

Comparative evaluation of various inflammatory markers favor CRP from the clinical chemistry perspective (Pearson et al., 2003). Although the detection of elevated levels of CRP is not specific to a particular disease, it is a useful indicator of inflammatory processes (Morley and Kushner, 1982). Moreover, systemic low-level inflammation has been related with onset, development, and worsening of many diseases among the elderly (Wilson et al., 2006; Sabatine et al., 2007). Several studies have indicated that elevated levels of CRP are related to the severity of various diseases including CVD (Pearson et al., 2003), late-life disability (Kuo et al., 2006), sleep apnea syndrome (Chung et al., 2007), community-acquired pneumonia (Almirall et al., 2004), and cancer (Elahi et al., 2004). CRP levels could therefore be an independent indicator of medical-care expenditures based on the association between elevated CRP and the severity of certain diseases, deterioration or the need for emergency care in the elderly population. The results of the present study confirm that CRP levels are a useful predictor of medical-care expenditures. In contrast, no significant relationship was found between CRP levels and high outpatient expenditures. All the subjects in this study population were >70 years of age, and 86.8% persons received outpatient services (only 1.5% for inpatient services) during the first month of the survey. Moreover, 94.1% of the subjects received outpatient services (4.9% for inpatient services) during the first 3 months of this survey. These data indicated that almost all subjects received outpatient services at the baseline, suggesting that outpatient expenditures only reflect chronic disease status, and are not indicative of disease progression or a decline in health status associated with total medical-care expenditures.

Considering the results of this study, CRP screening and reduction of CRP by interventions may reduce medical costs in the elderly populations. In fact, a previous study estimated the potential cost-effectiveness of CRP screening in middle-aged patients without overt hyperlipidemia (Blake et al., 2003). The results of this study indicated that a strategy involving CRP screening to target statin therapy for the primary prevention of CVD could be relatively cost-effective. Whether reducing serum CRP levels through targeted therapy will lead to reduced medical-care expenditures in elderly subjects remains an important research question. Preliminary randomized control trials showed a significant effect of antibiotics on CRP (Stone et al., 2002; Wiesli et al., 2002). A treatment-induced reduction of CRP (including the treatment of causative conditions such as high BMI) from ≥ 3 mg/L to < 1 mg/L would result in about 55% reduction in high inpatient medical expenditures according to our study.

The present study included an examination of the relationship between CRP and medical-care expenditures excluding death-related expenses and expenditures of the last month of the follow-up period. Exclusion of death and last-month of follow-up expenditures did not essentially change the relationship between CRP and medical-care expenditures. These results suggest that the significant association between CRP and medical-care expenditures was independent of all-cause mortality.

Excluding CRP levels, use of NSAIDs was independently and significantly related with higher outpatient, inpatient, and total medical expenditures. This finding is consistent with several previous reports showing that patients taking NSAID incur greater gastrointestinal disease costs, which may partly explain our result (Moore et al., 2000; Solomon et al., 2003). Furthermore, consistent with our previous reports, PA was significantly related with higher inpatient, and total medical expenditures, but not outpatient medical expenditures (Yang et al., 2010). This finding shows that PA may have a beneficial effect on serious diseases needing emergency care. Alternatively, the injury during PA is related with increased medical costs, and may partly explain why PA was not significantly related with outpatient medical expenditures.

Interestingly, we found that several disease statuses, such as hypertension, diabetes, history of liver disease and cancer were significantly related with higher outpatient medical expenditures, but not inpatient and total medical expenditures. These findings suggest that a daily outpatient service for several disease statuses may be beneficial for cost-effectiveness as it would prevent worsening of the disease.

This study had several limitations. First, because evaluations were carried out in a public facility and participants were sufficiently active and healthy to participate in the survey, it is possible that the current results do not apply to subjects at higher risk. Second, although this prospective study reliably established a temporal relationship between serum CRP levels and medical-care expenditures, a randomized trial should be undertaken to confirm whether reducing inflammatory status by use of a cost-effective drug would reduce medical expenditures in an elderly population. Third, the usefulness of the data was limited by the lack of diagnostic information for each instance of medical-care expenditure. Because elevated baseline CRP levels were only associated with future high inpatient expenditures, but not with outpatient expenditures, CRP may be a powerful predictor of severe diseases requiring hospitalization. Further study is necessary to clarify the details of these diseases.

5. Conclusions

The present study suggests that elevated baseline CRP levels are an independent predictor of prospective medical-care expenditure increases among Japanese community-dwelling elderly. Further study is required to clarify whether reducing CRP in the elderly by use of a drug is a cost-effective measure.

Conflict of interest statement

All the authors have no conflicts of interest exists to disclose.

Acknowledgements

This study was supported by a Grant-in-Aid for Young Scientists (A) (21689018) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, by Health Sciences Research Grants for Health Service (H21-Choju-Ippan-001, H18-Choju-Ippan-014) from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan; and the Japan Arteriosclerosis Prevention Fund.

References

- Accessed October 04, 2007. Ministry of internal affairs and communications, statistics bureau: population census. Available from: <http://www.stat.go.jp/data/kokusei/topics/topics23.htm> (in Japanese).
- Accessed October 05, 2007. Welfare And Medical Service NETwork System (WAMNET). Available from: <http://www.wam.go.jp/wamappl/bb13GS40.nsf/vcl/List?open> (in Japanese).
- Almirall, J., Bolibar, I., Toran, P., Pera, G., Boquet, X., Balanzo, X., Sauca, G., 2004. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 125, 1335–1342.
- Barzilay, J.I., Abraham, L., Heckbert, S.R., Cushman, M., Kuller, L.H., Resnick, H.E., Tracy, R.P., 2001. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 50, 2384–2389.
- Blake, G.J., Ridker, P.M., Kuntz, K.M., 2003. Potential cost-effectiveness of C-reactive protein screening followed by targeted statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease among patients without overt hyperlipidemia. *Am. J. Med.* 114, 485–494.
- Burke, W.J., Nitcher, R.L., Roccaforte, W.H., Wengel, S.P., 1992. A prospective evaluation of the Geriatric Depression Scale in an outpatient geriatric assessment center. *J. Am. Geriatr. Soc.* 40, 1227–1230.
- Cao, J.J., Arnold, A.M., Manolio, T.A., Polak, J.F., Psaty, B.M., Hirsch, C.H., Kuller, L.H., Cushman, M., 2007. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 116, 32–38.

- Chobanian, A., Bakris, G., Black, H., 2003. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 Report. *J. Am. Med. Assoc.* 289, 2560–2571.
- Chung, S., Yoon, I.Y., Shin, Y.K., Lee, C.H., Kim, J.W., Lee, T., Choi, D.J., Ahn, H.J., 2007. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 30, 997–1001.
- Di Napoli, M., Papa, F., Boccola, V., 2001. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 32, 133–138.
- Elahi, M.M., McMillan, D.C., McArdle, C.S., Angerson, W.J., Sattar, N., 2004. Score based on hypoalbuminemia and elevated C-reactive protein predicts survival in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Nutr. Cancer* 48, 171–173.
- Felder, S., Meier, M., Schmitt, H., 2000. Health care expenditure in the last months of life. *J. Health Econ.* 19, 679–695.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.
- Fujino, Y., Tamakoshi, A., Iso, H., Inaba, Y., Kubo, T., Ide, R., Ikeda, A., Yoshimura, T., 2005. A nationwide cohort study of educational background and major causes of death among the elderly population in Japan. *Prev. Med.* 40, 444–451.
- Heikkilä, K., Ebrahim, S., Lawlor, D.A., 2007. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J. Epidemiol. Community Health* 61, 824–833.
- Kikuchi, A., Niu, K., Ikeda, Y., Hozawa, A., Nakagawa, H., Guo, H., Ohmori-Matsuda, K., Yang, G., Farmawati, A., Sami, A., Arai, Y., Tsuji, I., Nagatomi, R., 2007. Association between physical activity and urinary incontinence in a community-based elderly population aged 70 years and over. *Eur. Urol.* 52, 868–874.
- Koenig, W., Sund, M., Frohlich, M., Fischer, H.G., Lowel, H., Doring, A., Hutchinson, W.L., Pepys, M.B., 1999. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984–1992. *Circulation* 99, 237–242.
- Kuo, H.K., Bean, J.F., Yen, C.J., Leveille, S.G., 2006. Linking C-reactive protein to late-life disability in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2002. *J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.* 61, 380–387.
- Ledue, T.B., Weiner, D.L., Sipe, J.D., Poulin, S.E., Collins, M.F., Rifai, N., 1998. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann. Clin. Biochem.* 35 (Pt 6), 745–753.
- Moore, N., Verschuren, X., Montout, C., Callens, J., Kong, S.X., Begaud, B., 2000. Excess costs related to non-steroidal anti-inflammatory drug utilization in general practice. *Therapie* 55, 133–136.
- Morley, J.J., Kushner, I., 1982. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 389, 406–418.
- Niino, N., Imaizumi, T., Kawakami, N., 1991. A Japanese translation of the Geriatric Depression Scale. *Clin. Gerontol.* 10, 85–87.
- Niu, K., Hozawa, A., Fujita, K., Ohmori, K., Okutsu, M., Kuriyama, S., Tsuji, I., Nagatomi, R., 2005. Influence of leisure-time physical activity on the relationship between C-reactive protein and hypertension in a community-based elderly population of Japan: the Tsurugaya project. *Hypertens. Res.* 28, 747–754.
- Niu, K., Hozawa, A., Kuriyama, S., Ohmori-Matsuda, K., Shimazu, T., Nakaya, N., Fujita, K., Tsuji, I., Nagatomi, R., 2006. Dietary long-chain n-3 fatty acids of marine origin and serum C-reactive protein concentrations are associated in a population with a diet rich in marine products. *Am. J. Clin. Nutr.* 84, 223–229.
- Pearson, T.A., Mensah, G.A., Alexander, R.W., Anderson, J.L., Cannon 3rd, R.O., Criqui, M., Fadl, Y.Y., Fortmann, S.P., Hong, Y., Myers, G.L., Rifai, N., Smith Jr., S.C., Taubert, K., Tracy, R.P., Vinicor, F., 2003. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107, 499–511.
- Pepys, M.B., Hirschfield, G.M., 2003. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 111, 1805–1812.
- Pradhan, A.D., Manson, J.E., Rifai, N., Buring, J.E., Ridker, P.M., 2001. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Med. Assoc.* 286, 327–334.
- Ridker, P.M., 2001. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 103, 1813–1818.
- Ridker, P.M., Stampfer, M.J., Rifai, N., 2001. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *J. Am. Med. Assoc.* 285, 2481–2485.
- Ridker, P.M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J.E., Cook, N.R., 2002. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 347, 1557–1565.
- Sabatine, M.S., Morrow, D.A., Jablonski, K.A., Rice, M.M., Warnica, J.W., Domanski, M.J., Hsia, J., Gersh, B.J., Rifai, N., Ridker, P.M., Pfeffer, M.A., Braunwald, E., 2007. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 115, 1528–1536.
- Solomon, D.H., Glynn, R.J., Bohn, R., Levin, R., Avorn, J., 2003. The hidden cost of nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs in older patients. *J. Rheumatol.* 30, 792–798.
- Stone, A.F., Mendall, M.A., Kaski, J.C., Edger, T.M., Risley, P., Poloniecki, J., Camm, A.J., Northfield, T.C., 2002. Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation* 106, 1219–1223.
- Wiesli, P., Czerwenka, W., Meniconi, A., Maly, F.E., Hoffmann, U., Vetter, W., Schulthess, G., 2002. Roxithromycin treatment prevents progression of peripheral arterial occlusive disease in Chlamydia pneumoniae seropositive men: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 105, 2646–2652.
- Wilson, A.M., Ryan, M.C., Boyle, A.J., 2006. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int. J. Cardiol.* 106, 291–297.
- Yang, G., Niu, K., Fujita, K., Hozawa, A., Ohmori-Matsuda, K., Kuriyama, S., Nakaya, N., Ebihara, S., Okazaki, T., Guo, H., Miura, C., Takahashi, H., Arai, H., Tsuji, I., Nagatomi, R., 2010. Impact of physical activity and performance on medical care costs among the Japanese elderly. *Geriatr. Gerontol. Int.* 11, 157–165.

