

図④ 「転倒予防教室」参加前後の転倒者数・骨折者数

244名の参加者中転倒者は81名であったが、転倒予防教室に参加後1年では43名に減少し、骨折者も27名から9名に有意に減少した。

く持続的におこなえる運動を指導することが大切となります。

また、施設入居高齢者に関しては、年間転倒率が地域住民より高く、慢性疾患を有していることが多いので、運動指導や生活環境改善とともに、ヒッププロテクターの着用や衝撃緩衝効果のある床材の使用など、転倒に伴う外傷、骨折の予防も考慮していかなければなりません。

おわりに

2001年に、米国老年病学会と英国老年病学会、そして米国整形外科学会合同の「高齢者における転倒予防ガイドライン」²⁾が提出されています。わが国では、2004年4月の時点ですでに2,058自治体で「転倒・骨折予防教室」が開催され、さらに、2006年度からは要支援と要介護1の対象者に、運動による介護予防が実践されていく予定です。転倒は多因子による複雑な事象ですが、個々の転倒リスクを正確に評価して、適切な対策をおこなえば、転倒予防は可能であり、転倒に伴う骨折を減少させ、高齢者の健康寿命を長くすることに寄与していきます。



文 献

- 1) Nevitt MC : Falls in the Elderly : Risk Factors and Prevention. In : *Gait Disorders of Aging - Falls and Therapeutic Strategies*-, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp.13-36
- 2) American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention : Guideline for the prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc* 49 : 664-672, 2001
- 3) Whitney SL, Poole JL, Cass SP : A review of balance instruments for older adults. *Am J Occup Ther* 52 : 666-671, 1998
- 4) 上岡洋晴, 岡田真平 : 健脚度の測定・評価. 転倒予防教室—転倒予防への医学的対応—, 武藤芳照ほか編, 日本医事新報社, 東京, 2002, pp.89-97
- 5) Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC *et al* : Interventions for preventing falls in elderly. *The*

Cochrane Library 4 : CD000340, 2003

- 6) Weatherall M : Prevention of falls and fall-related fractures in community-dwelling older adults : a meta-analysis of estimate of effectiveness based on recent guidelines. *Int Med J* 34 : 102-108, 2004
- 7) Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ *et al* : Interventions for the prevention of falls in older adults : systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 328 : 680-686, 2004
- 8) Okuizumi H, Kuroyanagi R, Mutoh Y *et al* : Characteristics of fallers and non-fallers in a fall prevention program in Japan. *Age and Ageing*, 2005, in press
- 9) Suzuki T, Kim H, Yoshida H *et al* : Randomized controlled trial of exercise intervention for the prevention of falls in community-dwelling elderly Japanese women. *J Bone Miner Metab* 22 : 602-611, 2004



話題

転倒・骨折の予防*

奥泉宏康** 原田 敦***

Key Words : fall prevention, hip fractures, bone strength, osteoporosis, elderly

はじめに

加齢とともに、転倒や転倒に伴う外傷は増加し、女性において橈骨遠位端骨折は50歳代から、大腿骨頸部骨折は70歳後半より発生率が増加¹⁾する(図1)。とくに、受傷後の歩行能力や生命予後への影響が大きい大腿骨頸部骨折は、受傷時平均年齢が10年前の約77歳に比較して、約82歳と上昇してきており、日本における高齢化社会問題を強く反映している。2001年度厚生労働省「国民生活基礎調査」によれば、寝たきり・要介護の原因として、脳血管障害(27.7%)、高齢による衰弱(16.1%)にひき続き、骨折・転倒が11.8%を占めている。

2002年の大腿骨頸部骨折の全国年間発生数は、11万7,900人と推計され²⁾、さらに、2005年には65歳以上の高齢者が全人口の20%を超えてきている現状から鑑みると、高齢者の健康的な生活を保障し、高騰する医療費を抑制するための性急な処置が求められる。したがって、2006年4月からの介護保険の見直しでは、運動介入による高齢者の寝たきり予防を目的にした「介護予防」事業が本格化してきた。

そこで、転倒および骨粗鬆症を基盤として発生する骨折に関する予防のエビデンスを文献的に考察し、運動・生活指導、薬物治療、そして骨折予防のためのヒッププロテクターの使用を含めて、具体的な方法を検討していきたい。

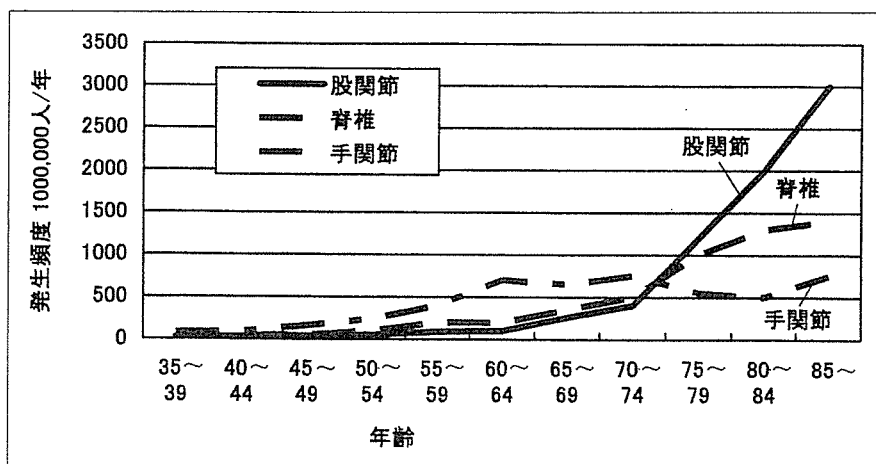


図1 年齢階級別高齢者骨折の発生率

手関節の骨折は50歳代からすでに骨折がみられているが、股関節の骨折に関しては70歳代の後半から急激に発生頻度が上昇してくる。(文献¹⁾より引用)

* Fall and osteoporosis-related fracture prevention.

** Hiroyasu OKUIZUMI, M.D.: 国立長寿医療センター先端医療部骨粗鬆症科〔〒474-8511 大府市森岡町源吾36-3〕; Progressive Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu 474-8511, JAPAN

*** Atsushi HARADA, M.D.: 国立長寿医療センター機能回復診療部

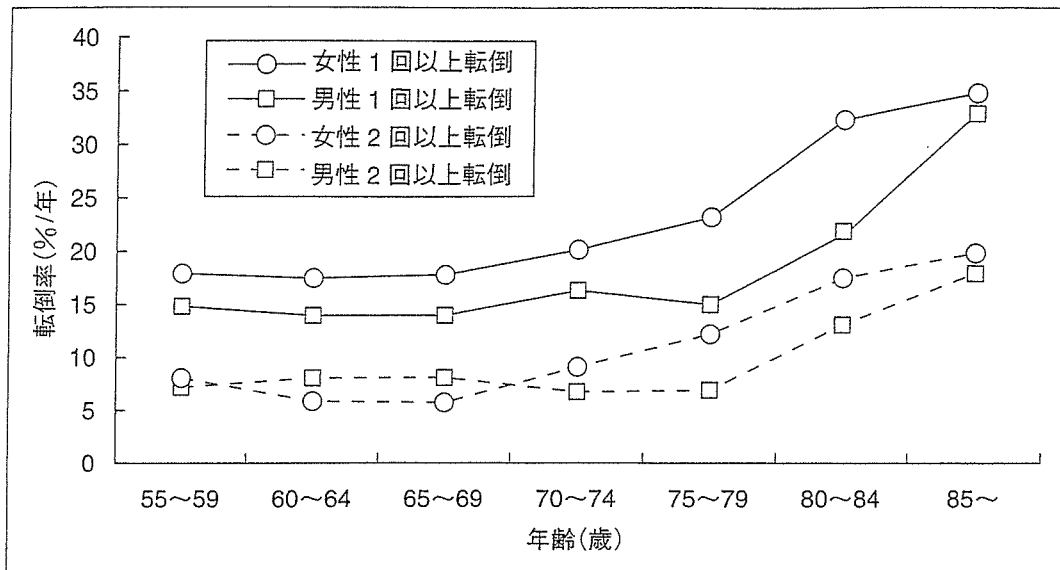


図2 年齢別転倒率の推移⁴⁾

女性では65歳頃から、男性では75歳頃から転倒頻度が増加してくる。

表1 16比較対照研究における転倒危険因子

転倒危険因子	有意数/総数	平均相対危険度 (オッズ比)	区間
筋力低下	11/11	4.9(8)	1.9~10.3
バランス能力低下	9/9	3.2(5)	1.6~5.4
歩行障害	8/9	3.0(5)	1.7~4.8
視力障害	5/9	2.8(9)	1.1~7.4
移動制限	9/9	2.5(8)	1.0~5.3
認知障害	4/8	2.4(5)	2.0~4.7
機能障害	5/6	2.0(4)	1.0~3.1
起立性低血圧	2/7	1.9(5)	1.0~3.4

筋力低下、バランス能力の低下、歩行障害は転倒の危険因子として重要である。
(文献⁵⁾より引用)

