

図1 転倒の危険因子と運動器不安定症〔文献1〕を改変

候群で、図1に示されているような様々な基礎疾患によって生じるバランス能力および移動歩行能力の低下が、特別な疾患発症がなくとも、外出を好まなくなるなど移動量の相対的減少を緩徐に進行させ、それがさらなるバランス能力および移動歩行能力の低下を強めるという悪循環をきたし、そこには転倒恐怖が増悪因子として作用している。また、閉じこもりより直接的な身体障害に結びつくのが、運動器不安定症の主要な合併症であ

る転倒で、転倒時の外力が外力を受けた部分の骨強度を超えると、そこに発生する骨折は転倒そのものを凌駕する合併症となる。骨粗鬆症性骨折、あるいは脆弱性骨折と呼ばれる骨折のうち、脊椎骨折の一部を除いた残りのほとんどの骨折は転倒による骨折で、そのうち頻度も高く最も重篤なものが大腿骨頸部/転子部骨折で、この骨折は運動器不安定症の最大の合併症といえよう(図2)。

したがって、高血圧症の治療目的が脳血管疾患

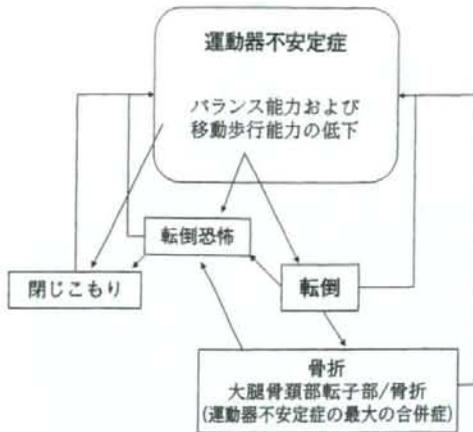


図 2 運動器不安定症とその合併症

の予防にあることと同様に、運動器不安定症の治療目的は、高齢者の閉じこもり化の予防と、それに並んで転倒そのものの、および転倒骨折の予防であり、なかでも大腿骨頸部/転子部骨折の予防が最大の治療目標となるといっても過言ではないと思われる。この点で骨粗鬆症の治療目標と一致する。この稿では、転倒そのものの予防および大腿骨頸部/転子部骨折の予防について以下に記述する。

### I. 転倒そのものの予防

日本の整形外科医は、転倒予防が転倒による骨折を予防するために最も期待できる方策だと考えていることが、全国調査で分かっている<sup>2)</sup>。交通事故外傷を減らすには交通事故を減らすのが一番効果的の考えと同じで、整形外科医にとって転倒そのものの予防を予防しようというのはきわめて自然な発想である。

このように整形外科をはじめとして、既に多くの現場で盛んに導入実施されている転倒予防と呼ばれるプログラムの多くは、昨今、わが国でも介護予防の開始によって大いに注目され、何らかの介入をして転倒そのものを減少させることで、転倒によってもたらされる身体的および精神的な損失を少しでも減らすことを目的としている。

それを今後の展開も含めてもう少し詳しく述べると次のようになる。転倒予防の目的は、第一に

は (A) 転倒の原因となる内的小および外的危険因子のうち可変性危険因子を特定し、それに対して改善効果が期待できる方法で介入して転倒そのものを減少させることである。第二には (B) 転倒そのものの減少に加えて、骨折などの転倒によって生じる外傷も減り、身体的自立が保たれることであり、第三には (C) ADL を行う能力がありながらそれらを避けてしまうような転倒に関する不安と定義される転倒恐怖感<sup>3)</sup> がプログラムによって改善され、精神的自立が保たれることが挙げられる。さらに (D) (A)～(C) を通じて生活の質 (quality of life; QOL) が保たれるという効用が高齢者にもたらされることである。最終的には、費用対効用を明らかにして社会的妥当性を確定するために、(E) 転倒予防による効果や効用が (A)～(D) に関して実証された段階まで到達した上で、転倒予防によって獲得された質調整生存年 (quality adjusted life year; QALY) と、総費用—転倒予防介入に要する全費用と介入による効果・効用から骨折減少などで節減される分を含んだ医療・介護費の総和—との関係について費用・効用分析 (cost-utility analysis; CUA) によって医療経済的解析がなされて、転倒予防プログラムにより社会的に妥当な閾値を超えない費用で QALY が増加することを証明することである<sup>4)</sup>。

なお、QALY は、1 年の生存がまったく健康であれば 1、歩行障害があれば 0.8、老人ホーム入所は 0.4 など、生存年を QOL で調整した値で、実際に最近繁用されるようになっている<sup>5)</sup>。社会的費用を負担する側の条件がいっそう厳しくなる少子高齢化社会に高齢者を対象とする転倒予防が広く受け入れられ、かつ長期的に定着していくための必要条件として、この点が重要なポイントになると思われる (図 3)。

#### 1. 転倒危険因子の評価

転倒の危険因子は、前述のように内的因子と外的因子に分けられて多数存在し、それらが転倒に多様に関連する (図 1)<sup>1)</sup>。内的因子のうち、不整脈、起立性低血圧、一過性脳虚血発作、てんかん発作などによる一過性意識消失、視力障害以外は、ほとんどがバランス能力、筋力、歩行能力の低下を

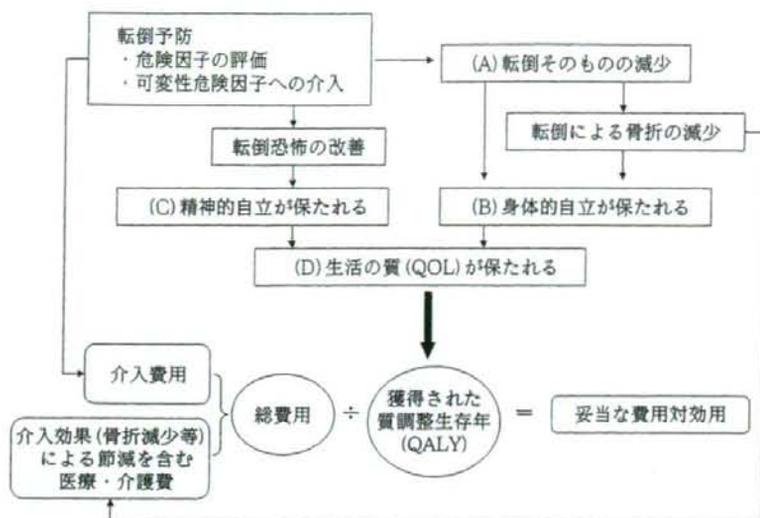


図 3 転倒予防の今後の展開

もたらして転倒しやすくなるものである。運動器不安定症は、この3つの能力を加齢による衰えに加えてさらに低下させて、転倒を生じさせる大きな疾患群といえる。他の内的因子としては、直接、間接に易転倒性を高める薬剤が多数存在し、特に睡眠薬、精神安定剤、抗不安薬などは日常臨床で高齢者に多用されていることが少なくないので、その種類や量を評価することは大変に重要である。

また、外的因子としては、生活環境の屋内、屋外における段差や履物などにおける不適切が、つまずいたり、滑ったりする原因となって転倒を引き起こしていることは容易に理解される。これらの外的因子の危険度の大きさは、有する内的因子との兼ね合いで種々変化する相対的かつ個別的なものなので、環境因子の抑制が過度になると日常運動量の行き過ぎた低下に結びつき、逆に運動機能低下を招いてしまう可能性があるため、安全イコール廃用助長とならないような適切な配慮が求められる。

以上の危険因子とは独立して強い影響を有する重要因子に転倒既往がある。これは聴取も比較的容易な、危険因子評価時に欠かせない項目である。

転倒も同一人が繰り返すことが多いことは、いくつかの疫学調査で明らかになっており、転倒経験者は3.8倍転びやすいというデータもある<sup>1)</sup>。運動器不安定症は、その基礎疾患に高頻度転倒者を含めている。高頻度がどの程度を示すのかは不明瞭であるものの、転倒既往ある者の中で特に危険度の高い層を抽出できる仕組みになっている。

## 2. 転倒危険因子への介入

危険因子評価の後、バランス能力、移動歩行能力の低下のある者には、まずは原因疾患の治療を適切に行う。例えば、運動器不安定症の原因にあげられている疾患は言うに及ばず、パーキンソン症候群、うっ血性心不全、一過性の意識消失、不整脈、起立性低血圧、一過性脳虚血発作などの内科的原因疾患や、さらに白内障などの視力障害も専門医に紹介してできるだけコントロールする。

