

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 D<sub>3</sub>) 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 D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub>. *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 Okuzumi(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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>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Gallagher<sup>4)</sup>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-Ferrari<sup>5)</sup>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<sup>6)</sup>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-Ferrari<sup>5)</sup>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、対象者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Larsen<sup>7)</sup>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(Gallagher<sup>4)</sup>、Dukas<sup>8)</sup>)。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<sup>9)</sup>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。Flicker<sup>10)</sup>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、Dukas<sup>8)</sup>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-Ferrari<sup>11)</sup>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。Dukas<sup>12)</sup>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、Faukner<sup>13)</sup>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)<sub>2</sub>D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Costa<sup>14)</sup>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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>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<sup>15)</sup>。

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	転倒発症率 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 投与量	転倒 予防率	転倒 予防率 オッズ比	25(OH)D濃 度 [nmol/L]	
Gratman <sup>16</sup> , 1995	0.91	0.59-1.40	不明	354	302	歩行可能な施設入居者	74	70-86	12M	天然型	400IU/日	-	7%	-	-	
Frisher <sup>17</sup> , 2000	0.47	0.2-1.10	明確	148	137	歩行可能な施設入居者 [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	
Gulabek <sup>18</sup> , 2001	0.53	0.23-0.80	明確	420	246	施設在住者	72	65-77	20M	合成型	0.5 μg/日	-	30M	15%	74.8±20.0 55.5±21.5	
Bischoff <sup>19</sup> , 2003	0.68	0.3-1.54	不明	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 85.0±23.8	
Davies <sup>20</sup> , 2004	0.69	0.41-1.16	明確	378	191	施設在住者	75	70-94	9M	合成型	1.0 μg/日	-	9M	13%	78.0±21.6 60.7±19.7	
転倒発症率の不明確なRCTの Meta-analysis	0.45	0.21-0.97	明確	1,227	998											
Bischoff-Ferrari <sup>19</sup> , 2004	0.78	0.64-0.92		5,771	5,771	歩行可能な施設入居者	74	66-103	42M	天然型	600IU/日	1,000mg	42M	-	37±19	47±20
Lewin <sup>21</sup> , 2002	0.86	0.79-0.98	転倒付与転倒	2,030	585	施設在住者	75	65-85	12M	天然型	100,000IU/4-9月ごと	-	60M	35%	-	72.0±22.5
Trevisan <sup>22</sup> , 2003	1.31	0.77-2.28	不明	222	129	施設性の低い地域在住者	79	77-81	6M	天然型	300,000IU	-	1M	4%	62.5(40-80)	65(58-70)
Labaux <sup>23</sup> , 2003	1.06	0.75-1.55	不明	583	583	歩行可能な施設入居者	65	67-92	12M	天然型	800IU/日	1,000mg	24M	31%	21.3±20.9	75
Chapuy <sup>24</sup> , 2006	0.48	0.28-0.89	不明	150	150	大腸骨閉鎖性骨折患者	81	67-92	12M	天然型	300,000IU/週	1,000mg	1M/週	33%	29(6-85)	68-50
Harwood <sup>25</sup> , 2004	0.87	0.80-0.96		10,001	8,156											
転倒発症率の不明確なRCTを 加えたRCTの Meta-analysis Bischoff-Ferrari <sup>19</sup> , 2005	0.77	0.38-1.59	明確	139	108	施設在住者または施設内転倒経験者 大腸骨閉鎖性骨折患者のみ と女性	76.6	65-77	6M	天然型	600,000IU	-	1M/週	12%	28.8(26-29)	43.7(41-46)
Davis <sup>26</sup> , 2004	0.98	0.79-1.20	不明	3,454	3,454	女性	77	70-120	12M	天然型	800IU/日	1,000mg	6M	37%	-	-
Porteous <sup>27</sup> , 2005	0.73	0.57-0.95	明確	625	598	施設入居者	83.4	-	24M	天然型	10,000IU/週	600mg	24M	43%	57%(25-40)*	-
Flisicki <sup>28</sup> , 2005	0.63	0.48-0.82	不明	445	246	[25<25(OH)D < 50nmol/L]	65-70	65-80	30M	天然型	700IU/日	500mg	30M	28%	28.0±13.2 28.4±14.2	41.6±16.7 41.4±14.1
転倒発症率の不明確なRCTを 加えたRCTの Meta-analysis Bischoff-Ferrari <sup>19</sup> , 2006	0.77	0.51-1.15	不明	445	246	施設在住者	65-70	65-80	30M	天然型	700IU/日	500mg	30M	28%	28.0±13.2 28.4±14.2	41.6±16.7 41.4±14.1
Flisicki <sup>28</sup> , 2006	0.54	0.30-0.97	不明	445	246	施設在住者	65-70	65-80	30M	天然型	700IU/日	500mg	30M	28%	28.0±13.2 28.4±14.2	41.6±16.7 41.4±14.1
Bischoff-Ferrari <sup>19</sup> , 2006	0.93	0.50-1.72	不明	1,227	998											

\*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-Ferrari の文献<sup>19</sup>より抜粋して、さらに、それ以降に発表されたRCT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<sup>15</sup>。

Bischoff<sup>19</sup>らは、外来高齢男性で血清25(OH)Dおよび1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度が下肢伸筋筋力と相関関係を示し、女性では血清1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度のみが筋力と相関したと報告している。また、Verhaar<sup>17</sup>らの研究では、70歳以上のビタミンD欠乏女性10名に、0.5 μg/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筋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。この大腿伸筋筋力低下の改善は、Boonen<sup>16</sup>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運動が働き、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運動が重要である。しかし、Gradyら<sup>18</sup>の無作為試験では69歳以上の男女に0.5 μg/日のカルシトリオールを6か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<sup>29</sup>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、Gerdhem<sup>21)</sup>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-Ferrari<sup>22)</sup>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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>が脳内において神経成長因子に関与していることが確認されている<sup>23)</sup>。

### 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 Review<sup>24)</sup>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 D<sub>3</sub> 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, Mazon 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-

