

図1 認知症、うつ状態と薬剤起因性認知機能障害の関係(文献³⁾より引用)

傾向に至る意識障害を併発している。②薬物服用に応じた認知機能障害の程度の経時的な変化を認める。③急激かつ激しい経過をとる‘せん妄’症状を示すものが含まれる。④薬物の中止により元に戻る(ほとんどの薬剤では1週間以内に認知症症状の消失を認める)。⑤逆に薬物の過剰投与により、いわゆる薬物拘束を起こしうる。日本老年医学会がリストアップした‘高齢者に対して慎重な投与が必要となる薬物’の中から、表2にはこれらの深層構造を抑制し、認知機能に影響を与える薬剤を示す⁴⁾。

a. 抗不安薬・睡眠薬

ベンゾジアゼピン(BZ)系薬剤は、脳内に存在するBZ受容体に結合して種々の薬理作用を発揮する。そのBZ受容体は、記憶に大きく関与する海馬に多く存在する。そのためにBZ系薬剤によって認知機能障害が出現する。認知機能障害としては、①一過性健忘、②急性せん妄、③長期服用による認知機能障害が知られている⁵⁾。長期服用による認知機能障害は、比較的長時間作用型の薬剤を長期間慢性的に服用することで生じる。特に高齢者において潜在性持続性の認知機能障害を呈するものである。薬剤中止により改善するとされているが、中止後

も認知機能低下が残るとの報告もある⁶⁾。

b. 抗うつ薬

抗うつ薬は、セロトニン、ノルアドレナリンなどの神経伝達物質に作用する。三環系抗うつ薬では、抗コリン作用により、せん妄、幻視・幻聴、失見当識、認知機能障害などがみられる。Branconnierら⁷⁾は、アミトリプチリン(トリプタノールなど)もしくはイミプラミン(トフラニールなど)を服用している高齢者の約5%にせん妄が生じたと報告している。そのため高齢者には、抗コリン作用の少ない選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)やセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin noradrenaline reuptake inhibitor: SNRI)がより望ましいと考えられる。SSRIをはじめとしたセロトニン再取り込み阻害作用の強い薬物の副作用として、セロトニン症候群が知られている。頭痛、めまい、嘔吐、せん妄、高熱症、ミオクロヌス、昏睡などを呈し致死的な経過をたどるものもあり注意を要する。

c. 抗パーキンソン病薬

日本神経学会パーキンソン病治療ガイドライン2002、各抗パーキンソン病薬および治療法

Miichi Y, Sakurai T, Akisaki T, <u>Yokono K.</u>	Effects of insulin and amyloid β (1-42) oligomers on glucose incorporation and mitochondrial function in cultured rat hippocampal neurons.	Geriatr Gerontol Int.	11(4)	517-524.	2011
Sasaki H, Yasuda H, Moriyama H, Nakamura A, Shimizu M, Arai T, Nagata M, Hara K, <u>Yokono K.</u>	Acceleration of autoimmune diabetes in Rheb-congenic NOD mice with β -cell-specific mTORC1 activation.	Biochem Biophys Res Commun.	408(2)	306-311.	2011
Saji N, Tanigawa M, Kita Y, <u>Yokono K.</u>	Vertical diplopia due to midbrain infarction.	Intern Med	50(5)	531-532.	2011
Yoshino H, Sakurai T, Hasegawa K, <u>Yokono K.</u>	Causes of decreased activity of daily life in elderly patients who need daily living care.	Geriatr Gerontol Int.	11(3)	297-303.	2011
Kushida S, Akisaki T, Yasuda H, Moriyama H, Hara K, Nagata M, Taniguchi M, Urakami K, <u>Yokono K.</u> , Sakurai T	Usefulness of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis of asymptomatic giant cell arteritis in a patient with Alzheimer's disease.	Geriatr Gerontol Int.	11(1)	114-118.	2011
Nakamura A, Hara K, Yamamoto K, Yasuda H, Moriyama H, Hirai M, Nagata M, <u>Yokono K.</u>	Role of the mTOR complex 1 pathway in the in vivo maintenance of the intestinal mucosa by oral intake of amino acids.	Geriatr Gerontol Int.	12(1)	131-139.	2012
Yasuda H, Nagata M, Moriyama H, Kobayashi H, Akisaki T, Ueda H, Hara K, <u>Yokono K.</u>	Development of fulminant Type 1 diabetes with thrombocytopenia after influenza vaccination: a case report.	Diabet Med.	29(1)	88-89.	2012
Takahashi T, Iijima K, <u>Kuzuya M.</u> , Hattori H, Yokono K, Morimoto S.	Guidelines for non-medical care providers to manage the first steps of emergency triage of elderly evacuees.	Geriatr Gerontol Int.	11(4)	383-394	2011
Morimoto S, Iijima K, <u>Kuzuya M.</u> , Hattori H, Yokono K, Takahashi T.	Guidelines for non-medical care providers to detect illnesses in elderly evacuees after the 2011 earthquake off the pacific coast of tohoku.	J Am Geriatr Soc.	59 (11)	2189-2191	2011

<u>葛谷雅文</u>	2. 災害時高齢者医療対策 3) 栄養面ならびにそれに関連する消化器疾患の対策と中期管理	老年医学会誌	48(5)	502-504	2011
Takahashi T, Iijima K, Kuzuya M, <u>Hattori H</u> , Yokono K, Morimoto S:	Guidelines for non-medical care providers to manage the first steps of emergency triage of elderly evacuees	Geriatr Gerontol Int.	11(4)	383-394	2011
<u>Hattori H</u> , Hattori C, Hokao C, Mizushima K, Mase T.	Controlled study on the cognitive and psychological effect of coloring and drawing in mild Alzheimer's disease patients.	Geriatr Gerontol Int.	11(4)	431-437	2011
<u>服部英幸</u>	地域ケアで患者を支える	Aging and Health	20 巻 2 号	24-27	2011
<u>服部英幸</u>	認知症医療に必要な知識・介護保険のシステム	精神科	19	267-273	2011
<u>服部英幸</u>	2. 災害時高齢者医療対策 4) 精神面への対応	日本老年医学会雑誌	48	505-508	2011