転倒・骨折の実態

高齢者における骨折は、加齢に伴う骨強度の低下を背景として、歩行している高さからの転倒など、低いエネルギー負荷により生じる。その骨強度に関しては、骨密度のみでなく、骨質(微細構造、骨代謝回転、微小骨折、石灰化など)も重要である。

一方、転倒に関しては、日本では65歳以上の地域在住高齢者における年間転倒率は10~20%、施設入所高齢者において30%以上と報告されており³⁾、先にあげた骨折の発生率と同様に、加齢とともに増加してくる⁴⁾(図2)。したがって、加齢に伴い低下した筋力やバランス能力、歩行障害は、転倒の危険因子として重要であることが

考えられる(表1)⁵⁾。

転倒と骨折の関係については、1年間の75歳以上の在宅高齢者108例を対象としたTinetti⁶⁾らの転倒研究で、24%に治療を要する外傷、6%に骨折、1%に大腿骨頸部骨折が発生している。逆に、骨折した症例の転倒に関与する比率としては、手関節や上腕骨、大腿骨頸部の骨折では転倒と90%以上関連しているが、脊椎圧迫骨折に関しては25%程度と関連は他部位の骨折より少ないと報告されている⁴⁾。

一般に、転倒の発生場所としては屋外が多いが、大腿骨頸部骨折の発生した場合の転倒に限ると、屋内での転倒が多く、部屋に閉じこもりの高齢者で身体機能が低下していたり、日照時間が減少して骨強度が低下していたりすること

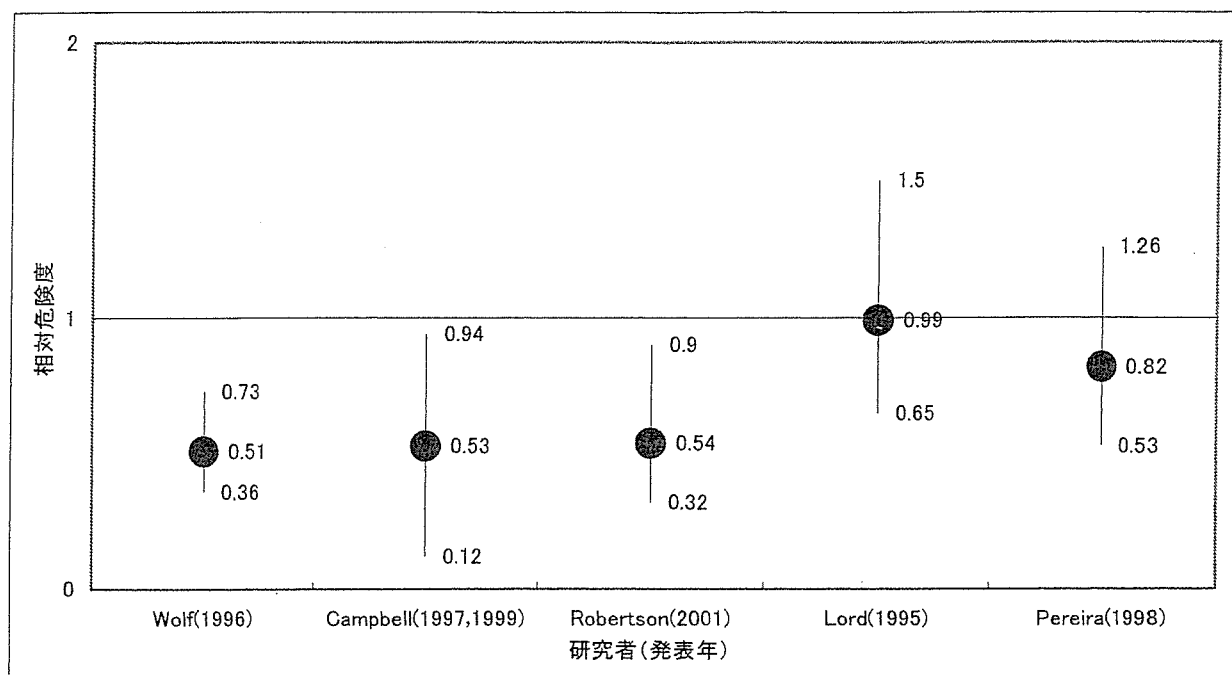


図3 転倒予防に対する運動効果のRCT研究(一般住民)

Wolf, Campbell, Robertsonは転倒率, Lord, Pereiraは転倒者数に対する相対危険度, Wolfらは太極拳を中心とした運動指導, Campbell, Robertsonは個別に訪問して専門スタッフが指導, Lord, Pereiraはグループによる運動指導を行っている。(文献⁷⁾より作成)

が原因と考えられる。したがって、骨折予防を考える場合には、脊椎圧迫骨折に関しては骨強度を第一に考慮し、大腿骨頸部骨折や橈骨遠位端骨折、上腕骨頸部骨折に関してはそれに加えて転倒予防を十分に考慮して、その骨折に適した骨折予防対策を立てなければならない。

転倒予防のエビデンス

1. 運動による転倒予防

2005年のThe Cochrane Library⁷⁾によれば、総参加者21,668名の62件のRCTを検討して、個別運動指導(Campbell 1997, 1999, Robertson 2001)を行った3 RCT(566名)で20%の(95%信頼区間: 0.66~0.98, 以下同様)有意な転倒減少がみられている。しかし、グループによる筋力増強やバランス訓練、歩行指導(Lord 1995, Pereira 1998)を行った9 RCT(2,177名)では9%(0.78~1.07)の転倒減少を示しているが、有意な差はみられない。運動による指導ではとくに、太極拳を取り入れた15週間の運動指導を行ったRCT(Wolf 1996)において、相対危険度0.51(0.36~0.73)と最も有意に転倒数を減少させている(図3)。

同じように、運動を含む介入の検討では、全米

8か所で行われたFICSIT(Frailty and Injuries : Cooperative Studies of Intervention Techniques)⁸⁾が有名であるが、全体で10%(0.70~0.98)の有意な減少を示している。とくに、プール運動よりバランス運動が、持久力運動より抵抗運動や柔軟運動が、転倒予防効果がやや高い傾向を示している。

運動プログラムに、住環境改善や教育、薬剤見直しなどを加えた多面的複合介入の場合は、転倒予防効果がさらに高まることが報告されている。Weatherall⁹⁾は、転倒予防効果が、運動プログラム単独では19%(0.58~1.14)減少に対して、複合的介入では35%(0.52~0.81)減少で効果がより高いことを報告している。また、Chang¹⁰⁾らは運動のみで14%(0.75~0.99)であった転倒予防効果が、転倒リスク評価や住環境改善、教育などを加えた複合的介入により18%(0.72~0.94)まで転倒を減少させている。

日本においては、東京都老人総合研究所で、運動群28名と対照群24名に対して、週2回1時間の「転倒予防教室」¹¹⁾を6か月間施行したRCT研究が行われ、運動群ではタンデム歩行、ファンクショナルリーチ、膝伸展筋力の身体能力が有意に向上し、転倒率が対照群において8か月

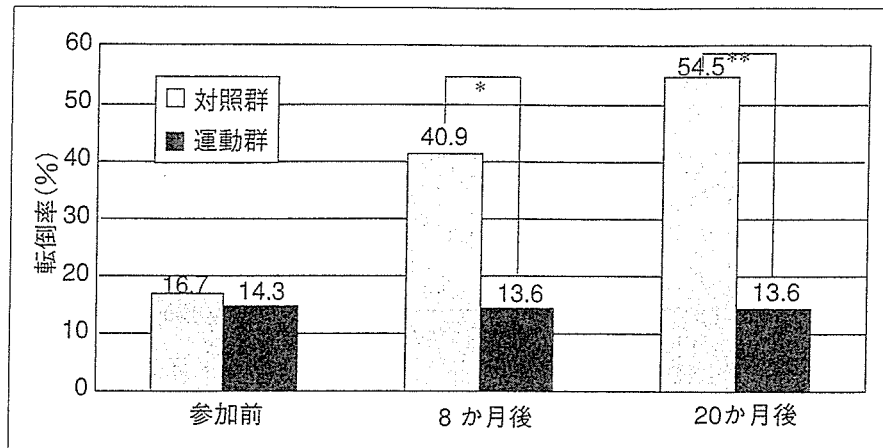


図4 東京都老人総合研究所「転倒予防教室」での転倒率の推移
 フィッシャー検定により, * $p < 0.1$, ** $p < 0.05$. (文献¹¹より引用)

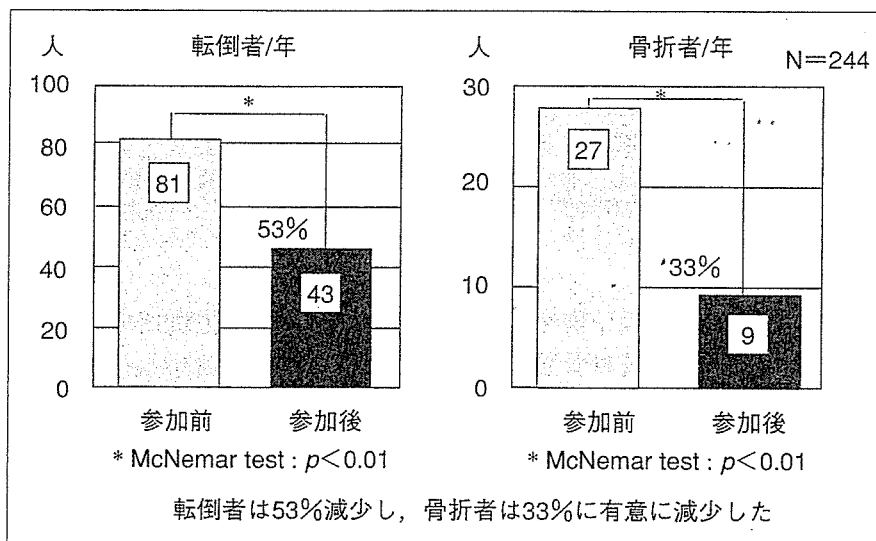


図5 「転倒予防教室」参加前後の転倒数・骨折数
 転倒者は53%減少し, 骨折者は33%に有意に減少した. (文献¹²より引用)

後, 20か月後と上昇していくのに対して, 運動群では上昇がみられず, 「転倒予防教室」が有効であったことを示している(図4). 具体的な運動内容としては, ストレッチ, 筋力トレーニング, バランストレーニング, 太極拳, 家庭での運動指導であった.

