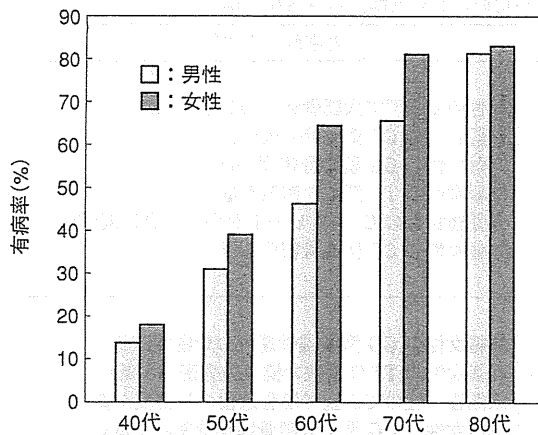


図3 年代別、性別の膝変形性関節症の有病率 (Kellgren-Lawrence 分類 grade II 以上)

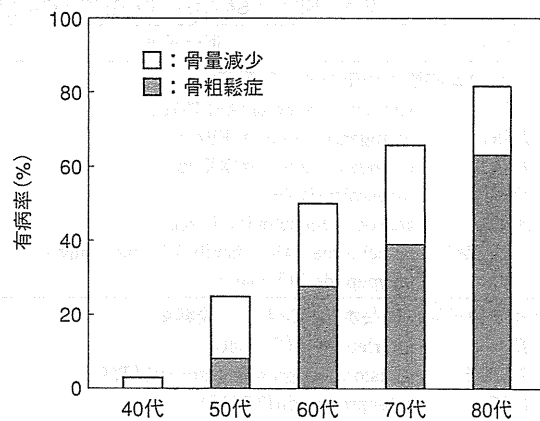


図4 女性の年代別の骨粗鬆症および骨量減少の有病率(日本骨代謝学会診断基準による腰椎骨密度からの判定)

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

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>。NILS-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が多い可能性がある。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>		
<i>VDR</i>	vitamin D receptor (A-3731G)	男性の CC 型で大腿骨頸部の骨密度が高い
<i>ESR1</i>	estrogen receptor $\alpha$ (PP/pp)	高齢女性の CC 型で骨密度が低い
<i>ESR1</i>	estrogen receptor $\alpha$ (XX/xx)	高齢女性の GG 型で骨密度が低い
<i>OST</i>	osteocalcin (C298T)	閉経女性の TT 型で骨密度が低い
<i>ADR</i>	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
<i>CYP17A1</i>	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>		
<i>IL-6</i>	interleukin-6 (C-634G)	閉経女性の GG 型で橈骨遠位の骨密度が低い
<i>TGF-<math>\beta</math></i>	transforming growth factor- $\beta$ 1 (T29C)	高齢女性の TT/TC 型で橈骨の骨密度が低い
<i>OPG</i>	osteoprotegerin (T950C)	未閉経女性の CC 型で橈骨近位の骨密度が低い
<i>OPG</i>	osteoprotegerin (T245G)	閉経女性の GG 型で大腿骨頸部骨密度が低い
<i>CCR</i>	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>		
<i>MMP1</i>	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
<i>MMP9</i>	matrix metalloproteinase-9 (C-1562T)	男性の CT/TT 型で骨密度が低い
<i>COL</i>	collagen type 1 (G-1997T)	閉経女性の GG 型で骨密度が低い
<i>ICAM-1</i>	intercellular adhesion molecule-1 (Lys469Glu)	閉経女性の AA 型で骨密度が低い
<i>PLOD1</i>	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
<i>CX37</i>	connexin 37 (Pro319Ser)	男性の TT 型で骨密度が低い
<b>その他</b>		
<i>KLOT</i>	klotho (G-395A)	閉経・未閉経女性の GG 型で骨密度が低い
<i>MTP</i>	microsomal triglyceride transfer protein (G-493T)	未閉経女性の TT 型で骨密度が高い
<i>VLDLR</i>	VLDL receptor (triplet repeat)	男性の CGG リピート 8 以上で骨密度が高い
<i>ALAP</i>	adipocyte-derived leucine aminopeptidase (Lys528Arg)	未閉経女性の GA/AA 型で骨密度が低い
<i>LIPC</i>	hepatic lipase (C-514T)	閉経女性の TT 型で骨密度が低い
<i>CNR2</i>	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
<i>PON1</i>	paraoxonase-1 (Gln192Arg)	閉経女性の GG 型で骨密度が低い
<i>PON1</i>	paraoxonase-1 (Met55Leu)	閉経女性の TT 型で骨密度が低い
<i>PON2</i>	paraoxonase-2 (Cys311Ser)	閉経女性の CC 型で骨密度が低い
<i>DRD4</i>	dopamine D4 receptor (C-521T)	男性の CC 型で骨密度が低い
<i>FOXC2</i>	forkhead box C2 (C-512T)	男女ともに T アリルで骨密度が低い
<i>PLN</i>	perilipin (C1243T)	男性の C アリルで骨密度が低い
<i>MAOA</i>	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
<i>SH2B1</i>	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っているが発症しない人

