

- カルシウム摂取に関する今日の文献と閉経後の女性の骨折のリスクについての systematic review によれば、ランダム化比較試験 (RCT) からはカルシウムサプリメントによる大腿骨頸部骨折減少のエビデンスはなかった。大腿骨頸部骨折が調べられたカルシウム食餌摂取の疫学研究では、カルシウム食餌摂取と大腿骨頸部骨折の関連に大きな不一致がみられた。合体して算出された、1日当たり 300 mg のカルシウム食餌摂取増量の大腿骨頸部骨折に対するオッズ比 (OR) は、0.96 (95%CI 0.93 ~ 0.99) であった (**F1F02796, EV level I -2**)。
- 大腿骨頸部/転子部骨折リスクとカルシウム摂取の関連を評価するためのコホート研究と RCT の meta-analysis によれば、コホート研究からは、カルシウム摂取 300 mg/日による大腿骨頸部/転子部骨折相対リスクは、女性で 1.01 (95%CI 0.97 ~ 1.05)、男性で 0.92 (95%CI 0.82 ~ 1.03) と有意な関連性はなかったが、RCT ($n=6,504$, カルシウム摂取量 1,000 ~ 1,200 mg/日) からは、カルシウムとプラセボの間の大腿骨頸部/転子部骨折の相対リスクは 1.64 (95%CI 1.02 ~ 2.64) で、感受性分析においても結果の実質的な変化はなかった。カルシウム補給は大腿骨頸部/転子部骨折リスクを減らすことなく、増加させる可能性がある (**F2F03852, EV level I -2**)。
- ビタミン D とその類似物質で高齢者骨折を予防できるかを知るために、ビタミン D とその類似物質を単独またはカルシウム併用で用いた群と、プラセボ、服用なし、またはカルシウム単独投与群とを RCT や準 RCT で検討した。アウトカムが高齢者骨折である臨床試験を fixed-effect model や random-effects model で解析したところ、大腿骨頸部/転子部骨折 (7 試験, 18,668 例, RR 1.17, 95%CI 0.98 ~ 1.41)、脊椎骨折 (4 試験, 5,698 例, RR 1.13, 95%CI 0.50 ~ 2.55)、他の新規骨折 (8 試験, 18,935 例, RR 1.02, 95%CI 0.93 ~ 1.11) の発生に関して、ビタミン D 単独投与では有意な抑制効果はなかった。カルシウム併用したビタミン D は、大腿骨頸部/転子部骨折 (10,376 例, RR 0.81, 95%CI 0.68 ~ 0.96) と非脊椎骨折 (10,376 例, RR 0.87, 95%CI 0.78 ~ 0.97) でわずかに新規骨折発生の抑制効果が認められたが、脊椎骨折では効果がなかった。プラセボ投与群とカルシウム単独投与群と比較して、ビタミン D あるいはその類似物質投与群、とりわけカルシトリオール投与群では、高カルシウム血症となる率が高かった。ビタミン D 服用で胃腸障害や腎機能障害の発生率が高くなるという根拠はなかった。カルシウムを併用してビタミン D を投与すれば、施設の虚弱高齢者の大腿骨頸部/転子部骨折と非脊椎骨折の発生率を下げるのが可能かもしれない。ビタミン D の単独投与の効果は明らかでない。ビタミン D と比べた場合にビタミン D 類似物質の有用性は明らかでない。カルシトリオールは悪影響を及ぼす可能性があるかもしれない (**F2F01125, EV level I -2**)。
- ビタミン D 補給による大腿骨頸部/転子部骨折や非脊椎骨折の予防効果を検証するために、ビタミン D 単独あるいはカルシウム併用とプラセボあるいはカルシウム単独を比較した RCT に限定して systematic review を実施した。大腿骨頸部/転子部骨折には 5 試験 (9,294 例)、非脊椎骨折には 7 試験 (9,820 例) が採用された。高用量ビタミン D (700 ~ 800 IU/日) は、プラセボあるいはカルシウム単独に比べて、大腿骨頸部/転子部骨折リスクを 26% 減少させ (3 試験, 5,572 例, RR 0.74, 95%CI 0.61 ~ 0.88)、非脊椎骨折リスクを 23% 減少させた (5 試験, 6,098 例, RR

0.77, 95%CI 0.68 ~ 0.87). しかしながら, 低用量 (400 IU/日) では, 大腿骨頸部/転子部骨折 (RR 1.15, 95%CI 0.88 ~ 1.50), 非脊椎骨折 (RR 1.03, 95%CI 0.86 ~ 1.24) とともに有意な効果は得られなかった. 700 ~ 800 IU/日のビタミンD補給は, 歩行可能, あるいは施設入所の高齢者において大腿骨頸部/転子部骨折および非脊椎骨折のリスクを減少させるようだ. 400 IU/日では骨折予防には不十分である (F2F02731, EV level I -2).

