

Masahiro Yamamoto, Toru Yamaguchi, Mika Yamauchi, Hiroshi Kaji, Toshitsugu Sugimoto	Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of bone mineral density or diabetic complications	J Bone Miner Res		(in press)	2009
山本昌弘、杉本利嗣	連載EBM講座 2型糖尿病患者は骨折しやすいか	骨粗鬆症治療	8 (1)	(in press)	2009
山本昌弘	生活習慣病のPPAR分子標的薬 チアゾリジンとフィブラート 2型糖尿病女性に対する骨折のリスクとその対応	薬局	60 (2)	289-108	2009
楊 鴻生	骨粗鬆症におけるQUSによる検診	骨粗鬆症治療	7	283-288	2008
楊 鴻生	仙骨骨折	骨粗鬆症治療	7	72-75	2008
楊 鴻生	骨質評価の現状と今後の展望	PharmaMedica	26	19-23	2008
楊 鴻生、田中清	骨粗鬆症患者における膝高、身長及び骨密度との関係	Osteoporosis Jpn	15	537-538	2008
楊 鴻生	骨密度測定はアドヒアランス（コンプライアンス）改善に役立つか	骨粗鬆症治療	7	132-135	2008

IV 研究成果の刊行物・印刷

健康と運動の 疫学入門

エビデンスに基づくヘルスプロモーションの展開

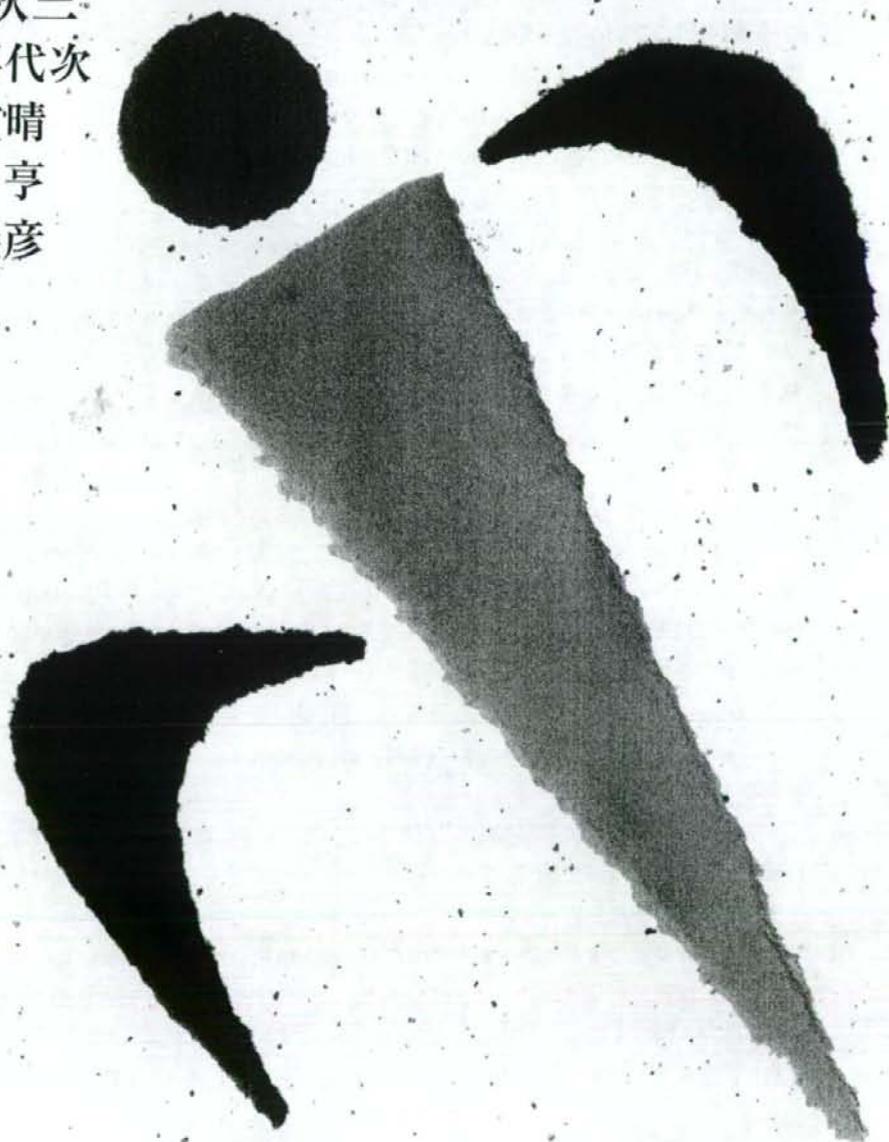
責任編集 熊谷秋三

編集委員 田中喜代次

藤井宣晴

澤田 亨

内藤義彦



医学出版

25) Neeper S. A., Gomez-Pinilla F., Choi J. and Cotman C. W.: Exercise and brain neurotrophins, *Nature*, 1995; 373: 109.

3.5.4 介護予防の対人（集団）支援

A. 転倒

1. はじめに

今日では、転倒が要介護状態になる主な原因として知られており、その予防策をいかに立てるかが大きな課題である。転倒予防策を立てるためには、転倒の危険因子を明らかにした上で、その改善を目指す取り組みが有効である。転倒には老化や老年病、さらには物的環境など多種多様な要因が相互に関連しているため、その原因や危険因子はさまざまに複雑である。本項では、効率的な転倒予防策の取り組みとその効果について詳細に記述する。

2. 転倒予防のプログラムの実際

転倒関連危険因子を1つ減らすことが転倒の頻度や転倒後遺症に及ぼす影響は極めて大きく、転倒率の減少を目的とした介入プログラムは、運動中心、教育中心、環境改善、ヒッププロテクターなどの装具を用いる方法など多岐にわたる。各プログラムの特徴と意義を簡単に紹介する。

介入プログラム
(Intervention program)
対象者のある側面を意図的に変容させるためのプログラム。

(1) 運動中心プログラム

運動を中心とする介入プログラムは、在宅高齢者を対象とする介入と施設入所者を対象とする介入に分けられる。転倒予防を目指す運動中心介入プログラムの成果については実に数多く報告され、多様な情報が蓄積されている。まず、1990年に全米8つの地域で2400人以上を対象に3年以上行なったFICSIT研究の成果によれば¹⁾、太極拳を中心としたバランス訓練と筋力トレーニングが最も有効な手法であるという画期的な報告がある。他にも転倒予防を目指す取り組みについては、欧米を中心にさまざまな成果が報告され、これらを総合すると、1) 運動指導の成果が得られなかったという研究、2) 身体機能の改善には有効であるが転倒率の低下には効果が得られなかったという研究、3) 身体機能の改善のみならず転倒率の低下や転倒恐怖感の解消効果が得られたという研究などさまざまである。

このことから、運動プログラムを適用する際には対象者の諸特性を詳細に把握し、対象者が持っている危険因子の中で可変的因子の改善を目指す指導がポイントとなる(図 III-41)。

1) 運動種目

多くの研究で採用している運動としては、柔軟性、筋力や筋持久力の強化、バランスや歩行機能の改善を目指す運動である。筋力強化のための運動種目としては自重負荷体操、バンド体操、ダンベル体操、ボール体操、マシン運動が主であり、バランス機能を高めるためには片足立ち、セミタンデムスタンス、タンデムスタンス、タンデム歩行、バランスパットを使用した訓練、ボール運動、太極拳