介護予防サービス利用者における日常生活の過ごし方と 要介護認定等の推移との関連

曾根 稔雅^{*1,2}, 中谷 直樹^{*3}, 遠又 靖丈^{*1}, 相田 潤^{*4}, 大久保一郎^{*5},
大原 里子^{*6}, 大瀧 修一^{*7}, 杉山みち子^{*8}, 安村 誠司^{*9},
鈴木 隆雄^{*7,10}, 辻 一郎^{*1}

^{*1} 東北大学大学院医学系研究科 ^{*2} 東北福祉大学健康科学部 ^{*3} 鎌倉女子大学家政学部 ^{*4} 東北大学大学院歯学研究科
^{*5} 筑波大学大学院人間総合科学研究科 ^{*6} 東京医科歯科大学歯学部附属病院 ^{*7} 東京都健康長寿医療センター研究所
^{*8} 神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部 ^{*9} 福島県立医科大学医学部 ^{*10} 国立長寿医療研究センター研究所

Activities in Daily Life and Changes in Care Level among Users of Preventive Care Service under Long-Term Care Insurance

Toshimasa SONE^{*1,2}, Naoki NAKAYA^{*3}, Yasutake TOMATA^{*1}, Jun AIDA^{*4}, Ichiro OKUBO^{*5},
Satoko OHARA^{*6}, Shuichi OBUCHI^{*7}, Michiko SUGIYAMA^{*8}, Seiji YASUMURA^{*9},
Takao SUZUKI^{*7,10} and Ichiro TSUJI^{*1}

^{*1}*Tohoku University Graduate School of Medicine*

^{*2}*Tohoku Fukushi University*

^{*3}*Kamakura Women's University*

^{*4}*Tohoku University Graduate School of Dentistry*

^{*5}*University of Tsukuba Graduate School of Comprehensive Human Sciences*

^{*6}*Tokyo Medical and Dental University, Dental Hospital*

^{*7}*Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology*

^{*8}*Kanagawa University of Human Services*

^{*9}*Fukushima Medical University*

^{*10}*National Institute for Longevity Sciences*

Abstract Objectives: The aim of this study was to investigate the association between social roles (engaged in working outside or house work) or hobbies and changes in care level among users of Preventive Care Service under Long-Term Care Insurance.

Methods: A total of 8,734 Preventive Care Service users were analyzed. The assessment was conducted between February 2007 and December 2008. The improvement, maintenance, and aggravation in care level were defined by changes in care level from the beginning to the end. To assess their activities in daily life, the participants were asked, "Which is the major activity in your daily life? Please select one from the following: working outside, house work, hobbies, watching television, others, or none." We used the multiple logistic regression model to calculate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) of the maintenance or improvement in care level according to the category of activity.

Results: As compared with subjects who answered none, the multivariate adjusted ORs (95% CI) of the maintenance or improvement in care level were 2.0 (1.4-2.9) for those who answered working outside, 1.5 (1.2-1.8) for those who answered house work, and 1.5 (1.2-1.9) for those who answered hobbies. However, those who answered watching television or others did not show a significant association with the maintenance or improvement in care level.

Conclusions: In this study, compared with subjects who answered none, those who answered that they were engaged in working outside, house work, or hobbies were associated with having significantly higher ORs of the maintenance or improvement in care level.

Key words: social role (社会的役割), hobby (趣味), changes in care level (要介護認定等の推移), Preventive Care Service under Long-Term Care Insurance (介護予防事業)

緒 言

介護保険制度は、平成 18 年度より「予防重視型システム」へと転換し、要支援者を対象に新予防給付、認定非該当者を対象に地域支援事業 [一般高齢者施策・特定高齢者施策 (現一次予防事業・二次予防事業)] が開始された。介護予防サービス利用者において、どのような特性を有する者で生活機能が改善するのかを調査することは、介護予防効果の期待できる対象者を絞り込むとともに、到達可能な目標を提示するうえで重要となる。そのため、著者らは厚生労働省継続的評価分析支援事業において、全国で介護予防サービスを利用する高齢者を対象に、介護予防サービス利用開始時の個人特性 (年齢、性別、疾患既往歴、基本チェックリスト、うつ状態、認知機能、家族構成、ソーシャルサポート) と 1 年後の要介護認定等の推移との関連について検討した (1)。その結果、要介護認定等の維持・改善と関連する要因は、若年であること、脳血管疾患、認知症、骨折・転倒の既往がないこと、高齢による衰弱がないこと、基本チェックリスト得点が低いこと、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の得点が高いこと、認知的活動の頻度が多いことであった。また、日常生活の過ごし方で「特になし」と回答した者に比べ、「役割」のある者では、要介護認定等の維持・改善のオッズ比が有意に高いことも示された。しかし、その当時の解析は役割の有無のみを検討したものであり、日常生活の過ごし方の内容 [自宅外の仕事 (役割)、家の仕事 (役割)、趣味] と要介護認定等の推移との関連までは検討していなかった。介護予防は高齢者個々の生活行為や参加を向上させ、家庭や社会における役割の遂行を促すことで、一人ひとりの生きがいや自己実現のための取り組みを支援するものとされていることから、役割を持つことが高齢者の生活機能や要介護度の推移にどのような影響を及ぼすかを解明することは、介護予防サービスのあり方を考えるうえで重要な意味を有するものと考えられる。

高齢者が自宅の内外で役割を持つこと、趣味を持つことの重要性は先行研究でも報告されている。自宅内・外の役割、趣味のある者は、要介護状態を引き起こす身体機能低下 (2)、生活機能低下 (3, 4)、認知症の発症や認知機能低下 (4-9) のリスクが低いことが報告されている。しかし、これらの先行研究は健康レベルや心身機能レベルの比較的良好な地域住民を対象としており、介護予防サービス利用者のような生活機能の低下した者を対象とした研究はこれまで行われていない。

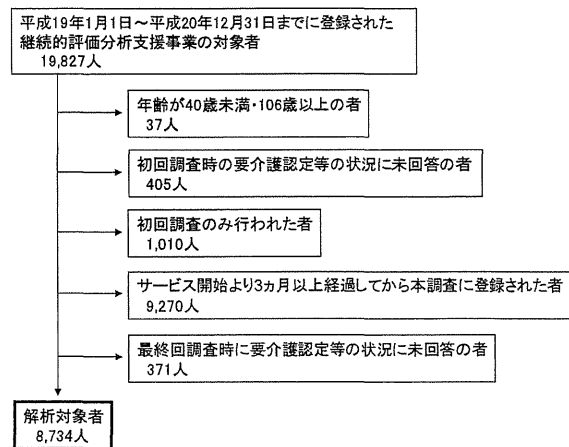


図 1 対象者の流れ図

本研究の目的は、介護予防サービス利用者 [特定高齢者 (現二次予防事業対象者)、要支援者] を対象として、日常生活の過ごし方の種類に着目し、自宅外の仕事での役割、家の仕事での役割、趣味が要介護認定等の維持・改善へ及ぼす影響について明らかにすることである。

