

## 長寿医療研究委託事業 総括研究報告書

認知症、運動器疾患等の老年病罹患状況及び高齢者の心身状況把握のための  
長期疫学的調査研究

主任研究者： 池田恭治（国立長寿医療センター）

### 研究要旨

アインギオテンシン変換（ACE）が、 $A\beta$ 蛋白の分解・除去に関 ACE 阻害薬がアルツハイマー病発症の鍵分子である  $A\beta$  蛋白の分解や  $A\beta_{42}$  を  $A\beta_{40}$  に変換する作用を持つことを基礎研究で明らかにした。さらに、疫学調査の結果、ACE 阻害剤の服用が、老化に伴う認知機能の変化に関して悪影響を及ぼす可能性が示唆されたことから、ACE 活性調節による予防・治療法開発の道が開かれた。また、レニン・アンジオテンシン系が活性化されると骨粗鬆症になるとの基礎研究結果も得られ、今後アルツハイマー病や骨折の予防との関連が注目される。

骨折は、高齢者の要支援、要介護の原因の 4 位であり、骨折の予防は、さらなる高齢化社会を迎えるわが国にとって必須の課題である。WHO では、骨折高リスク者を効率的に判定するためのリスク評価ツール（Fracture Risk Assessment Tool、FRAX™）を作成し、それによって求められる骨折絶対リスクを骨粗鬆症治療介入に利用することを提案している。日本人における骨粗鬆症の実態の把握と、FRAX から求められる骨折絶対リスク（10 年間の骨折確率）の治療介入閾値の検討を行った結果、65 歳以上の日本人女性の 45%は骨粗鬆症、33%は骨量減少と推計された。FRAX を用いると、平均的体格の日本人女性の 10 年間の骨粗鬆症性骨折確率は、70 歳で 10%、80 歳で 20%であった。10 年間の大腿骨近位部骨折確率は、70 歳で 2%、80 歳で 9%であった。10 年間の骨粗鬆症性確率 10%以上、15%以上、20%以上を示す 65 歳以上の日本人女性の割合は、80%、63%、43%と推計された。今後、治療介入閾値を決めるには、医療経済などを考慮した詳細な検討を当研究班で行う必要である。

大腿骨頸部骨折について、入院治療から退院後の QOL などでも評価される心身の状況や日常生活機能、医療や介護にかかる費用などから生命予後にいたるまで、包括的かつ詳細な調査を継続する研究モデル体制を策定した。また、わが国における骨粗鬆症や骨折に関わる医療経済分析はほとんどなく、そのような分析を行うための資料も不足していることから、診療報酬請求明細書（レセプト）のデータベースを構築し、骨粗鬆症の患者数推計を試み、医療費集計に適用できるか予備的分析を実施するとともに、骨折リスクの高い高齢者に対して、予防的介入（早期治療）を行うことにより、骨粗鬆症関連の医療費をどの程度まで削減できるかについて臨床経済分析モデルを考案した。

65 歳以上の地域住民の匿名化された健康診査結果および生活機能評価につき、経年的なサクセスフルエイジングを阻害する要因の疫学的解明を行った。健康診査項目における独立有意関与因子は、認知症に対しては血清クレアチニン高値、眼底有所見、心電図有所見が、転倒経験に対しては低コレステロール血症、心電図有所見があげられ、また生活機能評価項目における独立有意関与因子は、認知症に対してはうつ、手段の日常生活機能低下、口腔機能低下、日常生活機能低下が、転倒経験に対してはうつ、認知症であり、これら老年症候群は一塊となって進行していることが窺えた。老年病罹患状況ならびに高齢者の心身状況把握のための病院コホート構築についても検討した。

## 分担研究者

細井孝之（国立長寿医療センター）  
藤原佐枝子（財団法人放射線影響研究所）  
原田 敦（国立長寿医療センター）  
森本茂人（金沢医科大学）  
岡崎 亮（帝京大学ちば総合医療センター）  
小林廉毅（国立大学法人東京大学）  
道川 誠（国立長寿医療センター）  
下方浩史（国立長寿医療センター）

## A. 研究目的

老化の状況、認知症や運動器疾患などの老年病診療の現状を把握するとともに、継続的に追跡調査することにより、効率的な長寿医療を提供するためのデータベースを構築することが目的である。とくに、寝たきりの主要な原因となる骨折、認知症、脳血管障害に重点を置いて、医療機関から退院後在宅での心身の状況や日常生活機能、医療や介護にかかる費用などから最終的な生命予後にいたるまで、包括的かつ長期的に調査を継続する体制を確立することに主眼を置く。これまで高齢者の実態や老化の過程を調査するための疫学研究が全国で実施されているが、調査項目や方法がばらばらで、直接対比することが困難である。本研究では、一般の住民を対象とした疫学調査による高齢者の実態、拠点となる医療機関や後方支援老人病院における実態調査や分析、とりわけ費用対効果などの医療経済的な視点からの検証を含めて、グランドデザインのあり方とモデル医療を提言することにより、国民の医療や福祉への貢献につなげることをめざす。また、加齢に伴う高血圧症や骨粗鬆症、認知症に共通する発症基盤を解明することにより、多様な病態制御に有用な治療法の開発研究も行う。

## B. 研究方法

ACE が  $A\beta$  の分解を促進するという長寿医療センターアルツハイマー病研究部の発見（分担研究者・道川の報告書を参照）を受けて、一般住民の8年間の追跡により ACE 阻害剤が認知機能に及ぼす影響について

検討を行った。対象は国立長寿医療センター研究所疫学研究部で行われている老化に関する長期縦断疫学調査(NILS-LSA)の第1次調査参加者であり、愛知県大府市および知多郡東浦町の住民から無作為抽出されている。詳細は、分担研究者・下方の報告書を参照のこと。

アイングオテンシン変換酵素(ACE)が、アルツハイマー病(AD)の原因分子である  $A\beta$  の代謝に影響するメカニズムを明らかにする目的で、ACE<sup>+/-</sup>マウスを Jackson laboratory (Bar Harbor, ME) から購入して APP<sup>swe</sup> マウスと交配し、APP<sup>swe</sup>/ACE<sup>+/-</sup>、APP<sup>swe</sup>/ACE<sup>WT</sup> マウスを作製した。ACE 活性測定、Thioflavin-S 染色、 $A\beta$  40、 $A\beta$  42 免疫染色、 $A\beta$  ELISA 法によるマウス脳内  $A\beta$  定量を行った。詳細は、分担研究者・下方の報告書を参照のこと。

骨粗鬆症と高血圧症に共通する発症基盤にアプローチする目的で、レニン・アンジオテンシン系の活性化によって高血圧症を呈するモデルにおける骨の解析を行った。詳細は、分担研究者・池田の報告書を参照のこと。帝京大学ちば総合医療センターにおいて、心臓カテーテル検査を受けた40歳以上の患者を対象として、心機能評価指標と骨代謝関連指標との横断的・縦断的関連の検討を行った。

住民を対象にした調査から、日本人女性における骨粗鬆症、骨量減少の割合を推計し、FRAX を用いて、日本人の平均的骨折確率、骨折確率の治療介入閾値を仮定した場合に、治療に該当する日本人の人口割合の算出を行った。研究の対象者は、広島コホートの50歳以上の女性 1,661人である。対象者は、dual X-ray absorptiometry (DXA)による大腿骨頸部骨密度測定を受け、問診によって、WHOに関する危険因子(年齢、性、体重、身長、脆弱性骨折歴、ステロイド使用、二次性骨粗鬆症、関節リウマチ、現在の喫煙)の情報を得た。詳細は、分担研究者・藤原の報告書を参照のこと。