- 研究目的は, 大腿骨頸部/転子部骨折予防のためにビタミンDにカルシウム補給の追加の必要性を明確にすることである. ビタミンD単独あるいはカルシウム併用とプラセボあるいはカルシウム単独を比較したRCTで, 大腿骨頸部/転子部骨折リスクを報告しているものに限定した. 大腿骨頸部/転子部骨折相対リスクは, ビタミンD単独では, 4試験 (9,083例) において1.10 (95%CI 0.89 ~ 1.36) であったが, ビタミンDとカルシウム併用では, 6試験 (45,509例) において0.82 (95%CI 0.71 ~ 0.94) であった. ビタミンDとカルシウム併用のビタミンD単独に対する大腿骨頸部/転子部骨折相対リスクは0.75 (95%CI 0.58 ~ 0.96) であった. これらの結果から, ビタミンD投与は, カルシウム補給が追加された場合のみ大腿骨頸部/転子部骨折リスクを下げることを示唆された. 臨床的有効性を最適化するためにはカルシウムが併用されるべきである (F2F02297, EV level I -2).
- アレンドロネートは閉経後骨粗鬆症の女性の骨折リスクを有意に減少させることが知られている. このmeta-analysisの目的は, 異なった研究と対象層においてアレンドロネートによる大腿骨頸部/転子部骨折リスクの減少効果が一貫性を有するかを検証することである. meta-analysisの対象としたRCTにおいて研究期間は1 ~ 4.5年で, アレンドロネートの用量は5 ~ 20 mg/日であったが, 95%以上が5あるいは10 mg/日であった. 骨密度のT-scoreが-2.0以下か, あるいは既存脊椎骨折のある患者では, アレンドロネート投与による大腿骨頸部/転子部骨折リスクは一定して良好で45%減少 (95%CI 16 ~ 64%) であった. また, WHOの骨粗鬆症定義に合致するT-scoreが-2.5以下か, あるいは既存脊椎骨折のある患者では, 大腿骨頸部/転子部骨折リスク減少は55% (95%CI 29 ~ 72%) であった. どちらの解析においても感受性分析を行い, どの試験を抜いてもエビデンスの強さは不変だった. 結論として, アレンドロネート治療は閉経後骨粗鬆症の女性の大腿骨頸部/転子部骨折の有意で臨床的意義の大きな頻度減少と関連していた. 全体の減少は異なった患者層間で一定であった (F2F03194, EV level I -2).
- リセドロネートは, 70歳代骨粗鬆症女性5,445例と, 80歳以上の女性で骨以外の大腿骨頸部骨折リスク因子を1つ以上有するもの, 骨粗鬆症を有する女性3,886例での試験において, 全体で大腿骨頸部/転子部骨折の相対危険度を0.7 (95%CI 0.6 ~ 0.9) に減少させた. 特に70歳代骨粗鬆症女性では相対危険度は0.6 (95%CI 0.4 ~ 0.9) と有効性が高かったが, 80歳以上の群では発生率に有意差はみられなかった (F1F00792, EV level I -1).
- ビタミンK (フィトナジオンとメナキノン) の補給が骨減少を抑え, 骨折を予防するかを評価するmeta-analysisを実施した. 成人に6ヵ月以上フィトナジオンあるいはメナキノンを経口補給したRCTを対象とし, 骨量減少は13試験, 骨折データは7試験が同定された. 1試験を除いた全試験でビタミンKの骨量減少抑制効果が示された. 骨折効果の7試験はすべて日本人でメナキノンが使用されていた. 7試

験の骨折データを共同計算すると、メナキノンのORは、脊椎骨折で0.40 (95%CI 0.25 ~ 0.65), 大腿骨頸部/転子部骨折で0.23 (95%CI 0.12 ~ 0.47), 非脊椎骨折で0.19 (95%CI 0.11 ~ 0.35) だった。ただし、感受性分析で、大腿骨頸部/転子部骨折データの多くを提供する1センターからのデータ(脳卒中, パーキンソン病, アルツハイマー病を合併した高骨折リスク層のもの)を除くと、大腿骨頸部/転子部骨折リスクの減少は有意でなくなった (F2F03868, EV level I -2).

- カルシトニンとエチドロネートの閉経後骨粗鬆症に対する予防効果をカルシトニン投与論文18編, エチドロネート投与論文6編に基づき, 検討したところ, カルシトニン投与群のBMD変化率は脊椎で1.97, 大腿骨近位部は0.32, 脊椎圧迫骨折予防率は59.2, エチドロネート投与群では, それぞれ3.20, 2.42, 28.3であり, 2者間で優劣は決定できなかった。しかし, 大腿骨頸部骨折に関するデータはない (F1F02909, EV level I -2).
- カルシトニンの閉経後骨粗鬆症に対する予防効果の検討により, カルシトニン投与群は, 脊椎のBMD変化率が1.97, 脊椎骨折予防率が59.2であった。大腿骨頸部/転子部骨折に関するデータはない (F1F02909, EV level I -2).
- エストロゲンとプロゲステロンを併用した治療は, 米国の16,608例の試験において大腿骨頸部/転子部骨折のハザード比を0.66 (95%CI 0.45 ~ 0.98) と有意に減少させた。ほかに結腸直腸癌も減少したが, 虚血性心疾患, 脳卒中, 肺塞栓症は増加し, この試験は, エストロゲンとプロゲステロンの併用療法がむしろ有害であることを示した (F1F00268, EV level I -1).
- 1995年までの37論文が採用されたmeta-analysisによれば, エストロゲンは閉経後の骨折率を抑制し, ①primary preventionではeffect sizeは0.5 ~ 2.5 standard deviation (SD) unitsであった。②secondary preventionでも同様の数値であった。椎体骨折と大腿骨頸部/転子部骨折への効果を比較した論文としては, secondary preventionを検討した4編があった。effect sizeは大腿骨頸部/転子部骨折で小さく (0.92 SD units), 椎体骨折で大きかった (2.12 SD units). primary preventionの1編では椎体骨折と大腿骨頸部/転子部骨折でeffect sizeに差がなかった (F1F02132, EV level I -2).

文 献

- 1) F1F10067 Cranney A, Guyatt G, Griffith L et al : Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX : Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002 ; 23 : 570-578
- 2) F1F02796 Cumming RG, Nevitt MC : Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1997 ; 12 : 1321-1329
- 3) F2F03852 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA et al : Calcium intake and hip fracture risk in men and women : a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007 ; 86 : 1780-1790
- 4) F2F01125 Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD et al : Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; 15 : CD000227
- 5) F2F02731 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al : Fracture prevention with vitamin D supplementation : a meta-analysis of randomized controlled trials.

- JAMA 2005 ; 293 : 2257-2264
- 6) **F2F02297** Boonen S, Lips P, Bouillon R et al : Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation : evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 1415-1423
 - 7) **F2F03194** Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA et al : Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. Osteoporos Int 2005 ; 16 : 468-474
 - 8) **F1F00792** McClung MR, Geusens P, Miller PD et al : Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001 ; 344 : 333-340
 - 9) **F2F03868** Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S et al : Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006 ; 166 : 1256-1261
 - 10) **F1F02909** Cardona JM, Pastor E : Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis : a meta-analysis of published clinical trials. Osteoporos Int 1997 ; 7 : 165-174
 - 11) **F1F00268** Anonymous : Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002 ; 288 : 321-333
 - 12) **F1F02132** O'Connell D, Robertson J, Henry D et al : A systematic review of the skeletal effects of estrogen therapy in postmenopausal women. II. An assessment of treatment effects. Climacteric 1998 ; 1 : 112-123

推奨

Grade A

運動療法は転倒予防には有効である。一方、骨折予防については不明である。

解説

運動療法は転倒率を低下させ、転倒予防に有効である。骨折を含む重度外傷に限ると運動療法による骨折の減少率には有意な差がなく、これまでの運動療法では大腿骨頸部/転子部骨折リスクの減少効果は証明されていない。骨折を予防するためには、さらに効果の高い運動療法を考案することが急務である。