方 法

1. 対象者

継続的評価分析支援事業には、各都道府県を通じて、参加する地域包括支援センターが概ね 2・3ヵ所程度募集され、沖縄県を除く 46 都道府県、83 センターからの参加が得られた。対象者は、予防給付または地域支援事業特定高齢者施策のために介護予防ケアプランを作成された者全員 (特定高齢者・要支援者) とし、平成 19 年 1 月 1 日から平成 20 年 12 月 31 日までの調査期間中に随時登録された。登録された者から、年齢が 40 歳未満・106 歳以上の者、初回調査時の要介護認定等の状況に未回答の者、初回調査のみ行われた者、サービス開始より 3ヵ月以上経過してから本調査に登録された者 (生活機能や心身機能の推移を介護予防サービス利用開始時から調査するため)、最終回調査時に要介護認定等の状況に未回答の者を除外し、最終的に 8,734 人 (男性 2,139 人、女性 6,595 人) を解析対象者とした (図 1)。

2. 調査項目

調査は対象者の生活機能、心身機能の推移を把握するため、介護予防サービスの利用開始時、介護予防ケアプランの更新毎 (概ね 3ヵ月毎)、介護予防サービスからの離脱時に、同一の調査票を用いて行った。調査票は、利用者本人、地域包括支援センター、サービス事業所の担当者が所定の項目をそれぞれ記入した。

調査項目は、基本情報 (調査対象者の性別、生年月日)、要介護認定等の状況 (特定高齢者・要支援 1・2 の区分、

受付 2011 年 11 月 22 日, 受理 2012 年 1 月 30 日
 Reprint requests to: Toshimasa SONE
 Division of Epidemiology, Department of Public Health and Forensic
 Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1
 Seiryō-Machi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8575, Japan
 TEL: +81(22)717-8123, FAX: +81(22)717-8125
 E-mail: sone-t@umin.ac.jp

障害高齢者の日常生活自立度, 認知症高齢者の日常生活自立度), 介護予防サービスの内容, 認知機能 (HDS-R), 食事・栄養の状態, 家族構成 (同居者の続柄, 人数), 疾患既往歴, 過去 3 ヶ月間の入院歴とその原因疾患, 基本チェックリスト, 生活の質, ソーシャルサポート, 睡眠の状態, 認知的活動 (Cognitive activity score), うつ状態 [Geriatric Depression Scale 短縮版 (GDS15)], ふだんの過ごし方, 口腔機能の状態, 活動 (移動・歩行), 各プログラムの内容 (運動器の機能向上プログラム, 栄養改善プログラム, 口腔機能の向上プログラム, アクティビティプログラム) であった。調査内容の詳細を以下に示す。

日常生活の過ごし方は, 「日中, おもな過ごし方はどれですか」という質問から「自宅外の仕事 (役割)」, 「家の仕事 (役割)」, 「趣味」, 「主にテレビ」, 「その他」, 「特になし」のうち 1 つを選択するよう求めた。

うつ状態は, GDS15 を用いた (10)。GDS15 は 15 項目の質問に対して, 「はい・いいえ」のいずれかで回答し, 各項目でうつ症状を表す回答に 1 点を加え, 全項目の合計点で評価した [うつ状態あり (GDS15 が 11 点以上) ・なし (10 点以下) に分類]。

認知機能は, HDS-R を用いて, 全項目の合計点を評価した [認知機能低下あり (HDS-R が 20 点以下) ・低下なし (21 点以上) に分類] (11)。

認知的活動は, Wilson らによる Cognitive activity score を用いた (12)。「テレビを見る」, 「ラジオを聞く」, 「新聞を読む」, 「雑誌を読む」, 「本を読む」, 「ゲームをする」の 6 つの活動について, それぞれ「ほとんど毎日 (5 点)」, 「週に数回 (4 点)」, 「月に数回 (3 点)」, 「年に数回 (2 点)」, 「年に 1 回以下 (1 点)」の 5 段階から, 全項目の合計点を評価した [下位 (Cognitive activity score が 14 点以下) ・中位 (15-18 点) ・上位 (19 点以上) に分類]。

3. 統計解析

日常生活の過ごし方が要介護認定等の推移に及ぼす影響について, 交絡要因を調整した多重ロジスティック回帰分析を実施した。

目的変数は要介護認定等の維持及び改善とした。それは, 介護予防の目的が要介護状態の発生をできる限り防ぐこと, 要介護状態にあってはその悪化をできる限り防ぐことと定義されているためであった。要介護認定等の維持・改善, 悪化は, ベースライン時と最終回調査時 (サービス離脱時含む) との比較から評価した (表 1)。

説明変数は日常生活の過ごし方とし, 「特になし」群を基準として, 「自宅外の仕事 (役割)」群, 「家の仕事 (役割)」群, 「趣味」群, 「主にテレビ」群, 「その他」群別に, 要介護認定等の維持・改善に関するオッズ比 [95% 信頼区間 (CI)] を算出した。

多重ロジスティック回帰分析の調整項目は, 年齢 (連続変数), 性別 (男性・女性), 同居者 (なし・あり), 疾患既往歴 [脳血管疾患, 関節疾患, 認知症, 骨折・転倒, 高齢による衰弱 (あり・なし)], 基本チェックリスト得

表 1 要介護認定等の悪化・維持・改善の定義

ベースライン時の要介護認定等の状況				
		特定高齢者	要支援 1	要支援 2
最終回調査時の状況				
一般高齢者	改善		改善	
特定高齢者	維持			改善
要支援 1	悪化		維持	
要支援 2			悪化	維持
要介護 1~5				悪化

点 (連続変数), うつ状態 [あり (GDS15 が 11 点以上) ・なし (10 点以下)], 認知機能 [低下あり (HDS-R が 20 点以下) ・低下なし (21 点以上)], 認知的活動 [下位 (Cognitive activity score が 14 点以下) ・中位 (15-18 点) ・上位 (19 点以上)], 地域包括支援センター 83 ヶ所 (各地域包括支援センターによって要介護認定等の維持・改善率に差があったため, 要介護認定等の維持・改善率が高い地域包括支援センターの順に 10 分類) とした。

加えて, 日常生活の過ごし方と要介護認定等の推移との関連は, ベースライン時の要介護認定等の状況やサービス利用期間により異なる可能性がある。そのため, ベースライン時の要介護認定等の状況では, 特定高齢者・要支援者に層別化して解析を行った。同様に, サービス利用期間では, 1 年以内・1 年以上の利用期間別に層別化して解析を行った。サービス利用期間は, ベースライン調査時を起点として, 調査期間内の最終回調査時 (サービス離脱時含む) までとした。全対象者におけるサービス利用期間の平均日数±標準偏差は 299±192 日であった。一方, 特定高齢者では 213±163 日, 要支援者では 325±194 日であった。なお, サービス利用期間別の解析では, サービス利用期間によってベースライン時の特定高齢者, 要支援者の割合が異なることから, 調整項目にベースライン時の要介護認定等の状況を加えた。

統計解析は SAS version 9.2 statistical software package (Cary, NC, USA) を使用した。すべての解析は両側検定で行い, $P < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

4. 倫理上の配慮

本研究は介護保険給付というセンシティブな個人情報を取り扱うため, 対象者個人の利益と利権を侵害することのないように最大限の配慮を払う必要がある。研究対象者には, 調査の意義・目的・方法, 個人情報の保護, 調査成果の公表, 調査への同意 (同意撤回) について説明し, 同意を得た。また, 地域包括支援センターで収集されたデータは, 同センターで連結不可能匿名化したうえで研究者に提供された。

データ提供を受ける東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野では, 情報処理に関わる実務担当者を制限し,

表 2 日常生活の過ごし方別基本特性

変数	日常生活の過ごし方					
	特になし	自宅外の仕事	家の仕事	趣味	主にテレビ	その他
全対象者 (8,734 人)	946	460	2,804	1,151	2,697	676
特定高齢者 (2,011 人)	95	272	879	316	354	95
要支援者 (6,723 人)	851	188	1,925	835	2,343	581
年齢 (平均±標準偏差)	82.4±7.0	78.7±7.0	79.7±6.6	81.4±7.0	80.6±7.4	81.2±6.8
性別 (%)						
男性	28.9	29.1	13.7	26.3	31.8	28.0
女性	71.1	70.9	86.3	73.7	68.2	72.0
同居者なし (%)	29.4	27.4	34.5	31.6	31.6	32.1
疾患既往歴						
脳血管疾患あり (%)	17.4	13.3	12.3	14.7	20.5	18.9
関節疾患あり (%)	20.3	23.9	27.3	24.4	22.5	24.6
認知症あり (%)	7.1	3.3	3.7	3.8	5.6	6.4
骨折・転倒あり (%)	15.9	11.1	16.1	17.2	18.1	18.8
高齢による衰弱あり (%)	8.4	4.8	8.1	8.2	8.8	5.3
基本チェックリスト (平均±標準偏差)	13.2±4.0	8.3±3.7	9.1±3.9	9.9±4.0	11.6±3.9	11.4±4.0
うつ状態あり (%) ^a	21.8	3.5	5.4	4.8	11.8	9.2
認知機能低下あり (%) ^b	34.5	14.6	11.7	13.1	25.2	25.3
認知的活動 (%) ^c						
下位	59.3	34.7	33.9	22.6	47.6	41.3
中位	22.5	31.9	29.2	26.6	29.5	27.4
上位	18.2	33.4	37.0	50.9	22.9	31.3

^a うつ状態あり：Geriatric Depression Scale 短縮版が 11 点以上

^b 認知機能低下あり：改訂長谷川式簡易知能評価スケールが 20 点以下

^c 認知的活動下位：Cognitive activity score が 14 点以下，中位：15-18 点，上位：19 点以上

情報を厳格な管理の下に扱い、提供された情報を目的外利用しないことを取り決めた。

なお、本研究課題は東北大学医学部倫理審査委員会で承認されている（承認番号：2007-430）。

結 果

1. 対象者の基本特性

対象者のうち、特定高齢者は 2,011 人 (23.0%)、要支援者は 6,723 人 (77.0%) であった。日常生活の過ごし方で「自宅外の仕事 (役割)」と回答した者は 460 人 (5.3%)、「家の仕事 (役割)」は 2,804 人 (32.1%)、「趣味」は 1,151 人 (13.2%)、「主にテレビ」は 2,697 人 (30.9%)、「その他」は 676 人 (7.7%)、「特になし」は 946 人 (10.8%) であった。