- min D<sub>3</sub> concentrations associated with lower fall rates in older community-dwelling women. *Osteoporos Int* only E-journal : 2006
- 14) Costa E, Blau H, Feldman D : 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptors and humoral responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology* **119** : 2214-2217, 1986
- 15) Glerup H, Eriksen ER : Chapter 102 Muscles and Falls. *Vitamin D* second edition. Burlington, Elsevier Academic Press, 1805-1820, 2005
- 16) Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, et al : Muscle strength in the elderly ; its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* **80** : 54-58, 1999
- 17) Verhaar HJJ, Samson MM, Jansen PAF, et al : Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging* **12** : 455-460, 2000
- 18) 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
- 19) Grady D, Halloran B, Cummings S, et al : 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and muscle strength in the elderly ; A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* **73** : 1111-1117, 1991
- 20) Visser M, Deeg DJH, Lips P : Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia) ; The longitudinal aging study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* **88** : 5766-5772, 2003
- 21) Gerdhem P, Ringsberg KAM, Obrant KJ, et al : Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA study of elderly women. *Osteoporos Int* **16** : 1425-1431, 2005
- 22) Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Stahelin HB, et al : Is fall prevention by vitamin D mediated by a change in postural or dynamic balance? *Osteoporos Int* **17** : 656-663, 2006
- 23) Neveu I, Naveilhan P, Jehan F : Rat brain glial cells synthesize and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by an increased production of nerve growth factor. *in* *Vitamin D. A pluripotent steroid hormone ; structural studies, molecular endocrinology and clinical applications*, ed by Norman AW, Bouillon R, Thomasset M. Orlando, Proceedings of the Ninth Workshop on Vitamin D, 621-628, 1994
- 24) Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie D, et al : Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* (3) : CD000227, 2005
- 25) Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HMA, et al : Falls in the elderly ; A prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* **143** : 1129-1136, 1996
- 26) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al : Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* **15** : 1113-1118, 2000
- 27) Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al : Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation of Falls ; A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res* **18** : 343-351, 2003
- 28) Trivedi DP, Doll R, Khaw KT : Effect of four monthly oral vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community ; randomized double blind controlled trial. *BMJ* **326** : 469-475, 2003
- 29) Latham NK, Anderson CS, Lee A, et al : A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people ; The frailty interventions trial in elderly subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* **51** : 291-299, 2003
- 30) Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al : Combined calcium and vitamin D<sub>3</sub> supplementation in elderly

**奥泉 宏康(Hiroyasu Okuizumi)**

1986年 名古屋大学医学部卒業。東京厚生年金病院、国立療養所中部病院を経て、現職に至る。2001年 米国、ミシガン大学バイオメカニクス教室に1年間留学。研究テーマは、ヒッププロテクター、転倒予防教室、ビタミンDによる転倒予防。



- women ; Confirmation of reversal of secondary hyperthyroidism and hip fracture risk ; The Decalys II study. *Osteoporos Int* **13** : 257-264, 2002
- 31) Harwood RH, Sahota O, Gaynor K, et al : A randomized, controlled comparison of different calcium and vitamin D supplementation regimens in elderly women after fracture ; The Nottingham Neck of Femur (NoNOF) Study. *Age Ageing* **33** : 45-51, 2004
- 32) Dhesi JK, Jackson SHD, Bearne LM, et al : Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing* **33** : 589-595, 2004
- 33) Porthouse J, Cockayne S, King C, et al : Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* **330** : 1003-1008, 2005

# 高齢者における反応時間と転倒との関係について

## - 動作部位・動作の種類に注目して -

名古屋大学医学部保健学科理学療法専攻 齋藤拓也

指導教員 加藤智香子

【要旨】転倒リスクを把握するのに反応時間検査が有用であるとする報告がある。反応時間検査における反応動作は動作部位、動作の種類によりさまざまな組み合わせが考えられるが、どの組み合わせが転倒リスク把握に最も有用なのかは調べられていない。そこで、反応動作を動作部位、動作の種類から上肢単純動作（ボタン離し）、下肢単純動作（片脚上げ）、下肢複雑動作（ジャンプ）の3種類に分類し、3種類の反応時間と、過去1年間の転倒歴の関係を検討した。転倒歴と最も関連が強かったのは下肢複雑動作（ジャンプ）における反応時間測定であったことから、転倒リスク把握には下肢複雑動作（ジャンプ）における反応時間測定が最も有用であると示唆された。

Key Words : 高齢者、反応時間、転倒

### 【緒言】

わが国の在宅高齢者の転倒発生率は約10～20%であるといわれている<sup>1)</sup>。また、転倒は怪我だけでなく転倒恐怖を引き起こし、寝たきりにつながると指摘されている。よって、高齢者の転倒リスクを正確に把握することが大切である。転倒リスクを把握する検査として、反応時間検査、健脚度<sup>2)</sup>などが行われている。Lajoie Yらは、反応時間検査が転倒リスク把握に最も有用である<sup>3)</sup>と報告している。

反応時間測定における反応動作に注目してみると、動作部位は上肢と下肢に分類できる。また、動作の種類は単関節運動のような比較的単純な動作と、ジャンプのように全身的で姿勢制御を必要とする複雑な動作<sup>4)</sup>に分類できる。先行研究における反応時間測定は、上肢単純動作<sup>5)</sup>、下肢単純動作<sup>6)</sup>、下肢複雑動作<sup>7)</sup>のいずれかを用いていることが多いが、動作部位・動作の種類についてどの組み合わせが転倒リスク把握に最も有用であるかは調べられていない。

### 【目的】

反応時間測定における反応動作を動作部位・動作の種類により、上肢単純動作、下肢

単純動作、下肢複雑動作の3種類に分類し、どの組み合わせにおける測定が転倒リスク把握に最も有用であるか検討する。

### 【方法】

#### 1. 対象

健康教室、転倒予防教室などに通う65～75歳の地域在住高齢女性35名(平均年齢69.5歳)を対象とした。過去1年間の転倒歴の有無により対象者を転倒群7名、非転倒群28名に分類した。また、対象者には属性として年齢、Body Mass Index(BMI)、健康状態、外出頻度、痛みの有無についてアンケート調査を行なった。

#### 2. 反応動作

上肢単純動作としてはボタン離しを、下肢単純動作としては片脚上げを、下肢複雑動作としてはジャンプを選択した。

#### 3. 測定方法

計測には全身反応時間測定機器(竹井製 T.K.K5108 図1)を用いた。上肢単純動作(ボタン離し)における反応時間測定では、全身反応時間測定機器のマット部分をボタン装置



(図 1)に取り替えて行った。

ランプは対象者の前方 1m でおおよそ眼の高さに設置した。

#### ① 上肢単純動作(ボタン離し) (図 2)

対象者を椅子座位とし、机の上にボタン装置を設置した。ボタン離しを行う際の対象者の姿勢は頸部軽度屈曲、体幹前屈、肩関節軽度外転屈曲、肘関節軽度屈曲、手関節背屈位とした<sup>8)</sup>。ボタン操作は利き手の手根中手関節より遠位で行い、測定中はボタン操作を行なう側の手掌近位側が机に触れているようにした。