大腿骨頸部骨折患者の予後や医療経済に関するデータを蓄積するために前向き観察研究を開始した。臨床データのみでなく、医療・介護費用データも含めて

収集解析することで、国民の医療や福祉への貢献につなげることをめざすため、収集データ項目の適切な選択、実施可能な収集方法、体制を整えた。詳細は、分担研究者・原田の報告書を参照のこと。

また、骨折後にかかる医療および介護費用の算定のための医療経済的な追跡調査も開始した。今年度は、レセプトデータを用いた骨粗鬆症患者数の推計と骨折予防の臨床経済分析モデルの作成を行った。方法の詳細は、分担研究者・小林の報告書を参照のこと。

サクセスフルエイジングを阻害する要因を疫学的に解明するために、金沢医科大学が立地する内灘町の地域包括支援センターと共同で以下の研究を行った。研究の対象は内灘町（人口約 26,000 人）のうち要支援、要介護老人を除く 65 歳以上老人 4,686 人である。詳細は、分担研究者・森本の報告書を参照のこと。

また、長寿医療センターの入院患者において収集されている臨床情報の種類とそこに含まれている事項を整理し、老年病罹患状況ならびに高齢者の心身状況把握のための病院コホートについて検討した。

### C. 研究結果

ACE 阻害剤が認知機能に及ぼす影響に関して、IQ の変化については、男性では ACE 阻害剤服用者で、非服用者に比べて有意に認知機能が低くなっていた ( $p=0.007$ )。例えば第 1 次調査で IQ が 100、血圧 120/80 の 70 代の男性では 5 年後の IQ は +0.03 とほぼ維持されていたが、ACE 阻害剤服用者では -2.4 と低下していた。女性では ACE 阻害剤服用の有無によって IQ の変化には有意な差はみられなかった (図 2)。高血圧症治療者で ACE 阻害剤服用者と ACE 阻害剤以外の降圧剤服用者との比較では、男性で同様に IQ の変化に有意な差 ( $p=0.007$ ) が認められたが、女性では有意差はなかった (図 3)。男性ではさらに WAIS-R の粗点合計、言語性知能の「類似」得点、動作性知能の「絵画完成」得点についても同様に ACE 阻害剤服用者で認知機能が有意に低くなっていた。しかし言語性知能の「知識」得点、動作性知能の「符号」得点については有意差がなかった。また女性ではすべての認知

機能得点で ACE 阻害剤服用による有意差は認められなかった。

これまでの研究から、ACE の阻害剤の経口摂取が脳内 A $\beta$  40 および A $\beta$  42 の沈着量の増加を惹起させることを見出した。しかし、ACE 阻害剤であるカプトプリルは、Zn<sup>2+</sup> とキレート結合を形成することにより、ACE 活性を阻害するだけでなく、Matrix Metalloprotease-2 (MMP2) や MMP9 などの酵素活性を阻害することが報告されている。従って、上記実験は ACE 活性低下による影響ではなく、薬剤の他の作用による影響の可能性が考えられる。そこで、ACE 活性の減少が A $\beta$  沈着に及ぼす影響を明らかにするため APPswe/ACE<sup>+/-</sup>、APPswe/ACE WT マウスを作製し、解析を行った。APPswe/ACE<sup>+/-</sup> マウスでは、血清中の ACE 活性は有意に低下していたが、大脳新皮質における ACE 活性は統計学的有意差が見られなかったものの低下傾向を示した。次に、これらマウス群の脳内 A $\beta$  沈着を定量するため、Thioflavin-S 染色法によるアミロイド斑定量、A $\beta$  40、A $\beta$  42 断端特異的抗体を用いた免疫染色法による A $\beta$  沈着斑の定量、サンドイッチ ELISA 法による解析を行った。APPswe/ACE<sup>+/-</sup> マウスでは、APPswe/ACE WT マウスと比較して、Thioflavin-S 染色、A $\beta$  40、A $\beta$  42 免疫染色、A $\beta$  40、A $\beta$  42 サンドイッチ ELISA いずれの実験系においても A $\beta$  沈着量が増加する傾向を示したが、統計学的有意差には至らなかった。

アルツハイマー病だけではなく、ヒトのレニン・アンジオテンシン系の 2 要素を導入することによって高血圧を誘導したモデルマウスにおいて、著明な骨粗鬆症が観察された。ヒトレニン遺伝子のみ導入では高血圧にはならないが、骨量減少は示したことから、高血圧の発症は決定因子ではなく、レニン・アンジオテンシンの賦活化が発症要因であると考えられる。

アンジオテンシン II は、骨芽細胞表面の主に AT2 受容体と結合することにより、間接的に破骨細胞の形成を促進し、骨吸収を亢進させて高回転型の骨粗鬆症を惹起することが明らかになった。すなわち、アンジオテンシン II は、骨髄内の血液細胞に働くのではな

く、骨芽細胞に働いて RANKL の発現を増強することにより、血液細胞の破骨細胞への分化を促進するとの結果が得られた。薬理的な抑制実験および RNAi を用いた遺伝学的検討から、AT1 受容体は AT2 受容体に対して拮抗的に作用することが示唆された。アンジオテンシン変換酵素 (ACE) は骨組織にも豊富に存在し、全身性の高血圧をきたさなくても、局所でレニン・アンジオテンシン系が活性化されれば骨粗鬆症になることが判明した。

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) の阻害薬であるエナラプリルを投与すると、高血圧と同時に骨粗鬆症に対しても治療効果があった。一方、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) であるロサルタンの投与は、血圧には有効であったが、骨粗鬆症に対してはむしろ悪化させる結果となった。 $\beta$ -ブロッカーを投与すると、予想に反して血圧はさらに上昇し、骨量もむしろ減少させる傾向にあった。実際の患者における心機能と骨代謝の関連については、冠動脈病変枝数と骨代謝関連指標との関連はまだ見いだされていないが、血清 ICTP が pro-BNP と有意な関連を示し、4 分割群において ICTP 最高値 1/4 群では pro-BNP および他の骨代謝マーカーが他群と比較して有意に高値であったことから、血清 ICTP が独自の心血管系機能評価マーカーとなる可能性がある。

我が国の骨粗鬆症人口は、65 歳以上女性において、約 45% は骨粗鬆症域、33% は骨量減少域の骨密度を示す。日本人女性 50 歳以上では、約 30% は骨粗鬆症、31% は骨量減少の骨密度を示し、75 歳以上では、約 57% は骨粗鬆症、30% は骨量減少の骨密度を示した。

日本人の各年齢の平均的な身長体重 (平成 17 年国民健康・栄養調査) で、臨床的危険因子がない女性の 10 年間の骨粗鬆症性および大腿骨近位部骨折確率について、60 歳の平均身長 151.6cm、体重 53.7kg で、10 年間の骨粗鬆症性骨折確率は 5.4%、70 歳では、平均身長 148.6cm、体重 51.2kg で骨折確率は 10%、80 歳では、平均身長 144.7cm、体重 47.0kg で骨折確率は 23% となる。同じ条件で、10 年間の大腿骨近位部骨折確率は、60 歳で 0.5%、70 歳で 2.3%、80 歳で 8.9% である。10 年間の骨折確率は、骨折発生率と平均余