表 2 は、ベースライン時における日常生活の過ごし方別に基本特性を示した。「特になし」群に比べ、「自宅外の仕事 (役割)」群、「家の仕事 (役割)」群、「趣味」群は、年齢が低く、脳血管疾患、認知症の既往者が少なく、基本チェックリスト得点が低く、うつ状態の者、認知機能の低下した者、認知的活動が下位群の者が少なかった。一方、「家の仕事 (役割)」群は、男性が少なく、同居者のいない者が多かった。また、「自宅外の仕事 (役割)」群は、同居者のいない者が少なかった。

表 3 要介護認定等の推移

全対象者	ベースライン時の 要介護認定等の状況			
	特定高齢者	要支援 1	要支援 2	
対象者数	8,734	2,011	3,064	3,659
最終回調査時の状況				
維持・改善 (%)	79.6	93.9	70.2	79.7
悪化 (%)	20.4	6.1	29.8	20.3

2. 要介護認定等の推移

全対象者では、最終回調査時に維持・改善していた者は 79.6% (改善 12.0%・維持 67.6%)、悪化していた者は 20.4% であった。ベースライン時の要介護認定等の状況別では、特定高齢者の維持・改善は 93.9% (改善 27.7%・維持 66.2%) であり、要支援者に比べ高かった [75.4% (改善 7.3%・維持 68.0%)]。また、悪化していた者は、特定高齢者で 6.1%、要支援 1 で 29.8%、要支援 2 で 20.3% であった (表 3)。

3. 日常生活の過ごし方と要介護認定等の維持・改善に関するオッズ比

要介護認定等の維持・改善に関する多変量調整オッズ比は、「特になし」群に比べ、「自宅外の仕事 (役割)」群で 2 倍 [2.0 (95%CI; 1.4-2.9)]、「家の仕事 (役割)」群

表 4 日常生活の過ごし方と要介護認定等の維持・改善に関するオッズ比

	日常生活の過ごし方					
	特になし	自宅外の仕事	家の仕事	趣味	主にテレビ	その他
全対象者 (8,734 人)	946	460	2,804	1,151	2,697	676
維持・改善者 (6,955 人)	665	413	2,372	961	2,036	508
年齢・性別調整オッズ比 (95% 信頼区間)	1.0 (基準)	3.3 (2.3-4.5)	2.1 (1.7-2.4)	2.1 (1.7-2.5)	1.2 (1.0-1.4)	1.2 (1.0-1.5)
P 値	—	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.08
多変量調整オッズ比 (95% 信頼区間)	1.0 (基準)	2.0 (1.4-2.9)	1.5 (1.2-1.8)	1.5 (1.2-1.9)	1.1 (1.0-1.4)	1.1 (0.9-1.4)
P 値	—	<0.01	<0.01	<0.01	0.14	0.34

多変量調整で用いた変数は、年齢、性別、同居者、疾患既往歴 (脳血管疾患、関節疾患、認知症、骨折・転倒、高齢による衰弱)、基本チェックリスト、うつ状態、認知機能、認知的活動、地域包括支援センター (要介護認定等の維持・改善率が高い地域包括支援センターの順に 10 分類) とした。

表 5 ベースライン時の要介護認定等の状況、サービス利用期間で層別化した、日常生活の過ごし方と要介護認定等の維持・改善に関する多変量調整オッズ比

対象者数	維持・改善者数 (%)	日常生活の過ごし方												
		特になし		自宅外の仕事		家の仕事		趣味		主にテレビ		その他		
		OR (95% CI)	P 値	OR (95% CI)	P 値	OR (95% CI)	P 値	OR (95% CI)	P 値	OR (95% CI)	P 値	OR (95% CI)	P 値	
ベースライン時の要介護認定等の状況														
特定高齢者	2,011	1,889 (93.9)	1.0 (基準)	—	2.2 (0.8-5.8)	0.12	1.6 (0.7-3.4)	0.24	2.8 (1.1-7.0)	0.03	1.4 (0.7-3.0)	0.37	1.6 (0.6-4.7)	0.38
要支援者	6,723	5,066 (75.4)	1.0 (基準)	—	1.3 (0.9-1.9)	0.23	1.3 (1.1-1.6)	<0.01	1.3 (1.1-1.7)	0.02	1.1 (0.9-1.4)	0.20	1.1 (0.9-1.4)	0.47
サービス利用期間														
1 年以内	5,602	4,475 (79.9)	1.0 (基準)	—	1.8 (1.1-3.0)	0.02	1.6 (1.2-2.0)	<0.01	1.4 (1.0-1.9)	0.02	1.1 (0.9-1.3)	0.53	1.0 (0.7-1.3)	0.92
1 年以上	3,132	2,480 (79.2)	1.0 (基準)	—	2.2 (1.3-3.9)	<0.01	1.3 (0.9-1.8)	0.12	1.7 (1.1-2.5)	0.01	1.2 (0.9-1.7)	0.23	1.5 (0.9-2.3)	0.09

OR: オッズ比, CI: 信頼区間

多変量調整で用いた変数は、年齢、性別、同居者、疾患既往歴 (脳血管疾患、関節疾患、認知症、骨折・転倒、高齢による衰弱)、基本チェックリスト、うつ状態、認知機能、認知的活動、地域包括支援センター (要介護認定等の維持・改善率が高い地域包括支援センターの順に 10 分類) とした。サービス利用期間別の解析では、調整項目にベースライン時の要介護認定等の状況を加えた。

「趣味」群で 1.5 倍 [「家の仕事 (役割)」群 1.5 (95%CI; 1.2-1.8), 「趣味」群 1.5 (95%CI; 1.2-1.9)] 有意に高いことが示された (表 4)。

4. 要介護認定等の状況、サービス利用期間で層別化した、日常生活の過ごし方と要介護認定等の維持・改善に関する多変量調整オッズ比

ベースライン時の要介護認定等の状況で層別化解析した結果、特定高齢者の層では、「特になし」群に比べ、「趣味」群で 2.8 倍、維持・改善のオッズ比が有意に高いことが示された。一方、「特になし」群に比べ、「自宅外の仕事 (役割)」群では 2.2 倍、「家の仕事 (役割)」群では 1.6 倍、維持・改善のオッズ比は高いことが示されたが、統計学的有意性は認められなかった。一方、要支援者の層では、「特になし」群に比べ、「自宅外の仕事 (役割)」群、「家の仕事 (役割)」群、「趣味」群で、維持・改善のオッズ比はいずれも 1.3 であり、「自宅外の仕事 (役割)」群では統計学的有意性は認められなかったものの、「家の仕事 (役割)」群、「趣味」群では、有意に維持・改善す

ることが示された。

サービス利用期間で層別化解析した結果、1 年以内の層では、「特になし」群に比べ、「自宅外の仕事 (役割)」群で 1.8 倍、「家の仕事 (役割)」群で 1.6 倍、「趣味」群で 1.4 倍、維持・改善のオッズ比が有意に高いことが示された。1 年以上の層では、維持・改善のオッズ比は、「特になし」群に比べ、「家の仕事 (役割)」群では 1.3 であり、統計学的有意性は認められなかったものの、「自宅外の仕事 (役割)」群では 2.2 倍、「趣味」群では 1.7 倍高く、有意に維持・改善することが示された (表 5)。

考 察

本研究は継続的評価分析支援事業に参加した特定高齢者、要支援者における日常生活の過ごし方と要介護認定等の推移との関連について検討し、日常生活の過ごし方で「特になし」と回答した者に比べ、「自宅外の仕事 (役割)」、「家の仕事 (役割)」、「趣味」と回答した者の維持・改善のオッズ比は有意に高いことが明らかになっ

た。また、上記の関連は、ベースライン時の要介護認定等の状況（特定高齢者・要支援者）及びサービス利用期間（1年以内・1年以上）による影響を受けないことが明らかになった。

高齢者における社会的役割や趣味は、生きがいや主観的健康感を高め(13)、身体活動量やうつ状態を改善させることが知られている(14, 15)。また、身体活動量の低下やうつ状態は生活機能を低下させることが報告されていることから(16-18)、本研究結果は役割や趣味を持つことが身体活動量やうつ状態を改善させ、その結果として要介護認定等を維持・改善させた可能性がある。

一方、日常生活の過ごし方において、「特になし」と回答した者に比べ、「主にテレビ」と回答した者は、要介護認定等の維持・改善のオッズ比が有意なレベルまで高くならなかった。先行研究では、テレビを見ることやラジオを聞くことは、要介護状態を引き起こす認知機能の低下や認知症発症リスクの低下には貢献しないことが報告されており(8, 19)、むしろ、ふだんテレビを見て過ごすことが多い者では、認知機能低下リスクが高くなるとの報告もある(20)。

1. 本研究の長所・限界

本研究の長所として以下のことが挙げられる。第1に、これまでの先行研究では、地域在住の健常高齢者を対象としており、生活機能の低下した特定高齢者・要支援者を対象とした研究は行われていなかった。本研究結果は、生活機能の低下した高齢者でも社会的役割や趣味を持つことの重要性を示すものであった。また、本研究の対象者は全国46都道府県、83ヵ所の地域包括支援センターから集められた特定高齢者・要支援者8,734名であり、代表性、サンプル数ともに優れている。