V. 研究成果の刊行物・別刷

新臨床栄養学

増補版

[編集]

岡田 正

元 大阪大学名誉教授

馬場 忠雄

滋賀医科大学学長

山城雄一郎

順天堂大学特任教授

大学院プロバイオティクス研究講座

[編集協力]

雨海照祥

武庫川女子大学教授

生活環境学部食物栄養学科

佐々木雅也

滋賀医科大学附属病院栄養治療部・病院教授

宮田 剛

東北大学講師 移植・再建・内視鏡外科

島田和典

順天堂大学准教授 医学部循環器内科

医学書院

6. 骨粗鬆症

わが国においては戦後 65 年間に平均寿命は約 30 歳延長し、今や世界で唯一の平均寿命 80 歳代の最長寿国となった。この間、生活様式や生活空間は西欧化し、また長寿社会において疾病構造は大きく様変わりし、求めるべき生活習慣の規範も新たに構築する必要性に迫られている。

大腿骨頸部骨折をはじめとする骨関節疾患は、老年者の寝たきりの原因として脳卒中に次いで多い。骨粗鬆症はこの大腿骨頸部骨折の原因となる以外に、特に女性において、脊椎椎体圧迫骨折による亀背、円背による胃食道逆流症、ひいては誤嚥性肺炎、腰痛などの原因となり、身体機能や生活の質の著しい低下要因となることから、長寿社会において最重要の予防・治療対象疾患の 1 つである。本項においては、骨粗鬆症の予防に有益な生活習慣の規範を栄養面から解説する。

1

わが国における骨粗鬆症の疫学

わが国における骨粗鬆症の診断基準(骨密度測定において若年女性平均値の 70% 未満)¹⁾を満たす例は、女性では 40 歳以上で 24% (839 万人)、50 歳以上で 30.6% (825 万人) に達し、骨量減少(若年女性平均値の 70~79%)を示す例は 40 歳以上女性の 19.4% (677 万人)、50 歳以上女性の 23.2% (622 万人) に達すると推定されている。一方、男性の骨粗鬆症例は 40 歳以上で 10% (321 万人)、50 歳以上で 12.4% (321 万人) と女性の半数以下であった。また脊椎圧迫骨折の有病率は 70 歳女性で約 30%、80 歳女性で約 40% に達し、さらに、大腿骨頸部骨折の発症率は 70 歳以降指数関数的に増加し、80 歳代前半では 1 年間に 100 人に 1 人、同後半では 50 人に 1 人に達する²⁾。

骨粗鬆症の有病率は診断基準と判定部位で差があり、WHO の診断基準(若年女性平均値から標準偏差×2.5 を引いた値以下)による調査では、日本では、50 歳以上の女性は、腰椎で 25~35%、大腿骨頸部で 9~13%、50 歳以上の男性は、大腿骨頸部で 4% が骨粗鬆症と診断され、日本の骨粗鬆症有病率は、米英より低く、米国の非白人に近いと考えられている。

骨粗鬆症の患者数は、2004 年の年齢・性別人口構成と大腿骨頸部による有病率からは、男女合わせて 350 万人から 460 万人であると見積もられているが、腰椎の有病率を用いると 50 歳以上の女性で 706 万人から 988 万人に達する。

2 骨粗鬆症予防における栄養摂取の位置づけ

骨粗鬆症予防においては、カルシウム、マグネシウム、ビタミンD、ビタミンKを十分摂取し、適正な体重を保持することが肝要であるが、各種栄養面以外にも、女性においては閉経期以降の積極的な骨粗鬆症健診、運動習慣、高齢者においては骨折の直接原因となる転倒の予防などが重要である。また最近、適切な時期にビスホスフォネート製剤による薬物療法を開始すれば、骨粗鬆症に基づく骨折が約半数近くまで抑制できることが実証されており、骨粗鬆症が進行する例においては、機を逸することなく薬物療法の開始を考慮する。一方、生涯にわたる不足のない栄養摂取は、骨量維持の面から骨粗鬆症予防の基盤となる。

3 カルシウム

(1) 骨粗鬆症とカルシウム摂取

カルシウム摂取量と骨量、骨密度、骨折との関係を検討した疫学研究をまとめたメタアナリシスによると、摂取量と骨量、骨密度との間には多くの研究で有意な関連が認められている。カルシウム摂取量と骨折発生率との関連を検討したわが国で行われた疫学研究は有意な関連(摂取量が少ない集団での発生率の増加)を認めている。「日本人の食事摂取基準 2010年版」³⁾ではカルシウム摂取の推奨量は、男性では12~14歳で986 mg/日、15~17歳で797 mg/日、18~29歳で664 mg/日、30~49歳で778 mg/日、50~69歳で712 mg/日、70歳以上で722 mg/日で、女性では12~14歳で804 mg/日、15~17歳で665 mg/日、18~29歳で663 mg/日、30~49歳で660 mg/日、50~69歳で666 mg/日、70歳以上で622 mg/日で、男女を問わず、すべての年代で800 mg/日を摂取していれば不足がないと考えられる。600 mg/日に達するカルシウム充足率は全年齢平均で88%であり、20歳代の女性が70%と最も低く、次いで30歳代、10歳代後半、40歳代、70歳代の順に低く、全体として若い女性のカルシウム摂取不足が目立つ。生涯における最大骨量(peak bone mass)を迎える20~30歳代までのカルシウム摂取は特に重要であり、十分なカルシウム摂取は、この最大骨量を上昇させ、女性のこの時期の妊娠・授乳期の骨量減少を回復させる。この最大骨量の上昇と、子どもの頃の牛乳摂取が十分であること、ダイエット回数や欠食回数が少ないことなどが正相関することが知られている。