タンデム歩行 (Tandem Walking)
片足の足先に他方の片足の踵を付けながら歩行すること。縦一列の一組歩行。

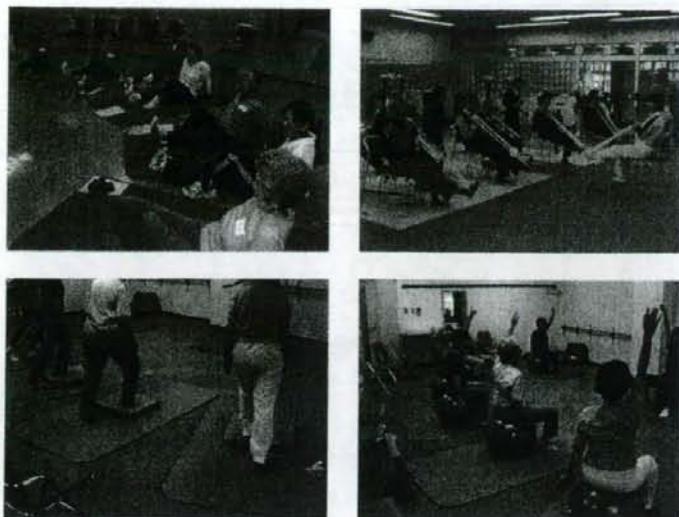


図 III-41 転倒予防教室の風景

などが、歩行機能を向上するためには、横歩き、方向転換、重心移動歩行、階段乗降、停止状態から第1歩踏み込み、歩行中のつま先上げなどの歩行指導が必要である。

2) 運動強度

転倒予防を目指す適切な運動強度に関してはさまざまな考え方があり、一致した見解には達していない。転倒ハイリスク者が持つ身体機能や疾病状況には個人差が大きいことから、一般的に活用されている最大酸素摂取量の決定が困難であり、一律の運動強度の設定は望ましくない。参加者が運動の身体的負担度を自覚的に判断する RPE (Rating of Perceived Exertion) の採用は、転倒リスクが高い虚弱高齢者の運動強度の設定 (RPE:12 ~ 14 レベル) に有効である。

RPE (自覚的運動強度)
ある運動をしているときの
自覚的負担度を数量化 (6
~ 20) で判定するもの。

3) 運動時間

転倒の危険因子の改善を目指す有効な運動時間に影響する要因はさまざまである。今日まで報告されている運動時間も30分~120分の範囲であるが、多くの研究では60分の運動指導時間を導入しているのが主流である。

4) 運動頻度

これまでの研究では、週3回以上の運動指導が有効であることが指摘され、多く採用されているが、週2回の指導でも効果が得られたとの報告も少なくない。したがって、運動頻度は少なくとも週2回以上とすることを勧める。外出が不自由な転倒ハイリスク虚弱者の場合には、会場集団指導の頻度を減らし、日頃の運動習慣を身につけさせ、活動的な生活習慣への改善を目指し、家庭で自主的に実践可能なプログラムを提供することも勧める。

5) 運動期間

運動期間と介入効果との間に正比例関係が成立するとは考えにくく、対象者の諸特性を考慮した指導期間の設定が必要である。転倒予防を目指す多くの研究で採用している指導期間は1ヶ月～24ヶ月の広範囲である。一般的な考え方としては、健常者の場合には強い強度で短期間の運動指導を、転倒リスクが高い虚弱者の場合には弱い強度で長期間の運動指導が必要である。

6) 指導形式

- ① 集団監視型指導：参加者が集会場に集合して定期的に指導を受ける典型的な指導方式として、指導頻度は週2～3回、各回40～90分、指導期間は3ヶ月前後が一般的である。
- ② 家庭用プログラム：外出困難の歩行障害者、遠距離歩行不可能の虚弱者、定期的な集団指導参加の困難者、あるいは広範囲の地域展開を目的とした取り組みとして、家庭で自主的に実践する方式である。指導法には、運動プログラムビデオテープを配布する方法、看護師や理学療法士が訪問して運動プログラムを配布し、設定された運動を週3回以上、各回30分程度、3ヶ月～12ヶ月間指導する方法が多く採用されている。
- ③ 監視型指導と家庭用運動プログラムの併用：転倒ハイリスク虚弱高齢者の転倒予防を目指す指導（運動・生活）に取り組むときには、監視型の集合指導と自己管理型の指導形式を採用することが有効であると指摘されている。2週間に1回開催される「集合指導」に参加するとともに、家庭で自主的に実践可能なプログラムを提供する方式である。

7) 運動プログラムの例

転倒予防を目指す運動指導の目的は、①転倒予防に対する意識を高めること、②転倒予防に有効な筋力アップ、バランス能力の向上、歩行機能の改善を図ること、③介入期間中に改善された身体機能を高い水準で維持できるように転倒予防運動を習慣化すること、④追跡調査を行ない、転倒率や転倒恐怖感、あるいは要介護認定状況を調べることである。

① 集団監視型指導

- A. 指導期間：3ヶ月
- B. 運動頻度：週2回
- C. 指導時間：1回当たり90分（運動指導60分、生活指導30分）
- D. プログラムの構成：事前調査、事後調査、運動指導、生活指導、効果判定、結果説明、追跡指導・調査など
- E. 運動指導の内容²⁾
 - a. 基本運動：ストレッチング中心
 - b. 主運動
 - 筋力アップ：転倒と深く関わっている前脛骨筋、大腿四頭筋、大腿筋膜張筋、縫工筋、腸腰筋、中殿筋を鍛える項目中心、ゴムバンド運動、ポー

追跡 (Follow-up)
健康状態や健康関連要因の変化を観察する目的で、特定された人口集団をある期間にわたって観察すること。

ル運動、ダンベル体操など

○バランス能力の改善：静的バランス、動的バランス、側面バランス能力を向上する訓練、ボール、バランスパット、太極拳など

○歩行能力の改善：すり足の改善、重心移動や方向転換能力の向上、歩幅の延長、歩隔の短縮、両足支持期の短縮を目指す訓練

c. 整理運動：ストレッチング中心

②監視型+家庭用運動プログラムの混合型

A. 指導期間：6ヶ月

B. 指導頻度：2週1回

C. 指導時間：1回当たり90分

D. プログラムの構成：監視型と同様

E. 運動プログラムの内容：監視型と同様

F. 家庭用運動プログラムの構成

a. 1回目：(基本体操) + (軽い足の筋力アップ)

b. 2回目：(基本体操) + (軽い足・腹部の筋力アップ)

c. 3回目：(基本体操) + (軽い足・腹部・腰の筋力アップ)

d. 4回目：(基本体操) + (軽い足・腹部・腰の筋力アップ) + (補助運動)

e. 5～10回目：(基本体操) + (漸増負荷の足・腹部・腰の筋力アップ) + (補助運動)

8) 指導の段階

①第1期：基本体力づくり期

A. 指導の目安

○柔軟体操：80%，○筋力アップ体操：20%

B. 指導のポイント：虚弱高齢者の場合、膝や腰に負担が少ない項目を中心に指導する。初期段階には椅子に腰掛けて、各自の体力・健康水準に合わせて無理せずに各動作はゆっくり行なうように指導する。刺激される部位を意識するように指導する。床に座ることが困難な者については、長座位で行なう体操は割愛する。参加者の体力・健康水準に合わせて段階的に指導する。

C. 運動の構成：図 III-42 参照

②第2期：筋力アップ期

A. 指導の目安

○柔軟体操：20%，○筋力アップ体操：80%

B. 指導のポイント：立位で運動が困難な者は椅子に腰掛けて行なう。腰が曲がって仰向けの姿勢が困難な者は、枕やスポンジを後頭部に入れる。腰痛の者は腹筋運動に注意する。新しく導入した体操については十分解き明かした上で、徐々に習熟すればいいことを伝える。