第2に、社会経済的要因、疾患既往歴、身体・精神的要因、認知的活動の状況を含む、多くの交絡要因は、社会的役割や趣味と要介護認定リスクとの関連を過大評価させる可能性がある。国内における先行研究では、趣味のない者に比べ、ある者で、認知症を伴う要介護認定リスクが低いことが報告されている(6)。しかし、この研究は、年齢調整による男女別の解析のみを行っており、趣味が交絡要因と独立して認知症発症リスクを低下させているのか分らなかった。本研究は、年齢・性別調整による結果に加え、多変量調整による結果を示し、多変量調整のオッズ比は、いずれの群でも年齢・性別調整によるオッズ比より低い点推定値を示した(表4)。これは、上記の交絡要因が日常生活の過ごし方と要介護認定等の推移との関連を減弱させたものと考えられる。したがって、先行研究の結果は過大評価されている可能性がある(6)。本研究結果は、多変量調整による解析を行うことで、交絡要因の影響を制御したうえで日常生活の過ごし方と要介護認定等の推移との関連を検討することができた。

本研究では、以下の限界が挙げられる。本研究結果は

ベースライン時の要介護認定等の状況及びサービス利用期間による影響を受けなかった。しかし、特定高齢者の層における「自宅外の仕事(役割)」群、「家の仕事(役割)」群、要支援者の層における「自宅外の仕事(役割)」群、サービス利用期間が1年以上の層における「家の仕事(役割)」群では、統計学的有意性は認められなかった(表5)。この原因は、対象者を層別化して解析したことにより、対象者数が減り、統計学的な検出力が低下したことが考えられる。

加えて、本研究の調査期間は2年間(平成19年1月1日から平成20年12月31日まで)であったことから、介護予防サービス利用者における社会的役割や趣味が要介護認定等の推移に与える長期的な影響は分からなかった。長期的な影響を調査することは、高齢者の健康寿命の延長を目指すうえで重要となるため、さらなる調査が必要と考える。

本研究では、自宅内外の役割や趣味だけでなく、主にテレビを見ても過ごすことが要介護認定等の推移へ及ぼす影響を明らかにするため、「特になし」群を基準として調査を行った。しかし、「特になし」と回答した者は、年齢が高く、基本チェックリスト得点が高く、うつ状態の者、認知機能の低下した者、認知的活動が下位群の者が多かったことから(表2)、より虚弱な者を含む群を基準としていた。そのため、自宅内外の役割や趣味が要介護認定等の推移へ及ぼす影響は過大評価されていた可能性がある。しかし、「主にテレビ」群を基準とした時、表4の結果と同様、要介護認定等の維持・改善のオッズ比は「自宅外の仕事(役割)」群、「家の仕事(役割)」群、「趣味」群で有意に高かった。

2. 今後の展望

これまで地域住民を対象とした先行研究では、社会的役割や趣味を持つ者は、要介護状態を引き起こす身体機能低下(2)、生活機能低下(3, 4)、認知症の発症や認知機能低下(4-9)のリスクが低いことが報告されてきた。本研究結果は生活機能の低下している対象者においても同様に、日常生活の過ごし方で「自宅外の仕事(役割)」、「家の仕事(役割)」、「趣味」を有する者で、要介護認定等の維持・改善のオッズ比が有意に高いことが明らかになった。介護予防事業では、閉じこもり予防・支援マニュアルが作成され、「閉じこもらない生活」、「活発な生活」の重要性が強調されている(21)。本研究結果は、その重要性を支持するものである。一方、どうすれば高齢者に社会的役割や趣味を持たせられるのか、新たに社会的役割や趣味を持つことによって、要介護認定の予後にどのような影響を及ぼすのかについては明らかになっていない。今後、これらを解明するために、高齢者の社会参加を促す取り組みや趣味の提供が、要介護状態への移行を予防するのにかつて、介入研究で明らかにしていく必要があると考える。

3. 結語

本研究結果から、介護予防サービス利用者を対象として、自宅外の仕事での役割、家の仕事での役割、趣味を有する者は、要介護認定等の推移が維持・改善することが明らかになり、自宅内外の役割や趣味を持つことの重要性が示された。

謝 辞

調査の実施、分析に対して、ご助言をいただきました、日本大学歯学部 植田耕一郎教授、国立精神・神経医療研究センター認知行動療法センター 大野裕センター長、医学統計学研究センター 丹後俊郎センター長、認知症介護研究・研修東京センター 本間昭センター長に心から感謝を申し上げます。

この研究は、平成 20 年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金 (老人保健健康増進等事業分)「介護保険制度の適正な運営・周知に寄与する調査研究事業」の一部として実施された。

文 献

- (1) 辻 一郎, 植田耕一郎, 大久保一郎, 大野 裕, 大原里子, 大淵修一, 杉山みち子, 鈴木隆雄, 丹後俊郎, 本間 昭, 安村誠司. 介護予防事業等の効果に関する総合的評価・分析に関する研究. 平成 20 年度厚生労働省老人保健事業推進等報告書. 東京: 日本公衆衛生協会, 2009.
- (2) Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Fleischman DA, Leurgans S, Bennett DA. Association between late-life social activity and motor decline in older adults. *Arch Intern Med.* 2009;169:1139-1146.
- (3) Luoh MC, Herzog AR. Individual consequences of volunteer and paid work in old age: health and mortality. *J Health Soc Behav.* 2002;43:490-509.
- (4) Menec VH. The relation between everyday activities and successful aging: a 6-year longitudinal study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2003;58:S74-82.
- (5) Niti M, Yap KB, Kua EH, Tan CH, Ng TP. Physical, social and productive leisure activities, cognitive decline and interaction with APOE-epsilon 4 genotype in Chinese older adults. *Int Psychogeriatr.* 2008;20:237-251.
- (6) 竹田徳則, 近藤克則, 平井 寛, 村田千代栄. 地域在住高齢者の認知症発症と心理・社会的側面との関連. *作業療法* 2007;26:55-65.
- (7) Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol.* 2004;3:343-353.
- (8) Wang HX, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the

Kungsholmen project. *Am J Epidemiol.* 2002;155:1081-1087.

- (9) Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF, Zarrouk M, Commenges D, Barberger-Gateau P. Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:485-490.
- (10) 矢富直美. 日本老人における老人用うつスケール (GDS) 短縮版の因子構造と項目特性の検討. *老年社会科学* 1994;16:29-36.
- (11) 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 小坂敦二, 今井幸充, 長谷川和夫. 改定長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. *老年精神医学雑誌* 1991;2:1339-1347.
- (12) Wilson RS, Bennett DA, Beckett LA, Morris MC, Gilley DW, Bienias JL, Scherr PA, Evans DA. Cognitive activity in older persons from a geographically defined population. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1999;54:P155-160.
- (13) 長谷川明弘, 藤原佳典, 星 旦二, 新開省二. 高齢者における「生きがい」の地域差 家族構成, 身体状況ならびに生活機能との関連. *日本老年医学会雑誌* 2003;40:390-396.
- (14) Parkatti T, Deeg DJ, Bosscher RJ, Launer LL. Physical activity and self-rated health among 55- to 89-year-old Dutch people. *J Aging Health.* 1998;10:311-326.
- (15) 和泉京子, 阿曾洋子, 山本美輪, 福島俊也. 「軽度要介護認定」高齢者のうつに関連する要因. *老年社会科学* 2007;28:476-486.
- (16) Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, Bennett DA. Physical activity is associated with incident disability in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:195-201.
- (17) 大森 (松田) 芳, 寶澤 篤, 曾根稔雅, 小泉 (正宗) 弥生, 中谷直樹, 栗山進一, 鈴木修治, 栗田主一, 辻一郎. うつ状態と介護保険要支援・要介護認定リスクとの関連 鶴ヶ谷プロジェクト. *日本公衆衛生雑誌* 2010;57:538-549.
- (18) Lenze EJ, Schulz R, Martire LM, Zdaniuk B, Glass T, Kop WJ, Jackson SA, Reynolds CF 3rd. The course of functional decline in older people with persistently elevated depressive symptoms: longitudinal findings from the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:569-575.
- (19) Akbaraly TN, Portet F, Fustini S, Dartigues JF, Artero S, Rouaud O, Touchon J, Ritchie K, Berr C. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study. *Neurology.* 2009;73:854-861.
- (20) Wang JY, Zhou DH, Li J, Zhang M, Deng J, Tang M, Gao C, Li J, Lian Y, Chen M. Leisure activity and risk of cognitive impairment: the Chongqing aging study. *Neurology.* 2006;66:911-913.
- (21) 安村誠司, 芳賀 博, 蘭牟田洋美, 橋本美芽, 高橋和子, 山崎幸子, 鈴木理恵子. 閉じこもり予防・支援マニュアル (改訂版). 厚生労働省「閉じこもり予防・支援マニュアル」分担研究班. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2009/05/tp0501-1.html> (2011 年 10 月 1 日アクセス)

—骨代謝と生活習慣病の連関—

O.l.i.v.o.
Osteo Lipid Vascular & Endocrinology

座談会/Round table discussion

糖尿病と骨粗鬆症

山岸昌一(司会)

梶 博史/斎藤 充/吉澤達也

骨粗鬆症講座/Basic knowledge

新着論文 要訳と解説/New arrival & comment

研究者インタビュー/Learn more

症例の実際/Case study

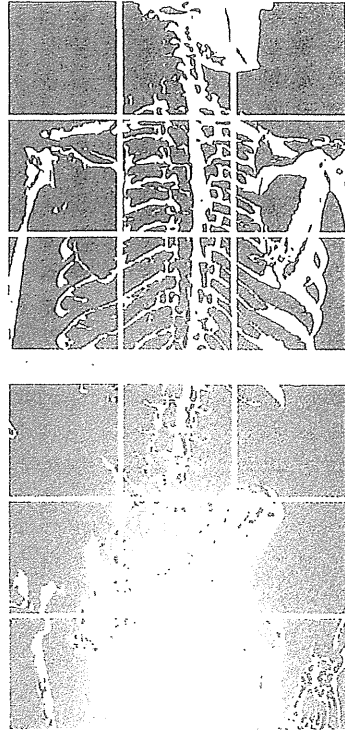
骨の健康のために/For bone health

O.l.i.v.o. plus

コラム/Column

アピール・ツー・アイ/Appeal to eye

BASIC KNOWLEDGE



BASIC KNOWLEDGE

骨粗鬆症講座

Q & A

ガイドラインの改訂

Hosoi Takayuki
細井孝之

独立行政法人国立長寿医療研究センター 臨床研究推進部長



今回、 ガイドランが 改訂された経緯 および策定過程 について 教えてください。

A わが国における骨粗鬆症診療関連のガイドラインは、1998年に発行された『骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン』（ライフサイエンス出版、1998年）が最初のもので、その改訂版が2002年に発行された。1998年版のころは、まだ根拠に基づいた医療（evidence-based medicine；EBM）に基づく診療ガイドラインは数少なく、「ガイドラインのガイドライン」が整備されつつあった時期であった。1998年版の作成母体となったのは折茂肇先生が研究代表者を務められた、厚生労働省の班研究であったこともそれを物語っている。