命から計算されるので、平均余命が短い 85 歳以降は、骨折確率は低下する。

広島コホートにおける FRAX から求めた骨粗鬆症性骨折確率について、男性では、10 年間の骨粗鬆症性骨折確率が 4% 前後の人が最も多かったが、女性では、分布の幅が広く、40% を超える骨折確率を示した人もいた。女性において、10 年間の骨粗鬆症性骨折確率 10% 以上を示す割合は、年齢とともに増加し、70 歳以上では 90% 以上になった。10 年間の骨粗鬆症性骨折確率 15% 以上を示す人の割合は、75 歳以上で 90% 以上を占め、20% 以上では、80-84 歳の女性の 90% 以上が該当した。

65 歳以上の日本人女性で、10 年間の骨粗鬆症性骨折確率 10% 以上を示すのは 80%、15% 以上では 63%、20% 以上では 43% であった。65 歳以上の女性では、骨量減少者の 40% は、10 年間の骨粗鬆症性確率 20% 以上であった。反対に、骨粗鬆症でも FRAX 10% 以上でない人は 13% であった。また、正常骨量を示しても、FRAX が 10% 以上を示す人は 9% であった。

大腿骨頸部骨折の治療後の ADL と QOL の予後および生命予後など効用に関するデータを収集して解析し、それに加えて、骨折の治療と介護にかかる費用に関するデータを収集して解析する研究計画を策定した (詳細は、分担研究者・原田の報告書を参照のこと)。対象は、大腿骨頸部骨折の治療のため国立長寿医療センターに入院した患者で、画像検査、血液・尿検査に加え、質問票による調査 [QOL 健康調査 (EQ5D)、ADL 調査 (Barthel index)、認知機能調査 (Mini-mental state)、うつ状態評価 (GDS-15)、費用調査 (診療報酬明細書による入院診療費)] を開始した。また、退院後の調査に関しては、大腿骨頸部骨折で入院した患者を対象に、受傷後 6 ヶ月後、1 年後、2 年後に質問表と訪問調査によって、居住場所、介護度、QOL、ADL、1 ヶ月間の医療・介護費用を調査する研究デザインを策定した。前述したように本調査実施に際して、最も危惧されるのは退院後追跡の困難性である。当センター来院に依存する調査方式やアンケート調査方式では今回の研究で必須となる QOL や費用に関してはデータ収集不可能と強く予想され、退院後は全員を訪問

調査方式で追跡することになった。その場合、現状の限られた病院スタッフだけで訪問調査を完遂することは不可能であることも自明であったので、訪問調査については、株式会社コムデザインと共同して行う体制を整えた。この内容の研究計画はH20年11月に倫理審査に提出し、H21年3月初旬の時点で条件付きにて承認され、最終承認待ちである。

レセプトデータを用いた骨粗鬆症患者数の推計に関して、調査開始月の被保険者数は、女性7,040名、男性6,610名、総計13,650名であった。年齢別に見ると、女性の0歳～39歳が1,197名(17.0%)、40歳～64歳が1,748名(24.8%)、65歳～74歳が1,739名(24.7%)、75歳以上が2,356名(33.5%)であった。男性は、0歳～39歳が1,316名(19.9%)、40歳～64歳が2,256名(34.1%)、65歳～74歳が1,548名(23.4%)、75歳以上が1,490名(22.5%)であった。うち、レセプト発生者数(1年間に何らかの保険診療を受けた者の人数)は、女性6,437名(女性の91.4%)、男性5,215名(男性の78.9%)であった。レセプトの年間発生率(発生者数/被保険者数)を年齢別に見ると、女性の0歳～39歳が85.1%、40歳～64歳が85.9%、65歳～74歳が94.3%、75歳以上が96.6%であった。男性は、0歳～39歳が73.3%、40歳～64歳が63.5%、65歳～74歳が91.3%、75歳以上が94.2%であり、女性の方が男性より医療機関を受診している傾向が示された。

骨粗鬆症有病率(千人対)について、女性は、0～40歳代5.9、50歳代39.5、60歳代149.9、70歳代325.9、80歳代439.2、90歳以上358.0であった。50歳以上で集計すると、263.8であった。男性は、0～40歳代4.9、50歳代6.9、60歳代20.0、70歳代51.0、80歳代87.8、90歳以上135.3であった。50歳以上で集計すると、49.4であった。

骨粗鬆症年間累積発生率について、女性は、0～40歳代7.9、50歳代15.3、60歳代64.5、70歳代130.5、80歳代212.7、90歳以上151.1であった。50歳以上で集計すると、105.1であった。男性は、0～40歳代4.3、50歳代3.5、60歳代10.5、70歳代23.0、80歳

代16.2、90歳以上81.3であった。50歳以上で集計すると、15.2であった。

骨折予防の臨床経済分析モデルとして、現行の診療報酬及び薬価を用いて、典型的な骨粗鬆患者にビスホスホネート等を用いて予防的介入を行う費用を推計したところ、一人あたり年間およそ6万円であった。予防的介入の便益については、高齢者の骨折に伴う治療費や介護費用の実証データを収集するため、レセプトデータベースの分析や介護費用調査の調査票と調査計画を立案した。

平成18年度の内灘町における易転倒性の調査では、認知機能低下の罹患率は、前期高齢期(65-74歳、n=843)では28.9.5%、後期高齢期(75-84歳、n=462)では31.6%、超高齢期(85歳以上、n=88)では65.9%と加齢とともに著しく増加すること、認知症の罹患率に性差は認められない(p=0.598)こと、Mann-Whitney U検定により、認知機能正常群に比し認知症群では、低身長(p=0.025)、やせ(p=0.028)、貧血(p=0.001)、血清クレアチニン高値(p=0.025)、心電図有所見(p=0.001)、脳血管疾患既往歴(p=0.021)、眼底有所見(p<0.001)が有意に高率であり、年齢、性別、およびこれらの臨床調査項目を交絡因子とした多重ロジスティック回帰分析により、血清クレアチニン値(1mg/dl、Odds ratio: 3.40, 95% CI: 1.65-7.01, p=0.001, Wald: 11.0)、眼底有所見(OR: 1.58, 95% CI: 1.20-2.07, p=0.001, Wald: 10.8)、心電図有所見(OR: 1.37, 95% CI: 1.04-1.81, p=0.027, Wald: 4.9)が認知症に対する独立有意関与因子となっていること、高齢者認知症は、基本チェックシートより診断される他の老年症候群のうち低栄養状態(p=0.061)を除く全ての項目、すなわち手段的日常生活機能低下、日常生活機能低下、口腔機能低下、閉じこもり、うつに対して有意(p<0.001)な正の関連を認め( $\chi^2$ 検定)、年齢、性別およびこれらの老年症候群を交絡因子とした多重ロジスティック回帰分析による高齢者認知症に対する独立有意関与老年症候群は、うつ(OR: 3.36, 95% CI: 2.46-4.58, p<0.001, Wald: 58.7)、手段的日常生活機能低下(OR: 2.93, 95%

CI: 1.96-4.36,  $p < 0.001$ , Wald: 27.9)、口腔機能低下 (OR: 2.02, 95% CI: 1.38-2.94,  $p < 0.001$ , Wald: 13.2)、日常生活機能低下 (OR: 1.74, 95% CI: 1.20-2.54,  $p = 0.004$ , Wald: 8.4) であることが明らかになった。