#### ② 下肢単純動作(片脚上げ) (図 3)

対象者の姿勢は、頸部・股関節・膝関節・足関節軽度屈曲、体幹前傾位とし、歩幅は肩幅とした<sup>8)</sup>。片脚上げは利き脚で行い、利き脚側と反対側の上肢で支えにつかまり、利き脚に体重が乗らないようにした。

#### ③ 下肢複雑動作(ジャンプ) (図 4)

対象者の姿勢は、頸部・股関節・膝関節・足関節軽度屈曲、体幹前傾位とし<sup>8)</sup>、歩幅は肩幅で、両上肢は体幹に触れないようにしてジャンプを行った。

図 1 : 全身反応時間測定機器(竹井製 T.K.K5108) (左)とボタン装置 (右)

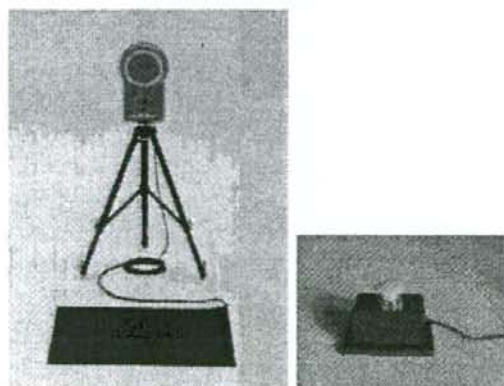


図 2 : ボタン離し



図 3 : 片脚上げ



図 4 : ジャンプ



#### 4. 測定手順

ボタン離し、片脚上げ、ジャンプの各動作について測定方法、測定時の姿勢を説明し 3 回の練習を行なった後、5 回の測定を行なった。各動作の測定の順番はランダムで選択した。

#### 5. 倫理的配慮

対象者には事前に測定に関する説明を行い、書面による同意を得た。本研究は名古屋大学

医学部倫理委員会の承認を得て行なった。

## 6. 分析方法

転倒群と非転倒群の属性や各動作における反応時間の群間比較には t 検定、Mann-Whitney の U 検定、カイ二乗検定を用いた。各動作における反応時間は、5 回の測定で得られた値のうち最大値と最小値を外した上で求めた平均値とした。また、転倒歴に対する各動作における反応時間の関連の大きさを検討するために二項ロジスティック回帰分析ステップワイズ法を用いた。尚、有意水準(p)は 5%未満とした。

### 【結果】

#### 1. 属性の群間比較

表 1 に属性の群間比較を示す。年齢、健康状態、外出頻度、軽度の痛みでは転倒群と非転倒群の間に有意な差は見られなかった。BMI では群間に有意な差(23.0 vs 20.8 p<0.05)が見られた。

表 1: 転倒群と非転倒群の 2 群間での属性の比較

	転倒群		非転倒群		p
	平均値±SD or 人数	人数	平均値±SD or 人数	人数	
年齢	70.1±4.4		69.3±2.7		0.49 <sup>a</sup>
BMI	23.0±2.2		20.8±2.4		0.05 <sup>b</sup> *
健康状態					
非常に健康	1		1		0.39 <sup>c</sup>
まあ健康	6		24		
あまり健康でない	0		3		
外出頻度					0.92 <sup>c</sup>
毎日	5		23		
2.3日に1回	2		5		
痛み					0.93 <sup>c</sup>
あり	2		11		
なし	5		17		

<sup>a</sup> t 検定 <sup>b</sup> Mann-whitney の U 検定 <sup>c</sup> カイ二乗検定 \*p<0.05  
SD: standard deviation

#### 2. 各動作における反応時間の群間比較

各動作における反応時間の群間比較を表 2 に示す。ボタン離しにおける反応時間、ジャンプにおける反応時間は転倒群と非転倒群の間に有意な差(ボタン離し: 246 vs 217 p<0.05、ジャンプ: 468 vs 380 p<0.01)が見られた。片脚上げにおける反応時間では転倒群と非転倒群の間に有意な差は見られなかった。

表 2: 各動作における反応時間の群間比較

	転倒群		非転倒群		p
	平均値±SD	人数	平均値±SD	人数	
ボタン離し(ms)	246±24		217±30		0.01*
片脚上げ(ms)	282±36		257±38		0.15
ジャンプ(ms)	468±34		380±45		0.00**
Mann-whitney の U 検定					*p<0.05 **p<0.01

SD: standard deviation

#### 3. 転倒歴に対する関連の大きさの検討

転倒群と非転倒群の群間に有意な差が見られたボタン離し、ジャンプにおける反応時間と転倒歴との関連の大きさを検討した。群間で有意な差の見られた BMI も含めて二項ロジスティック回帰分析ステップワイズ法を行った結果、転倒歴と最も関連が強いのはジャンプにおける反応時間であると判定された(表 3)。

表 3: 転倒歴に対する関連の大きさの検討

	オッズ比	95%信頼区間
ジャンプ	1.04	1.01-1.06

二項ロジスティック回帰分析 ステップワイズ法  
その他投入された変数: ボタン離し, BMI

### 【考察】

上肢単純動作(ボタン離し)、下肢単純動作(片脚上げ)、下肢複雑動作(ジャンプ)の 3 種類の反応動作における反応時間と、過去 1 年間の転倒歴の関係を検討した。転倒歴と最も関連が強かったのは下肢複雑動作(ジャンプ)における反応時間であった。

反応時間は次の要素時間から構成される<sup>4)</sup>。

- ① 刺激後、受容器が興奮するまでの時間(感覚受容器の潜時)
- ② 信号が求心性神経線維を伝わる時間(神経伝導時間)
- ③ 中枢神経における情報処理時間
- ④ 信号が遠心性線維を伝わる時間(神経伝導時間)
- ⑤ 信号が効果器(筋)に達し、収縮を開始するまでの時間(効果器の潜時)
- ⑥ 筋の収縮から関節が動くまでの時間