RCTではないが, 東京厚生年金病院で行われている「転倒予防教室」でも, 1999年12月~2004年3月までの244名の参加者において, 参加前後で転倒経験者が81名から43名(53%)に低下して, 骨折経験者が27名から9名(33%)に減少している¹²⁾(図5).

運動による転倒予防は, 高齢者であっても, 身体機能を適正に評価して, 安全に継続して行

えば, 筋力が上昇し, バランス能力も改善する. しかし, 一方, 身体機能が向上したことに對する過剰な信頼は, 荷物を過剰に持ったり, 休憩を取らずに歩きつづけたりとといった, 自信過剰による転倒機会の増加を生み出し, 転倒してしまうこともある. 血圧や血糖値のような, 誰でもわかる身体機能の評価が設定されることが期待される.

2. 薬剤による転倒予防

転倒に関連する薬剤としては, 睡眠薬, 抗不安薬, 抗精神病薬, 抗うつ薬, 降圧薬, 排尿障害治療薬, 抗悪性腫瘍薬, 糖尿病薬などが考えられる. The Cochrane Library⁷⁾において, 抗精神病薬の中止により, 転倒リスクが66%減少した

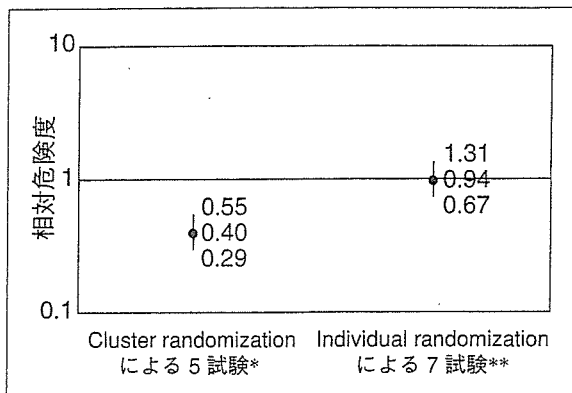


図6 ヒッププロテクターの骨折予防効果(一般住民)
* Cluster randomization試験では、無作為化が施設、病棟、部屋ごとにされた。 ** Individual randomization試験では、無作為化が個人ごとにされた。
(文献²⁵)より引用)

という報告はあるが、実際の臨床では、試験期間中は一時的に休薬して転倒予防を行うことは可能であるが、主たる精神病の治療のためには、服薬を再開または見直しして内服を継続せざるを得ないという状況である。一方、単純に服用薬剤数が増加すると、転倒の危険度が上昇するという報告¹³もみられる。したがって、適切な薬剤選択に加えて、総合的に処方を見直し、服用薬剤数を最小限度に抑える努力も必要であり、有効である。

近年、ビタミンDの骨密度増加効果は、年に0~1%程度で、ビスフォスフォネート剤の5~7%に比較すると低いにもかかわらず、脊椎骨折や非脊椎骨折においても骨折予防効果があることが報告されている。その理由として、ビタミンDによる筋力増強作用による転倒予防効果が考えられている。基礎的研究において、横紋筋にビタミンDリセプターが存在し、ビタミンDが筋肉細胞内のカルシウムイオンの代謝や筋蛋白の合成にも関与していることが報告されている。

臨床的には、5つのRCTに対するメタ分析¹⁴で、ビタミンD投与が転倒を22%減少(95%信頼区間: 0.64~0.92)させている報告がある一方で、70歳以上の骨脆弱性骨折を経験した高齢者5,289名を対象とした英国のRCT研究¹⁵では、800IUのビタミンD₃と1,000mgのカルシウムを24か月から62か月投与したにもかかわらず、脆弱性骨折の予防には有意な差が認められていない。また、ビタミンDの一日投与量が400IUでは有意な差

が認められず、700~800IUの投与の場合に、大腿骨頸部骨折が26%、非脊椎骨折で23%骨折が減少したという報告¹⁶やビタミンDの活性代謝に関与する腎機能低下が作用機序に関与するという報告¹⁷もあるが、一定の見解を得られていないので、今後の報告に期待される。

骨折予防のエビデンス

1. 薬剤による骨折予防効果

加齢に伴う骨粗鬆症は、骨折の危険因子である。したがって、骨密度が増加または維持できる薬剤には、骨折予防効果が認められている。しかし、現在、骨密度増加で骨折予防効果が認められているのは、ビスフォスフォネート(アレンドロネート、リセドロネート)、SERM(選択的エストロゲン受容体モジュレーター: ラロキシフェン)、活性型ビタミンDと開発中の副甲状腺ホルモンである。

最終的な目標である骨折の予防に関しては、RCT研究の結果を待つしかなく、骨密度の増加も1年経過しないと、薬剤の有効性が確認できない。したがって、骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症治療薬の効果判定¹⁷が、日本骨粗鬆症学会から発表されており、骨吸収マーカーである尿中DPD、NTxや血清NTx、骨形成マーカーであるBAPやPINPを測定して、薬剤の効果判定を早期に行うことが提案されている。

アレンドロネートによるFIT(Fracture Intervention Trial)¹⁸では平均年齢71歳の脊椎圧迫骨折のある2,027例を対象として3年間のRCTで大腿骨頸部骨折が51%に低下しており、リセドロネートによるHIP(Hip Intervention Program)¹⁹では、大腿骨頸部で骨粗鬆症と判定され、骨折の危険因子を一つ以上もつ70~79歳の5,445例と大腿骨頸部骨密度が減少して、骨折危険因子を一つ以上もつ80歳以上の3,886例を対象として3年間のRCTで、大腿骨頸部骨折が28%低下して、とくに、70~79歳に対しては、41%骨折発生率を有意に低下させている。

エストロゲン補充療法に関しては、WHI(Women's Health Initiative)の大規模試験²⁰において、大腿骨頸部骨折の発生率を34%(0.45~0.98)まで低下させるという結果は出たものの、乳癌、

脳梗塞, 心疾患などの副作用も同時に増加してきたため, 実験の中止を余儀なくされたという経過があり, 閉経期のホルモン不足に伴う症状を軽快させるためには有効であるが, 骨折予防としては疑問がもたれている。

変わって, 開発された選択的エストロゲン誘導体(SERM)であるラロキシフェンでは, 3年間のRCT²¹⁾で脊椎圧迫骨折のある対象で30%の, 脊椎圧迫骨折のない対象で50%の脊椎圧迫骨折の有意な減少を認めている。しかし, 非脊椎圧迫骨折や大腿骨頸部骨折に対しては, 有意な減少効果を示していない。SERMの特徴としては, 乳癌の発生を76%減少させるという利点の一方で, 深部静脈血栓症や肺塞栓の報告がみられているので注意を要する。

副甲状腺ホルモンに関しては, 海外における1,637例に対して20 μ gの皮下注射を18か月間行ったRCT²²⁾で, 閉経後女性で新規脊椎圧迫骨折発生率が65%に, 新規非脊椎圧迫骨折発生率が53%に低下しているが, 嘔気や頭痛, 軽度の高カルシウム血症などの副作用が出現している。

2. ヒッププロテクターによる大腿骨頸部骨折予防

大腿骨頸部骨折に対しては, 90%以上が転倒に伴い殿部を打撲することにより生じるので, 打撲部位である大転子部を被って衝撃を低下させることにより骨折を予防できることが基礎的な実験²³⁾においても, 臨床的な研究²⁴⁾によっても確認されている(図6)。しかし, そのエビデンスは介護施設における研究では有効性が認められているものの, 在宅高齢者に対しては有意な差を認めていない²⁵⁾。その最大の原因としては, 年代により転倒頻度が異なることと, 現在の臨床研究で主に使用されているヒッププロテクターが硬性樹脂による硬く大きなプロテクターのために着用率が低く, 実際の研究においても入浴時などの外しているときに骨折が生じている。素材やデザインを改良して装着時および更衣時の違和感を低減させたヒッププロテクターでの骨折予防効果が検討されている。