また、多くの薬剤が転倒危険因子となることを十分認識し、患者にも説明することは重要である。高齢者は複数の疾患に罹患しており、多剤使用していることが多く、必ず服薬調査を行って基礎疾患の状況に合わせた調整を行う。例えば、睡眠障害による睡眠薬常用はよくみられる例であるが、長時間作用型の睡眠剤がその患者の転倒危険因子

である可能性が高い場合は、慣れた薬であってもよく説明して、短時間型に切り替えるか、短時間型でも危険度は変わらないとする最近の報告も考慮すれば、睡眠薬そのものの中止も視野に入れて指導する。

介入として代表的な方法は、低下したバランス能力、移動歩行能力に対する運動療法的介入である。その内容は、最初に下肢各関節のストレッチングを行い、その後、開眼片脚立ち訓練、筋力強化訓練、バランス訓練、足指の運動、関節可動域訓練、歩行指導などを行う。筋力強化の対象部位は、主に腹筋・背筋、腸腰筋、殿筋、大腿四頭筋で、方法は、自重、専用機器、重錘バンドなどで行う抵抗運動である。代表的な自重による下肢筋力強化法には、スクワット、立位姿勢での踵上げとつま先立ちがある。バランス訓練は専用機器もあるが、開眼片脚立ち、つぎ足歩行(タンデムゲート)など、どこでも容易にできる運動だけでも十分に効果が上がる。例えば、開眼片脚立ちは、最初はつかまって片脚起立位を保持し、慣れたらつかまらずに10秒、20秒、30秒、60秒と次第に保持時間を延ばしていく。バランス能力がかなり低下している場合は、最後までつかまりで行っても構わない。足指の運動は、足指を握る、開く、つまむなどをタオル巻き取りなどで行う。これらの運動から転倒の予防効果を実現させるためには、長期に継続することが最も大切なポイントである。

内的因子への介入ばかりではなく、家庭内外の物的生活環境が危険因子になることを患者、家族、介護者に十分説明して、その除去、改良を指導する。ただし、前述のとおり、あまりにパリアフリーにすると逆に廃用性萎縮が進行してしまう場合もあることには留意すべきである。

このような転倒予防プログラムの大きな意義と重要性は、既によく理解されているが、転倒骨折の予防に転倒予防が最も有用と回答した整形外科医の39%しか、自分の診療でそれを行っていないという実践への壁があり<sup>2)</sup>、運動器不安定症が認定された現在、転倒予防の実践を整形外科医の日常診療に定着させることが最も重要かつ急がれる

課題であろう。特にホームドクター的な立場である開業医のドクターが中心となって全国津々浦々で運動器不安定症の診療を進めれば、実践の大波となり、大きな成果を国民にもたらす可能性が大きい。

さて、転倒予防プログラム、なかでも運動器不安定症に対する取り組みが大きな成果をもたらすことについては、過去に多くの無作為比較対照試験(randomized controlled trial; RCT)が証明をしている。そのmeta-analysisを引用すると表1のようになる。これをみれば、転倒予防プログラムは転倒そのものを10%から66%まで減らすことに成功していることが分かる<sup>6)~10)</sup>。相対危険度が最も低いのは、薬剤関連因子に対する介入である向精神薬中止で相対危険度は0.34まで低下しており、この種の介入の重要性和有効性を大いに認識しておく必要がある。また、運動関連因子への単独介入においては、太極拳によって相対危険度は0.51まで減少して最も低く、次いで家庭訪問して運動訓練を個別指導するプログラムが相対危険度0.65である。他の運動訓練は0.80から0.90の間の相対危険度になっている。運動関連因子だけでなく他の多くの因子も改善するように組まれた包括的・総合的プログラムは、運動単独より少し相対危険度が低い傾向がみられ、0.62から0.82の間に存在する。ただ、各々のRCTの対象や方法はそれぞれに相当異なっているため、meta-analysisの結果をそのまま現場に持ち込むよりは、実際に採用を考慮する介入法に最も構造的に近いRCTを検索して指標とすることが重要である。

もう一つ表1から見えることは、転倒予防プログラムは、転倒そのものを確実に減らしはするものの、転倒外傷による骨折を防ぐまでには至らないらしいという点である。それは元々がRCTのエンドポイントとして骨折を含めていないという試験デザインがもたらしていると思われ、骨折の有無について追跡しきれていないことが関連するのである。ただ、骨折に限らず、転倒の結果生じた外傷についてデータを示している試験は決して少なくなく、Robertsonらのmeta-analysisでは、転倒予防プログラムは、外傷そのものを全体

表 1 転倒予防介入の無作為比較試験の meta-analysis<sup>8)-10)</sup>

報告者	介入因子	介入法	転倒の相対危険度*	骨折への効果
Province MA	運動関連因子	運動訓練	0.90	言及なし
	運動関連因子	バランス訓練	0.83	
	運動関連因子	筋力強化とバランス改善のプロ グラム	0.80	
Gillespie LD	運動関連因子	太極拳	0.51	言及なし
	環境関連因子	家庭環境因子の評価修正	0.64	
	薬剤因子	向精神薬中止	0.34	
	全体	転倒危険因子の包括的評価修 正/選択条件をつけない在宅 高齢者	0.73	
	全体	転倒危険因子の包括的評価修 正/転倒リスクを持つ高齢者	0.79	
Robertson MC	運動関連因子	筋力強化とバランス改善のプロ グラム (家庭で個別指導)	0.65	重度外傷については 有意差なし
Chang JT	全体	介入全体	0.88	言及なし
	^全体	転倒危険因子の包括的評価修正	0.82	
	運動関連因子	運動訓練	0.86	
	環境関連因子 その他	物的環境調整 教育介入	NS NS	
Weatherall M	全体	転倒危険因子の包括的評価修正	0.62	骨折データあるのは 2 試験で骨折相対危 険度 0.50 (95%CI 0.18, 1.40)

\* 相対危険度は NS 以外はすべて有意。

として減らし、特に高齢であるほどそうであるとしながら、骨折を含む重度外傷に限ると有意差がないとしている<sup>8)</sup>ことから、今までのプログラムは外傷を起こさないような比較的安全的な転倒は防げるが、大腿骨頸部/転子部骨折を起こすような危険な転倒にはまだ有効性が証明されていないと推定される。

このことは、転倒予防プログラムなどの運動器不安定症の診療による骨折予防を証明することが是非必要であることを意味し、骨折予防をエンドポイントとしたデザインの臨床試験を組むことは、運動器不安定症の今後の展開にとって避けて通れない点と考えられる。

## II. 転倒による骨折の予防

### —大腿骨頸部/転子部骨折の予防—

大腿骨頸部/転子部骨折の発生頻度は 75 歳以上

から指数関数的に急上昇するので、性別年代別の患者数は最も多い順に挙げると、80 歳代女性、90 歳代女性、70 歳代女性、80 歳代男性、70 歳代男性と続く<sup>11)</sup>。このことから本骨折を予防するには、まず 80 歳以上の女性における発生を防止することが必要と思われ、予防策の効果には、年齢、性、さらにはその他の大腿骨頸部/転子部骨折危険因子がどの程度の対象であるかが大きく影響する。

これまでの多くの RCT によって、現時点で大腿骨頸部/転子部骨折が予防できる対策としてエビデンスがあるのは、薬剤としてアレンドロネート、リセドロネート、ビタミン D、保護具としてヒッププロテクターである<sup>12)</sup>。

#### 1. 骨強度増加による予防法

ビスフォスフォネートに属するアレンドロネートとリセドロネートは、骨粗鬆症薬剤のなかで最も強力な骨吸収抑制作用を有し、服用前まで強い

表 2 大腿骨頸部骨折予防のエビデンスがある介入法<sup>13)~16)</sup>

介入法	対象者の生活場所	平均年齢	大腿骨頸部骨折の相対危険度**
アレンドロネート	在宅*	70 歳代	0.55
リセドロネート	在宅	70 歳代	0.70
リセドロネート	在宅	80 歳代	NS
ビタミン D	在宅	80 歳代	NS
ビタミン D	介護施設	80 歳代	0.74
ヒッププロテクター	在宅	80 歳代	NS
ヒッププロテクター	介護施設	80 歳代	0.77

\* Meta-analysis に含まれる 6 試験中 1 試験のみ介護施設生活者を対象としており、そこでは有意な大腿骨頸部骨折の相対危険度減少は得られていない。