ここで、反応時間の長さに最も大きく関わっているのは③中枢神経における情報処理時

間である<sup>4)</sup>。また、動作の遂行過程が複雑な場合には⑥筋の収縮から関節が動くまでの時間が反応時間の長さを大きく左右しており<sup>4)</sup>、姿勢制御を伴う動作では、姿勢制御が円滑に行われないと反応時間が延長する<sup>4)</sup>。よって全身的で姿勢制御を必要とする複雑動作における反応時間延長のメカニズムは、単純動作における反応時間延長のメカニズムとは異なる。具体的に歩行中につまずいたり、雪道で足を滑らした際に転倒を防ぐためには、身体各部位の筋を制御し、姿勢制御をしながら対応することが求められると考えられる。つまり、転倒を防ぐためには単純動作ではなく複雑動作におけるすばやい反応が求められるため、下肢複雑動作(ジャンプ)における反応時間が転倒歴と最も強い関連を示したのではないかと推察された。そしてこれらのことから下肢複雑動作における反応時間測定が転倒リスク把握にもっとも有用であることが示唆された。

本研究の限界としては、対象者の人数が特に転倒群(7名)で少なかったことが挙げられる。また、Jeka JJは重心動揺時、上肢のすばやい反応は身体の動揺を減少させる<sup>5)</sup>と報告しており、転倒を回避するためには上肢における動作をすばやく行う能力も求められると考えられる。本研究では上肢単純動作(ボタン離し)における反応時間測定については検討したが、上肢複雑動作における反応時間測定についても今後検討してみる必要がある。また、反応時間検査における刺激の種類など、その他の条件についても検討を行い、転倒リスク把握に最も有用な反応時間検査を決定することが大切であると考えられる。

#### 【まとめ】

65~75歳の地域在住高齢女性35名(転倒群7名、非転倒群28名)を対象として、上肢単純動作(ボタン離し)、下肢単純動作(片脚上げ)、

下肢複雑動作(ジャンプ)の3種類の反応動作における反応時間測定を行い、過去1年間の転倒歴との関連を検討した。転倒歴と最も関連が強かったのは下肢複雑動作(ジャンプ)における反応時間であったことから、下肢複雑動作における反応時間測定が転倒リスク把握に最も有用であることが示唆された。

#### 【謝辞】

本研究に参加していただいた健康教室、転倒予防教室参加者の皆様に深く感謝いたします。

#### 【参考文献】

- 1) 安村誠司：高齢者の転倒と骨折。高齢者の転倒とその対策(眞野行生 編)。pp40, 東京, 医歯薬出版, 1999.
- 2) 上岡洋晴、岡田真平：健脚度の測定。転倒予防教室(武藤芳照 監修 第2版)。pp89-97, 東京, 日本医事新報社, 2002.
- 3) Lajoie Y, Girard A, Guay M: Comparison of the reaction time, the Berg Scale and the ABC in non-fallers and fallers. Archives of Gerontology and Geriatrics. 35: 215-225, 2002.
- 4) 藤原勝夫、碓井外幸、立野勝彦：神経系と運動制御の老化。身体機能の老化と運動訓練。pp131-134, 東京, 日本出版, 1996.
- 5) Jeka JJ: Light Touch Contact as a Balance Aid. Physical Therapy. 77(5): 476-487. 1997.
- 6) 田中勇治、峯島孝雄、山中利明、他：高齢者の転倒に関する下肢反応時間および運動時間の検討。理学療法科学。16(4)：167-171, 2001.
- 7) 大西徳明：跳躍反応時間の年齢推移。労働科学。42(1)：5-16, 1966.
- 8) 藤原勝夫：構え姿勢と反応動作の速さ。J.J.Sports Sa. 13-6, 1994.

## 地域在住高齢者の足部の問題と関連因子の検討 — バランス機能に着目して —

名古屋大学医学部保健学科理学療法学専攻 中島由季  
指導教員 加藤智香子

### 【要旨】

高齢者の多くが足部の問題を抱えているといわれているが、その実態と関連因子についてはあまり明確になっていない。そこで、足部の問題の実態調査と、その関連因子をバランス機能、特に動的バランスに着目して検討した。地域在住高齢女性を対象とし、フットプリントにて外反母趾と扁平足を、視診にて胼胝や爪の変色等を評価した。静的バランスは One Leg Standing test、動的バランスは Functional Reach test で評価した。何らかの足部の問題をもつ者は 34 人 (89.5%) で、足部の問題を 2 つ以上重複して抱える者は 25 人 (65.8%) であった。重複した足部の問題の数と関連した因子は Body Mass Index と現在の運動歴であり、着目していたバランス機能とは関連がみられなかった。これは、足部の問題に対し運動歴は発生原因の一つとなりうるが、バランス機能低下を招かない因子ともなり得るためと推察された。

Key words : 地域在住高齢者、足部の問題、バランス機能

### 【緒言】

急速に高齢化が進むなか、転倒の予防は寝たきりの要因となるため重要な課題となっている。転倒予防に対するケアの方法は、地域で行われている転倒予防教室にみられるように、バランス機能や筋力の強化を目的とする運動が中心である。しかし、近年、立位・歩行時に体重を支える足部の形態・機能を整えるフットケアが注目されてきている<sup>1)</sup>。

Menz HBらが地域在住高齢者の約 30%が何らかの足部の問題を抱えている<sup>2)</sup>と報告しているが、足部の問題の実態を報告した研究は少なく、詳しい発生率などが十分報告されているとはいえない。

また、足部の問題の関連因子としてバランス機能が考えられており、山下<sup>3)</sup>や姫野ら<sup>4)</sup>によってそれらの関連が検討されているが、結果は一致していない。バランス機能とは静的姿勢保持に関する静的バランスと外乱に対する反応や随意運動中の姿勢制御に関する動的バランスの二つに分けられる<sup>4)</sup>。しかし、山下と姫野らがバランス機能として検討していたのは、静的バランスの方であり、足部の問題と動的バランスについてはこれまであまり検討

されてきていない。

### 【目的】

地域在住高齢者における足部の問題の実態調査と、その関連因子をバランス機能、特に動的バランスに着目して検討することを目的とした。

### 【方法】

#### I. 対象

対象は転倒予防教室あるいは健康教室に通う地域在住高齢者のうち、65歳から75歳の女性とした。表1に示す除外基準をクリアした38人を対象とした。

表1：除外基準

- ・検査日に血圧が160/100以上である。
- ・頻脈(120回/分以上)を認める。
- ・検査当日に眩暈、ふらつきがある。
- ・下肢に顕著な感覚、筋力低下(40cm踏み台昇降<sup>5)</sup>不可能)がある。
- ・関節に拘縮がある。
- ・明白な中枢神経疾患がある。
- ・顕著な難聴、視力低下がある。