おわりに

高齢者の骨折を予防するためには, 薬剤によ

る骨強度増加と転倒の予防, 転倒した際の外傷を予防するためのヒッププロテクターの使用が, 高齢者個々の状況に合わせて, 有効に選択されなければならない。各予防法の特長やエビデンスを基盤として適切に組み合わせて骨折を予防することが重要である。

文 献

- 1) Cooper C, Melton LJ 3rd. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 1992 ; 3 : 224.
- 2) 折茂 肇, 坂田清美. 第4回大腿骨頸部骨折全国調査成績—2002年における新発生患者数の推定と15年間の推移—. *日本医事新報* 2004 ; 4180 : 25.
- 3) 安村誠二. 高齢者の転倒と骨折. In : 真野行生・編. 高齢者の転倒とその対策. 東京 : 医歯薬出版 ; 1999. p. 40.
- 4) Nevitt MC. Falls in the Elderly : Risk Factors and Prevention. In : Masdeu JC, Sudarsky L, Wolfson L, editors. *Gait Disorders of Aging-Falls and Therapeutic Strategies*. Philadelphia : Lippincott-Raven ; 1997. p. 13.
- 5) Rubenstein LZ, Josephson KR. Interventions to reduce the multifactorial risks for falling. *Gait Disorders of Aging-Falls and therapeutic strategies*. Philadelphia : Lippincott-Raven ; 1997. p. 309.
- 6) Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 1701.
- 7) Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, et al. Interventions for preventing falls in elderly people (Review). *The Cochrane Library* 2005 ; issue 3.
- 8) Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, et al. The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta analysis of the FICSIT Trials. *Frailty and Injuries : Cooperative Studies of Intervention Techniques*. *JAMA* 1995 ; 273 : 1341.
- 9) Weatherall M. Prevention of falls and fall-related fractures in community-dwelling older adults : a meta-analysis of estimate of effectiveness based on recent guidelines. *Int Med J* 2004 ; 34 : 102.
- 10) Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, et al. Interventions for the prevention of falls in older adults : systematic review and meta-analysis of randomised

- clinical trials. *BMJ* 2004 ; 328 : 680.
- 11) Suzuki T, Kim H, Yoshida H, et al. Randomized controlled trial of exercise intervention for the prevention of falls in community-dwelling elderly Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2004 ; 22 : 602.
 - 12) Okuizumi H, Mutoh Y, Kuroyanagi R, et al. Characteristics of Fallers and Non-Fallers in a Fall Prevention Program in Japan. *Age and Ageing*. In press 2006.
 - 13) 倉沢高志, 姉川紀代美, 吉村洋子, ほか. 高齢高血圧患者における転倒の危険因子. *日本医事新報* 1995 ; 3698 : 46.
 - 14) Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, et al. Fracture Prevention with Vitamin D supplementation-A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005 ; 293 : 2257.
 - 15) The RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD) : a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005 ; 365 : 1621.
 - 16) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willet WC, et al. Effect of Vitamin D on Falls-A Meta-analysis. *JAMA* 2004 ; 291 : 1999.
 - 17) 西沢良記, 中村利孝, 市村正一, ほか. 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会. 骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症治療の効果判定—骨密度から骨折予測まで—. *Osteoporosis Japan* 2004 ; 12 : 191.
 - 18) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996 ; 348 : 1535.
 - 19) McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 333.
 - 20) Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002 ; 288 : 321.
 - 21) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. For the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene : results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999 ; 282 : 637.
 - 22) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1434.
 - 23) Okuizumi H, Harada A, Iwata H, et al. Effect on the femur of a new hip fracture preventive system using dropped-weight impact testing. *J Bone Miner Res* 1998 ; 13 : 1940.
 - 24) Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ, et al. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *The Cochrane Library* 2004 ; issue 3.
 - 25) 原田 敦. 高齢者の転倒とヒッププロテクター. *MB Med Reh* 2006 ; 65 : 127.

* * *

ビタミンDの骨密度・骨強度改善効果 ～骨折予防効果を含めて～

奥泉 宏康* 原田 敦**

ビタミンDによる骨密度増加は、脊椎で0.66%、大腿骨頸部で1.23%と軽度であるが、骨粗鬆症性骨折、特に大腿骨頸部骨折など、非脊椎骨折の予防に対して有効であるというエビデンスがあり、その理由は、骨微細構造や骨基質タンパクなどの骨質の改善や筋肉への直接作用を通じた転倒予防効果が影響していると考えられている。しかし、ビタミンDは骨折予防に無効であるという報告も見られ、ビタミンDの服用率や対象者のビタミンDの不足状態、腎機能などが効果に関係しており、適切な投与対象や投与方法などを確立していくことが求められる。

Effect of Vitamin D for Bone Mineral Density ; Bone Strength and Fracture Prevention.

*National Center for Geriatrics and Gerontology, Department of osteoporosis
Hiroyasu Okuizumi*

*National Center for Geriatrics and Gerontology, Department of orthopedic surgery
Atsushi Harada*

Although vitamin D improves bone mineral density 0.66% per year at spine site and 1.23% per year at femoral neck site, respectively, vitamin D is useful for preventing osteoporotic fractures, especially hip fractures in the elderly. Vitamin D affects microstructure and bone turnover for osteoporotic bone to become strong bone. And vitamin D improves muscle function to prevent falls in the elderly. Moreover the appropriate amount and treatment target of vitamin D must be considered for the elderly with many different diseases.

はじめに

ビタミンDは、海外ではサプリメントとして骨

粗鬆症治療の基本栄養素として位置づけられているが、日本では1980年に活性型ビタミンD₃製剤

* 国立長寿医療センター・骨粗鬆症科医長(おくいずみ・ひろやす)

** 国立長寿医療センター・機能回復診療部長(はらだ・あつし)

が商品化され、治療薬として既に25年以上の治療経験が蓄積されてきた。多量のカルシウム(Ca)との併用による高Ca血症や、それに続く尿路結石症などの副作用は認められるものの、ガンや心血管系障害などの重篤な障害は認められず、2004年度の骨粗鬆症薬の年間売り上げにおいて、ビスホスホネートの35%に次いで第2位の33%を占めている。

骨粗鬆症治療薬の中では、ビスホスホネートと選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)とビタミンDにおいて骨折予防のエビデンスが広く認められている。しかし、前2者と比較すると、骨密度増加効果は少ない。そこで、ビタミンDによる骨折予防効果についてランダム化比較試験(RCT)のデータを中心に検討し、骨密度増加効果の特徴を提示するとともに、ビタミンDの特徴である骨質改善による骨強度改善効果と筋肉への作用による転倒予防効果について論述していく。

■ ビタミンDによる骨折予防効果

1984年から2006年までに発表された天然型ビタミンDおよび活性型ビタミンDによる骨折予防効果を検討したRCT研究のまとめを表1に示す。Papadimitropoulos¹⁾らは、脊椎骨折に対しては活性型ビタミンDで36% (相対危険度[RR] 0.64, 95%信頼区間[CI] 0.44～0.92)、ビタミンD全体で37%(RR 0.63, 95%CI 0.45～0.88)骨折を減少させ、非脊椎骨折では、活性型ビタミンDで13%(RR 0.87, 95%CI 0.29～2.59)、ビタミンD全体で23%(RR 0.77, 95%CI 0.57～1.04)であると報告している。

また、Bischoff-Ferrari²⁾は非脊椎骨折では天然型ビタミンDで17%(RR 0.83, 95%CI 0.70～0.98)減少させ、特に大腿骨頸部骨折では12%(RR 0.88, 95%CI 0.69～1.13)減少させることを報告している。骨折予防効果については投与量が400 IU/日より700～800 IU/日で効果が高く、

RRが非脊椎骨折で0.77(95%CI 0.68～0.87)に、大腿骨頸部骨折で0.74(95%CI 0.61～0.88)と有意な差を認めている。

しかし、近年、天然型ビタミンDによる骨折予防効果に対して、疑問を投げかける2編の発表が相次いだ。2005年のイギリスで行われたrandomised evaluation of calcium or vitamin D (RECORD)³⁾では、骨粗鬆症性骨折を有する地域住民に対して、天然型ビタミンD 800 IUを投与したにもかかわらず、骨粗鬆症性骨折の再発に関しては、骨折予防効果は認められなかった(RR 0.84, 95%CI 0.75～1.36)。その原因として、筆者らは、大腿骨頸部骨折の発生率が一般よりも低かったことと、サプリメントとしてのビタミンDやCa剤を定期的に摂取することの困難さをあげている。

2006年のアメリカで行われたWomen's Health Initiative (WHI)における閉経後女性に対する天然型ビタミンDの骨折予防効果は、9年間の経過観察で、大腿骨頸部骨密度は1.06%対象群より高かったにもかかわらず、大腿骨頸部骨折のハザード比は0.88(95%CI 0.72～1.08)であった。しかし、80%以上ビタミンDを服用した群においては0.71(95%CI 0.52～0.97)と有意な差が認められており、Boonen³⁾らも指摘しているように服用率の重要性が改めて認識された。

また、老人ホームなどの日照時間の少ない高齢者において、ビタミンDの栄養状態を反映する25(OH)Dが低いという事実を考慮すれば、ビタミンDによる骨折予防効果は、個体の健康状態、特に腎機能や血清Ca濃度、ビタミンDの充足状態などに影響を受けることを考慮しなければならない。