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っているが発症した人、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、感受性遺伝子をもっているで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

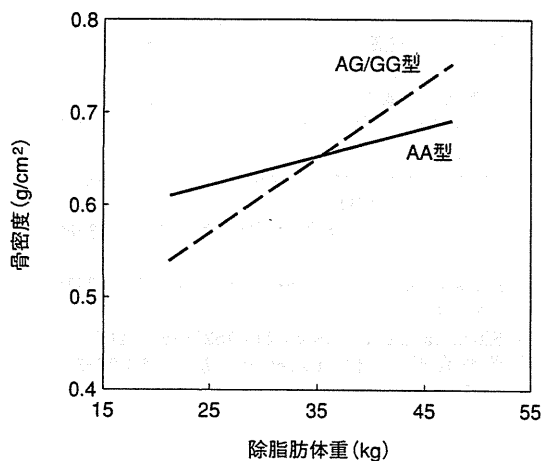


図 5 閉経女性のDXA法による骨密度と除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ER $\alpha$ )遺伝子 Xba I 多型の影響<sup>13)</sup>

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、

#### サイドメモ

#### 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>1-4)</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(大内尉義, 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.

\* \* \*

特集 高齢者の虚弱—評価と対策—

Seminar

## 2. 虚弱の危険因子

下方 浩史 安藤富士子

### KEY WORD

- 虚弱
- 高齢者
- 危険因子
- 体力
- 老化

### SUMMARY

高齢者の虚弱は年齢が高いほど割合が高くなり、また男性よりも女性で割合が高い。虚弱の要因としては、低栄養、喫煙、慢性疾患への罹患、慢性炎症、性ホルモンの減少などの身体的要因に加えて、世帯の年収や教育歴、人種、生活空間など社会的な因子も重要である。高齢者ではこれらの多くの要因が重積し、虚弱を引き起こすものと考えられる。高齢者の虚弱に対する運動や栄養による介入研究が数多く行われているが、その効果ははっきりしていない。運動介入や栄養の単独の介入では虚弱の予防は難しく、生活全般のサポートでの対応が望まれる。

### はじめに

日本人の平均寿命は年々長くなり、高齢者、特に後期高齢者の人口が急増している。しかし、高齢になるほど虚弱な高齢者は増加する。一方で少子化が進み、今後は若い労働力が不足していくことが予想される。そのような状況で、介護のために若い人材の労力が費やされるようでは、日本の国が成り立っていかなくなってしまうだろう。高齢化する日本の社会で、介護や支援を要するような虚弱な高齢者を減らし、健康長寿を達成することは急務となっている。本稿では、高齢者の虚弱の要因を明らかにし、その予防法を探る。

### 性別、加齢と虚弱

虚弱は男性よりも女性に多い。日本では平均寿命は女性の方が男性よりも7歳近く長い。寝たきりの期間も女性の方が長く、虚弱の女性の数は男性よりも多い。しかし年齢を調整しても

虚弱のリスクは男性よりも女性の方が高い<sup>1)</sup>。また、虚弱な女性の死亡率は男性よりも高いという報告もある<sup>2)</sup>。

虚弱の定義にもよるが、虚弱は75歳以上の20~30%に認められ、高齢になるほどその割合は高くなる<sup>3)</sup>。多くの研究で、加齢は虚弱の最も強い危険因子の1つに挙げられている。しかし、加齢そのものが虚弱の要因なのか、加齢に伴って生じる様々な障害や疾病が虚弱の要因であって、これらの要因をすべて除いても加齢が虚弱の要因であるかどうかについては、まだ十分には明らかにされていない。

### 生活習慣と虚弱

高齢者では一般に身体活動量が減り、また歯の脱落、嗅覚や味覚の低下、消化機能の低下など生理学的な要因に加えて、抑うつなどの精神的な要因のため食欲が低下する。こうした生活習慣の変化が高齢者の虚弱を引き起こす可能性が高い。虚弱の栄養学的要因として低栄養、瘦