サイエンティフィックステートメント

- 運動療法は転倒予防に有効であるとする、高いレベルのエビデンスがあるが (EV level I -2), 大腿骨頸部/転子部骨折に有効であるとする高いレベルのエビデンスはまだない。

エビデンス

- 米国での老人ホームや公共住宅に居住する平均73歳から88歳の対象者に、種々の運動訓練が行われた7つの研究の meta-analysis では、運動によって転倒率は0.90 (95%CI 0.81 ~ 0.99) に減少した。バランス訓練は0.83 (95%CI 0.70 ~ 0.98) と特に効果的であるよう思えた。ただし、傷害性転倒に対しては有意ではなかったが、この評価項目を見出すにはパワーが小さい。結論として、高齢者に対する運動訓練は転倒リスクを減らす (F1F10068, EV level I -2)。
- 11のRCTで合計4,933例の60歳以上の男女への運動訓練は、5つの試験において介入群で有意な転倒率や転倒リスクの減少を示した。結論として、運動は選択された群において効果的に転倒リスクを低下させる。運動プログラムの費用に関する情報はわずかである (F1F10069, EV level I -2)。
- ニュージーランドで行われた4つの試験(そのうち3つがRCT)の meta-analysis によると、82.3歳の地域住民1,016例に、転倒予防のためにデザインされた筋力強化とバランス改善の訓練プログラムを家庭で個別運動指導した結果、プログラムは全体で、転倒数を35% [罹患率 (IRR) 0.65, 95%CI 0.57 ~ 0.75], 転倒による外傷数も35% (IRR 0.65, 95%CI 0.53 ~ 0.81) 減少させた。効果は80歳以上が最も高いとしているが、骨折を含む重度外傷に限ると有意差はなく、大腿骨頸部/転子部骨折に関する効果は記されていない (F1F10012, EV level I -2)。
- 閉経後女性の骨量減少と骨折の予防に対する運動療法の有効性を検証した18のRCTの meta-analysis によれば、有酸素運動、体重負荷運動や抵抗運動は、すべて

脊椎骨密度増加に有効であった。有酸素運動と体重負荷運動を組み合わせたプログラムの脊椎における骨密度のWMD (weighted mean differences) は1.79 (95%CI 0.58 ~ 3.01)。ウォーキングは脊椎骨密度で1.31 (95%CI -0.03 ~ 2.65), 大腿骨近位部で0.92 (95%CI 0.21 ~ 1.64) と両部位で有効であった。有酸素運動は1.22 (95%CI 0.71 ~ 1.74) と手関節骨密度増量にも有効であった。有酸素運動, 体重負荷運動, 抵抗運動はすべて閉経後女性の脊椎骨密度増加に有効である。ウォーキングは大腿骨近位部にも有効である。解析された試験の質は低かった。大腿骨頸部/転子部骨折への効果は記載なし (F1F10010, EV level I -2)。

- 高齢者 (在宅, 施設入所あるいは入院中) における転倒頻度減少のためにデザインされた介入の効果を評価するための meta-analysis では, 介入は有益のようである。効果のある介入は, 筋力強化とバランス改善のプログラム (プロによる家庭での個別指導による): RR 0.80 (95%CI 0.66 ~ 0.98), 太極拳: RR 0.51 (95%CI 0.36 ~ 0.73), 家庭環境因子の評価と改善: 転倒歴のある高齢者において RR 0.66 (95%CI 0.54 ~ 0.81), RR 0.64 (95%CI 0.49 ~ 0.84), 向精神薬中止: RR 0.34 (95%CI 0.16 ~ 0.74), 心臓ペースメーカー: 心抑制性頸動脈洞反射過敏を有する転倒者において RR 0.48 (95%CI 0.32 ~ 0.73), 多要因プログラム: 選択条件をつけない在宅高齢者において RR 0.73 (95%CI 0.63 ~ 0.85), 転倒リスクを持つ高齢者において RR 0.86 (95%CI 0.76 ~ 0.98), 介護施設において IRR 0.60 (95%CI 0.50 ~ 0.73) で, 転倒予防介入は有効のようであり, 現在活用できる。これらが転倒による外傷の予防に有効であるかについては, ほとんど不明である。大腿骨頸部/転子部骨折予防のデータはない。予防された転倒当たりのコストは4つの介入策で確立されている (F2F03882, EV level I -2)。
- 高齢者の転倒率における予防プログラムの効果の meta-analysis では, 12研究すべての平均 effect size は0.0779, 転倒予防策のタイプ別にまとめると, 運動療法のみのもものでは0.022, 運動療法および危険因子回避群では0.0687, 包括的危険因子評価にては0.1231, 対象別には一般人対象の研究では0.0972, 施設対象では0.237, 期間別には12ヵ月の転倒予防の平均では0.0905, 4ヵ月以下のそれでは-0.0972であった。effect size の0.0779から, さまざまな転倒予防治療群において対象者はコントロール群より4%の転倒率減少 (52%から48%) があつたと解釈される (F1F10070, EV level I -2)。

文献

- 1) F1F10068 Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC et al : The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FICSIT Trials. Frailty and Injuries : Cooperative Studies of Intervention Techniques. JAMA 1995 ; 273 : 1341-1347
- 2) F1F10069 Gardner MM, Robertson MC, Campbell AJ : Exercise in preventing falls and fall related injuries in older people : a review of randomised controlled trials. Br J Sports Med 2000 ; 34 : 7-17
- 3) F1F10012 Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM et al : Preventing injuries in older people by preventing falls : a meta-analysis of individual-level data. J Am Geriatr Soc 2002 ; 50 : 905-911

- 4) **F1F10010** Bonaiuti D, Shea B, Iovine R et al : Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2002;3: CD000333
- 5) **F2F03882** Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC et al : Interventions for preventing falls in elderly people. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; 4 : CD000340
- 6) **F1F10070** Hill-Westmoreland EE, Soeken K, Spellbring AM : A meta-analysis of fall prevention programs for the elderly : how effective are they? Nurs Res 2002 ; 51 : 1-8