③第3期：筋力・バランス能力改善期

A. 指導の目安

1. 準備体操



1. 指の曲げ伸ばし



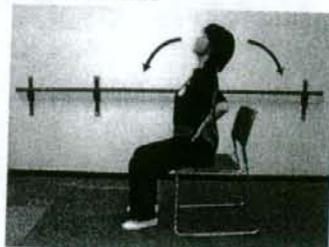
2. 腕の回内と回外



3. 肘の上げ・下げ



4. 腕上げ・横倒し



5. 腰の前後倒し



6. 背中伸ばし

○柔軟体操：10%，○筋力アップ体操：50%，○バランス訓練：40%

B. 指導のポイント：バランス訓練の初期段階には時間をかけてゆっくり行ない、補助者を配置するなど精細な注意を払いながら指導する。

④第4期：筋力・バランス・歩行能力改善期

A. 指導の目安

○柔軟体操：10%，○筋力アップ体操：30%，○バランス訓練：30%，○歩行訓練：30%

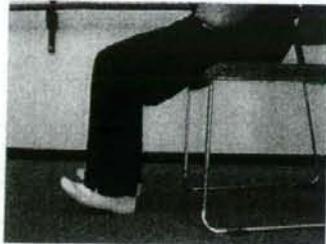
B. 指導のポイント：筋力・バランス・歩行訓練の標準的な運動項目を示すが、体力水準や健康状態などを十分考慮し、全ての項目を実施することに力点を置くのではなく、自分に適当な運動を選択する能力を高めるように指導する。バランスや歩行訓練の際には、補助者を配置するなど安全面を考慮する。

9) 運動の効果

ここでは、転倒の危険因子の改善を目指す運動による介入の成果について、代表的な研究成果を紹介する。

金ら³⁾は、約4ヶ月間、2週間に1回の会場での集団指導と家庭用運動プログラムを提供しながら転倒予防を目指す運動指導と生活指導を行なったところ、筋力は男性14.5%、女性13.0%、バランス能力は男性37.1%、女性28.7%、歩行能力は女性で8.2%の有意な改善効果がみられることを報告している。また、71.9%に高齢者自身で転倒を予防できるという自信ができてきたとの転倒予防意識の変化と転倒恐怖感の改善効果がみられ、高齢者の転倒予防を目指す会場での集団指導と家庭用運動プログラムを併用する介入の意義は大きいことを指摘して

2. 筋力強化体操



1) 爪先上げ・下げ
前脛骨筋とヒラメ筋強化
→すり足改善



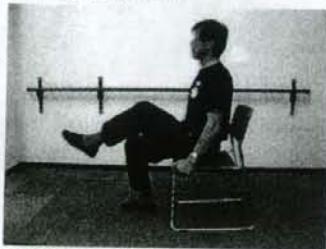
2) 片足上げ・膝伸ばし
大腿四頭筋強化
→歩行機能改善



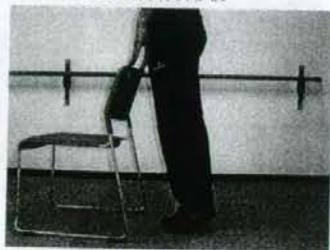
3) 膝合わせ足首開閉
大腿筋膜張筋や縫工筋強化
→大腿骨頭部骨折予防



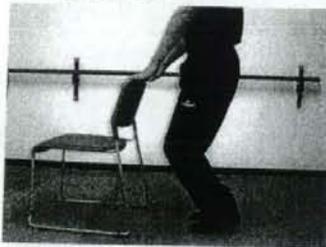
4) 膝合わせ
内転筋強化
→歩行機能改善



5) 片膝上げ・胸寄せ
腸腰筋と腹筋強化
→歩行機能改善



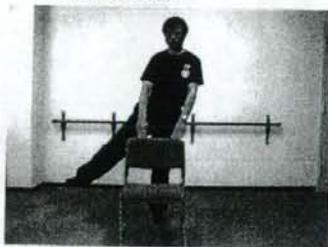
6) 踵上げ・下げ
爪先とヒラメ筋強化
→歩行機能改善



7) 踵上げ・膝曲げ
爪先・大腿四頭筋・
ヒラメ筋強化→歩行機能改善



8) 片足体重かけ
大腿四頭筋強化
→歩行機能改善



9) 片足横上げ
中殿筋強化
→歩行機能改善

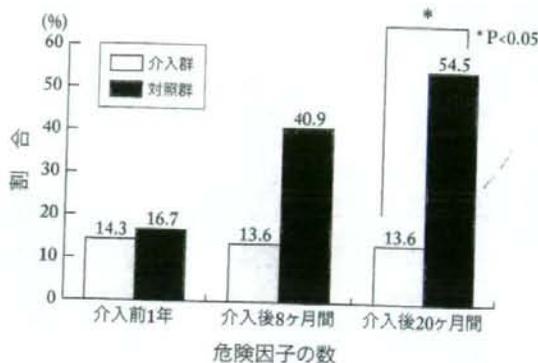
図 III-42 虚弱者が簡単に実践できる転倒予防体操

いる。さらに、Suzukiら⁴⁾は、74～89歳の高齢女性52名を無作為割り付けにより介入群(28名)、対照群(24名)に分けて、介入群には2週に1回、1回当たり60分、6ヶ月間で10回指導後、追跡調査を2回(8ヶ月後、20ヶ月後)行ない、介入前・後・追跡期間中の身体機能の変化と転倒率について分析した。その結果、開眼片足立ち、最大歩行速度、膝伸展力、手伸ばし(Functional Reach)は事前より高い機能水準を維持していることを確認するとともに、20ヶ月間の累積転倒率は、対照群54.5%、介入群13.6%であったことを報告している(図III-43)。これらは、介入期間中に改善された身体機能の維持が、その後の転倒率の低下につながることを示唆する結果として示され、転倒ハイリスク虚弱高齢者の転倒危険因子の減少を目的とした介入の形は、監視型と家庭用運動プログラムを併用する介入が有効であることを指摘している。

しかし、Rubensteinら⁵⁾は、長期ケア施設入所者の中で転倒経験者を対象に行

累積転倒率
固定された対象集団の中からある明示された期間内に転倒した者の数の、全対象者数に対する割合。

図 III-43 転倒率の推移



なった介入の成果によれば、介入群は対照群より入院や入院期間は有意に改善されるが、転倒率は改善されないことを指摘し、施設入所者である虚弱高齢者の転倒予防を目指す取り組みの成果を上げるのは非常に難儀であると結論付けている。さらに、Reinschら⁶⁾は、高齢者を対象に行なった介入によって転倒率、初回転倒までの時間、複数回転倒率、転倒による負傷のみではなくてバランス能力や筋力、転倒恐怖感、健康度自己評価においても効果が見られなかったことを指摘し、介入の効果がみられなかった理由としては、運動強度が弱いことや介入頻度が少なかったことが考えられると推察している。

(2) 教育中心・環境改善プログラム

転倒の40%は環境因子と関連することが指摘されている。安村の報告によれば⁷⁾、転倒発生場所は庭(男性:8.9%,女性:22.3%),居間(女性:9.8%),玄関(男性:6.6%,女性:6.7%),廊下(男性:4.4%,女性:4.9%),風呂場(男性:2.2%,女性:4.9%)である。住宅内で転倒を予防するためにはこれらの場所に潜んでいる危険因子の改善が必要である。まず、庭先の整理、板の間や廊下から畳への移行部やカーペットの折れ端などの1~2cm段差の解消、居間にある電気コードの整理、明るいついれの照明、風呂場に滑りとめのマットを引くなどは簡単に改善可能である。次に、風呂場や廊下の手すりの整備、玄関の段差の解消も重要である。さらに、これらの環境整備とともに住宅内に潜んでいる数多くの危険要因を高齢者自身が気づいていないことが大きな問題と指摘され、環境因子に対する意識を高める教育も大切である。