また、この1年間に1回以上の転倒経験例は、全体例1,393例中235例(16.9%)に達すること、転倒経験率は前期高齢期(65-74歳、 $n=843$ )では14.2%、後期高齢期(75-84歳、 $n=462$ )では19.3%、超高齢期(85歳以上、 $n=88$ )では29.5%と加齢とともに著しく増加すること、転倒経験率は男性(12.8%)に比し女性(19.7%)で有意( $p=0.001$ )に高率であること、Mann-Whitney  $U$  検定により、非転倒経験群に比し転倒経験群では、低身長( $p=0.025$ )、貧血( $p=0.002$ )、低コレステロール血症( $p=0.001$ )、血清トリグリセリド低値( $p=0.040$ )、脳血管疾患既往( $p=0.004$ )、心疾患既往( $p=0.014$ )、肝疾患既往( $p=0.019$ )、心電図有所見( $p=0.002$ )が有意に高率であり、年齢、性別、およびこれらの臨床調査項目を交絡因子とした多重ロジスティック回帰分析により、低コレステロール血症(OR: 2.35, 95% CI: 1.27-4.35,  $p=0.006$ , Wald: 7.4)、心電図有所見(OR: 1.44, 95% CI: 1.06-1.95,  $p=0.018$ , Wald: 5.6)が易転倒性に対する独立有意関与因子となっていること、転倒経験は、生活機能基本チェックシートの日常生活機能の他の4項目(階段昇降、立ち上がり、15分歩行、転倒不安)との間に $\chi^2$ 検定により有意( $p < 0.001$ )の正の関連を認めること、転倒経験は生活機能基本チェックシートより診断される他の老年症候群のうち低栄養状態( $p=0.511$ )を除く全ての項目、すなわち手段的日常生活機能低下( $p < 0.001$ )、口腔機能低下( $p < 0.001$ )、閉じこもり( $p=0.012$ )、認知症( $p < 0.001$ )、うつ( $p < 0.001$ )に対して有意な正の関連を認め( $\chi^2$ 検定)、年齢、性別およびこれらの老年症候群を交絡因子とした多重ロジスティック回帰分析による独立有意関与因子および関与老年症候群は、うつ(OR: 1.57, 95% CI: 1.30-2.64,  $p=0.001$ , Wald: 11.5)、認知症(OR: 1.60, 95% CI: 1.16-2.20,  $p=0.004$ , Wald: 8.3)、

女性(OR: 2.02, 95% CI: 1.15-2.15,  $p < 0.001$ , Wald: 8.1)であることを明らかになった。

長寿医療センターの入院患者については、通常の診療録ベースにおける疾患関連情報の他に包括的老年医学アセスメント(comprehensive geriatric assessment, CGA)、看護師によるADL調査に重点をおいた「入院時情報」の収集、転倒・転落アセスメントがおこなわれている。また、チーム医療の活動として、褥そうリスクアセスメントや栄養サポートチーム(NST)によるアセスメントなどにより、多くの詳細なデータが収集されている。また、入院時栄養指導加算、後期高齢者診療報酬、かかりつけ医意見書の作成に当たっても多くの情報が別個に集められ、それぞれの目的で活用されている。これらのデータに含まれる項目については重複するものや、論理的に関連があるものも多く見受けられた。

#### D. 考察

ACEは1277アミノ酸残基からなる糖蛋白質であり、angiotensin I(Ang I)のC末端側2残基を切り離すことで、angiotensin II(AngII)を産生する carboxyl dipeptidaseとして広く知られている。これまで分担研究者・道川らは、*in vitro*の実験においてACEがA $\beta$ 42のC末端アミノ酸2残基を切り離し、A $\beta$ 40を産生することを明らかにしてきた。更に、アルツハイマー病モデルマウスに対してACE阻害剤を投与した実験系及び、ACE遺伝子改変マウスを用いた実験系によって、ACE活性阻害剤が脳内A $\beta$ 沈着量を増加させることを明らかにした。この結果は、生体内においてACEがA $\beta$ 42をA $\beta$ 40に変換すること及び、ACE活性の低下によってAD病理が進行する可能性を示している。

これまでACE阻害剤がAD発症や認知障害発症に及ぼす影響については、発症を抑制するという結果と抑制しないという結果の両方が報告されており、現在まで結論に至っていない。ACE阻害剤は高血圧症や心不全の主要な治療薬として長期に渡って投与される場合が多いことから、長期間に及ぶACE阻害剤の投与が

脳内 A $\beta$  沈着に及ぼす影響やアルツハイマー病患者の認知機能に及ぼす影響に関して更なる調査が必要だと考えられる。

今回は、上記結果が ACE 阻害剤の副作用の可能性を確認するために、ACE-ko マウスと ACE-tg マウスにそれぞれ APP-tg マウスを交配させて、ACE 発現量の違いによる脳内 A $\beta$  沈着への影響をみた。Thioflavin-S 染色法によるアミロイド斑定量、A $\beta$  40、A $\beta$  42 断端特異的抗体を用いた免疫染色法による A $\beta$  沈着斑の定量、A $\beta$  40、A $\beta$  42 サンドイッチ ELISA 法による脳内 A $\beta$  沈着の定量において、17 ヶ月齢 APPswe/ACE<sup>+/-</sup> マウスでは APPswe/ACE WT マウスに比べて脳内 A $\beta$  沈着量が増加傾向を示したが、統計学的有意な差には至らなかった。また、13 ヶ月齢 APPswe/ACE<sup>+/-</sup> を用いた場合でも、A $\beta$  量の増加傾向が観察されたが統計学的有意差は見られなかった (date not shown)。これらのマウスでは各群間において個体差が大きいため A $\beta$  量の変化が統計学的有意差に達しなかった可能性があり、結論を出すためには標本数を増やした再実験を行う必要があると考えられる。一方、ACE-tg マウスと APP-tg マウスを交配させたマウス脳については、現在解析中である。

ACE の遺伝子多型として、イントロン 16 に 287 base pair insert がある insertion allele (I allele) と deletion allele (D allele) の存在が知られている。この遺伝子多型が AD を含む認知障害に及ぼす影響については多くの報告がなされているが、その結果は一定していない。複数の報告を統合したメタ解析を行うと、I allele が AD のリスクファクターとなる傾向が認められる。I/I 型では ACE の血中濃度が低いとの報告があり、脳での ACE 発現量も同様に I/I 型で低いのであれば、I/I 型では A $\beta$  変換及び分解活性が低下することによって A $\beta$  の蓄積が亢進し、AD 発症につながる可能性がある。しかし、AD 患者における脳や脳脊髄液では ACE 濃度が逆に増加している結果が報告されており、ACE が AD にどのように影響を及ぼすかについては最終的な結論は出ていない。今回、我々は ACE 阻害剤投与により ACE 活性が低下すると、A $\beta$  沈

着が増加することを明らかにした。現在進めている APPswe/ACE Tg マウスの解析を行うことによって、ACE 活性と A $\beta$  代謝との関連性がより明らかになると期待している。

分担研究者・下方らの縦断疫学調査によって、ACE 阻害剤の服用が、少なくとも男性の IQ、動作性知能、言語性知能の一部で認知機能に関して悪影響を与える可能性が示され、この結果は ACE が A $\beta$  の分解を促進するという道川らの基礎研究の結果と一致するものであり、アルツハイマー病予防の観点から重要であると考えられる。

体液バランスや血圧調節に重要な働きをするレニン・アンジオテンシン系が、破骨細胞の活性化を介して骨量の調節にも関わっていることが明らかになった。アンジオテンシン II の受容体には、AT1 と AT2 のふたつがあるが、破骨細胞を活性化する骨芽細胞では、AT1 と AT2 が拮抗的に互いの活性を調節しあっている可能性が示唆された。破骨細胞の活性化には、AT2 が主に関わっており、AT1 は AT2 に対して負の調節をかけていることが示唆される。したがって、AT1 特異的な ARB を投与しても、AT2 を介するシグナルはむしろ増強され、骨吸収が亢進して骨量はむしろ減少したと理解される。したがって、本研究からは、ACE によるアンジオテンシン II の産生そのものの抑制が骨粗鬆症の治療には有効であることが示唆される。後ろ向きの疫学調査であるが、ACE の投与が骨密度の改善と相関するとの結果も報告されている。今後、我が国においても、大きな集団で高血圧性疾患と骨粗鬆症や骨折との相関、治療介入の種類と臨床的帰結などを調査していく価値があるものと考えられる。

