

平成19年度厚生労働科学研究費補助金  
長寿科学総合研究事業  
総括研究報告書

大腿骨頸部骨折予防技術による  
施設介護高齢者の転倒恐怖緩和、  
生活機能及び QOL の維持・向上に関する研究  
(H18-長寿-一般-033)

主任研究者	原田	敦
分担研究者	徳田	治彦
	長屋	政博
	奥泉	宏康
	加藤	智香子

2008年3月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

- 大腿骨頸部骨折予防技術による施設介護高齢者の転倒恐怖緩和、  
生活機能及び QOL の維持・向上に関する研究…………… 1  
原田 敦

## II. 分担研究報告書

1. 骨折予防技術の大腿骨頸部骨折減少効果…………… 11  
原田 敦
2. 介護施設高齢者の骨代謝と老年学的解析…………… 17  
徳田 治彦
3. 骨折予防技術の転倒減少効果に関する研究…………… 23  
長屋 政博
4. 骨折予防技術のコンプライアンスと介護負担に関する研究…………… 29  
奥泉 宏康
5. 骨折予防技術の QOL に関する効果…………… 33  
加藤 智香子

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 43

## IV. 研究成果の刊行物・別刷…………… 47

大腿骨頸部骨折予防技術による施設介護高齢者の転倒恐怖緩和、  
生活機能及び QOL の維持・向上に関する研究

主任研究者 原田 敦 国立長寿医療センター 機能回復診療部長

研究要旨

ヒッププロテクターの骨折だけでなく、転倒恐怖やQOLなどに対する多様な効果を明らかにするための無作為比較試験が介護施設高齢女性を対象に実施中である。平成20年2月までに登録された57施設612名は、骨代謝データから急速に骨量減少が引き起こされている可能性が強く示唆された集団であった。そのうち今回解析した対象は530名、硬性プロテクター群137名、軟性プロテクター群148名、コントロール245名であった。コンプライアンスは、1日に少なくとも1回以上使用する率は、硬性、軟性の両者とも80%前後と高かった。プロテクター2群をまとめてコントロールと比較すると、前者1.40%、後者4.08%とプロテクター群の方が大腿骨頸部骨折率は低い有意性は境界領域であった。硬性プロテクター群と軟性プロテクター群の間では大腿骨頸部骨折率に差はなかった。プロテクター群はコントロール群に比較して転倒率が低く、骨折全体の発生率もプロテクター群の方が低かった。そして、認知障害が軽度のサブグループに行った転倒恐怖、QOLへのプロテクターの間接効果に関しては、6ヶ月の時点で転倒恐怖、QOLの指標にプロテクター使用による変化はみられなかった。

分担研究者

徳田治彦	国立長寿医療センター 臨床検査部長
長屋政博	国立長寿医療センター 機能回復診療部 骨関節機能訓練科 医長
奥泉宏康	東御市立みまき温泉診療所 所長
加藤智香子	名古屋大学医学部保健学科 助教

一が大腿骨頸部骨折の減少だけでなく、転倒恐怖の緩和、廃用性委縮の軽減などの多面的効果を通じて、施設高齢者の自立と生活の質（Quality of Life: QOL）を維持向上することができるかを製品差の影響も含めて明らかにすることである。ヒッププロテクターは転倒時に骨が受ける外力を減衰させて大腿骨頸部骨折を予防する性能を有するだけでなく、転倒恐怖も減らすことが報告されている。もし転倒恐怖が改善すれば、それによる日常行動の心理的抑制も少なくなり廃用性筋萎縮の進行が停止あるいは回復し、さらには QOL 維持向上が期待できる可能性がある。つまり、ヒッププロテクター使用は大腿骨頸部骨折予防

A. 研究目的

この研究の目的は、高齢者の転倒骨折に対する予防技術の一つであるヒッププロテクタ

による最も大きな直接効果による生活機能の維持向上だけでなく、身体的および精神的な廃用性萎縮への間接的効果も合わせ有していると考えられるが、その点の検討はこれまで十分に行われていない。さらにこれらの多様な効果に関する製品差の検討もなされてこなかった。そこで本研究では、老人保健施設や特別養護老人ホームなどの介護施設高齢者におけるヒッププロテクターの有効性を、大腿骨頸部骨折率とコンプライアンスについて検討するだけでなく、他の骨折も合わせた骨折率、転倒率、QOL 評価を行い得る認知症が重度でない対象群には、転倒恐怖、身体活動量、QOL への効果を検討する。その際、硬性ヒッププロテクターと軟性ヒッププロテクターの製品差も含めて解析する。この研究によって、ヒッププロテクターに期待しうる効果が多面的に検証され、高齢社会に求められる骨折予防技術としての総合的価値が評価できるものと思われる。

## B. 研究方法

試験デザインは、無作為前向き対照比較試験 (RCT) である。無作為化は施設ごとの cluster randomization で、研究内容を知らない独立した研究協力者が、老人保健施設、特別養護老人ホーム、その他の介護施設の3つに層別化した上で、各層ごとに硬性ヒッププロテクター、軟性ヒッププロテクター、コントロールの3つをコンピュータによって無作為割付し、その結果を同封した封筒を作成して管理した。試験期間は1年とした。

国立長寿医療センターの倫理審査委員会での試験計画が受理された後、試験参加施設は、愛知県、三重県、岐阜県の介護施設（老人保健施設、特別養護老人ホーム、その他の介護

施設）のうち、試験参加依頼書を施設長に郵送して、試験参加に前向きな回答があった施設を訪問し、試験の具体的説明を行って試験参加への施設長の同意が得られた施設である。

試験参加者の選定基準は、介助車イスレベル以上 (FIM 運動項目歩行 2 点以上) の移動能力の施設入所女性で、大腿骨頸部骨折リスクを1つ以上有する者とした。ここで採用した大腿骨頸部骨折リスクとは、脆弱性骨折既往、転倒既往、立位 1 日 4 時間未満、椅子から手を使って立てない、歩行支持具使用、認知障害、視力障害、低栄養、転倒・骨折リスクに関連する疾患合併、転倒・骨折リスクに関連する薬物使用、低 BMI である。除外基準は両側大腿骨頸部骨折の既往であった。

試験参加者は、試験参加への同意取得後に主任研究者によって登録され、上記の独立した無作為化管理者が封筒法によって施設の無作為割付を行い、3 群に無作為に分け、介入は、一つの群には硬性ヒッププロテクター、もう一つの群には軟性ヒッププロテクターを装着させた。残りの群はコントロールとして介入なしで観察のみを行った。原田が以前に介護施設で行ったヒッププロテクターの RCT の設定では、2 群比較で介入群とコントロール合わせて 164 例で統計学的に有意な結果が得られており、それに沿って今回は 3 群比較のためと、コンプライアンス不良や脱落が増加する可能性も考慮して目標対象者数として 800 例を設定した。

開始時調査項目として、試験参加者の背景を知るために以下の項目を評価した。要介護度、歩行状態、栄養状態、一般病歴、転倒歴、骨折歴、服薬状況、視力障害、体重、身長を施設職員が登録票に記載し、認知能力 (MMSE) と ADL (FIM 運動項目) は理学療法士が評価記

