

図 11. 老研式活動能力指標 1 点低下ごとのハザード比(男性)

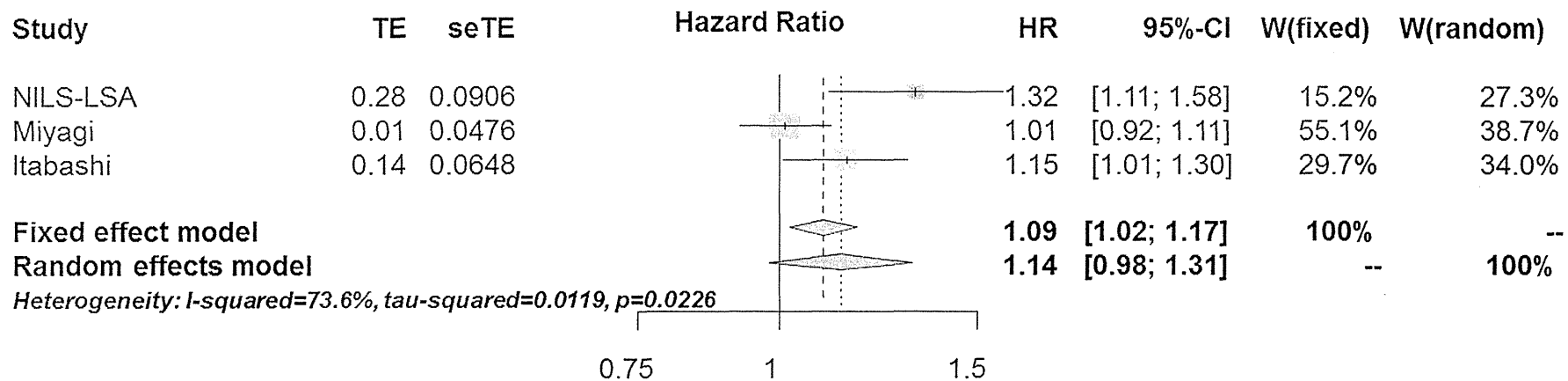


図 12. 老研式活動能力指標 1 点低下ごとのハザード比(女性)

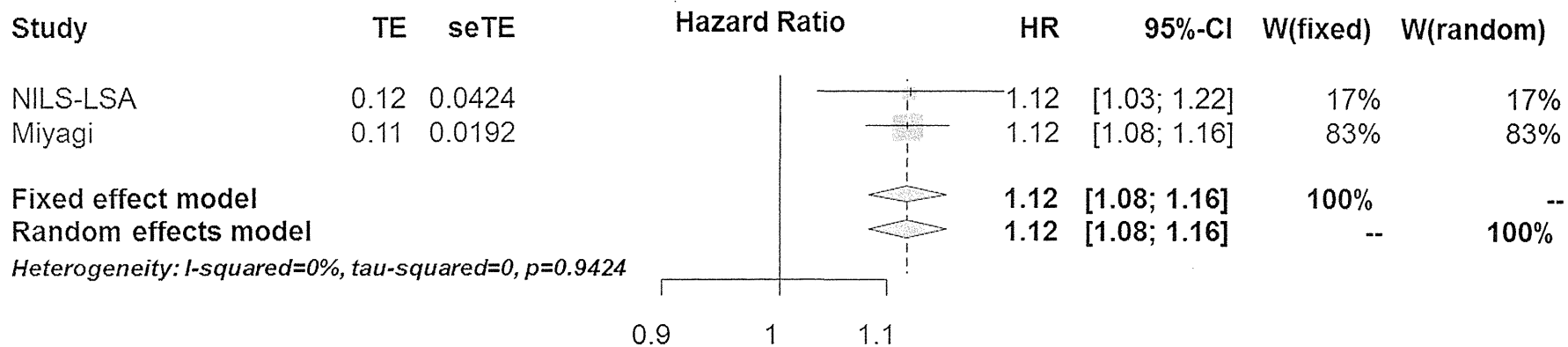


図 13. MMSE 1 点低下ごとのハザード比(全体)

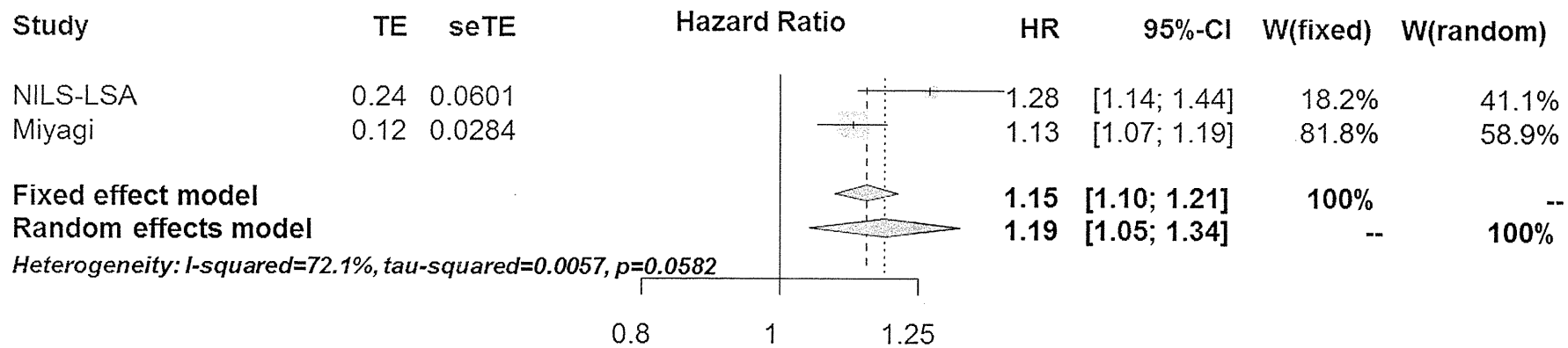


図 14. MMSE 1 点低下ごとのハザード比(男性)