ビタミンDの骨折予防効果に関して、2000年以前の活性型ビタミンDを用いた脊椎圧迫骨折をエンドポイントとした報告から、2000年以降では、サプリメントとしての骨粗鬆症の基礎栄養のため

表1 RCT 研究によるビタミンDの骨折予防効果

Papadimitropoulos¹⁾, Bischoff-Ferari²⁾ からの抜粋に最新の Larsen⁴⁾, Porthouse⁵⁾, RECORD⁶⁾, Jackson⁷⁾ を加えた。灰色力所は有効であると思われた研究で、脊椎圧迫骨折では活性型ビタミンDにおいて有効である程度が高い。また、非脊椎骨折や大腿骨頸部骨折では、地域在住高齢者より施設入所者に有効な例が多い。

報告者, 発表年	ビタミンDの種類	投与量	Ca量 (mg)	RR	95%CI	観察期間	参加人数	対象	平均年齢
<骨粗鬆症性骨折>									
Porthouse, 2005	天然型	800 IU	1,000	1.01	0.71 ~ 1.43	25 M	3,314	地域在住	77
RECORD, 2005	天然型	800 IU	1,000	1.01	0.75 ~ 1.36	5 Y	2,638	地域在住	78
Larsen, 2004	天然型	400 IU	1,000	0.84	0.72 ~ 0.98	42 M	9,605	地域在住	74
<大腿骨頸部骨折>									
Jackson (WHI), 2006	天然型	400 IU	1,000	0.88	0.72 ~ 1.08	7 Y	36,282	地域在住	62.5
Porthouse, 2005	天然型	800 IU	1,000	0.75	0.31 ~ 1.78	25 M	3,314	地域在住	77
Trivedi, 2003	天然型	800 IU	742	0.85	0.47 ~ 1.53	60 M	2,686	地域在住	74.8
Chapuy, 2002	天然型	800 IU	1,200	0.62	0.36 ~ 1.07	24 M	583	施設入所	85
Meyer, 2002	天然型	400 IU	450	1.08	0.73 ~ 1.57	24 M	1,144	施設入所	85
Lips, 1996	天然型	400 IU	800	1.21	0.83 ~ 1.75	36 ~ 41 M	2,578	施設入所	80
Chapuy, 1992	天然型	800 IU	1,200	0.75	0.61 ~ 0.91	1.5 Y	3,270	施設入所	84
<非脊椎骨折>									
Trivedi, 2003	天然型	800 IU	742	0.67	0.46 ~ 0.99	60 M	2,686	施設入所	75
Chapuy, 2002	天然型	800 IU	1,200	0.85	0.64 ~ 1.13	24 M	583	施設入所	85
Meyer, 2002	天然型	400 IU	450	0.92	0.68 ~ 1.24	24 M	1,144	施設入所	85
Pfeifer, 2000	天然型	800 IU	1,200	0.48	0.13 ~ 1.78	10 M	137	地域在住	74
Dawson-Hughes, 1997	天然型	700 IU	500	0.46	0.24 ~ 0.88	36 M	389	地域在住	71
Lips, 1996	天然型	400 IU	800	1.10	0.87 ~ 1.39	36 ~ 41 M	2,578	施設入所	80
Chapuy, 1992	天然型	800 IU	1,200	0.75	0.61 ~ 0.91	1.5 Y	3,270	施設入所	84
Orimo, 1994	活性型	1 µg	300	1.10	0.02 ~ 2.00	1 Y	80	地域在住	62.5
Tilyard, 1992	活性型	0.5 µg	1,000	0.50	0.25 ~ 1.00	3 Y	622	地域在住	63.7
Ott, 1989	活性型	0.43 µg	1,000	2.20	0.52 ~ 9.24	2 Y	86	地域在住	67.5
<脊椎骨折>									
Jackson (WHI), 2006	天然型	401 IU	1,001	0.90	0.74 ~ 1.10	7 Y	36,282	地域在住	62.5
Baeksgaard, 1998	天然型	560 IU	1,000	0.33	0.01 ~ 8.05	2 Y	160	地域在住	62.5
Orimo, 1994	活性型	1 µg	300	0.37	0.09 ~ 1.44	1 Y	80	地域在住	71.9
Tilyard, 1992	活性型	0.5 µg	1,000	0.43	0.31 ~ 0.61	3 Y	622	地域在住	63.7
Gallagher, 1990	活性型	0.62 µg	240	0.90	0.42 ~ 1.89	2 Y	50	地域在住	69.7
Ott, 1989	活性型	0.43 µg	1,000	1.46	0.59 ~ 3.62	2 Y	86	地域在住	67.5
Orimo, 1987	活性型	1 µg	—	0.46	0.31 ~ 0.69	2 Y	86	地域在住	71.7
Guesens, 1986	活性型	1 µg	900	0.88	0.43 ~ 1.80	2 Y	32	地域在住	70
Caniggia, 1984	活性型	0.5 µg	—	0.20	0.01 ~ 3.54	1 Y	14	地域在住	64

Ca : カルシウム, CI : 信頼区間, M : 月, RR : 相対危険度, W : 週, Y : 年

(筆者作成)

に摂取が推奨され、特に転倒予防効果を考慮した非脊椎骨折の報告が多く見られるようになった。2004年のLarsen⁴⁾は地域在住高齢者9,605名で骨粗鬆症性骨折が予防できたと報告しているが、2005年のPorthouse⁵⁾らは3,314名の検討で有意

差が認められなかったと報告しており、まだまだ活性型ビタミンDも含めて検討が必要である。

■ ビタミンDによる骨密度増加効果

2重エネルギーX線吸収法 (DXA) を用いた骨

密度測定において、腰椎では海綿骨の比率が高く治療効果に鋭敏に反応する反面、加齢による骨棘形成などの影響で正確さに欠ける。一方、大腿骨頸部骨密度は、骨棘の影響が少なく、骨強度に影響が大きい皮質骨の比率が腰椎より高いため、大腿骨頸部骨折発生と関連性は高い。しかし、測定下肢位による測定値のばらつきが大きい。

ビタミンDによる骨密度増加効果を表2に示す⁸⁾。ビタミンD全体では、骨密度は腰椎において年間-0.5～2.8% (平均0.66%)の改善が得られ、大腿骨頸部においては年間0.29～4.2% (平均1.23%)の改善が見られる。ビスホスホネートの5～7%、エストロゲンの2～5%の骨密度増加効果に比して低い。

また、活性型と天然型を分けて効果をみると、活性型ビタミンDによる骨密度増加効果は、大腿骨頸部で平均2.65%、脊椎で平均0.78%であり、天然型ビタミンDによる骨密度効果の平均0.67%、0.41%よりそれぞれ高い効果を示している。

■ ビタミンDによる骨強度増強効果

2001年のNational Institute of Health (NIH) コンセンサス会議⁹⁾で、骨強度は骨密度だけでなく、骨微細構造・骨代謝・微小骨折によるダメージ蓄積・石灰化などにより、規定される骨質とによって決定されることが確認された。

骨微細構造 (図1)¹⁰⁾ に関しては、Shiraishi¹¹⁾らの卵巣摘除ラットの実験により、アルファカルシドール投与が骨梁幅 (Tb. Th) や骨梁の連結性 (connectivity density) を増加させ、骨梁数 (Tb. N) の減少を抑制し、骨梁形状をrod様からplate様構造へ変化 (structure model index: SMI) させ、特に骨強度に関係の深い皮質骨の厚みを増加させることによって、骨強度を上げることを確認している。ちなみに、ビスホスホネートでは骨梁連結性に対する作用が大きく、ビタミンK₂では骨梁

幅に対する影響が大きい¹²⁾。

骨代謝に対しては、ビタミンDでは骨吸収を抑制するが、オステオカルシンやオステオポンチンなどの骨基質タンパクの合成亢進により骨形成は抑制せず、むしろ促進すると考えられている¹³⁾。また、ビタミンDが骨の石灰化障害に起因する骨軟化症やくる病の治療に使用されていたように、石灰化沈着促進作用を有する。さらに、ビスホスホネートで微小骨折によるダメージ蓄積が報告されているものの¹⁴⁾、ビタミンDでは同様の報告はまだ見られていない。従って、ビタミンDの骨質への影響が、骨密度が低いにもかかわらず、ビスホスホネートに劣らぬ骨折抑制効果を示していることにつながる。

■ ビタミンDによる転倒予防効果

転倒予防に関するコクランシステマティックレビュー¹⁵⁾では、看護師や理学療法士により個別に家庭で筋力増強運動とバランス訓練で転倒危険率が20%低下し (RR 0.80, 95%CI 0.66～0.98)、15週間の太極拳で49% (RR 0.51, 95%CI 0.36～0.73)低下しているが、薬剤、特にビタミンDによる転倒予防効果は可能性のある群としての表記のみで有効性ははっきりしていない。