載した。踵骨超音波骨評価(AOS-100, ALOKA)と採血は医師と看護師が担当し、一般生化学項目のうち、栄養状態の評価として総コレステロール、総蛋白およびアルブミンを、肝・腎機能の評価としてAST、ALT、BUN およびクレアチニン(Cr)を測定・解析した。さらに骨代謝関連項目としてALP、Ca、P、骨型ALP、オステオカルシン、NTx、1,25(OH)D<sub>3</sub>、25(OH)D、intact PTHを測定・解析した。踵骨超音波骨評価は音速(SOS)と音響的骨評価値(OSI)を検討した。

試験開始後は、転倒と転倒傷害の有無を毎日介護職員が観察記録表に記入し、さらに、ヒッププロテクター使用者については、毎日その時間帯別装着状況、装着感想、転倒時装着状況を観察記録した。試験終了時には認知能とADLを評価した。

精神機能が深く関与する転倒恐怖とQOLに関しては、これらに対する既存の評価法はいずれも認知障害が重度であれば信頼性が得られないため、今回は認知障害が比較的軽度な者をサブグループに設定してQOLの検討対象とした。すなわち、開始時調査でMMSE15点以上の者には、加えて、転倒恐怖、QOL、身体活動量、身体的機能評価を実施した。転倒恐怖は、Fall Efficacy Scale 日本語版を用いたが、本研究では、施設入所者が対象なので施設内におけるADLに当てはめて使用した一歩行はベッド周囲の歩行、簡単な掃除はベッド周りの掃除、簡単な買い物は施設内の売店での買い物とした。また、QOLは、SF-8 Japanese versionを用いて面接方式で評価し、下位尺度からPCS(Physical Component Score)とMCS(Mental Component Score)を算出した。身体活動量は、ライフコーダEX((株)スズケン)を使用して歩数を計測した。身体的機能評

価として、等尺性膝関節伸展筋力( $\mu$ -TAS)、バランス(開眼にてグラビコーダにて重心動揺計測)、5m通常歩行(歩数、秒)を測定した。このサブグループにおいて、その後3ヶ月ごとにこれらの項目を追跡評価した。

本研究ではこれらのデータから、介護施設高齢者の老年病学的病態と骨代謝状況を開始時血液データによって評価し(徳田)、転倒の前向き発生率を硬性ヒッププロテクター群、軟性ヒッププロテクター群、コントロールで比較する(長屋)。また、骨折及び大腿骨頸部骨折の前向き発生率を同様に3群間で比較し(原田)、ヒッププロテクターのコンプライアンスと介護者負担状況を調査した(奥泉)。さらに本研究の重要なアウトカムである転倒恐怖、身体活動量、QOLの変化を同じく3群間で検討した(加藤)。

(倫理的配慮)

研究計画については倫理委員会に諮り、承認を得た。参加施設名、参加者名はコード化して個人の特定を不可とし、個人情報保護に努め、データ収集や解析もコード化した上で行った。研究に参加する者または家族に方法、意義を説明して十分な理解と署名による同意を得た場合にのみ行い、試験参加に協力しない場合でもいかなる不利益も被らないことを明白にした。

### C. 研究結果

平成20年2月までに老人保健施設48施設、特別養護老人ホーム7施設、グループホーム2施設の計57施設が施設としての試験参加に同意し、612名から個人としての試験参加への同意が得られた。その後、施設別無作為化が行われ、18施設が硬性プロテクター群、18施設が軟性プロテクター群、21施設がコント

ロールに割り付けられた。ただし、登録はされたが、試験実施前に本人や家族から中止希望表明があったり、本人の医学的状態が悪化して入院したりとの理由で、試験参加を中止したのが 26 施設に 53 人あり、最終的に 559 名に本臨床試験が実施された。しかしながら、登録後試験開始されたが、転倒・骨折の観察などのプロトコルにある重要項目が実行されなかったなどのため、特別養護老人ホーム 2 施設 22 人、グループホーム 2 施設 7 人が、今回の検討から除かれた。結局、今回の報告に当たって解析できた対象は、老人保健施設 48 施設の 445 名と特別養護老人ホーム 5 施設の 85 名で、計 53 施設 530 名であった。その内訳は、硬性プロテクター群 16 施設、137 名、軟性プロテクター群 16 施設、148 名、コントロール 21 施設、245 名であった。

開始時血液データによる老年病学的病態と骨代謝状況の解析については、開始時採血が可能であった 579 名(老人保健施設：479 名、特別養護老人ホーム：109 名)を対象とした。入所施設別の各項目測定値を徳田の分担研究報告書の表 1 に記載されている。全項目において各集団における等分散性が確認された。骨型 ALP とオステオカルシンの 2 項目が、特別養護老人ホーム入所者に低値であった。これらの測定値と年齢とには、BUN、Cr、PTH intact、オステオカルシンが正の相関を、アルブミン、ALT、総コレステロールが負の相関を示した。今年度に新たに検討した 25-(OH)D3 はアルブミン、総コレステロール、BUN、Ca、P および 1, 25-(OH)2D3 と正の相関を、ALP、NTX および PTH intact と負の相関を示した。骨代謝マーカーは相互に正の相関を認めた(骨型 ALP vs. NTx<sup>+</sup>、骨型 ALP vs. オステオカルシン、NTx vs. オステオカルシン)。さらに、

骨型 ALP は  $\gamma$ -GTP、総蛋白、ALP、AST、ALT および PTH intact との間に正の相関を、P との間に負の相関を認めた。NTX は ALP、BUN、Cr、P および PTH intact との間に正の相関を、アルブミン、総コレステロール、Ca および 1, 25-(OH)2D3 との間に負の相関を認めた。オステオカルシンは ALP、BUN、Cr、P および PTH intact との間に正の相関を、ALT、総コレステロールおよび 1, 25-(OH)2D3 との間に負の相関を認めた。PTH intact では前述のほか、ALP、BUN および Cr との正の相関が、総コレステロール、Ca および 1, 25-(OH)2D3 との間の負の相関が認められた。1, 25-(OH)2D3 では前述のほか、アルブミン、AST および総コレステロールとの正の相関が、BUN および Cr との間に負の相関が認められた。また Ca においては前述のほか、総蛋白、アルブミン、AST、ALT および総コレステロールとの正の相関が、BUN および Cr との負の相関が見られた。P では前述のほかアルブミン、総コレステロール、BUN および Cr との正の相関が、AST との負の相関が見られた。

以上の結果より、後期高齢女性においては ADL の低下による骨形成能の低下および肝・腎・栄養維持機能の低下による PTH 分泌亢進を介した骨吸収の亢進により、急速に骨量減少が引き起こされている可能性が強く示唆された。

転倒の前向き発生率を硬性ヒッププロテクター群、軟性ヒッププロテクター群、コントロールで比較する検討では、この解析には硬性プロテクター群 137 名、軟性プロテクター群 148 名、コントロール群 246 名を対象として行った。その結果、硬性プロテクター群では、平均観察期間は 178 日、転倒者は 37 名、総転倒回数 163 件、骨折 4 件であった。軟性

プロテクター群では、平均観察期間は178日、転倒者は41名で総転倒回数148件、骨折3件であった。2種類のプロテクターを装着した群での転倒発生時刻は、朝37件(14.57%)、昼65件(25.59%)、夕69件(27.17%)、夜55件(21.65%)であった。一方、コントロール群では、平均観察期間は270日、転倒者は106名、総転倒回数350件、骨折18件であった。コントロール群での転倒発生時刻は、朝84件(29.14%)、昼48件(24.00%)、夕78件(13.71%)、夜38件(22.29%)であった。

