

Table 2
Frequencies and incidence rates of fracture and immobilization in participants in the three cohorts.

	The Nagano Cohort (N = 1787)			The Miyama and Taiji Cohorts (N = 400)		
	Frequency	IR	95% CI	Frequency	IR	95% CI
Major osteoporotic fracture	383	34.1	30.9 37.7	60	16.1	12.5 20.7
Clinical vertebral fracture	279	24.9	22.1 28.0	44	11.8	08.8 15.9
Hip fracture	44	3.9	2.9 5.3	8	2.2	1.1 4.3
Immobilization	83	7.4	6.0 9.2	-	-	-

IR, incidence rate per 1,000 person-years; CI, confidence interval.

included in the FRAX, were excluded based on having *p* values less than 0.2. Importantly, incidence rate of major osteoporotic fracture increased as weight elevated and this direction is opposite to the FRAX and this trend remains significant even when all the other risk factors listed initially in the variable selection procedure are adjusted for (rate ratio for 10 kg increase in weight: 1.22, 95% CI: 1.07 to 1.40, *p* < 0.01). Multivariate analysis for immobilization, using the same variable selection procedure, showed that age, prior fracture and dementia were associated with the incidence of immobilization (Table 3).

Input and output of the FRISC

All the risk factors that were retained through the variable selection procedure were incorporated into the final prediction model named as the FRISC. Interface of web application of the FRISC is displayed in Fig. 1. The input comprises the sex risk factors and, menopausal status and secondary osteoporosis which were used only for assessment of the applicability. The output comprises the 1, 3, 5 and 10-year probabilities of major osteoporotic fracture and those of immobilization and is calculated by using the algorithm described in Supplementary Data.

External validation of the FRISC

Fig. 2 displays histograms of the calculated 10-year probabilities of major osteoporotic fracture for the 400 participants in the validation dataset (upper: the FRISC, lower: the FRAX). An apparent difference was observed in the left tail of the two histograms; in the upper figure participants with fracture probability less than 0.05 were very few, while the FRAX gave the fracture probability less than 0.05 to a substantial portion of the participants. As a result, the fracture probabilities from the FRISC were much higher on average. Table 4 compares the predictive accuracy of the two prediction models and prediction from BMD alone. Over the 10-year follow-up, major osteoporotic fracture developed in 60 of 400 participants in the validation dataset. The predicted event

Table 3
Multivariate Poisson regression analysis of risk factors for major osteoporotic fracture and immobilization in the development dataset of 1,787 participants.

	Major osteoporotic fracture			Immobilization		
	Rate ratio	95% CI	<i>p</i>	Rate ratio	95% CI	<i>p</i>
Age, + 10 years	1.62	1.43 1.83	<0.01	2.80	2.09 3.73	<0.01
Weight, + 10 kg	1.25	1.10 1.42	<0.01	-	-	-
Lumbar BMD, + 1 T score point	0.85	0.76 0.94	<0.01	-	-	-
Prior fracture, yes/no	2.00	1.57 2.54	<0.01	2.04	1.21 3.44	0.01
Back pain, yes/no	1.58	1.27 1.96	<0.01	-	-	-
Dementia, yes/no	-	-	-	2.09	1.32 3.29	<0.01

BMD: bone mineral density; CI: confidence interval.

frequency calculated from the FRISC was slightly higher than the observation (observed/predicted ratio: 0.74), while the FRAX tended to underestimate (observed/predicted ratio: 1.59). The Hosmer–Lemeshow test did not indicate any significant deviation between the observed event frequency and prediction from the FRISC. The C statistics for the FRISC was 0.727, indicating that the discriminatory power of the FRISC is moderate, while that for prediction from BMD alone was 0.651. That is, the discriminatory power of the FRISC, which combines BMD and additional clinical risk factors, was better than BMD alone significantly even in independent community-based cohort studies (*p* = 0.03, Table 4). Fig. 3 shows ROC curves for major osteoporotic fracture probability from the FRISC (solid curve), the FRAX (dashed curve) and BMD alone (dotted curve). Both the ROC curves of the prediction models increased almost identically at first, but the curve for the FRISC was slightly above the curve for the FRAX where sensitivity is higher than 0.7 and where lower probability is used as a cutoff point (i.e. 16% or lower in the FRISC, 14% or lower in the FRAX), indicating that the FRISC is advantageous over the FRAX for screening of low-risk osteoporotic patients.

