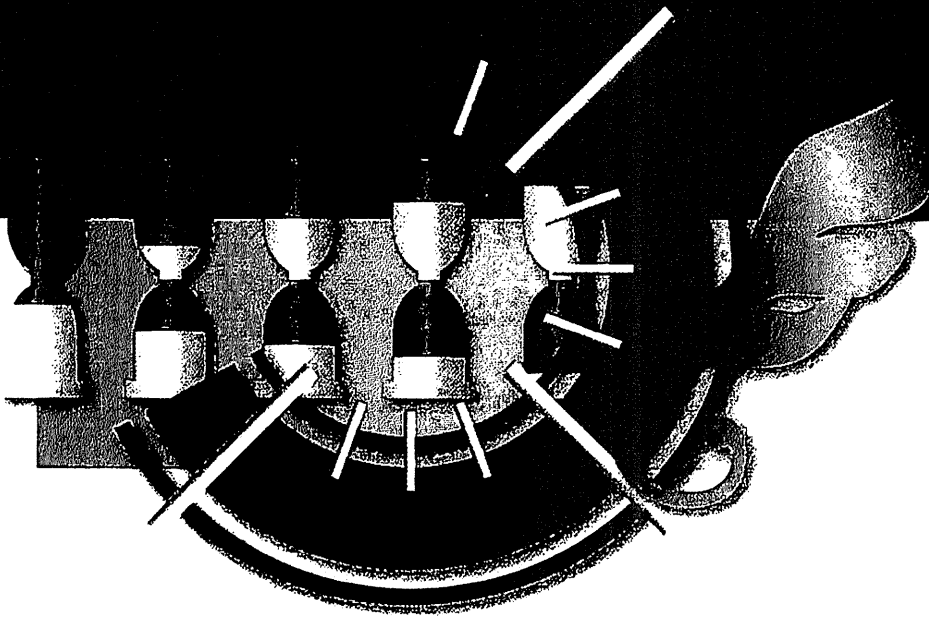


特集

サルコペニアの診かた

企画・編集 江頭正人

- 高齢者の日常生活機能をいちじるしく損なう要因のひとつ、サルコペニアに焦点
- 解明途中であるサルコペニアの全体像にさまざまな角度からアプローチ
- そのメカニズムから診断、予防、治療法までを最新の研究成果から解説



11

Vol.31 No.11

特集：悪性リンパ腫診療実践マニュアル

■どのような場合に悪性リンパ腫を疑うか

1. リンパ節腫脹の診かたと鑑別 (順天堂大学) 築根 豊
2. 悪性リンパ腫と脾腫 (順天堂大学) 佐藤恵理子
3. 悪性リンパ腫に伴う随伴徴候と検査値異常 (順天堂大学) 佐々木 純
4. 悪性リンパ腫診断に役立つスコアリングシステム (順天堂大学練馬病院) 市川 訓基

■臨床医が理解すべき悪性リンパ腫の基礎知識

1. 悪性リンパ腫の WHO 分類 (順天堂大学) 磯部 泰司
2. リンパ球の分化と悪性リンパ腫 (順天堂大学) 杉本 耕一
3. 悪性リンパ腫にみられる染色体異常と遺伝子異常 (日本赤十字社医療センター) 塚田 信弘
4. 免疫不全、ウイルス感染と悪性リンパ腫 (順天堂大学) 金光奈緒子
5. 慢性炎症と悪性リンパ腫 (栃木県立がんセンター) 田中 勝

■悪性リンパ腫の診断の進め方

1. リンパ節・組織生検の適応と実際 (順天堂大学) 増田 安土
2. フローサイトメトリー (flow cytometry : FCM) の読み方 (自治医科大学) 森 政樹
3. 臨床病期分類と病期診断に必要な検査 (順天堂大学) 高久 智生
4. 悪性リンパ腫の予後分類 (順天堂大学) 安田 肇

■治療方針と治療成績

1. 化学療法 (自治医科大学) 大嶺 謙
2. 放射線療法 (順天堂大学浦安病院) 野口 雅章
3. 造血幹細胞移植 (順天堂大学) 浜埜 康晴
4. 治癒を目指した病型別治療選択 (順天堂大学) 磯部 泰司

■専門医からのワンポイントアドバイス

1. がん化学療法と生殖機能 (自治医科大学) 森 政樹
2. 外来治療および治療終了後の留意点 (順天堂大学) 稲垣 直子
3. 悪性リンパ腫患者の診療・検査チェックリスト (順天堂大学) 磯部 泰司

内科系総合雑誌 **Modern Physician** モダンフィジシャン

定価は表紙に表示してあります。

年間予約購読料 33,000 円 (特大号・消費税含)
 (送料小社負担)
 年間予約購読は前金にて医学書販売店または
 小社に直接お申し込み下さい。

Vol. 31 No. 11 (2011)

2011 年 11 月 1 日発行

発行所 **株式会社 新興医学出版社**
 編集代表人 服部 治夫

〒113-0033 東京都文京区本郷 6-26-8

電話 (03) 3816-2853 FAX (03) 3816-2895

メールアドレス：info@shinkoh-igaku.jp

ホームページ：http://shinkoh-igaku.jp

振替口座 00120-8-191625

印刷所 三報社印刷株式会社 Printed in Japan.©

・本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社新興医学出版社が保有します。

・本誌を無断で複製する行為 (コピー、スキャン、デジタルデータ化など) は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き禁じられています。研究活動、診療を含み業務上使用する目的で上記の行為を行うことは大学、病院、企業などにおける内部的な利用であっても、私的使用には該当せず、違法です。また、私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

・**JCOPY** (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物)

本誌の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

Seminar

2. 虚弱の危険因子

下方 浩史 安藤富士子

KEY WORD

- 虚弱
- 高齢者
- 危険因子
- 体力
- 老化

SUMMARY

高齢者の虚弱は年齢が高いほど割合が高くなり、また男性よりも女性で割合が高い。虚弱の要因としては、低栄養、喫煙、慢性疾患への罹患、慢性炎症、性ホルモンの減少などの身体的要因に加えて、世帯の年収や教育歴、人種、生活空間など社会的な因子も重要である。高齢者ではこれらの多くの要因が重積し、虚弱を引き起こすものと考えられる。高齢者の虚弱に対しての運動や栄養による介入研究が数多く行われているが、その効果ははっきりしていない。運動介入や栄養の単独の介入では虚弱の予防は難しく、生活全般のサポートでの対応が望まれる。

はじめに

日本人の平均寿命は年々長くなり、高齢者、特に後期高齢者の人口が急増している。しかし、高齢になるほど虚弱な高齢者は増加する。一方で少子化が進み、今後は若い労働力が不足していくことが予想される。そのような状況で、介護のために若い人材の労力が費やされるようでは、日本の国が成り立っていなくなってしまうだろう。高齢化する日本の社会で、介護や支援を要するような虚弱な高齢者を減らし、健康長寿を達成することは急務となっている。本稿では、高齢者の虚弱の要因を明らかにし、その予防法を探る。

虚弱のリスクは男性よりも女性の方が高い¹⁾。また、虚弱な女性の死亡率は男性よりも高いという報告もある²⁾。

虚弱の定義にもよるが、虚弱は75歳以上の20~30%に認められ、高齢になるほどその割合は高くなる³⁾。多くの研究で、加齢は虚弱の最も強い危険因子の1つに挙げられている。しかし、加齢そのものが虚弱の要因なのか、加齢に伴って生じる様々な障害や疾病が虚弱の要因であって、これらの要因をすべて除いても加齢が虚弱の要因であるかどうかについては、まだ十分には明らかにされていない。

性別、加齢と虚弱

虚弱は男性よりも女性に多い。日本では平均寿命は女性の方が男性よりも7歳近く長い。寝たきりの期間も女性の方が長く、虚弱の女性の数は男性よりも多い。しかし年齢を調整しても

生活習慣と虚弱

高齢者では一般に身体活動量が減り、また歯の脱落、嗅覚や味覚の低下、消化機能の低下など生理学的な要因に加えて、抑うつなどの精神的な要因のため食欲が低下する。こうした生活習慣の変化が高齢者の虚弱を引き起こす可能性が高い。虚弱の栄養学的要因として低栄養、瘦

しもかた ひろし(国立長寿医療研究センター予防開発部長) / あんどう ふじこ(愛知淑徳大学健康医療科学部教授)

せが重要である。特に摂取エネルギー、蛋白質や必須アミノ酸摂取の低下、ビタミンやミネラル、特にビタミンD、カロテン、ビタミンB₁₂、葉酸の摂取不足は高齢者の虚弱と関連が深いといわれている¹⁾。

虚弱における栄養の指標としてアルブミン、コレステロールが使われてきた。横断的な解析では、低アルブミン血症(血清アルブミン3.5 g/dL未満)は地域在住高齢者の身体機能やADL障害に関連していた^{5,6)}。縦断的研究では、3.8 g/dL以下の低アルブミン血症が3年後の身体機能低下と関連していたが、7年後の身体機能低下とは関連をしていなかった。170 mg/dL未満の低コレステロール血症は死亡のリスクにはなっていたが、虚弱のリスクにはなっていなかった⁷⁾。コレステロールとアルブミンを組み合わせた縦断的な検討では、血清総コレステロールが5.2 mmol/L(201 mg/dL)以下で女性での虚弱危険因子となっていたが、血清アルブミンが4.3 g/dL以下での判定では男女とも虚弱危険因子とはならなかった。しかし、コレステロールとアルブミンの両方を組み合わせると、男性での虚弱危険因子となった⁸⁾。HDLコレステロールについても施設入所の高齢者の2年間の追跡で、身体機能低下の重要なリスクファクターになっていることが示されている⁹⁾。虚弱の栄養指標は、単独では虚弱を見逃してしまうこともある。いくつかの指標を組み合わせると判断することも重要であろう。