転倒の発生率を比較すると、硬性プロテクター群は27.0%( $P < 0.01$ )、軟性プロテクター群は、27.7%( $P < 0.01$ )、コントロール群は、43.1%であった。硬性プロテクターおよび軟性プロテクターはともにコントロール群に比較して有意に転倒率が低かった。

次に転倒予測因子を検討する目的でコントロール群とヒッププロテクター群において、調査開始時の血液検査および超音波骨評価と調査開始後の転倒との関連を検討した。その結果、コントロール群で、転倒したものでは、総タンパク( $P < 0.01$ )と総コレステロール( $P < 0.05$ )の2項目が有意に低下していた。これ以外の項目では差がみられなかった。これに対して、ヒッププロテクター群では、転倒したものと、転倒がみられなかったもの間には、血液データおよび腫骨超音波骨評価で有意な差がみられなかった。

ヒッププロテクターのコンプライアンスの検討では、転倒・骨折観察記録が詳細に解析できたヒッププロテクター着用者285名が検討対象となった。硬性プロテクター使用者が137名(平均年齢86.6歳)で、軟性プロテクター使用者が148名(平均年齢86.9歳)で、年齢には有意差はなかった。ヒッププロテク

ターの着用状況を経時的に検討してみると、軟性プロテクターでは、初日で10名(7%)が使用中止となり、硬性プロテクターの4名(3%)に比較すると多かった。その後、3ヶ月までは両者の脱落率に差は認めない。しかし、3ヶ月過ぎて9ヶ月までは、硬性プロテクターの脱落率がやや高い。しかし、1年後の試験終了時点では、着用参加率は硬性24.1%(33名)、軟性27.0%(40名)で有意差はなかった。完全着用率は、硬性プロテクター(58.4%)より軟性プロテクター(63.9%)の方が高いが有意差はなく、完全非着用率は、硬性プロテクター(16.2%)が軟性プロテクター(23.4%)より有意に低い。特に、夜間以外着用、すなわち昼間の着用率に関しては有意に硬性プロテクター(20.8%)が軟性プロテクター(6.6%)に比較して高かった。このように、1日に少なくとも1回以上使用する率は、硬性プロテクターで83.8%、軟性プロテクターで76.6%であった。コンプライアンスに関する決定的な差はみられなかったが、硬性プロテクターでは夜間着用がやや低かった。

骨折及び大腿骨頸部骨折の前向き発生率の比較検討では、これまでの追跡期間は最短1日から最長365日で平均213日で、その間に骨折は25例発生した。内訳は、硬性プロテクター群4名、軟性プロテクター群3名、コントロール18名であった。これらの骨折のうち大腿骨頸部骨折は14例であった。内訳は、硬性プロテクター群2名、軟性プロテクター群2名、コントロール10名であった。大腿骨頸部骨折率は順に1.46%、1.35%、4.08%と、これら3群間に大腿骨頸部骨折率の差はみられなかった。ただし、硬性プロテクター群と軟性プロテクター群を合わせたヒッププロテク

ター群をまとめてコントロールと大腿骨頸部骨折率を比較すると、前者で1.40%、後者で4.08%と両者間の差は Fisher の直接法による正確有意確率（片側）は0.049、同（両側）は、0.062 で、Peason のカイ2乗検定では漸近有意確率（両側）は0.054 と有意性は境界領域にあった。中間解析時点では、ヒッププロテクターは介護施設高齢者の大腿骨頸部骨折の抑制に寄与している可能性があると考えられた。さらにすべての骨折を含めた骨折全体の発生率でもヒッププロテクター群は2.46%であったのに対してコントロールは7.34%と、ヒッププロテクター群は有意に低かった（ $p=0.008$ ）。硬性と軟性に分けて検討しても、大腿骨頸部骨折率は、軟性プロテクター群で2.03%、硬性プロテクター群で2.91%と、3群間に有意差がみられた（ $p=0.029$ ）。

最後に、転倒恐怖、身体活動量、QOL の変化を同じく3群間で検討した研究では、今年度の解析では、MMSE20点以上で十分なインフォームドコンセントが取れる認知機能を有したサブグループ96名のうち、6ヶ月後に転倒自己効力感（FES）やSF-8によるQOLなどが評価できた44名（ヒッププロテクター群19名、コントロール群25名）を解析対象とした。その結果、対象者の年齢は70歳～99歳まで平均85.5歳であった。大腿骨頸部骨折の既往は22.7%が、過去1年間の転倒歴は43.2%が有していた。FIM運動項目合計点は67.0であった。このうち、浴槽・シャワーへの移乗FIMは平均3.9、ベッド・椅子・車椅子への移乗FIMは平均6.1、歩行FIMは平均4.3であった。FESの平均は43.3点で転倒自己効力感の低下がみられた（FESの点数が高いほど転倒自己効力感が低い）。SF-8ではPCSが40.9とMCSの51.2よりも低かった。また、歩行が監視以上

の対象者の歩数は平均812歩と身体活動量には低下がみられた。膝伸展筋力の平均は6.0%、30秒間立位の総軌跡長の平均は70.5cmであった。ヒッププロテクター群、コントロール群においてこれらのすべての項目において有意な差は見られなかった。6ヶ月後、FESはヒッププロテクター群、コントロール群ともに有意な変化を示さなかった。PCS、MCS、歩数についても同様に有意な変化はみられなかった。また、ヒッププロテクター群のうち、硬質群10名、軟質群9名それぞれでFES、PCS、MCS、歩数の変化を検討したが、硬質群、軟質群とも有意な変化はみられなかった。このように、転倒恐怖の指標であるFESはヒッププロテクター群、コントロール群とも6ヶ月後に有意な変化はみられなかった。また、QOLの指標であるSF-8のPCS、MCS、歩数も両群とも有意な変化はみられなかった。

#### D. E. 考察および結論

虚弱高齢者が自立を低下させる過程には、運動機能低下によって転倒が生じればもちろんであるが、転倒リスクが高いことを自覚するだけでも転倒恐怖が増加して、閉じこもり傾向が強まり、廃用性萎縮や精神的萎縮も助長されて、さらなる自立低下に繋がるという悪循環が存在する。それを少しでも防ぐための手だてとして多くの試みがなされてきているが、ヒッププロテクターがその点にどの程度寄与できるかについてはまだ不明である。ヒッププロテクターは使用していれば、もしもの転倒時に骨折リスクを減らせるという安心感をもたらすので、転倒恐怖の改善を通じて何らかの効用が期待される場所である。これについてCameronら（2000年）は、131名の在宅生活高齢女性に対する臨床試験におい

て、4 ヶ月間のヒッププロテクター使用は、転倒恐怖を改善し、日常生活を活発化させ、必要となる介護が減少するかもしれないと報告したが、それ以降このような研究はなされていない。そこで本研究は介護施設高齢者を対象として、ヒッププロテクターが骨折予防の直接効果のみならず、転倒恐怖の改善を通じた間接効果によって身体活動量や QOL が改善するかを検討するための臨床試験を実施した。