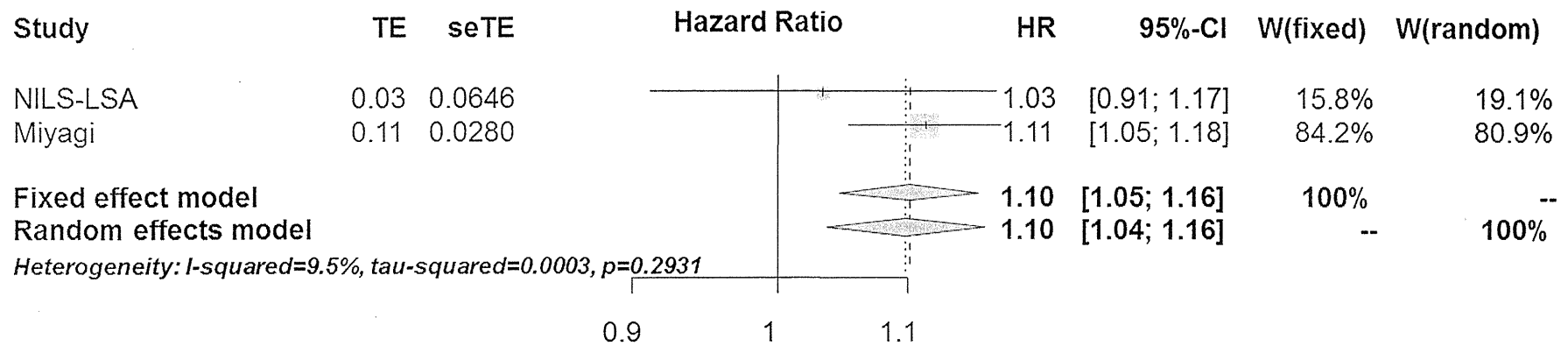


図 15. MMSE 1 点低下ごとのハザード比(女性)

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

地域在住高齢者の基礎的運動能力からみた要介護化の危険因子の検討

分担研究者 吉田 英世

東京都健康長寿医療センター研究所（東京都老人総合研究所）研究副部長

研究要旨

高齢者において要介護となる要因として、主として身体の虚弱化がある。本研究の目的は、高齢者の運動機能を測ることにより、その後の要介護化の予測因子となりうるかどうかの検討である。対象者は、2008年10月に介護予防を目指した包括的健康調査（お達者健診）を受診した東京都板橋区在住の75歳から84歳までの高齢女性1284名である。当健診での運動機能測定項目は、高齢者の基礎的運動機能である、筋力（握力、膝伸展力）、歩行（通常歩行速度、最大歩行速度）、バランス（開眼片足立ち）であった。そして、その後3年間（2009年～2011年）の新規要介護認定者の有無を追跡した。

その結果、筋力、歩行、バランスのいずれも機能が低いほど新たな要介護認定が高い傾向がみられ、なかでも、歩行速度（特に最大歩行速度）が、要介護化を予測する因子として最も妥当性の高い測定項目であることが示唆された。

（共同研究者）

鈴木隆雄、島田裕之（国立長寿医療研究センター）

金 憲経、吉田祐子（東京都健康長寿医療センター研究所）

節疾患」16.0%であるといわれている。

そこで、本研究では、要介護化の要因として筋・骨格系の虚弱化に着眼し、この虚弱の程度を測る指標には、筋力、歩行、バランスの3点を機軸とした高齢者の基礎的運動能力を採り上げた。

よって、本研究の目的は、このような観点から高齢者の運動機能を測ることが、その後の要介護化の予測因子としての可能性を探ることである。

A. 研究目的

高齢者において要介護となる要因として身体の虚弱化がある。要介護となった原因としては、平成19年の国民生活基礎調査によると、とりわけ女性では、筋・骨格系に関わる要因が全体の約半数を占め、具体的には、「転倒・骨折」11.5%、「高齢による衰弱（虚弱）」16.0%、「関

B. 研究方法

1. 対象者

1) 初回調査(2008年)

対象者は、2008年時点で、板橋区内在住の75～84歳の高齢女性は、19900名の在住が確認されている。

2008年6月に、板橋区に申請許諾の上、住民基本台帳の閲覧し、板橋区の南東寄り半分の地区（板橋地区、上板橋地区、志村地区（一部））に在住の10948名（55.0%）の調査対象者を抽出した。

そして、2008年8月～9月に、健診受診申込のご案内をこの10948名に送付し、申込みにより健診希望者を募った。その結果2008年9月末までに、1670名の申込（申込率；15.3%）があった。

「介護予防を目指した包括的健康調査（お達者健診）」は、区内にある東京都老人総合研究所の構内の講堂にて、2008年10月15日～11月3日までのうち14日間実施し、受診者は、1289名（受診率；77.2%）であった。

2) 追跡調査（2009年～2011年）

①2009年調査；2009年11月に、2008年受診者を対象に、郵送および電話調査にて実施した。調査の回答者数（率）は、1184名（92.2%）であった。

②2010年調査；2010年10月に、2008年受診者を対象に、会場招待型の健診を実施した。受診者数（率）は、737名（57.4%）であった。さらに、健診実施後、未受診者に対して、郵送調査及び電話調査を実施した。健診者と併せて最終的な調査の回答者数（率）は、1189名（92.6%）であった。

③2011年調査；2011年11月に、2008年受診者を対象に、郵送および電話調査にて実施した。調査の回答者数（率）は、1175名（91.5%）であった。

2. 調査項目

1) 初回調査（2008年）

初回調査（健診）で実施した調査・調査項目は、以下のとおりである。

- ・自記式調査（基本チェックリスト、SF-8）
- ・身体計測（身長、体重、体脂肪率）
- ・血圧測定・問診（既往症、要介護度）
- ・運動機能測定（握力、膝伸展力、開眼片足立ち、通常歩行速度、最大歩行速度、TUG; Timed Up & Go）
- ・骨量測定（前腕部；DXA法、踵骨部；超音波法）
- ・歯科検診（咬合力、嚥下回数など）
- ・血液検査（血清アルブミン、血算など）
- ・面接聞き取り調査（健康度自己評価、日常生活動作能力、老研式活動能力指標、要介護の認定の有無、転倒・骨折歴、運動習慣、食習慣、うつ、認知機能（MSQ）など）