\*\* 相対危険度は NS 以外はすべて有意。

ていた骨密度減少を停止させ、増加に転ずること  
で大腿骨近位部の骨強度を維持・増強して、その  
分だけ骨折危険度を減少させる。この場合、転倒  
に関連する要因は影響されないで、その骨折抑  
制効果は非常に分かりやすい構造となっている。  
骨強度を最もよく代表する骨密度は骨折する外力  
の大きさと高い直線の回帰の関係を持っており、  
骨強度のもう一つの重要な決定因子である骨質は  
これを修飾する要素ではあるが、基本的な力関係  
に果たす役割は骨密度が第一であると考えられ  
る。

したがって、骨密度を最もよく増加させるビス  
フォスフォネートが骨密度が基準値未満の低値に  
陥っている骨粗鬆症例に投与されれば、骨強度面  
からの骨折危険度の低下が得られることが理論的  
に予測され、1990 年代の大規模臨床試験は、その  
理論に基づいた試験デザインで実施されたところ、  
予想どおりにアレンドロネートとリセドロ  
ネートが大腿骨頸部/転子部骨折の抑制に大きく  
成功している (表 2)<sup>13)14)</sup>。

ただし、注意すべき点は、大腿骨頸部/転子部  
骨折抑制できた患者層は 70 歳代までの骨粗鬆症  
女性であることで、前述したような 80 歳以上の女  
性における発生防止に対するエビデンスは得られ  
ていない。2 剤のうち、リセドロネートは 80 歳代  
で骨粗鬆症評価-骨密度測定を必須項目とせず  
に、他の臨床的骨折危険因子 (表 3) を 1 つ以上有  
する症例を組み入れたサブグループ 3,886 名での  
結果は非常に興味深い<sup>14)</sup>。この臨床的危険因子こ

表 3 リセドロネートの臨床試験で 80 歳以上  
女性に採用された大腿骨頸部骨折の危険  
因子<sup>14)</sup>

座位から立ち上がり困難
タンデムゲート不良
前年の転倒による外傷歴
Test of hand-eye coordination 5 点以下 (転倒 リスク上昇)
現在喫煙、あるいは過去 5 年の喫煙歴
母親の大腿骨頸部骨折歴
自分の大腿骨頸部骨折歴
Hip-axis length > 11.1 cm

80 歳以上のサブグループは 84% が骨密度測定  
なしに、この危険因子だけで選定された。

そは、そのまま大腿骨頸部/転子部骨折の危険因子  
と言い換えることができるが、喫煙や骨折の既往  
歴・家族歴、大腿骨近位部の形態的条件を除くと、  
残りは転倒危険因子そのものであり、運動器不安  
定症の重症な層が当てはまる条件である。このよ  
うな条件の 80 歳以上の女性の大腿骨頸部/転子部  
骨折を減少させることができなかった理由は、ビス  
フォスフォネート効果が骨強度のみに依存し、  
転倒危険因子には作用しないからである。したが  
って、転倒危険因子の比較的少ない骨粗鬆症患  
者には確実に本骨折抑制を期待してよいが、重症  
な運動器不安定症など転倒危険因子がかなり高い  
場合には必ずしもそうならないことを銘記すべき  
である。そのことを踏まえた上で、大腿骨近位部  
の骨密度が低く骨粗鬆症と診断される患者の大腿

骨頸部/転子部骨折を予防しようとする際には、アレンドロネートとリセドロネートが第一に選択すべき薬剤である。

## 2. 骨強度と転倒危険因子の改善による予防法

ビスフォスフォネートと違って、ビタミンDは骨強度のみならず、転倒危険因子にも同時に作用して骨折抑制を得る可能性がある薬剤である。というのは、ビタミンDによる骨密度増強効果は比較的低いが、筋細胞リセプターにも作用して筋力増強が得られ、転倒も減ることでその両方の作用で骨折危険度を低下させると考えられる。表2にあげたmeta-analysisで取り上げられた代表的なRCTは、平均84歳の介護施設入所脆弱女性を対象に行われ、ネイティブ・ビタミンDとカルシウムをサプリメントで投与して大腿骨頸部/転子部骨折を24%減らすことに成功している<sup>15)</sup>。このような対象は、転倒危険度が最も高く、したがって、最も大腿骨頸部/転子部骨折危険度が高い集団であり、それに対して骨折を減少させ得たことは、この方法の価値の高さを示している。ただし、その効果が、ビタミンD不足が背景にない患者でも同様に得られるのかなど、どのような対象に有効かはまだ明確でない。大腿骨近位部の骨密度が低く骨粗鬆症と診断され、運動器不安定症など転倒危険度も合併している患者の大腿骨頸部/転子部骨折を予防しようとする際には、基礎薬として選択されることになると思われ、さらに重症な運動器不安定症など転倒危険因子がかなり高い場合で、ビタミンD不足も懸念される患者には、第一選択となる。

## 3. 転倒外力減衰による予防法

転倒しても大腿骨頸部/転子部骨折が起こらないための保護具としてヒッププロテクターが知られている。この方法の最大のメリットは、使用直後から効果が期待できることで、ヨチヨチ歩きをしている虚弱高齢者が目の前にいるときにすぐ役立つ点である。

骨折頻度が高くなる80歳以上の大腿骨頸部/転子部骨折患者では、大部分が転倒危険因子のかなり高まった状態—重症の運動器不安定症—に陥っていることは、日常診療で本骨折を扱う整形外科

医の常識であり、さらに認知症合併率が高いことも同じである。このような対象において転倒そのものを完全になくすことは不可能であることは、前述の転倒予防プログラムの成績をみても明らかである。しかしながら、転倒した結果、大腿骨頸部/転子部骨折が起こった場合、その起こり方は本人・家族にとってはもちろん、現場にとっても“事故”である。つまり、大腿骨頸部/転子部骨折を転倒事故の最悪の結果と捉えれば、着用すれば即時的に効果が得られるヒッププロテクターを、転倒しても事故の結果を最小限に抑える対策として実施しておくことは最良の選択と考えられる。

したがって、この方法は転倒事故が起こりやすい環境での利用が最適で、疾患の急性期から回復期を担当する医療機関、高い介護が必要となって入所する介護施設などが入院あるいは入所期間に転倒事故対策としてヒッププロテクターを使用することが現状では最も適していると思われる。ただ、今のところ、病院におけるエビデンスはなく、介護施設におけるエビデンスは限られている。

ヒッププロテクターの大腿骨頸部/転子部骨折抑制に関するエビデンスは、表2のように、在宅生活者においては有意な結果は得られず、介護施設生活者において23%減少させている<sup>16)</sup>。ヒッププロテクターはいつ転倒するか分からないほど転倒危険度が高い高齢者を適応とするため、終日使用が必要となるが、その使用感には不快な面があることは明らかで、開始から慣れるまでの初期に脱落が多く、その後慣れても月単位では次第に使用頻度が下がり続けるというコンプライアンスの限界がある。したがって、施設の安全管理の立場から看護や介護の職員からの使用継続を高める支援が必要で、それが十分にあって終日使用率が90%を超えた場合には、大腿骨頸部/転子部骨折抑制率も90%を超えるという成績をわれわれは得ている<sup>17)</sup>。逆にコンプライアンスが下がれば無効になってしまうことは在宅生活者の成績をみれば明らかである。

## おわりに

運動器不安定症が保険診療に認められたこと

は、整形外科をはじめとした運動器の専門家がこれまでにまして大きな社会的貢献ができる診療システムができたことを意味し、画期的な意義を持つと思われる。今後の高齢化社会のますますの進行がもたらす膨大な数の高齢者の自立喪失を初期の段階から発見し、治療し、予防するという非常に重要な責務を負うということにもなり、運動器不安定症の診療が最終的に骨折や閉じこもりを予防できることを証明することが必要になったともいえる。

骨折予防や閉じこもりの予防以外にも、転倒予防プログラムなどの運動器不安定症に対する治療がもたらす身体的自立の改善・維持はそのまま生存期間の延長やQOLの改善・維持に繋がることも調査されるべきである。そのような追跡があれば、この診療システムに費やされる公的費用が、QOLで補正した生存期間延長に貢献し、しかも、生存中の転倒減少を通じた骨折等の転倒外傷の減少から得られる医療・介護費用の節減と比較して社会的に十分見合う範囲に納まるものであることが今後の展開の最終目標として挙げられる。