鉄も破骨細胞の活性化を介して、骨代謝と密接な関係にあることが明らかになった。破骨細胞は、酸やタンパク分解酵素を多量に分泌して骨吸収を行うため、エネルギー要求性が高く、ミトコンドリアも豊富に存在する。ミトコンドリアの生成に関わる PGC-1 $\beta$  は欠乏すると、破骨細胞の骨吸収機能に障害が出る。またミトコンドリアの呼吸鎖タンパク質群が機能するにはヘム鉄が必須であるが、破骨細胞が骨吸収を行

うには鉄の供給も重要であることが判明した。高齢者の特徴である慢性炎症や悪性腫瘍には、IL-6に代表されるサイトカインの産生増加が伴うが、IL-6は肝臓でも hepcidin 産生を高めることによって、鉄欠乏性の貧血をもたらすが、組織ではむしろ鉄の蓄積が起こることから、慢性炎症に伴う破骨細胞の活性化の要因になっている可能性がある。今後、高齢者の慢性炎症やそれに伴う鉄欠乏と骨粗鬆症・骨折などとの関連について疫学調査で解析する価値があると思われる。

広島コホートの有病率から推計すると、日本人の65歳以上の女性の45%が骨粗鬆症、33%が骨量減少であった。これら骨折リスクの高い女性の中から、効率よく骨折高リスク者を判定し治療を開始することは、高齢者の骨折を予防に有用である。

米国、イギリスなどでは、FRAXを利用して医療経済に基づき、治療介入閾値を決定した。米国では、骨量減少があつて10年間の大腿骨近位部骨折確率3%以上（骨粗鬆症性骨折20%以上）とした。イギリスでは、まず、危険因子のみのFRAXを使って、3群（治療開始、骨密度測定、経過観察）にわけ、その後、骨密度を入れたFRAXで判定して、治療介入する方法が提案された。

本年度は、FRAXを用いて、平均的体格を示す日本人女性の10年間の骨折確率を求め、閾値を仮定した場合の該当日本人女性人口を算出した。FRAXを使う場合のカットオフを設定するにあたっては、医療経済などを考慮した詳細な検討が必要であると考えられる。

わが国においては、定量的超音波骨量測定装置（QUS）あるいは末梢骨DXAを用いた骨粗鬆症検診が普及しているが、危険因子のみ使うFRAXは、検診における骨折高リスク者の判定に有効であり、今後の検討が必要である。

分担研究者の原田が概算した結果によると、本邦での大腿骨頸部骨折の年間医療費は1,651~2,122億円、介護費は5,136~5,992億円、医療・介護総費用は合計7,974~9,895億円と推計された。この場合、医療費と介護費の算定は、本邦の本骨折発生頻度、退院後の自立障害者発生割合、骨折後生命予後、介護費用が

らなされた。それらの根拠として、骨折発生頻度については折茂らの長寿科学総合研究による定期的全国調査結果を用い、自立障害者発生割合と生命予後については七田らによる退院後の追跡調査を使用した。また、介護費用は退院後の自立障害の程度を改定前の基準で要介護度1と仮定した。これらのうち、七田らのデータは1980年代のものであり、高齢者の増加と平均余命延長の続く21世紀にそのまま当てはめるのは問題があると思われ、さらに介護費が一律に要介護度1で算定することは結果の信頼性に影響するところは小さくない。特に大腿骨頸部骨折の特徴として医療費より介護費が大きいという結果であり、よけいに介護費用算定への正確性が求められ、より詳細なアップデートの情報が必須である。そこに今回の研究計画が有する大きな意義の一つが存在する。また、本邦では大腿骨頸部骨折後のQOLに関する追跡研究もHagino(2009)らの研究以外にはこれまでのところ見当たらず、本研究計画のもう一つの意義はその部分にあると考えられる。すなわち、本研究は、生命予後、機能予後、QOL予後を医療・介護費とともに追跡するという点で、骨折に対する今後の医療資源配分を決定していくにあたって大きな礎となると考えられる。

さらに認知症であれ、運動機能低下であれ、老年病による自立障害に陥った高齢者に対しては、縦断的追跡を継続することは難しいことが多く、特に実施に当たって時間と人手が多くかかるような調査では、それはなおさらである。それゆえに必要性は高くとも得られないままになっている調査は少なくない。今回の訪問調査システムが期待通りによく稼働する場合、それは今後の同様な性質を有する研究にも広く寄与でき、ひいては国民の医療・介護の効率的運営に貢献できるものと考えられる。

骨粗鬆症の有病率については、藤原ら（Osteoporosis Japan 5: 223-226, 1997）、山本（Osteoporosis Japan 7: 10-11, 1999）、鈴木ら（日本臨床 56: 1563-1568, 1998）による報告がある。藤原は、広島県の住民992名の男性と2,256名の女性の腰椎と大腿骨頸部の骨密度をDXA法により測定し、

日本骨代謝学会診断基準（Osteoporosis Japan 5: 643-653, 1996）に基づいて有病率を算出した。50歳以上の女性で腰椎測定値を用いた場合24%、大腿骨頸部測定値を用いた場合27%であった。50歳以上の男性の大腿骨頸部測定値では3.8%と推計された。山本は、骨粗鬆症診断基準が発表した1996年度の日本人の年代別腰椎骨密度測定値を用いて骨粗鬆症人口を推定しており、その値から女性の50歳以上で29.2%、65歳以上で43.6%、男性の50歳以上で9.0%、65歳以上で14.1%と試算した。鈴木らは、秋田県、新潟県、東京都、沖縄県に在住する40歳以上の女性3,514名の年代別前腕骨密度と全国年代別人口から、50歳以上で33.8%、65歳以上で64.4%と推定した。骨密度の住民からの標本調査による有病率では、50歳以上の女性で24~34%、65歳以上の女性では、43.6~64.4%と推計値にばらつきがみられた。

今回の小林らの研究の有病率推計値を百分率（%）で表すと、女性の50歳以上で26%（千人対263.8）、男性の50歳以上で4.9%（千人対49.4）と、藤原らの値に近かった。本研究で用いたデータは、レセプトに基づくものであり、本研究で定義する骨粗鬆症は医師による総合的な診断であることが期待できる。したがって、骨粗鬆症の医療費推計において最も適切な患者数の推計につながると考えられる。なお、本研究での有病率は、先行研究における測定値に基づいた有病率の中では低位であった。その要因の1つとして、とりわけ高齢者については、高齢のため治療しないといった医師の治療選択が考えられる。本研究において、90歳以上の有病率は70歳代や80歳代に比べ低かったことは、この影響があったものと考えられる。その他、高齢や地理的不便さにより、医療機関に通院できないといった社会的背景が想定され、本研究の推計値は過小評価の可能性もある。このように有病率の推定値には幅があり、それぞれの調査法は長所と短所を兼ね備えており、異なるデータソースを併せて検討することで、有病率の妥当性を高めることが期待できる。