Dayら⁸⁾は、高齢者の転倒予防を目指す3つの介入(集団運動、家庭障害の管理、視力改善)の効果と介入間の交互作用を検討するために、70歳以上の高齢者1090名を対象に介入研究を行なった。集団運動群には週1回1時間の筋力やバランス能力の改善を目指す運動と家庭用運動プログラムを提供し、家庭障害物改善群には、参加者自身あるいは市の家庭管理プログラムを介して、障害物の除去あるいは改善、視力改善群には目のケア介入を行なった。その結果、転倒率は運動群でRR=0.82(95% CI; 0.70~0.97, p=0.02)、3つの介入の組み合わせ群でRR=0.67(95% CI; 0.51~0.88, p=0.004)、年間転倒率において14.0%の減少効

RR (Relative Risk)
相対リスク。

CI
Confidence Interval: 信頼
区間。

果が観察された。この結果、集団運動指導が有効な1つの介入方法であることは追認され、さらに運動と家庭障害管理あるいは視力管理を加えることによって、介入効果が増大することが報告されている。

(3) ヒッププロテクター (Hip Protector)

高齢期の転倒による重篤な負の影響として、大腿骨頸部骨折が発生することについては前述した通りである。ここでは、転倒による大腿骨頸部骨折を予防するもう1つの方法について紹介する。それは、装具を用いることにより転倒による衝撃力(骨にかかる外力)を軽減消滅させることである。具体的には、大腿骨頸部骨折の予防を目的として股関節周辺の骨格と筋肉を保護する装具が開発されている。これらは、シリコンや硬質プラスチックを用いる外力拡散型のものや、ゼリーやエアバック方式による柔らかい素材による外力吸収型のものなど、さまざまなタイプがある。いずれの装具も、楕円形状で大腿骨転子部を被うため、下着に組み入れられている(図III-44)。

これらの大腿骨頸部骨折を予防する装具を用いた介入研究的取り組みは、欧米ではすでにいくつか知られている。1993年にこれを初めて実用化したLauritzenら⁹⁾の、ナーシングホームにおける装具を用いた介入研究では、装具装着群での大腿骨頸部・転子間骨折の発症率が非装着群に比べて約1/2に減少したことが報告され、大きな関心を呼んだ。

現在、一般の病院あるいは治療所等の臨床の場では、転倒予防外来の設置やヒッププロテクターの使用などまだまだ充分とは言えない。しかし、医療費負担も大きく、患者本人のQOLに大きく影響する大腿骨頸部骨折については1例でも予防すべく、あらゆる対策が必要だと思われる。

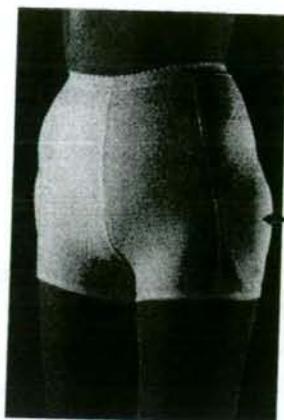
QOL
Quality of Lifeの略。「生活の質」あるいは「生命の質」。

3.まとめ

要介護状態になる主な原因として知られている転倒を予防するためには、転倒の可変的な因子を解消していくプログラムが有効であり、具体的な取り組みとしては運動指導、環境改善、装具を用いる方法など多岐である。中でも、身体機能の減衰に基づく反応時間の遅延、筋力低下、バランス機能低下、歩行機能低下は訓練によって機能の強化可能性が高いことを重視しなければならない。これらの機能強化を目的とした運動プログラムには集中指導プログラム、家庭用運動プログラム、監視型指導と家庭用運動プログラムの併用型などが主流であるが、いずれのプログラムにおいても、運動時間40～90分、運動期間3ヶ月～6ヶ月、運動強度RPE12～14を目安に指導すれば、転倒の危険因子として知られている身体機能の改善、転倒率の低減の成果が得られるとの科学的根拠が蓄積されている。実際の取り組みには対象者の特性や地域条件を十分に考慮した上で、適した運動プログラムを採用すれば目的とした効果が得られる可能性は高いといえる。しかし、施設入所者に対する運動プログラムの有効性については今後さらなる検討が必要である。

(金 憲経)

図 III-44 ヒッププロテクター



転倒による衝撃力を消滅させることによって大腿骨頭部骨折の予防

引用・参考文献

- 1) Province M. A., Hadley E. C., Hornbrook M. C., *et al.*: The effects of exercise on falls in elderly patients: A preplanned meta-analysis of the FICSIT trials., *JAMA*, 1995; 273: 1341-1347.
- 2) 金 憲経・吉田英世: 転倒予防体操のアクティビティ, 大阪: ひかりのくに, 2006; 10-85.
- 3) 金 憲経・吉田秀世・胡秀英・鈴木隆雄: 地域高齢者の転倒予防を目指す介入プログラムとその成果, 理学療法京都, 2002; 31: 26-32.
- 4) Suzuki T., Kim H., Yoshida H. and Ishizaki T.: Randomized controlled intervention for the prevention of falls in community-dwelling elderly Japanese women., *J. Bone Miner. Metab.*, 2004; 22: 602-611.
- 5) Rubenstein L. Z., Robbins A. S., Josephson K. R., Schulman B. L. and Osterweil D.: The value of assessing falls in an elderly population: A randomized clinical trial., *Ann. Intern. Med.*, 1990; 113: 308-316.
- 6) Reinsch S., MacRae P., Lachenbruch P. A. and Tobis J. S.: Attempts to prevent falls and injury: A prospective community study., *Gerontologist*, 1992; 32: 450-456.
- 7) (財) 東京都老人総合研究所: 中年からの老化予防に関する医学的研究—サクセスフル・エイジングをめざして—, 長期プロジェクト研究報告書: 192-198, 2000.
- 8) Day L., Fildes B., Gordon I., Fitzharris M., Flamer H. and Lord S.: Randomized factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes., *B.M.J.*, 2002; 325: 128-131.
- 9) Lauritzen J. B., Petersen M. M. and Lund B.: Effect of external hip protectors on hip fractures., *Lancet*, 1993; 341: 11-13.

B. 認知機能障害と認知症

1. はじめに

「認知症」あるいは「痴呆」とは、脳の器質的疾患あるいは脳の機能を障害する全身性の疾患が原因となり、発育過程で獲得した知的機能が後天的に持続的に障害される結果、日常生活に支障を来す状態である。日本では65才以上の人口のおよそ6～7%が認知症に罹患しており、有病率は加齢とともに増加し、進行すると自立した生活ができず介護を要する。そのため、長寿国日本では国民的な問題になっている。さまざまな脳の器質的疾患が原因になるが、アルツハイマー病と血管性痴呆がその大半を占めている。治療的アプローチも進歩したが、未だに確実な予防法はなく、薬物治療も進行を遅らせることができるに留まっている。このような中であって、さまざまな大規模疫学研究の中からアルツハイマー病などの危険因子が明らかになりつつあり、予防的アプローチに対する関心が高まっている。

臓器(専門領域)別アンチエイジング

—その重要な疾患の診断と治療のアップデート—

運動器とアンチエイジング—関節・筋

関節・筋の構造と役割

関節

関節は骨と骨の間を連結する構造体である。筋肉の力によりこれらの連結部分が動くことにより、運動を可能にしている。関節には非常によく動く可動関節とあまり動きのない不動関節に分かれる。可動関節は滑膜関節ともいわれ、硝子軟骨に覆われ骨の端(骨端)同士が、関節液に満たされた関節包中で動くことができる¹⁾(図1)。不動関節は骨同士を線維軟骨や靭帯、骨、軟骨などで直接結合しており、まったく動かないか、わずかな動きがあるのみで、運動にはほとんど関与していない。加齢の影響を受けるのは、運動に直接係っ

ている可動関節が中心である。可動関節は長年の体重負荷、日常生活や運動、外傷や栄養、代謝などの影響をもろに受ける。関節軟骨である硝子軟骨はこれらの影響により、加齢と相まって、変性消失していく。関節液も栄養や代謝の影響をうけ、ヒアルロン酸含有量などは加齢により減少し、硝子軟骨の変性を助長する。硝子軟骨の減少に対し、適応反応としての骨の増殖反応が起こり、骨棘や骨硬化をきたし、関節老化の代表的な疾患である変形性関節症となる。