2) 追跡調査（2009年～2011年）

①2009年調査；郵送による自記式のアンケート調査で、調査項目は、日常生活動作能力、老研式活動能力指標、要介護の認定の有無、転倒・骨折歴、SF-8などである。

②2010年調査；会場健診の調査・測定項目は、基本的に初回調査（2008年）に準じている。未受診者に対する郵送・電話調査の内容は、健康度自己評価、日常生活動作能力、老研式活動能力指標、要介護の認定の有無、転倒・骨折歴、運動習慣などである。

③2011年調査；郵送による自記式のアンケート調査で、調査項目は、健康度自己

評価、日常生活動作能力、老研式活動能力指標、要介護の認定の有無、転倒・骨折歴、運動習慣などである。

上記の追跡調査の結果、2008年に要介護既認定者；179名、追跡期間中の要介護新規認定者（確定）；141名、同（未確定）；10名、死亡（未認定者のみ）；10名、追跡不明者；26名、要介護未認定者；914名であった。

3. 解析方法

第一に、ROC分析により、運動機能測定項目ごとに新規要介護認定の「感度+特異度」が最大となる感度・特異度を比較検討した。

第二に、コックスの比例ハザードモデルにより、追跡期間中の要介護新規認定者を目的変数とし、説明変数に、各運動機能測定値を、感度・特異度のカットオフ値による2区分値、および、年齢、BMIを調整変数として解析した。

なお、解析対象者は、2008年受診者1284名から、前述の要介護既認定者；179名、同（未確定）；10名、および追跡不明者；26名を除いた1069名とした。

（倫理面への配慮）

調査参加者の個人情報保護のために、データには個人名はなく、データ解析用に設定された番号のみを用いてデータの連結ならびに統計解析を行った。

C. 研究結果

1. 新規要支援・要介護者数

2008年に要支援・要介護認定を受けていない1068名のうち、2009年から2011年に、新規に要支援・要介護者数（率）は、

141名（13.2%）であった。

新規要支援・要介護者の内訳は、以下のとおりで、大半が要支援1、2および要介護1、2であった。

要支援1	64名（45.4%）
要支援2	27名（19.1%）
要介護1	18名（12.8%）
要介護2	13名（9.2%）
要介護3	8名（5.7%）
要介護4	7名（5.8%）
要介護5	3名（3.1%）
不明	1名（0.7%）
計	141名（100.0%）

2. 運動機能測定値からみた要介護認定の感度・特異度

各運動機能測定値の要介護認定に対する「感度+特異度」が最大となるカットオフポイントおよび感度・特異度は、握力（17.5kg、51.5%・65.9%）、膝伸展力（54.8Nm、57.9%・61.6%）、通常歩行速度（1.23m/sec、59.6%・64.7%）、最大歩行速度（1.54m/sec、51.1%・78.1%）、TUG（9.85sec、64.5%・63.2%）、開眼片足立ち（13.5sec、57.1%・63.9%）であった。（表1）

3. 運動機能測定値からみた要介護認定危険度（ハザード比）

各運動機能測定値（2区分）と要介護認定との関係（ハザード比（95%信頼区間）； $p < 0.01$ ；**、 $p < 0.05$ ；*、 $p < 0.1$ ；+）を以下に示す。

握力（低値；17.5kg未満）は、1.55*（1.09~2.20）、膝伸展力（低値；54.8Nm未満）は、1.61**（1.13~2.31）、通常歩

行速度(低値;1.23m/秒未満)は、2.16** (1.53~3.04)、最大歩行速度(低値;1.54 m/秒未満)は、2.83** (1.99~4.03)、TUG(高値;9.85秒以上);2.49**(1.75~3.54)、開眼片足立ち(低値;13.5秒未満);1.92** (1.36~2.72)であった(表2)

また、前述の6項目を全てモデルに投入した多変量解析では、最大歩行速度(低値;1.54m/秒未満)は、1.78* (1.10~2.88)、TUG(高値;9.85秒以上);1.689* (1.07~2.66)、開眼片足立ち(低値;13.5秒未満);1.51* (1.04~2.19)であった。(表3)

D. 考察

本研究では、今日のわが国で制度化されている介護保険による要介護認定を用い、この指標を結果変数として要介護化の危険因子を探索した。その結果、高齢者の運動機能能力としての「筋力、歩行、バランス能力」のいずれの項目においても、その機能が低いほど、新たに要介護者となる可能性が高かった。このことは、基礎的運動能力の低下が、明らかに要介護化の危険因子となりうることを示唆するものである。

加えて、要介護認定に対する各運動機能測定項目の感度・特異度を検討したところ、個々の測定値において、感度は、約50%~60%、特異度は、約60%~80%の範囲にあった。そのなかで「感度+特異度」が高く、またROCの曲線下面積も大きい項目は、歩行機能であった。この歩行速度は、前述の高齢者における基礎的運動能力においても、その中核をな

す項目である。さらに、要介護化のハザード比からみても、歩行速度(特に最大歩行速度)のハザード比が最も大きい。

このことから、最大歩行速度などの歩行機能は、要介護化を予測する因子として最も妥当性の高い測定項目と言える。

E. 結論

高齢者の基礎的運動機能としての筋力、歩行、バランスのいずれも機能が低いほど新たな要介護認定が高い傾向がみられ、なかでも、歩行速度は、要介護認定を予測するためのスクリーニングの指標として、その有用性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kim HK, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kobayashi H, Kato H, Katayama M. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc. 60(1):16-23, 2012