有病率と同様に、疫学の重要指標の一つである発生率（罹患率）は、一般住民の骨密度評価を2回以上実

施しなければならないという困難さがある。吉村ら（Osteoporosis Japan 14(supple.1): 149, 2006）は、和歌山県の山村の住民で、1,543名（男性716名、女性827名）を対象とした10年間における縦断データを用いて、DXA法による腰椎および大腿骨頸部の骨密度で日本骨代謝学会の診断基準に基づいて診断した骨粗鬆症の発生率を計算し、50歳以上の女性では年間5.7%、男性は1.9%と推定している。本研究の発生率推計値を百分率（%）で表すと、女性の50歳以上で10.5%（千人対105.1）、男性の50歳以上で1.5%（千人対15.2）と、女性で2倍近い開きがあった。吉村らの報告は、全住民を10年間追跡した測定値に基づいた観測であり、本研究はレセプトを用いていることを踏まえると、医療機関へのアクセスや受診の男女差の問題など、様々な要因が影響している可能性がある。また、レセプトデータで発生を観測する上で、初診・再診に関するデータが有効であると考えられたが、同データ項目は今回のレセプトデータベースには未入力のため分析不能であった。さらに本研究の発生率分析の算定方法では、実質半年間（11月~4月）の発生数に基づいて推定しており、季節によるバイアスの影響も考えられる。いずれにしても、骨粗鬆症の発生率に関わる報告や統計指標は極めて少なく、本研究で得られた数値は貴重であると考えられる。

レセプトによる骨粗鬆症患者数の推計において、データベースに前述の初診情報や薬剤情報を追加入力することで、精度を高めることが期待できる（小林：公衆衛生 71: 428-431, 2007）。また、自治体を実施している骨粗鬆症健診データとのリンケージが可能であれば、医療へのアクセスや医療評価にも応用できることが考えられる。本分析ではレセプトの傷病名情報のみを用いたが、さらにデータベースに入力する情報を増やすことで有病率および発生率の精度を高めることができると考えられる。また、骨粗鬆症患者を正確に把握できれば、レセプトデータベースの強みとして、同時に医療費推計が可能となる。次年度以降、今回構築したレセプトデータベースの入力項目を増やして、より精度の高い患者数推計と医療費推計を行

うことが可能と考えられる。

現行の診療報酬及び薬価を用いて、典型的な骨粗鬆症患者にビスホスホネート等を用いて予防的介入を行う費用を推計したところ、一人あたり年間およそ6万円であった。しかし、便益については、文献レビューの結果、現時点で骨粗鬆症による骨折の治療費及び介護費用の報告がないため、新たに実際の患者群で推計する必要があると考えられた。今年度の研究により、骨粗鬆症患者の医療費についてはレセプトデータベースで集計可能の目途が立ったこと、介護費用について調査票及び調査手順を作成したので、次年度以降、在宅療養者の調査を実施することにより便益に関わる実際のデータを収集することが可能と思われる。

地域在住高齢者において軽度から中等度の血清クレアチン値の上昇が血管型認知症の危険因子であること (Seliger SL, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 1904-11)、眼底所見と皮質下梗塞および白質病変が強い関連を示すこと (Roine S, et al. *Ophthalmology.* 2006; 113: 1411-7)、心電図異常が多発性脳梗塞と強い関連を示すこと (Frishman WH et al. *Am Heart J.* 1996; 132: 297-302) が報告されており、内灘町の高齢者認知症には血管型認知症に対する危険因子の要因が強く反映されており、その予防対策の方向性が示された。

一方、低コレステロール血症と死亡率の増加との関連が知られており (Iribarren C, et al. *Circulation* 1995; 92: 2396-403)、また高齢者において心房細動などの不整脈が転倒の原因となっていることが知られていることから (Maurer MS et al. *Clin Geriatr Med.* 2002; 18: 323-37)、今後詳細な高齢者における転倒原因の解明が待たれる。また、今後の経時的な解析が待たれる。

高齢者の高度専門医療機関たる長寿医療センター病院において日常的に収集されている情報を体系化し、データベース化することによって、高齢者に関する病院コホートのモデルが構築されうるものと考えられた。さらにデータベース構築によって得られる入力・出力システムは高齢者診療業務の効率化にもむす

びつくことが期待される。

病院コホートの対象となる患者は、在宅からの場合、他院に入院中の場合、他施設に入所中の場合などに分類されることが出来る。診療に関するデータは紙ベース、オーダーリングシステムでの入力データ、電子カルテ(当院では未採用)のデータとして逐次発生して行く。これらデータから、個々の臨床研究の目的にしたがってデータを拾いあげていくことが従来よりなされているが、多忙を極める臨床の現場において臨床研究を進めていく上での障害になりがちである。診療に関するデータは、医師ならびに医療従事者が業務を遂行している中で自動的にデータベースにとりこまれていくことが望まれる。また、このようにして構築されてデータベースを個々の臨床研究で活用していくためには、効率的なインターフェースが必要であろう。今後はこれらの課題を解決するソフトウェアの導入と長寿医療研究に活用していくための工夫が研究テーマにもなろう。

一方で、病院コホートで得られるデータが活用される体制ができたとしても、研究対象としての仮説が構築され、それを research question の形にととのえて科学的に検証する姿勢が欠かせない。データベースの構築そのものが最終目的ではなく、長寿医療における課題解決、さらには政策提言に結びつく研究を遂行することが目的であることを常に念頭に置く必要がある。このためには、日常診療においても診療行為のアウトカムを ADL や QOL、さらには生命予後といった、幅広い観点から捉えていく努力が常に必要である。

## E. 結論

ACE 活性の増減が A $\beta$  代謝に影響することが示唆されたことから、高齢者における AD のリスクファクターを考える上で重要な知見が得られた。さらに、疫学調査の結果から、ACE 阻害剤の服用が、老化に伴う認知機能の変化に関して悪影響を及ぼす可能性が示唆され、基礎研究の成果をサポートする結果が得られた。

レニン・アンジオテンシン系は、加齢に伴う高血圧症と骨粗鬆症の両病態の基盤にも位置づけられ、今後

リスク評価や治療方針において指針となることが期待される。また、高齢者によく見られる慢性炎症や悪性腫瘍に伴う鉄欠乏も、骨粗鬆症と関連があることが示唆された。

日本人 65 歳以上女性の約 45%は骨粗鬆症、33%は骨量減少者と推計された。FRAX を用いると平均的体格の日本人女性の 10 年間の骨粗鬆症性骨折確率は、70 歳で 10%、80 歳で 20%であった。10 年間の大腿骨近位部骨折確率は、70 歳で 2%、80 歳で 9%であった。これらの実態を踏まえ、FRAX から得られた 10 年間の骨粗鬆症性確率の閾値を決めるには、医療経済などを考慮した詳細な検討が必要である。

大腿骨頸部骨折の入院治療から退院後の在宅や介護施設等での QOL などで評価される心身の状況や日常生活機能 ADL、医療や介護にかかる費用などから生命予後にいたるまで、包括的かつ詳細な調査を継続する研究モデル体制を策定した。

2 自治体の国民健康保険のレセプトを名寄せしたデータを用いて、骨粗鬆症の有病率および発生率を推計した。骨折予防の臨床経済分析モデルを考案し、手順に従ってビスホスホネート等を用いた予防的介入の費用を推計したところ、骨粗鬆症患者一人あたり年間およそ 6 万円であった。便益については、実際の患者群で推計する必要があるが、骨粗鬆症患者の医療費についてレセプトデータベースで集計可能の目途が立ったこと、介護費用について調査票及び調査手順を作成したこと、次年度以降、調査を実施することにより便益に関わる実際のデータを収集することが可能と思われる。