高齢者の虚弱についての大規模な縦断研究として、米国の40,657人の65~79歳の女性を対象とした3年間の追跡研究Women's Health Initiative Observational Study(WHI-OS)がある¹⁰⁾。WHI-OSではベースライン調査で16.3%が虚弱と判断され、さらに3年間の追跡で14.8%が新たに虚弱となった。虚弱の要因として生活習慣についても詳細な調査が行われているが、その結果では喫煙は虚弱の危険因子であるが、飲酒は少量ならばむしろ虚弱を予防するという結果が出ている。また、体重は低体重も肥満もともに正常体重に比べて虚弱の要因となっていた。

慢性疾患と虚弱

WHI-OSの報告では慢性疾患やうつ症状が虚弱の要因であり、一方、自覚的健康度が高いことは虚弱を防ぐ要因であった。虚弱との関連が認められた慢性疾患は、冠動脈疾患、脳血管障害、糖尿病、高血圧症、大腿骨頸部骨折、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、転倒、抑うつ、関節炎であった¹⁰⁾。さらに認知症や認知機能障害が、高齢者の虚弱と関連しているとする報告もある^{11,12)}。

慢性の炎症も虚弱の要因となる。IL-6が3.8 pg/mLを超える場合、CRPが2.65 mg/Lを超える場合には、3年間の追跡で有意に身体機能が低下していた⁷⁾。男性ホルモンの低下についても、高齢男性の虚弱の要因であるとの報告がある。米国での1,469名の65歳以上高齢男性の検討では、血清テストステロン濃度が低いほど虚弱の割合が多く、4年間の縦断的追跡でも血清テストステロン濃度が低いほど虚弱となるリスクが高かった¹³⁾。男性高齢者の場合、アンドロポーズと呼ばれる加齢に伴う男性ホルモンの低下が、虚弱の要因として重要である。副腎や性腺で産生される男性ホルモンの1種であるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)も低値であることが、高齢男女で虚弱と関連していた¹⁴⁾。これら様々な慢性疾患や病態が重積することで、さらに虚弱の危険が増加する。

社会経済的要因と虚弱

同じ定義を用いても、虚弱高齢者の分布には地域差があるといわれている。ヨーロッパ10カ国の調査では、65歳以上の虚弱高齢者の割合はスイスの5.8%からスペインの27.3%までと異なっており、同じヨーロッパでも概して南欧は北欧よりも虚弱な高齢者が多いと結果であった¹⁵⁾。この地域差には教育など社会経済的な要因が関与しているという。

米国のWHI-OSでは社会経済的要因として、世帯年収が高いほど、教育が長いほど、白人に比べむしろ黒人やアジア人でリスクが低かつ

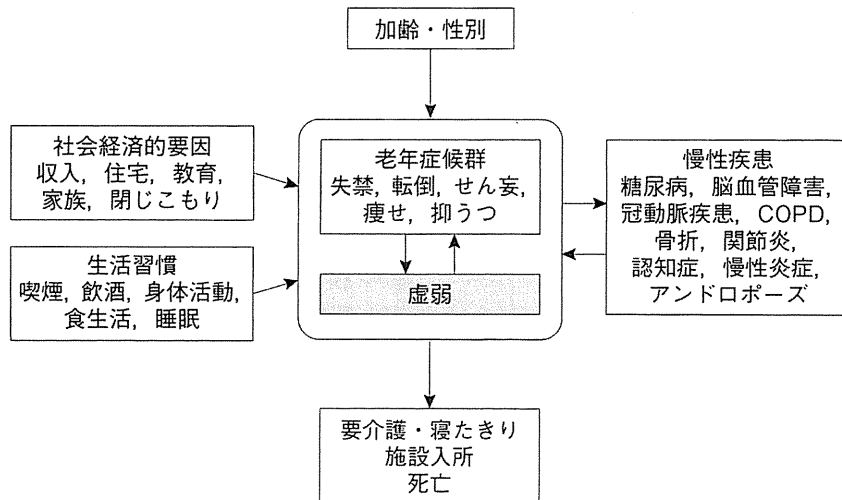


図1 高齢者の虚弱の要因と老年症候群

た¹⁰⁾。また、一人暮らしは虚弱となるリスクを20%下げている。一人暮らしは、他の家族に依存できず自立が必要なためと思われる。一方で、3年間にわたる縦断的研究で、外出頻度が少ない、いわゆる「閉じこもり」で虚弱の発生率が高かったとの報告もある¹⁶⁾。

虚弱高齢者への介入研究

虚弱の予防を目指しての介入研究が繰り返し行われている。1994年に『New England Journal of Medicine』に掲載された Fiatarone らによる虚弱高齢者への古典的な介入研究がある¹⁷⁾。施設入所中の高齢者に対する無作為割付研究で、筋肉トレーニングにより虚弱の有意な改善が認められている。運動による介入の虚弱の改善効果については、ほかのよくデザインされた研究でも認められているが¹⁸⁾、否定的な結果の研究もある¹⁹⁾。

栄養での介入でも虚弱の改善効果ははっきりしない。Fiatarone らによる無作為割付研究でのビタミン、ミネラル、蛋白質、脂質、炭水化物による栄養介入では、虚弱の改善効果は認められなかった¹⁷⁾。必須アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシンの3つを分岐鎖アミノ酸という。筋肉を構成している必須アミノ酸の約35~40%がこの分岐鎖アミノ酸であり、筋肉

の蛋白質分解を抑制する。高齢者の筋量維持、増加にこの分岐鎖アミノ酸が有効だとする報告は多い²⁰⁾。しかし、実際に無作為割付研究を行っても、ロイシンをサプリメントとして3カ月間にわたって高齢男性に投与した介入試験では、筋肉量や筋力への影響はなかったという²¹⁾。このほかにもビタミンDの投与による栄養介入の研究などもあるが¹⁹⁾、虚弱の改善効果は認められていない。

おわりに

老年症候群は高齢者に特有のあるいは高頻度にみられる諸症状であり、高齢者のADLやQOLを阻害する。老年症候群には、めまい、息切れ、痩せ、食欲不振、抑うつ、転倒、関節痛、視力低下、聴力低下などが含まれる。これらの老年症候群の諸症状は、高齢者虚弱との関わりが強い。図1に示すように、加齢、性別は高齢者の虚弱の要因として重要であるが、世帯年収や教育、住宅環境、家族構成などの社会経済的要因、喫煙、飲酒、身体活動、食生活などの生活習慣、糖尿病、脳血管障害、冠動脈疾患、COPD、骨折、関節炎、認知症、慢性炎症、アンドロポーズなどの慢性疾患や慢性的な病態が、高齢者の虚弱を引き起こす。これらの要因は同時に様々な老年症候群の要因にもなる。さらに

高齢者の虚弱が老年症候群の原因ともなる。そして要介護や寝たきり、施設入所、最終的には死に至る。このように、多くの要因が重積し虚弱を引き起こす。運動介入や栄養の単独の介入では虚弱の予防は難しい。高齢者に対しての生活全般のサポートによる対応が望まれる。

文 献

- 1) Mor V et al : Functional transitions among the elderly : patterns, predictors, and related hospital use. *Am J Public Health* **84** : 1274-1280, 1994.
- 2) Puts MT et al : Sex differences in the risk of frailty for mortality independent of disability and chronic diseases. *J Am Geriatr Soc* **53** : 40-47, 2005.
- 3) Topinkova E : Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab* **52**(Suppl 1) : 6-11, 2008.
- 4) Bartali B et al : Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **61** : 589-593, 2006.
- 5) Salive ME et al : Serum albumin in older persons : relationship with age and health status. *J Clin Epidemiol* **45** : 213-221, 1992.
- 6) Jensen GL et al : Nutrition risk screening characteristics of rural older persons : relation to functional limitations and health care charges. *Am J Clin Nutr* **66** : 819-828, 1997.
- 7) Reuben DB et al : Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* **50** : 638-644, 2002.
- 8) Schalk BW et al : Lower levels of serum albumin and total cholesterol and future decline in functional performance in older persons : the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Age Ageing* **33** : 266-272, 2004.
- 9) Zuliani G et al : Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are a marker of disability in the elderly. *Gerontology* **45** : 317-322, 1999.
- 10) Woods NF et al : Women's Health Initiative : Frailty : emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* **53** : 1321-1330, 2005.
- 11) Black SA and Rush RD : Cognitive and functional decline in adults aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* **50** : 1978-1986, 2002.
- 12) Buchman AS et al : Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly. *Psychosom Med* **69** : 483-489, 2007.
- 13) Cawthon PM et al : Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group : Sex hormones and frailty in older men : the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* **94** : 3806-3815, 2009.
- 14) Voznesensky M et al : The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing* **38** : 401-406, 2009.
- 15) Santos-Eggimann B et al : Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **64** : 675-681, 2009.
- 16) Xue QL et al : Life-space constriction, development of frailty, and the competing risk of mortality : the Women's Health And Aging Study I. *Am J Epidemiol* **167** : 240-248, 2008.
- 17) Fiatarone MA et al : Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* **330** : 1769-1775, 1994.
- 18) Gill TM et al : A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med* **347** : 1068-1074, 2002.
- 19) Latham NK et al : A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people : the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* **51** : 291-299, 2003.
- 20) Fujita S and Volpi E : Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr* **136** (Suppl) : 277S-280S, 2006.
- 21) Verhoeven S et al : Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men. *Am J Clin Nutr* **89** : 1468-1475, 2003.