## II. 調査項目

### 1. 基本的属性

基本的属性として、アンケートと問診により、既往歴、現病歴、過去一年間の転倒歴、現在の運動歴を調査した。現在の運動歴については週に2回以上運動を行っている者を現在の運動歴ありとした。また、身長・体重よりBody Mass Index(BMI)を算出した。

### 2. 足部の問題

足部の問題の調査項目とその調査方法を表2に示す。

表2：足部の問題の調査項目と方法

	調査項目	調査方法
皮膚 状態	胼胝	視診+写真撮影
	鶏眼	
形態	外反母趾	フットプリント
	足指の重なり	視診+写真撮影
	扁平足	フットプリント
爪の 状態	爪の変色	視診+写真撮影
	爪肥厚	
	爪白癬	
	陥入爪	

外反母趾および扁平足の判定を行うためにBauerfeind社製フットプリンターを用いフットプリントにて対象者の足型の採取を行った。両脚支持の立位で、左右足底の足型を採取した。

外反母趾の判定には、フットプリントの内側接地面にラインをひき、外反母趾角の計測を行った(図1)。外反母趾角が15度以上のものを外反母趾と判定した<sup>6)</sup>。

扁平足の判定には、Hライン判定を用いた(図2)。これは、内足部接線と外足部接線の交点と、第二指先端部とを結んだラインをHラインとし、土踏まずのくぼみがHラインより内側にある場合を扁平足と判定する方法である<sup>7)</sup>。



図1：  
外反母趾の判定  
(外反母趾角)

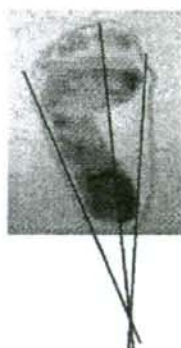


図2：  
扁平足の判定  
(Hライン)

その他の足部の問題については視診での判定とデジタルカメラでの写真撮影を行った。胼胝、鶏眼についてはその定義を考慮し、表皮角質層の現局性増殖肥厚の見られるものを胼胝、表皮角質層の増殖肥厚が皮膚の真皮層に及び、皮膚の中に食い込んでいるものを鶏眼と判定した。

### 3. バランス機能

バランス機能は静的バランスとしてOne Leg Standing test(以下OLS)を、動的バランスとしてFunctional Reach test(以下FR)を用いて評価した。

OLSは両側で2回ずつ測定し、平均値を求め、左右で結果の良い方を採用した。



図3：One Leg Standing test (OLS)

FRは変法が多く存在するが、今回はDuncanが1990年に考案した方法<sup>8)</sup>に準じた(図4)。2回の試行後3回測定し、その平均値を求めた。



図4: Functional Reach test (FR)

### Ⅲ. 倫理的配慮

全ての参加者に筆記によるインフォームドコンセントを行い、研究開始からデータ収集および解析まで参加者名はコード化して個人の特特定ができないようにした上で行った。本研究は名古屋大学医学部倫理委員会保健学部の承認を受けて実施した。

### Ⅳ. 統計学的手法

各々の足部の問題(胼胝、鶏眼、外反母趾、足指の重なり、扁平足、爪の異常)の有無におけるバランス機能の群間比較をMann-WhitneyのU検定を用いて行った。次に関連因子の検討には、重複した足部の問題の数を求めてそれを目的変数とした。BMI、現在の運動歴、OLS、FRを説明変数として投入し、重回帰分析ステップワイズ法を用いて検討した。

尚、有意水準は5%未満とした。

### 【結果】

#### 1. 基本的属性

対象者の基本的属性を表4に示す。現在の運動歴がある者は68.4%と高く、その内容は様々でウォーキングやダンス教室、ヨガ等であった。痛みについて、日常活動で腰背部痛・股関節痛・膝関節痛を訴える者

はいたが、検査当日・検査中に関節痛を訴える者はいなかった。足部の問題に伴う痛みを訴えるものは4人(10.5%)であった。

表4: 基本的属性

	平均	SD or 人数(%)
年齢	69.4	3.1
BMI	21.5	2.6
転倒歴		7 (18.4)
現在の運動歴		26 (68.4)
現病歴・既往歴		
高脂血症		13 (34.2)
高血圧		8 (21.1)
糖尿病		3 (7.9)

SD: standard deviation

#### 2. 足部の問題の発生率

対象者38人のうち、何らかの足部の問題を抱えている者は34人(89.4%)であった。また、足部の問題を重複して抱えている者の割合も高く25人(65.7%)であった。対象者が発症していた問題の内容は発生率の高かったものから、胼胝16人(44.4%)、外反母趾13人(34.2%)、爪の変色9人(23.6%)、足指の重なり7人(18.4%)であった(表5)。

表5: 足部の問題の発生率

		人数(%)
	何らかの問題あり	34 (89.5)
	2つ以上重複	25 (65.8)
皮膚状態	胼胝	16 (42.1)
	鶏眼	4 (10.5)
形態	外反母趾	13 (34.2)
	足指の重なり	7 (18.4)
	扁平足	5 (13.2)
爪の状態	爪の変色	9 (23.7)
	爪肥厚	5 (13.2)
	爪白癬	2 (5.3)
	陥入爪	1 (2.6)

発症率の高かった胼胝、外反母趾、爪の変色の代表例を図5に提示する。



上段左：胼胝  
上段右：外反母趾  
下段：爪の変色

図 5. 足部の問題の代表例

### 3. 足部の問題とバランス機能の検討

本研究ではバランス機能に着目し、静的バランスとして OLS、動的バランスとして FR を行った。各々の足部の問題の有無における OLS、FR の群間比較の結果を表 6 に示す。どの項目においても有意な差はみられなかった。

表 6: 足部の問題の有無におけるバランス機能の群間比較 (Mann-Whitney の U 検定)

	平均値	平均値	有意水準
	胼胝あり	なし	
OLS(秒)	129.9	176.7	0.90
FR(mm)	320.5	321.8	0.82
	鶏眼あり	なし	
OLS(秒)	50.0	169.1	0.16
FR(mm)	307.3	323.0	0.61
	外反母趾あり	なし	
OLS(秒)	97.4	185.1	0.40
FR(mm)	306.8	328.4	0.18
	指の重なりあり	なし	
OLS(秒)	135.8	159.9	0.52
FR(mm)	343.2	316.8	0.52
	扁平足あり	なし	
OLS(秒)	141.3	158.2	0.53
FR(mm)	308.6	323.3	0.50
	爪異常あり	なし	
OLS(秒)	191.5	124.0	0.62
FR(mm)	317.5	324.5	0.58