Discussion

In the current study, we explored clinical risk factors for major osteoporotic fracture and immobilization and developed a novel prediction model, the FRISC. Importantly, the assessment of external validity showed that the FRISC allows accurate prediction of major osteoporotic fracture even in the community-based setting and after a long-term follow-up of ten years, although it was developed in a hospital-based cohort study (i.e. for outpatients and visitors to a clinic). Therefore, the FRISC is useful both not only for patients who have a more complicated risk for fracture, such as atherosclerosis, diabetes or other potential risks to deteriorate bone strength, but also general postmenopausal women. Further the discriminatory power of the FRISC was shown to be better than BMD alone. We have previously noted that there is a close relationship between bone fractures and subsequent immobilization in postmenopausal Japanese women, and that these two conditions are morbid states that require a large amount of health resources [17]. Therefore, an accurate measure to predict these two conditions is particularly valuable in the context of an aging society. A web application of the FRISC is available at <http://www.biostatistics.jp/prediction/frisc> (Fig. 1).

The major finding of the current study is that inclusion of the four clinical risk factors, namely age, weight, prior fracture and back pain, in addition to BMD significantly improved the accuracy of the prediction model for major osteoporotic fracture. In contrast, parental history of fracture, smoking status, alcohol consumption, rheumatoid arthritis and use of steroids, which are all included in the FRAX, were not associated with incidence of fracture in the present analysis. The reason for this observation does not appear to be a lack of power given the number of observed events in the Nagano Cohort. Diet and other lifestyle factors, which were Westernized among smokers in this cohort, may have contributed to this unexpected result. One implication of these findings is that the association between lifestyle factors and fracture risk is possibly biased due to confounding factors, and it is necessary for prediction models to reflect the multidimensional nature of lifestyles. Although there were smokers and drinkers in the present population, the extent of their smoking and drinking was very mild, and smaller percentages of patients had these habits than in comparable Caucasian populations. In the practical point of view, a more parsimonious model is desirable and the FRISC would therefore provide a simple but sufficiently accurate measure for prediction of major osteoporotic fracture.

The present results indicated that incidence of fracture increases with heavier body weight, although low BMI has been considered as a significant risk factor of fracture as proposed in the FRAX. This trend remained even after the adjustment for the other risk factors

The FRISC

A validated risk assessment tool for major osteoporotic fracture and immobilization

Questionnaire

Age, yrs

Weight, kg

Lumbar BMD, T score

Postmenopausal yes no

Secondary osteoporosis no yes

Prior fracture no yes

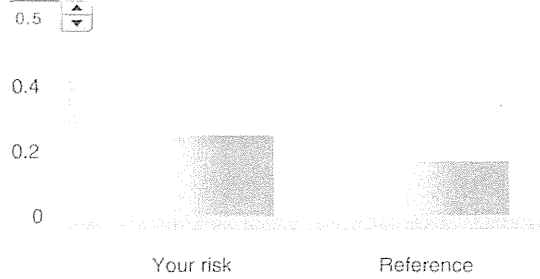
Back pain no yes

Dementia no yes

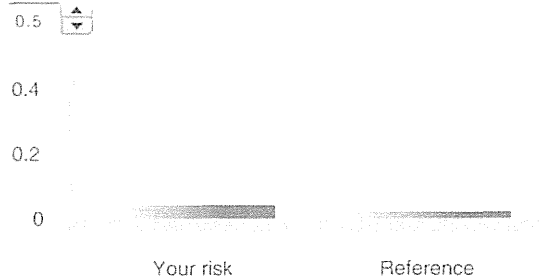
How far in the future would you like to assess risk?

1 yr 3 yrs 5 yrs 10 yrs

Probability of Major Osteoporotic Fracture



Probability of Future Immobilization



*Reference is a typical osteoporotic woman at your age

Fig. 1. Input and output of the web application of the FRISC.