#### 文 献

- 鈴木隆雄：「転倒予防」の実践的リスク評価法。Osteoporos Jpn 11 (日本骨粗鬆症学会教育講座 転倒予防シリーズ) No. 2, 2003
- Harada A et al : Japanese orthopedists' interests in prevention of fractures in the elderly from falls. Osteoporos Int 15 : 560-566, 2004
- Tinetti ME et al : Fear of falling and low self-efficacy ; a case of dependence in elderly persons. J Gerontol 48(Spec No) : 35-38, 1993
- 原田 敦ほか：骨粗鬆症の医療経済一疫学、費用と介入法別費用・効用分析。日老医誌 42 : 596-608, 2005
- Tosteson AN et al : Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis ; bone densitometry and hormone replacement therapy. Ann Intern Med 113 : 594-603, 1990
- Province MA et al : The effects of exercise on falls in elderly patients ; a preplanned meta-analysis of the FICSIT Trials. JAMA 273 : 1341-1347, 1995
- Gillespie LD et al : Interventions for preventing falls in elderly people. Cochrane Database Syst Rev CD 000340, 2001
- Robertson MC et al : Preventing injuries in older people by preventing falls ; a meta-analysis of individual-level data. J Am Geriatr Soc 50 : 905-911, 2002
- Chang JT et al : Intervention for the prevention of falls in older adults ; systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ 328 : 680, 2004
- Weatherall M : Prevention of falls and fall-related fractures in community-dwelling older adults : a meta-analysis of estimates of effectiveness based on recent guidelines. Int Med J 34 : 102-108, 2004
- Hagino H et al : Committee for osteoporosis treatment of The Japanese Orthopaedic Association ; nationwide survey of hip fractures in Japan. J Orthop Sci 9 : 1-5, 2004
- 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 大腿骨頸部/転子部骨折ガイドライン策定委員会 厚生労働省医療技術評価総合研究事業「大腿骨頸部骨折の診療ガイドライン作成」班：大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン。南江堂。43-53, 2005
- Papapoulos SE et al : Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. Osteoporos Int 16 : 468-474, 2005
- McClung MR et al : Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women ; Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 344 : 333-340, 2001
- Gillespie WJ et al : Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev CD 000227, 2001
- Parker MJ et al : Hip protectors for preventing hip fractures in older people. Cochrane Database Syst Rev CD 001255, 2005
- Harada A et al : Hip fracture prevention trial using hip protectors in Japanese nursing homes. Osteoporos Int 12 : 215-221, 2001

骨粗鬆症の診断・治療および骨折予防から骨強度評価を考えるー3

## 転倒・骨折予防の立場からみた骨強度の評価

ー骨強度評価に何を望むかー

国立長寿医療センター整形外科

原田 敦 松井康素 奥泉宏康

竹村真里枝 若尾典充

国立長寿医療センターリハビリテーション科

長屋政博

一宮市立市民病院整形外科

水野雅士

### はじめに

転倒・骨折予防の立場からみて骨強度評価に望むことは、ヒトが立位の高さより大転子から落下してそこを打撲した時の、大腿骨近位部における骨折リスクを正確に予測することである。

骨強度評価の主要な目的は骨折予防である。骨折発生は荷重と骨折が始まる荷重との比である骨折リスク指数が1を超えるかどうかで決まる(図1)。この際、骨折荷重は骨強度で決まる。骨強度単独あるいは荷重単独の情報は骨折予防にとって相対的な価値に留まる。ヒトは高齢期になると転倒しやすくなる。女性は男性より、医療介護施設入所高齢者は在宅高齢者より、後期高齢者は前期高齢者より転倒しやすい<sup>1)</sup>。加齢の進行とともに転倒頻度は指数関数的に増加する。その転倒様式は、内在および外在する転倒リスクの複雑な応答のためか多岐にわたり、その結果として生じる外傷の頻度と程度もさまざまである。転倒外傷で最も重篤なものは脳外傷であるが、頻度についてはよく分かっていないようである。骨折に関しては、わが国では転倒した在宅高齢者のうち男性9%、女性12%が骨折するとされ、そのうち大腿骨頸部骨折の頻度は約1%とされている<sup>2)</sup>。ここから感じる

疑問は、大腿骨頸部骨折に至る1%の転倒者とそれ以外の99%の転倒者との間の違いはどこにあるかという点である。その違いを説明する大きな因子は、当然のことながら骨量と骨質によって規定される骨強度であり、骨密度、微細構造、石灰化があげられる。もう一方の因子としての転倒は、転倒が開始されてから打撲するまでの防御動作や転倒方向、転倒時の上体姿勢、下肢関節肢位、最終局面での衝撃荷重の大きさや方向、衝突面の材料特性や形状、軟部組織の厚さなどのさまざまな因子が関連するものと考えられる。

今回は、転倒による骨折のうち、頻度が高く最も重篤な大腿骨頸部骨折について、これまで行ってきた研究から大腿骨近位部全体の骨強度と転倒荷重の関係を振り返る。

### 1 転倒条件について

転倒条件に関しては転倒方向と上体姿勢が主要な因子となると思われる。われわれの施設

$$\boxed{\text{骨折リスク指数}} = \boxed{\text{負荷荷重}} / \boxed{\text{骨折荷重}}$$

図1 骨折発生を規定する原理

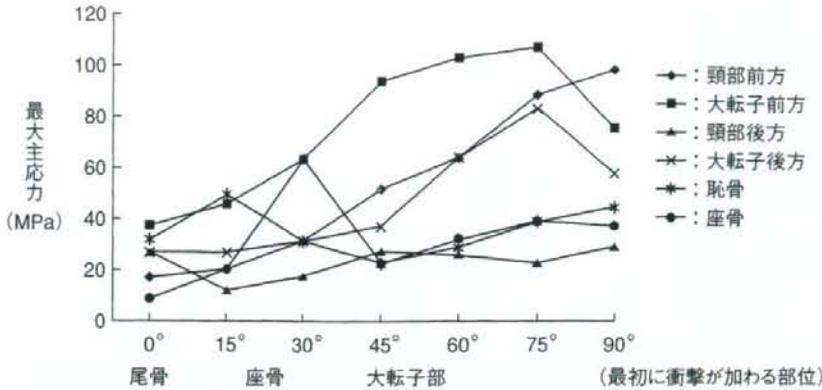


図2 大腿骨と骨盤における最大主応力

の大腿骨頸部骨折患者97例を調べると、骨折の原因となった転倒のきっかけは、バランスを崩したが36%、つまづいたが18%、滑ったが11%であった。このようなきっかけで始まった転倒から大腿骨近位部への荷重に至る過程には、前述したような複雑な条件の組み合わせが予想され、ブラックボックスとなっている部分が多いが、転倒方向に関しては比較的取り組みが行いやすく、われわれも豊田自動車の開発した自動車衝突用有限要素モデルであるTHUMS(total human model safety)を使用して、転倒方向と大腿骨頸部骨折リスクとの関係を予測した。それによれば、方向を変えながらモデルを落下させて硬い壁にぶつけると、最初に打撲する部位は、骨盤が直立姿勢からまったく傾きなく0度でそのまま落下すると尾骨部、15度から30度前額面で傾くと座骨、45度以上傾くと大転子部になり、大腿骨近位部における最大主応力は、0度から30度まででは軽度の上昇に留まり、恥骨・座骨における上昇と有意差を認めないが、45度から75度までの転倒方向では角度の増加に応じて上昇するのに対して恥骨・座骨では上昇がみられない。さらに90度では、言い換えれば、体幹が真横になると大腿骨近位部における最大主応力は低下した(図2)。このように転倒方向の変化で大腿骨頸部骨折リスクも変化する。また、このモデルでは検証できていないが、転倒時の上体姿勢も影響すると予測され、転倒方向

表1 高齢者の転倒荷重に影響する因子

・体重、身長減少
・体型変化による重心位置の変化
・脊柱・関節可動性の減少
・歩行等移動動作パターンの変化
高齢者の実際の転落・転倒データは見当たらない
有限要素モデルによる推定に期待

と上体姿勢などで大腿骨頸部骨折リスクが最も高くなる転倒条件下で骨強度を評価することが望ましい。

## 2 転倒荷重の大きさ

転倒荷重は、有名なRobinovitchの実験は健康な若年成人での値で、筋弛緩時では5,600Nで筋緊張時では8,600Nとされており、約10倍体重の荷重が立位からの転落時に大転子にかかることが示されている<sup>3)</sup>。ただし、高齢者の転倒荷重の大きさは実はまだ分かっていない(表1)。体重、身長は高齢者で減少するので転倒荷重もその分は若年成人値より減少すると予想される。しかし、脊柱後彎や側彎、股関節・膝関節の機能低下による体型変化がもたらす重心位置、脊柱・関節可動域、移動動作パターンなど的高齢期の変化がどう転倒荷重の大きさに影響するのかについて十分な解析はまだである。この値はおそらく個人差が大きく、将来的には骨密度などのように個別予測ができることが求め