試験に参加した介護施設高齢女性は、一般生化学データおよび骨代謝データに関して、施設間の比較検討において骨型 ALP とオステオカルシンの 2 項目は、特別養護老人ホーム入所者で有意に低値であった。年齢との間には、BUN、Cr、PTH intact、オステオカルシンが正の相関を、アルブミン、総コレステロール、ALT が負の相関を示した。25-(OH)D3 はアルブミン、総コレステロール、Ca、P と正の相関を、NTx、PTH intact と負の相関を示した。骨代謝マーカーは相互に正の相関を示したが、NTx とオステオカルシンが最もよく相関した。一方、P および ALT との相関は骨型 ALP においてこれらと相反した。以上より、後期高齢女性においては ADL の低下による骨形成能の低下および肝・腎・栄養維持機能の低下による PTH 分泌亢進を介した骨吸収の亢進により、急速に骨量減少が引き起こされている可能性が強く示唆された。

このような高リスクの対象にヒッププロテクターを使用した場合にまず重要となるのが、コンプライアンスである。残存効果のないヒッププロテクターは、処方しても使用しなければ効果発現が得られない点では、薬剤の比ではなく、力学性能と同等にコンプライアンスは重要である。その点に関して、今回の試

験参加継続中のヒッププロテクターのコンプライアンスを調べると、1日に少なくとも1回以上使用する率は、硬性プロテクターで83.8%、軟性プロテクターで76.6%であった。硬性プロテクターでは夜間着用がやや低かったものの、24時間完全着用した率は、硬性プロテクター(58.4%)より軟性プロテクター(63.9%)の方が高いが有意差はなかった。このように、本試験への参加継続中のコンプライアンスは概して良好であった。以上から、低コンプライアンスが原因となるヒッププロテクターの効果減少の傾向は本試験では少なく、コンプライアンスの製品差にも決定的なものはないと考えられた。

プロテクター群の転倒の発生率をコントロールと比較すると、硬性プロテクター群は27.0%、軟性プロテクター群は、27.7%であったのに対して、コントロール群は、43.1%と、硬性プロテクターおよび軟性プロテクターはともにコントロール群に比較して有意に転倒率が低かった。ヒッププロテクターの装着が転倒頻度を減少させる可能性が示唆されたが、その理由はまだ明らかでないが、ヒッププロテクター使用することで本人の転倒に対する予防意識が高まった結果、転倒が減ったことが一因かもしれない。

次に、ヒッププロテクターの骨折への効果を見ると、まだ途中解析であるが、2種類のヒッププロテクターを合わせて解析したところ、ヒッププロテクターは全体として大腿骨頸部骨折発生の抑制に寄与している可能性があるという結果であった。これは我々の以前の臨床試験結果より効果が低くなっており、前述の高いコンプライアンスは高い中で進行中の試験であり、その原因は途中解析の時点では特定できなかった。それと同時に今回の

結果の特徴は、大腿骨頸部骨折のみならず骨折全体の発生もヒッププロテクター使用群の方が低いという結果であったことである。このことは転倒頻度の報告にみられるようにヒッププロテクター使用群の方が転倒率が低かったことと合致している。つまり、ヒッププロテクター使用することで転倒恐怖が低下して転倒への警戒心が減ってしまう心配も考えられたが、その逆にプロテクターを着けることで本人の転倒に対する予防意識が高まって転倒が減った可能性もあると思われた。

転倒恐怖、QOL、身体活動量に関して、認知症が軽度のサブグループにおける解析結果は、6ヶ月の時点では、転倒自己効力感 FES はヒッププロテクター群、コントロール群とも6ヶ月後に有意な変化はみられなかった。また、QOL 指標の SF-36 の PCS、MCS、歩数も両群とも有意な変化はみられなかった。身体能力に低下がみられ、日常に何らかの介護を受けることが多い介護施設高齢者では、ヒッププロテクター以外にも自分への様々な介護が複雑に自己効力感に交絡したために、転倒自己効力感や QOL などの有意な変化が現れにくかったと推察された。

本研究では、急速に骨量減少が引き起こされている可能性が強く示唆された介護施設の高齢女性に対して、ヒッププロテクターによる RCT を実施中で、今年度の途中解析では、ヒッププロテクターは全体として大腿骨頸部骨折抑制に寄与している可能性があると考えられた。コンプライアンスは、1日に少なくとも1回以上使用する率は、硬性、軟性の両者で80%前後と高かった。骨折全体の発生もヒッププロテクター群の方が低いという結果でヒッププロテクター群の方が転倒率が低かったことと合致した。しかしながら、ヒップ

プロテクターが転倒恐怖や QOL に好影響を及ぼすという間接効果については有効性は認められなかった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Haruhiko Tokuda, Shinji Takai, Rie Matsushima-Nishiwaki, Shigeru Akamatsu, Yoshiteru Hanai, Takayuki Hosoi, Atsushi Harada, Toshiki Ohta, Osamu Kozawa. (–)Epigallocatechin gallate enhances prostaglandin F2 $\alpha$ -induced VEGF synthesis via upregulating SAPK/JNK activation in osteoblasts. *J Cell Biochem* 100: 1146-1153, 2007.

2. Haruhiko Tokuda, Shinji Takai, Rie Matsushima-Nishiwaki, Shigeru Akamatsu, Yoshiteru Hanai, Takayuki Hosoi, Atsushi Harada, Toshiki Ohta, Osamu Kozawa

(–)Epigallocatechin gallate suppresses endothelin-1-induced interleukin-6 synthesis in osteoblasts: Inhibition of p44/p42 MAP kinase activation. *FEBS Letters* 581: 1311-1316, 2007.

3. Haruhiko Tokuda, Yoshiteru Hanai, Rie Matsushima-Nishiwaki, Junichi Yamauchi, Tomoaki Doi, Atsushi Harada, Shinji Takai, Osamu Kozawa. Rho-kinase regulates endothelin-1-stimulated IL-6 synthesis via p38 MAP kinase in osteoblasts.

- Biochemical and Biophysical Research Communications. 362: 799-804, 2007.
4. Kazumasa Hayasaka, Takashi Nihashi, Toshihiro Matsuura, Tetsuya Yagi, Kazumitsu Nakashima, Yasuji Kawabata, Kengo Ito, Takashi Katoh, Keita Sakata, Atsushi Harada. Metastasis of the gastrointestinal tract: FDG-PET imaging. Ann Nucl Med 21: 361-365, 2007.
  5. Tokuda H, Takai S, Hanai Y, Harada A, Matsushima-Nishiwaki R, Akamatsu S, Ohta T, Kozawa O. Platelet-derived growth factor-BB amplifies PGF<sub>2α</sub>-stimulated VEGF synthesis in osteoblasts: function of phosphatidylinositol 3-kinase. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 77: 187-193, 2007.
  6. Takai S, Tokuda H, Hanai Y, Harada A, Yasuda E, Matsushima-Nishiwaki R, Kato H, Ogura S, Ohta T, Kozawa O. Negative regulation by p70 S6 kinase of FGF-2-stimulated VEGF release through stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase in osteoblasts. J Bone Miner Res. 22: 337-346, 2007.
  7. 原田敦. 運動器不安定症と今後の展開. 整形・災害外科 27-35, 2007.
  8. 原田敦, 松井康素, 奥泉宏康, 竹村真里枝, 若尾典充, 長屋政博, 水野雅士. 転倒・骨折予防の立場からみた骨強度の評価. Osteoporosis Jpn 15: 152-154, 2007.
  9. 竹村真里枝, 松井康素, 原田敦, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住中高年者の骨代謝マーカーによる骨量減少/骨粗鬆症予測. Osteoporosis Jpn 15: 28-32, 2007.
  10. 加藤智香子, 猪田邦雄, 原田敦, 長屋政博, 徳田治彦. 施設入所高齢者の転倒恐怖とQOL、ADL、身体活動量との関連. Osteoporosis Japan 317-319, 2007.
2. 学会発表
1. 原田敦. 大腿骨頸部骨折予防の意義と対策; リウマチ症例を含む. 第5回大腿骨頸部骨折研究会 2007. 2. 24, 名古屋.
  2. 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. 高齢者脊椎骨折の診療実態に関する全国調査. 第36回日本脊椎脊髄病学会. 2007. 4. 27, 金沢.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