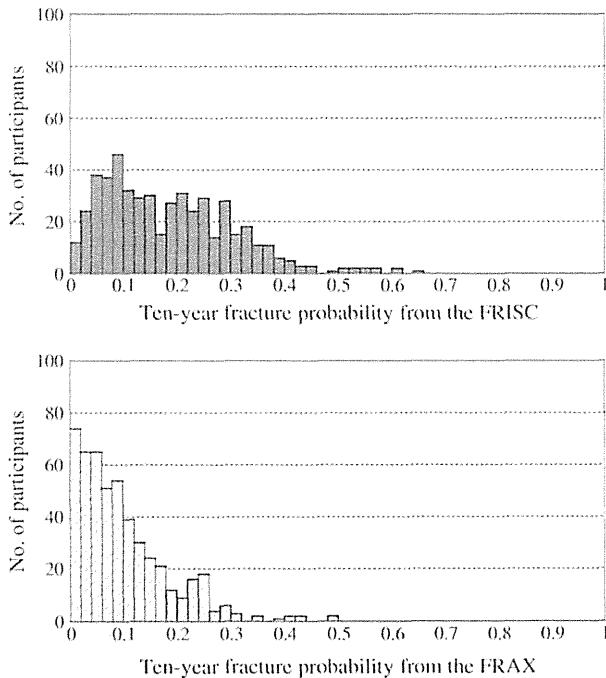


Fig. 2. Histogram of 10-year probabilities of major osteoporotic fracture from the FRISC (upper) and the FRAX (lower) in the Miyama and Taiji Cohorts.

($p < 0.01$) and therefore seemed to be attributable to confounders. This may be one of the causes of discrepancy in 10-year probability between the FRAX and the actual fracture rate in the three cohorts. Recent report indicated that morbid obesity had a higher susceptibility of fractures comparing to the postmenopausal women with normal weight although the BMD of the obesity was higher than the controls [35]. As it is well known that obesity will connect to have diabetes mellitus or at least to have glucose intolerance and diabetes may deteriorate bone quality due to an increase in non-enzymatic glycation induced cross-links of collagen, which increased collagen

Table 4
Predictive accuracy of major osteoporotic fracture probability from the FRISC compared the FRAX evaluated in the validation dataset from general population.

	Calibration			Discrimination		
	Predicted no. of cases	Observed/predicted ratio	p^*	C statistics [†]	95% CI	p^{\ddagger}
BMD alone	-	-	-	0.651	0.575 0.728	-
The FRAX	37.8	1.59	<0.01	0.699	0.629 0.768	0.23
The FRISC	81.2	0.74	0.17	0.727	0.660 0.794	0.03

CI: confidence interval.

* Hosmer–Lemeshow test, p value less than 0.05 indicates a significant deviation between the observed and predicted event frequencies. Number of strata and degree of freedom are 10 and 8, respectively.

[†] The proportion of all patient pairs in which prediction and observed occurrence of event are concordant.

[‡] Contrast test comparing C statistics of the FRAX and FRISC from that of BMD alone, p value less than 0.05 indicates a significant improvement from BMD alone.

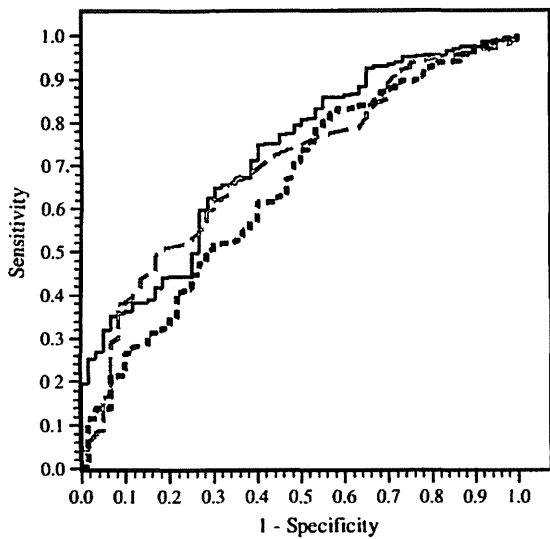


Fig. 3. Receiver operating characteristic curve for major osteoporotic fracture probability from the FRISC (solid curve), the FRAX (dashed curve) and BMD alone (dotted curve) in the Miyama and Taiji Cohorts.

brittleness [36,37]. Lifestyle factors such as diet and exercise may also be other explanations for this observation.

Although the intrinsic properties of the bone are important components of fracture risk, assessment of these factors alone does not adequately reflect the full range of factors associated with the occurrence of fracture [38]. Loss of bone mass and impaired bone quality are commonly held to be the two major causes of increased bone fragility in osteoporosis [2]; however, existing prediction models do not directly take bone quality into consideration. Despite recent progress in understanding the composition and structure of the bone, there are currently no standard assessments of bone quality. Novel bone quality-related markers such as homocysteine [39,40] and pentosidine [41] appear to improve predictive accuracy, but further research is required to determine whether they will be useful in the context of predicting osteoporotic fracture.