られる。そのためには転倒の事故現場に関する疫学データを収集して外傷の程度に応じて比較検証することが必要である。つまり、環境要因、体重、身長、重心位置、歩行パターンなどのデータから、環境要因を一定にした場合に大腿骨頸部骨折リスクが立位転倒において最も高くなる荷重条件が算出され、それと骨強度関連データを対応させて個別の骨折リスク判定が可能となる。

### 3 大腿骨近位部の骨折荷重

われわれが行った高齢者の保存大腿骨による衝撃試験では、大転子からの転倒を模擬して落錘にて大転子外側から後外側に衝撃荷重を加えることで、高率に臨床的に扱う大腿骨頸部骨折に一致した骨破壊が生じ、その荷重の大きさは平均2,166Nであった<sup>4)</sup>。この大腿骨近位部骨折荷重値については新鮮屍体骨を使用した他の研究者の結果を参照しても、われわれのデータと一致して2,000~3,500Nの範囲におさまるようである<sup>5~7)</sup>。しかしながら、これらの値は、実験実施時の必要性から、すべて大腿骨骨幹部を固定した条件下のもので、実際の転倒を完全に再現していない。実際の転倒では下肢は通常固定されず、自由端でのままであり、そのことが転倒時の骨折発生にどのように影響するかは不明のままである。この条件はコンピュータシミュレーションによる有限要素モデルにても同様で骨頭や骨幹部の一部がやはり固定することを条件として計算せざるを得ない。したがって、転倒による大腿骨近位部の骨折荷重を算出しようとするには、どの部位の固定もなしでのシミュレーションが必要となる。

おわりに

このように、転倒から外傷に至るメカニズムの詳細な説明はまだ十分にはなされていないので、転倒様式、軟部組織、骨強度などを総合した骨折リスク解析もまだ発展途上である。しかしながら、今後はこれらの点を解析して考慮した上で、立位の高さより大転子から落下してそこを打撲した時の大腿骨近位部における骨折リスクを個別別に提示できるようなシステムが、最終的に望まれる骨強度評価法であろうと思われる。

### 文 献

- 1) 大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 大腿骨頸部/転子部骨折ガイドライン策定委員会 厚生労働省医療技術評価総合研究事業「大腿骨頸部骨折の診療ガイドライン作成」班. 南江堂;2005.6.1.p.27-41.
- 2) 安村誠司ほか. 高齢者の転倒・骨折の頻度. 日医師会誌 1999;122:1945-49.
- 3) Robinovitch, SN, et al. Prediction of femoral impact forces in falls on the hip. J Biomech Eng 1991;113:366-74.
- 4) Okuizumi H, et al. Effect on the femur of a new hip fracture preventive system using dropped-weight impact testing. J Bone Miner Res 1998;13:1940-5.
- 5) Lotz, JC, et al. The use of quantitative computed tomography to estimate risk of fracture of the hip from falls. J Bone Joint Surg Am 1990;72:689-700.
- 6) Courtney AC, et al. Age-related reductions in the strength of the femur tested in a fall-loading configuration. J Bone Joint Surg Am 1995;77:387-95.
- 7) Cheng XG, et al. Prediction of vertebral and femoral strength in vitro by bone mineral density measured at different skeletal sites. J Bone Miner Res 1998;13:1439-43.

## 地域在住中高者年の骨代謝マーカーによる 骨量減少/骨粗鬆症予測

竹村真里枝<sup>1)</sup>・松井康素<sup>1)</sup>・原田 敦<sup>1)</sup>・安藤富士子<sup>2)</sup>  
下方浩史<sup>2)</sup>

### はじめに

急速に高齢化が進む現在、骨粗鬆症による脆弱性骨折は、高齢者のQOL(quality of life)を著しく低下させるため、大きな社会問題の一つである<sup>1)</sup>。

骨密度(BMD)は加齢で減少し、低骨密度は骨折危険因子の一つであることはよく知られている<sup>2,3)</sup>。また、骨代謝マーカーは、骨粗鬆症や脆弱性骨折リスクの予測因子として期待される<sup>4)</sup>一方、日常臨床応用意義についてはまだ議論が多く、またわが国における長期縦断研究もまだ少ない。今回、我々は地域在住中高年者を対象にして、骨代謝マーカーが将来の骨粗鬆症の発症を予測できうるかについて検討した。

### 1 対象と方法

国立長寿医療センター研究所疫学研究部では、1997年11月からセンター周辺(愛知県大府市、知多郡東浦町)の地域住民から年齢、性別で層化して無作為抽出法で選出した、ベースライン調査時の年齢が40～79歳の男女計約2,400人を対象に、老化に関する包括的な疫学調査である『国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA: National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal

Study of Aging)』を縦断的(2年ごと)に実施している<sup>5)</sup>。

本研究では第1次調査(1997年11月～2000年4月)と、6年後の第4次調査(2004年6月～2006年7月、本研究では2006年3月までに調査完了した者について解析した)に参加した者のうち、骨代謝に影響する疾患治療歴、薬剤使用のある者は除外して、第1次調査と第4次調査ともに骨密度測定を受け、第1次調査時に骨代謝マーカーを測定した、男女計1,182名を対象とした。

調査項目として、dual energy X-ray absorptiometry(DXA: Hologic QDR 4500)にて、第2～4腰椎および右大腿骨頸部の骨密度測定を行った。日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準<sup>6)</sup>に従い、骨密度が若年成人平均値80%未満である場合を骨量減少/骨粗鬆症と判定した。さらにベースライン調査時の血清、尿にて、骨形成マーカーとしてオステオカルシン(OC: EIA法)、骨型アルカリフォスファターゼ(BAP: EIA法)、骨吸収マーカーとして尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX: ELISA法)、デオキシピリジノリン(DPD: EIA法)を測定した。

統計学的検討として、まず地域在住中高年者の骨代謝マーカー値の性別、年代別分布を求

Biochemical Markers of Bone Turnover Predict Osteoporosis in Middle Aged and Elderly Japanese Dwelling at community

Marie Takemura: National Center for Geriatrics and Gerontology, et al.

Key words: Biochemical markers of bone turnover, Osteoporosis, Epidemiology

<sup>1)</sup> 国立長寿医療センター整形外科, <sup>2)</sup> 国立長寿医療センター疫学研究部

表1 対象者特性

	女性	男性
対象者数(人)	546	626
年齢(歳)	55.8 ± 9.8	57.4 ± 9.8
身長(cm)	152.5 ± 5.6	165.5 ± 5.9
体重(kg)	53.2 ± 7.9	63.2 ± 8.4
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.9 ± 3.2	23.0 ± 2.6
OC(ng/mL)	8.9 ± 3.6	7.5 ± 2.6
BAP(U/L)	26.9 ± 10.2	25.3 ± 8.0
NTX(nmolBCE/nmol・Cr)	50.0 ± 27.9	36.1 ± 14.3
DPD(nmol/nmol・Cr)	6.3 ± 2.1	3.9 ± 1.1

(平均値±標準偏差)

めた。次にベースライン時に骨量減少/骨粗鬆症のなかった者を対象にして、骨代謝マーカー値が将来(6年後)の新規骨量減少/骨粗鬆症発生を予測できうるかについて検討した。骨代謝マーカー値を説明変数とし、ベースライン調査時の年齢、BMIを補正して、新規の骨量減少/骨粗鬆症発生についてロジスティック回帰分析を性別に行った。さらに女性では、ベースライン調査時の月経情報から未閉経群と閉経群に群分けして同分析を行った。解析には、統計プログラムSAS release 8.2を使用した。

## 2 結 果

### 1) 性別、年代別骨代謝マーカー平均値

今回、研究対象となったのは女性546人(平均年齢±SD:55.8±9.8歳)、男性626人(57.4±9.8歳)であった。表1にベースライン調査時の各骨代謝マーカーの平均値を性別に示す。また、図1に性別、年代別骨代謝マーカー平均値を示した。女性では、骨代謝マーカー値はいずれも加齢で上昇する傾向があったが、男性では年代間に有意な差は認められなかった。