2. 学会発表

1) 金憲経、小島成実、金美芝、山城由華史、須藤元喜、吉田英世、齋藤京子、吉田祐子、平野浩彦、鈴木隆雄：膝痛高齢者を対象に実施した運動及び温熱療法の効果検証 体力に及ぼす影響. 第71回日本公衆衛生学会, 山口. 2012. 10. 24-26

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 運動機能測定項目（感度・特異度）

	カットオフ値	感度	特異度	感度+特異度	$(1-\text{感度})^2 + (1-\text{特異度})^2$	曲線下面積
握力	17.5 kg（未満）	51.5%	65.9%	1.174	0.351	0.597
膝伸展力	54.8Nm（未満）	57.9%	61.6%	1.195	0.325	0.605
通常歩行速度	1.23 m/秒（未満）	59.6%	64.7%	1.243	0.288	0.666
最大歩行速度	1.54 m/秒（未満）	51.1%	78.1%	1.292	0.287	0.681
TUG	9.85 秒（以上）	64.5%	63.2%	1.278	0.261	0.683
開眼片足立ち	13.5 秒（未満）	57.1%	63.9%	1.210	0.314	0.612

表2 要介護新規認定に対する各運動測定項目のハザード比

測定項目	カテゴリー	ハザード比	95%信頼区間	p値
握力	1=17.5kg 未満 vs 0=17.5kg 以上	1.55	(1.09~2.20)	0.014
膝伸展力	1=54.8Nm 未満 vs 0=54.8Nm 以上	1.61	(1.13~2.31)	0.008
通常歩行速度	1=1.23m/秒 未満 vs 0=1.23m/秒 以上	2.16	(1.53~3.04)	0.000
最大歩行速度	1=1.54m/秒 未満 vs 0=1.54m/秒 以上	2.83	(1.99~4.03)	0.000
TUG	1=9.85秒 以上 vs 0=9.85秒 未満	2.49	(1.75~3.54)	0.000
開眼片足立ち	1=13.5秒 未満 vs 0=13.5秒 以上	1.92	(1.36~2.72)	0.000

注)ハザード比;初回時の年齢、BMIで調整済

表3 要介護新規認定に対する運動測定項目のハザード比（全項目モデル投入）

測定項目	カテゴリー	ハザード比	95%信頼区間	p値
握力	1=17.5kg 未満 vs 0=17.5kg 以上	1.06	(0.73~1.55)	0.768
膝伸展力	1=54.8Nm 未満 vs 0=54.8Nm 以上	1.12	(0.76~1.66)	0.562
通常歩行速度	1=1.23m/秒 未満 vs 0=1.23m/秒 以上	1.01	(0.62~1.64)	0.969
最大歩行速度	1=1.54m/秒 未満 vs 0=1.54m/秒 以上	1.78	(1.10~2.88)	0.018
TUG	1=9.85秒 以上 vs 0=9.85秒 未満	1.68	(1.07~2.66)	0.032
開眼片足立ち	1=13.5秒 未満 vs 0=13.5秒 以上	1.51	(1.04~2.19)	0.025

注)ハザード比;初回時の年齢、BMIで調整済

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）

医療機関受診高齢者の生命予後と血清ビタミンD濃度との 関連に関する研究

研究分担者 細井孝之 国立長寿医療研究センター 臨床研究推進部長
研究協力者 白木正孝 成人病診療研究所 所長

研究要旨

医療機関を受診した50歳以上の閉経後女性を対象としビタミンDの充足状態の指標である血清の25水酸化ビタミンD（血清25OHD）濃度を測定し、要介護状態や死亡をアウトカムとしてその意義を検討した。血清25OHD濃度のカットオフ値は16ng/mlと20ng/mlの2種類を用い、年齢と悪性腫瘍の有無を用いた多変量解析をおこなった。今回の検討では血清25OHD濃度と生命予後との間に有意な相関を認めなかった。

A. 研究目的

骨粗鬆症による骨折は高齢者のADLやQOLを脅かす疾患として注目され、生命予後にも影響することが報告されているが、長期的な予後との関連を検討した研究はいまだ十分とはいえない。とくに併発症との交絡を考慮したデータは少ない。これまでの研究では、地域医療に関わる医療機関受診者の予後、とくに死亡率を規定する要因を解析するあたり、骨粗鬆症の関与について前向きな観察研究で検討し、従来から指摘されている高齢者の予後因子に加えて、骨粗鬆症は高齢者の予後因子の一つであることが示唆され、その予防と治療の重要性が確認された。昨年度はこれらの結果を病態面から考察するために、生化学マーカーを解析対象に加えたが、今回加

齢に伴う各種病態にかかわることが注目されているビタミンDに注目した。ビタミンDの充足状態を反映する血清の25水酸化ビタミンD（血清25OHD）濃度を測定し、要介護状態や死亡をアウトカムとしてその意義を検討した。

B. 方法

医療機関受診者のコホートであるNagano Cohort（表1）のうち尿血清25OHDの測定が行われており他のデータセットが整っている971名について、死亡と要介護状態への移行をアウトカムとした解析を行った（平均観察期間8年）。解析にあたっては、血清25OHD濃度のカットオフ値は16ng/mlと20ng/mlの2種類を用いた。前者は本集団における中央値であり、後者は

一般的に用いられるビタミンD不足の指標である。多変量解析のパラメータとしては年齢と悪性腫瘍の有無を用いた。

(倫理面への配慮)

研究の倫理的側面については成人病診療研究所における倫理委員会で審議され、研究参加からは書面による承諾を得た。

C. 研究結果

本調査に用いた Nagano Cohort の概要を表 1 に示す。対象者の平均年齢は 65.4 歳、平均追跡期間は 7.6 年であった。

これらの対象者について、血清 25OHD を測定し、要介護状態 (表 2, 3) または要介護状態と死亡をあわせた状態 (表 4, 5) をアウトカムイベントとして Cox 比例ハザードモデルを用いた解析を行った。なお、上述のように血清 25OHD 濃度のカットオフ値は 16ng/ml と 20ng/ml の 2 種類を用いた。