The incidence of clinical vertebral fracture in the Japanese population is substantially high (Table 2). As a result, the 10-year fracture probabilities generated using the FRISC is much higher than the FRAX (Fig. 2). The major underlying cause of the discrepancy in the 10-year probabilities is likely to be the difference in population. The FRISC was developed in a cohort study conducted at one medical institute and included subjects who were receiving treatment for osteoporosis, whereas the FRAX was developed using data from a community-based population. Although the effectiveness of bisphosphonate and selective estrogen receptor modulators in reducing fracture risk has been demonstrated, in the current analysis, drug treatment for osteoporosis was not a significant factor at the site of major osteoporotic fracture after adjustment for other risk factors, suggesting that its influence on risk is smaller than that of the risk factors. People who visit a hospital or clinic possibly have a higher prevalence of co-morbid conditions than people in the general population, yielding an increased incidence of fracture because of deterioration in both bone quality and quantity.

Given the large difference in incidence rates of fracture between the Nagano Cohort and the Miyama and Taiji Cohorts (Table 2), it may not seem to be sensible to choose the Miyama and Taiji Cohorts as validation cohorts since a good fit is unexpected. However, as shown in Table 1, the Nagano cohort included older participants and the mean lumbar BMD in this cohort was lower than the other cohorts. Therefore the difference in participants' characteristics may be attributable to the higher incidence rate in the Nagano cohort relative to the other cohorts. Further, the Miyama and Taiji Cohorts followed participants over a 10-year period

and are more suitable for the validation analysis. A limitation of our validation analysis was that parental history or morphometrical vertebral fracture was missing data in either of the validation cohorts systematically. We assumed that participants with these missing data did not have parental history or prior fracture, yielding a somewhat lower 10-year probability of major osteoporotic fracture. Given that we did not find any evidence of deviation between the observed fracture frequency and prediction from the FRISC even in independent community-based cohort studies, the FRISC appears to allow accurate prediction of major osteoporotic fracture both in community-based and hospital-based settings.

Supplementary materials related to this article can be found online at doi:10.1016/j.bone.2010.08.019.

Conclusion

We developed a novel prediction model for fracture and immobilization, FRISC, and the clinical risk factors in the FRISC allows better identification of populations at high risk of fracture than BMD alone.

References

- Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:364–70.
- Hayashi Y. Health economics of treatment of osteoporosis (in Japanese). *Geriatr Med* 2004;42:613–8.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and therapy. *JAMA* 2001;285:785–95.
- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581–9.
- Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington, D.C., http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm; 2010 [accessed April 1, 2010].
- Orimo H. New diagnostic criteria of primary osteoporosis. *Clin Calcium* 2001;11:1133–9.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 2000;27:585–90.
- Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001;285:2815–22.
- Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, et al. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX). *Osteoporos Int* 2008;19:429–35.
- Robbins J, Aragaki AK, Kooperberg C, et al. Factors associated with 5-year risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2007;298:2389–98.
- Pongchaiyakul C, Panichkul S, Songpatanasilp T, et al. A nomogram for predicting osteoporosis risk based on age, weight and quantitative ultrasound measurement. *Osteoporos Int* 2007;18:525–31.
- Diez-Pérez A, González-Macías J, Marín F, et al. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound. *Osteoporos Int* 2007;18:629–39.
- Nguyen ND, Frost SA, Center JR, et al. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int* 2008;19:1431–44.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18:1033–46.
- Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, Laparra J, Ribot CA, Dargent-Molina P. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res* 2010;25:1002–9.
- Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med* 1999;16:515–24.
- Shiraki M, Kuroda T, Shiraki Y, Aoki C, Sasaki K, Tanaka S. Effects of bone mineral density of the lumbar spine and prevalent vertebral fractures on the risk of immobility. *Osteoporos Int* 2010;21:1545–51.
- Kuroda T, Shiraki M, Tanaka S, et al. The relationship between back pain and future vertebral fracture in postmenopausal women. *Spine* 2009;34:1984–9.
- Kuroda T, Shiraki M, Tanaka S, et al. Contributions of 25-hydroxy vitamin D, comorbidities and bone mass to mortality in Japanese post-menopausal women. *Bone* 2009;44:168–72.
- Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, et al. Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone Miner Res* 1997;12:1438–45.
- Tanaka S, Matsuyama Y, Shiraki M, et al. Effects of time-varying osteoporosis treatments on incidence of fractures among Japanese postmenopausal women. *Epidemiology* 2007;18:529–36.
- Kasamatsu T, Morioka S, Hashimoto T, et al. Epidemiological study on bone mineral density of inhabitants in Miyama Village, Wakayama Prefecture (Part I). Background of study population and sampling method. *J Bone Miner Metab* 1991;9:50–5.