しかし、2004年のBischoff-Ferrari¹⁶⁾らのメタアナリシスでは、5つのRCTから22% (補正RR 0.78, 95%CI 0.64～0.92)の転倒予防効果を示している (表3)。その理由として、横紋筋にビタミンD受容体 (VDR) が存在し、ビタミンDが筋肉細胞内のCaイオン代謝や筋タンパクの合成に直接関与していることが基礎的研究において報告されている¹⁷⁾。

また、高齢になると、四肢の近位筋に分布する速筋であるII型筋線維が減少してくることが筋生検で確認されているが、このII型筋線維に対して、特にビタミンD投与による筋回復の影響が強く、転倒時に「とっさの一步」を踏み出して転倒を

表2 ビタミンDによる骨密度改善効果

腰椎骨密度に対しては、年間-0.5～-2.8% (平均0.66%)の改善が、大腿骨頸部に対しては、年間0.29～4.2% (平均1.23%)の改善が見られる。腰椎でも大腿骨頸部でも、天然型ビタミンDより、活性型ビタミンDにおいて骨密度改善効果がやや高い。

骨密度測定部位	報告者、発表年	投与量 (/日)	Ca併用	対象	症例数	平均年齢	試験期間	骨密度変化率 (%)	1年の骨密度変化率 (%)
＜活性型ビタミンD＞									
腰椎	Gallagher JC, 2001	0.5 μg	なし	骨密度が正常な高齢女性	489	71	3 Y	活性型ビタミンD全体の平均	0.78
腰椎	Ringe JD, 2001	1 μg	あり	原発性骨訴訟所の男性	134	53	2 Y	1.65	0.55 (標準偏差)
腰椎	Shiraki M, 1999	1 μg	あり	原発性骨粗鬆症患者	210	63	48 W	2.80	1.40
腰椎	Shiraki M, 1996	0.75 μg	あり	60歳以上の骨粗鬆症の女性	113	-	2 Y	1.36	1.47
腰椎	Orimo H, 1994	1 μg	あり	閉経後骨粗鬆症の日本人女性	80	71.9	1 Y	2.32	1.16
腰椎	藤田拓男ほか, 1993	1 μg	なし	閉経後または老人性骨粗鬆症患者	403	-	48 W	0.65	-0.54
＜天然型ビタミンD＞									
腰椎	Baeksgaard L, 1998	560 IU	あり	閉経後6カ月以上経過した健康白人女性	240	62.5	2 Y	活性型ビタミンD全体の平均	0.41
腰椎	Dawson-Hughes B, 1997	700 IU	あり	65歳以上の男女	389	71	3 Y	1.60	0.80 (標準偏差)
腰椎	Dawson-Hughes B, 1991	400 IU	あり	健康な閉経後女性	249	62	2 Y	2.12	0.71
＜活性型ビタミンD＞									
大腿骨頸部	Ringe JD, 2001	1 μg	あり	原発性骨粗鬆症の男性	134	53	2 Y	腰椎骨密度に対する平均	2.65
大腿骨転子部	Orimo H, 1994	1 μg	あり	閉経後骨粗鬆症の日本人女性	80	71.9	1 Y	2.20	1.10 (標準偏差)
＜天然型ビタミンD＞									
全大腿骨頸部	Jackson (WHI), 2006	< 600 IU	あり	閉経後女性 (50～79歳)	2,431	-	3 Y	活性型ビタミンD全体の平均	0.67
大腿骨頸部	Chapuy MC, 2002	800 IU	あり	施設入所の女性	583	85.2	2 Y	0.59	0.20 (標準偏差)
大腿骨頸部	Dawson-Hughes B, 1997	700 IU	あり	65歳以上の男女	389	71	3 Y	0.29	0.15
大腿骨頸部	Ooms ME, 1995	400 IU	なし	70歳以上の女性	348	-	2 Y	0.50	0.17
大腿骨頸部	Chapuy MC, 1992	800 IU	あり	高齢女性	3,270	84	18 M	1.80	0.90
									大腿骨密度に対する平均
									1.23
									1.46

Ca : カルシウム, M : 月, W : 週, Y : 年

(文献8より一部改変)

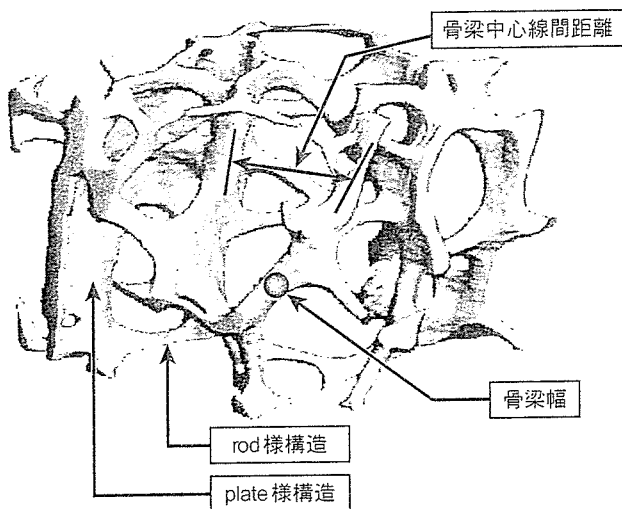


図1 マイクロCTによる骨微細構造の測定

骨梁幅 (Tb. Th) : 骨梁に接する球の最短径
 骨梁数 (Tb. N) : 骨梁中心線間距離 (Tb. Sp) の逆数
 骨梁幅が大きく、骨梁数が多く、plate 様構造の多い骨では骨強度が高い。
 CT : コンピューター断層撮影

(文献 10 より改変)

表3 ビタミンDによる転倒予防効果

天然型ビタミンDでは、25 (OH) D 濃度が内服後に上昇しているが、活性型ビタミンDでは逆に低下している。

報告者, 発表年	RR	95%CI	参加人数	対象	観察期間	年齢	平均年齢	ビタミンD	投与量	Ca量	25 (OH) D 内服前 (nmol/L)	25 (OH) D 内服後 (nmol/L)
Pfeifer, 2000	0.47	0.2 ~ 1.1	148	地域在住	1 Y	70 ~ 86	74	天然型	800 IU	1,200 mg	25.7 ± 20.9	40.5 ± 27.0
Bischoff, 2003	0.68	0.3 ~ 1.54	122	施設入所	12 W	63 ~ 99	85.3	天然型	800 IU	1,200 mg	41.0 ± 25.5	65.0 ± 23.8
Gallagher, 2001	0.53	0.32 ~ 0.88	489	地域在住	3 Y	65 ~ 77	71	活性型	0.5 μg	—	74.8 ± 29.0	55.5 ± 24.5
Dukas, 2004	0.69	0.41 ~ 1.16	378	地域在住	36 W	70 ~	75	活性型	1 μg	—	78.0 ± 21.6	60.7 ± 19.7
Graafmans, 1996	0.91	0.59 ~ 1.4	354	施設入所	28 W	70 ~						
Meta-analysis, 2004	0.69	0.53 ~ 0.88	1,491									
Zang, Yuによる補正	0.78	0.64 ~ 0.92										

Ca : カルシウム, CI : 信頼区間, RR : 相対危険度, W : 週, Y : 年

(文献 16 より一部改変)

防ぐための大腿四頭筋の速い屈曲運動に影響を及ぼすことが考えられる。転倒の減少は、骨密度や骨質の改善に加えて、ビタミンDの骨折予防効果の見逃せない機序であろう。

【あわりに

ビタミンDによる骨量増加効果は、脊椎で平均0.66%/年、大腿骨頸部で平均1.23%/年であり、ビスホスホネートやSERMに比較して小さい。しかし、RCT研究で骨粗鬆症性骨折、特に、大腿骨頸部骨折や非脊椎骨折において、骨折予防に有

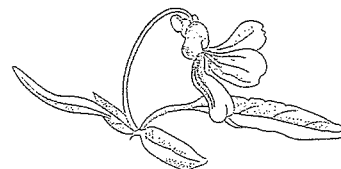
効であるという報告が見られており、骨量増加以外に骨基質タンパクの合成や骨微細構造、骨石灰化などの骨質改善効果が高いことが確認されている。また、筋組織にVDRの存在が確認されており、直接、筋収縮や筋組織の生合成に関連し、転倒を予防することが示唆されている。

海外ではサプリメントとしての天然型ビタミンDの服用が推奨されているが、我が国では高Ca血症という副作用を考慮しながら活性型ビタミンDを使用することにより、脊椎骨折でも高い骨折予防効果が確認されている。今後、さらに新しい

ビタミンD類似薬剤が登場し、より安全で効果が高い骨折予防が実践されていくことに期待が持たれている。

文 献

- 1) Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al : Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 23 : 560-569, 2002.
- 2) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al : Fracture prevention with vitamin D supplementation : A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 293 : 2257-2264, 2005.
- 3) Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, et al : Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D : A review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 78 : 257-270, 2006.
- 4) Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A : Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents : A Pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 19 : 370-378, 2004.
- 5) Porthouse JP, Cockayne S, King C, et al : Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D₃) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 330 : 1003-1008, 2005.
- 6) Grant AM, Anderson FH, et al : The RECORD Trial Group : Oral vitamin D₃ and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (randomised evaluation of calcium or vitamin d, RECORD) : a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 365 : 1621-1628, 2005.
- 7) Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al : Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 354 : 669-683, 2006.
- 8) 白木正孝 : 活性型 Vitamin D₃. *Osteoporos Jpn* 13 : 185-196, 2005.
- 9) NIH Consensus Development Panel : Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285 : 785-795, 2001.
- 10) 伊東昌子 : マイクロ CT による骨梁計測. *日本臨床* 60 (Suppl 3) : 211-219, 2002.
- 11) Shiraishi A, Higashi S, Masaki T, et al : A comparison of alfacalcidol and menatetrenone for the treatment of bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 71 : 69-79, 2002.
- 12) 東 由明, 原田善史, 石塚誠一ほか : ビタミンDと骨質. *CLINICAL CALCIUM* 14 : 612-620, 2004.
- 13) 中村利孝 : 骨粗鬆症治療におけるビタミンDの作用機序. *CLINICAL CALCIUM* 10 : 1055-1060, 2000.
- 14) Mashiba T, Turner CH, Hirano T, et al : Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 29 : 185-191, 2001.
- 15) Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, et al : Interventions for preventing falls in elderly people (Review). *The Cochrane Database of Systematic Review*. 4 : CD000340, 2003.
- 16) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al : Effect of vitamin D on falls. *JAMA* 291 : 1999-2006, 2004.
- 17) 上野昭孝 : 薬剤による転倒防止ービタミンDを中心にー. *The Bone* 17 : 279-283, 2003.