(執筆連絡先) 下方浩史 〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35 番地 国立長寿医療研究センター予防開発部

Seminar

3. 虚弱のバイオマーカーとその応用

小川 純人 大内 尉義

KEY WORD

- 虚弱
- サルコペニア
- 性ホルモン

SUMMARY

■ 高齢者の虚弱は、身体機能、臓器機能の低下など、加齢に伴う要因によって生じる老年症候群の1つであり、生命予後やADLに及ぼす影響が大きく、その予防はわが国において重要な課題となっている。虚弱の重要な要因、背景としてサルコペニアの存在が知られているが、加齢に伴うホルモン、サイトカインなどの液性因子の変化が、虚弱やサルコペニアの発症、進展に関与している可能性が明らかになってきている。本稿では、加齢に伴うホルモン、サイトカインなどの液性因子の加齢変化、動態と虚弱、サルコペニアとの関連性、バイオマーカーとしての可能性について概説する。

はじめに

加齢に伴う様々な機能変化の中でも、歩行能力、運動機能、視力、記憶力、腎機能をはじめとした人間の身体機能、生理機能は年齢とともに低下していくことが知られている。加齢に伴う生殖内分泌器官の機能低下により、性ステロイドなどのホルモン動態にも大きな変化が生じ、menopause, andropause, somatopause, adrenopauseとして理解されている。また、加齢に伴う性ホルモンの低下とは対照的に、Interleukin-6(IL-6)、IL-1、tumor necrosis factor-alpha(TNF- α)などの炎症性サイトカインの産生増大が指摘されており、慢性炎症と老化、老年病との関連性が示唆されている¹⁾。加齢に伴い筋肉量の減少、筋力低下(サルコペニア)も認められ、高齢者の身体機能、臓器予備能、activities of daily life(ADL)の低下によって虚弱(frailty)、要介護状態に陥る場合も少なくない。Frailtyは栄養障害、移動能力低下、筋力低下、活力低下、

活動度低下をその評価指標としてFriedらにより提唱されているが、サルコペニアはfrailtyの主要な要因と考えられる²⁾。

このように複合的な成因、背景が想定される高齢者の虚弱、サルコペニアでは、高齢者の運動機能、身体機能を低下させるばかりでなく、生命予後、ADLを規定し、高齢者本人、介護者のquality of life(QOL)を低下させてしまう場合が多く、その対策は重要である。その際、虚弱予防の観点からサルコペニアを予防、改善することの重要性がより認識されるようになってきており、最近では性腺系、副腎系の加齢変化、サイトカイン動態と筋肉量、サルコペニアとの関連性についても知見が得られるようになってきている(表1)。

ホルモンの動態、加齢変化

加齢に伴う機能変化の中で生殖内分泌器官の老化は重要であり、特に女性においては平均寿

■おがわ すみと、おおうち やすよし(東京大学大学院医学系研究科加齢医学)

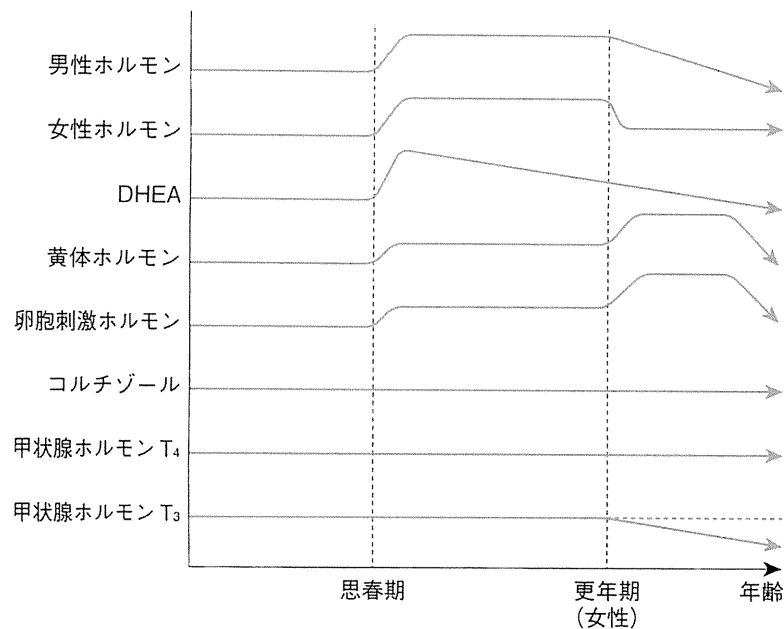


図1 加齢に伴う血中ホルモン濃度の変化

表1 サルコペニア関連因子の例

Testosterone	IL-6
Estrogen	TNF- α
DHEA	CRP
DHEA-S	α 1-antichymotrypsin
SHBG	Wnt
Vitamin D	Notch
Cortisol	MuRF1
Growth hormone	TGF- β
IGF-1	Smad3

命が80歳を超えるのに対し、50歳前後で閉経を迎えるようになる。このように加齢とともに変動する内的環境のうち重要なものとして、個体の恒常性維持に必要なホルモンが挙げられる。一般に、甲状腺ホルモンやグルココルチコイドなど生命維持に不可欠と考えられるホルモンは、加齢に際し比較的一定レベルを維持するのに対し、血中性ホルモン濃度は加齢に伴い特異的変動を示すことが明らかになってきている(図1)。血中エストロゲン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)はいずれも小児期から思春期にかけて著増し、その後は各性ステロイドホルモンに特徴的な加齢性変動のパターンを示す。女性で

は閉経を機に血中エストロゲン濃度が顕著に低下することに伴って、フィードバック抑制が起こらず下垂体からの分泌上昇により血中黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)値は高値となる。

男性の場合、加齢に伴いテストステロンの低下を認めることが知られており、高齢男性では1年に1%程度血中濃度が低下するといわれている³⁾。また、性ステロイド前駆体であるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)は、その硫酸包合体であるDHEA-Sとともにそのほとんどが副腎で産生され、それ自体が弱いアンドロゲン活性を有することから副腎アンドロゲンといわれている。DHEA、DHEA-Sは6~7歳頃から増加し始め、13歳前後でピークに達してしばらく高値を維持し、20歳代以後加齢とともに直線的に減少することが明らかとなってきている。高齢男性における低テストステロン状態については、身体機能、転倒リスクなどとの関連性が明らかになってきた。米国における約6,000名の地域在住高齢男性を対象とした観察研究(4年間)では、当初の活性型テストステロン値と転倒リスク、身体機能との間に負の相関が認められた⁴⁾。また、テストステロン低下に

伴う筋量減少、および補充によるタンパク同化、筋量増加作用が転倒リスクに大きく関与することも明らかになってきており、ホルモン補充や運動に伴う筋力、筋量、体組成の改善によって転倒リスクの軽減も期待される⁵⁻⁷⁾。65歳以上の男性に3年間パッチによるテストステロン補充を行った米国の研究では、筋肉量の増加、脂肪量の減少といった体組成の改善効果が認められた⁸⁾。

テストステロン値は男性だけでなく女性でも加齢とともに低下することが知られており⁹⁾、女性においてもテストステロンレベルと転倒リスクとの関連について一部示唆されている^{10,11)}。その一方で、高齢者に対して女性ホルモン補充を行った際に、筋力増強を認め、転倒リスクを軽減させるかどうかについては一定の結論が得られていない^{12,13)}。

DHEA-Sは末梢組織で男性ホルモン、女性ホルモンに変換されることで間接的に作用することが知られているが、これまでの観察研究などから、高齢者においてDHEA-S値と転倒リスクとの間に負の相関を認める可能性が示唆されている。

性ホルモン結合タンパク(SHBG)については、性ホルモンの動態とは異なり、加齢に伴って増加することが知られており¹⁴⁾、SHBGの増加に伴い、遊離テストステロン値はむしろ低下し、体内におけるテストステロン活性も低下する可能性が指摘されている。また、insulin-like growth factor-1(IGF-1)は成長ホルモンにより肝臓、筋肉で産生される一方で、その血中濃度は加齢に伴って低下することが知られている¹⁵⁾。IGF-1は筋細胞の増殖、タンパク合成に重要とされるほか、IGF-1によるPI3K/Akt経路の活性化は、骨格筋ユビキチンリガーゼであるmuscle ring-finger 1(MuRF1)などの発現抑制によってサルコペニアの防止につながる可能性が示されている¹⁵⁾。