- [23] Kinoshita H, Danjoh S, Yamada H, et al. Epidemiological study on bone mineral density of inhabitants in Miyama Village, Wakayama Prefecture (Part II). Bone mineral density of the spine and proximal femur. *J Bone Miner Metab* 1991;9:56–60.
- [24] Kasamatsu T, Yoshimura N, Morioka S, et al. A population survey on bone mineral density in a fishing village in Wakayama Prefecture (Part 1) Distribution of bone mineral density by sex and age on a representative sample of the community. *Jpn J Hyg* 1996;50:1084–92 (in Japanese).
- [25] Yoshimura N, Kinoshita H, Danjoh S, et al. Bone loss at the lumbar spine and the proximal femur in a rural Japanese community, 1990–2000: the Miyama study. *Osteoporos Int* 2002;12:803–8.
- [26] Yoshimura N, Kasamatsu T, Morioka S, et al. A population survey on bone mineral density in a fishing village in Wakayama Prefecture (Part 2). The analysis of the risk factors affecting the bone mineral density. *Jpn J Hyg* 1996;51:677–84 (in Japanese).
- [27] Yoshimura N, Hashimoto T, Morioka S, et al. Determinants of bone loss in a rural Japanese community. The Taiji Study. *Osteoporos Int* 1998;8:604–10.
- [28] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
- [29] Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
- [30] Orimo H, Sugioka H, Fukunaga M, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 1996 revision. *J Bone Miner Metab* 1997;14:219–33 (in Japanese).
- [31] Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137–48.
- [32] Fukunaga M, Nakamura T, Shiraki M, et al. Absolute height reduction and percent height ratio of the vertebral body in incident fracture in Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2004;22:104–10.
- [33] Vital Statistics, Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. <http://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hw/index.html>; 2009 [accessed April 1, 2010].
- [34] Harrell Jr FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361–87.
- [35] Premaor MO, Pilbrow L, Tonkin C, et al. Obesity and fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2010;25:292–7.
- [36] Schwartz AV, Garnero P, Hiller TA, et al. Health, aging, and body composition study. *J Clin Endocr Metab* 2009;94:2380–5.
- [37] Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocr Metab* 2008;93:1013–9.
- [38] Seeman E, Delmas PD. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;25:2250–61.
- [39] van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004;13:2033–41.
- [40] McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. third ed. St. Louis: C.V. Mosby; 1966.
- [41] Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, et al. Nonenzymatic collagen cross-links induced by glycooxidation (pentosidine) predicts vertebral fractures. *J Bone Miner Metab* 2008;26:93–100.

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

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

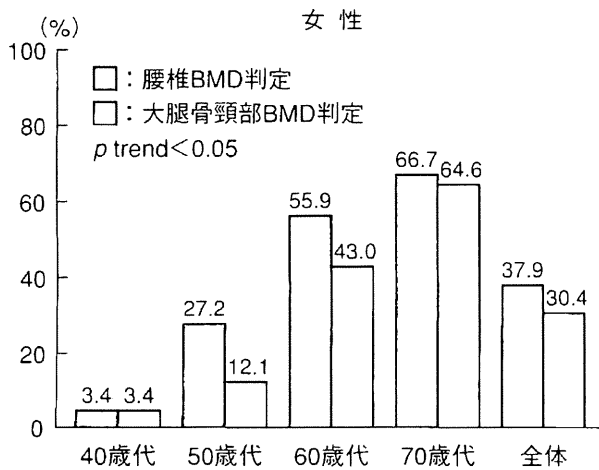
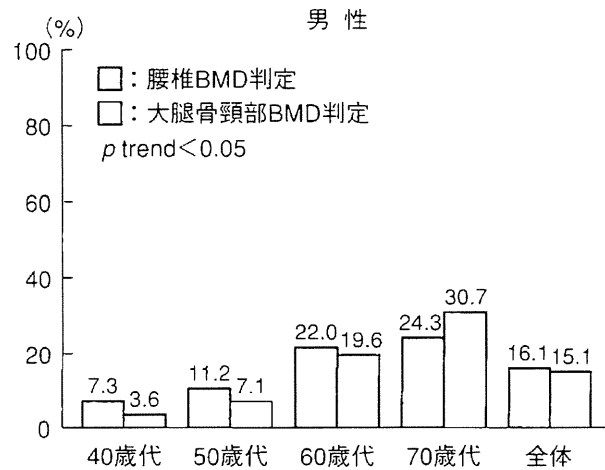