トピックス

③ 転倒・筋力にかかわる最新の話

Effects of vitamin D on muscle strength and falls prevention

奥泉 宏康

Hiroyasu Okuizumi(医長) / 国立長寿医療センター先端医療部骨粗鬆症科

朴 眩泰・小松 泰喜・武藤 芳照

Hyuntae Park, Taiki Komatsu, Yoshiteru Mutoh(教授) / 東京大学大学院教育学研究科身体教育学講座

key words

転倒予防
 ビタミンD
 身体機能
 骨折予防
 筋力

ビタミンDによる骨密度改善効果は小さいが、ビタミンDは転倒を22%低下させることにより、高齢者の主に股関節部の骨折を予防する可能性がある。しかし、骨折予防に無効であるという報告もみられ、転倒評価法、ビタミンDの種類や投与量、併用カルシウム剤、投与対象の性別や活動性、ビタミンD欠乏状態、腎機能などに影響を受ける。筋力の改善効果にも議論の余地が残されている一方、神経機能を含めたバランス能力に対して効果のあることが示唆されている。

はじめに

ビタミンDは、骨強度決定因子である骨密度に関しては、腰椎で年間平均約0.6%、大腿骨頸部で約1.2%程度の増加¹⁾にとどまり、ビスフォスフォネート剤の年間平均4%の骨密度増加²⁾に比較して小さい。にもかかわらず、ビスフォスフォネート剤や選択的エストロゲン誘導体(selective estrogen receptor modulator : SERM)とともに、規模は前二者に比して小さい試験が多いが、脆弱性骨折に対する有意な骨折予防効果が認められている薬剤である。筋組織にはビタミンDレセプターが存在し、ビタミンD欠乏の骨軟化症患者にビタミンDを投与することにより筋疲労性が改善する³⁾ことから、

筋組織への直接作用による転倒予防効果が、非脊椎骨折、特に大腿骨頸部骨折の予防に寄与していることが考えられている。

ビタミンDによる転倒予防に関するエビデンスは、2001年のGallagher⁴⁾らによる489名を対象としたランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)により、有意な転倒予防効果が報告され、さらに、2004年にBischoff-Ferrari⁵⁾らが、総数1,237名、5件のRCTに対するメタアナリシス研究において、ビタミンD投与による転倒リスクが22%減少(オッズ比:0.78, 95%信頼区間:0.64-0.92)することを明らかにした。しかし、2005年に、RECORDグループ⁶⁾による骨粗鬆症性骨折既往をもつ70歳以上の高齢者

5,292名に対して行われた、大規模な英国での再骨折予防の検討では、ビタミンD投与に有意な効果が認められなかったという報告もあり、ビタミンDの転倒・骨折予防効果に関してはいまだ検討の余地が残されている。

最新のビタミンDに対する研究報告より、転倒予防効果、筋力増強・身体能力改善効果を検討して、現在の問題点を明確にしていく。

ビタミンDによる 転倒予防効果の諸問題

Bischoff-Ferrari⁵⁾らの検討した10件のRCTに、その後に発表された4件のRCTを加えて検討してみると、9件(64.3%)で有意に転倒を減少させた

されているが、相対危険度またはオッズ比で再解析して、95%信頼区間まで考慮すると、有意な報告が4件(28.6%)、条件付きで有意な報告が2件(14.3%)となってしまう。

各報告者によって、転倒の評価方法、ビタミンDの種類(天然型ビタミンDか活性型ビタミンDか)、ビタミンDの投与量、併用するカルシウム剤の有無、男女間での効果の相違、対象の活動性やビタミンD欠乏状態[血清25(OH)D濃度の差]などがさまざまであることが問題である。

まず、転倒の評価に関しては、転倒が明確に定義されていないことに加えて、日記式に毎日記録していない場合だと、外傷などがはっきりした転倒でないかぎり、転倒数が低く見積もられてしまうことがある。その点では、2002年のLarsen⁷⁾らのように“外傷を伴う転倒”に限って検討するという考えは妥当だが、通常の転倒頻度に比較して転倒回数が少なくなるため、症例数が多くないと有意な差が出にくい。

ビタミンDの種類に関しては、活性型ビタミンDによる報告が14件中2件(14.3%)と低いが、ビタミンD投与前の血清25(OH)Dの濃度が、70nmol/L以上のビタミンD充足状態の対象者に対しても、有意な転倒予防効果を示している(Gallagher⁴⁾、Dukas⁸⁾)。ただし、2件とも、活性型ビタミンDの影響で、血清25(OH)D濃度は投与後にむしろ低下してくることが報告されている。活性型ビタミンDによる転倒予防効果については、骨粗鬆症治療薬として使用されているわ

が国での報告が待たれる。

ビタミンD投与量については、天然型ビタミンDとして400IU/日から1,000IU/日の投与が報告されている。9,294名の大腿骨頸部骨折患者と9,820名の非脊椎骨折患者を対象とした天然型ビタミンDによる骨折予防効果のメタアナリシス⁹⁾では、ビタミンDの1日投与量が400単位では有意な差を認めず、700~800単位の場合に大腿骨頸部骨折で26%、非脊椎骨折で23%骨折が減少している。しかし、転倒予防効果に関しては、先の14件からは、用量依存の傾向はみられない。この点に関しては、一般にサプリメントとしても服用されているビタミンDであるので、服用率が問題となってくる。Flicker¹⁰⁾らは、服用率50%以上の対象に限ると、明確な転倒予防効果が示されると報告しており、参加者への動機付けの問題が残されている。

併用するカルシウムについては、Dukas⁸⁾らが、全体の検討では有意な転倒予防効果がないものの、512mg/日以上カルシウム摂取を行っている対象群で有意であったとしているように、カルシウムを十分に摂取しているほうが転倒予防効果も大きい、ことが考えられる。

性別の効果については、高齢に伴う転倒率は、女性のほうが高いことが知られているが、Bischoff-Ferrari¹¹⁾によれば、男性ではビタミンDの転倒予防効果が認められず、女性、特に身体活動性が低い女性においては、46%も転倒予防効果があったと報告されている。

これまでの研究では、ビタミンD欠乏の有無や年齢によって効果が異なるかどうかはまだ明らかにされていない。

近年、ビタミンDの作用が、単なるビタミン濃度だけでなく、加齢に伴う全身状態、特に、腎機能にも関与していることが明らかにされている。Dukas¹²⁾らが、クレアチニンクリアランスが65mL/分以下の低値の対象では有意に転倒者が多い(オッズ比:4.01, 95%信頼区間:1.48-10.98)ことを示しており、腎でのビタミンD活性が転倒に関与していることが予想される。このことを裏付けるように、Faukner¹³⁾らは4年間、9,526名の多施設研究において、栄養状態を示す血清25(OH)D濃度でなく、微量で副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)の影響を受けやすい血清1,25(OH)₂D濃度が高いと全体の転倒率よりも低くなると報告している。今後の転倒と腎機能という関係をさらに詳しく検討していく必要がある。

ビタミンDによる筋力増強効果 および身体能力改善

横紋筋の核内にビタミンDレセプターが存在することは、1986年にCosta¹⁴⁾らによって確認されており、そのレセプターに活性型ビタミンDである1,25(OH)₂D₃が付着することにより、sarcoplasmic reticulum内やミトコンドリア内膜におけるmRNAの遺伝子伝達を調整し、筋原線維構成蛋白であるトロポニンCやアクチンの合成を促進すると考えられている³⁾。