このように1998年版と2002年版は治療、とくに薬物療法についてエビデンスをまとめることに重点が置かれていたが、2006年版の作成にあたっては、骨粗鬆症予防の重要性を鑑み、『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版』（ライフサイエンス出版、2006年）とタイトルを改めるとともに、さらなる内容の充実がはかられた（図1）。2006年版においては、各薬剤はもとより、非薬物療法すなわち食事療法や運動療法についてもエビデンステーブルが整備され、それらに基づく推奨グレードの提示もなされた。また、作成にあたっては、日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、財団法人骨粗鬆症財団の3者からなるアドホック委員会としての「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会」の体制が確立されたことは大きなことであった。

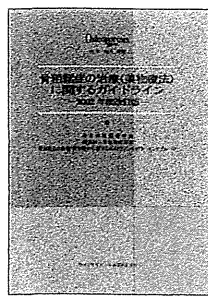
このように骨粗鬆症のガイドラインは4年ごとの改訂がなされてきており、このペースは診療ガイドラインの改訂ペースとして適正なものであったととらえられる。2006年版の発行後さまざまな知見が蓄積し、2009年から更なる改訂の準備作業が開始された。その後も新しい薬剤の実用化、原発性骨粗鬆症の診断基準や骨代謝マーカーの利用指針に関するガイドラインの改訂作業が進行しているという、日進月歩の状況下における作業となった。

今回の改訂作業も、上記3団体からの代表からなる学際的な委員会が立ちあげられ、折茂肇委員長、中村利孝副委員長のもと作業が進められた。今回、筆者は作成委員に加えて事務局長として参加させていただいた。

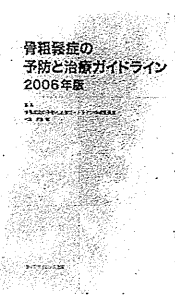
今回の改訂版においては、2006年版ガイドライン発表以来蓄積されてきたエビデンスに合わせた指針を作成すべく、骨質に関する研究成果の紹介、骨折リスク評価ツールであるFRAX®の活用を含めた薬物治療開始基準の見直し、生活習慣病と骨折リスクに関する情報提供、新規に保険適応を受けた薬剤と骨代謝マーカーの記載などが行われることになった。これらの内容については、2009年と2010年の日本骨粗鬆症学会総会シンポジウムで討議され、パブリックオピニオンを得ながら作業が進められた。委員会による執筆者と査読者の選定、複数回にわたる改訂を経て最終稿が決定された。そして、2011年11月20日に開催さ



1998年版



2002年版

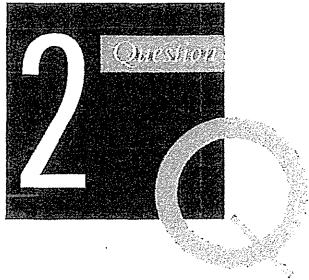


2006年版



2011年版

図1 わが国における
ガイドラインの
歴史



今回の ガイドライン 改訂で、 最も注目すべき 変更点は どこですか？

れた日本骨粗鬆症学会総会シンポジウムでガイドライン改訂の経緯と概要についてあらためて報告され、最終的なパブリックオピニオン取得の機会が得られた。この時はとくに用語の整理と統一、薬剤に関する記載の標準化、薬剤の推奨テーブル作成、骨粗鬆症薬物治療開始基準、などに重点をおいて内容が確認された。

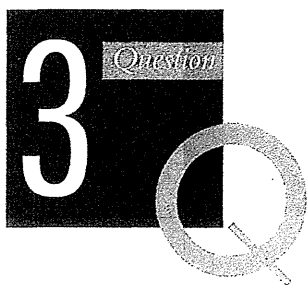
薬剤の「総合評価」は行わないこと、原則的に各項目見開き2ページの構成として、日常診療のなかでも必要な情報を簡便に見やすくしたこと、などさまざまな工夫が凝らされている。

A 今回の改訂ではいくつかの注目点があり、それらを項目として列記するならば、以下の12項目になる。

- ①骨脆弱性における骨質の関与と骨質劣化のメカニズムについてまとめた。
- ②骨粗鬆症が生活機能や生活の質 (quality of life ; QOL)、生命予後に及ぼす影響を明示した。
- ③二重エネルギーエックス線吸収測定法 (dual-energy X-ray absorptiometry ; DXA) の新しい応用法 (hip structure analysis [HSA] や vertebral fracture assessment [VFA]) を紹介した。
- ④エックス線写真のデジタル化、フィルムレスについても言及した。
- ⑤骨折リスク評価と薬物治療開始基準を見直した。
- ⑥FRAX[®] の活用方法を盛り込んだ。
- ⑦診断手順 (続発性骨粗鬆症の鑑別診断を含む) を整理した。
- ⑧生活習慣病関連骨粗鬆症への対応を記載した。
- ⑨ビスホスホネート薬については総論の項を新設し、ビスホスホネート関連顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw ; BRONJ)、大腿骨転子下・骨幹部骨折についても触れた。
- ⑩新規薬剤を追加した。
- ⑪新規に保険適応を受けた骨代謝マーカートを記載した (骨代謝マーカー委員会との連携)。
- ⑫原発性骨粗鬆症診断基準委員会と連携して進めた。

これらのなかでも、⑤の骨折リスク評価と薬物治療の開始基準については最も注目すべき点と思われる。この点については次項であらためて解説するが、脆弱性骨折が存在することの意義を骨折リスク評価の点からとらえ直し、骨折の発生抑制とそれによる日常生活動作 (activities of daily living ; ADL)・QOLの維持と向上という薬物治療の目的を達成するための治療対象を明確にした点は重要なポイントである。この点において⑫の原発性骨粗鬆症診断基準委員会との連携をもって議論が進められた意義も大きく、近い将来の改訂版診断基準との整合性がとられることも期待されている。また、骨折リスク評価という点では、骨粗鬆症性骨折の10年確率を計算する、WHOが開発したツールであるFRAX[®]の活用方法について言及されている点も注目されるべきことである。その特徴と活用方法とともに限界点や注意点も述べられている。

掲載する薬剤については、2011年9月30日までに薬物収載されたものに限ることになったが、今後も新しい薬剤の実用化は進み、次のガイドライン改訂時には更なる充実が予想される。薬剤の効果に関する評価については骨密度上昇効果、椎体骨折予防効果、非椎体骨折予防効果、大腿骨近部骨折予防効果の4点について推奨グレードが与えられ、総合評価を行わなかったことは先に述べた通りである。



今回の改訂では、 薬物治療 開始基準について どのような 変更がありますか。

A 脆弱性骨折のリスクが亢進している患者を薬物治療の対象とすべきであり、また、骨粗鬆症の診断基準があてはまる患者についても薬物治療の対象として考えることができる。一方、骨脆弱性を規定する要因として、骨量の低下に加えてそれ以外の因子も考慮すべきであるということをつまみ、『骨粗鬆症の診断と治療ガイドライン 2006 年版』より、診断基準とは別に薬物治療開始基準が設けられた。この背景には、骨粗鬆症と診断されていない場合でも、骨粗鬆症患者と同じレベルの骨折リスクを有するならば、骨粗鬆症薬物治療を受けるべきであるという考え方がある。

わが国で用いられている診断基準は原発性骨粗鬆症の診断基準 2000 年改訂版である。この診断基準は、横断的調査と縦断的調査を基に行われた receiver operatorating characteristic (ROC) 解析によって求めたものであり、骨粗鬆症性骨折、とくに椎体骨折のリスクが高まる骨量の閾値を示している。その値が若年成人平均値 (young adult mean ; YAM) の 70% であり、腰椎については国際的な基準値である、Tスコアでの $-2.5SD$ にほぼ一致する。また、この診断基準では「脆弱性骨折」を有する場合には YAM の 80% で診断するように規定されている。ここでいう脆弱性骨折とは、「低骨量を有している」軽微な外力で発症した骨折であり、あくまでも骨粗鬆症性の骨折を指している。

脆弱性骨折を有する場合は、そのことによる骨折リスクの上乗せによって骨量減少のレベルでも骨粗鬆症と診断され、薬物治療の対象として考えられることは前項で述べたとおりである。2011 年版のガイドラインではこの点についての見直しが行われた。

脆弱性骨折の部位を問わない場合、それらを有する場合の新規骨折の相対リスクは 2 倍程度である。一方、椎体骨折がすでに存在する場合の新規椎体骨折の相対リスクは骨量測定値による補正をしたうえでも 3 ~ 4 倍程度、大腿骨近位部骨折の相対リスクは 3 ~ 5 倍程度となり、骨折部位を問わない場合に比べてリスクの上昇が大きい。脆弱性骨折が大腿骨近位部骨折の場合でも同様なリスクの上昇が認められる。