国際的にみても、欧米各国のカルシウム摂取量は800~1,200 mg/日にも達するのに比し、わが国をはじめ東南アジア諸国では300~550 mg/日と少なく、この差は主として動物性のカルシウム、すなわち牛乳・乳製品の摂取量の差による。牛乳のカルシウム量は200 mlで200 mgと豊富で、逆に牛乳摂取習慣がないわが国の食生活習慣からみるとカルシウム不足に陥ることはほぼ確実である。カルシウム不足は二次性副甲状腺機能亢進症を介して骨吸収亢進の原因となる。米国国立衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)は、閉経後女性では骨粗鬆症薬治療中でも1,000 mg/日、薬物療法のない例では1,500 mg/日のカルシウム摂取を推奨している。表1にカルシウムの豊富な食品群を示

表 1 主な食品中の 1 食分当たりのカルシウム含量

食品名	1 回正味分量	カルシウム量(mg)	800 mg/日に対する食品量
普通牛乳	1 本(200 g)	200	4 本 (800 g)
ヨーグルト	1 本(100 g)	110	7.3 本 (727 g)
プロセスチーズ	1 個 (28 g)	176	4.5 個 (127 g)
イワシの丸干し	1 尾 (20 g)	224	3.6 尾 (71 g)
豆腐	1 丁(800 g)	360	2.2 丁(1,780 g)
大豆	1 皿(100 g)	240	(330 g)
ゴマ	1 皿 (10 g)	120	(66 g)
干しヒジキ	1 盛 (10 g)	140	(57 g)

(細井, 1999⁴⁾より引用, 改変)

す⁴⁾。なお、食品によりカルシウム吸収率に差があり、ほうれん草やピーナッツに多いシュウ酸、穀類や豆類に多いフェチン酸の過多はカルシウム吸収を妨げる。

(2) 薬物療法としてのカルシウム補給

カルシウム摂取が少ない例には、カルシウム製剤によりカルシウムの補充が必要となる。乳酸カルシウムの吸収はよく、炭酸カルシウムの吸収はやや劣るなど、カルシウム製剤間で吸収率に多少の差はあるが大差はない。食事からのカルシウム摂取が少なく(平均 433 mg)、脊椎椎体骨折既往例では、4 年間の 1,200 mg のカルシウム補充療法により骨折発生頻度を低下させたとの報告がある。しかし、カルシウム療法単独では骨量増加、骨折抑制に有意な効果がみられなかったとする報告も多く、対象の年齢、カルシウム摂取量による差が影響していると考えられる。

4 ビタミン D

(1) 栄養素としてのビタミン D

ビタミン D には 3 つの側面がある。第 1 は日光により皮膚で産生されること、第 2 は栄養因子として食物からも摂取されうること、第 3 は腎で活性化されカルシウム代謝調節ステロイド系ホルモンとして骨代謝に関与することである。老年者において、ビタミン D 不足は骨粗鬆症や骨軟化症などの代謝性骨疾患の直接の原因となる。若年者では、体内で必要なビタミン D のほとんどは皮膚、特に表皮で合成され(ビタミン D₃)、食物由来の植物性ビタミン D(ビタミン D₂)の比率は少ない。ビタミン D₃の前駆体である 7-dehydrocholesterol(provitamin D₃)は、皮膚において太陽光線中 297 nm をピークとする 290~315 nm の紫外線を受けるとステロイド B 環の開裂を起こして previtamin D₃ となり、さらに体温によって立体構造に変化を起こしビタミン D₃ に変換される。植物界において 5 億年前に始まった、ビタミン D の光合成におけるステロイド B 環開裂は、太陽光曝露が唯一の方法であり、この壁はヒトを含むすべての動植物においても酵素的反応によっ

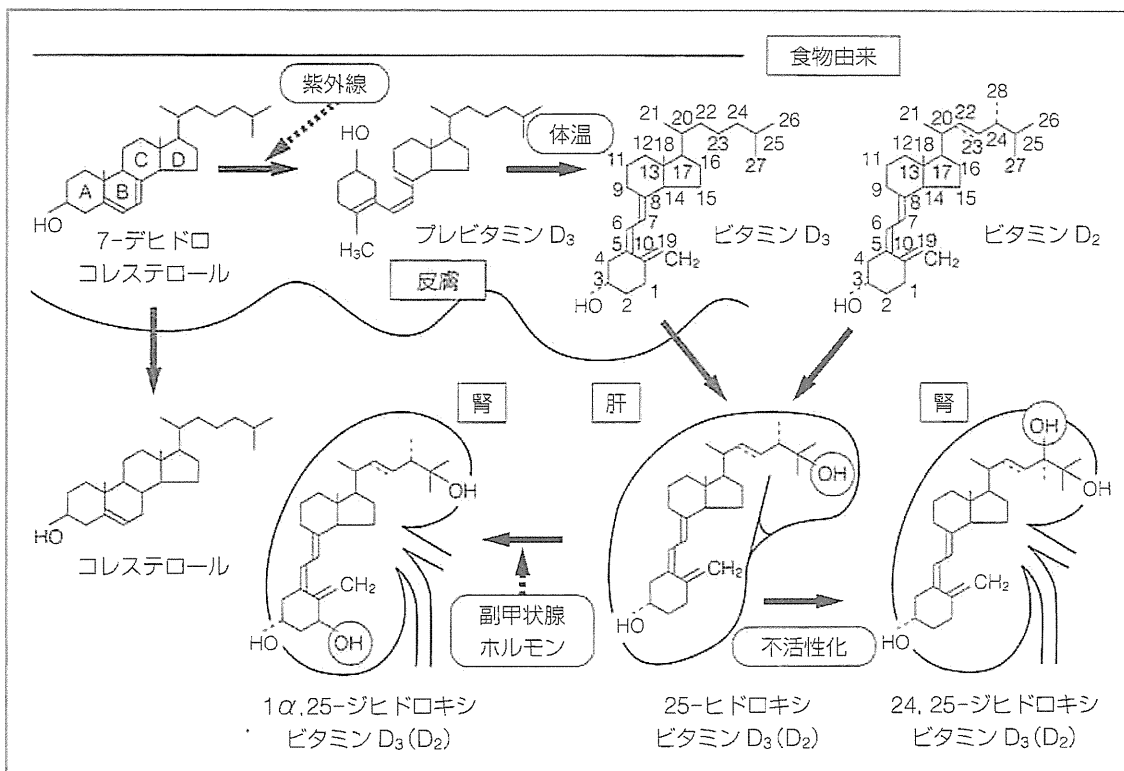


図1 ビタミンDの生成

7-デヒドロコレステロールは皮膚で紫外線によりB環の開裂を起こし、さらに体温による立体変化によりビタミンD₃となる。ビタミンD₃は食物由来のビタミンD₂(構造は点線の追加で示す)とともに肝で25位の水酸化を受け、さらに副甲状腺ホルモンの刺激により1位の水酸化を受け、活性型ビタミンDである1,25-ジヒドロキシビタミンDとなる。