筋肉

筋肉も運動を司る力源として、重要な役割を担っている。筋肉には骨格筋、心筋、平滑筋の三種類の筋肉組織がある。骨格筋は自分の意思

図1 可動関節(滑膜関節)の構造

骨端部は関節軟骨(硝子軟骨)により覆われ、関節包内は滑膜があり、関節液で満たされている。関節周辺には筋肉に繋がっている腱や靭帯がある。それらにより関節の運動が行われる。関節内にはショックアブソーバーとして、半月や脂肪体がある。

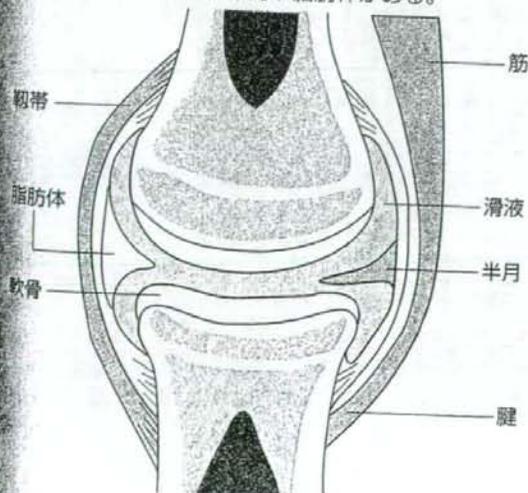
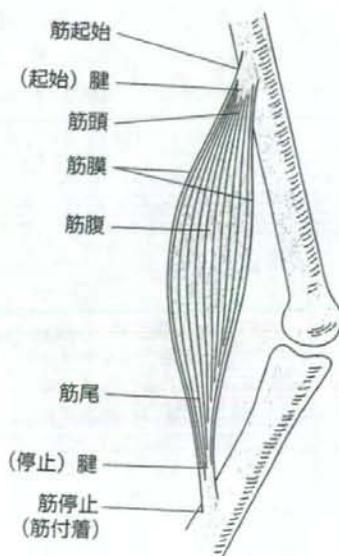


図2 骨格筋の構造

腱もしくは筋肉により起始と停止があり、筋腹が収縮することにより関節を動かす。



械的な負荷の増大につながると考えられている。肥満の基になっているメタボリック症候群による高脂血症や糖尿病などの代謝性疾患の影響も考えられている。

代謝障害および外傷：ピロリン酸カルシウム結晶(CPPD)やハイドロキシアパタイト結晶の膝関節内への沈着も変形性膝関節症の発症原因となる。これらの結晶の蓄積は加齢と共に増加する。外傷による半月板損傷、靭帯損傷、軟骨損傷などは変形性膝関節症の原因となる⁹⁾。半月板切除術後や前十字靭帯損傷後放置例の検討などから変形性関節症の発症が報告されている¹⁰⁾。

職業とスポーツ：職業や生活様式は変形性膝関節症の発症に影響を及ぼしている。職業や生活習慣が変形性膝関節症の発症に影響していることが報告されている⁷⁾(表1)。重労働や膝関節の屈伸を強要する職業では男女ともに発症に対するオッズ比は高くなる。日常生活動作において、しゃがみ込みや階段昇降により発症のオッズ比は高くなる。適度なスポーツは変形性膝関節症の発症に大きな影響はないとされているが、半月板損傷や靭帯損傷、軟骨損傷をきたすような激しいスポーツでは変形性膝関節症の発症に大きな影響を及ぼす。Sandmarkらの報告¹¹⁾ではクロスカントリースキーやアイスホッケーでは相対危険度が2.9倍増加する。

骨粗鬆症：骨粗鬆症と変形性膝関節症との関係について、多くの研究が報告されるようになった。1993年に行われたフラミンガム研究では、骨密度が高いことが変形性膝関節症の発症に関

与すると考えられていた¹²⁾。その後の研究では変形性膝関節症の進行は低骨密度が影響することが報告され¹³⁾、変形性膝関節症の発症に影響のある膝内反変形は骨密度の低下が影響することもわかってきた¹⁴⁾。すなわち、従来考えられていたように骨粗鬆症と変形性膝関節症は相反する疾患ではなくお互いに影響しあって、疾患の進行に影響を与えていることが知られるようになった。またいくつかの疫学調査より、血中ビタミンD濃度の低下が変形性膝関節症の進行を助長していることが報告され^{16, 17)}、骨代謝と変形性関節症の間に関連のあることが示唆されるようになった。

■症状および診断

膝の運動痛が主な症状であり、特に動作開始時の痛みが特徴的である。炎症症状が伴うようになると、関節液貯留に伴う関節水腫や可動域制限が加わり、関節周辺の特に大腿四頭筋の萎縮が出現し、歩行時に膝が側方にぐらつく(側方動揺)が加わり、膝は全体は主に内反(O脚)となり、歩行が制限されてくる(図3)。このような状態になるとADL, QOLは悪化する^{4, 6)}。

X線による診断が基本となる。正常の膝関節では関節裂隙はよく保たれており、変形などは認められないが、変形性膝関節症では、関節裂隙は減少または消失する(図4)。軟骨下骨の骨硬化と骨内の嚢腫形成、関節縁に骨棘が形成され、脛骨関節面は内側へずれてくる。

術中所見では、半月板はほとんど変性消失している。荷重部軟骨は変性消失して、軟骨下骨

表1 職業や日常生活動作による変形性膝関節症への影響

*OR: オッズ比

職業および日常活動性	膝OAへの影響
炭鉱労働者	男で影響あり
港湾労働者	男で影響あり
膝屈曲を要する職業(大工、トラック運転手など)	男で2.5, 女で3.5 (OR*)
力を要する職業(農夫、大工など)	男で1.8, 女で3.1 (OR)
膝屈曲+力仕事	男で2.2, 女で0.3 (OR)
しゃがみ込み動作(1日30分以上)	6.9 (OR)
膝つき動作(1日30分以上)	3.9 (OR)
階段昇降(1日10段以上)	2.7 (OR)
しゃがみ込み動作(1日1時間以上)	女で1.2 (OR)
階段昇降(1日30段以上)	女で1.19 (OR)
椅子の腰掛け(1日2時間以上)	女で0.77 (OR)
しゃがみ込み動作(1日2時間以上)	女で2.4 (OR), 男で2.0 (OR)

(文献7より)

で動かすことができ、横紋筋で構成されている随意筋である。心筋と平滑筋は自分の意思で動かすことのできない、内臓臓器の運動に関与している不随意筋である。骨格筋は一側ないし両端が腱で構成されており、近位部(起始)と遠位部(停止)の間に筋腹があり、その収縮により起始と停止を引き寄せ運動を行う²⁾(図2)。

骨格筋組織内には収縮速度が遅いが、疲労耐性に優れている持久型の遅筋と収縮速度が速いが、疲労耐性がない瞬発型の速筋があり、それぞれの筋肉の部位や人種、年齢によりその割合が異なる。

加齢に伴う関節および筋肉の疾患

加齢に伴う関節の疾患

関節は運動の影響と同時に加齢的な変化を受けている。多くの因子が関節に大きな影響を及ぼす。特に人体のなかで最も大きな関節であり、歩行や運動、日常生活の影響を最も受ける膝関節が影響をうけ、退行性の関節障害である変形性膝関節症が疾患として大きな比重を占めている。股関節や足関節も変形性関節症に罹患するが、膝関節より頻度は少ない。非荷重関節である肩、肘関節の変形性関節症の頻度はそれほど高くない。変形性膝関節症がアンチエイジングを考えるうえで最も重要な疾患となる。