しもかた ひろし(国立長寿医療研究センター予防開発部長)／あんどろ ふじこ(愛知淑徳大学健康医療科学部教授)



せが重要である。特に摂取エネルギー、蛋白質や必須アミノ酸摂取の低下、ビタミンやミネラル、特にビタミンD、カロテン、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸の摂取不足は高齢者の虚弱と関連が深いといわれている<sup>4)</sup>。

虚弱における栄養の指標としてアルブミン、コレステロールが使われてきた。横断的な解析では、低アルブミン血症(血清アルブミン3.5 g/dL未満)は地域在住高齢者の身体機能やADL障害に関連していた<sup>5,6)</sup>。縦断的研究では、3.8 g/dL以下の低アルブミン血症が3年後の身体機能低下と関連していたが<sup>8)</sup>、7年後の身体機能低下とは関連をしていなかった。170 mg/dL未満の低コレステロール血症は死亡のリスクにはなっていたが、虚弱のリスクにはなっていなかった<sup>7)</sup>。コレステロールとアルブミンを組み合わせた縦断的な検討では、血清総コレステロールが5.2 mmol/L(201 mg/dL)以下で女性での虚弱危険因子となっていたが、血清アルブミンが4.3 g/dL以下での判定では男女とも虚弱危険因子とはならなかった。しかし、コレステロールとアルブミンの両方を組み合わせたと、男性での虚弱危険因子となった<sup>8)</sup>。HDLコレステロールについても施設入所の高齢者の2年間の追跡で、身体機能低下の重要なリスクファクターになっていることが示されている<sup>9)</sup>。虚弱の栄養指標は、単独では虚弱を見逃してしまうこともある。いくつかの指標を組み合わせると判断することも重要であろう。

高齢者の虚弱についての大規模な縦断研究として、米国の40,657人の65~79歳の女性を対象とした3年間の追跡研究 Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS)がある<sup>10)</sup>。WHI-OSではベースライン調査で16.3%が虚弱と判断され、さらに3年間の追跡で14.8%が新たに虚弱となった。虚弱の要因として生活習慣についても詳細な調査が行われているが、その結果では喫煙は虚弱の危険因子であるが、飲酒は少量ならばむしろ虚弱を予防するという結果が出ている。また、体重は低体重も肥満もともに正常体重に比べて虚弱の要因となっていた。

## 慢性疾患と虚弱

WHI-OSの報告では慢性疾患やうつ症状が虚弱の要因であり、一方、自覚的健康度が高いことは虚弱を防ぐ要因であった。虚弱との関連が認められた慢性疾患は、冠動脈疾患、脳血管障害、糖尿病、高血圧症、大腿骨頸部骨折、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、転倒、抑うつ、関節炎であった<sup>10)</sup>。さらに認知症や認知機能障害が、高齢者の虚弱と関連しているとする報告もある<sup>11,12)</sup>。

慢性の炎症も虚弱の要因となる。IL-6が3.8 pg/mLを超える場合、CRPが2.65 mg/Lを超える場合には、3年間の追跡で有意に身体機能が低下していた<sup>7)</sup>。男性ホルモンの低下についても、高齢男性の虚弱の要因であるとの報告がある。米国での1,469名の65歳以上高齢男性の検討では、血清テストステロン濃度が低いほど虚弱の割合が多く、4年間の縦断的追跡でも血清テストステロン濃度が低いほど虚弱となるリスクが高かった<sup>13)</sup>。男性高齢者の場合、アンドロポーズと呼ばれる加齢に伴う男性ホルモンの低下が、虚弱の要因として重要である。副腎や性腺で産生される男性ホルモンの1種であるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)も低値であることが、高齢男女で虚弱と関連していた<sup>14)</sup>。これら様々な慢性疾患や病態が重積することで、さらに虚弱の危険が増加する。

## 社会経済的要因と虚弱

同じ定義を用いても、虚弱高齢者の分布には地域差があるといわれている。ヨーロッパ10カ国の調査では、65歳以上の虚弱高齢者の割合はスイスの5.8%からスペインの27.3%までと異なっており、同じヨーロッパでも概して南欧は北欧よりも虚弱な高齢者が多いと結果であった<sup>15)</sup>。この地域差には教育など社会経済的な要因が関与しているという。