サイトカインの動態とサルコペニア

加齢に伴うホルモン動態の変化、身体組成の

変化などによって、IL-6、IL-1、TNF- α をはじめとする炎症性サイトカイン産生が増大することが知られており、高齢者における血中サイトカインの上昇は、老年病、老年症候群の発症、進展に関与している可能性が示唆されている。また、サイトカインが有する異化作用により、骨格筋タンパク分解が亢進し、結果としてサルコペニアをもたらす可能性も考えられる。実際、加齢に伴う血清、筋組織中でのIL-6、TNF- α 増加と筋量低下との関連性が指摘され、IL-6、CRP、 α 1-antichymotrypsinとサルコペニアの間では、血中IL-6濃度と筋力、筋量との間に逆相関が示された^{16,17)}。またIL-6過剰発現マウスの表現型として、骨格筋萎縮が認められている¹⁸⁾。このほか、骨格筋タンパクの分解機序としてユビキチン依存性経路が知られているが、TNF- α などのサイトカインがNF- κ Bの活性化を介してMuRF1発現を誘導し、サルコペニアを引き起こす可能性が示されている¹⁹⁾。

また、高齢、若齢マウス間の血管縫合(parabiotic pairings)実験により、高齢マウスでの筋再生能増強、若年マウスでの筋再生能低下、筋線維化が認められ、筋衛星細胞の機能低下、筋線維化にWnt、Notchシグナル系が重要であることが最近明らかにされた²⁰⁻²²⁾。また、筋衛星細胞の微少環境(ニッチ)の老化と筋再生能低下との関連も明らかになりつつあり、TGF- β シグナル系の関与が明らかになってきている²³⁾。こうした知見や高齢者由来骨格筋でのNotch発現低下²⁴⁾などからも、加齢性変化を伴う液性因子によって骨格筋細胞活性が制御される可能性も考えられる。

おわりに

本稿では、虚弱のバイオマーカーについて、特にサルコペニアと関連性のある液性因子を取り上げ、加齢に伴う性ステロイド、サイトカインの動態、筋肉サルコペニアとの関連性などについて概説した。性ステロイドを含めた各種ホルモンやサイトカインなどの液性因子の制御が、虚弱、サルコペニアの予防、発症、進展防止に

有用である可能性が次第に明らかにされつつあり、虚弱、サルコペニアの発症基盤の解明、バイオマーカーとしての診断的有用性、臨床応用にも発展するものと期待される。

文 献

- 1) Roubenoff R et al : Monocyte cytokine production in an elderly population : effect of age and inflammation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **53** : M20-M26, 1998.
- 2) Bandeen-Roche K et al : Phenotype of frailty : characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **61** : 262-266, 2006.
- 3) Morley JE et al : Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* **46** : 410-413, 1997.
- 4) Orwell E et al : Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older man. *Arch Intern Med* **23** : 2124-2131, 2006.
- 5) Bhasin S : Testosterone supplementation for aging-associated sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **58** : 1002-1008, 2003.
- 6) Ottenbacher KJ et al : Androgen treatment and muscle strength in elderly men : A meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* **54** : 1666-1673, 2006.
- 7) Rolland Y et al : Sarcopenia : its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* **12** : 433-450, 2008.
- 8) Synder PJ et al : Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* **84** : 2647-2653, 1999.
- 9) Pfeilschifter J et al : Relationship between circulating insulin-like growth factor components and sex hormones in a population-based sample of 50- to 80-year-old men and women. *J Clin Endocrinol Metab* **81** : 2534-2540, 1996.
- 10) Riggs BL et al : Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* **23** : 279-302, 2002.
- 11) Schaap LA et al : The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* **63** : 152-160, 2005.
- 12) Taaffe DR et al : Estrogen replacement, muscle composition, and physical function : The Health ABC Study. *Med Sci Sports Exerc* **37** : 1741-1747, 2005.
- 13) Kenny AM et al : Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in non-obese women who are long-term users of estrogen-replacement therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **58** : M436-M440, 2003.
- 14) Vermeulen A et al : Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab* **81** : 1821-1826, 1996.
- 15) Sherlock M et al : Aging and the growth hormone/insulin like growth factor-T axis. *Pituitary* **10** : 189-203, 2007.
- 16) Lee CE et al : The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. *Clin Nutr* **26** : 524-534, 2007.
- 17) Schaap LA et al : Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* **119** : e9-e17, 2006.
- 18) Tsujinaka T et al : Muscle undergoes atrophy in association with increase of lysosomal cathepsin activity in interleukin-6 transgenic mouse. *Biochem Biophys Res Commun* **207** : 168-174, 1995.
- 19) Adams V et al : Induction of MuRF1 is essential for TNF-alpha-induced loss of muscle function in mice. *J Mol Biol* **384** : 48-59, 2008.
- 20) Brack AS et al : Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science* **317** : 807-810, 2007.
- 21) Liu H et al : Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. *Science* **317** : 803-806, 2007.
- 22) Conboy TM et al : Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* **433** : 760-764, 2005.
- 23) Carlson ME et al : Imbalance between pSmad3 and Notch induces CDK inhibitors in old muscle stem cells. *Nature* **454** : 528-532, 2008.
- 24) Carey KA et al : Impaired expression of Notch signaling genes in aged human skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **62** : 9-17, 2007.

Vitamin D Deficiency in Elderly Women in Nursing Homes: Investigation with Consideration of Decreased Activation Function from the Kidneys

Yasuhito Terabe, MD,^{*} Atsushi Harada, MD, PhD,[†] Haruhiko Tokuda, MD, PhD,[‡] Hiroyasu Okuizumi, MD, PhD,^{§||} Masahiro Nagaya, MD, PhD,[#] and Hiroshi Shimokata, MD, PhD[§]

OBJECTIVES: To determine the approximate percentage of women in nursing homes who have vitamin D deficiency and to investigate whether, in assessing vitamin D status in elderly women, there are problems with measuring only 25 hydroxy-vitamin D₃ (25(OH)D₃) and whether decreased vitamin D activation as a result of poor renal function needs to be considered.

DESIGN: Cross-sectional study.

SETTING: Forty-eight nursing homes in Japan.

PARTICIPANTS: Four hundred three women with a mean age of 86.5 living in nursing homes who had participated in a clinical trial for hip protectors and were not bedridden.

MEASUREMENTS: At the start of the trial, in addition to general biochemical data, 25(OH)D₃, 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃), intact parathyroid hormone (intact PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), bone alkaline phosphate (BAP), cross-linked N-telopeptide of type I collagen (NTx), and osteocalcin were measured in participants' blood, and statistical analysis was performed.

RESULTS: 25(OH)D₃, which is thought to reflect vitamin D status in the body, was surveyed and found to have a mean value of 16.7 ng/mL. 25(OH)D₃ was less than 16 ng/mL in 49.1% of all participants. Creatinine clearance (CCr) was less than 30 mL/min in 20.1% of participants. Participants with serum 25(OH)D₃ less than 16 ng/mL and CCr less than 30 mL/min had significantly higher levels of intact PTH and serum NTx. Participants with a CCr less than 30 mL/min had significantly lower levels of 1,25(OH)₂D₃.

CONCLUSION: Frail elderly adults living in nursing homes with poor renal function had lower 1,25(OH)₂D₃ and higher intact PTH levels and were thus thought to have poorer vitamin D activating capacity. Supplementation with cholecalciferol may be insufficient in people who have poor renal function. *J Am Geriatr Soc* 60:251–255, 2012.

Key words: 25-hydroxy-vitamin D₃; 1,25-dihydroxy-vitamin D₃; nursing homes

The importance of vitamin D for bones has been indicated in previous studies.^{1,2} Frail elderly adults with limited ability to perform activities of daily living (ADL) who enter a nursing home are at high risk for low vitamin D as a result of poor nutrition and lack of sunlight. Vitamin D deficiency is an important risk factor for osteoporosis and fractures from falls in elderly adults.^{3–5} When assessing serum 25 hydroxy-vitamin D₃ (25(OH)D₃) levels to define vitamin D deficiency, many reports have adopted a cutoff of 20 ng/mL.^{6–8} It has also been reported that individuals with hip fracture or those with a history of falls have low 25(OH)D₃ levels.^{9,10} Secondary hyperparathyroidism from poor renal function in elderly adults must also not be overlooked.¹¹ The group that is probably at the highest risk of falls and fractures is elderly women living in nursing homes who are not completely bedridden but have a mobility level of at least being able to move about in a wheelchair with assistance. The participants in this study were such a group of people, who had previously participated in a fracture prevention trial using hip protectors.¹² Vitamin D levels, renal function, and the relationship between the two were investigated in these women, and the approximate percentage of these nursing home residents who needed supplemental vitamin D was considered.

From the Departments of ^{*}Orthopedic Surgery, [†]Advanced Medicine, [‡]Clinical Laboratory, [§]Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu City, Aichi, Japan; ^{||}Mimaki Onsen Clinic, Tomi City, Nagano, Japan; and [#]Geriatric Health Services Facility, Luminous Obu, Obu City, Aichi, Japan.