これらのことから、閉経後女性および 50 歳以降の男性においていずれも 50 歳以降に大腿骨近位部または椎体に脆弱性骨折があった場合には骨量測定の結果を問わず薬物治療を検討することが 2011 年版ガイドラインでは提案された。一方、大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外の脆弱性骨折 (前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折、または肋骨骨折) があつた場合には、そのことのみでの判断ではなく、骨量が YAM の 80% 未満であるときに薬物治療を検討することになった。

2006 年のガイドライン作成にあたって、既存骨折以外の臨床的危険因子について検討された。その結果、低骨量や既存骨折とは独立した骨折危険因子として、

①過度の飲酒 (2 単位以上を目安として)、

②現在の喫煙、

③大腿骨近位部骨折の家族歴 (両親のいずれかに既往がある場合)、

の 3 つ危険因子のいずれかを有する場合は、骨量測定値が「骨減少」(YAM の 70% 以上 80% 未満) であっても薬物療法を検討することが提唱された (男女とも 50 歳以上)。

しかしながら、過度の飲酒や現在の喫煙は大腿骨近位部骨折のリスクを 1.5 倍以上上昇させるものの、日本人に多い骨折である脊椎椎体圧迫骨折のリスク上昇はわずかである一方で、大腿骨近位部骨折の家族歴はいずれの骨折についても大きなリスク上昇をもたらすことが再確認された。これらのことから、既存骨折を

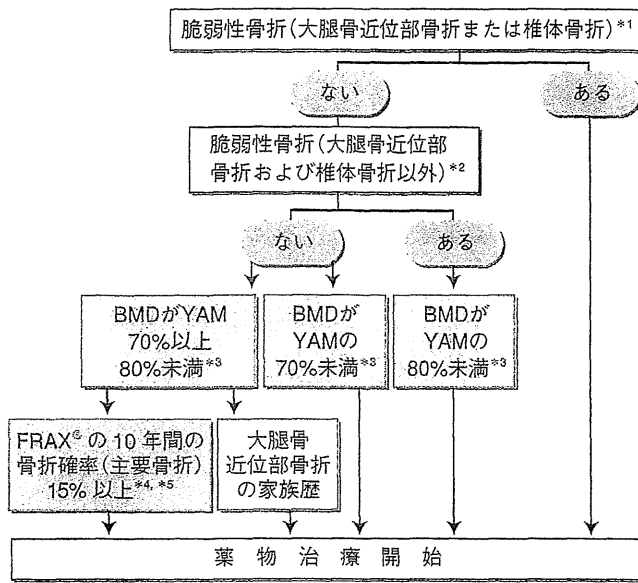


図2 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

- * 1：女性では閉経以降，男性では50歳以降に軽微な外力で生じた，大腿骨近位部骨折または椎体骨折をさす。
- * 2：女性では閉経以降，男性では50歳以降に軽微な外力で生じた，前腕骨遠位端骨折，上腕骨近位部骨折，骨盤骨折，下腿骨折または肋骨骨折をさす。
- * 3：測定部位によってはTスコア併記が検討されている。
- * 4：75歳未満で適用する。また，50歳代を中心とする世代においては，より低いカットオフ値を用いた場合でも，現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている。
- * 5：この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため，FRAX®の項目のうち糖質コルチコイド，関節リウマチ，続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない。すなわち，これらの項目すべて「なし」である症例に限って適用される。
(「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」より引用)

もたない骨量減少者については，大腿骨近位部骨折の家族歴を有する場合には薬物治療を検討することとし，過度の飲酒や現在の喫煙について検討する場合はそれらおよびほかの危険因子との重なり合いを踏まえた総合的な評価を，FRAX®を用いて行うことが提案された。

FRAX®を薬物治療開始の目安として利用する場合の基本的な立場は，あくまでも現行のガイドラインに従った診療をサポートするツールとして用いるというものである。また，FRAX®では2種類の10年以内の骨折確率が得られるが，わが国における椎体骨折の発生頻度の高さを考慮し，この骨折の確率を含む主要骨粗鬆症性骨折確率についてカットオフ値を定めることになった。検討の結果，骨量減少者における薬物治療のカットオフ値として主要骨粗鬆症性骨折確率15%を採用することが提案された。一方，75歳以上においては，ほとんどすべての女性がこのカットオフ値を上回ることから，カットオフ値の適応は75歳未満とすることが提案された。また，50歳代を中心とする世代においては，より低いカットオフ値を用いた場合でも，現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている。

なお，この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため，FRAX®の項目のうち関節リウマチ，糖質コルチコイド，続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない。すなわち，これらの項目はすべて脆弱性骨折が「なし」である症例に限って適用される(図2)。

4 Q

「生活習慣病と骨粗鬆症」の観点から 今回の改訂に 取り入れられた要素はありますか。

A

原発性骨粗鬆症の罹患率が上昇してくる閉経後女性や50歳以上の男性は，いわゆる生活習慣病の罹患率が高まる年代でもある。生活習慣病自体による骨折リスクの上昇が近年注目されており，とくに糖尿病や慢性腎臓病による骨折リスクの上昇については臨床的な知見が蓄積されてきた。日本骨粗鬆症学会では，現時点の情報を『生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド』(ライフサイエンス出版2011年)にまとめている。ガイドライン2011年版でも，生活習慣病における骨脆弱性の亢進と骨折リスクの上昇についてまとめられた。

1型糖尿病は骨密度の低下をもたらす，骨折リスクの上昇に関連することが知られていた。しかしながら，1型糖尿病による骨折リスクの上昇は骨密度の低下によって予測されるリスクの上昇を大きく上回る。また，2型糖尿病においても骨折リスクが上昇するが，骨密度はむしろ高く，骨密度に依存しない骨脆弱性の亢進がうかがわれる。2型糖尿病による椎体骨折に関する骨折リスクの上昇については，Sugimotoらのグループから，わが国における精力的な臨床研究の結

果が報告され¹⁾、大腿骨近位部骨折については海外データについてメタ解析の結果も報告されている²⁾。いずれにしても、糖尿病においては1型、2型を問わず、骨密度の低下に依存しない骨折リスクの上昇が認められている。糖尿病においては骨外の因子、すなわち自立神経障害や視力障害による転倒・転落リスクの上昇についても注意を払う必要がある。なお、糖尿病において骨密度低下を介さずに骨折リスクが上昇するメカニズムについては、コラーゲン架橋の変化が注目されている。骨はコラーゲンの高次構造にカルシウムが沈着して形成されていると考えられる。この架橋は、コラーゲン分子内のリジンがリジロキシダーゼという酵素によって特異的に酵素学的に形成される。一方、高血糖や酸化ストレス、加齢や糖尿病に伴って増加するホモシステインなどの存在下では、この架橋形成が阻害され、さらに非酵素学的な架橋形成が進行することが想定されている。この非酵素学的な架橋が力学的な弱さをもたらすことが明らかにされてきた³⁾。

腎臓は骨代謝の面からも要のひとつとなる重要な臓器であり、腎障害による続発性副甲状腺機能亢進は骨量減量をもたらす、骨折リスクを上昇させる。しかしながら、副甲状腺機能に影響を見出さない軽度の腎機能障害でも、骨密度の低下とそれによる骨折リスクの上昇が示唆されている。慢性腎臓病 (chronic kidney disease ; CKD) は、糖尿病や高血圧に関連して生じる病態であるが、肥満、喫煙、高蛋白食などの生活習慣によってその進行が左右されるため、それ自身が生活習慣病としてとらえられている。CKD は糸球体濾過量によるステージ分類がなされているが、ステージ2群に相当する高齢者集団での、クレアチニンクリアランスと大腿骨骨密度との相関や、閉経後女性における骨密度との相関が報告されている⁴⁾。さらに、ステージ3以上における骨折リスクの増大については知見が集積されており⁵⁾、骨粗鬆症予防の観点からもCKDの予防と早期発見・治療が必要である。また、CKDにおける骨折予防をエンドポイントにした介入方法に関する臨床研究が待たれる。

脆弱性骨折のリスクを上昇させることが確認された疾患は、続発性骨粗鬆症の原因疾患として取り扱われるべきである。そのような位置づけが明らかになった生活習慣病が存在する場合に、脆弱性骨折予防を目的としてまず行うべきことは、原因疾患を可能な限りコントロールすることであり、そのうえで必要な骨粗鬆症に対する薬物療法を考慮すべきである。生活習慣病による骨折リスクの上昇においては骨密度低下よりも、骨質の劣化が寄与する部分が多いことも予想されることから、臨床的判断の方法は一律に決定することは難しい面がある。

References

- 1) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al : Bone mineral density is not sensitive enough to assess the risk of vertebral fractures in type 2 diabetic women. *Calcif Tissue Int* **80** : 353-358, 2007
- 2) Vestergaard P : Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int* **18** : 427-444, 2007
- 3) Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K : Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* **17** : 1514-1523, 2006
- 4) Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E : Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* **22** : 203-210, 2007
- 5) Kaji H, Yamauchi M, Yamaguchi T, et al : Mild renal dysfunction is a risk factor for a decrease in bone mineral density and vertebral fractures in Japanese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **95** : 4635-4642, 2010

特集
骨粗鬆症の薬物療法の新戦略

アレンドロネート

Alendronate

細井孝之

T. Hosoi : 国立長寿医療研究センター

Key words

- 骨粗鬆症(osteoporosis)
- アレンドロン酸(alendronate)
- 骨粗鬆症性骨折(osteoporotic fracture)

はじめに

骨粗鬆症の薬物治療の目的は骨折の予防であり、骨折発生を抑制することによってADLとQOLの低下を防ぐことであり、このため骨粗鬆症治療薬には骨折抑制のエビデンスが求められる。骨粗鬆症治療薬のなかで、ビスホスホネート製剤、とくにアレンドロネートは椎体骨折ならびに非椎体骨折抑制効果に関する豊富なエビデンスが蓄積されている。「アレンドロネート」は“alendronate”の読み方による表記であり厳密にいうと通称名である。正式な一般名はアレンドロン酸であるが、ここでは通例に従い、「アレンドロネート」を一般名とする。