### 4. 足部の問題の関連因子

2つ以上の重複した足部の問題を抱える者が多かったため、重複した足部の問題の数と最も関連のある因子の検討を行った。重複した足部の問題の数を目的変数とし、説明変数として、BMI、現在の運動歴、OLS、FR を投入した。その結果、BMI と現在の運動歴が足部の問題の重複した数と関連がみられた(表 7)。

表 7: 重複した足部の問題の数を目的変数とした重回帰分析ステップワイズ法

	重複した足部の問題数 標準化係数	有意水準
BMI	0.35	0.02
現在の運動歴	0.34	0.03

その他の説明変数：OLS, FR

### 【考察】

Menz HBらが地域在住高齢者の約 30%が何らかの足部の問題を抱えている<sup>2)</sup>と報告しているが、今回の研究では何らかの足部の問題を抱えている者は 89.4%と、その報告を大きく上回った。今回の対象者が現在の運動歴のある者が 68.4%と多かったことから、足部の問題の発生率が先行研究よりも大きくなったと考えられる。

次に、足部の問題の関連因子について、重回帰分析の結果、足部の問題の重複した数に関連する因子として、BMI が挙げられた。そして、BMI が高い者ほど足部の問題を多く抱えている可能性が高いということが示唆された。女性では BMI の増加に伴い扁平足を有する者の割合が増加する<sup>7)</sup>と報告されている。また、胼胝とは、立位・歩行時に本来体重支持に働かないはずの骨突出部に体重がかかり、その刺激に対する防衛反応として皮膚の肥厚が起り発症する。肥満傾向にある者では、骨突出部にかかる体重が大きくなるため、胼胝を発症しやすいのではないかと推察された。扁平足や胼胝だけにかかわらず、BMI の増加により足部にかかる体重負荷は大きくなり、様々な足部の問題が発生しやすくなる

と考えられた。

BMI の他にもう一つ足部の問題の重複した数に関連する因子として現在の運動歴が挙げられた。つまり、現在定期的な運動を行っている者ほど足部の問題を重複して抱えている傾向があった。すでに過去の運動歴と外反母指・扁平足は関連がある<sup>9)</sup>と示唆されている。本研究では過去の運動歴だけでなく、現在の運動歴も足部の問題に関連があることが示唆された。問診中の対象者の訴えを引用すると、「足に合わない靴をはいて長時間ウォーキングをして胼胝ができた」「小さい靴を履いて外出したら爪が変色していた」など、足に合わない靴を履いての運動が足部の問題の発生原因になっている症例があった。

注目していた足部の問題とバランス機能の関係については、動的バランスは、足部の問題と関連があるのではないかと予想していたが、静的バランス、動的バランスともに足部の問題と関連はなかった。このことについて、現在の運動歴は足部の問題の発生原因の一つとなっていたが、バランス機能低下を招かない因子ともなっていたのではないかと推察した。運動による介入は静的・動的バランス、歩行、応用反応の全ての要素に関して機能の改善がみられた<sup>10)</sup>と報告されており、本研究の多くの対象者が行っていたウォーキングやヨガ、ダンスなどの運動は先行研究の運動介入と同様の効果を発揮していた可能性がある。今回の対象者は、足部の問題を抱えていたとしても、現在の運動歴が機能改善に働き、バランス機能低下に陥っていない者が多かったのではないかと推察された。

本研究の限界として、調査人数が少ないこと、対象者を健康教室や転倒予防教室に通う者としたため、現在運動を行なっている者が多かったことが挙げられる。地域在住高齢者の中でも、運動習慣のある者と運動習慣のない者とは足部の問題の発生率は異なると思われる。また、今回は前期高齢者を主な対象としたが、後期高齢者を対象とすれば、その足部の発生率も異なる

と考えられる。今後は、調査人数を増やし、普段運動を行っていない者など、今回の対象者とは属性の異なる対象者についても調査をしていく必要があると思われる。

#### 【まとめ】

65～75歳の地域在住高齢女性38人を対象とし、足部の問題についての実態調査と、その関連因子についてバランス機能、特に動的バランス機能に着目して検討した。地域在住高齢者の多くが足部の問題を重複して抱えており、重複した足部の問題の数と運動習慣や肥満は関連があったが、バランス機能とは関連がなかった。

#### 【謝辞】

本研究に参加していただいた健康教室、転倒予防教室参加者の皆様に、深く感謝いたします。

#### 【参考文献】

- 1) 姫野稔子、三重野英子、末弘理恵、他：在宅後期高齢者の転倒予防に向けたフットケアに関する基礎的研究 足部の形態・機能と転倒経験および立位バランスとの関連. 日本看護研究学会雑誌. 27(4):75-84, 2004.
- 2) Menz HB, Morris ME, Lord SR: Foot and ankle risk factors for falls in older people: a prospective study. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. 61(8):866-870, 2006.
- 3) 山下和彦: 効率的な転倒予防のためには足および足爪の適切なケアが重要. GPnet. 50(4):43-45, 2003.
- 4) 内山靖: 平衡機能障害の検査・測定. 理学療法. 20(1):124-131, 2003.
- 5) 上岡洋晴、岡田真平: 健康診断、身体機能測定・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(武藤芳照編、黒柳律雄、上野勝則、他 第1版). pp46-53, 東京, 日本医事新報社, 2000.
- 6) 内田俊彦、藤原和朗、高岡淳、他: 外反母趾角の計測. 靴の医学. 16: 47-50,



2002.

- 7) 大塚礼、八谷寛、三浦弥生、他：地域在住高齢者における扁平足と足の自覚症状、および肥満との関連. 日本公衆衛生雑誌. 50(10):988-997, 2003.
- 8) Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, et al: Functional reach: a new clinical measure of balance. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. 45(6):192-197, 1990.
- 9) 高森亜沙子：高齢者の外反母趾と扁平足 過去の生活状況からの影響因子と現在の生活状況. 名古屋大学医学部保健学科理学療法学専攻 卒業論文集. 1-6, 2005.
- 10) 島田裕之、内山靖：高齢者に対する3ヶ月間の異なる運動が静的・動的姿勢バランス機能に及ぼす影響. 理学療法学. 28(2):38-46, 2001.