推奨

Grade A

ヒッププロテクターは介護施設高齢者の大腿骨頸部/転子部骨折予防に有効である。

解説

- ヒッププロテクターの有効性に関する systematic review によれば、大腿骨頸部/転子部骨折は、老人ホームではRR 0.77と有意に減少し、看護師配置の介護施設に限るとRR 0.40と有効性はより高くなるとされているが、在宅高齢者においては無効であることも明らかになった。また、不快感や使いにくさのためコンプライアンスが低い点も依然として問題点である。

サイエンティフィックステートメント

- ヒッププロテクターは、大腿骨頸部/転子部骨折のリスクの高い介護施設高齢者の大腿骨頸部/転子部骨折を減少させるという、高いレベルのエビデンスがあるが、在宅高齢者では有効性は認められない (EV level I -2)。

エビデンス

- 完全なRCTによって得られたヒッププロテクターの大腿骨頸部/転子部骨折への効果に対する現時点でのエビデンスの systematic review を行い、14のRCT (老人施設居住者中心の11試験, 一般在宅高齢者中心の3試験) を解析したところ、老人施設居住者においては大腿骨頸部/転子部骨折の相対リスク0.77 (95%CI 0.62 ~ 0.97) と有効性があった。しかし個人ごとに無作為化した試験のみでは有効性ははっきりしなかった。また、クラスターごとに無作為化した試験内では結果のばらつきがみられた。一般在宅高齢者については結果のばらつきはなく、大腿骨頸部/転子部骨折の有意な減少は認めない (F2F00701, EV level I -2)。
- 有料老人ホームなどの介護度が軽い者の入った試験を除き、看護師配置の介護施設の4試験に限定してBayesian解析したところ、ヒッププロテクターの使用により大腿骨頸部/転子部骨折のORは0.40 (95%CI 0.25 ~ 0.61) となり、感度分析でも結果は安定していた。以上から、著者らは、ヒッププロテクターは老人ホームでの本骨折リスクを減らすと結論している (F2F02311, EV level I -2)。

文献

- 1) F2F00701 Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD : Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people : systematic review. BMJ 2006 ; 332 : 571-574

- 2) **F2F02311** Sawka AM, Boulos P, Beattie K et al : Hip protectors decrease hip fracture risk in elderly nursing home residents : a Bayesian meta-analysis. J Clin Epidemiol 2007 ; **60** : 336-344

推奨

Grade A

住環境改善, 向精神薬漸減は転倒防止に有効である.

サイエンティフィックステートメント

- 転倒歴のある対象への住環境改善, 向精神薬漸減は転倒防止に有効であるとする高いレベルのエビデンスがある (EV level I -2). 床の構造により骨折発生率を減少できる可能性を示す研究がみられたが, 大腿骨頸部/転子部骨折を予防できるというエビデンスはまだない.

エビデンス

- 高齢者(在宅, 施設入所あるいは入院中)における転倒頻度減少のためにデザインされた介入の効果を評価するための meta-analysis では, 介入は有益のようである. 効果のある介入は, 筋力強化とバランス改善のプログラム(プロによる家庭での個別指導による): RR 0.80 (95%CI 0.66 ~ 0.98), 太極拳: RR 0.51 (95%CI 0.36 ~ 0.73), 家庭環境因子の評価と改善: RR 0.64 (95%CI 0.49 ~ 0.84), 向精神薬中止: RR 0.34 (95%CI 0.16 ~ 0.74), 多要因プログラム: 選択条件をつけない在宅高齢者において RR 0.73 (95%CI 0.63 ~ 0.86), 転倒リスクをもつ高齢者において RR 0.79 (95%CI 0.67 ~ 0.94). このように転倒予防介入は有効のようであり, 現在活用できる. これらが転倒による外傷の予防に有効であるかについては, 明確ではない. 大腿骨頸部/転子部骨折予防のデータはない. 予防された転倒当たりのコストは4つの介入策で確立されている (F1F10011, EV level I -2).
- 予防的家庭訪問の効果について15のRCTをレビューし, 身体機能, 心理社会的機能, 転倒, 入院状況, 死亡率を主要評価項目に解析した. 6つの試験で3,100例について転倒数を測定しているが, 2試験においてのみ介入群で転倒が減少した. 全体として一定した結果が得られず, その意義については不明である (F1F10013, EV level I -2).
- 床のタイプが股関節骨折の発生率に影響を及ぼすかどうかを34ケアホームの入所者を対象に検討. ①カーペットのない木の床, ②カーペットを敷いた木の床, ③カーペットのないコンクリートの床, ④カーペットを敷いたコンクリートの床, における転倒時の骨折発生率を2年間比較検討したところ, 骨折発生数はカーペットを敷いた木の床が他のすべての床タイプを合わせたものより有意に少なかった (OR 1.78, 95%CI 1.33 ~ 2.35). カーペットを敷いた木の床は転倒時の骨折発生率が最も少なく, ケアホームにおいては床を変えることにより骨折を減少させることができるとの結論を得た. 大腿骨頸部/転子部骨折には言及がない (F2F00183, EV level II -2).

文献

- 1) **F1F10011** Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC et al : Interventions for preventing falls in elderly people. Cochrane Database Syst Rev 2001 ; 3 : CD000340
- 2) **F1F10013** van Haastregt JC, Diederiks JP, van Rossum E et al : Effects of preventive home visits to elderly people living in the community : systematic review. BMJ 2000 ; 320 : 754-758
- 3) **F2F00183** Simpson AH, Lamb S, Roberts PJ et al : Does the type of flooring affect the risk of hip fracture? Age Ageing 2004 ; 33 : 242-246

第2節 サルコペニアの危険因子

I. サルコペニアのスクリーニング指標

Summary

- ヨーロッパ・コンセンサスとして、サルコペニアのスクリーニングのための歩行速度、握力、筋量の3つからのアルゴリズムが出されている。
- サルコペニアの評価には筋力も重要であり、そのためには比較的容易に測定できる握力もスクリーニング指標としては有用である。
- 運動不足と低栄養、特に蛋白質摂取の不足、カロテノイドやビタミンDの不足がサルコペニアの重要な危険因子である。
- 適度な運動と適切な栄養摂取に心がけることで、筋量や筋力の低下を防ぐことは十分可能であると考えられる。

はじめに

サルコペニアの語源はギリシア語の sarx, 英語での flesh (肉) と, penia, 英語で loss (減少) からきており、高齢者における筋量の減少と筋力低下を意味する。筋力が低下して歩行をはじめとする運動機能が低下すれば、高齢者の生活機能や生活の質 (quality of life: QOL) も大きく低下してしまう。サルコペニアは高齢者の転倒・骨折、寝たきりなどの要因ともなり、老年症候群 (geriatric syndrome) の一つとして重要である¹⁾。