Address correspondence to Yasuhito Terabe, Department of Orthopaedic Surgery, National Center for Geriatrics and Gerontology, Gengo 35, Morioka-cho, Obu, Aichi, Japan. E-mail: yst-trb@ncgg.go.jp

DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03826.x

METHODS

Participants were 403 women aged 70 and older (range: 70–103) who lived in 48 nursing homes from whom consent was obtained for participation in a fracture prevention trial using hip protectors.¹² They had a mobility level of at least being able to move about in a wheelchair with assistance. A history of bilateral hip fracture was a condition for exclusion. Written informed consent was obtained from all participants. The Ethics Committee of the National Center for Geriatrics and Gerontology approved the study. Blood was collected from participants as the 48 nursing homes in the southern part of central Japan were visited in turn between January 2005 and May 2008. At the start of the trial, in addition to general biochemical data, 25(OH)D₃, 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃), intact parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), bone alkaline phosphate (BAP), cross-linked N-telopeptide of type I collagen (NTx), and osteocalcin were measured using participants' blood, and statistical analysis was performed. 25(OH)D₃ was measured using the radioimmunoassay double antibody method. Frail elderly adults have little muscle, and even if creatinine (Cr) is in the normal range, it cannot be concluded that renal function is normal. For a simpler assessment of renal function, we estimated Cr clearance (CCr) with adjustments for age and body weight using the widely adopted Cockcroft-Gault formula.¹³

Statistical Analyses

SPSS (version 17.0, SPSS, Inc., Chicago, IL) was used in the statistical analysis. Adjustment was made for age as a control variable in partial correlation. Two-tailed significance probability <.05 was taken to be significant. The Student *t*-test was used to test for differences between the mean values of the two groups, with *P* < .05 taken to indicate significance. The Bonferroni test was used to compare the mean values in the groups, using a general linear model adjusted for age. *P* < .05 was taken to indicate a significant difference.

RESULTS

Participants were aged 70 were to 103 (mean 86.5). Mean 25(OH)D₃ level, which is an indicator of vitamin D level, was low (16.7 ng/mL). The mean values for the following tests were: 1,25(OH)₂D₃, 44.4 ± 17.5 pg/mL; intact PTH, 57.4 ± 38.7 pg/mL; BAP, 32.4 ± 13.2 U/L; osteocalcin, 7.8 ± 3.8 ng/mL; and NTx, 17.6 ± 9.7 nmol bone collagen equivalent/L. The percentile distribution in the 25(OH)D₃ distribution is shown in Figure 1. When 25(OH)D₃ concentration of less than 20 ng/mL was taken to indicate vitamin D deficiency, 78.1% of participants were found to be vitamin D deficient.

To further investigate 25(OH)D₃, the partial correlation was first examined adjusted for age. There were significant positive correlations between 25(OH)D₃ and 1,25(OH)₂D₃ (correlation coefficient (*r*) = 0.149, *P* = .003), albumin (*r* = 0.185, *P* < .001), total cholesterol (*r* = 0.165, *P* = .001), blood urea nitrogen (*r* = 0.116, *P* = .02), Ca (*r* = 0.153, *P* = .002), and P (*r* = 0.100,

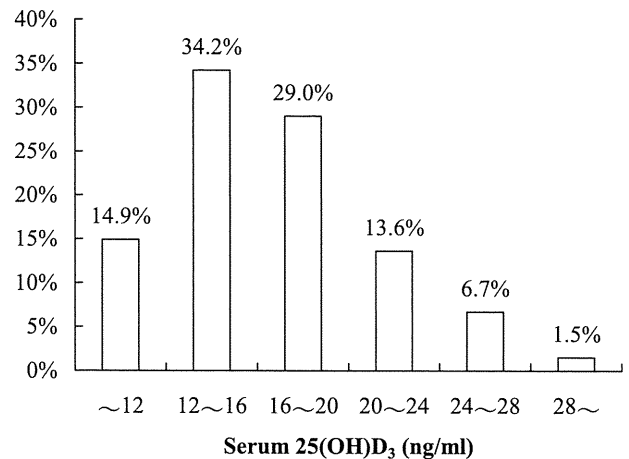


Figure 1. Percentile distribution of serum 25 hydroxy-vitamin D₃ (25(OH)D₃) concentrations. 25(OH)D₃ level was < 20 ng/mL in 78.1% and < 16 ng/mL in approximately half.

P = .04). Significant negative correlations were shown with serum NTx (*r* = −0.153, *P* = .002) and intact PTH (*r* = −0.178, *P* < .001). It was then decided to further investigate intact PTH, which had shown a high correlation. Mean intact PTH levels in the group with a serum 25(OH)D₃ concentration less than 12.0 ng/mL, 12.0 to 15.9 ng/mL, and 16.0 ng/mL or higher were 72.3 pg/mL, 60.4 pg/mL, and 51.1 pg/mL, respectively. Mean intact PTH level was significantly higher in participants with a serum 25(OH)D₃ concentration less than 12.0 ng/mL (*P* < .001) and 12.0 to 15.9 ng/mL (*P* = .02) than in those with a concentration of 16.0 ng/mL or higher. Participants younger than 85 were then compared with those aged 85 and older to determine whether the various data differed depending on age (Table 1). Significant differences were seen in 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃, and intact PTH. Because 1,25(OH)₂D₃, a form of activated vitamin D, also decreases with age, it was decided to investigate 1,25(OH)₂D₃. First, in the age-adjusted partial correlation, 1,25(OH)₂D₃ showed the strongest negative correlation with Cr (*r* = −0.323, *P* < .001). This finding suggests that renal function strongly affects 1,25(OH)₂D₃. The relationship between 1,25(OH)₂D₃ concentration and estimated CCr is shown in Table 2. 1,25(OH)₂D₃ concentration was significantly lower in participants with CCr less than 30 mL/min. Similarly, intact PTH concentration was significantly higher in participants with CCr less than 30 mL/min, in whom 1,25(OH)₂D₃ concentration was significantly lower (Table 2). A tendency was seen for 25(OH)D₃ levels to be higher with lower CCr, and a significant difference was seen between groups with CCr of less than 30 and 45 mL/min or greater (*P* < .05, general linear model Bonferroni test). To improve understanding of how participants were distributed according to 25(OH)D₃ concentration and CCr value, they were divided into four groups with 25(OH)D₃ concentrations of less than 16 and 16 ng/mL and greater and CCr of less than 30 and 30 mL/min and greater. Concentrations of 1,25(OH)₂D₃, intact PTH, and serum NTx of the groups were then compared (Table 3). Of 198 participants with 25(OH)D₃ concentrations of less than 16 ng/mL, 36 (18.4%) had poor renal function (CCr < 30 mL/min), and of 205 participants with

Table 1. Comparison of Mean Data Values According to Age

Characteristic	Normal Range	Mean ± Standard Deviation		P-Value
		<85 (n = 139)	≥ 85 (n = 264)	
Age	—	79.1 ± 3.8	90.4 ± 3.7	<.001
Height, cm	—	145.2 ± 7.5	142.8 ± 7.2	.003
Weight, kg	—	44.1 ± 8.3	41.6 ± 7.5	.003
Body mass index, kg/m ²	—	20.7 ± 4.4	20.0 ± 3.3	.28
25 hydroxy-vitamin D ₃ , ng/mL	—	17.5 ± 4.9	16.3 ± 4.7	.01
1,25-dihydroxy-vitamin D ₃ , pg/mL	20–60	47.5 ± 18.1	42.7 ± 16.9	.008
Intact parathyroid hormone, pg/mL	10–65	51.6 ± 27.4	60.4 ± 43.2	.03
Albumin, g/dL	3.9–4.9	3.9 ± 0.3	3.9 ± 0.4	.01
Total protein, g/dL	6.5–8.2	6.9 ± 0.5	6.9 ± 0.5	.26
Total cholesterol, mg/dL	120–220	207.6 ± 38.0	195.9 ± 36.3	.003
Blood urea nitrogen, mg/dL	8–20	17.8 ± 6.5	18.7 ± 7.7	.25
Creatinine, mg/dL	0.5–0.8	0.66 ± 0.3	0.72 ± 0.4	.13
Creatinine clearance (Cockcroft-Gault formula), mL/min	—	55.2 ± 18.6	38.9 ± 12.7	<.001
Glomerular filtration rate (modified diet in renal disease formula), mL/min	—	73.9 ± 25.0	65.4 ± 22.1	.001
Calcium, mg/dL	8.7–10.1	8.8 ± 0.4	8.8 ± 0.5	.25
Phosphorus, mg/dL	2.5–4.5	3.6 ± 0.4	3.6 ± 0.5	.21
Aspartate aminotransferase, U/L	10–40	19.2 ± 6.2	19.7 ± 6.2	.39
Alanine aminotransferase, U/L	5–45	13.2 ± 7.5	11.5 ± 6.0	.02

Table 2. Comparison of 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃), Intact Parathyroid Hormone (PTH), and 25 Hydroxy-Vitamin D₃ (25(OH)D₃) Concentrations According to Creatinine Clearance (CCr)

CCr, mL/min	Mean (Standard Error)		
	1,25(OH) ₂ D ₃ , pg/mL	Intact PTH, pg/mL	25 Hydroxy-Vitamin D ₃ , ng/mL
<30.0 (n = 82)	33.0 (1.9)*	80.1 (4.3)*	17.9 (5.2)
30.0–44.9 (n = 160)	45.8 (1.3)	52.7 (3.0)	17.0 (4.9)
≥ 45 (n = 161)	48.8 (1.4)	50.5 (3.2)	15.9 (4.4)

* P < .05, general linear model Bonferroni test.