## (–)-Epigallocatechin Gallate Enhances Prostaglandin F<sub>2α</sub>-Induced VEGF Synthesis Via Upregulating SAPK/JNK Activation in Osteoblasts

Haruhiko Tokuda,<sup>1,2\*</sup> Shinji Takai,<sup>2</sup> Rie Matsushima-Nishiwaki,<sup>2</sup> Shigeru Akamatsu,<sup>3</sup> Yoshiteru Hanai,<sup>1,2</sup> Takayuki Hosoi,<sup>4</sup> Atsushi Harada,<sup>5</sup> Toshiki Ohta,<sup>6</sup> and Osamu Kozawa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory, National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu 474-8511, Japan

<sup>2</sup>Department of Pharmacology, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu 501-1194, Japan

<sup>3</sup>Critical Care Center, Matsunami General Hospital, Kasamatsu 501-6062, Japan

<sup>4</sup>Department of Advanced Medicine, National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu 474-8511, Japan

<sup>5</sup>Department of Restorative Medicine, National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu 474-8511, Japan

<sup>6</sup>Department of Internal Medicine, National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu 474-8511, Japan

**Abstract** Catechin, one of the major flavonoids presented in plants such as tea, reportedly suppresses bone resorption. We previously reported that prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor (VEGF) via p44/p42 mitogen-activated protein (MAP) kinase in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. To clarify the mechanism of catechin effect on osteoblasts, we investigated the effect of (–)-epigallocatechin gallate (EGCG), one of the major green tea flavonoids, on the VEGF synthesis by PGF<sub>2α</sub> in MC3T3-E1 cells. The PGF<sub>2α</sub>-induced VEGF synthesis was significantly enhanced by EGCG. The amplifying effect of EGCG was dose dependent between 10 and 100 μM. EGCG did not affect the PGF<sub>2α</sub>-induced phosphorylation of p44/p42 MAP kinase. SB203580, a specific inhibitor of p38 MAP kinase, and SP600125, a specific inhibitor of stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase (SAPK/JNK), reduced the PGF<sub>2α</sub>-induced VEGF synthesis. EGCG markedly enhanced the phosphorylation of SAPK/JNK induced by PGF<sub>2α</sub> without affecting the PGF<sub>2α</sub>-induced phosphorylation of p38 MAP kinase. SP600125 markedly reduced the amplification by EGCG of the SAPK/JNK phosphorylation. In addition, the PGF<sub>2α</sub>-induced phosphorylation of c-Jun was amplified by EGCG. These results strongly suggest that EGCG upregulate PGF<sub>2α</sub>-stimulated VEGF synthesis resulting from amplifying activation of SAPK/JNK in osteoblasts. *J. Cell. Biochem.* 100: 1146–1153, 2007. © 2006 Wiley-Liss, Inc.

**Key words:** catechin; PGF<sub>2α</sub>; VEGF; MAP kinase; osteoblast

Grant sponsor: The Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan, Grant-in-Aid for Scientific Research; Grant numbers: 16590873, 16591482; Grant sponsor: The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, The Research Grants for Longevity Sciences, Research on Proteomics and Research on Fracture and Dementia; Grant numbers: 15A-1, 15C-2, 17A-3.

\*Correspondence to: Haruhiko Tokuda, Department of Clinical Laboratory, National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi 474-8511, Japan. E-mail: tokuda@ncgg.go.jp

Received 19 July 2006; Accepted 20 July 2006

DOI 10.1002/jcb.21104

Published online 9 October 2006 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

© 2006 Wiley-Liss, Inc.

It is generally recognized that compounds in foods such as vegetables and fruits have beneficial properties to human being. Among them, flavonoids reportedly show antioxidative, antibacterial, and antitumor effects [Jankun et al., 1997; Harbourne and Williams, 2000]. Catechins are one of the major flavonoids, which are present in various species of plants such as tea [Harbourne and Williams, 2000]. In bone metabolism, it has been reported that catechin suppresses bone resorption [Delaisse et al., 1986]. Bone metabolism is regulated by two functional cells, osteoblasts, and osteoclasts, responsible for bone formation and bone resorption, respectively [Nijweide et al., 1986]. The

formation of bone structures and bone remodeling results from the coupling process, bone resorption by activated osteoblasts with subsequent deposition of new matrix by osteoblasts. As for osteoblasts, it has been shown that catechin stimulates alkaline phosphatase activity, a mature osteoblast phenotype and reduces bone-resorptive cytokine production in osteoblast-like MC3T3-E1 cells [Choi and Hwang, 2003]. However, the exact role of catechin in osteoblasts has not yet been clarified.

Vascular endothelial growth factor (VEGF) has been characterized as a heparin-binding angiogenic growth factor displaying high specificity for vascular endothelial cells [Ferrara and Davis-Smyth, 1997]. It is well recognized that VEGF, which is produced and secreted from a variety of cell types, increases capillary permeability and stimulates proliferation of endothelial cells [Ferrara and Davis-Smyth, 1997]. As for bone metabolism, it has been shown that inactivation of VEGF causes complete suppression of blood vessel invasion concomitant with impaired trabecular bone formation and expansion of hypertrophic chondrocyte zone in mouse tibial epiphyseal growth plate [Gerber et al., 1999]. Accumulating evidence indicates that osteoblasts among bone cells produce and secrete VEGF in response to various humoral factors [Goad et al., 1996; Wang et al., 1996; Ferrara and Davis-Smyth, 1997; Schalaepi et al., 1997]. During bone remodeling, capillary endothelial cells provide the microvasculature, and osteoblasts and osteoprogenitor cells, which locally proliferate and differentiate into osteoblasts, migrate into the resorption lacuna. It is currently recognized that the activities of osteoblasts, osteoclasts and capillary endothelial cells are closely coordinated via humoral factors as well as by direct cell-to-cell contact, and these cells cooperatively regulate bone metabolism [Erlebacher et al., 1995]. Thus, there is no doubt that VEGF secreted from osteoblasts plays an important role in the regulation of bone metabolism. However, the mechanism underlying VEGF synthesis in osteoblasts has not yet been fully clarified.

It is well known that prostaglandins (PGs) act as autocrine/paracrine modulators in osteoblasts and play crucial roles in the regulation of bone metabolism [Nijweide et al., 1986; Pilbeam et al., 1996]. Among them, PGF<sub>2α</sub> is known as a potent bone-resorptive agent and stimulates the proliferation of osteoblasts and

inhibits their differentiation [Pilbeam et al., 1996]. In our previous studies [Miwa et al., 1990; Kozawa et al., 1994], we have reported that PGF<sub>2α</sub> stimulates both phosphoinositide-hydrolyzing phospholipase C (PI-PLC) and phosphatidylcholine-hydrolyzing phospholipase D (PC-PLD), recognized to be two major pathways of physiological protein kinase C (PKC) activation [Nishizuka, 1992; Exton, 1999], in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. In addition, we have recently shown that PGF<sub>2α</sub> stimulates the VEGF synthesis through PKC-dependent activation of p44/p42 mitogen-activated protein (MAP) kinase in these cells [Tokuda et al., 2003]. In the present study, we investigated the effect of (-)-epigallocatechin gallate (EGCG), one of the major green tea flavonoids, on the PGF<sub>2α</sub>-induced VEGF synthesis in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. We here show that EGCG upregulates PGF<sub>2α</sub>-stimulated VEGF synthesis via enhancing SAPK/JNK activation among the MAP kinase superfamily in these cells.