要介護状態をアウトカムとした解析 (表 2、表 3) では年齢が、要介護状態・死亡をアウトカムとした解析 (表 4、表 5) では年齢と悪性腫瘍が有意な寄与因子として抽出された。一方、血清 25OHD はいずれのモデルにおいても、また今回用いたいずれのカットオフ値を用いても有意な関連は認められなかった。

D. 考察

今回の検討においては要介護状態や死亡と血清ビタミンDとの間に有意

な関連を認めなかった。近年、ビタミンDは骨粗鬆症の予防と治療のみならず、転倒、転落予防、虚弱の予防といった老年症候群全般の予防に寄与することが示唆されている。また悪性腫瘍の予防という観点からも注目されている。一方、これらの知見は介護予防や死亡までをアウトカムとした研究にまでつながっておらず、長期的な効果を検証する研究デザインが必要である。本研究は、対象数の少なさや研究期間の短さのという limitation があるもののそのような研究の端緒となるものであると考える。今後のさらなる検討が必要である。

E. 結論

ビタミンDの充足状態の指標である血清 25OHD 濃度と死亡率や要介護状態への移行との関連について検討した。

表1 長野コホートのデータ構成

- ベースラインデータ
身長、体重、BMI、喫煙状況、飲酒状況
疼痛に関する情報(有無、部位)
変形性脊椎症に関するX線写真をもとにした判定(Kellgren-Lawrence score)
関節リウマチの有無
その他併発症の有無(糖尿病、高血圧、脂質異常症、認知症、悪性腫瘍、心血管疾患イベント、脳血管イベント)
骨密度測定(DXA, DPX series)
血液・尿検査
- 骨粗鬆症に対する薬物療法
- 既存骨折および新規骨折の判定: 脊椎椎体骨折と長管骨折について判定。
- 活動度の判定: 自宅で終日臥床、介護施設で終日臥床または車椅子、は“immobile”と判定。
親類の家に移ったなど介護度の変化は転落と判定。

表2 支援・介護に対する多変量解析①
Cox比例ハザードモデル(25OHD、malignancy)

変数	HR	95%CI	P
25OHD, >=16 vs <16ng	0.59	0.25-1.06	0.069
変数	HR	95%CI	P
Malignancy, yes	1.89	0.83-3.79	0.122
変数	HR	95%CI	P
Age, 1 year up	1.21	1.16-1.27	<0.001
25OHD, >=16 vs <16ng	0.54	0.26-1.19	0.120
変数	HR	95%CI	P
Age, 1 year up	1.21	1.16-1.25	<0.001
Malignancy, yes	2.30	0.99-4.66	0.052

表5 支援・介護・死亡に対する多変量解析②
Cox比例ハザードモデル(25OHD、malignancy)

変数	HR	95%CI	P
25OHD, >=20 vs <20ng	0.78	0.43-1.42	0.408
変数	HR	95%CI	P
Malignancy, yes	2.53	1.36-4.39	0.005
変数	HR	95%CI	P
Age, 1 year up	1.20	1.15-1.24	<0.001
25OHD, >=20 vs <20ng	0.92	0.50-1.71	0.791
変数	HR	95%CI	P
Age, 1 year up	1.18	1.15-1.21	<0.001
Malignancy, yes	2.99	1.59-5.26	0.001

表3 支援・介護に対する多変量解析②
Cox比例ハザードモデル(25OHD、malignancy)

変数	HR	95%CI	P
25OHD, >=20 vs <20ng	0.71	0.36-1.41	0.330
変数	HR	95%CI	P
Malignancy, yes	1.89	0.83-3.79	0.122
変数	HR	95%CI	P
Age, 1 year up	1.20	1.16-1.24	<0.001
25OHD, >=20 vs <20ng	0.67	0.33-1.35	0.260
変数	HR	95%CI	P
Age, 1 year up	1.21	1.16-1.25	<0.001
Malignancy, yes	2.30	0.99-4.66	0.052

表4 支援・介護・死亡に対する多変量解析①
Cox比例ハザードモデル(25OHD、malignancy)

変数	HR	95%CI	P
25OHD, >=16 vs <16ng	0.54	0.23-1.05	0.070
変数	HR	95%CI	P
Malignancy, yes	2.53	1.36-4.39	0.005
変数	HR	95%CI	P
Age, 1 year up	1.20	1.15-1.24	<0.001
25OHD, >=16 vs <16ng	0.91	0.47-1.84	0.781
変数	HR	95%CI	P
Age, 1 year up	1.18	1.15-1.21	<0.001
Malignancy, yes	2.99	1.59-5.26	0.001

F. 研究発表

1. 論文発表

<英文原著>

1. Furuya T, Hosoi T, Tanaka E, Nakajima A, Taniguti A, Momohara S, Yamanaka H : Prevalence of and Factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clinical Rheumatology , 2013 ; in Press

2. Haraikawa M, Tsugawa N, Sogabe N, Tanabe R, Kawamura Y, Okano T, Hosoi T, Goseki - Sone M : Effect of gamma-glutamyl carboxylase gene polymorphism (R325Q) on the association between dietary vitamin K intake and gamma-carboxylation of osteocalcin in young men and women. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition , 2012 ; in Press

3. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, Iki M, Uenishi K, Endo N, Ohta H, Shiraki M, Sugimoto T, Suzuki T, Soen S, Nishizawa Y, Hagino H, Fukunaga M, Fujiwara S : Japanese 2011 Guidelines for prevention and treatment of osteoporosis— executive summary. Arch Osteoporos, 2012, in press (Hosoi T as corresponding author).

4. Furuya T, Inoue E, Hosoi T, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H: Risk factors associated with the occurrence of hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis:a prospective observational cohort study. Osteoporosis Int. , 2012. 7. 17. (Epub)

5. Koudu Y, Onouchi T, Hosoi T, Horiuchi T :Association of CYP19 Gene Polymorphism with Vertebral Fractures in Japanese Postmenopausal. Biochemical Genetics 50:389-396, 2012.