米国のWHI-OSでは社会経済的要因として、世帯年収が高いほど、教育が長いほど、白人に比べむしろ黒人やアジア人でリスクが低かつ

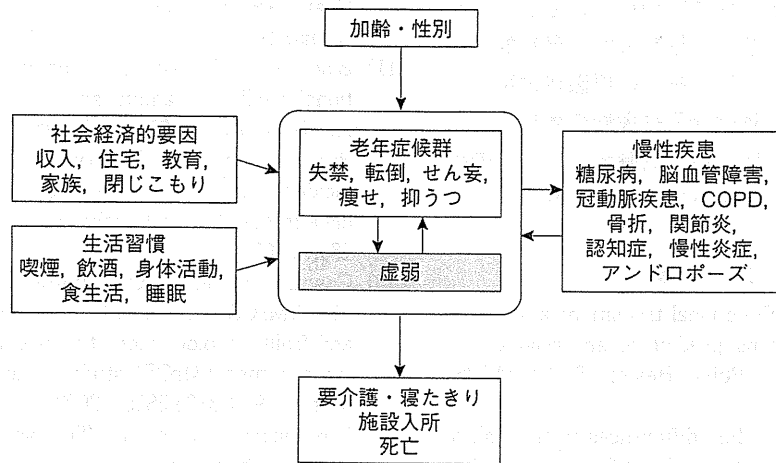


図1 高齢者の虚弱的要因と老年症候群

た<sup>10)</sup>。また、一人暮らしは虚弱となるリスクを20%下げている。一人暮らしは、他の家族に依存できず自立が必要なためと思われる。一方で、3年間にわたる縦断的研究で、外出頻度が少ない、いわゆる「閉じこもり」で虚弱的の発生率が高かったとの報告もある<sup>16)</sup>。

### 虚弱的高齢者への介入研究

虚弱的の予防を目指しての介入研究が繰り返して行われている。1994年に『New England Journal of Medicine』に掲載されたFiataroneらによる虚弱的高齢者への古典的な介入研究がある<sup>17)</sup>。施設入所中の高齢者に対する無作為割付研究で、筋肉トレーニングにより虚弱的の有意な改善が認められている。運動による介入の虚弱的の改善効果については、ほかのよくデザインされた研究でも認められているが<sup>18)</sup>、否定的な結果の研究もある<sup>19)</sup>。

栄養での介入でも虚弱的の改善効果ははっきりしない。Fiataroneらによる無作為割付研究でのビタミン、ミネラル、蛋白質、脂質、炭水化物による栄養介入では、虚弱的の改善効果は認められなかった<sup>17)</sup>。必須アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシンの3つを分岐鎖アミノ酸という。筋肉を構成している必須アミノ酸の約35~40%がこの分岐鎖アミノ酸であり、筋肉

の蛋白質分解を抑制する。高齢者の筋量維持、増加にこの分岐鎖アミノ酸が有効だとする報告は多い<sup>20)</sup>。しかし、実際に無作為割付研究を行っても、ロイシンをサプリメントとして3カ月間にわたって高齢男性に投与した介入試験では、筋肉量や筋力への影響はなかったという<sup>21)</sup>。このほかにもビタミンDの投与による栄養介入の研究などもあるが<sup>19)</sup>、虚弱的の改善効果は認められていない。

### おわりに

老年症候群は高齢者に特有のあるいは高頻度にみられる諸症状であり、高齢者のADLやQOLを阻害する。老年症候群には、めまい、息切れ、痩せ、食欲不振、抑うつ、転倒、関節痛、視力低下、聴力低下などが含まれる。これらの老年症候群の諸症状は、高齢者虚弱的との関わりが強い。図1に示すように、加齢、性別は高齢者の虚弱的の要因として重要であるが、世帯年収や教育、住宅環境、家族構成などの社会経済的要因、喫煙、飲酒、身体活動、食生活などの生活習慣、糖尿病、脳血管障害、冠動脈疾患、COPD、骨折、関節炎、認知症、慢性炎症、アンドロポーズなどの慢性疾患や慢性的な病態が、高齢者の虚弱的を引き起こす。これらの要因は同時に様々な老年症候群の要因にもなる。さらに

高齢者の虚弱が老年症候群の原因ともなる。そして要介護や寝たきり、施設入所、最終的には死に至る。このように、多くの要因が重積し虚弱を引き起こす。運動介入や栄養の単独の介入では虚弱の予防は難しい。高齢者に対しての生活全般のサポートによる対応が望まれる。