図1 骨粗鬆症/骨量減少の有病率



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

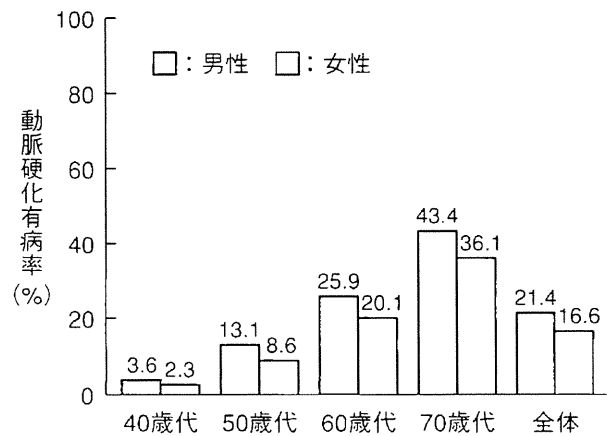


図2 動脈硬化有病率

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 (NILS-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.

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 SHIMOKATA¹ and Fujiko ANDO²

国立長寿医療研究センター予防開発部¹, 愛知淑徳大学健康医療科学部²

◎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¹⁾。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²⁾。

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²⁾。

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)³⁻⁷⁾。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

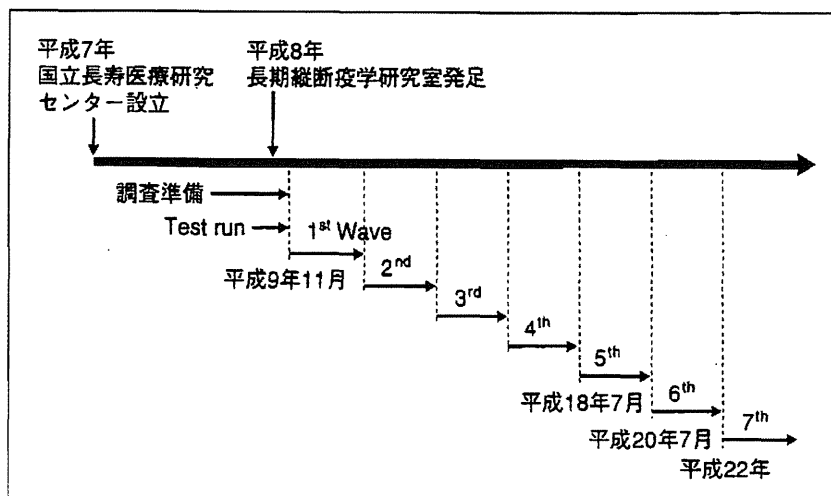


図1 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の経緯

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^{8,9)}。

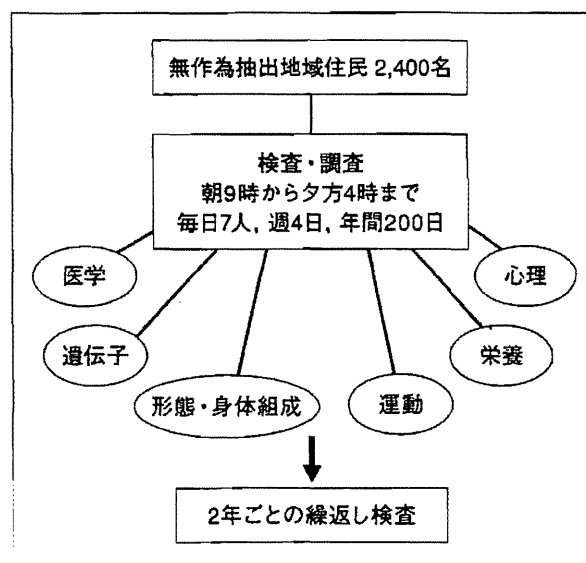


図2 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の概要

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)¹⁰⁾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

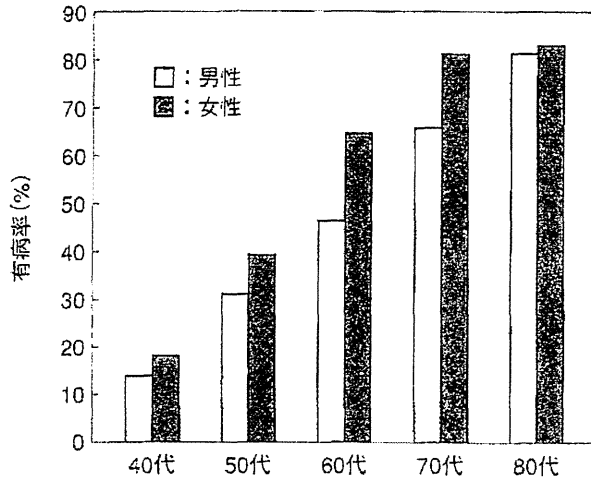


図3 年代別、性別の膝変形性関節症の有病率 (Kellgren-Lawrence 分類 grade II 以上)