ては乗り越えられなかった。

皮膚におけるビタミンD₃の合成能は加齢とともに減少し、老人では成年の1/2~1/3に低下する。皮膚で形成されたビタミンD₃、あるいは動物食由来のビタミンD₃は、血液中のビタミンD₃結合たん白と結合して肝へ運ばれ、自動的に25位の水酸化を受け25-hydroxyvitamin D₃(25-OHD₃)となる。食物由来の植物性ビタミンDであるビタミンD₂もまた肝で25-hydroxyvitamin D₂(25-OHD₂)となる。老年者では皮膚におけるビタミンD₃の合成能の低下に伴い、血中25-OHD₃濃度は低下する。特に日照時間の極端に少ない老人施設入所中の老人では、戸外歩行可能な老人に比し血中25-OHD値は有意の低値を示す。25-OHD₃(あるいは25-OHD₂)は腎近位尿細管細胞へ運ばれ1 α 位の水酸化を受けて活性型ビタミンDである1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃[1,25-(OH)₂D₃]あるいは1 α ,25-dihydroxyvitamin D₂[1,25-(OH)₂D₂]となる(図1)。この1,25-(OH)₂Dの腎における産生およびその血中濃度も加齢とともに低下すること、また副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)外因性負荷による腎1 α -hydroxylase活性化反応も加齢に伴い低下することが知られている。加齢に伴い増加する退行期骨粗鬆症のうち、閉経後骨粗鬆症は卵巣機能停止に基づくエストロゲン欠乏が要因となるが、比較的緩徐な骨量減少を示す老人性骨粗鬆症の発症機序としてはビタミンDの活性化障害が主な原因となる⁵⁾。食物中でも魚類を中心にビタミンDが豊富である。表2にビタミンDの豊富な食品群を示す⁴⁾。新潟県で健常成人女性600人(年齢:63.5 \pm 5.8歳)の血中25-ヒドロキシビタミンD濃度を測

表2 主な食品中の1食当たりのビタミンD含量

食品名	1回正味分量	ビタミンD量(μg)	必要量(5.7 $\mu\text{g}/\text{日}$) に対する食品量
カレイ(生)	1尾 (140 g)	32	0.18尾 (25 g)
塩サケ(生)	1切れ (80 g)	32	0.18尾 (14 g)
ウナギ蒲焼き	中1串 (130 g)	25	0.23尾 (30 g)
アンコウ肝	1切れ (20 g)	22	0.26切れ (5 g)
サバ(生)	1切れ (80 g)	8.8	0.65切れ (52 g)
キクラゲ(乾)	2g (2 g)	8.0	0.71片 (1.4 g)
サンマ(生)	1尾 (70 g)	7.7	0.75切れ (52 g)
ヒラメ(生)	刺身5切れ(70 g)	7.2	刺身4切れ (56 g)
マダイ(生)	刺身5切れ(40 g)	6.5	刺身4.4切れ(35 g)
カツオ(生)	刺身5切れ(50 g)	5.0	刺身5.7切れ(57 g)
マイワシ(乾)	1尾 (20 g)	3.3	1.7尾 (34 g)
普通牛乳	1本 (200 g)	0.7	8.1本 (1628 g)
シイタケ(生)	1個 (10 g)	0.5	11.4個 (114 g)

(細井, 1999⁴⁾より引用, 改変)

定したところ, 血中濃度(平均 \pm 標準偏差)は 55.6 ± 14.6 nmol/L であり, 血中濃度が 50 nmol/L を下回る女性では血中副甲状腺ホルモン濃度が有意に高く, 大腿骨近位部低骨密度者の割合も有意に高かった. これらの結果より, 成人において血中副甲状腺ホルモン濃度の上昇を抑制し, 骨密度の低下を予防するのに最低限必要な血中 25-ヒドロキシビタミンD濃度は 50 nmol/L 前後であると考えられる. この血中濃度に対応した日本人のビタミンDの摂取の目安量は 5.7 $\mu\text{g}/\text{日}$ とされている³⁾. 一方, 成人におけるビタミンDの摂取の耐容上限量は 50 $\mu\text{g}/\text{日}$ とされている³⁾.

(2) 薬物療法としてのビタミンD補給

ビタミンD₂およびビタミンD₃は高い脂溶性のため, 蓄積による中毒時には症状が数か月間持続することから, 現在薬物としての使用頻度は少ない. 一方, 半減期が数日の活性型ビタミンD₃製剤は臨床に広く用いられている. 活性型ビタミンD₃製剤の1 α -OHD₃(アルファカルシドール)は日本において骨粗鬆症の治療に用いられており, 骨量の減少を抑制するのみではなく, 骨折率も低下させることが知られており, 骨折率の低下は70歳以上の高齢者例にも認められている⁶⁾. 1,25-(OH)₂D₃にも骨量減少抑制効果が認められている. 活性型ビタミンD投与中には血清および尿中カルシウムを定期的に測定し, 高カルシウム血症および高カルシウム尿症(1日200 mg/gクレアチニン以上)のないことを確認しておく必要がある. このため, カルシウム剤との併用は避けるのが無難である. 高齢者の多くでは日光浴不足による25-OHD低値があり, これに基づく骨軟化症も骨量低下に関係していると考えられ, 活性型ビタミンD製剤はこの改善効果も有している.