加齢に伴う筋肉の疾患

筋力も加齢と共に低下する。握力の変化を年齢的に見ていくと、40代を超えると漸次減少する³⁾。疾患がなくても筋力は加齢変化を受ける。

筋ジストロフィーや重症筋無力症などの筋肉組織自体に病変のある疾患は非常にまれであるが、筋肉は運動ニューロンの支配を直接受けているため、末梢神経や中枢神経の異常により、筋肉自体が変性萎縮を受け、運動機能を大きく損なうことになる。本邦では、介護の必要な寝たきり老人の30~45%が脳血管障害に伴うものであり、それらは片麻痺による筋力不全が日常生活動作(activities of daily living; ADL)障害をきたしている。関節疾患があると、それに伴う不動性の筋萎縮をき

たし、関節機能にも影響を及ぼす。介護の必要な高齢者の第5番目の原因として、関節障害(約5%)があげられているが、これは関節の障害とそれに付随する筋肉の障害によるものである。

変形性膝関節症

病態

関節の退行性(加齢)変化により発生する疾患を変形性関節症という。基本的にはすべての関節に生じる可能性はあるが、膝関節は腰椎について高頻度に発生する部位である。膝関節の障害は移動を含めた日常生活や運動のすべてに大きな影響を及ぼし、健康な老後を脅かしている。変形性膝関節症は関節軟骨の変性、磨耗と軟骨下骨の硬化、骨棘などの増殖性変化を伴い、半月板や靭帯などの構成物の破損により、関節破壊が進行する疾患である⁴⁻⁶⁾。

危険因子

年齢と性別：変形性膝関節症は男女ともに40代以降、加齢とともに頻度は明らかに増加する。70代では男性で30~40%、女性で50~60%に達する⁷⁾。骨粗鬆症と同様に、女性のほうが発生頻度は高くなる。骨粗鬆症より若く発症するため、本邦での罹患人口は約2千万人といわれ、骨粗鬆症とともに高齢者の代表的な運動器疾患である。最近のアメリカの報告においても、症状のある変形性膝関節症のライフタイムリスクは44.7%であり、膝関節の外傷のある人のライフタイムリスクは56.8%にのぼる⁸⁾。文献的には白人、黄色人種、黒人ともに加齢によりその発生頻度は増加する。白人性と比較すると、黄色人種と黒人の発生頻度がより高いことが報告されている⁷⁾。

肥満：肥満は非常に大きなリスクファクターとなる。BMI(body mass index: kg/m²)を用いた米の研究では、BMIが25以上では1.8~3.8倍、BMI30以上では3.8~4.8倍の相対危険度の上昇みられる。本邦においても大森らの研究⁷⁾でBMI24以上では相対危険度は2.1倍高くなると告げられている。肥満による荷重負荷の増大が

が露出し、磨耗により硬く象牙のような光沢を帯びる(象牙化)。変形性膝関節症の程度は腰野による分類(表2)やKL分類(Kellgren-Lawrence分類)(図4)がよく用いられている⁶⁾。

図3 変形性膝関節症の症状

膝関節部は腫脹しており、関節内には関節液の貯留を認める。両膝は内反変形がみられ、歩行時には、側方動揺を示す。



図4 Kellgren-Lawrence分類による変形性膝関節症の病期分類

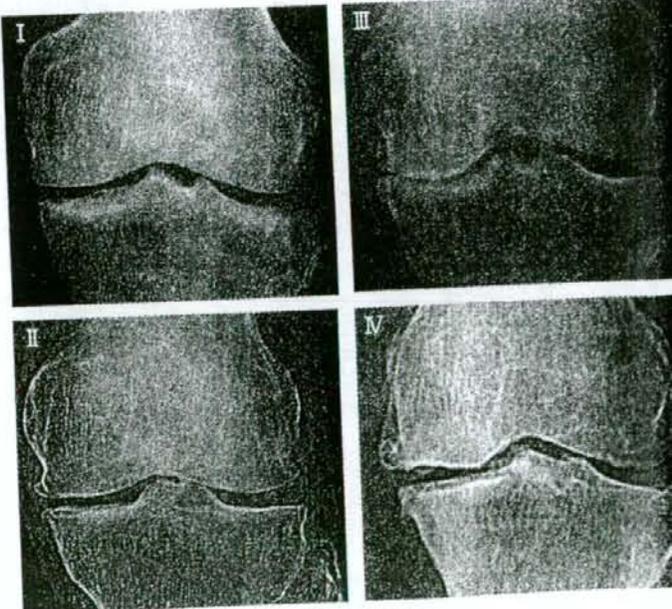


表2 腰野分類

Grade1	骨硬化像または骨棘
Grade2	関節裂隙の狭小化(3mm以下)
Grade3	関節裂隙の閉鎖または亜脱臼
Grade4	荷重面の磨耗または欠損(5mm以下)
Grade5	荷重面の磨耗または欠損(5mm以上)

(変形性膝関節症の保存的治療ガイドブックより)

治療

変形性膝関節症の治療は保存的な治療が中心である。リスクと考えられている肥満や無理な労働、過激なスポーツなど改善できるものは、生活習慣から改善することが基本となる。そのうえにリハビリテーションによる大腿四頭筋訓練や理学療法、物理療法や装具療法がある。装具療法では膝のサポーターや足底板を用いて膝関節への荷重部位を変化させる方法がある。

薬物療法では非ステロイド消炎鎮痛剤(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)が中心となる。最近では胃腸障害の少ないCOX-II選択阻害のあるNSAIDsも臨床使用できるようになった。軟骨の栄養剤として考えられている経口のヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸などのサプリメントは変形性膝関節症に対し、予防や治療の効果が十分実証されていないため、整形外科ではほとんど勧められていない。

整形外科で最もよく行われている治療は、関節内へのヒアルロン酸注射である。関節液排液後、週1回関節内にヒアルロン酸を直接注入する。5回注入後、間隔をあけて(2~4週間)継続する方法である。QOLの改善に有効であることが報告されている¹⁸⁾。

末期の変形性膝関節症で関節機能が破壊され、歩行が障害されている場合は、手術的療法が行われる。関節機能がまだ保たれている場合は、関節鏡視下で滑膜切除や軟骨への操作、荷重軸の移動を行う脛骨骨切り術などが行われているが、手術的治療が必要な症例は関節機能が破壊されている場合が多く、人工関節置換手術が行われる。人工膝関節置換手術は年間4万件の手術が例施工されており、人工関節手術のなかで人

工股関節置換術(年間8万件)について多く施行されている人工関節手術である。

変形性膝関節症は多因子的に発症する疾患であり、予防や治療においては、考えられるリスクを十分に検討して、対策を立てる必要がある。疼痛やADL障害が強い場合は、これらを改善するために、薬物療法が必要となる。生活指導とともに、関節内ヒアルロン酸注射療法はアンチエイジングとして、変形性膝関節の進行を予防する可能性が期待されている。

関節機能が破壊された末期の変形性膝関節症では人工関節手術が中心であるが、再生医療の進歩により、軟骨移植など変形性膝関節症の根本的な解決が可能な医療技術が開発されることが期待されている。(楊 鴻生)