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¹¹⁾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

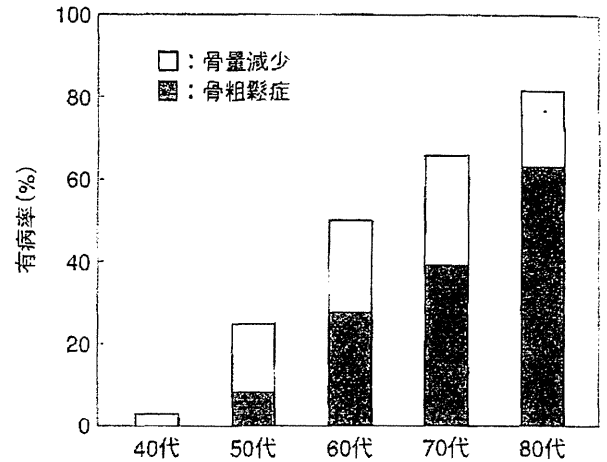


図4 女性の年代別の骨粗鬆症および骨量減少の有病率(日本骨代謝学会診断基準による腰椎骨密度からの判定)

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²⁾。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るが、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¹²⁾。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)⁷⁾。

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(ER α)遺伝子Xba I多型の影響について検討した¹³⁾。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
カルシウム向性ホルモンおよび受容体		
VDR	vitamin D receptor (A-3731G)	男性の CC 型で大腿骨頸部の骨密度が高い
ESR1	estrogen receptor α (PP/pp)	高齢女性の CC 型で骨密度が低い
ESR1	estrogen receptor α (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
サイトカイン, 成長ホルモンおよび受容体		
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- β	transforming growth factor- β 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
骨基質関連蛋白		
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
その他		
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っているでも発症しない人

もいる。その要因を探るというアプローチもある。感受性遺伝子多型をもっていて発症した人, 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, その縦断的変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

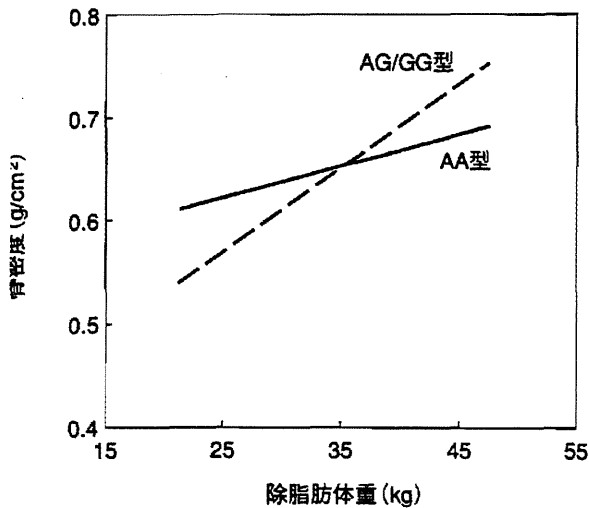


図5 閉経女性のDXA法による骨密度と除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ER α)遺伝子Xba I多型の影響¹³⁾
除脂肪体重、すなわち筋量が多ければ骨密度は高いが、その影響はAA型よりもAG/GG型のほうが強い。

ことが、遺伝子多型を利用した実際の予防指導の系には重要である。こうしたデータを蓄積するたりには、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¹⁴⁾。

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、筋力、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¹⁴⁾。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) Yoshinura, 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.