5 ビタミンK

(1) 骨粗鬆症とビタミンK

ビタミンKはカルシウム依存性凝固因子である凝固因子II, VII, IX, Xの活性化に必須となる以外に、骨基質のmatrix gla protein(MGP), すなわちオステオカルシンのカルシウム結合性修飾に必要である。ビタミンKは肝臓で優先的に使用されるため、凝固活性に全く影響を与えない程度のビタミンK不足でも骨にとっては不足となり、この状態ではundercarboxylated osteocalcin(ucOC)が増加し、骨折リスクを高める。さらに、ビタミンK摂取量が長期にわたり低下している例では大腿骨頸部骨折危険が高まる⁷⁾。

大腿骨近位部骨折とビタミンK摂取量との関連を検討した最近のコホート研究によると、100 μg/日程度(またはそれ以上)を摂取していた群で、それ未満の摂取量の群に比べて発生率の低下が観察されている。ビタミンKは納豆、チーズなどの発酵食品や、肉、卵および乳製品、さらにブロッコリーなどの青野菜類に豊富である。ビタミンKの摂取も食生活習慣に大きく依存し、ビタミンKが多量に含まれる納豆の消費量が多い関東地方で、消費量が少ない関西よりも骨折率が低いことが知られている⁸⁾。ただし、心疾患などでワルファリン使用中には下記のビタミンK₂剤は無論のこと、ビタミンKの豊富な食品、特に納豆は禁忌となる。

(2) 薬物療法としてのビタミンK補給

ビタミンKの骨粗鬆症治療への応用はわが国において始められた。ビタミンK₂は、皮質骨密度を増加させ、血中ucOCを有意に低下させ、また有意に骨折発生頻度を減らす。骨粗鬆症以外にもグルココルチコイド誘発性骨密度減少、あるいは不動性骨萎縮の予防にビタミンK₂が有効であったと報告されている。

6 骨粗鬆症に好影響を及ぼすその他の栄養素

(1) イソフラボン

イソフラボンは大豆をはじめ、穀類、レーズン、果実、ナッツにも豊富に含まれており、ゲニステン(genistein)、ダイアジン(diastein)、バイオカニンA(biochanin A)、ホルモノネチン(formononetin)の4成分よりなるが、植物ホルモンとして、いずれも弱いエストロゲン作用を有することが知られており(エストラジオール17βの約10万分の1)、カルシトニン分泌促進、骨芽細胞への直接作用などが推測されている。

(2) ビタミンC

ビタミンCは骨基質の主成分であるコラーゲンの合成にかかわり、ビタミンCの多い野菜や果物摂取と骨密度との相関がしばしば観察されている。骨粗鬆症に対するビタミンCの予防効果の詳細については不明であるが、野菜や果物には上記植物ホルモンのほか、

カリウムやマグネシウムなど骨成分も豊富に含まれ、これらの相乗効果も期待される。

7 骨粗鬆症に悪影響を及ぼす栄養素

(1) リン

リンは骨を構成する栄養素の1つであり適量の摂取は必須であるが、最近ではインスタント食品、加工食品、清涼飲料水などへの食品添加物としての各種リン酸塩の過剰摂取が問題視されている。過剰なリンは二次性副甲状腺機能亢進症を惹起し、カルシウム排泄を増加させる可能性がある。

(2) ナトリウム

腎尿細管におけるナトリウムの再吸収は、同じ陽イオンであるカルシウムイオンの再吸収と共役しており、食塩の過剰摂取は尿細管へのナトリウム負荷を増大させ、結果的にカルシウム排泄を増大させ、二次性副甲状腺機能亢進症を招来させる⁹⁾。

(3) 嗜好品

アルコールの過剰摂取は骨粗鬆症を促進し、またその適量(エタノール 20 ml/日)は大腿骨頸部骨折を減少させるとの疫学調査がある。カフェインは尿中カルシウム排泄を増加させ、カルシウム出納を負に傾けることが知られている。カルシウム摂取量が 800 mg 以下/日であつたカフェイン 450 mg/日(コーヒー約 3 杯分)以上摂取すると、骨量減少速度が大きくなることが知られている。

8 痩せ・肥満の予防

骨粗鬆症は痩せの人に多く、痩せ自体は骨粗鬆症の危険因子の1つである。脂肪組織は微量の女性ホルモンを産生し、痩せの人では肥満例より閉経後の脂肪組織由来の女性ホルモン産生が低くなることから、より早く骨量減少をきたし、また体重減少例でも骨量喪失が大きいことが報告されている¹⁰⁾。一方、高度の肥満例にも骨粗鬆症が発症し、正常型あるいは痩せ型骨粗鬆症例に比し、肥満型骨粗鬆症例では脊椎圧迫骨折率が高く、糖尿病性骨粗鬆症に類似した病態を呈することが推察される。このことから、痩せとともに極端な肥満もまた骨折に直接関与する要因になると考えられる。

【文献】

- 1) 折茂 肇, 林 史, 福永仁夫, ほか: 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000 年度改訂版). 日本骨代謝学会誌, 18 : 76-82, 2001
- 2) 曾根照喜, 福永仁夫: わが国における骨粗鬆症有病率と国際比較. 日本臨牀, 840 : 197-200, 2004
- 3) 日本人の食事摂取基準(2010 年版).
- 4) 細井孝之: 栄養障害によるもの. THE BONE, 13 : 85-90, 1999.
- 5) Riggs BL, Melton LJ 3rd: Involutional osteoporosis. N Engl J Med, 314: 1676-1686, 1986
- 6) Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, et al: Effects of 1 alpha-hydroxyvitamin D₃ on lumbar bone

NAVIGATOR

高血圧ナビゲーター

■編集

熊谷裕生

防衛医科大学校腎臓内科准教授

小室一成

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学教授

堀内正嗣

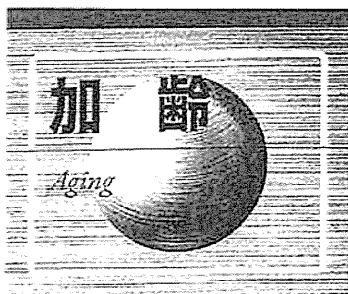
愛媛大学大学院医学系研究科分子心血管生物・薬理学教授

森下竜一

大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学教授

Hypertension Navigator

 **メディカルサイエンス社**



大黒正志/森本茂人

加齢は高血圧の最大の危険因子である。高齢期においては男女とも高血圧の罹患率は年齢と同じ割合に達する。加齢に伴う血圧維持機構の脆弱化、食塩感受性の増大、動脈硬化の進展が、高血圧、血圧動揺性の基盤をなす。