25(OH)D₃ concentrations of 16 ng/mL and higher, 45 (22.0%) had poor renal function. These percentages were approximately the same, but concentrations of intact PTH and NTx were significantly higher in the group with 25(OH)D₃ of less than 16 ng/mL and CCr of less than 30 mL/min. In addition, in the group with CCr of less than 30 mL/min, 1,25(OH)₂D₃ concentration was significantly lower than in the group with CCr of 30 mL/min and higher, regardless of 25(OH)D₃ concentration.

DISCUSSION

Table 4 summarizes the reports on 25(OH)D₃ concentration in elderly cohorts.^{14–20} A comparison of reports in which participants were living in institutions and reports in which participants were living independently revealed lower levels of 25(OH)D₃ in residents of institutions, who are thought to have greater difficulty with activities of

Table 3. Comparison of 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃), Intact Parathyroid Hormone (PTH), and Cross-Linked N-Telopeptide of Type I Collagen (NTx) Concentrations According to Creatinine Clearance (CCr) and 25 Hydroxy-Vitamin D₃ (25(OH)D₃) Concentration

CCr, mL/min	Mean (Standard Error)	
	25(OH)D ₃ , ng/mL	
	<16	≥ 16
<30		
1,25(OH) ₂ D ₃ , pg/mL	29.0 (2.7)*	36.3 (2.5)*
Intact PTH, pg/mL	104.8 (6.1)*	60.7 (5.4)
NTx, nmolBCE/L	28.3 (1.6)*	18.9 (1.4)
≥ 30		
1,25(OH) ₂ D ₃ , pg/mL	45.2 (1.2)	49.3 (1.3)
Intact PTH, pg/mL	55.1 (2.8)	48.1 (2.9)
NTx, nmolBCE/L	17.1 (0.7)	15.3 (0.7)

1,25(OH)₂D₃ levels were significantly lower in participants with CCr lower than 30 mL/min than those with CCr of 30 mL/min and higher. Mean intact PTH and NTx concentrations in participants with CCr lower than 30 mL/min and 25(OH)D₃ of less than 16 ng/mL were significantly higher than in the other participants.

* P < .05, general linear Bonferroni test.

daily living. Experts have proposed that 25(OH)D₃ concentrations of 20 to 32 ng/mL, or roughly 30 ng/mL, are the minimum necessary concentration to prevent fractures.²¹ A recent meta-analysis also reported that concentrations of 75 to 100 nmol/L balanced the benefits and risks of the health of elderly people.²² Many studies take PTH to be an indicator of the cutoff value for 25(OH)D₃ concentration.^{6–8} When PTH is taken as an indicator, a 25(OH)D₃ concentration of 20 ng/mL is taken as the cutoff

Table 4. Past Reports of 25 Hydroxy-Vitamin D₃ (25(OH)D₃) Levels in Elderly Cohorts

Study Participants	n	25(OH)D ₃ ,		References
		Age, Mean	ng/mL, Mean	
Nursing home (Japan)	133	84.6	11.9	14
Nursing home or housebound (United States)	116	81	12.6	15
Nursing home (this study, Japan)	425	86.4	16.8	—
Nursing home (United States)	35	74	17.4	16
Independent women (Canada)	186	73	15.6	17
Independent women (France)	440	80	17.0	18
Community-dwelling elderly women (Japan)	2,007	75.4	24.2	19
Independent women (United States)	500	71	29.6	20

in many reports.⁶⁻⁸ In the participants in this study, 78.1% had 25(OH)D₃ levels less than 20 ng/mL. Another study reported that 25(OH)D₃ of 20 ng/mL and greater is needed when intact PTH is taken as the indicator and that 28 ng/mL and greater is needed when bone density in the femoral neck is taken as the indicator.⁶ From the present results, the cutoff value for 25(OH)D₃ as an indicator of intact PTH was thought to be 16 ng/mL; 49.1% of participants had 25(OH)D₃ of less than 16 ng/mL (Figure 1). In general, people with poor renal function have lower levels of 1,25(OH)₂D₃, an activated form of vitamin D, as a result of poor vitamin D activating capacity. Moreover, secondary hyperparathyroidism from poor renal function is not unusual in elderly people.¹¹ In the present results as well, there was a strong negative correlation between 1,25(OH)₂D₃ and CCr ($r = -0.323$, $P < .001$), which suggests that renal function strongly affects 1,25(OH)₂D₃. As shown in Table 2, intact PTH levels were significantly higher and 1,25(OH)₂D₃ significantly lower with a CCr of less than 30 mL/min. From this it can be conjectured that vitamin D activation in the kidneys may decrease in cases of secondary hyperparathyroidism from poor renal function. In addition, as shown in Table 3, the percentage of people with poor renal function (CCr < 30 mL/min) was nearly the same in participants with 25(OH)D₃ levels greater and less than 16 ng/mL. Women with such vitamin D activating capacity made up 20.1% of all participants, although according to guidelines published in the United States in 2003²³ for bone metabolism disorders in individuals with chronic kidney disease, if PTH is measured and found to be high in people undergoing dialysis and those with chronic renal failure with less than 60% renal function, it is recommended that serum 25(OH)D₃ be measured and vitamin D₂ be administered if it is less than 30 ng/mL. Considering these guidelines, a greater number of people would probably be judged to have poor renal function, although there are limitations to this investigation. All CCr values were derived through calculation, not from actual measurements of CCr or glomerular filtration

rate (GFR). Cystatin C was not measured either. The Cockcroft-Gault formula was first used to calculate CCr, but the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula²⁴ was also used to investigate CCr. The correlation between CCr calculated using the Cockcroft-Gault formula and GFR calculated using the MDRD formula was high ($r = 0.769$, $P < .001$). Moreover, in the group with GFR of less than 50 mL/min ($n = 84$, 20.8%), a significant difference, similar to that in the results obtained with the Cockcroft-Gaults formula, was seen. Thus, although CCr obtained from calculations is not ideal, it seems to be reliable. In addition, intact PTH level may be a useful indicator in establishing a cutoff value for 25(OH)D₃ in frail elderly adults such as the present participants. Moreover, because plainly higher intact PTH levels were shown in participants with poor vitamin D activation in the kidneys, intact PTH may have an important role in considering vitamin D supplementation in frail elderly adults. Many experts recommend vitamin D supplementation with cholecalciferol when 25(OH)D₃ level drops below 30 to 32 ng/mL. A recent Institute of Medicine report²⁵ recommends supplementation when 25(OH)D₃ is less than 20 ng/mL, but it does not specifically address frail elderly adults. Vitamin D is not activated efficiently even with cholecalciferol supplementation in frail elderly adults, such as the present participants, who seem to have poor activation of vitamin D. Theoretically, therefore, it would seem that supplementation with a form of activated vitamin D such as paricalcitol or alfacalcidol may be beneficial in the case of frail elderly adults with poor renal function.

CONCLUSION

In this study, 25(OH)D₃ levels were found to be low in women living in nursing homes who were at least able to move about in a wheelchair with assistance. Approximately 50% to 80% of participants were thought to be vitamin D deficient, although this depends somewhat on the cutoff value used for 25(OH)D₃. In addition, approximately 20% of all participants were thought to have decreased vitamin D activating capacity in the kidneys. Such poor vitamin D activation capacity in the kidneys was present in a similar 20% of people whose 25(OH)D₃ level was above the cutoff level (16 ng/mL). An unexpectedly large number of women in nursing homes thus had poor vitamin D activation secondary to poor renal function. For vitamin D supplementation, therefore, it may be necessary to make a comprehensive judgment with measurements of intact PTH and CCr or GFR and 1,25(OH)₂D₃ rather than cholecalciferol supplementation based simply on 25(OH)₃ level.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to the 48 nursing homes that cooperated in this study and the many staff members who collected data for this study.

Conflict of Interest: The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this paper.

This study was supported by a Research Grant for Comprehensive Research on Aging and Health from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan in 2006 to 2008.

Author Contributions: Yasuhito Terabe: Analysis and interpretation of data, preparation of manuscript. Atsushi Harada: Study concept and design, preparation of manuscript. Haruhiko Tokuda: Acquisition of data, preparation of manuscript. Hiroyasu Okuizumi: Acquisition of participants, preparation of manuscript. Masahiro Nagaya: Acquisition of participants and data, preparation of manuscript. Hirashi Shimokata: Analysis and interpretation of data.

Sponsor's Role: None.

REFERENCES

- Riggs BL. Role of the vitamin-D-endocrine system in the pathophysiology of postmenopausal osteoporosis. *J Cell Biochem* 2003;88:209–215.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477–501.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637–1642.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670–676.
- Lips P, Duong T, Oleksik A et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: Baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212–1221.
- Nakamura K, Tsugawa N, Saito T et al. Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. *Bone* 2008;42:271–277.
- Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805–806.
- Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA et al. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4125–4130.
- Sakuma M, Endo N, Oinuma T et al. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:1608–1614.
- Stein MS, Wark JD, Scherer SC et al. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1195–1201.
- Drinka PJ. The importance of parathyroid hormone and vitamin D status in the treatment of osteoporosis and renal insufficiency. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5:382–386.
- Kato C, Ida K, Hoshiyama M et al. Does fall-related self-efficacy in hip-protector users affect quality of life and physical activity in nursing homes in Japan? *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1810–1812.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
- Nashimoto M, Nakamura K, Matsuyama S et al. Hypovitaminosis D and hyperparathyroidism in physically inactive elderly Japanese living in nursing homes: Relationship with age, sunlight exposure and activities of daily living. *Aging Clin Exp Res* 2002;14:5–12.
- Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW et al. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995;274:1683–1686.
- McMurtry CT, Young SE, Downs RW et al. Mild vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in nursing home patients receiving adequate dietary vitamin D. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:343–347.
- Delvin EE, Imbach A, Copti M. Vitamin D nutritional status and related biochemical indices in an autonomous elderly population. *Am J Clin Nutr* 1988;48:373–378.
- Chapuy MC, Schott AM, Garnero P et al. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1129–1133.
- 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* 2008;23:1309–1317.
- Gallagher JC, Kinyamu HK, Fowler SE et al. Calcitropic hormones and bone markers in the elderly. *J Bone Miner Res* 1998;13:475–482.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713–716.
- Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al. Benefit-risk assessment of supplementation. *Osteoporos Int* 2010;21:1121–1132.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1–S28.
- Matsuo S, Imai E, Horio M et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982–992.
- Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academies Press, 2011.