<和文原著>

1. 細井孝之、黒田龍彦、中村利孝、白木正孝、太田博明、原田敦、森聖二郎、大橋靖雄、折茂肇:全国データベースを用いた骨粗鬆症性骨折の予防と治療に関する研究. Osteoporosis Japan , 2012. 10. 31, vol. 20, No. 4 ,

41-48 , ライフサイエンス出版株式会社

<和文総説>

1. 細井孝之:骨粗鬆症講座 Q&A ガイドラインの改訂. 0. li. v. e. —骨代謝と生活習慣病の連関—Vol. 2 (No. 2), 20-25, 2012

2. 細井孝之:特集 骨粗鬆症の薬物療法の新戦略 アレンドロネート. 関節外科 基礎と臨床 Vol. 31 (No. 6), 48-52, 2012

3. 細井孝之:19 骨粗鬆症 . Medical Practice Vol. 29, 252-256, 2012

4. 細井孝之:骨粗鬆症. 青淵 No. 755, 14-16, 2012

5. 細井孝之:骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版. Ortho community 2012 No. 43, 11-12, 2012

6. 細井孝之:臨床 骨折リスク評価ツール「FRAX®」の日本人への応用. ORTHO-VIEWS No. 15, 6-7, 2012

7. 細井孝之:特集 骨粗鬆症診療に関する新しい展開 骨粗鬆症治療における薬物治療介入のポイント (2011年改訂版ガイドラインの考え方) . 内分泌・糖尿病・代謝内科 Vol. 34 (No. 5), 410-414, 2012

8. 細井孝之:5. 特集 骨粗鬆症治療薬のBreakthrough-ガイドライン2011年版を踏まえて一骨折リスク評価の実際とFRAX®. MEDICINAL Vol. 2 (No. 8), 43-48, 2012
9. 細井孝之:特集:知っておきたい最新骨粗鬆症診療マニュアル骨折危険因子から. Orthopaedics Vol. 25 (No. 5), 25-30, 2012
10. 細井孝之:マンスリーレクチャー 老年内科 標榜をめざして. 週刊 日本医事新報 No. 4605, 41-45, 2012
11. 細井孝之:骨粗鬆症の治療-新たな薬物治療開始基準. CLINICAL Vol. 598 (No. 610), 38-43, 2012
12. 細井孝之:特集:骨密度測定の再考MD法(最新の+DIPシステムについて). 骨粗鬆症治療 Vol. 11 (No. 1), 14-18, 2012
13. 細井孝之:特集:「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」を踏まえた今後の骨粗鬆症治療. 骨粗鬆症治療 Vol. 10 (No. 4), 10-14, 2012
14. 細井孝之:特集:変わる骨粗鬆症治療-内科医が知っておきたい最新トピックから基本的知識まで-骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版. Mebio Vol. 29 (No. 5), 41-46, 2012
15. 細井孝之:特集「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011」をめぐるFRAX®のわが国での活用. CLINICAL CALCIUM Vol. 22 (No. 6), 73-79, 2012
16. 細井孝之:シリーズ よく使う日常治療薬の正しい使い方骨粗鬆症に対する薬の使い方. レジデントノート Vol. 14 (No. 10), 1927-1930, 2012
17. 細井孝之:骨折リスクに基づいた骨粗鬆症の診断と対策の実際 既存骨折と骨折リスク. Medical Practice Vol. 29 (No. 11), 1886-1890, 2012
18. 細井孝之:ロコモティブシンドロームの予防と骨粗鬆症. 日本未病システム学会 Vol. 18 (No. 3), 74-78, 2012
19. 宗圓聰、福永仁夫、杉本利嗣、曾根照喜、細井孝之:診断基準の改定に向けて一骨粗鬆症診療の新たな展開をめざして. Osteoporosis Japan vol. 20 (No. 4), 629-32, 2012

<和文著書>

1. 細井孝之:Ⅱ. 運動器の評価 2. ロコモの疑いの人の診察法 3) 主な疾患の診断と保存治療⑧骨粗鬆症. ロコモティブシンドローム, 167-175, メディカルレビュー社, 2012
2. 細井孝之:Ⅱ. 病態・疾患別のガイドライン 代謝性骨疾患1 (骨粗鬆症) 骨粗鬆症の評価・治療指針. 運動器診療 最新ガイドライン, 182-187, 総合医学社, 2012

3. 細井孝之:第1章 高齢者に多い疾患に対する薬の使い方 1) 骨粗鬆症 (Q13~Q16), 高齢者の薬よろずお助けQ&A100, 39-50, 羊土社, 2012

4. 細井孝之:第4章 ロコモティブシンドロームと遺伝子多型性. ロコモティブシンドロームと栄養, 55-64, 建帛社, 2012

5. 細井孝之:VI 骨粗鬆症の治療 2. 骨粗鬆症の治療薬 6) その他 (カルシトニン、ビタミンK, イプリフラボン). 骨粗鬆症診療ハンドブック改訂5版, 320-330, 医薬ジャーナル社, 2012

6. 細井孝之:4. 骨粗鬆症 4.1 骨粗鬆症の概念と分類. 高齢者用食品の開発と展望, 23-28, 株式会社シーエムシー出版. 2012

7. 細井孝之:A. 骨粗鬆症の評価と指針 1. 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」の概要とおもな改訂点. 新しい骨粗鬆症治療, 2-4, 診断と治療社, 2012