加齢に伴う高血圧罹患率

加齢は高血圧の最大の危険因子である。わが国の年齢別の高血圧罹患率を図に示す。男性では中年期以降年齢とほぼ同じ割合で高血圧に罹患し、女性においても、成人期は男性よりも10~20%低いものの、65歳以上の高齢期になると男性と同じく年齢とほぼ同じ割合に達し、高齢者においては高血圧例が大多数を占め、非高血圧例のほうがマイノリティーとなる。

加齢に伴う血圧上昇機構

男女とも60歳になると収縮期血圧は上昇し、拡張期血圧はむしろ低下し、その結果、加齢とともに脈圧は増加する。これらの血圧値の加齢変化は主として大動脈の伸展性(コンプライアンス)の低下によってもたらされる¹⁾。加齢により動脈硬化をきたした大動脈はもはや心拍出血液量のリザーバーとしての機能を失うことによりこれらの加齢変化をきたす。さらに動脈硬化の促進による反射波の亢進も収縮期血圧上昇の原因となる。加齢に伴う全身の動脈硬化の進展は総末梢血管抵抗を増大させ、高齢者における高血圧発症の要因となり、また高血圧自体は動脈硬化進展の要因となることから、悪循環を形成することになる。さらに高齢者では食塩感受性高血圧例が多数となり、加齢に伴い味覚も低下することから、若い時代に覚えた味覚を年をとってから追求していると、勢い食塩摂取過剰に陥ることになる。

加齢と血圧日内変動

24時間単位での血圧変動(血圧日内変動)は成壮年者では、就寝とともに下降し、午前0時から4時の間に最低値をとり、明け方、起床時前後より上昇、日中は高値を保ち、午後から夕方にかけて緩やかに下降する。健常高齢者の血圧日内変動パターンは健常成壮年者と同じである。一方、高齢者高血圧例では、加齢とともに夜間に血圧が低下しないタイプ(non-dipper)、逆に血圧が上昇するタイプ(reverse-dipper)、また昼間覚醒時血圧値の20%以上低下するタイプ(extreme-dipper)などが認められ、ともに虚血性心疾患や脳血管障害を高率に合併することが知られている²⁾。また24時間血圧日内変動の平均値は、随時血圧よりも高血圧性臓器障害(左室肥大、眼底変化、腎機能障害、動脈硬化性疾患)および心血管合併症の発症とより強く相関する。さらに、早朝の覚醒前後の血圧の急激な上昇(早朝高血圧:モーニングサージ)が、心筋梗塞や突然死、脳出血などの心血管病の発症と関連することが知られている。50 mmHg以上の収縮期血圧上昇を伴う早朝高血圧は高齢者本態性高血圧例の半数以上に認められる。

高血圧病態の加齢変化

加齢に伴う血圧変動は、高齢者高血圧ではその病態的特徴として顕著に現れる。高齢者高血圧は、

用語解説——早朝高血圧

就寝時の最低血圧から起床前後に50 mmHg以上の血圧上昇を認め、脳卒中以外に、血小板機能亢進による脳梗塞、心筋梗塞の原因となる。

略語

JATOS: The Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients

VALISH: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension

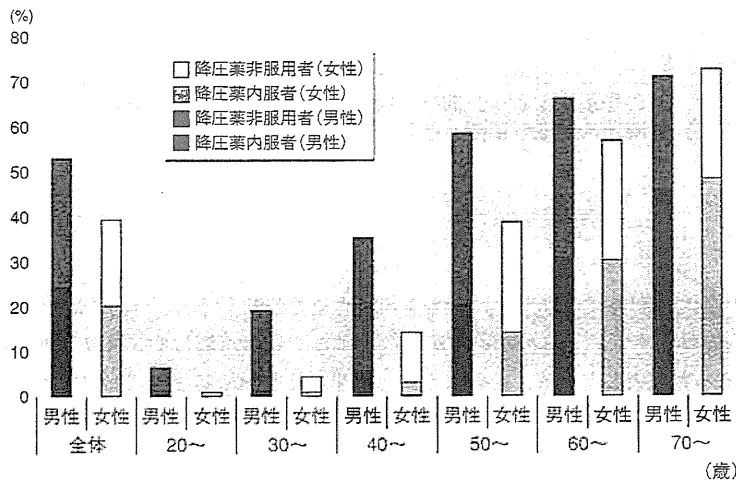


図 年代別の高血圧の割合と降圧薬内服中の割合
(平成18年厚生労働省国民健康・栄養調査)

動脈硬化を高率に併発、あるいは基盤として発症することから、収縮期血圧が上昇する。またこれを背景とし、高齢者高血圧では心拍出量の低下、末梢血管抵抗の増大など特徴的な血行動態を示す。主要な血圧維持機構であるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系機能は低下し、体液貯留型の高血圧の病態を示す例が多くなるとともに、圧受容器(大動脈弓部および頸動脈洞)の機能低下に基づき自律神経系ともに機能は低下し、前述の血圧の動揺性をきたすなど、若年者、成壮年者の高血圧の病態と大きく異なる。また圧受容器機能の低下を反映し、高齢者高血圧例においては起立性低血圧、食後低血圧が高頻度に出現する。

高齢者高血圧と老年症候群

加齢は高齢者高血圧の最大の危険因子となり、後期高齢者においては大多数が高血圧を呈するようになるが、この高齢者高血圧は後期高齢者に現れる認知症、うつ、易転倒性、嚥下障害・嚥下性肺炎などの老年症候群と密接な関係を有することが明らかとなった。このうち認知症はアルツハイマー型認知症と動脈硬化性認知症に大別されるが、高齢者高血圧は、動脈硬化性認知症のみならずアルツハイマー型認知症の発症に対しても有力な危険因子となる³⁾。さらに55歳時に高血圧を有する例では、有さない例に比し、男女とも健康で暮らせる余命(健康余命)が7年短く、逆に脳・心血管病の発症とともに男性では2.2年、女性では2.3年長いことが報告されている⁴⁾。