老化に伴い、神経・筋機能は低下し、筋量、筋力が低下することは知られている。しかし、このような老化に伴う変化が避けがたいものなのか、あるいは何らかの介入で予防できるものか、もし予防可能ならば、どのような介入が有

効なのかを明らかにしていく研究は、老化・老年病研究の中でも極めて重要である。サルコペニアのスクリーニング指標は、サルコペニアの診断や危険因子の検討に必要である。縦断的な観察研究や介入研究を行い、有用なスクリーニング指標の開発を行っていくことが望まれる。

1. サルコペニアの指標

CT や MRI による全身のスキャンは、実際の筋肉の容積を正確に測定するためには有用であるが、移動が難しく高額な機器であり、放射線被曝や体内金属による問題もあり、多数の集団を対象としたスクリーニング検査としては不適である²⁾。

二重エネルギー X 線吸収法 (dual energy X-ray absorptiometry: DXA) による全身のスキャ

全身および部位別に脂肪量、骨量を測定し、lean tissue mass (LTM) として筋肉量を測定する。

$$\text{lean tissue mass (kg)} = [\text{体重} (\text{kg})] - [\text{脂肪量} (\text{kg})] - [\text{骨重量} (\text{kg})]$$

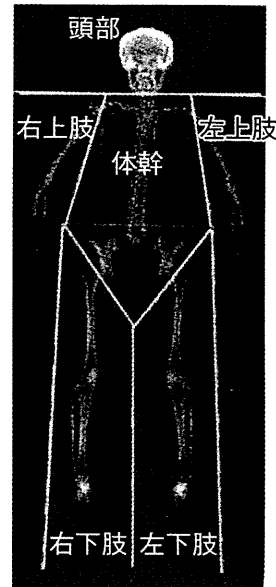


図1 二重エネルギー X 線吸収法 (DXA) による筋肉量の推定

ンでは、全身および部位別に重量、脂肪量、骨量を測定することができる。頭部、体幹、左右上下肢の各部位ごとの重量から脂肪量、骨量を除いた徐脂肪徐骨重量 (lean tissue mass: LTM) として筋肉量を測定する (図1)。脂肪、骨を除いた重量を筋量として推定するため内臓の重量などが筋量として含まれてしまうことに注意が必要である。

筋量からのサルコペニアの指標として DXA 法で求めた四肢筋量 (kg) を身長 (m) の二乗で除した値 (appendicular skeletal muscle mass/height²: ASM/HT²) が用いられることが多い。ASM/HT²の基準値は若年者における平均値から標準偏差の2倍を引いた値が使われている³⁾。DXA による放射線被曝量はわずかで、短時間で検査ができるが、やはり高額で移動が難しいためにスクリーニング検査としては利用することは難しい。

インピーダンス法は、両手もしくは両足を介して身体に微小電流を流し、生体の電気インピーダンスを測定し、そこから身体組成を推定する方法である。微小電流の周波数を変化させ

て使用することで、脂肪だけではなく、筋量や骨密度も推定できる。電極部位として両手、両足の4カ所を使用すれば、左右上下肢、体幹の5部位の筋量の推定も可能である。比較的安価で、簡単に筋量を推定できるために、筋量のスクリーニングには適しているといえる。

しかし、生体を電氣的に検査するために、体内水分量による影響が大きく、食事や就寝の影響があり日内変動が大きい^{1,2)}。心不全などで浮腫がある場合にも正確な測定はできない。生体電気インピーダンスから体脂肪率や筋量を推定する計算式が測定機器製造各社によって異なり、機器によるばらつきが大きい。心臓ペースメーカーが誤作動を起こす可能性があることにも注意が必要である。

身体計測値から筋量を推定する方法もある。Martin ら⁴⁾は屍体を使って、全身骨格筋量を身長と四肢の周囲長から推定する次のような式を20年以上前に発表している。

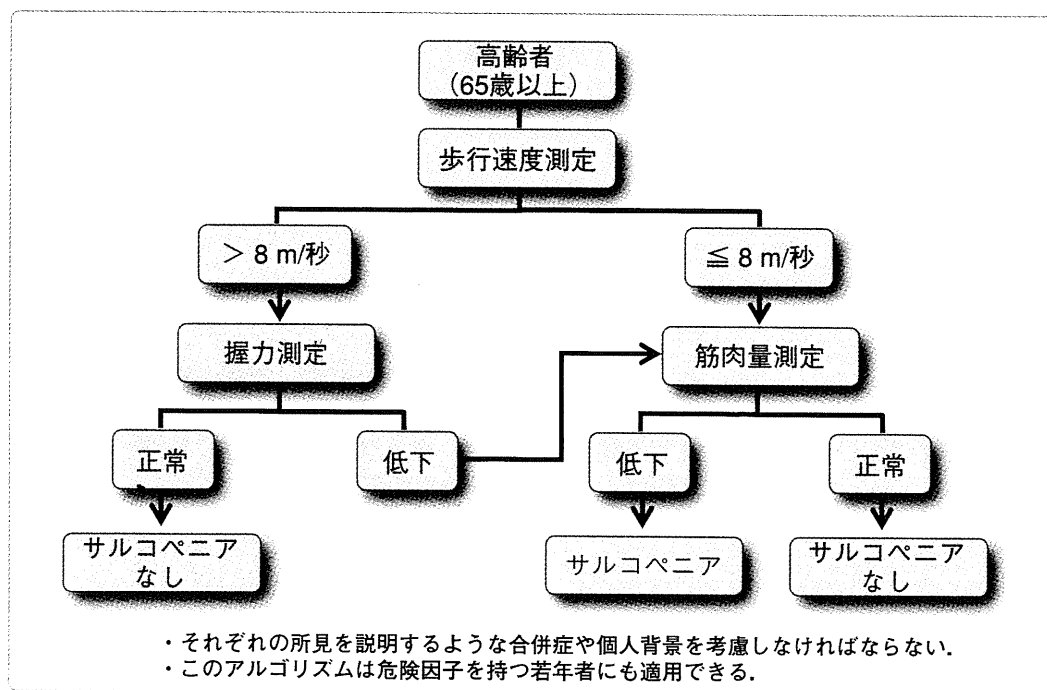


図2 サルコペニアの診断アルゴリズム (文献1より引用改変)

$$\begin{aligned} \text{全身骨格筋量} &= \text{身長} \times 0.0533 (\text{大腿周囲長})^2 \\ &+ 0.0987 (\text{前腕周囲長})^2 \\ &+ 0.0331 (\text{下腿周囲長})^2 - 2445 \end{aligned}$$