#### 文 献

- 1) Mor V et al : Functional transitions among the elderly : patterns, predictors, and related hospital use. *Am J Public Health* **84** : 1274-1280, 1994.
- 2) Puts MT et al : Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases. *J Am Geriatr Soc* **53** : 40-47, 2005.
- 3) Topinkova E : Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab* **52**(Suppl 1) : 6-11, 2008.
- 4) Bartali B et al : Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **61** : 589-593, 2006.
- 5) Salive ME et al : Serum albumin in older persons : relationship with age and health status. *J Clin Epidemiol* **45** : 213-221, 1992.
- 6) Jensen GL et al : Nutrition risk screening characteristics of rural older persons : relation to functional limitations and health care charges. *Am J Clin Nutr* **66** : 819-828, 1997.
- 7) Reuben DB et al : Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* **50** : 638-644, 2002.
- 8) Schalk BW et al : Lower levels of serum albumin and total cholesterol and future decline in functional performance in older persons : the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Age Ageing* **33** : 266-272, 2004.
- 9) Zuliani G et al : Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are a marker of disability in the elderly. *Gerontology* **45** : 317-322, 1999.
- 10) Woods NF et al : Women's Health Initiative : Frailty : emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* **53** : 1321-1330, 2005.
- 11) Black SA and Rush RD : Cognitive and functional decline in adults aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* **50** : 1978-1986, 2002.
- 12) Buchman AS et al : Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med* **69** : 483-489, 2007.
- 13) Cawthon PM et al : Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group : Sex hormones and frailty in older men : the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* **94** : 3806-3815, 2009.
- 14) Voznesensky M et al : The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing* **38** : 401-406, 2009.
- 15) Santos-Eggimann B et al : Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **64** : 675-681, 2009.
- 16) Xue QL et al : Life-space constriction, development of frailty, and the competing risk of mortality : the Women's Health And Aging Study I. *Am J Epidemiol* **167** : 240-248, 2008.
- 17) Fiatarone MA et al : Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* **330** : 1769-1775, 1994.
- 18) Gill TM et al : A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med* **347** : 1068-1074, 2002.
- 19) Latham NK et al : A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people : the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* **51** : 291-299, 2003.
- 20) Fujita S and Volpi E : Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr* **136** (Suppl) : 277S-280S, 2006.
- 21) Verhoeven S et al : Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men. *Am J Clin Nutr* **89** : 1468-1475, 2003.

(執筆連絡先) 下方浩史 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35 番地 国立長寿医療研究センター予防開発部

Seminar

### 3. 虚弱のバイオマーカーとその応用

小川 純人 大内 尉義

KEY WORD

- 虚弱
- サルコペニア
- 性ホルモン

SUMMARY

高齢者の虚弱は、身体機能、臓器機能の低下など、加齢に伴う要因によって生じる老年症候群の1つであり、生命予後やADLに及ぼす影響が大きく、その予防はわが国において重要な課題となっている。虚弱の重要な要因、背景としてサルコペニアの存在が知られているが、加齢に伴うホルモン、サイトカインなどの液性因子の変化が、虚弱やサルコペニアの発症、進展に関与している可能性が明らかになってきている。本稿では、加齢に伴うホルモン、サイトカインなどの液性因子の加齢変化、動態と虚弱、サルコペニアとの関連性、バイオマーカーとしての可能性について概説する。

#### はじめに

加齢に伴う様々な機能変化の中でも、歩行能力、運動機能、視力、記憶力、腎機能をはじめとした人間の身体機能、生理機能は年齢とともに低下していくことが知られている。加齢に伴う生殖内分泌器官の機能低下により、性ステロイドなどのホルモン動態にも大きな変化が生じ、menopause, andropause, somatopause, adrenopauseとして理解されている。また、加齢に伴う性ホルモンの低下とは対照的に、Interleukin-6(IL-6), IL-1, tumor necrosis factor-alpha(TNF- $\alpha$ )などの炎症性サイトカインの産生増大が指摘されており、慢性炎症と老化、老年病との関連性が示唆されている<sup>1)</sup>。加齢に伴い筋肉量の減少、筋力低下(サルコペニア)も認められ、高齢者の身体機能、臓器予備能、activities of daily life(ADL)の低下によって虚弱(frailty)、要介護状態に陥る場合も少なくない。Frailtyは栄養障害、移動能力低下、筋力低下、活力低下、