トピックス

高齢者高血圧につき、とくに後期高齢者の降圧目標を140/90 mmHg未満、150/90 mmHg未満のいずれとするかが論争となっており、わが国独自でJATOS、VALISHなどの大規模介入試験が行われている。このうちアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を使用したVALISHの結果⁴⁾が明らかとなっており、いずれの降圧目標設定においても心血管イベント発生に有意差は認められず、とくに後期高齢者においては加齢とともに降圧目標を緩やかにすべきとの従来の主張に合致するものである。

References

- 1) O'Rourke M: Hypertension 26: 2-9, 1995
- 2) Kario K et al: Hypertension 27: 130-135, 1996
- 3) Launer et al: Neurobiol Aging 21: 49-55, 2000
- 4) Ogihara T et al: Hypertension 56: 196-202, 2010

関連事項

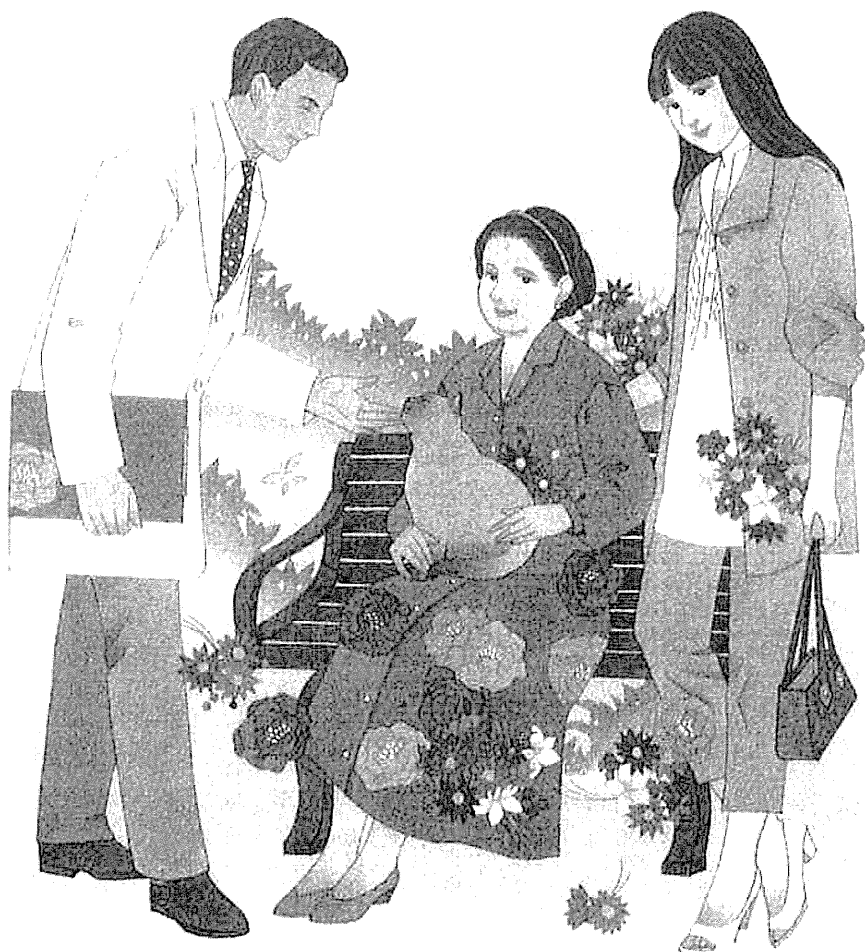
収縮期高血圧	106 頁
食塩感受性高血圧	112 頁
血管リモデリング	148 頁
脳血管障害	150 頁
VALISH Study	216 頁

予防とつきあい方 シリーズ

監修
萩原俊男

大阪大学名誉教授
森ノ宮医療大学学長

脂質異常症・肥満 「動脈硬化」



執筆者一覧

「予防とつきあい方シリーズ」
脂質異常症・肥満
「動脈硬化」

監修

大阪大学名誉教授
森ノ宮医療大学

萩原俊男

編集

近畿大学医学部内科学講座
(内分泌・代謝・糖尿病内科)

池上博司

大阪大学大学院医学系研究科
内科学講座(老年・腎臓内科学)

楽木宏実

大阪大学大学院医学系研究科

老年・腎臓内科学

猪阪善隆
大石 充
神出 計
杉本 研
山本浩一
竹屋 泰

内分泌・代謝内科学

下村伊一郎
中川靖彦

保健学専攻

三上 洋

臨床遺伝子治療学

森下竜一
里 直行
谷山義明
橋弥尚孝
郡山 弘

幹細胞制御学

倭 英司

総合診療部

牧野寛史

保健医療福祉ネットワーク部

多田羅雄之

大阪大学・金沢大学・浜松医科大学連合
小児発達学研究所

健康発達医学

中神啓徳
島村宗尚
中神太志

愛媛大学大学院医学系研究科

病態情報内科学分野

檜垣實男
大蔵隆文
伊藤亮治

分子心血管生物・薬理学分野

堀内正嗣
茂木正樹

加齢制御内科学分野

小原克彦

熊本大学医学部附属病院

循環器臨床研究先端医療寄附講座

安田 修

金沢医科大学

高齢医学科

森本茂人
大黒正志

総合医療学

中橋 毅

川崎医科大学

腎臓・高血圧内科学

富田奈留也
駒井則夫

近畿大学医学部

内分泌・代謝・糖尿病内科

川畑由美子
能宗伸輔
馬場谷 成
廣峰義久

園田学園女子大学

人間健康学部食物栄養学科(前所属)