* * *

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¹⁾。

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-

SHIMORATA 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

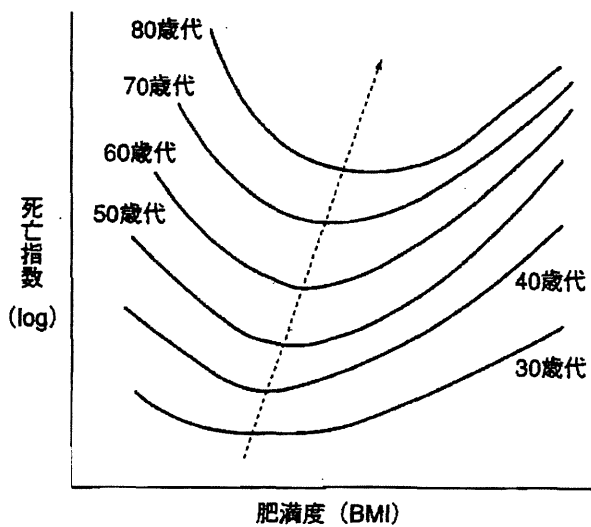


図1 年齢別の肥満度と死亡リスク(模式図)³⁾
各年齢の曲線のもっとも低い点が理想的肥満度である。年齢が高くなるとともにこの理想的肥満度が大きくなっていく。

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²⁾。身長170cmの人では一生を通して10年

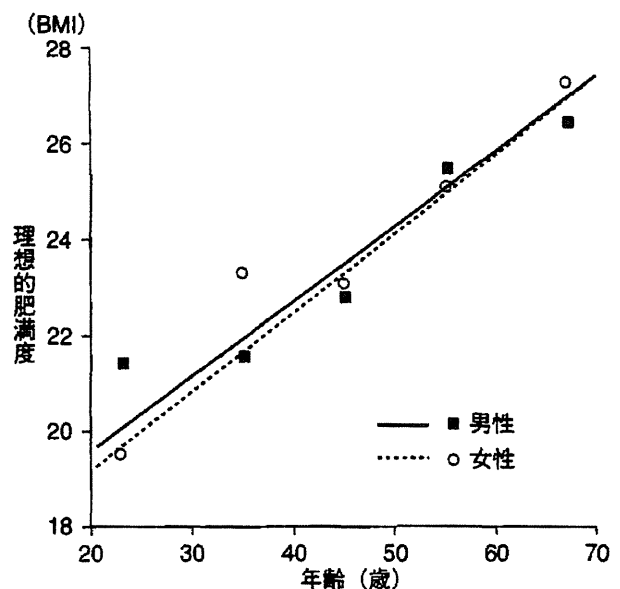


図2 加齢と死亡リスクのもっとも低い肥満度(理想的肥満度)³⁾

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。

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³⁾。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。身体の前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なければならない。

体力がもつ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つとも多い母親は、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果的に行うためには、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

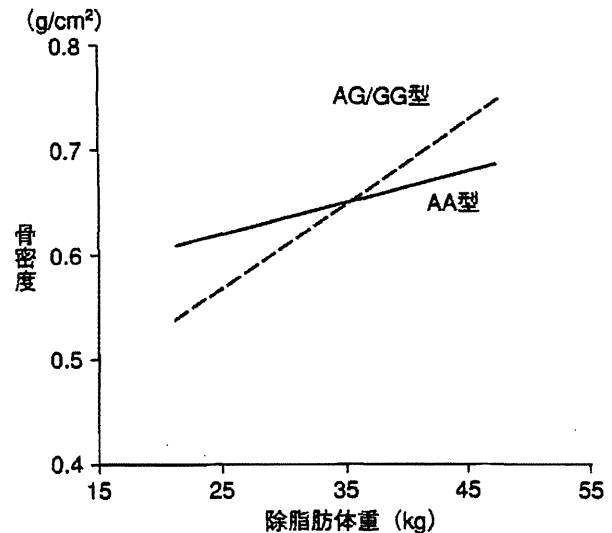


図3 閉経女性のDXAによる骨密度と除脂肪体重との関係へのエストロゲン受容体(ER α)遺伝子 XbaI 多型の影響¹⁶⁾
除脂肪体重,すなわち筋量が多ければ骨密度は高いが,その影響はAA型よりもAG/GG型の方が強い。

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ル

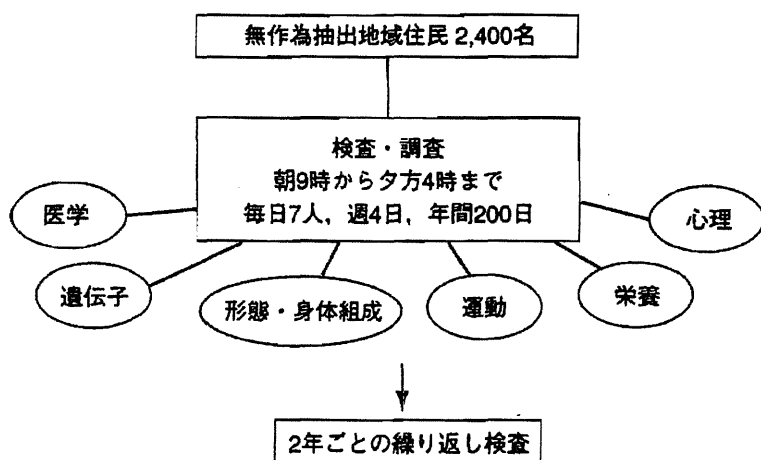


図4 国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)の概要

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