### 2) 骨代謝マーカーによる新規骨粗鬆症/骨量減少の発生予測

骨代謝マーカー値で骨粗鬆症あるいは骨量減少の新規発生を予測できるかを検討するために、ベースライン調査時に骨量減少/骨粗鬆症のなかった女性437人(平均年齢±SD;53.3±8.6歳)、男性561人(56.7±9.7歳)を対象にして、ロ

ジスティック回帰分析を性別ごとに行った。

新規骨量減少/骨粗鬆症判定を腰椎骨密度で行った場合、表2に示すように、女性ではベースライン時のOC、BAP、NTX値が高い者ほど6年後の骨量減少/骨粗鬆症の新規発生リスクが有意に高かったが、男性では有意な結果は得られなかった。

また、新規骨量減少/骨粗鬆症を大腿骨頸部骨密度で判定した場合、女性ではベースライン調査時のBAP、NTX、DPDが高い者ほど発生リスクが有意に高かった。男性においては、BAPのみが有意であった。

次に女性を未閉経(187人)、閉経後(243人)の二群に分けて同解析を行った。骨量減少/骨粗鬆症を腰椎骨密度で判定する場合、未閉経群ではBAP、NTXが、閉経女性ではOC、NTXが有意であった。大腿骨頸部判定の場合には、未閉経群には有意な結果は認められなかったが、閉経群では測定したすべての骨代謝マーカーで、有意な結果が得られた(表3)。

## 3 考 察

骨代謝マーカーは測定時の骨代謝状況を示すので、これを用いての骨量変化予測や、fast bone loserを予測することが期待されている。

骨代謝マーカーと骨密度の相関についての検討は、Christiansen<sup>7)</sup>らの尿中カルシウム(Ca)、ヒドロキシプロリン(Hyp)、総アルカリホスファターゼ(ALP)と前腕骨骨密度変化と

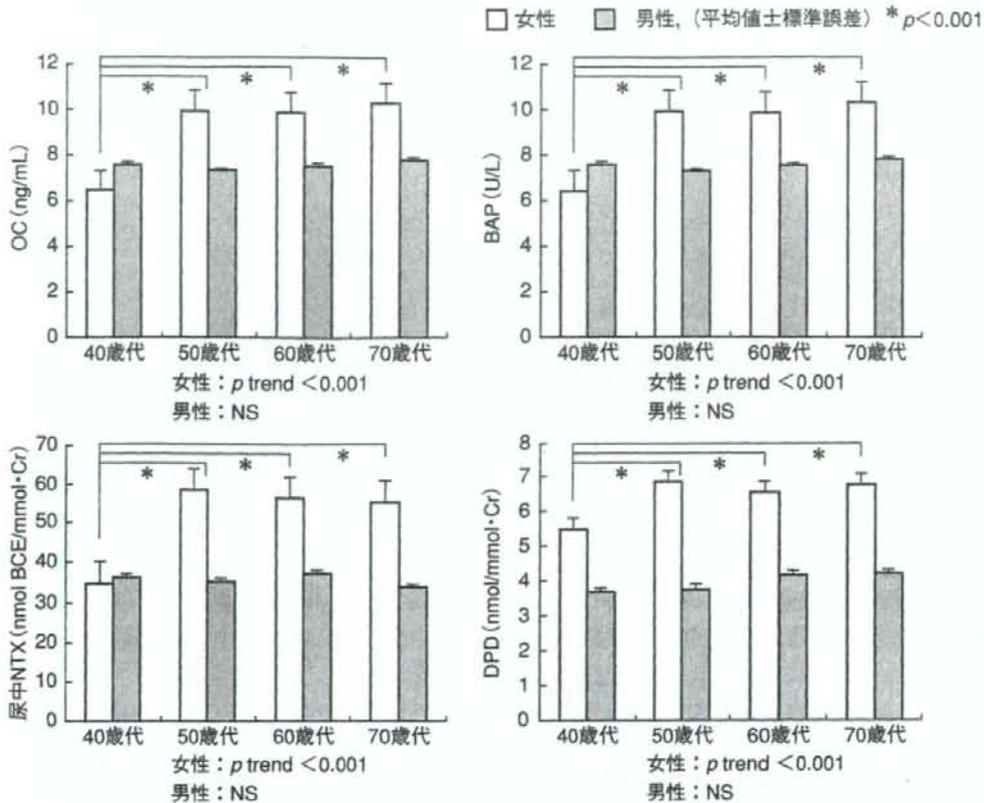


図1 骨代謝マーカー値分布(性別, 年代別: 一般線形モデルによる多重比較およびトレンド検定)

表2 骨代謝マーカー 1SD 上昇による骨粗鬆症/骨量減少有病発生のオッズ比

部位	女性	男性	
	オッズ比(95%信頼区間)	オッズ比(95%信頼区間)	
腰椎	OC	1.32 (1.01~1.72) *	1.28 (0.88~1.86)
	BAP	1.35 (1.03~1.76) *	1.37 (0.97~1.94)
	NTX	1.56 (1.21~2.02) *	1.09 (0.74~1.62)
	DPD	1.27 (0.99~1.63)	1.26 (0.88~1.78)
大腿骨頸部	OC	1.18 (0.93~1.43)	1.22 (0.99~1.50)
	BAP	1.413 (1.11~1.81) *	1.36 (1.10~1.66) *
	NTX	1.387 (1.10~1.74) *	1.07 (0.87~1.32)
	DPD	1.281 (1.03~1.60) *	1.12 (0.95~1.42)

\*  $p < 0.05$

表3 骨代謝マーカー1SD上昇による骨粗鬆症/骨量減少有病発生のオッズ比(女性閉経別)

腰 椎	未閉経	閉経後
	オッズ比(95%信頼区間)	オッズ比(95%信頼区間)
OC	1.05 (0.75~1.48)	1.63 (1.14~2.33)*
BAP	1.57 (1.07~2.30)*	1.34 (0.96~1.88)
NTX	1.62 (1.17~2.34)*	1.48 (1.05~2.07)*
DPD	1.17 (0.80~1.72)	1.31 (0.94~1.83)

大腿骨頸部	未閉経	閉経後
	オッズ比(95%信頼区間)	オッズ比(95%信頼区間)
OC	0.77 (0.48~1.24)	1.54 (1.15~2.10)*
BAP	0.88 (0.58~1.34)	1.73 (1.25~2.39)*
NTX	1.04 (0.71~1.52)	1.60 (1.18~2.16)*
DPD	1.07 (0.72~1.58)	1.43 (1.07~1.90)*

\* $p < 0.05$ 

の関連についての研究で、重相関係数が0.52であったと報告したのに始まる。閉経後白人女性を対象としたGarneroら<sup>8)</sup>は、4年間の前腕骨骨密度変化率とOC, BAP, I型プロコラーゲン-C-プロペプチド(PICP), I型プロコラーゲン-N-プロペプチド(PINP), 尿中NTX, 尿中I型コラーゲン架橋Cテロペプチド(CTX)との四分位解析を行った研究で、BAPおよびPICP以外の各マーカーの各群間に有意差を認めたと報告した。Rogersら<sup>9)</sup>は、49歳から62歳の閉経後女性60人を対象にNTX, 総DPD, BAP, PICP, PINPと2~4年間の腰椎骨密度変化率との関連についての研究で、-0.35から-0.53の有意な相関を報告した。

またわが国では、茶木ら<sup>10)</sup>は46歳から75歳の健常日本人女性を対象に、各種骨代謝マーカーと腰椎骨密度の検討を行った研究で、未閉経女性では有意な相関はなく、閉経女性においては尿中NTXと骨密度変化率に有意な負の相関を追跡開始時から3年間までは認めたが、4年以上以降はなかったと報告している。35歳以上の日本人女性を対象にした伊木ら<sup>11)</sup>の研究では、骨代謝マーカーと2年間の腰椎骨密度変化との間に、未閉経女性では有意な相関はなかったが、

閉経女性ではBAPと有意な負の相関があったと述べている。これまでの報告では、骨代謝マーカーによる骨密度変化予測は、比較的短期に現れれば期待できる可能性があると考えられている。