全身骨格筋量は kg で身長は cm, 大腿周囲長は同部位の皮下脂肪厚で補正した cm, 前腕周囲長は cm, 下腿周囲長は同部位の皮下脂肪厚で補正した cm である。標準誤差は 1.53 kg, R² は 0.97 である。

上腕の最大周囲長は単独でも高齢者では筋量の指標の一つとして使用できる。上腕部の皮下脂肪厚の測定と合わせて、皮下脂肪量を計算で除いた上腕筋量の指標として上腕筋周囲長 (arm muscle circumference : AMC) や上腕筋面積 (arm muscle area : AMA) も筋量の指標として使用されることがある。

$$\begin{aligned} \text{上腕筋周囲長} &= \text{上腕周囲長 (cm)} \\ &- 3.14 \times \text{上腕部皮下脂肪厚 (mm)} / 10 \\ \text{上腕筋面積} &= \text{上腕筋周囲長 (cm)}^2 / (4 \times 3.14) \end{aligned}$$

同様に、下腿や大腿部の周囲長が筋量の指標として使用されることもある。

最大筋力は筋の断面積に比例することはよく知られているが、筋肉の「質」は加齢とともに変化し、高齢者では若年者ほどは筋量と筋力は比例しない。サルコペニアは語源からは筋量の減少を示すが、高齢者の運動機能維持のためには、むしろ筋力の方が重要であろう。筋力の指標としては握力が最も簡便で有用である。歩行など高齢者の生活にとって重要な動作に関与する脚筋力の測定には特別な機器が必要であり、スクリーニング検査には適していない。

Miller ら⁵⁾は、サルコペニアのスクリーニングのために簡易型サルコペニア測定法 (short portable sarcopenia measure : SPSM) を開発した。SPSM では、インピーダンス法による徐脂肪 BMI [除脂肪体重 (kg) / 身長 (m)²], 握力 (kg) / 身長 (m), 椅子の座り立ち 5 回の時間 (秒) を用いて、それぞれに 1, 1.5, 2 をかけて合計した数値を計算し、サルコペニアの指標としている⁵⁾。

表 1 サルコペニアの分類 (文献 1 より引用改変)

| 分類 | 原因 |
|------------------|--|
| 原発性サルコペニア | |
| 加齢性サルコペニア | 加齢以外の原因がない |
| 二次性サルコペニア | |
| 身体活動性サルコペニア | ベッド上安静, 運動しない生活スタイル, 廃用, 無重力状態 |
| 疾患性サルコペニア | 高度な臓器障害 (心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 脳), 炎症性疾患, 悪性腫瘍, 内分泌疾患 |
| 栄養性サルコペニア | 吸収不良, 胃腸疾患, 食思不振を引き起こす薬物の使用に伴うエネルギー, 蛋白質摂取不足 |

ヨーロッパにおける老年学, 栄養学などの学会によるワーキンググループである The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) は, 2010 年にサルコペニアの定義と診断についてのヨーロッパ・コンセンサスとして, 歩行速度, 握力, 筋量の 3 つからサルコペニアの有無を判断するアルゴリズムを作成している (図 2)¹⁾.

2. サルコペニアの危険因子

EWGSOP では, サルコペニアを, 加齢以外に明らかな誘因がない原発性サルコペニア (primary sarcopenia) と, 加齢以外の何らかの要因がサルコペニアを引き起こす二次性サルコペニア (secondary sarcopenia) に分類し, さらに二次性サルコペニアを, ベッド上安静, 運動しない生活スタイル, 廃用, 無重力身体などが原因となる活動性サルコペニア (activity-related sarcopenia), 高度な臓器障害, 炎症性疾患, 悪性腫瘍に伴う悪液質, 内分泌疾患などによる疾患性サルコペニア (disease-related sarcopenia), 吸収不良, 胃腸疾患, 食思不振を引き起こす薬物の使用に伴うエネルギーおよび蛋白質摂取不足などによる栄養性サルコペニア (nutrition-related sarcopenia) の 3 つに分けている (表 1)¹⁾.

これまでに報告されているサルコペニアの危険因子には, 遺伝的素因, 性別, 加齢, 身長, 体重, BMI, 閉経, エストロゲン, テストステロン, 総体脂肪量, 身体活動, カロテノイド, ビタミン D, 分岐鎖アミノ酸および蛋白質摂取量などがある. 遺伝的な素因としては, myostatin の Lys153Arg 多型, α -actinin 3 の R577X 多型が筋量や筋力に関連しているとの報告がある^{6,7)}. しかし, スポーツ選手では, こうした遺伝子多型の影響があっても, 一般の高齢者では, むしろ生活習慣などの影響の方が大きいと思われる.

3. 加齢とサルコペニア

運動神経線維のうち, 筋線維を支配して実際の筋収縮に関与する α 運動ニューロンは, 加齢とともに 50% も低下するといわれる. 特に, 下肢では軸索が長くなって障害を受けやすい. また, 筋の増殖に必要な骨格筋組織特異的幹細胞であるサテライト細胞も数が減少することが知られている. 食欲の低下や運動不足, 性ホルモンの分泌低下, 炎症反応の増大などサルコペニアを引き起こす様々な要因が, 加齢に伴って増加する^{8,9)}.