文献

- 1) 福田寛二: 関節の構造, 運動器の生物学と生体力学1, 最新整形外科学体系. 2008, 中村利孝, 吉川秀樹専門編集, 中山書店, 東京, pp90-2.
- 2) 松浦哲也, 二川 健: 筋・腱, 運動器の生物学と生体力学1, 最新整形外科学体系. 2008, 中村利孝, 吉川秀樹専門編集, 中山書店, 東京, pp153-8.
- 3) 東京都立大学体育学研究室編: 日本人の体力標準値第4版. 1989, 不昧堂出版, 東京, pp98, pp204.
- 4) 鳥巢岳彦: 関節症と関連疾患, 標準整形外科学第9版. 2005, 鳥巢岳彦, 国分正一編, 医学書院, 東京, 2005.
- 5) 圓尾宗司編: 整形外科診療メモ. 2003, 南江堂, 東京, pp214-5.
- 6) 岩谷 力: 変形性膝関節症の保存的治療ガイドブック. 2005, メディカルビュー社, 東京, pp16-73.
- 7) 大森 豪, 変形性膝関節症のリスクファクター. 整形外科59: 297-304, 2008.
- 8) Murphy L, Schwartz TA, Helmic CG et al: Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatism* 2008, 59: 1207-13.
- 9) Englund M: Meniscal tear—a feature of osteoarthritis. *Acta Orthop Scand Suppl* 2004, 75: 1-45.
- 10) Segawa H, Omori G, Koga Y: Long-term results of non-operative treatment of anterior cruciate ligament injury. *Knee* 2001; 8: 5-11.
- 11) Sandmark H, Ving rd E: Sports and risk for severe osteoarthrosis of the knee. *Scand J Med Sci Sports* 1999; 9: 279-84.
- 12) Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, et al: Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. *The Framingham Study. Arthritis Rheum* 1993; 36: 1671-80.
- 13) Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al: The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. *The Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis Rheum* 1995; 38: 1500-5.
- 14) Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, et al: Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: the Framingham Study. *J Rheumatol* 2000; 27: 1032-7.
- 15) Terauchi M, Shirakura K, Katayama M, et al: The influence of osteoporosis on varus osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 432-6.
- 16) McAlindon TE, Biggee BA: Nutritional factors and osteoarthritis: recent developments. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 647-52. Review.
- 17) McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, et al: Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1996; 1;125: 353-9.
- 18) 楊 鴻生, 松田泰彦, 常深健二郎, 他: 変形性膝関節症における関節内ヒアルロン酸注射治療後のQOLへの影響. *関節外科* 26: 101-7, 2007.

1章 骨 形成と吸収

骨代謝マーカー

骨代謝マーカーとは

骨は形成と吸収というリモデリングを絶えず繰り返しながら維持されており、これらのバランスが崩れることにより骨量が増加したり、減少したりする。骨密度測定はリモデリングにより得られ維持された骨量を評価し、骨代謝マーカーは骨の吸収と形成を評価し、間接的に骨のリモデリングの状態を評価する。代謝性骨疾患の研究において、1970年のNordinによる骨量評価より以前に、アルカリホスファターゼや酸ホスファターゼ、尿中ヒドロキシプロリンなどが骨芽細胞や破骨細胞の機能に関連することが知られており、これらを指標に代謝性骨疾患の評価が試みられていた。しかし、これらの古典的な生化学検査データは骨組織への特異性、鋭敏性に乏しく、骨Paget病や大きな変化をきたす特殊な代謝性骨疾患を除き、あまり大きな変化を示さない骨粗鬆症の診断や治療評価には適さないと判断され、機器の進歩と微細な変化をとらえる骨密度測定の急速な普及に比べ、リモデリングの評価や骨粗鬆症の評価法として大きく出遅れる結果となった。その間、リモデリングの評価には骨生検により硬組織骨形態計測法が進歩したが、侵襲的な検査であるため一般的な検査としての普及は制限されていた。

1980年代後半より、すでに1970年代から分離同定されていたコラーゲンの成熟型架橋であるピリジノリン (pyridinoline: PYD) が骨軟骨に特異的な吸収マーカーであることがわかり、急速にコラーゲンの架橋蛋白や分解産物、骨形成の指標となるオステオカルシンなどの骨の有機基質の測定が進み、とくに放射免疫測定法 (radioimmunoassay: RIA)、酵素免疫測定法 (enzyme immunoassay: EIA)、高性能液体クロマトグラフィ (high performance liquid chromatography: HPLC) などの微量測定が急速に進歩したおかげで、各種の微量な代謝産物が血液や尿などのサンプルから容易に測定できるようになり、骨代謝マーカーとして急速に普及するようになった。現在では多くの種類の骨代謝マーカーが、骨粗鬆症を含めたさまざまな骨疾患の診断や治療評価に健康

保険診療の適用が認められており、日常診療に広く使用されるようになった。

骨代謝マーカーには、破骨細胞の活性を反映する骨吸収マーカーと骨芽細胞活性を反映する骨形成マーカーの2種類がある。表1に現在主に使用されている骨代謝マーカーを示した。骨吸収マーカーではコラーゲンの代謝産物と酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ (tartrate resistant acid phosphatase: TRAP) があり、骨形成マーカーでは骨型アルカリホスファターゼとオステオカルシン、プロコラーゲンがある。骨粗鬆症診療においては、治療開始時と治療経過中に、骨代謝マーカーをそれぞれ1回ずつ測定することが認められている。複数の骨代謝マーカーの測定には制限がある²⁾。

骨吸収マーカー

骨代謝マーカーのなかで、最もよく利用されているのは骨吸収マーカーである。骨吸収マーカーは破骨細胞より分泌されている TRAP と破骨細胞により石灰化骨が吸収され、カテプシン K により分解されたコラーゲンの代謝産物がある。比較的骨に特異性の高いコラーゲンの代謝産物が骨吸収マーカーとしてよく用いられており、保険適用にもなっている。図1に破骨細胞がコラーゲンを分解して骨吸収マーカーを産生している模式図を示した。分解されたコラーゲンの基本骨格はピリジノリン架橋であり、生体内では短いテロペプチドの断片をもった NTX や CTX に分解される。NTX と CTX は体循環を経て腎臓より排泄されるが、一部腎臓テロペプチドが代謝されない遊離型のデオキシピリジノリン (deoxypyridinoline: DPD) や PYD とて腎より排出される。尿中には骨に特異性の高いペプチド結合型の NTX や CTX は約 60%、ペプチドをもっていない遊離型の DPD や PYD は 40% 存在している。遊離型の DPD や PYD は骨以外の組織由来のものも含まれ、とくに PYD は軟骨由来のものが含まれている。NTX、CTX および DPD は中から測定しているが、CTX および NTX は血

表1 現在用いられている骨代謝マーカー (2008年現在)

マーカー	略語	検体	測定法	骨粗鬆症で 算定される保険点数**
1. 骨吸収マーカー				
デオキシピリジノリン*	DPD	尿	ELISA	190点
I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド*	NTX	尿	ELISA	180点
I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド*	NTX	血清	ELISA	180点
I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド*	CTX	尿	ELISA	190点
I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド	CTX	血清	ELISA, ECLIA	—
酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ	TRACP	血清	酵素活性, ELISA など	—
骨型酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ	TRAP-5b	血清	EIA	申請中
2. 骨形成マーカー				
骨型アルカリホスファターゼ*	BAP	血清	EIA, IRMA	190点
オステオカルシン	OC	血清	IRMA など	—
低カルボキシル化オステオカルシン	ucOC	血清	ECLIA	170点***
I型プロコラーゲン N 末端プロペプチド	PINP	血清	RIA, ECLIA	—
I型プロコラーゲン C 末端プロペプチド	PICP	血清	RIA	—

*: 骨粗鬆症で保険適用の測定, **: 2004 (平成 16) 年 4 月の薬価改正による保険点数, ***: 2006 (平成 18) 年 6 月保険収載 (ただしビタミン K₂ 選択時および効果判定時).

RIA: 放射免疫測定法, ELISA: 酵素結合免疫吸着測定法, EIA: 酵素免疫測定法, IRMA: 免疫放射定量測定法, ECLIA: 電気化学発光免疫測定法.