今回我々は、骨代謝マーカーと6年間という比較的長期の将来の骨量減少/骨粗鬆症発生について両者の相関を求めた。骨量減少/骨粗鬆症判定を腰椎骨密度で行った場合、男性では有意な結果は得られなかったが、未閉経女性ではBAP, NTXが、閉経女性ではOC, NTXで有意な負の相関を認めた。大腿骨頸部判定の場合には、男性ではBAPが有意であった。閉経女性では測定したすべての骨代謝マーカーで有意な結果が得られたが、未閉経女性に有意な結果はえられなかった。骨代謝マーカーによる、10年後の新規骨粗鬆症発生の予知について検討した吉村ら<sup>12)</sup>の報告では、骨粗鬆症を腰椎で診断した場合、男性は有意な結果は得られなかったが、女性ではPINP,  $\beta$ -CTXで有意な関連を示した。大腿骨頸部診断の場合、男性はOC, PICPが、女性ではDPDで有意な関連を示した。

骨粗鬆症の治療目標は「骨折の予防」である。低骨密度は骨折危険因子の一つであることはよ

く知られており、骨粗鬆症発生のハイリスク群を早期に選別して予防・治療介入していくことが、臨床上極めて重要と考える。今回の研究結果より、中～長期後の骨量減少/骨粗鬆症発症を骨代謝マーカーが予測する可能性が示唆された。

また、骨代謝マーカーは、値が高値であると骨密度の減少が大きく、骨折のリスクが上昇すると報告され、骨折予測因子としても期待されている<sup>13,14)</sup>。今後、骨折発生をエンドポイントとした検討を進めていく必要がある。

## ま と め

本研究では地域在住一般住民を対象に、骨代謝マーカーの分布について検討した。女性の骨代謝マーカーは、加齢に伴い高値になる傾向であった。また、骨代謝マーカー値が将来の骨量減少/骨粗鬆症を予測できうるか検討した。その結果、予測に反映される骨代謝マーカーは性別、部位別で異なっており、臨床応用には骨代謝マーカーの用途に沿った選択が必要と考えられた。

## 文 献

- 1) Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ 3rd. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int* 2001;12:1042-49.
- 2) Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
- 3) Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:1185-94.
- 4) Miller PD, Hochberg MC, Wehren LE, Ross PD, Wasnich RD. How useful are measures of BMD and bone turnover? *Curr Med Res Opin* 2005;21:545-54.
- 5) Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging- the-National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000;10,(1 Suppl):S1-9.
- 6) 折茂肇, 林泰史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝ほか. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). *日骨代謝誌* 2001;18:76-82.
- 7) Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet* 1987;1:1105-8.
- 8) Gernerio P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1614-21.
- 9) Rogers A, Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. *J Bone Miner Res* 2000;15:1398-04.
- 10) Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, Nakayama M, Uchiyama Y, Hirahara F, et al. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1537-44.
- 11) 伊木雅之, 秋葉 隆, 西野治身. 健常日本人女性における骨代謝マーカーによる骨密度変化の予測-JPOS Cohort Study-. *Osteoporosis Jpn* 2002;10:270-3.
- 12) 吉村典子. 骨代謝マーカーによる骨粗鬆症および骨粗鬆症性骨折の予測(報告). *Osteoporosis Jpn* 2005;13:903-10.
- 13) Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-8.
- 14) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1526-36.

## □演発表3 ● 転倒と疾患・その他

施設入所高齢者の転倒恐怖と  
QOL, ADL, 身体活動量との関連加藤智香子<sup>1)</sup>・猪田邦雄<sup>2)</sup>・長屋政博<sup>3)</sup>・徳田治彦<sup>3)</sup>・原田 敦<sup>3)</sup>

## 【はじめに】

高齢者が、転倒恐怖を有すると活動性が低下し、身体機能の虚弱化が加速して、活動範囲が狭くなり、ひいてはQOLが低下するという悪循環に陥る。転倒恐怖感の測定には直接恐怖感を問う方法と転倒自己効力感尺度 (falls efficacy scale : FES)<sup>1)</sup>を用いる方法がある。FESを用いて地域高齢者を対象として、activity of daily life (ADL)-instrumental ADL (IADL)<sup>2)</sup>, quality of life (QOL)<sup>3)</sup>, 身体活動量<sup>2)</sup>との関連が報告されているが、施設入所高齢者におけるFESに関する報告はみられない。そこで、施設入所高齢者を対象に転倒恐怖をFESにて調査し、QOL, ADL, 身体活動量との関連を検討した。

## 【方 法】

## 1) 対象

愛知県近隣の介護老人保健施設での70歳以上の女性におけるヒッププロテクター臨床試験参加者 (35施設 342名)のうち、mini-mental state examination (MMSE) 15点以上でインフォームドコンセントが十分とれる認知機能を有する133名 (平均年齢85.6歳, 平均介護度2.1, 平均歩行レベルは軽介助)の横断的評価を対象とした。

## 2) 横断的評価項目

年齢, body mass index (BMI), 要介護度, 大腿骨頸部骨折歴, 過去1年間の転倒歴, 転倒・骨折リスクに関連する疾患 (心疾患, 高血圧, 脳卒中, 糖尿病, 関節疾患, 眼疾患), MMSE, FES<sup>1)</sup>, The MOS 8-item short-form health survey (SF-8)<sup>4)</sup>, functional independence measure (FIM) 運動項目, 身体活動量を評価した。

①FES: FESは10のADL項目において、転ば

ずに自信をもってできるかを、大変自信がある (1点) ~全く自信がない (10点) で評価する (計10~100点)<sup>1)</sup>。よって、点数が低いほど高い転倒自己効力感を意味する。なお、本研究では、施設入所者を対象としたので施設内におけるADLに当てはめて使用した。

②SF-8<sup>4)</sup>: SF-8はSF-36の短縮版調査票である。8つの下位尺度からphysical component score (PCS) とmental component score (MCS) を求めた。

③FIM運動項目: FIM運動項目は13項目からなり、全介助1点から完全自立7点で評価する (計7~91点)。なお、本研究では、歩行項目に車椅子移動は含まず、歩行のみで判定した。

④身体活動量: 歩行が監視以上の83名には身体活動量として、ライフコーダEX (株式会社スケン) を使用して1週間の平均歩数/日を計測した。

## 3) 統計学的検定

すべての統計はSPSS14.0Jを用いて行われた。有意水準は5%未満とした。FESの合計点により4つの層に分類 [低得点層, 平均- standard deviation (SD) 層, 平均+SD層, 高得点層] して比較検討した。名義変数には $\chi^2$ 検定を、連続変数に対してはone-way ANOVA (One-way analysis of Variance) およびポストホック比較としてTurkey's HSD検定を用いた。

## 4) 倫理的配慮

名古屋大学および国立長寿医療センター倫理委員会の承認を受けて実施した。

## 【結 果】

FESの合計点は平均45.01±22.32点であった。そこでFESを4つの層 [10~20点21名, 21~45点46名, 46~70点48名, 71~100点18名]

<sup>1)</sup>名古屋大学医学部保健学科, <sup>2)</sup>名古屋大学名誉教授, <sup>3)</sup>国立長寿医療センター病院

表1 FES層別による比較

	転倒自己効力感				p value <sup>a</sup>
	高 10~20点 (n=21)	21~45点 (n=46)	46~70点 (n=48)	低 71~100点 (n=18)	
年齢	87.29	84.63	85.98	84.94	0.37
BMI <sup>b</sup>	21.02	20.85	21.65	20.64	0.66
要介護度	2.00	1.96	2.13	2.33	0.62
頸部骨折歴	(23.8)	(28.3)	(31.3)	(33.3)	0.91
転倒歴	(14.3)	(56.5)	(50.0)	(38.9)	0.01 <sup>*</sup>
転倒・骨折リスクに関連する疾患					
心疾患	(23.8)	(26.1)	(31.3)	(11.1)	0.42
高血圧	(42.9)	(50.0)	(47.9)	(44.4)	0.95
脳卒中	(23.8)	(43.5)	(39.4)	(55.6)	0.23
糖尿病	(19.0)	(17.4)	(14.6)	(16.7)	0.97
関節疾患	(23.8)	(23.9)	(16.7)	(22.2)	0.83
眼疾患	(19.0)	(28.3)	(33.3)	(22.2)	0.61
MMSE <sup>c</sup>	21.24	21.02	23.31	24.00	0.02 <sup>*</sup>
SF-8 <sup>d</sup>					
PCS <sup>e</sup>	49.32	44.12	38.46	33.21	0.00 <sup>*</sup>
MCS <sup>f</sup>	51.82	50.28	50.51	46.75	0.28
FIM <sup>g</sup> 運動項目	73.71	67.91	66.77	56.28	0.01 <sup>*</sup>
身体活動量					
歩数 <sup>h</sup>	1188.73	1480.03	824.63	487.29	0.14