骨折予防技術の大腿骨頸部骨折減少効果

分担研究者 原田 敦 国立長寿医療センター 機能回復診療部長

研究要旨

平成20年2月までに老人保健施設と特別養護老人ホームの計57施設が試験参加に同意し、612名が登録され、そのうち今回解析した対象は530名、硬性プロテクター群137名、軟性プロテクター群148名、コントロール245名であった。ヒッププロテクター2群をまとめてコントロールと比較すると、前者は1.40%、後者は4.08%とプロテクター群の方が大腿骨頸部骨折率は低いが、有意性は境界領域であった。平均213日の時点ではヒッププロテクターは介護施設高齢者の大腿骨頸部骨折抑制に寄与している可能性が考えられた。加えて骨折全体の発生率もヒッププロテクター群は2.46%に対してコントロールは7.34%と有意に低かった。硬性プロテクター群と軟性プロテクター群の間では大腿骨頸部骨折率に差はなかった。

A. 研究目的

本研究全体の目的は、高齢者の転倒骨折に対する予防技術の一つであるヒッププロテクターが大腿骨頸部骨折の減少や転倒恐怖の緩和、廃用性萎縮の軽減などの多面的効果を通じて、介護施設入所高齢者の自立と生活の質（QOL）を維持向上することができるかを検討することである。そのうち、この分担研究は、ヒッププロテクターの直接効果である大腿骨頸部骨折などの転倒による骨折の減少を製品差も含めて検討することを目的として行われた。

ヒッププロテクターは転倒時に骨が受ける衝撃外力を減衰させて大腿骨頸部骨折リスクを低下させる力学性能を有する。従って、その直接効果としての大腿骨頸部骨折予防だけでなく、間接効果として転倒恐怖などの心理的バリアも減らして廃用性萎縮の進行をも防止し、ひいては QOL への好ましい効果も期待

される。その点については、他の分担研究者が検討を行っている。本研究では直接効果であるヒッププロテクターによる大腿骨頸部骨折リスク減少に焦点を当てて、老人保健施設や特別養護老人ホームなどの介護施設に入所中の高齢女性で大腿骨頸部骨折リスクの高い者に対して、ヒッププロテクターによる前向きの無作為対照比較試験（RCT）の現時点までの結果解析を行った。さらに現在、世界で使用されているヒッププロテクターは、衝撃吸収型-柔らかいタイプ（軟性品）-から衝撃拡散型-硬いタイプ（硬性品）-とその混合型の3つに分類され、多くの種類が存在するが、臨床的效果について製品差の検討はなされていないので、本研究においては、その検討も加える。この研究による成果は、ヒッププロテクターの骨折予防能への力学的性能とコンプライアンスの寄与度を解析することで、ヒッププロテクター研究のレベルを高め、ヒッ

プロテクター選定基準の設定や製品向上への大きな足掛かりを築き、ひいては最も骨折率の高い層である施設入所レベル要介護高齢者の大腿骨頸部骨折減少に大変有益で重要な情報をもたらすものと思われる。

## B. 研究方法

試験デザインは、無作為前向き対照比較試験 (RCT) である。無作為化は施設ごとの cluster randomization で、研究内容を知らない独立した研究協力者が、老人保健施設、特別養護老人ホーム、その他の介護施設の3つに層別化した上で、各層ごとに硬性ヒッププロテクター、軟性ヒッププロテクター、コントロールの3つをコンピュータによって無作為割付し、その結果を同封した封筒を作成して管理する。試験期間は1年である。

国立長寿医療センターの倫理審査委員会で試験計画が受理された後、試験参加施設は、愛知県、三重県、岐阜県の介護施設（老人保健施設、特別養護老人ホーム、その他の介護施設）のうち、試験参加依頼書を施設長に郵送して、試験参加に前向きな回答があった施設を訪問し、試験の具体的説明を行って試験参加への施設長の同意が得られた施設である。

試験参加者の選定基準は、介助車イスレベル以上 (FIM 運動項目歩行 2 点以上) の移動能力の施設入所女性で、大腿骨頸部骨折リスクを1つ以上有する者とした。ここで採用した大腿骨頸部骨折リスクとは、脆弱性骨折既往、転倒既往、立位 1 日 4 時間未満、椅子から手を使って立てない、歩行支持具使用、認知障害、視力障害、低栄養、転倒・骨折リスクに関連する疾患合併、転倒・骨折リスクに関連する薬物使用、低 BMI である。除外基準は両側大腿骨頸部骨折の既往である。目標対象者

数は 800 名で試験期間は 1 年である。

試験参加者は、試験参加への同意取得後に主任研究者によって登録され、上記の独立した無作為化管理者が封筒法によって施設の無作為割付を行い、3群に無作為に分け、介入は、一つの群には硬性ヒッププロテクター、もう一つの群には軟性ヒッププロテクターを装着させる。残りの群はコントロールとして介入なしで観察のみを行う。原田が以前に特別養護老人ホームで行ったヒッププロテクターの RCT の設定では、2群比較で介入群とコントロール合わせて 164 例で統計学的に有意な結果が得られており、それに沿って今回は 3群比較のためと、コンプライアンス不良や脱落が増加する可能性も考慮して 800 例を設定した。

開始時調査項目としては、要介護度、歩行状態、栄養状態、一般病歴、転倒歴、骨折歴、服薬状況、視力障害、体重、身長、認知能力 (MMSE)、ADL (FIM 運動項目)、踵骨超音波骨評価 (AOS-100, ALOKA)、血液検査として一般生化学項目と骨代謝と転倒に関連する項目の測定を参加者に行う。試験開始後は、転倒と転倒傷害の有無を毎日介護職員が観察記録し、さらに、ヒッププロテクター使用者については、毎日その時間帯別装着状況、装着感想、転倒時装着状況を観察記録する。試験終了時には認知能と ADL を評価する。認知障害が比較的軽度な者 (MMSE15 点以上の者) には、転倒恐怖 (Fall Efficacy Scale 日本語版)、QOL (SF-8)、等尺性膝関節伸展筋力 ( $\mu$ -TAS)、バランス (開眼にてグラビコーダにて重心動揺計測)、5 m 通常歩行 (歩数、秒) を開始時およびその後 3 ヶ月ごとに測定評価する。これらのデータから本研究では、観察期間中の大腿骨頸部骨折発生率、骨折発生率

をヒッププロテクター使用群とコントロール群で比較し、さらに硬性ヒッププロテクター使用群と軟性ヒッププロテクター使用群の間の差も検定する。  
(倫理的配慮)

研究計画については倫理審査委員会に諮り、承認を得た。参加施設名、参加者名はコード化して個人の特定を不可とし、個人情報保護に努め、データ収集や解析もコード化した上で行った。