(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン. 2006 年度版. ライフサイエンス出版; 2006. p.25-7.)より一部改変)

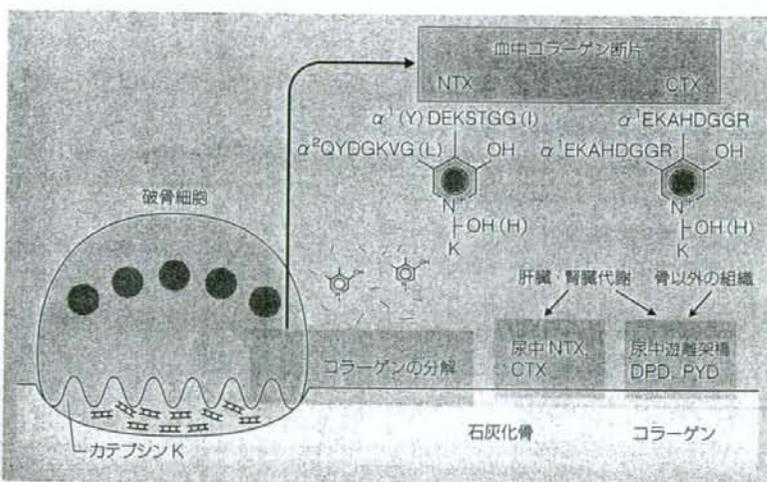


図1 破骨細胞による石灰化骨の吸収と分解されたI型コラーゲンより産生された骨吸収マーカー (NTX, CTX, DPD, PYD)

DPD: デオキシピリジノリン, PYD: ピリジノリン.

(骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン (2004年度版). Osteopor Jpn 2004; 12: 191-207.)を参考に作成)

からも測定可能である。血清のデータがまだ十分ではないので、骨粗鬆症診療においては尿中からの測定が主流である。

尿中 NTX の加齢変化を図 2 に示した。女性においては閉経前では比較的安定した値を示しているが、閉経後よりそのバラツキは大きくなり、加齢とともに平均値では高くなっていく。閉経後骨吸収が亢進していることが示唆されている。

現時点では骨吸収マーカーは骨粗鬆症診療におい

てコラーゲンの代謝産物である NTX, CTX, DPD の測定が主流であるが、破骨細胞から直接分泌されている TRAP も骨粗鬆症診療において最近保険適用されるようになり、代謝性骨疾患の骨吸収マーカーとしても用いられている。コラーゲンの代謝産物は、食事や腎機能の影響などで変動することが多いため、とくに血液透析を行っている、尿検査のできない腎性骨ジストロフィーなどの骨疾患の骨吸収マーカーとして TRAP は用いられている⁹⁾。

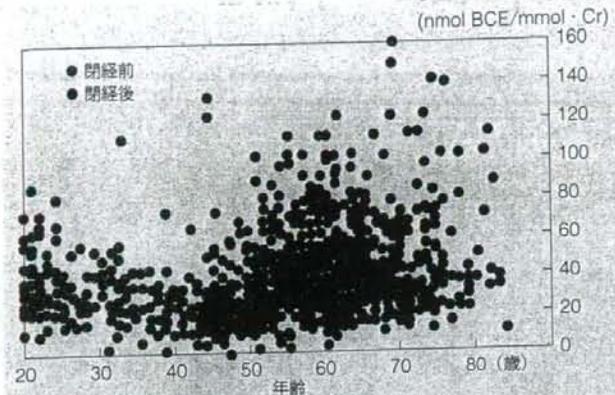


図2 女性における尿中NTXの加齢変化
BCE: 骨コラーゲン相当量。

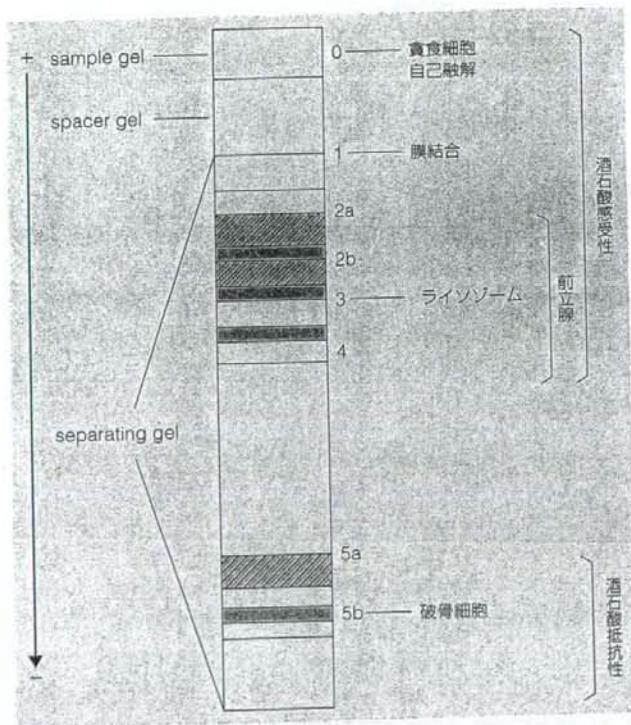


図3 酸ホスファターゼの電気泳動パターン

TRAPは5a, 5bバンドに属する。破骨細胞由来のTRAPは5bバンドに含まれる。

(編 潤生, 日本臨牀 2004; 62 (増刊2): 349-53.⁹⁾)

酸ホスファターゼは主に前立腺、肝臓、腎臓、脾臓、赤血球、血小板、破骨細胞に存在し、由来する細胞により、分子量、基質特異性、抗原性が異なっており、電気泳動により分離できる。図3に示したように、0~5の6つのバンドに分けることができ、破骨細胞から分泌されるのはバンド5bに存在する。バンド0~4の酸ホスファターゼは酒石酸に

表2 代謝性骨疾患や骨病変におけるTRAPの値

	TRAPの値 (U/L)
正常男性	10.4±2.2
正常女性 (閉経前)	8.5±1.8
正常女性 (閉経後)	10.5±2.0
副甲状腺機能亢進症	14.2±4.9
透析患者	17.4±6.7
骨転移腫瘍	21.2±6.3
副甲状腺機能低下症	9.9±1.8
骨粗鬆症	12.5±2.3
骨Paget症	16.8±3.5
骨軟化症	19.5±3.3

TRAP: 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ。

(Scarnecchia L, et al, Scand J Clin Lab Invest 1991; 51: 517-24.⁹⁾)

より酵素活性が抑制されるが、バンド5の酸ホスファターゼは酒石酸に阻害されないために、TRAPとして主に破骨細胞より分泌されているため骨吸収マーカーとして用いられている⁹⁾。表2に骨疾患におけるTRAPの値を示した⁹⁾。

TRAPはバンド5では血小板由来の酸ホスファターゼを含んでおり、必ずしも骨特異性が高くない。その欠点を補うため、酵素抗体法、電気泳動法、フッ素阻害法などが工夫されている。フッ素阻害法を用いた骨特異性のTRAPの加齢変化を図-1に示した。成長期には男女とも高値を示し、成長終了とともに一定の値となるが、女性では閉経後徐々に増加し、男性より高値を示すようになる。コラーゲン代謝産物とはほぼ同じパターンを示す⁹⁾。

骨形成マーカー

骨形成マーカーは、骨芽細胞が骨形成を行う種の局面において直接もしくは間接的に産生される物質であり、骨形成における骨芽細胞の活性を示している(図5)⁹⁾。現在骨形成マーカーとして最もよく使用されているのは骨型アルカリホスファターゼ (bone alkaline phosphatase: BAP) である。アルカリホスファターゼは骨形成において類骨形成と石灰化作用に重要な役割を果たしている酵素で、骨以外にも肝臓、腸、脾臓、腎臓、胎盤など多くの組織由来している。正常な肝機能をもつ場合、50%肝臓由来であり、50%は骨由来であるが、電気泳動によりいくつかのアイソザイムに分けることができる。電気泳動法ではアルカリホスファターゼのアイソザイムはALP1からALP6まで分けること