Mean or (%) \*p&lt;0.05

<sup>a</sup>one-way analysis of variance (ANOVA) および  $\chi^2$  検定, <sup>b</sup>body-mass index, <sup>c</sup>mini-mental state examination, <sup>d</sup>MOS 8-item short-form health survey, <sup>e</sup>physical component score, <sup>f</sup>mental component score, <sup>g</sup>functional independence measure, <sup>h</sup>歩数は監視歩行以上の83名(10~20点=16名, 21~45点=31名, 46~70点=30名, 71~100点=7名)が実施。

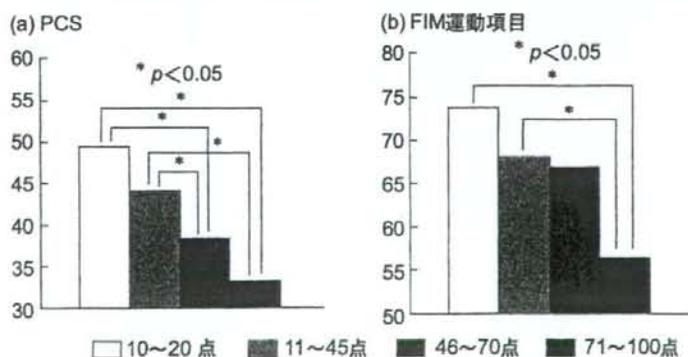


図1 physical component score (PCS) (a)と functional independence measure (FIM) 運動項目(b)のポストホック比較 (turkey's HSD 検定)

に分類し比較検討した(表1)。4層間で年齢, BMI, 要介護度, 頸部骨折歴, 疾患については有意な差はみられなかったが, 低得点層(高い転倒自己効力感を有する層)はその他の層(21~

100点)に比して転倒歴が少なかった(14.3% vs 38.9%~56.5%)。SF-8では, 転倒自己効力感が低下すると(FESの得点は高くなる)PCSは段階的に有意な低下がみられたが(図1(a)), MCS

には差がみられなかった。FIM 運動項目も転倒自己効力感が低下すると有意に低下がみられたが(図 1(b)), 歩数には有意な差がみられなかった。

#### 【考 察】

施設入所高齢者の FES は、地域在住高齢者の報告<sup>2,3)</sup>と同様に過去 1 年間の転倒歴、PCS、FIM 運動項目に有意な関連がみられた。Tinetti らによる地域在住高齢者の報告では身体活動量の指標として質問紙票を用い、FES と相関ありとしている<sup>2)</sup>。今回、施設入所高齢者におけるわれわれの調査では身体活動量の指標として歩数を用いたところ、FES との関連はみられなかった。そこで、同じ歩数という指標で地域在住高齢者(女性 5 名、平均年齢  $77.6 \pm 2.1$  歳)を調査したところ、平均歩数は 7,112 歩であった。一方、本研究における施設入所高齢者の歩数は 487~1,188 歩、平均 1,107 歩と非常に少なかった。このように、もともとの歩数が少ない施設入所高齢者では転倒恐怖による影響が歩数に反映されにくいと考えられた。施設入所高齢者の転倒恐怖による身体活動量への影響を検討するには、より詳細な調査が必要であろう。

#### 【結 論】

施設入所高齢者において転倒自己効力感が低

下すると、ADL、身体的な QOL には段階的な低下がみられたが、精神的な QOL や身体活動量(歩数)には差がみられなかった。

【謝 辞】参加していただいた対象者および施設のスタッフに厚くお礼申し上げます。本研究は、平成 16 年度/17 年度厚生労働科学研究費補助金・長寿科学総合研究事業の一環として実施しました。

#### 文 献

- 1) Tinetti ME, Richman D, Powell L. Falls efficacy as a measure of fear of falling. *J Gerontol* 1990;45:239-43.
- 2) Tinetti ME, Mendes de Leon CF, Doucette JT, Baker DI. Fear of falling and fall-related efficacy in relationship to functioning among community-living elders. *J Gerontol* 1994;49:M140-7.
- 3) Lachman ME, Howland J, Tennstedt S, Jette A, Assmann S, Peterson EW. Fear of falling and activity restriction: the survey of activities and fear of falling in the elderly (SAFE). *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1998;53:43-50.
- 4) Fukuhara S, Suzukamo Y. Manual of the SF-8 Japanese version. Kyoto: Institute for Health Outcomes & Process Evaluation Research; 2004.



## Limitation by p70 S6 kinase of platelet-derived growth factor-BB-induced interleukin 6 synthesis in osteoblast-like MC3T3-E1 cells

Shinji Takai<sup>a</sup>, Haruhiko Tokuda<sup>a,b</sup>, Yoshiteru Hanai<sup>a,b</sup>, Osamu Kozawa<sup>a,\*</sup>

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

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

Received 17 March 2006; accepted 16 November 2006

### Abstract

It has been reported that platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) stimulates interleukin 6 (IL-6) in osteoblasts. In the present study, we investigated the mechanism of IL-6 synthesis induced by PDGF-BB in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. Platelet-derived growth factor-BB time-dependently induced the phosphorylation of p44/p42 mitogen-activated protein (MAP) kinase, p38 MAP kinase, stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase (SAPK/JNK), and p70 S6 kinase. PD98059 (an inhibitor of MAP kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase [MEK]), SB203580 (an inhibitor of p38 MAP kinase), or SP600125 (an inhibitor of SAPK/JNK) suppressed the IL-6 synthesis induced by PDGF-BB. Rapamycin, an inhibitor of p70 S6 kinase, significantly enhanced the PDGF-BB-stimulated IL-6 synthesis. The PDGF-BB-induced phosphorylation of p70 S6 kinase was suppressed by rapamycin. Rapamycin failed to affect the PDGF-BB-induced phosphorylation of p44/p42 MAP kinase, p38 MAP kinase, or SAPK/JNK. These results strongly suggest that PDGF-BB stimulates IL-6 synthesis through activation of 3 MAP kinases in osteoblasts and that p70 S6 kinase negatively regulates the IL-6 synthesis.

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

### 1. Introduction

Interleukin 6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine that has important physiologic effects on a wide range of functions such as promoting B-cell differentiation and T-cell activation and inducing acute-phase proteins [1–3]. It is generally recognized that bone metabolism is regulated mainly by 2 functional cells, osteoblasts and osteoclasts, responsible for bone formation and bone resorption, respectively [4]. As for bone metabolism, IL-6 has been shown to stimulate bone resorption and promote osteoclast formation [2,3,5,6]. It has been reported that potent bone resorptive agents such as tumor necrosis factor  $\alpha$  and IL-1 stimulate IL-6 synthesis in osteoblasts [5,7,8]. Currently, accumulating evidence indicates that IL-6 secreted from osteoblasts plays a pivotal role as a downstream effector of bone-resorptive agents.

It is well known that platelet-derived growth factor (PDGF) is a mitogenic factor, which mainly acts on connective tissue cells [9,10]. Platelet-derived growth factor occurs as 5 different isoforms [10]. Platelet-derived growth

factor isoforms were originally isolated from platelets but have been shown to be produced and released from a variety of cell types including osteosarcoma cells [9,11]. As for stimulation of biologic activities in bone cells, PDGF-BB is a potent stimulator and induces osteoblast proliferation and collagen synthesis [12]. It is recognized that PDGF, released during platelet aggregation, has a pivotal role in fracture healing as a systemic factor and that PDGF also regulates bone remodeling as a local factor [12]. Platelet-derived growth factor receptor has an intrinsic protein tyrosine kinase activity and associates with SH-2 domain-containing substrates such as phospholipase C- $\gamma$  and phosphatidylinositol 3-kinase [9]. We have previously reported that PDGF-BB activates phosphatidylcholine-hydrolyzing phospholipase D via tyrosine kinase activation, resulting in protein kinase C activation in osteoblast-like MC3T3-E1 cells [13]. It has been shown that PDGF-BB induces the transcription of IL-6 through the activator protein 1 complex and activating transcription factor 2 in primary cultured rat osteoblasts [14]. However, the exact mechanism underlying PDGF-BB-stimulated IL-6 synthesis in osteoblasts is not fully known.

It is generally recognized that p70 S6 kinase is a mitogen-activated serine/threonine kinase required for cell

\* Corresponding author. Tel.: +81 58 230 6214; fax: +81 58 230 6215.  
E-mail address: [okozawa@cc.gifu-u.ac.jp](mailto:okozawa@cc.gifu-u.ac.jp) (O. Kozawa).