### C. 研究結果

平成20年2月までに老人保健施設48施設、特別養護老人ホーム7施設、グループホーム2施設の計57施設が施設としての試験参加に同意し、612名から個人としての試験参加への同意が得られた。その後、施設別無作為化が行われ、18施設が硬性プロテクター群、18施設が軟性プロテクター群、21施設がコントロールに割り付けられた。ただし、登録はされたが、試験実施前に本人や家族から中止希望表明があったり、本人の医学的状態が悪化して入院したりとの理由で、試験参加を中止したのが26施設に53名あり、最終的に559名に本臨床試験が実施された。しかしながら、登録後試験開始されたが、転倒・骨折の観察などのプロトコルにある重要項目が実行されなかったなどのため、特別養護老人ホーム2施設22名、グループホーム2施設7名が、今回の検討から除かれた。結局、今回の報告に当たって解析できた対象は、老人保健施設48施設の445名と特別養護老人ホーム5施設の85名で、計53施設530名であった。その内訳は、硬性プロテクター群16施設、137名、軟性プロテクター群16施設、148名、コントロール21施設、245名であった。

開始時調査データは、年齢86.0歳、血清アルブミン3.9g/l、血清アルカリフォスファターゼ319 IU/l、尿素窒素18.5mg/dl、クレアチニン0.7 mg/dl、骨型ALP33.5U/l、血清NTx17.8nmo/l、 $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 43.9pg/ml、25-OH-D<sub>3</sub>16.7pg/ml、intact PTH57.5pg/ml、オステオカルシン11.1ng/mlであった。また、踵骨超音波骨評価値は音速(SOS)が1496m/s、音響的骨評価値(OSI)が2.06であった。これらのうち3群間で差が認められたのは、尿素窒素だけで、年齢やその他の測定値には差がなかった。

これまでの追跡期間は最短1日から最長365日で平均213(SD139)日で、その間に骨折は25例発生した。内訳は、硬性プロテクター群4名、軟性プロテクター群3名、コントロール18名であった。これらの骨折のうち大腿骨頸部骨折は14例であった。内訳は、硬性プロテクター群2名、軟性プロテクター群2名、コントロール10名であった。大腿骨頸部骨折率は順に1.46%、1.35%、4.08%でこれら3群間に大腿骨頸部骨折率の差はみられなかった。ただし、ヒッププロテクター2群(以後ヒッププロテクター群とする)をまとめてコントロールと大腿骨頸部骨折率を比較すると、前者で1.40%、後者で4.08%と両者間の差はFisherの直接法による正確有意確率(片側)は0.049、同(両側)は、0.062で、Pearsonのカイ2乗検定では漸近有意確率(両側)は0.054と有意性は境界領域にあった。中間解析時点では、ヒッププロテクターは介護施設高齢者の大腿骨頸部骨折の抑制に寄与している可能性があると考えられた。さらにすべての骨折を含めた骨折全体の発生率でもヒッププロテクター群は2.46%であったのに対してコントロールは7.34%と、ヒッププロテ

クター群は有意に低かった ( $p=0.008$ )。硬性と軟性に分けて検討しても、大腿骨頸部骨折率は、軟性プロテクター群で2.03%、硬性プロテクター群で2.91%と、3群間に有意差がみられた ( $p=0.029$ )。

#### D. E. 考察および結論

今回の研究における解析では、昨年度までの参加施設に加えて、今年度夏から新しく研究参加に追加された参加者が138人おり、平均した追跡期間は7ヶ月と、予定の1年に達していないものの、2種類のヒッププロテクターを合わせて解析したところ、ヒッププロテクターは全体として大腿骨頸部骨折発生を抑制している可能性があり、我々の以前の臨床試験結果に一致していた。この抑制効果は、奥泉の報告にみられるように試験期間中の装着率80%前後という高いコンプライアンスが支えるものと思われた。それと同時に今回の結果の特徴は、大腿骨頸部骨折のみならず骨折全体の発生もヒッププロテクター使用群の方が有意に低いという結果であったことである。このことは長屋の報告にみられるようにヒッププロテクター使用群の方が転倒率が低い傾向だったことと合致している。つまり、ヒッププロテクター使用することで本人の転倒に対する予防意識が高まって転倒が減った可能性があり、その結果骨折全体も減少したのかもしれない。さらに硬性プロテクターと軟性プロテクターの間にはコンプライアンスも大きな差はなく、大腿骨頸部骨折率の差はなかったことから、今回の解析時点では、製品差はさほど臨床成績に影響しなかったと考えられる。来年度にかけて追跡期間を長くすることが必要である。

ヒッププロテクターは全体として、介護施

設における大腿骨頸部骨折を抑制する可能性が考えられた。明らかな製品差はみられなかった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Haruhiko Tokuda, Shinji Takai, Rie Matsushima-Nishiwaki, Shigeru Akamatsu, Yoshiteru Hanai, Takayuki Hosoi, Atsushi Harada, Toshiki Ohta, Osamu Kozawa. (–)Epigallocatechin gallate enhances prostaglandin F<sub>2α</sub>-induced VEGF synthesis via upregulating SAPK/JNK activation in osteoblasts. *J Cell Biochem* 100: 1146-1153, 2007.
2. Haruhiko Tokuda, Shinji Takai, Rie Matsushima-Nishiwaki, Shigeru Akamatsu, Yoshiteru Hanai, Takayuki Hosoi, Atsushi Harada, Toshiki Ohta, Osamu Kozawa  
(–)Epigallocatechin gallate suppresses endothelin-1-induced interleukin-6 synthesis in osteoblasts: Inhibition of p44/p42 MAP kinase activation. *FEBS Letters* 581: 1311-1316, 2007.
3. Haruhiko Tokuda, Yoshiteru Hanai, Rie Matsushima-Nishiwaki, Junichi Yamauchi, Tomoaki Doi, Atsushi Harada, Shinji Takai, Osamu Kozawa. Rho-kinase regulates endothelin-1-stimulated IL-6 synthesis via p38 MAP kinase in osteoblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 362: 799-804, 2007.

4. Kazumasa Hayasaka, Takashi Nihashi, Toshihiro Matsuura, Tetsuya Yagi, Kazumitsu Nakashima, Yasuji Kawabata, Kengo Ito, Takashi Katoh, Keita Sakata, Atsushi Harada. Metastasis of the gastrointestinal tract: FDG-PET imaging. *Ann Nucl Med* 21: 361-365, 2007.
  5. Tokuda H, Takai S, Hanai Y, Harada A, Matsushima-Nishiwaki R, Akamatsu S, Ohta T, Kozawa O. Platelet-derived growth factor-BB amplifies PGF<sub>2α</sub>-stimulated VEGF synthesis in osteoblasts: function of phosphatidylinositol 3-kinase. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 77: 187-193, 2007.
  6. Takai S, Tokuda H, Hanai Y, Harada A, Yasuda E, Matsushima-Nishiwaki R, Kato H, Ogura S, Ohta T, Kozawa O. Negative regulation by p70 S6 kinase of FGF-2-stimulated VEGF release through stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase in osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 22: 337-346, 2007.
  7. 原田敦. 運動器不安定症と今後の展開. 整形・災害外科 27-35, 2007.
  8. 原田敦、松井康素、奥泉宏康、竹村真里枝、若尾典充、長屋政博、水野雅士. 転倒・骨折予防の立場からみた骨強度の評価. *Osteoporosis Jpn* 15: 152-154, 2007.
  9. 竹村真里枝、松井康素、原田敦、安藤富士子、下方浩史. 地域在住中高年者の骨代謝マーカーによる骨量減少/骨粗鬆症予測. *Osteoporosis Jpn* 15: 28-32, 2007.
  10. 加藤智香子、猪田邦雄、原田敦、長屋政博、徳田治彦. 施設入所高齢者の転倒恐怖とQOL、ADL、身体活動量との関連. *Osteoporosis Japan* 317-319, 2007.
2. 学会発表
    1. 原田敦. 大腿骨頸部骨折予防の意義と対策; リウマチ症例を含む. 第5回大腿骨頸部骨折研究会 2007. 2. 24, 名古屋.
    2. 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. 高齢者脊椎骨折の診療実態に関する全国調査. 第36回日本脊椎脊髄病学会. 2007. 4. 27, 金沢.
  - G. 知的財産権の出願・登録状況
    1. 特許取得  
なし
    2. 実用新案登録  
なし
    3. その他  
なし