活動度低下をその評価指標としてFriedらにより提唱されているが、サルコペニアはfrailtyの主要な要因と考えられる<sup>2)</sup>。

このように複合的な成因、背景が想定される高齢者の虚弱、サルコペニアでは、高齢者の運動機能、身体機能を低下させるばかりでなく、生命予後、ADLを規定し、高齢者本人、介護者のquality of life(QOL)を低下させてしまう場合が多く、その対策は重要である。その際、虚弱予防の観点からサルコペニアを予防、改善することの重要性がより認識されるようになってきており、最近では性腺系、副腎系の加齢変化、サイトカイン動態と筋肉量、サルコペニアとの関連性についても知見が得られるようになってきている(表1)。

#### ホルモンの動態、加齢変化

加齢に伴う機能変化の中で生殖内分泌器官の老化は重要であり、特に女性においては平均寿

おがわ すみと, おおうち やすよし(東京大学大学院医学系研究科加齢医学)

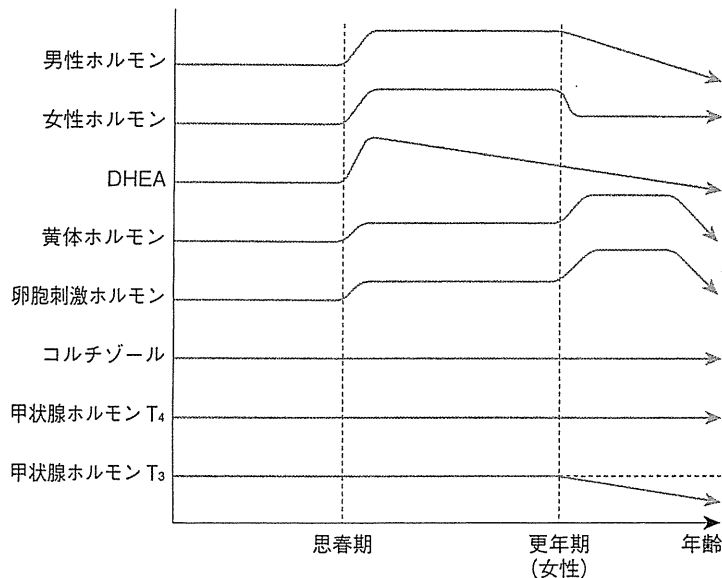


図1 加齢に伴う血中ホルモン濃度の変化

表1 サルコペニア関連因子の例

Testosterone	IL-6
Estrogen	TNF- $\alpha$
DHEA	CRP
DHEA-S	$\alpha$ 1-antichymotrypsin
SHBG	Wnt
Vitamin D	Notch
Cortisol	MuRF1
Growth hormone	TGF- $\beta$
IGF-1	Smad3

命が80歳を超えるのに対し、50歳前後で閉経を迎えるようになる。このように加齢とともに変動する内的環境のうち重要なものとして、個体の恒常性維持に必要なホルモンが挙げられる。一般に、甲状腺ホルモンやグルココルチコイドなど生命維持に不可欠と考えられるホルモンは、加齢に際し比較的一定レベルを維持するのに対し、血中性ホルモン濃度は加齢に伴い特異的変動を示すことが明らかになってきている(図1)。血中エストロゲン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)はいずれも小児期から思春期にかけて著増し、その後は各性ステロイドホルモンに特徴的な加齢性変動のパターンを示す。女性で

は閉経を機に血中エストロゲン濃度が顕著に低下することに伴って、フィードバック抑制が起こらず下垂体からの分泌上昇により血中黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)値は高値となる。

男性の場合、加齢に伴いテストステロンの低下を認めることが知られており、高齢男性では1年に1%程度血中濃度が低下するといわれている<sup>3)</sup>。また、性ステロイド前駆体であるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)は、その硫酸包合体であるDHEA-Sとともにそのほとんどが副腎で産生され、それ自体が弱いアンドロゲン活性を有することから副腎アンドロゲンといわれている。DHEA、DHEA-Sは6~7歳頃から増加し始め、13歳前後でピークに達してしばらく高値を持続し、20歳代以後加齢とともに直線的に減少することが明らかとなってきている。高齢男性における低テストステロン状態については、身体機能、転倒リスクなどとの関連性が明らかになってきた。米国における約6,000名の地域在住高齢男性を対象とした観察研究(4年間)では、当初の活性型テストステロン値と転倒リスク、身体機能との間に負の相関が認められた<sup>4)</sup>。また、テストステロン低下に

伴う筋量減少, および補充によるタンパク同化, 筋量増加作用が転倒リスクに大きく関与することも明らかになってきており, ホルモン補充や運動に伴う筋力, 筋量, 体組成の改善によって転倒リスクの軽減も期待される<sup>5-7)</sup>. 65歳以上の男性に3年間パッチによるテストステロン補充を行った米国の研究では, 筋肉量の増加, 脂肪量の減少といった体組成の改善効果が認められた<sup>8)</sup>.