米国での New Mexico 高齢者調査では, 70 歳

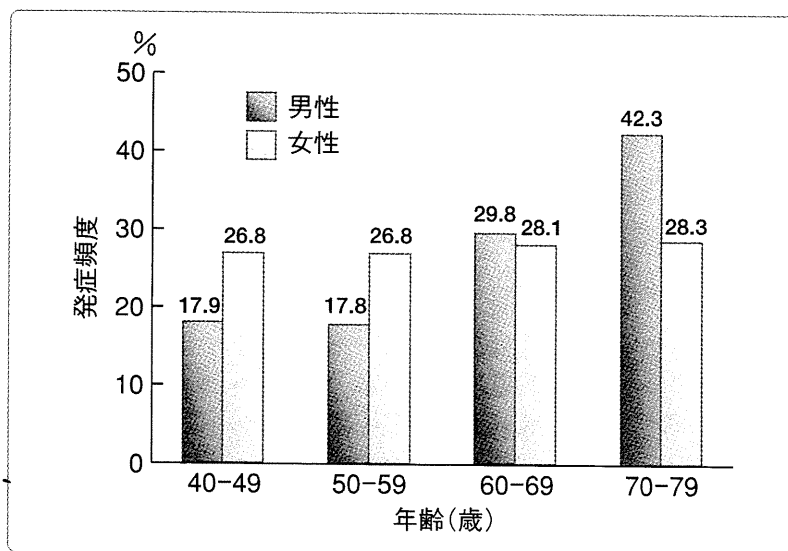


図3 年齢・性別にみたサルコペニアの頻度 (NILS-LSA)

DXA 法により性別の 40 歳代前半の 20 パーセントイル値を基準としてサルコペニアの判定を行った。男性では Cochran-Mantel-Haenszel 検定で $p \text{ trend} < 0.01$ であり、年代上昇で割合が有意に上昇していたが、女性では年齢による変化はなかった。

未満では 20%程度であるが、80 歳以上になると 50%以上がサルコペニアとなるとしている³⁾。われわれが行っている一般の地域住民を対象とした「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」では DXA による筋量の測定を実施している。NILS-LSA のデータ解析では、男性で加齢に伴いサルコペニアの頻度が増加するが、女性では少なくとも 80 歳未満までは、サルコペニアの割合は増加していなかった (図 3)。診断基準にもよるが、男女で加齢によるサルコペニアの進行が異なる可能性がある。

4. 身体活動とサルコペニア

廃用性症候群による筋萎縮は、高齢者のサルコペニアの最大の要因であろう。運動不足による筋量や筋力の低下はどの年代にも起こり得る。しかし、高齢者では筋の再生・増殖機能が低下しており、いったん減少した筋量は回復が難しい。筋量が低下し筋力が低下すれば、運動

が困難になり、さらに筋量が低下するという悪循環に陥りやすい。

5. 性ホルモンとサルコペニア

閉経により内臓脂肪は増加し、骨密度が低下し、筋量および筋力が低下する。一方、エストロゲンの投与はこれらの変化を予防する効果があるとされる。テストステロンの筋増殖効果はよく知られている¹⁰⁾。高齢男性のテストステロンの低下と筋量、筋力の低下が報告されている。加齢に伴い、性ホルモン結合グロブリン (sex hormone binding globulin : SHBG) が増加し、生体作用を持つ遊離テストステロンが大きく低下する。テストステロンは蛋白質合成を促進する。テストステロンの低下は蛋白質合成能の低下をきたし、筋を萎縮させる。さらに、テストステロンの低下は筋サテライト細胞数の低下を引き起こし、筋の再生・増殖能を低下させるといわれている¹¹⁾。

6. カロテノイドとサルコペニア

高齢者の筋力低下，身体機能低下はフリーラジカルによる酸化ストレスが原因の一つとなっている可能性が指摘されている。酸化ストレスは骨格筋の DNA を傷つけ，蛋白質や脂質に障害を与える^{12,13)}。

抗酸化作用を持つカロテノイドが不足すると，高齢者では筋力低下や歩行障害をきたすことが，いくつかの疫学的研究で報告されている。米国の Women's Health and Aging Studies では，年齢，人種，喫煙，心血管性疾患，関節炎，血清インターロイキン-6 (interleukin-6 : IL-6) を調整して検討したところ，血清総カロテノイドの低下は握力，腰や膝の筋力の低下と有意に関連していた¹⁴⁾。イタリア，トスカーナ州キャンティ地区の地域在住高齢者での研究でも，βカロテン摂取量が高齢者の膝伸展筋力と関連していた¹⁵⁾。

NILS-LSA のデータでは血清カロテノイドと体力・運動や日常生活動作 (activities of daily living : ADL) との関係が示されている (表 2)。外出に不安がある人，階段の昇降や長距離の歩行が困難である人では，血清カロテノイドが低値を示した。一方，筋力や余暇活動時間，1日平均歩数は血清カロテノイドと正の相関を示し，特に日常活動量を示す1日平均歩数はすべての血清カロテノイドで正の関連を示していた。摂取エネルギーで調整したβカロテン摂取量も正の関連を示したことから，単に「元気な人がたくさん食べている」のではなく，多く摂取する人が体力的にも健康であり，また，ADLの低下している人ではカロテノイドが不足している状況が明らかになった。

7. ビタミン D とサルコペニア

血中の 25-OH ビタミン D レベルは，経口摂

取あるいは皮膚で産生されたビタミン D の量を反映する指標である。25-OH ビタミン D は老化とともに低下することが知られている。ビタミン D はカルシウム代謝に関連するビタミンであり，摂取量の不足は骨粗鬆症などの骨疾患の要因となる。このビタミン D が，筋肉とも関連することが明らかになってきた。

ビタミン D 受容体は筋肉中に存在し，ビタミン D が低下することにより筋の同化作用が下がってしまう。また，ビタミン D 受容体の遺伝子多型が高齢者のサルコペニアの要因の一つであることも報告されている¹⁶⁾。ビタミン D の低下が，高齢者の転倒や身体機能障害の要因であるとの報告がある^{17,18)}。

アムステルダム縦断加齢研究 (Longitudinal Aging Study Amsterdam) での 3 年間の追跡研究では，ベースラインの 25-OH ビタミン D が低値の場合には，高値の場合に比べて 3 年後にサルコペニアとなるオッズ比は 2.57 (95%信頼区間 1.40~4.70) であった。このような結果から，ビタミン D の摂取の不足が，高齢者のサルコペニアを引き起こす可能性があると思われる¹⁹⁾。

8. 蛋白質，アミノ酸とサルコペニア

筋肉は蛋白質からなっており，蛋白質摂取量，アミノ酸摂取量が低下すれば，筋量は当然低下する。1食当たりの蛋白質量が 20~25 g である時が筋蛋白質の合成が最も高いとされている^{20,21)}。食事摂取基準では，健康な 70 歳以上者に必要な蛋白質量は 1.06 g/体重 (kg) であり，男性 60 g，女性 50 g 以上が必要とされている。しかし，一般的な高齢者の食事では，この蛋白質摂取量を維持することが難しい場合が多い。