介護施設高齢者の骨代謝と老年学的解析

分担研究者 徳田治彦 国立長寿医療センター 臨床検査部長

研究要旨

後期高齢女性における骨代謝環境を明らかとするため、本研究開始時に血清試料を採取し、ALP、Ca、P、骨型ALP、NTx、オステオカルシン、25-(OH)D3、1・, 25-(OH)2D3 および副甲状腺ホルモン(PTH intact)の測定を実施した。栄養状態の評価として総コレステロール、総蛋白およびアルブミンを、肝・腎機能の評価としてAST、ALT、BUN およびクレアチニン(Cr)を測定・解析した。平均年齢は老人保健施設入所者が86.1 ± 6.6歳、特別養護老人ホーム入所者が85.8 ± 7.1歳であった。施設間の比較検討において骨型ALPとオステオカルシンの2項目は、特別養護老人ホーム入所者で有意に低値であった。年齢との間には、BUN、Cr、PTH intact、オステオカルシンが正の相関を、アルブミン、総コレステロール、ALTが負の相関を示した。25-(OH)D3はアルブミン、総コレステロール、Ca、Pと正の相関を、NTx、PTH intactと負の相関を示した。骨代謝マーカーは相互に正の相関を示したが、NTxとオステオカルシンが最もよく相関した。一方、PおよびALTとの相関は骨型ALPにおいてこれらと相反した。以上より、後期高齢女性においてはADLの低下による骨形成能の低下および肝・腎・栄養維持機能の低下によるPTH分泌亢進を介した骨吸収の亢進により、急速に骨量減少が引き起こされている可能性が強く示唆された。

A. 研究目的

大腿骨頸部骨折の予防対策としてヒッププロテクターの有効性が知られている。本研究では、その製品差について検討することとしており、その信頼性を高めるためには、被検者集団の骨代謝環境を把握し、骨折リスクとして評価することが重要であると考えられる。

近年の検討により高齢期における骨粗鬆症では高代謝回転を呈するものが少ないことが示唆されているが、その機序など詳細は未だ判然としていない。そこで本

分担研究では、研究開始時における骨代謝マーカーや副甲状腺ホルモン等について栄養状態・肝機能・腎機能を踏まえて詳細に解析し、後期高齢女性の骨代謝環境について評価することとしている。本年度は、さらに25-(OH)D3を検討項目に加え解析を推し進めるとともに、項目ごとに老人保健施設と特別養護老人ホームとの施設間の比較解析を行った。

B. 研究方法

本研究への施設参加について同意を得ら

れた施設のうち、国立長寿医療センター臨床検査部に当日検体搬送が可能である施設への入所者 579 名 (老人保健施設：479 名、特別養護老人ホーム：109 名、全例女性) について、研究参加に際して採血を実施し、検体到着後直ちに血清の分離を施行した。院内で測定が可能な項目 (総蛋白、アルブミン、ALP、AST、ALT、総コレステロール、BUN、Cr、Ca、P) については即日解析を実施し、骨型 ALP、NTx、オステオカルシン、25-(OH)D3、1,25-(OH)2D3 および PTH intact については、三菱化学ビーシーエル株式会社 (東京) に測定を委託した。統計的解析には SPSS を用いた。施設間の平均の差については、Levene の検定により各集団における等分散性を検討したのち t-検定を行った。項目間の相関関係については Pearson の相関係数 (r) を求めて解析した。いずれも  $p < 0.05$  をもって有意とした。

#### (倫理的配慮)

研究計画については倫理委員会に諮り、承認を得た。

#### C. 研究結果

入所施設別の各項目測定値 (平均値±標準偏差) を表 1 に示す。全項目において各集団における等分散性が確認された。骨型 ALP とオステオカルシンの 2 項目が、特別養護老人ホーム入所者に低値であった。

次に相関関係を解析した。年齢との間には、BUN ( $r=0.146$ ,  $p=0.001$ )、Cr ( $r=0.127$ ,  $p<0.001$ )、PTH intact ( $r=0.117$ ,  $p=0.008$ )、オステオカルシン ( $r=0.141$ ,  $p=0.001$ ) が正の相関を、アルブミン ( $r=-0.155$ ,  $p<0.001$ )、ALT ( $r=-0.139$ ,  $p=0.002$ )、総コレステロール ( $r=-0.186$ ,  $p<0.001$ ) が負の相関を示した。

新たに検討した 25-(OH)D3 はアルブミン ( $r=0.185$ ,  $p<0.001$ )、総コレステロール ( $r=0.191$ ,  $p<0.001$ )、BUN ( $r=0.123$ ,  $p=0.01$ )、Ca ( $r=0.152$ ,  $p=0.002$ )、P ( $r=0.125$ ,  $p=0.009$ ) および 1,25-(OH)2D3 ( $r=0.143$ ,  $p=0.003$ ) と正の相関を、ALP ( $r=-0.121$ ,  $p=0.01$ )、NTX ( $r=-0.169$ ,  $p<0.001$ ) および PTH intact ( $r=-0.197$ ,  $p<0.001$ ) と負の相関を示した。

骨代謝マーカーは相互に正の相関を認めた (骨型 ALP vs. NTx:  $r=0.274$ ,  $p<0.001$ ; 骨型 ALP vs. オステオカルシン:  $r=0.349$ ,  $p<0.001$ ; NTx vs. オステオカルシン:  $r=0.546$ ,  $p<0.001$ )。さらに、骨型 ALP は  $\gamma$ -GTP ( $r=0.149$ ,  $p=0.001$ )、総蛋白 ( $r=0.139$ ,  $p=0.002$ )、ALP ( $r=0.793$ ,  $p<0.001$ )、AST ( $r=0.176$ ,  $p<0.001$ )、ALT ( $r=0.136$ ,  $p=0.002$ ) および PTH intact ( $r=0.251$ ,  $p<0.001$ ) との間に正の相関を、P ( $r=-0.088$ ,  $p=0.049$ ) との間に負の相関を認めた。NTX は ALP ( $r=0.237$ ,  $p<0.001$ )、BUN ( $r=0.490$ ,  $p<0.001$ )、Cr ( $r=0.598$ ,  $p<0.001$ )、P ( $r=0.102$ ,  $p=0.022$ ) および PTH intact ( $r=0.636$ ,  $p<0.001$ ) との間に正の相関を、アルブミン ( $r=-0.131$ ,  $p=0.003$ )、総コレステロール ( $r=-0.209$ ,  $p<0.001$ )、Ca ( $r=-0.143$ ,  $p=0.001$ ) および 1,25-(OH)2D3 ( $r=-0.206$ ,  $p<0.001$ ) との間に負の相関を認めた。オステオカルシンは ALP ( $r=0.271$ ,  $p<0.001$ )、BUN ( $r=0.421$ ,  $p<0.001$ )、Cr ( $r=0.465$ ,  $p<0.001$ )、P ( $r=0.153$ ,  $p=0.001$ ) および PTH intact ( $r=0.513$ ,  $p<0.001$ ) との間に正の相関を、ALT ( $r=-0.103$ ,  $p=0.021$ )、総コレステロール ( $r=-0.144$ ,  $p=0.001$ ) および 1,25-(OH)2D3 ( $r=-0.146$ ,  $p=0.001$ ) との間に負の相関を認めた。