テストステロン値は男性だけでなく女性でも加齢とともに低下することが知られており<sup>9)</sup>, 女性においてもテストステロンレベルと転倒リスクとの関連について一部示唆されている<sup>10,11)</sup>. その一方で, 高齢者に対して女性ホルモン補充を行った際に, 筋力増強を認め, 転倒リスクを軽減させるかどうかについては一定の結論が得られていない<sup>12,13)</sup>.

DHEA-Sは末梢組織で男性ホルモン, 女性ホルモンに変換されることで間接的に作用することが知られているが, これまでの観察研究などから, 高齢者においてDHEA-S値と転倒リスクとの間に負の相関を認める可能性が示唆されている.

性ホルモン結合タンパク(SHBG)については, 性ホルモンの動態とは異なり, 加齢に伴って増加することが知られており<sup>14)</sup>, SHBGの増加に伴い, 遊離テストステロン値はむしろ低下し, 体内におけるテストステロン活性も低下する可能性が指摘されている. また, insulin-like growth factor-1(IGF-1)は成長ホルモンにより肝臓, 筋肉で産生される一方で, その血中濃度は加齢に伴って低下することが知られている<sup>15)</sup>. IGF-1は筋細胞の増殖, タンパク合成に重要とされるほか, IGF-1によるPI3K/Akt経路の活性化は, 骨格筋ユビキチンリガーゼであるmuscle ring-finger 1(MuRF1)などの発現抑制によってサルコペニアの防止につながる可能性が示されている<sup>15)</sup>.

## ■ サイトカインの動態とサルコペニア ■

加齢に伴うホルモン動態の変化, 身体組成の

変化などによって, IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ をはじめとする炎症性サイトカイン産生が増大することが知られており, 高齢者における血中サイトカインの上昇は, 老年病, 老年症候群の発症, 進展に関与している可能性が示唆されている. また, サイトカインが有する異化作用により, 骨格筋タンパク分解が亢進し, 結果としてサルコペニアをもたらす可能性も考えられる. 実際, 加齢に伴う血清, 筋組織中でのIL-6, TNF- $\alpha$ 増加と筋量低下との関連性が指摘され, IL-6, CRP,  $\alpha$ 1-antichymotrypsinとサルコペニアの間では, 血中IL-6濃度と筋力, 筋量との間に逆相関が示された<sup>16,17)</sup>. またIL-6過剰発現マウスの表現型として, 骨格筋萎縮が認められている<sup>18)</sup>. このほか, 骨格筋タンパクの分解機序としてユビキチン依存性経路が知られているが, TNF- $\alpha$ などのサイトカインがNF- $\kappa$ Bの活性化を介してMuRF1発現を誘導し, サルコペニアを引き起こす可能性が示されている<sup>19)</sup>.

また, 高齢, 若齢マウス間の血管縫合(parabiotic pairings)実験により, 高齢マウスでの筋再生能増強, 若年マウスでの筋再生能低下, 筋線維化が認められ, 筋衛星細胞の機能低下, 筋線維化にWnt, Notchシグナル系が重要であることが最近明らかにされた<sup>20-22)</sup>. また, 筋衛星細胞の微少環境(ニッチ)の老化と筋再生能低下との関連も明らかになりつつあり, TGF- $\beta$ シグナル系の関与が明らかになってきている<sup>23)</sup>. こうした知見や高齢者由来骨格筋でのNotch発現低下<sup>24)</sup>などからも, 加齢性変化を伴う液性因子によって骨格筋細胞活性が制御される可能性も考えられる.