## MATERIALS AND METHODS

### Materials

PGF<sub>2α</sub> was purchased from Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO). Mouse VEGF enzyme immunoassay kit was purchased from R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN). (-)-Epigallocatechin gallate (EGCG), SB203580, and SP600125 were obtained from Calbiochem-Novabiochem Co. (La Jolla, CA). Phospho-specific p44/p42 MAP kinase antibodies, p44/p42 MAP kinase antibodies, phospho-specific p38 MAP kinase antibodies, p38 MAP kinase antibodies, phospho-specific SAPK/JNK antibodies, SAPK/JNK antibodies, and c-Jun antibodies were purchased from Cell Signaling Technology (Beverly, MA). ECL Western blotting detection system was purchased from Amersham Japan (Tokyo, Japan). Other materials and chemicals were obtained from commercial sources. PGF<sub>2α</sub> was dissolved in ethanol. SB203580 and SP600125 were dissolved in dimethyl sulfoxide. The maximum concentration of ethanol or dimethyl sulfoxide was 0.1%, which did not affect the assay for VEGF or the analysis of Western blot.

### Cell Culture

Cloned osteoblast-like MC3T3-E1 cells derived from newborn mouse calvaria [Sudo

et al., 1983] were maintained as previously described [Kozawa et al., 1992]. Briefly, the cells were cultured in  $\alpha$ -minimum essential medium ( $\alpha$ -MEM) containing 10% fetal calf serum (FCS) at 37°C in a humidified atmosphere of 5% CO<sub>2</sub>/95% air. The cells were seeded into 35-mm diameter dishes ( $5 \times 10^4$ /dish) or 90-mm diameter dishes ( $5 \times 10^5$ /dish) in  $\alpha$ -MEM containing 10% FCS. After 5 days, the medium was exchanged for  $\alpha$ -MEM containing 0.3% FCS. The cells were used for experiments after 48 h.

#### VEGF Assay

The cultured cells were stimulated by PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  in 1 ml of  $\alpha$ -MEM containing 0.3% FCS for the indicated periods. When indicated, the cells were pretreated with EGCG, SB203580, or SP600125 for 60 min. The reaction was terminated by collecting the medium, and VEGF in the medium was measured by a VEGF enzyme immunoassay kit.

#### Western Blot Analysis

The cultured cells were stimulated by PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  in  $\alpha$ -MEM containing 0.3% FCS for the indicated periods. The cells were washed twice with phosphate-buffered saline and then lysed, homogenized, and sonicated in a lysis buffer containing 62.5 mM Tris/HCl, pH 6.8, 2% sodium dodecyl sulfate (SDS), 50 mM dithiothreitol, and 10% glycerol. The cytosolic fraction was collected as a supernatant after centrifugation at 125,000g for 10 min at 4°C. SDS-polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE) was performed by Laemmli [1970] in 10% polyacrylamide gel. Western blotting analysis was performed as described previously [Kato et al., 1996] by using phospho-specific p44/p42 MAP kinase antibodies, p44/p42 MAP kinase antibodies, phospho-specific p38 MAP kinase antibodies, p38 MAP kinase antibodies, phospho-specific SAPK/JNK antibodies, SAPK/JNK antibodies, or c-Jun antibodies, with peroxidase-labeled antibodies raised in goat against rabbit IgG being used as second antibodies. Peroxidase activity on the nitrocellulose sheet was visualized on X-ray film by means of the ECL Western blotting detection system. The pretreatment of EGCG or SP600125 was performed for 60 min before the addition of PGF<sub>2 $\alpha$</sub> .

#### Determination

The absorbance of enzyme immunoassay samples was measured at 450 nm with EL 340

Bio Kinetic Reader (Bio-Tek Instruments, Inc., Winooski, VT). The densitometric analysis was performed using Molecular Analyst/Macintosh (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA).

#### Statistical Analysis

The data were analyzed by ANOVA followed by the Bonferroni method for multiple comparisons between pairs, and a  $P < 0.05$  was considered significant. All data are presented as the mean  $\pm$  SEM of triplicate determinations. Each experiment was repeated three times with similar results.

## RESULTS

### Effect of EGCG on the PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -Stimulated VEGF Synthesis in MC3T3-E1 Cells

We have previously shown that PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  stimulates VEGF synthesis in osteoblast-like MC3T3-E1 cells [Tokuda et al., 2003]. We first examined the effect of EGCG on the PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -stimulated VEGF synthesis. EGCG, which by itself had little effect on the VEGF levels, significantly enhanced the PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -stimulated synthesis of VEGF (Table I). The amplifying effect of EGCG was dose dependent between 10 and 100  $\mu$ M (Table I).

### Effect of EGCG on the Phosphorylation of p44/p42 MAP Kinase Induced by PGF<sub>2 $\alpha$</sub> in MC3T3-E1 Cells

We have previously reported that the PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -stimulated VEGF synthesis is regulated by PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -activated p44/p42 MAP kinase in MC3T3-E1 cells [Tokuda et al., 2003]. In order to investigate whether EGCG effect on the PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -stimulated VEGF synthesis is mediated

TABLE I. Effect of EGCG on the PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -Stimulated VEGF Synthesis in MC3T3-E1 Cells

EGCG ( $\mu$ M)	PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub>	VEGF (pg/ml)
—	—	19 $\pm$ 10
—	+	580 $\pm$ 51
10	—	14 $\pm$ 10
10	+	630 $\pm$ 85
30	—	15 $\pm$ 10
30	+	2680 $\pm$ 167*
100	—	20 $\pm$ 10
100	+	4100 $\pm$ 249*

The cultured cells were pretreated with various doses of EGCG for 60 min, and then stimulated by 10  $\mu$ M PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  or vehicle for 24 h. Each value represents the mean  $\pm$  SEM of triplicate determinations. Similar results were obtained with two additional and different cell preparations.

\* $P < 0.05$ , compared to the value of PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  alone.