PTH intact では前述のほか、ALP( $r=0.198$ ,  $p<0.001$ )、BUN( $r=0.461$ ,  $p<0.001$ )およびCr( $r=0.614$ ,  $p<0.001$ )との正の相関が、総コレステロール( $r=-0.166$ ,  $p<0.001$ )、Ca( $r=-0.229$ ,  $p<0.001$ )および1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>( $r=-0.193$ ,  $p<0.001$ )との間の負の相関が認められた。1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>では前述のほか、アルブミン( $r=0.121$ ,  $p=0.006$ )、AST( $r=0.092$ ,  $p=0.039$ )および総コレステロール( $r=0.130$ ,  $p=0.003$ )との正の相関が、BUN( $r=-0.308$ ,  $p<0.001$ )およびCr( $r=-0.359$ ,  $p<0.001$ )との間に負の相関が認められた。またCaにおいては前述のほか、総蛋白( $r=0.320$ ,  $p<0.001$ )、アルブミ

ン( $r=0.516$ ,  $p<0.001$ )、AST( $r=0.104$ ,  $p=0.019$ )、ALT( $r=0.141$ ,  $p=0.001$ )および総コレステロール( $r=0.218$ ,  $p<0.001$ )との正の相関が、BUN( $r=-0.097$ ,  $p=0.029$ )およびCr( $r=-0.174$ ,  $p<0.001$ )との負の相関が見られた。Pでは前述のほかアルブミン( $r=0.205$ ,  $p<0.001$ )、総コレステロール( $r=0.148$ ,  $p=0.001$ )、BUN( $r=0.302$ ,  $p<0.001$ )およびCr( $r=0.173$ ,  $p<0.001$ )との正の相関が、AST( $r=-0.093$ ,  $p=0.036$ )との負の相関が見られた。

表 1 各項目の入所施設別平均値

項目	老人保健施設	特別養護老人ホーム
n	470	109
Age	86.1±6.6	85.8±7.1
・-GTP(U/l)	19.5±21.3	17.8±4.9
TP(g/dl)	6.93±0.48	6.84±0.54
Alb(g/dl)	3.90±0.35	3.86±0.36
ALP(U/l)	322.3±111.6	306.2±97.1
AST(U/l)	20.1±8.2	20.5±8.0
ALT(U/l)	12.8±8.4	13.3±7.6
TC(mg/dl)	200.0±38.3	202.0±34.2
BUN(mg/dl)	18.2±7.3	19.3±8.2
Cr(mg/dl)	0.72±0.38	0.66±0.30
Ca(mg/dl)	8.81±0.45	8.84±0.49
P(mg/dl)	3.58±0.45	3.58±0.48
BAP(U/l)	34.0±15.8	30.2±14.2*
NTX(nmolBCE/l)	17.7±9.8	16.7±4.9
25-OH-D <sub>3</sub> (pg/ml)	16.7±4.6	17.5±4.9
1・,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/ml)	43.6±17.3	45.1±15.8
PTH intact(pg/ml)	57.9±38.4	53.2±33.3
Osteocalcin(ng/ml)	8.28±4.17	6.54±3.31***

\* $p<0.05$ , \*\*\* $p<0.001$

#### D. 考察

後期高齢期においては、日常活動量 (ADL) の低下が骨量減少を促進すると考えられている。今回の検討では、骨型 ALP とオステオカルシンの 2 項目が、老人保健施設入所者より ADL が低下していると考えられる特別養護老人ホーム入所者において有意に低値を示した。骨型 ALP およびオステオカルシンは、骨形成を担当する骨芽細胞の分化の指標であり、オステオカルシンは成熟した骨芽細胞の指標であることが知られている。一方骨吸収の指標である NTx は、施設間で差が見られなかった。従って後期高齢期では、ADL の低下は主に骨芽細胞の分化抑制・機能不全を介して、骨リモデリングの不全状態ひいては骨量減少を促進している可能性が示唆された。

昨年度までの解析により、後期高齢者の骨代謝では、腎機能および栄養状態が重要因子であることを明らかとなった。さらに例数を増やして行った今年度の検討により、Cr に加え BUN が年齢との相関を示したことは、本研究の対象において、腎機能が年齢とともに低下することをさらに強く裏付ける結果と考えられる。一方アルブミンおよび総コレステロールが負の相関を示したことは、経口摂取・消化吸収から生合成にいたる栄養維持機能の加齢による低下を裏付ける結果である。ALT もまた負の相関を示したが、肝細胞の絶対数の減少を示す所見であると考えられる。

25-(OH)D3 はアルブミン、総コレステロール、Ca および P と正の相関を示したが、これは 25-(OH)D3 が総合的な栄養状態に影響されることを示唆する結果であると考えられる。また、骨代謝マーカーのうち NTx

とのみ、さらに PTH intact と負の相関を示したことは、後期高齢期において活性型ビタミン D の低下による Ca の低下が PTH の分泌を促進し、骨吸収が促進されることを示唆すると考えられる。骨吸収マーカーである NTx との相関関係は PTH が最も強く、ついで 1, 25-(OH)2D3 であったことはこれを裏付ける所見である。一方、1, 25(OH)2D3 とは相反して BUN との正の相関が見られたが、BUN が蛋白質の摂取を反映することから、25-(OH)D3 の栄養因子としての側面を示す結果と考えられた。

骨代謝マーカーについて、個々に詳細に検討した。骨型 ALP およびオステオカルシンは骨形成系の、NTx は骨吸収系の指標と考えられているが、昨年度明らかとしたように、NTx とオステオカルシンの相関が最も強かった。一方、P に対し骨型 ALP は負の相関を示したのに対し、オステオカルシンおよび NTx は正の相関を示した。また ALT に対する相関も骨型 ALP と NTx では相反する結果であった。これらのことからオステオカルシンはむしろ骨吸収マーカーの挙動とよく相関することが示唆された。オステオカルシンのノックアウトマウスでは野生型に比べ骨量が多いことが知られており、後期高齢期の骨代謝においてオステオカルシンが骨吸収に関連している可能性が示唆された今回の結果は、この基礎的な報告と矛盾しないものと考えられる。今後、最近検討が可能となった非カルボキシル化オステオカルシンの解析等に加え、さらに分析を進めたいと考えている。

以上、本年度の解析により後期高齢女性においては、ADL の低下が主に骨形成の低下により骨リモデリングの不全状態を引き