体内で合成できない必須アミノ酸のうち，ロイシン，イソロイシン，バリンは炭素骨格が分岐した構造を持つことから分岐鎖アミノ酸と呼ばれる。これらの分岐鎖アミノ酸は，筋肉を作

表2 血清カロテノイドおよびカロテノイド摂取量と筋力、身体活動との関連 (NILS-LSA の結果から)

| | 血清濃度 | | | | | | | | | | | | 平均摂取量 | | | | | | | |
|------------------------|------|-----|------|-----|-------|------|-------|------|------------|----|---------|-----|-------|-----|-------|-----|------------|----|---------|----|
| | ルテイン | | リコペン | | αカロテン | | βカロテン | | βクリプトキサンチン | | ゼアキサンチン | | αカロテン | | βカロテン | | βクリプトキサンチン | | βカロテン当量 | |
| | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 |
| 脚伸展 パワー | | | * | * | **** | **** | *** | *** | * | * | | | * | * | | *** | | | | |
| 右膝伸展 筋力 | * | * | *** | *** | * | * | *** | *** | | | | | * | * | * | * | | | * | * |
| 左膝伸展 筋力 | | | * | * | ** | ** | ** | ** | | | | | | | | | | | | |
| 余暇身体 活動量 | *** | *** | *** | *** | * | * | *** | *** | | | *** | *** | ** | ** | | | | | | |
| 2.5METs 余暇身体 活動量 | *** | *** | | | | | | | | | *** | *** | *** | *** | ** | * | * | * | * | ** |
| 4.5METs 余暇身体 活動量 | * | * | * | * | | | * | * | | | * | * | | | | | | | | |
| 6.5METs 余暇身体 活動量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8.5METs 余暇身体 活動量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1日の 平均歩数 | * | * | ** | ** | * | **** | **** | **** | * | * | * | * | | | * | * | | | * | * |

重回帰分析, *: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001, ****: p<0.0001, すべて正の関連。

平均摂取量での解析における調整変数: 年齢・喫煙・季節差・総摂取エネルギー・BMI (男性),
年齢・閉経・季節差・総摂取エネルギー・BMI (女性)。

る主な蛋白質であるアクチンとミオシンの主成分である。十分な分岐鎖アミノ酸を摂取することで筋肉の消耗を防ぐことができる可能性がある^{22,23)}。分岐鎖アミノ酸は、肉類、乳製品、レバーなどに多く含まれるが、高齢者ではこうした食品は敬遠されることが多いことも、高齢者のサルコペニアの要因となっている可能性がある。

おわりに

サルコペニアのスクリーニング指標には確立したものはない。筋量の推定には、現在のところ、インピーダンス法が唯一、スクリーニングとして使用できるが、測定誤差が大きく、実用性に問題がある。上腕最大周囲長など、身体計測によるスクリーニングの方がむしろ実用的かも知れない。さらに、筋力の評価も重要で、そのためには比較的容易に測定できる握力もスク

リーニング指標としては有用であると思われる。
運動不足と低栄養、特に蛋白質摂取の不足、
カロテノイドやビタミン D の不足がサルコペ
ニアの重要な危険因子である。老化による避け

がたい生理的な変化もあるが、適度な運動と適
切な栄養摂取に心がけることで、筋量や筋力の
低下を防ぐことは十分可能であると考えられる。

文 献

- 1) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* [Epub ahead of print] : 1-12, 2010.
- 2) Lukaski H : Sarcopenia : Assessment of muscle mass. *J Nutr* 127 : 994S-997S, 1997
- 3) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147 : 755-763, 1998
- 4) Martin AD, Spentz LF, Drinkwater DT, et al : Anthropometric estimation of muscle mass in men. *Med Sci Sports Exerc* 22 : 729-733, 1990
- 5) Miller DK, Malmstrom TK, Andresen EM, et al : Development and validation of a short portable sarcopenia measure in the African American Health Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64 : 388-394, 2009
- 6) Clarkson PM, Devaney JM, Gordish-Dressman H, et al : ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. *J Appl Physiol* 99 : 154-163, 2005
- 7) Ivey FM, Roth SM, Ferrell RE, et al : Effects of age, gender, and myostatin genotype on the hypertrophic response to heavy resistance strength training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55 : M641-648, 2000
- 8) Volpi E, Nazemi R, Fujita S : Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7 : 405-410, 2004
- 9) Doherty TJ : Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 95 : 1717-1727, 2003
- 10) Maltais ML, Desroches J, Dionne IJ : Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 9 : 186-197, 2009
- 11) Solomon AM, Bouloux PM : Modifying muscle mass : The endocrine perspective. *J Endocrinol* 191 : 349-360, 2006
- 12) Semba RD, Lauretani F, Ferrucci L : Carotenoids as protection against sarcopenia in older adults. *Arch Biochem Biophys* 458 : 141-145, 2007
- 13) Weindruch R : Interventions based on the possibility that oxidative stress contributes to sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50 : 157-161, 1995
- 14) Semba RD, Blaum C, Guralnik JM, et al : Carotenoid and vitamin E status are associated with indicators of sarcopenia among older women living in the community. *Aging Clin Exp Res* 15 : 482-487, 2003
- 15) Cesari M, Pahor M, Bartali B, et al : Antioxidants and physical performance in elderly persons : The Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study. *Am J Clin Nutr* 79 : 289-294, 2004
- 16) Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, et al : Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59 : 10-15, 2004
- 17) Suzuki T, Kwon J, Kim H, et al : Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res* 23 : 1309-1317, 2008
- 18) Kwon J, Suzuki T, Yoshida H, et al : Concomitant lower serum albumin and

vitamin D levels are associated with decreased objective physical performance among Japanese community-dwelling elderly. *Gerontology* 53 : 322-328, 2007

- 19) Visser M, Deeg DJ, 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
- 20) Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, et al : Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr* 87 : 1562S-1566S, 2008
- 21) Paddon-Jones D, Rasmussen BB : Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12 : 86-90, 2009
- 22) Dreyer HC, Volpi E : Role of protein and amino acids in the pathophysiology and treatment of sarcopenia. *J Am Coll Nutr* 24 : 140S-145S, 2005
- 23) Fujita S, Volpi E : Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr* 136 : 277S-280S, 2006

[下方浩史/安藤富士子]