表 ビタミンDによる転倒予防効果のまとめ

報告者, 発表年	相対危険度 or オッズ比	95% 信頼区間	転倒の定義	参加人数	女性人数	対象	平均年齢	年齢範囲	観察期間	ビタミンDの種類	投与量	カルシウム	投与期間	ドロップアウト率	25(OH)D前 (nmol/L)	25(OH)D後 (nmol/L)
Grainmaas ¹⁶ , 1996	0.91	0.59-1.40	明確	354	302	歩行可能な施設入居者	83	70-86	7M	天然型	400IU/日	-	7M	-	-	-
Pfeifer ¹⁷ , 2000	0.47	0.2-1.10	明確	148	137	歩行可能な [25(OH)D < 50nmol/L]	74	70-86	12M	天然型	800IU/日	1,200mg	2M	7%	25.7±20.9	40.5±27.0
Gallagher ¹⁸ , 2001	0.53	0.32-0.88	明確	489	246	地域在住者	72	65-77	36M	活性型	0.5μg/日	-	36M	15%	74.8±25.0	55.5±24.5
Bischoff ¹⁹ , 2003	0.68	0.3-1.54	明確	122	122	施設入居者	85.3	63-99	3M	天然型	800IU/日	1,200mg	12M	28%	41.0±25.5	65.0±23.8
Dukas ²⁰ , 2004	0.69	0.41-1.16	明確	378	191	地域在住者	75	70-94	9M	活性型	1.0μg/日	-	9M	13%	78.0±21.6	60.7±19.7
カルシウム512mg/日以上	0.45	0.21-0.97	明確													
転倒定義の明確なSRCTの Meta-analysis	0.78	0.64-0.92		1,237	998											
Bischoff-Ferrari ²¹ , 2004	0.88	0.79-0.98	転倒を伴う転倒	5,771	5,771	歩行可能な	74	60-103	42M	天然型	400IU/日	1,000mg	42M	-	37±19	47±20
Larsen ²² , 2002	0.93	0.76-1.14	不明確	2,038	525	地域在住者	75	65-85	12M	天然型	100,000IU/4ヶ月ごと	-	60M	35%	-	72.0±22.5
Trivedi ²³ , 2003	1.31	0.77-2.23	不明確	222	129	動揺性の高い地域在住者	79	77-81	6M	天然型	300,000IU	-	1回	4%	42.5(40-48)	65(58-76)
Latham ²⁴ , 2003	1.08	0.75-1.55	不明確	583	583	歩行可能な施設入居高齢者	85	24M	24M	天然型	800IU/日	1,200mg	24M	31%	21.3±20.9	75
Chapuis ²⁵ , 2004	0.48	0.26-0.89	不明確	150	150	大腿骨頸部骨折経験者	81	67-92	12M	天然型	300,000IU/筋注	1,000mg	1回/筋注	33%	29(6-85)	40-50
Harwood ²⁶ , 2004	0.87	0.80-0.96		10,001	8,156						800IU/日	1,000mg	12M			
転倒定義の不明確なSRCTを加えた10RCTの Meta-analysis	0.77	0.38-1.59	明確	139	108	地域在住8週以内に転倒経験	76.6	65-	6M	天然型	600,000IU	-	1回/筋注	12%	26.8(26-28)	43.7(41-46)
Bischoff-Ferrari ²⁷ , 2004	0.98	0.79-1.20	不明確	3,454	3,454	大腿骨頸部骨折リスクのある女性	77	70-12M	12M	天然型	800IU/日	1,000mg	6M	37%	-	-
Dices ²⁸ , 2004	0.73	0.57-0.95	明確	625	593	施設入居者	83.4	-	24M	天然型	10,000IU/週→1,000IU/日	600mg	24M	42%	57(25-40)*	-
Porhouse ²⁹ , 2005	0.63	0.48-0.82	不明確	445	246	[25<25(OH)D < 90nmol/L]	65-	36M	36M	天然型	700IU/日	500mg	36M	28%	28.0±13.2	41.6±16.7
Flicker ³⁰ , 2005	0.77	0.51-1.15	不明確			活動性の低い女性									28.4±14.2	41.4±14.1
Bischoff-Ferrari ³¹ , 2006	0.54	0.30-0.97	不明確			活動性の低い女性									32.8±15.0	44.0±13.6
活動性の低い女性	0.93	0.50-1.72				男性										

*平均値ではなく、血清濃度が25~40nmol/Lの、対象者の占める割合。2004年にメタアナリシスを行った Bischoff-Ferrari³¹の文献より抜粋して、さらに、それ以降に発表された4RCTを加えてまとめた。

また、ビタミンDは筋線維鞘の膜レセプターに結合することによって、cAMPやdiacylglycerolなどの細胞内二次メッセンジャーを介して、カルシウムイオンポンプを制御する作用も考えられている¹⁵⁾。

Bischoff¹⁶⁾らは、外来高齢男性で血清25(OH)Dおよび1,25(OH)₂D₃濃度が下肢伸展筋力と相関関係を示し、女性では血清1,25(OH)₂D₃濃度のみが筋力と相関したと報告している。また、Verhaar¹⁷⁾らの研究では、70歳以上のビタミンD欠乏女性10名に、0.5μg/日のアルファカルシドールを投与することにより膝等尺伸展筋力が有意に増加し、2分間歩行距離が延長したが、遠位筋である握力には有意な差がみられていない。この大腿伸展筋力低下の改善は、Boonen¹⁸⁾らのレビューの中でも論じられており、II型筋線維が近位筋において多いことに関係しているのかもしれない。転倒予防のバイオメカニクスからは、バランスを保持するためには遠位筋である足関節周囲の遅筋が働き、転倒時の「とっさの一步」を出すためには近位筋である股関節周囲の速筋が重要である。しかし、Gradyら¹⁹⁾の無作為試験では69歳以上の男女に0.5μg/日のカルシトリオールを6ヵ月間服用させても筋力が回復しなかったという報告もみられるので、今後さらなる研究が必要である。

最近の報告では、Visserら²⁰⁾が、高齢者の大規模縦断研究において、血清25(OH)D濃度が低く、血清PTH濃度が高いことが握力や骨密度測定における筋肉組成への影響を示している

と報告し、Gerdhem²¹⁾らが986名の歩行可能な女性に対する血清25(OH)D濃度と歩行速度やバランステスト、活動性が有意に相関しているものの、下肢筋力とは有意な相関がみられていなかったと報告している。さらに、Bischoff-Ferrari²²⁾も、筋力には優位な差は認められないものの、体幹バランスで有意差が認められたと報告しており、ビタミンDには筋力増強効果のみでなく、神経筋のコントロールを含めた改善が考えられている。ラットの実験においては、1,25(OH)₂D₃が脳内において神経成長因子に関係していることが確認されている²³⁾。

おわりに

ビタミンDによる転倒予防効果に関しては、現在のところ確実なエビデンスは得られていない。それは、転倒の評価方法、ビタミンDの種類や投与量、併用するカルシウム剤の有無、投与対象の性別や活動性、ビタミンD欠乏状態、腎機能などが関与していることが考えられる。また、基礎的および臨床的な研究により筋肉への機能向上が報告されており、さらに神経系にも影響を与える可能性がある。

しかし、単純に高齢者の転倒をゼロにすることを目標とすれば、いたずらに転倒恐怖を助長させ、活動性を低下させ、閉じこもりを増やすことにつながる懸念もある。ビタミンDによる骨折予防に関するCochrane systematic Review²⁴⁾では、大腿骨頸部骨折を19%減少させ(相対危険率:0.81, 95%

信頼区間:0.68-0.96)、非脊椎骨折を22%減少させるが(相対危険率:0.87, 95%信頼区間:0.78-0.97)、脊椎骨折に関して有意差は認められていない。

運動による身体能力の向上や大腿骨頸部骨折予防のためのヒッププロテクターの着用、頭部外傷予防の帽子、衝撃を低下させる床材などの使用により、転倒した際の重篤な外傷を低下させることが重要となってくるだろう。

文 献

- 1) 奥泉宏康, 原田 敦: ビタミンDの骨密度・骨強度改善効果. *CLINICAL CALCIUM* **16**: 1115-1121, 2006
- 2) Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al: Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass; results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* **9**: 461-468, 1999
- 3) 上野昭孝: 薬剤による転倒防止—ビタミンDを中心に—. *THE BONE* **17**: 279-283, 2003
- 4) Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, et al: Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of aged-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* **86**: 3618-3628, 2001
- 5) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willet WC, et al: Effect of Vitamin D on Falls -A Meta-analysis-. *JAMA* **291**: 1999-2006, 2004
- 6) The RECORD Trial Group: Oral vitamin D₃ and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD); a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* **365**: 1621-1628, 2005
- 7) Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A: Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents; A pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* **19**: 370-378, 2004
- 8) Dukas L, Bischoff HA, Lindpainter LS, et al: Alfacalcidol reduces the number of fallers in community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc* **52**: 230-236, 2004
- 9) Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, et al: Fracture prevention with vitamin D supplementation—A meta-analysis of randomized controlled trials-. *JAMA* **293**: 2257-2264, 2005
- 10) Flicker L, MacInnis RJ, Dip Epi Biostat G, et al: Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* **53**: 1881-1888, 2005
- 11) Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B: Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women; A 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* **166**: 424-430, 2006
- 12) Dukas LC, Schacht E, Mazor Z, et al: A new significant and independent risk factor for falls in elderly and women; a low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos Int* **16**: 332-338, 2005
- 13) Faulkner KA, Cauly JA, Zmuda JM, et al: Higher 1, 25-dihydroxyvita-