高齢者の認知症および易転倒性につき、地域疫学調査での詳細調査および健康診査・老年症候群との関連を明らかにした研究は少ないが、本研究では地域高齢者の加齢に伴う認知症および易転倒性の罹患率の著しい増加および関連健康診査項目を疫学調査で明らかにするとともに、高齢者認知症および易転倒性が他の老年症候群を伴い一塊となって進行することを明らかにした。また、病院コホートをを用いた臨床研究システムについても検討を加えた。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1.論文発表

Asaba Y, Ito M, Fumoto T, Watanabe K, Takeshita S, Ishida J, Nimura Y, Fukamizu A, Ikeda K: Activation of renin-angiotensin system induces osteoporosis independently of hypertension. **J Bone Miner Res** 24: 241-250, 2009

Ishii K, Fumoto T, Iwai K, Takeshita S, Ito M, Shimohata N, Aburatani H, Taketani S, Lelliott CJ, Vidal-Puig A, Ikeda K: Coordination of PGC-1 $\beta$  and iron uptake in mitochondrial biogenesis and osteoclast activation. **Nature Medicine** 15: 259-266, 2009

Ikeda K: Osteocytes in the pathogenesis of osteoporosis. **Geriatr Gerontol Int** 8:213-217, 2008

下方浩史、安藤富士子：リスク集積と認知症。循環器科 64(6)；552-558, 2008.

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 45(6)；563-572, 2008.

下方浩史、安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子：未病としての軽症認知症—生活習慣の是正。日本未病システム学会雑誌 14(1)；25-29, 2008.

Minagawa K, Gong J-S, Jung C-G, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips M C, Saito H, Michikawa M: Mechanism underlying apolipoprotein E isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture. **J Neurosci Res**, in press.

Zou K, Maeda T, Michikawa M, Komano H : New amyloid plaques or a game of hide-and- seek ? **Int J Biol Sci**, 4:200-201, 2008.

Zou K, Hosono T, Nakamura T, Shiraiishi H, Maeda T, Komano H, Yanagisawa K, Michikawa M: Novel role of presenilins in maturation and transport of integrin  $\beta$ 1. **Biochemistry** 47(11): 3370-3378, 2008.

Zou K and Michikawa M: Angiotensin-converting enzyme as a potential target for treatment of Alzheimer's disease: Inhibition or activation? **Rev Neurosci**, 19: 203-212, 2008.

Fujiwara S, Nakamura N, Orimo H, Hosoi T, Gorai I, Oden A, Hohansson H, Kanis JA: Development of application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX™). *Osteoporosis Int* 19:429-35,2008.

Masunari N, Fujiwara S, Nakata Y, Furukawa K, Kasagi F: Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor and benzodiazepine intake on bone loss in older Japanese. *Hiroshima J. Med. Sci* 57:17-25,2008.

Hagino H, Nakamura T, Fujiwara S, Ooeiki M, Okano T, Teshima R: Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fractures: a prospective study. *Osteoporosis Int* (Online 2008)

Hagino H, Furukawa K, Fujiwara S, Okano T, Katagiri H, Yamamoto K, Teshima R: Recent trends in the incidence and lifetime risk of hip fracture in Tottori, Japan. *Osteoporosis Int* (Online 2008)

藤原佐枝子、細井孝之、五來逸雄 生活習慣の改善と骨粗鬆症の予防に関する調査研究 WHO骨折リスク評価ツール(FRAX)の日本版モデルの適用と骨粗鬆症診療における実用性についての検討 *Osteoporosis Japan* 16:665-670, 2008

藤原佐枝子 骨粗鬆症の疫学と成因・危険因子の考え方 骨粗鬆症治療 7: 11-15、2008

藤原佐枝子 骨減少および骨折の危険因子 スポーツ医学 25:235-9、2008

藤原佐枝子 骨折の危険因子と危険性評価の世界状況 治療学 42:834-7, 2008

Kato C, Ida K, Kawamura, M Nagaya M, Tokuda H,

Tamakoshi A, Harada A: Relation of falls efficacy scale (FES) to quality of life among nursing home female residents with comparatively intact cognitive function in Japan. *Nagoya J. Med. Sci.* 2008; 70: 19-27.

原田敦、中野哲雄、倉都滋之、出口正男、末吉泰信、町田正文、伊東学. 高齢者脊椎骨折の入院治療に関する施設特性別全国調査 臨床整形外科 2008 ; 43: 303-308.

加藤智香子、猪田邦雄、長屋政博、徳田治彦、奥泉宏康、原田 敦. 介護施設女性高齢者の転倒自己効力感尺度(Falls Efficacy Scale:FES)に関連する要因. 運動療法と物理療法 (印刷中)

原田敦. ヒッププロテクターの骨折予防効果 日本医師会雑誌 2009 ; 137 : 2286.

原田敦、林泰史、寺本明、鈴木隆雄. 座談会 転倒・転落の原因から予防・治療まで. 日本医師会雑誌 2009 ; 137 : 2235-2247.

原田敦、岡本純明、三木隆己、岩本俊彦. 一般診療における高齢者骨粗鬆症の治療. *Geriatric Medicine* 2008 ; 46 (3) : 905-917

Nomura K, Murai H, Nakahashi T, Mashiba S, Takahashi T, Morimoto S. Outbreak of norovirus gastroenteritis in elderly evacuees after the 2007 Noto Peninsula Earthquake in Japan. *J Am Geriatr Soc* 56: 361-362, 2008.

Chen R , Moriya J, Yamakawa J, Takahashi T, Li Q, Morimoto S, Iwai K, Sumino H, Yamaguchi N, Kanda T. Brain atrophy in a murine model of chronic fatigue syndrome and beneficial effect of Hochu-ekki-to (TJ-41). *Neurochem Res* 33: 1759-1767, 2008.

Iwai K, Takahashi T, Nakahashi T, Nomura K,

Atsumi M, Zeng L, Ishigami K, Kanda T, Yamaguchi N, Morimoto S. Immobilization stress inhibits intimal fibromuscular proliferation in the process of arterial remodeling in rats. **Hypertens Res** 34: 977-986, 2008.

Takahashi T, Nomura K, Honda H, Nakahashi T, Inamatsu T, Morimoto S. Association between seroprevalence of human metapneumovirus and C-reactive protein level and apolipoprotein E- $\epsilon$ 4 allele in elderly inpatients in Japan. **J Am Geriat Soc** 56:1759-1760,2008.