特集：軽度～中等度認知症医療における問題点と課題

2. 疫学からみる日本の現状

Shimokata Hiroshi
下方 浩史

Ando Fujiko
安藤富士子

ライフ・サイエンス



軽度～中等度認知症医療における問題点と課題



下方 浩史

2. 疫学からみる日本の現状

Shimokata Hiroshi
下方 浩史¹⁾

Ando Fujiko
安藤富士子^{1,2)}

¹⁾国立長寿医療研究センター予防開発部 ²⁾愛知淑徳大学健康医療科学部スポーツ・健康医科学科

はじめに

認知症には根本的な治療法、予防法がなく、病状は長期にわたって慢性に進行して、重症に至ることが多い。このため、介護や医療に対する負担が大きい。認知症の出現頻度は高齢になるほど高くなるので、日本の社会の高齢化に伴って今後急速に患者数が増大し、介護や医療のための費用負担が急騰することが予想される。認知症の有病率や発症率についての疫学統計が、今後の医療費予測や高齢者の介護・福祉のあり方に関して、極めて重要な意味をもつ。

日本における認知症有病率調査の問題点

認知症の有病率調査はその重要性にかかわらず、いままですら十分には行われず、特に全国規模の調査については最近までまったく行われていなかった。その理由は、認知症の疫学統計調査を行う場合に、認知症という疾患のもつ特殊性により、以下のような多くの困難があるためである¹⁻³⁾。

1. 対象者の確保

認知症の有病率についての正確な統計データを得るためには、対象人数を多くしなければならない。65歳以上の高齢者は、日本全体では現在約3,000万人であり、推定有病率の1%の違いが患者数推計では30万人の差となる。例えば、有病率15%を14~16%の信頼区間で得るためには、4,898人の対象者が必要である。また、単に認知症全体の有病率だけでなく、アルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭葉

脳変性などの病型別有病率についての検討を加えるためにも、多数の対象者が必要である。一般に認知症有病率調査を実施するためには、5,000人以上の対象者が必要であると思われる。

2. 地域差

認知症の有病率を調べる場合、調査地域の住民の年齢分布によって有病率が異なってしまう。人口の年齢構成を、例えば日本全体の人口構成に変換するような年齢調整をして比較する必要がある。また、都会と僻地、農村、漁村と山村、気候の寒暖などで生活習慣が異なり、年齢調整をしても調査結果が異なっている可能性がある。全国各地での調査が必要となるが、都会での調査は僻地での調査に比して難しいことが多く、調査結果は僻地のデータが多くなってしまう。しかし、人口は都会の方が多く、都会の特性を過小評価することになる。

3. 無作為抽出

有病率を求めるためには、理想としては地域住民の全員を対象にした悉皆調査を行うことが必要であるが、悉皆調査は大きな地域では事実上、実施は不可能である。小さな限られた地域で調査を行うことになり、その地域の特性の影響が大きくなってしまふ。悉皆調査が行えない場合には、調査対象となった地域の住民から年齢、性別に層化し、無作為に抽出をして調査を行う。抽出には5歳ごと、あるいは10歳ごとの性別の年齢群から、それぞれに一定の割合で抽出する方法、すべての性別年齢群から同じ人数だけ抽出する方法がある。悉皆調査では地域住民全員の名簿が必要であり、また無作為抽出調査でも、選挙人名簿、住民基本台帳

の閲覧などが必要となり、自治体の協力が欠かせない。

4. 調査参加率

認知症患者やその家族は、世間体などにより調査に対して消極的なことが多い。調査への参加率は70%以上が望ましいが、実際にはこの参加率を達成するのは極めて難しい。参加率が低いと、有病率は低く出ることになる。認知症は高齢者に多いため、身体機能の低下のある者がいて、会場に集まっていたの調査が難しい。少なくともスクリーニングには訪問による調査が必要であるが、地域に詳しい訪問調査員の選定と募集をどうするのか、調査員へのスクリーニング検査法の教育、拒否、非協力への対応方法など問題点がある。学生アルバイトなどでは、調査が思うようにいかないことも多い。民生委員や地域の訪問介護ヘルパーの協力依頼などが必要になってくる。訪問を行っても対象者や家族が不在のこともあり、繰り返しの訪問の実施が必要である。また、調査への協力を得るために、かさのある実用品などの謝礼の品を用意するなどの工夫も必要となる。しかし、訪問にて地域在住者を調査しても、重症者や問題行動のある認知症患者は施設に入所していることが多く、地域在住者のみの調査では、認知症の有病率が低く出てしまうと考えられる。全国の医療機関、施設の調査による認知症患者数の把握が必要となる。

5. スクリーニング検査

調査員による自宅への訪問調査では、時間的制約から実施できる検査項目に限られてしまう。このため、スクリーニング検査として簡便で正確な検査項目の選定が必要となる。一般的な認知症スクリーニング検査として、mini mental state examination (MMSE), geriatric depression scale (GDS) などのうつ状態の把握のための抑うつ検査、ウェクスラー記憶検査 (WMS-R) の論理記憶検査、生活全般の機能水準の評価のための clinical dementia rating (CDR), 日常生活機能評価のための instrumental activity of daily living (IADL) 検査などの実施が望ましい。しかし、これらの検査をすべて訪問調査で実施することは難しい。特に CDR については、検査結果が極めて有用ではあるが、家族からの聞き取りも必要となり、判定も難しく調査員への十分な教育が欠かせない。また、スクリーニング検査項目の選定方法やカットオフ値の設定で、最終的に得られる有病率が大きく異なってしまう可能性がある。

6. 認知症の診断

認知症の診断は、スクリーニング検査で認知症が疑

われた対象者に医療機関に来院していただいたの二次調査で行われることが多い。しかし、認知症の診断を行うためには専門的知識をもつ医師の協力が不可欠である。正確な診断のためには、頭部CT、MRI、PETなどの臨床検査が、そして最終的には剖検が必要となる。診断基準の設定も重要である。特に、アルツハイマー病と血管性認知症の鑑別は難しいことが多く、例えば脳卒中の既往に関しても、家族や本人からの聞き取りだけでははっきりしないことが多い。CTやMRIで脳梗塞像が認められていても、それだけでは認知症の原因と確定することはできない。また、軽度の認知機能障害のどこまでを認知症と判断するのかなど、認知症の重症度に関する基準も調査によって一定せず、調査間の比較検討が難しい。

7. 倫理的問題

認知症は根本的な治療法がない進行性の疾患であり、また遺伝的な要因の関与の可能性もあって、有病率調査には倫理的問題が伴う。調査には説明と同意(インフォームド・コンセント)が必要である。本人もしくは家族などの代諾者からの文書による同意を得なければならない。認知症検査を受けた場合には、ほとんどの対象者やその家族は、検査結果を知りたいと希望する。本人への告知方法をどうするか、家族への告知方法をどうするか、その方法は慎重に決めねばならない。また、認知症検査の1つとして、アポタンパクE4 遺伝子多型解析などを行った場合、その結果を開示する際には、専門家による遺伝カウンセリング実施が必要となる。認知症と診断された場合には、治療の必要性と予後の判定、治療機関への紹介をどうするかなども決めておく必要がある。

8. 発症率調査

認知症の年間発症率を調べる際には、縦断的な追跡が必要であり、また追跡を行っても認知症が発症すれば調査を継続して受けなくなり、調査対象者から認知症発症者が脱落してしまうという場合が少なくない。このため発症率は低めに出てしまうことが多い。さらに、認知症は一般に経過が長期にわたるため、疾患の予後を明らかにするような統計が得られにくい。

9. 認知症有病率調査のあり方

以上のように、認知症の有病率調査には、無作為抽出で選ばれた5,000人以上の地域住民を対象とした訪問調査を、商業地、工業地、農村、漁村、山村、離島などを含む全国調査として実施する必要がある。加えて、施設や病院への調査も必要である。調査参加率は