石井和子

武庫川女子大学大学院

生活環境部食物栄養学科

福尾恵介

森ノ宮医療大学大学院

保健医療学研究科

青木元邦

大阪芸術大学

初等芸術教育学科

松本圭子

国立循環器病研究センター病院

高血圧・腎臓科

岩嶋義雄

東大阪市立総合病院

内分泌・代謝内科

川口義彦

循環器内科

中川雄介

市立伊丹病院

老年内科

中村好男

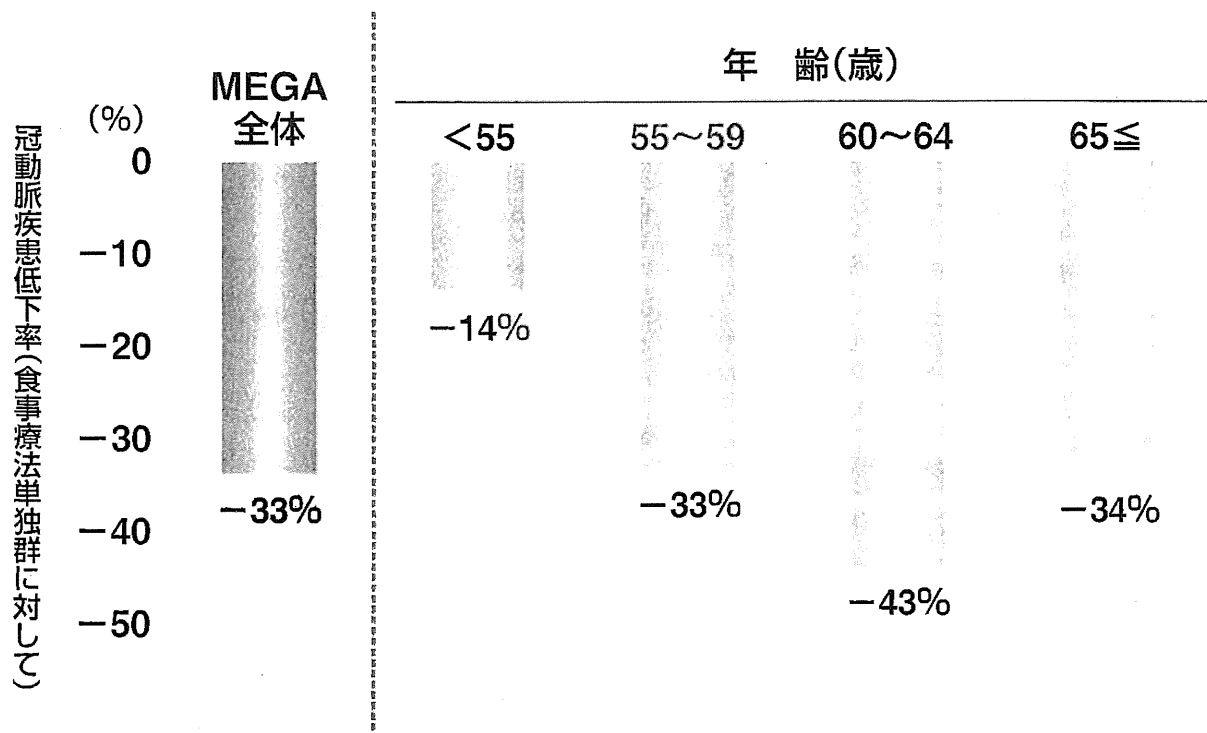
市立堺病院

腎・代謝内科

藤澤智巳

24 高齢者の脂質異常症治療の有効性

脂質異常症には、65歳までを対象とした治療ガイドラインが発表されていますが、実際に薬を飲まれている方の多くは65歳以上の高齢者です。わが国で行われた大規模な脂質異常症治療薬の試験(J-LIT)では、70歳までのエビデンスが明らかにされているほか、平均年齢75歳の高齢者5,804名に対してプラバスタチン(メバロチン®)を投与したPROSPER試験や、同じプラバスタチンを投与している平均年齢73歳の日本人高齢者331名に対する効果をみたPATE試験などにより、脂質異常症治療薬の服用が重篤な心血管病の発症や死亡を減らすことが示されています。また、70歳までの閉経後女性および40~70歳の男性7,832名を対象に行われたMEGAスタディーにおいて、食事療法単独だけでなく、プラバスタチンを併用することでの心血管病や脳卒中の発症、死亡を減らすことが確認されています。



MEGA スタディーによるプラバスタチン投与後の冠動脈疾患低下率(年齢別)

(Nakamura ら : Lancet 368 : 1158, 2006 より改変引用,
Ishikawa ら : Circ J 72 : 1576, 2008 より改変引用)

しかし、75歳以上の高齢者に対する治療効果については賛否両論があります。また、高齢者が厳格な食事療法、運動療法、薬物療法を行うと、偏った食事が栄養不足を招いたり、運動療法で骨折をしたり、加齢による肝臓や腎臓の機能低下によって薬の副作用が出たりすることもあります。したがって、生活習慣改善や治療をはじめる前に、主治医ときちんと相談をし、ご自分の体質に合った範囲の治療を行いましょう。85歳以上では、むしろ血清総コレステロール値が高いほうが長生きできるという報告もありますので、定期的に採血を行いながら、急がず、あわてず、自分の生活のリズムに合った適度な治療を主治医に選んでもらいましょう。

高齢者における脂質異常症治療上の注意

医師向けの治療指針

患者さんの立場に置き換えれば

治療は何歳まで必要か

70歳までは有用	70歳までは積極的に治療しましょう すでに内服治療している場合、 一般には70歳を過ぎても有用性と副作用をみながら治療を継続します
75歳以上では対象者により有用性が一定しない	75歳以上では個人の病気の状態により対応が異なります。 よりきめ細かく指導してもらいましょう

生活習慣の注意

運動療法	転倒や骨折、心事故を起こさないように注意	少量の運動量からはじめ、 徐々に増やしましょう
	運動能力内の指導が必要	無理せずに長続きする運動をしましょう
食事療法	偏った食事やすでに栄養不足になっていることがまれでない	できるだけバランスのよい食事を心がけましょう
	低栄養にならないように注意する	食事制限は徐々にすすめます。 栄養士さんの指導をお願いするのもよいでしょう

薬物療法上の注意

暦年齢で判断せず 個人差が大きいことに注意	副作用の早期発見が大切です
肝臓や腎臓の機能低下が多い	体調がおかしいと思ったら すぐに医師に相談しましょう
少量から開始して適正量を ゆっくり決める	定期的に血液や尿の検査を 受けましょう