Yu F, Chen R, Takahashi T, Sumino H, Morimoto S, Nakahashi T, Iwai K, Matsumoto M, Kanda T. Candesartan improves myocardial damage in obese mice with viral myocarditis and induces cardiac adiponectin. **Int J Cardiol** 29: 414-421, 2008

細井孝之、原田 敦、福永仁夫、中村利孝、白木正孝、太田博明、大橋靖雄、藤原佐枝子、坂田清美、堀内敏行、森聖二郎、折茂 肇 : 骨粗鬆症診療の標準的調査項目および全国的データベース構築の検討 **Osteoporosis Japan** vol.16, no.2, p323-329, 2008

## 2.学会発表

Ishii K, Iwai K, Takeshita S, Ito M, Shimohata N, Taketani S, Aburatani H, C. J. Lelliott, A. Vidal-Puig, Ikeda K: PGC-1 $\beta$  and iron uptake in the mitochondrial activation of osteoclasts. The 30th Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research. 9月15日 Montreal, Canada

Takeshita S, Fumoto T, Ikeda K: Transactivation of RANKL by C/EBP $\beta$  and C/EBP $\delta$  in Adipocyte Lineage Cells. The 30th Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research. 9月14日 Montreal, Canada

石井清朗、伊東昌子、竹下 淳、下畑宣行、油谷浩幸、Christopher Lelliott、Antonio Vidal-Puig、竹谷茂、岩井一宏、池田恭治 : PGC-1 $\beta$ と鉄取り込みの協調作用による破骨細胞分化と機能の調節、第26回日本骨代謝学会、10月30日、大阪

道川 誠: アルツハイマー病の制圧を目指して—その臨床から予防・治療法開発の最前線まで  
名市大薬友会 特別講演  
2008年4月19日、名古屋市立大学薬学部水野会館

Michikawa M: Cholesterol Metabolism in the Central Nervous System and Alzheimer's Disease. Pan-Pacific International Partnership Conference on Pharmaceutical and Life Sciences (The 4th US-Japan Joint Conference)  
名古屋市立大学水野ホール、2008年2月23日、名古屋

アルツハイマー病研究の最前線と未来  
財)中部科学技術センター主催「プロジェクト形成研究会 E—アルツハイマー病の血液診断法の開発」第5回研究会  
名古屋、平成20年1月24日、

道川 誠 : アルツハイマー病の病態生理と治療戦略  
名古屋市立大学大学院薬学研究科講義  
2008年6月25日、名古屋市立大学薬学部

Minagawa H, Gong J-S, Lund-Katz S, Phillips M, Saito H, Michikawa M: Inhibitory effect of homocysteine on ApoE3-mediated cholesterol efflux from cultured astrocytes. 第51回日本神経化学会総会、2008年9月12日、富山

道川 誠 : 脂質代謝と神経変性疾患—その現状と未来への展望、育成セミナー講義 第51回日本神経化学会総会、2008年9月12日、富山

Minagawa H, Gong J-S, Lund-Katz S, Phillips M, Saito H, Michikawa M: ホモシステインはApoE3によるHDL産生を阻害する 第27回日本認知症学会、2008年10月10日、前橋

赤津裕康、小川倫弘、兼坂岳志、山本孝之、道川 誠 : アルツハイマー病患者での血中A $\beta$ とアンジオテンシン変換酵素活性相関解析  
第27回日本認知症学会、2008年10月10日、前橋

Zou Kun, 細野 崇、中村俊行、白石博久、前田智司、駒野宏人、道川 誠 : Presenilin regulates the maturation of membrane proteins in opposite directions. 第27回日本認知症学会、2008年10月10日、前橋

道川 誠 : A $\beta$ 代謝における脂質の意義—Cholesterol paradoxを紐解く—考察 第27回日本認知症学会、ワークショップII、2008年10月11

日、前橋

源川博久、道川 誠：遺伝子多型で判断できるアルツハイマー病になりやすい人、なりにくい人  
ゲノム広場 2008 in 名古屋（主催：文部科学省科学研究費 特定領域ゲノム4 領域）、名古屋大学豊田講堂、2008年10月24-25日、名古屋

道川 誠：アルツハイマー病の分子メカニズムと治療戦略 11月19日、神経内科認知症研究会、名古屋

道川 誠：脳内コレステロール代謝調節によるアルツハイマー病の予防・治療法（HDL療法）開発  
11月28日、代謝異常治療研究会、大阪

道川 誠：脳の老化とアルツハイマー病 2008年12月5日、名古屋市立大学オープンカレッジ、名古屋

道川 誠：アルツハイマー病って何？—その予防と治療法開発の最前線— あいち健康長寿産業クラスター形成事業 国立長寿医療センター県民講座、2008年12月2日、東浦町

井上大輔、天木幹博、中津祐介、綾部健吾、大橋潤一、檜垣忠直、中村文隆、岡崎亮：CHIBA (Coronary Heart Diseases of Ischemia and Bone Association) Study: CAG 施行例における冠動脈疾患と骨代謝との関連についての検討 第10回日本骨粗鬆症学会 大阪 平成20年10月31日 - 11月2日（抄録 Osteoporosis Japan 16(Suppl 1): 154 (abstract 91), 2008 )

藤原佐枝子：骨粗鬆症における骨折予防の最前線 骨折リスクとしての臨床的因子 第81回日本整形外科学会学術総会 2008/05/22-2008/05/25 札幌

藤原佐枝子：骨粗鬆症と変形性関節症：研究と診療の最前線 骨折の絶対リスク評価 第50回日本老年医学会学術集会 2008/06/19-2008/06/21 千葉

藤原佐枝子：骨質と骨疾患診療治療の最前線：骨粗鬆症および骨折後の死亡率 第28回日本骨形態計測学会 2008/07/25-2008/07/27 東京

Fujiwara S, Masunari W, Takahashi I, Ohishi W, Ikeda K: Association of urinary  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT) and serum FGF-23 with prevalent fracture: Hiroshima cohort study. The 30th Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research.

9月13日 Montreal, Canada

藤原佐枝子：本邦のガイドラインとFRAXによる治療導入への考え方 日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会合同シンポジウム 2008/10/29-2008/10/31 大阪

Fujiwara S. Osteoporosis and Fracture Risk Assessment: A Japanese Perspective. Japan-Korea Four Bone-related Societies Joint Symposium. 31 October 2008, Osaka

藤原佐枝子：WHO FRAX（骨折リスク評価ツール）の概要 第10回日本骨粗鬆症学会  
2008/10/31-2008/11/02 大阪

藤原佐枝子、増成直美、高橋郁乃、大石和佳、池田恭治 血清線維芽細胞増殖因子 (FGF) 23 および尿中  $\gamma$  グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) と骨折の関係：広島のコホート調査 第10回日本骨粗鬆症学会  
2008/10/31-2008/11/02 大阪 [RP3-89]

Fujiwara S. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX). The 20th Annual Conference of the Korean Society of Bone Metablism. 22 November 2008, Seoul, Korea.

藤原佐枝子：生活習慣と骨密度 第43回日本成人病（生活習慣病）学会 2009/01/10-2009/01/11 東京

藤原佐枝子：大規模疫学研究の現状—広島・長崎の成人健康調査 第34回日本脳卒中学会総会・第38回日本脳卒中の外科学会合同シンポジウム  
2009/03/20-2009/03/22 松江

原田敦：EBMからみた骨折予防の薬物療法（シンポジウム 大腿骨頸部骨折の予防法）第81回日本整形外科学会学術総会 2008. 5. 22 札幌

原田敦：外力効果による骨折予防（シンポジウム 骨粗鬆症における骨折予防の再前線）第81回日本整形

外科学会学術総会 2008. 5. 25 札幌

原田敦：転倒予防とヒッププロテクターの進歩 第50回日本老年医学会学術集会・総会 2008. 6. 21 幕張

森本茂人：老年症候群予防を考慮した降圧薬治療 2008. 06 第50回日本老年医学会学術集会、札幌

能村幸司、渥美三貴子、中橋 毅、石神慶一郎、村井裕、曾 理、矢野 浩、土屋 博、岩井邦充、森本茂人：高齢者高血圧例におけるヒトメタニューモウイルス抗体価高値に関する研究、第50回日本老年医学会学術集会、札幌

村井 裕、矢野 浩、渥美三貴子、能村幸司、中橋 毅、土屋 博、岩井邦充、森本茂人：高齢者認知症に関与する因子の解析 -VSRAD による検討-、2008. 06 第50回日本老年医学会学術集会、札幌

#### H.知的財産権の出願・登録状況

なし

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他