## ■ おわりに ■

本稿では, 虚弱のバイオマーカーについて, 特にサルコペニアと関連性のある液性因子を取り上げ, 加齢に伴う性ステロイド, サイトカインの動態, 筋肉サルコペニアとの関連性などについて概説した. 性ステロイドを含めた各種ホルモンやサイトカインなどの液性因子の制御が, 虚弱, サルコペニアの予防, 発症, 進展防止に

有用である可能性が次第に明らかにされつつあり、虚弱、サルコペニアの発症基盤の解明、バイオマーカーとしての診断的有用性、臨床応用にも発展するものと期待される。

#### 文 献

- 1) Roubenoff R et al : Monocyte cytokine production in an elderly population : effect of age and inflammation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **53** : M20-M26, 1998.
- 2) Bandeen-Roche K et al : Phenotype of frailty : characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **61** : 262-266, 2006.
- 3) Morley JE et al : Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* **46** : 410-413, 1997.
- 4) Orwell E et al : Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older man. *Arch Intern Med* **23** : 2124-2131, 2006.
- 5) Bhasin S : Testosterone supplementation for aging-associated sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **58** : 1002-1008, 2003.
- 6) Ottenbacher KJ et al : Androgen treatment and muscle strength in elderly men : A meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* **54** : 1666-1673, 2006.
- 7) Rolland Y et al : Sarcopenia : its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* **12** : 433-450, 2008.
- 8) Synder PJ et al : Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* **84** : 2647-2653, 1999.
- 9) Pfeilschifter J et al : Relationship between circulating insulin-like growth factor components and sex hormones in a population-based sample of 50- to 80-year-old men and women. *J Clin Endocrinol Metab* **81** : 2534-2540, 1996.
- 10) Riggs BL et al : Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* **23** : 279-302, 2002.
- 11) Schaap LA et al : The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* **63** : 152-160, 2005.
- 12) Taaffe DR et al : Estrogen replacement, muscle composition, and physical function : The Health ABC Study. *Med Sci Sports Exerc* **37** : 1741-1747, 2005.
- 13) Kenny AM et al : Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in non-obese women who are long-term users of estrogen-replacement therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **58** : M436-M440, 2003.
- 14) Vermeulen A et al : Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab* **81** : 1821-1826, 1996.
- 15) Sherlock M et al : Aging and the growth hormone/insulin like growth factor-T axis. *Pituitary* **10** : 189-203, 2007.
- 16) Lee CE et al : The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. *Clin Nutr* **26** : 524-534, 2007.
- 17) Schaap LA et al : Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* **119** : e9-e17, 2006.
- 18) Tsujinaka T et al : Muscle undergoes atrophy in association with increase of lysosomal cathepsin activity in interleukin-6 transgenic mouse. *Biochem Biophys Res Commun* **207** : 168-174, 1995.
- 19) Adams V et al : Induction of MuRF1 is essential for TNF-alpha-induced loss of muscle function in mice. *J Mol Biol* **384** : 48-59, 2008.
- 20) Brack AS et al : Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science* **317** : 807-810, 2007.
- 21) Liu H et al : Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. *Science* **317** : 803-806, 2007.
- 22) Conboy TM et al : Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* **433** : 760-764, 2005.
- 23) Carlson ME et al : Imbalance between pSmad3 and Notch induces CDK inhibitors in old muscle stem cells. *Nature* **454** : 528-532, 2008.
- 24) Carey KA et al : Impaired expression of Notch signaling genes in aged human skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **62** : 9-17, 2007.

(執筆連絡先) 小川純人 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学大学院医学系研究科加齢医学



## V. 資料



# 第3回 お達者整形外来問診票

このたびは、第3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、東京都健康長寿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健康長寿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ざいませんので、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

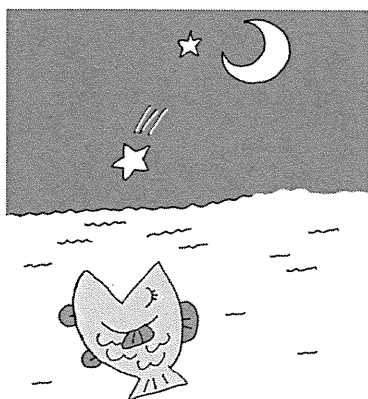
性 別： 男 ・ 女

お 名 前： \_\_\_\_\_

ご 住 所： \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

今日の日付：平成 　　年 　　月 　　日



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. この3年間の骨折や骨の病気のこと。

この3年間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 この3年間で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** この3年間で骨粗鬆症（骨が弱い、もろい）といわれましたか。  
 1) はい  
 2) いいえ
- 12** この3年間で骨粗鬆症の治療（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

2. この3年間でのころんだことやねこんだことについて

1 この3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。

3年で( )回ぐらい

それはいつですか? ( 年 月) ( 年 月) ( 年 月)  
( 年 月) ( 年 月) ( 年 月)

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 )