8. 細井孝之:第13章 骨・運動器疾患. 標準理学療法学・作業療法学 専門基礎分野 老年学 第3版, 146-158, 医学書院, 2012

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

n - 3系多価不飽和脂肪酸と要介護認定・死亡リスクに関する前向きコホート研究
－鶴ヶ谷プロジェクト－

研究分担者 辻 一郎

東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野・教授

研究協力者

遠又 靖丈 東北大学大学院公衆衛生学分野

研究要旨 本研究の目的は、血清 n - 3系多価不飽和脂肪酸（n - 3 PUFA）と要介護認定・死亡リスクの関連を検討することである。

2004年3月31日時点で70歳以上の仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区の住民2,925名のうち、958名が高齢者総合機能評価に参加した。このうち研究非同意者、要介護認定追跡調査の非同意者、ベースライン時点で要介護認定を受けていた者、採血非同意または採血データ欠損者の計132名を除外し、826名を解析対象者とした。血清中のエイコサペンタエン酸（EPA）とドコサヘキサエン酸（DHA）の最小4分位群を基準とし、各群の6年間での要介護認定・死亡リスクをCox比例ハザードモデルにより推定した。調整項目は表に示した。

6年間の追跡調査で、要介護認定者214名（25.9%）、死亡発生74名（9.0%）から重複を除いた252名（30.5%）の要介護認定・死亡の発生を確認した。性・年齢調整ハザード比は、EPAでは有意な関連がなかったが、DHAは第3四分位群（147 - 178 $\mu\text{g/ml}$ ）でのみ有意に減少した。しかし、多変量調整モデルでは有意な関連をみとめなかった。なお、「要介護認定のみ」や「要介護2以上」をイベントとした場合でも結果は変わらなかった。血清 n - 3 PUFA と要介護認定・死亡の明らかな関連はなかった。以上の結果は、地域高齢者での n - 3 PUFA 摂取による要介護発生のリスク減少を支持しない。

A. 研究目的

n - 3系多価不飽和脂肪酸（n - 3 PUFA）には、抗血栓作用、抗動脈硬化作用、抗炎症作用等のあることが報告されている。これらより、n - 3 PUFA には要介護発生リスクの減少効果が期待されるが、実地に検証した報告は少ない。

本研究の目的は、血清 n - 3 PUFA と要介護認定・死亡リスクの関連を検討することである。

B. 研究方法

1) 対象者と調査、追跡方法

宮城県仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区に居住する70歳以上（平成16年3月31日時点）の男女全

員 2,925 人（男性：1,211 人、女性：1,714 人）に、高齢者総合機能評価「寝たきり予防健診」の案内状を郵送し、平成 15 年 7 月に「寝たきり予防健診」を実施した。健診の受診者は 958 人（男性：434 人、女性：524 人）であり、948 人が研究に同意した。このうち要介護認定に関する情報の閲覧の非同意者 24 人、採血データ欠損者 21 人、既に要介護認定を受けた者 77 人を除外した 826 人を解析対象とした。

追跡は、介護保険の被保険者名簿との照合により行った。仙台市に介護保険閲覧の同意書の写しを提出したうえで本研究における個人情報の保護状況について報告し、介護保険の利用状況に関する情報提供の依頼し、平成 21 年 6 月までの要支援・要介護認定の有無、要介護状態区分および初回認定年月日についての情報の提供を受けている。被保険者名簿から離脱した場合、離脱年月日および理由（死亡、転居）についても調査した。

2) 倫理面への配慮

本調査研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている。

3) 調査項目

本研究で調査した項目は①アンケート調査：既往歴、学歴、喫煙、飲酒、②血液試料：血清中のエイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、アルブミン、総コレステロール、トリグリセライド、③その他：Body Mass Index（BMI）、うつ傾向（GDS）、認知機能（MMSE）、身体機能（Physical function scale of The Medical Outcome Study Short-form General Health Survey）である。

血清中の EPA、DHA、アルブミン、総コレステロール、トリグリセライドの値は、非空腹時に肘前静脈から真空採血した血液検体を、株式会社ビー・エム・エルに委託し測定した。

4) エンドポイント

新規の要介護認定（要支援以上）または死亡の発生をエンドポイントとした。

5) 分析方法

血清 n - 3 PUFA（EPA と DHA）は 4 分位に分類し、要介護認定リスクを、Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

調整項目は、性別、年齢を調整したモデルをモデル 1 とした。モデル 2 は、性別、年齢、既往歴（脳卒中、心筋梗塞・狭心症、高血圧）、学歴、喫煙、飲酒、BMI、血清アルブミン、うつ傾向、認知機能、身体機能を調整した。モデル 3 はモデル 2 に加え、総コレステロール、トリグリセライドの値も調整した。

全ての解析は、統計解析ソフト SAS Version 9.1（SAS Inc. Cary NC）を用いた。また、 $P < 0.05$ を統計学的有意水準とした。

C. 研究結果

血清 n - 3 PUFA の第 1 四分位群と第 4 四分位群の基本特性を比較した結果を表 1 に示す。性別では DHA の男性の割合が 15% 高いものの、EPA では大きな差はなく、平均年齢、脳卒中などの既往歴、認知機能、脚伸展力、歩行速度などの身体機能などは、大きな差をみとめなかった。

血清 n - 3 PUFA と要介護認定リスクとの関連を表 2 に示す。なお 6 年間の追跡調査で、要介

護認定者 214 名 (25.9%)、死亡発生 74 名 (9.0%)から重複を除いた 252 名 (30.5%)の要介護認定・死亡の発生を確認した。性・年齢調整ハザード比は、EPA では有意な関連がなかったが、DHA は第3四分位群 (147 - 178 $\mu\text{g/ml}$)でのみ有意に減少した。しかし、多変量調整モデルでは有意な関連をみとめなかった。EPA+DHA でも有意な関連をみとめなかった。なお、「要介護認定のみ」や「要介護2以上」をイベントとした場合でも結果は本質的に変わらなかった (表データなし)。

D. 考察

本研究は、日本人の地域在住高齢者を対象とした前向きコホート研究において、血清 n - 3 PUFA と要介護認定・死亡リスクとの関連について検討した。その結果、血清 n - 3 PUFA と要介護認定・死亡との間に統計学的に有意な関連はみとめられなかった。