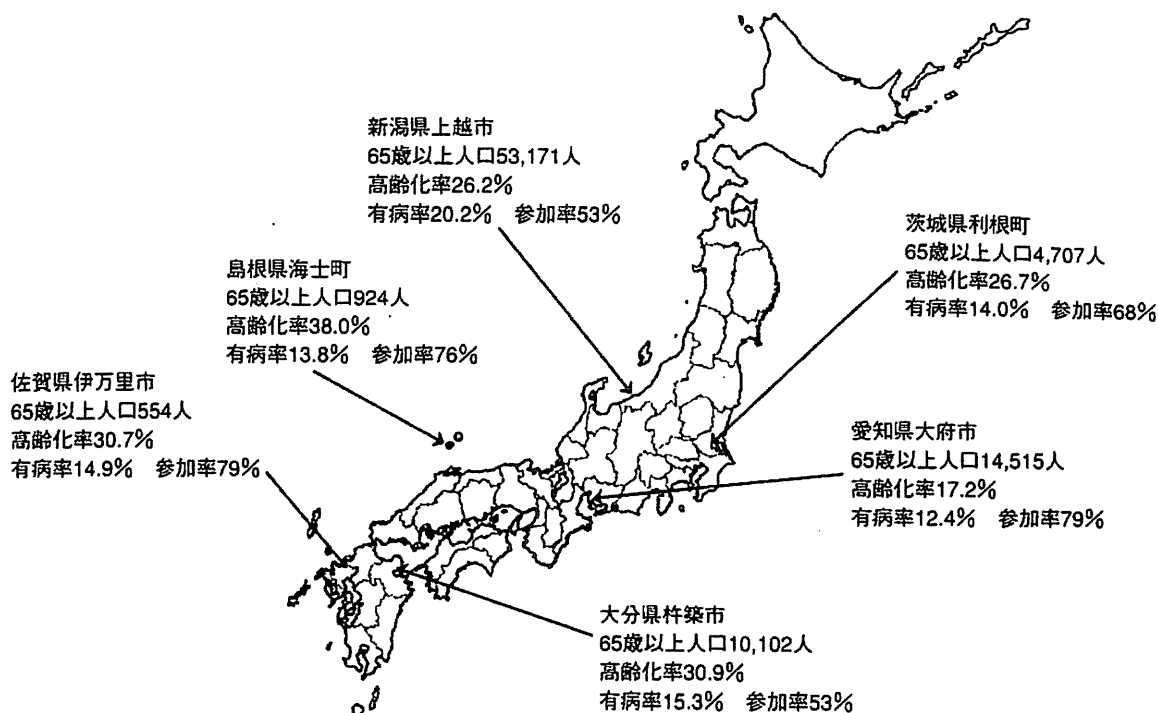


図1 認知症有病率全国調査結果
2008年度日本全国の人口構成に基づく。

70%以上とし、参加率を上げるための様々な工夫を行う。このような調査には膨大な費用がかかり、研究者、調査員、専門医、統計学者などを含むマンパワー、詳細なプロトコル作り、調査実施責任者の統制力、自治体の協力が欠かせない

調査参加率が低ければ、認知機能の低下している者の調査が少なくなってしまう。特に施設入所した者の調査は難しく、施設入所中の認知症患者の多くが脱落してしまう結果、有病率は低くなる傾向が強い。全国をすべてカバーするのは事実上不可能であり、特に、大都市での調査が困難である。地域によって自治体や研究者の熱意が異なることも問題である。

以上のような多くの疫学統計上の限界を踏まえた上で、日本における認知症の有病率、発症率、将来患者数推計などの疫学的統計について述べる。

●●● 認知症の有病率

認知症の有病率については、1970年代から全国の様々な地域において疫学調査が行われてきた³⁾。調査は県や市町村の地域ごとに行われており、最近まで全国規模での調査は行われていなかった。日本初の全国調査は、厚生労働科学研究費認知症対策総合研究事業「認知症の実態把握に向けた総合的研究」の一部として、

2009年から2010年にかけて全国7カ所(宮城県栗原市、茨城県利根町、愛知県大府市、島根県海士町、大分県杵築市、佐賀県伊万里市、新潟県上越市)で、65歳以上の住民を対象として行われた。訪問調査員による一次調査と専門医による二次調査を基本として、さらに頭部MRIによる脳萎縮や血管性病変の評価なども行い、精度の高い診断を目指した。7カ所で合計約5,000人を住民基本台帳から抽出して調査候補とし、60%以上の参加率を目指した。65歳以上、100歳までの住民を5歳幅の7階層に分けて、2008年現在の階層別人口に応じて各年齢層別に抽出率を定めた。

愛知県大府市での調査はわれわれが担当した。65歳から99歳の地域住民より、性別および5歳階級ごとの層化無作為抽出を行い、実際に地域在住であった580人について自宅への訪問調査を実施した(図1)。461人について訪問調査が実施でき、参加率は79.5%であった。在宅高齢者の認知症有病率は、男性11.0%、女性13.8%、全体では12.4%と推定された。認知症と診断された者の68.7%が要支援要介護と認定されおり、病型診断で81.3%がアルツハイマー病であった。

全国調査7カ所のうち、宮城県栗原市を除く6カ所での同様の調査結果から、2008年の日本の人口を基準にして推定された有病率は12.4～20.2%(平均14.4%)であった(図1)。調査が行われた6地域全体での有病

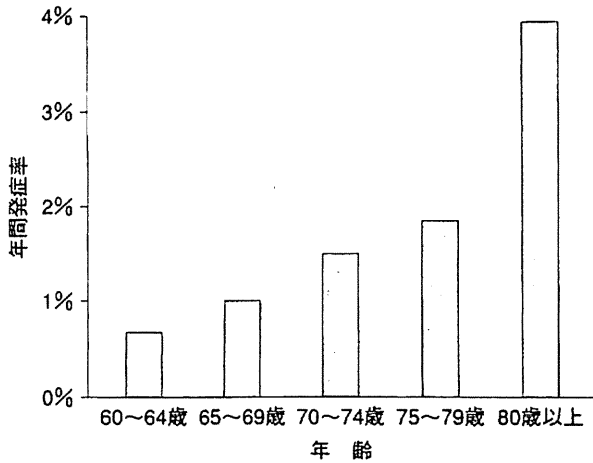


図2 認知症の年間発症率

「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)」の8年間の縦断的観察から。

率と、2008年度の65歳以上の全国人口2,822万人から、認知症患者数は406万人と推定された。しかし、施設入所者などを加えれば、これよりも患者数はさらに多い可能性がある。従来の方法での患者数推計は、認知症自立度Ⅱ以上を認知症として208万人との推計が出されていたが、患者数は少なくともその約2倍存在することになる。しかし、今回の調査は主として地方の市町村で実施されたので、今後は都市部における同様の調査を行い、検証を行う必要がある。

●●● 認知症の発症率

発症率を推定するためには、同一対象集団について複数年にわたっての繰り返しの調査が必要であり、有病率の推定よりも難しく、わが国の疫学調査の結果では認知症の発症率の推定はほとんど行われていない。われわれは、無作為抽出された地域住民を長期にわたって追跡した「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)」⁴⁾のデータを用いて、8年間の縦断的な検討から認知症の発症率の推定を行った(図2)。その結果では、60歳以上の地域住民の1.5%が毎年認知症となっていた。年齢が高くなるほど発症率は上昇し、80歳以上では毎年4.0%が認知症となっていたという結果であった。

●●● 認知症患者数の将来推計

5歳ごとの性別・年齢別の認知症有病率が今後も大きく変わらないものとして、人口の高齢化に伴う認知

表1 認知症患者数および有病率推定値

年 度	推定患者数	65歳以上推定人口	有病率
2010	458万人	2,941万人	15.6%
2015	529万人	3,378万人	15.7%
2020	574万人	3,590万人	16.0%
2025	617万人	3,635万人	17.0%
2030	666万人	3,667万人	18.2%
2035	656万人	3,725万人	17.6%
2040	605万人	3,853万人	15.7%
2045	601万人	3,841万人	15.6%
2050	634万人	3,764万人	16.8%
2055	659万人	3,646万人	18.1%

症患者数の将来推計を行ってみた。性別・年齢別の認知症有病率は今回の全国調査の結果を用い、人口推計は国立社会保障・人口問題研究所の2006年度12月推計を用いた。2010年度の65歳以上の認知症推定患者数は全体として458万人で、有病率は約15.6%であると推定される。今後、高齢者人口、特に後期高齢者の人口が急増し、表1に示したように患者数は2020年度に574万人、2030年度には666万人と、これからの20年間に認知症の患者数はさらに大きく増加すると予測される。予防や治療法の開発など、早急な対策によって患者数削減を達成しないと、患者の介護や医療に関わる費用は大きく上昇し、それによって国民経済が破綻してしまうことにもなりかねない状況にある。

●●● おわりに

世界有数の長寿の国であるわが国は急速に高齢化が進み、それとともに認知症患者の数も増大していく。今後15年間で認知症に関わる介護費用は大きく増加し、年間10兆円に達するとも予想される⁵⁾。高齢化が進む一方で、少子化も進み、介護に関わることのできる労働人口は激減する。このままでは認知症によって日本の社会が崩壊するといっても過言ではない。しかし、認知症の発症を2年遅らせることができれば、それだけで年間1兆円もの介護費用、医療費が削減できる可能性がある⁵⁾。最近では、認知症の進行を緩徐化する作用をもつ薬物が次々に開発され、またアルツハイマー病に対するワクチンの開発なども進められている。認知症は生活習慣病でもあり、生活習慣の改善である程度の予防が可能である。認知症の素因としての遺伝子多型の研究も進み始めている。このような研究の推進により認知症を克服して、高齢者の知的機能を守り、高