本研究の長所は、1) 客観的な指標である血中の n - 3 PUFA を曝露要因として要介護発生との関連を検討した数少ない研究であること、2) 身体機能、社会的要因、生活習慣など、考えられる様々な交絡因子を考慮していること、3) 地域在住の高齢者を対象としており、対象者の市外転居による観察期間中の追跡不能者が 2%未満であること、が挙げられる。

本研究の限界は、第1に、要介護認定を受けた理由が不明な点である。第2に、本研究の「寝たきり予防健診」の参加率は 32.8%であり、健診対象者の健康状態は比較的良好で、よりリスクの高い者が解析対象に含まれていないことが考えられる点である。そのため血清 n - 3 PUFA が著しく低値の者が含まれておらず、影響を十分評価できていない可能性がある。

E. 結論

血清 n - 3 PUFA と要介護認定・死亡との明らかな関連はなかった。以上の結果は、地域高齢者での n - 3 PUFA 摂取による要介護発生のリスク減少を支持しない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. ベースライン調査時の対象者の基本特性

	エイコサペンタエン酸		ドコサヘキサエン酸	
	第1四分位 <55 μ g/ml	第4四分位 \geq 111 μ g/ml	第1四分位 <123 μ g/ml	第4四分位 \geq 179 μ g/ml
男性 (%)	49	50	57	42
年齢 (歳) ^a	76 \pm 5	74 \pm 4	76 \pm 5	74 \pm 4
脳卒中 (%)	2.4	2.9	2.9	1.5
関節炎 (%)	18	19	17	17
骨粗鬆症 (%)	14	16	11	15
認知機能 (点) ^{a,b}	28 \pm 3	28 \pm 2	28 \pm 3	28 \pm 2
脚伸展パワー (W/kg) ^a	8.5 \pm 4.5	8.6 \pm 4.5	8.9 \pm 4.5	8.8 \pm 4.2
ファンクショナルリーチ (cm) ^a	30 \pm 6	28 \pm 6	29 \pm 6	29 \pm 6
10m歩行速度 (m/秒) ^a	1.7 \pm 0.4	1.8 \pm 0.3	1.8 \pm 0.4	1.8 \pm 0.3
Timed up and go test (m/秒) ^a	9.7 \pm 2.6	9.3 \pm 1.9	9.5 \pm 2.4	9.0 \pm 1.7

a. 平均 \pm 標準偏差

b. Mini-Mental State Examination

表2. 血清n-3PUFAと要介護認定・死亡リスク (n=826)

n-3系脂肪酸	イベント数/ 対象者数 (%)	モデル1 ^a	モデル2 ^b	モデル3 ^c
		HR (95%CI) ^d	HR (95%CI)	HR (95%CI)
エイコサペンタエン酸 (EPA; μ g/ml)				
第1四分位 (<55)	74/205 (36.1)	1.00 (基準)	1.00 (基準)	1.00 (基準)
第2四分位 (55-80)	64/208 (30.8)	0.93 (0.66-1.30)	0.92 (0.65-1.31)	0.98 (0.68-1.39)
第3四分位 (81-110)	55/206 (26.7)	0.77 (0.54-1.09)	0.83 (0.58-1.20)	0.90 (0.62-1.30)
第4四分位 (\geq 111)	59/207 (28.5)	0.88 (0.62-1.24)	0.95 (0.66-1.37)	1.03 (0.71-1.49)
傾向性のp値		0.288	0.646	0.992
ドコサヘキサエン酸 (DHA; μ g/ml)				
第1四分位 (<123)	78/206 (36.1)	1.00 (基準)	1.00 (基準)	1.00 (基準)
第2四分位 (123-146)	66/207 (30.8)	1.00 (0.71-1.39)	0.99 (0.70-1.40)	1.05 (0.74-1.48)
第3四分位 (147-178)	52/206 (26.7)	0.67 (0.47-0.96)	0.73 (0.50-1.06)	0.82 (0.56-1.20)
第4四分位 (\geq 179)	56/207 (28.5)	0.90 (0.63-1.27)	0.96 (0.66-1.39)	1.10 (0.74-1.64)
傾向性のp値		0.162	0.425	1.000
EPA+DHA (μ g/ml)				
第1四分位 (<182)	78/207 (37.7)	1.00 (基準)	1.00 (基準)	1.00 (基準)
第2四分位 (182-230)	56/204 (27.5)	0.83 (0.59-1.18)	0.85 (0.60-1.22)	0.89 (0.62-1.27)
第3四分位 (231-285)	62/206 (30.1)	0.86 (0.62-1.21)	0.97 (0.69-1.38)	1.10 (0.77-1.57)
第4四分位 (\geq 286)	56/209 (26.8)	0.82 (0.58-1.16)	0.91 (0.63-1.31)	1.00 (0.69-1.46)
P for trend		0.292	0.754	0.753

a. 年齢(連続量)、性別

b. モデル1 + 既往歴(脳卒中, 心筋梗塞・狭心症, 高血圧)、最終学歴(18歳未満, 18歳以上)、喫煙(非喫煙, 過去喫煙, 現在喫煙, 欠損)、飲酒(非飲酒, 過去飲酒, 現在飲酒, 欠損)、body mass index (18.5未満, 18.5-24.9, 25.0以上, 欠損)、血清アルブミン (3.8g/dL未満, 3.8g/dL以上)、うつ傾向 (GDS-32: 10点未満, 10点以上, 欠損)、認知機能 (MMSE: 25点未満, 25点以上, 欠損)、身体機能 (physical function scale of The Medical Outcome Study Short-form General Health Survey: 5点以上[中等度の活動に問題なし], 5点未満[中等度の活動に問題あり], 欠損)

c. モデル2 + 血清総コレステロール(190mg/dl未満, 190-215mg/dl, 216mg/dl以上)、トリグリセライド(105mg/dl未満, 105-159mg/dl, 160mg/dl以上)

d. ハザード比(95%信頼区間)