本剤がわが国に導入されてから10年が経過し、標準的な薬剤としての地位が確保されたともいえる。また、すでにジェネリック製剤も多数存在している。

本稿では、本剤の特徴を紹介し、併せてわが国の使用実態に合わせた臨床研究の結果について述べる。

ビスホスホネートにおけるアレンドロネートの位置づけ

現在わが国の骨粗鬆症診療で用いられているビスホスホネート製剤には、アレンドロネートのほかにエチドロネート(エチドロロン酸)、リセドロネート(リセドロロン酸)、ミノドロロン酸がある。

アレンドロネートとリセドロネートについては毎日服用する製剤と1週間に1回服用する製剤がある。

ミノドロロン酸は毎日服用タイプと4週に1回服用するタイプが、さらにアレンドロネートについては4週に1回静脈注射するタイプも登場している。

このうち、エチドロネートは第1世代のビス

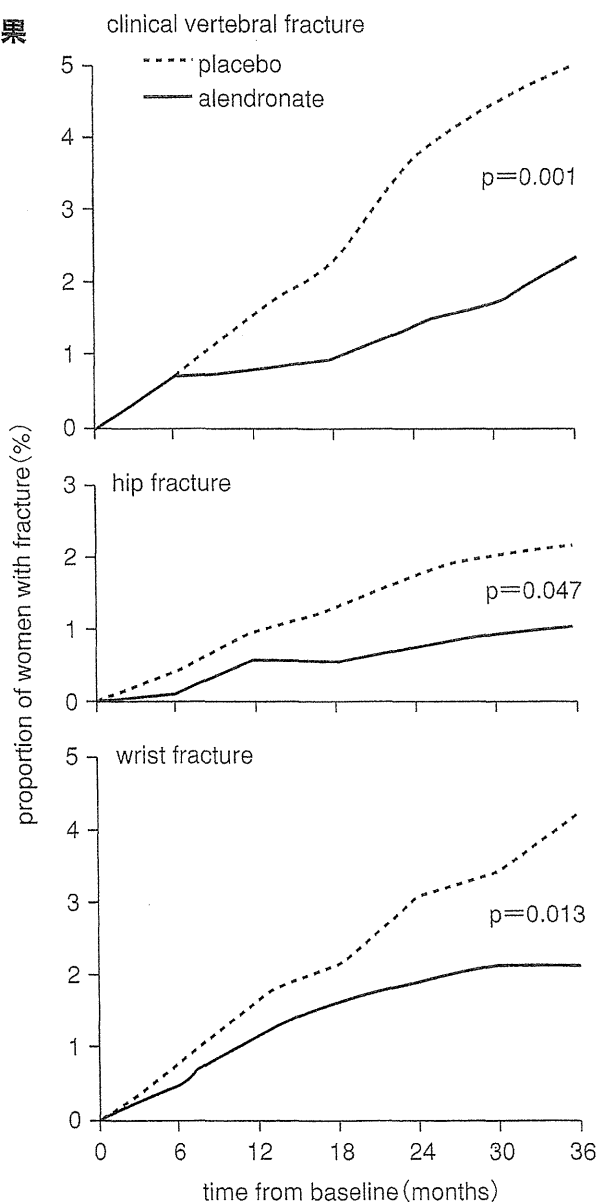
ホスホネートともいわれ、ビスホスホネート製剤に共通の構造であるP-C-P骨格の側鎖が水酸基とメチル基であり、分子内に窒素を含んでいない。エチドロネートの特徴は、骨吸収抑制作用と石灰化抑制作用の両者を有していることである。このため骨吸収抑制作用を利用して骨粗鬆症の治療を行うためには、石灰化抑制作用が問題にならないように、周期的間歇療法が採用されている。一方、窒素を構造中にもつアレンドロネートとリセドロネートはそれぞれ、第2

世代と第3世代のビスホスホネートともよばれている。これらについては石灰化抑制作用は無視できるものであり、骨吸収抑制作用のみを有する薬剤として用いられている。

アレンドロネートによる骨折抑制 (図1)

アレンドロネートによる骨折抑制効果を示す報告は多数存在し、メタアナリシスも豊富にある。

図1 アレンドロネートの効果



Number of women

placebo	1,005	1,004	1,000	999	998	993	742
alendronate	1,022	1,022	1,021	1,020	1,015	1,010	753

(文献⁴)より

アレンドロネートと他剤との併用療法

る。その1例として、コクランデータベースによるメタアナリシスでは、女性骨粗鬆症患者における非椎体骨折の骨折抑制低下率は、アレンドロネートが23% (相対リスク0.77, 95%信頼区間0.74~0.94), リセドロネートが20% (相対リスク0.80, 95%信頼区間0.72~0.90)である^{1),2)}。同様に大腿骨近位部骨折の抑制低下率は、アレンドロネートが53% (相対リスク0.53, 95%信頼区間0.26~0.85), リセドロネートが26% (相対リスク0.74, 95%信頼区間0.59~0.94)であった。一方、脊椎圧迫骨折の抑制率は36~65%と報告されている³⁾。

アレンドロネートによる、骨量増加効果、骨代謝改善効果、骨折抑制効果、さらにはQOL向上効果については再現性の高い報告が蓄積されている。とくに骨折抑制効果を示した代表的な大規模臨床試験はfracture intervention trial (FIT)である⁴⁾。また、上記コクランデータベースにおけるメタアナリシスに先立ったメタアナリシス⁵⁾でも、大腿骨近位部骨折の低下率は55%と高いものであり、骨折抑制効果に関する成績にばらつきが少ないことも特徴である⁶⁾。国内の臨床試験においてもアルファカルシドールを対照とした二重盲検比較試験において椎体骨折予防効果が確認されている⁷⁾。用量としては1日1回服用製剤(5mg)の7日分(35mg)を1週間に1回内服する製剤は、骨折予防効果において同様の効果が得られており、わが国でも広く用いられている。

現時点で大腿骨近位部骨折の予防効果についての高いエビデンスを得ている薬剤は、アレンドロネートとリセドロネートのみであると考えられる。『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン, 2011年版』⁸⁾では、それぞれの薬剤について、骨密度上昇効果、椎体骨折抑制効果、非椎体骨折抑制効果、大腿骨近位部骨折抑制効果に関するエビデンスについて評価し、推奨グレードが提示されているが、アレンドロネートとリセドロネートはそれぞれについて推奨グレードAが与えられている。

骨粗鬆症治療薬は単剤で使用することを前提として開発されたものであり、原則としては単剤で用いられるべきものである。しかしながら臨床の現場では、異なる作用機序をもった薬剤を併用することによって、相乗効果または相加効果を期待したいこともしばしばであり、わが国の実地診療においてビスホスホネート製剤に活性型ビタミンD₃を併用することは高頻度に行われている。しかしながら骨折抑制をアウトカムとした併用療法に関するエビデンスは乏しい。

活性型ビタミンD₃製剤はわが国の骨粗鬆症診療において繁用され、単剤でもよく用いられる。ビタミンD欠乏状態は多くの高齢者で認められ、易転倒性を含めた虚弱の要因としても重要であることが知られており、骨吸収抑制を介して骨強度を向上させるビスホスホネートとの併用による効果には期待される。

日本骨粗鬆症学会の下部組織であるA-TOP研究会で行われた医師主導型臨床研究の1つとして、高齢者の骨粗鬆症薬物治療におけるビスホスホネート薬の1つであるアレンドロネートと活性型ビタミンD₃製剤の意義が検討された⁹⁾。この研究では、閉経後骨粗鬆症患者のうち、A-TOPリスクファクター(骨密度のTスコア<3.0, 既存骨折, 骨代謝回転マーカー高値)のうち1つ以上をもつ者が対象者とされた。対象者(平均年齢は約76歳)は無作為にアレンドロネート(5mg/日)単独群(単独群)とアレンドロネート(5mg/日)とアルファカルシドール(1 μ g/日)併用群(併用群)の2群に振り分けられ、椎体骨折の発生率をプライマリーエンドポイントとして2年間の観察が行われた。さらに、非椎体骨折およびQOLに対する影響についても検討された。

その結果、ベースラインでの脊椎変形がより強い場合や複数の骨折を有する症例では、単独

群に比して併用群での新規脊椎圧迫骨折発生頻度は有意に低いことが観察された⁹⁾ (図2)。また、非椎体骨のうち荷重骨における新規骨折発生率は併用群で有意に低下していた。

以上のようにアレンドロネートと活性型ビタミンD₃の併用はより重症な骨粗鬆症の治療に有用であることが示唆された。

最近、海外からの報告でも、血清25(OH)ビタミンD濃度が低いと、ビスホスホネートによる骨折抑制効果が出にくいという報告もあり¹⁰⁾、日常診療におけるビタミンDの重要性はより多くの裏づけを得てきた。

このほかにも、カルシウム、ビタミンD、ビタミンKなどに関する栄養指導または薬物による介入は、骨粗鬆症の薬物療法において忘れてはならないことである。

アレンドロネートの副作用について

副作用のなかで、頻度が比較的高いのは上部消化管障害である。朝食の30分以上前にコップ

1杯以上の水または白湯でしっかり服薬し、その後30分以上は横にならないという服薬法を遵守することが副作用予防にもつながる。ただし、食道潰瘍、逆流性食道炎、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍など上部消化管疾患について治療中の場合は処方避けるべきであろう。また、誤嚥などの嚥下障害がある場合には処方すべきではない。さらに誤嚥がない場合でも、認知症などによる行動異常として、口腔内に薬剤を留める傾向がある場合にも処方を控えるか、服用後に口腔内に薬剤が残留していないことの確認が必要である。上部消化管について現在治療中の疾患はないものの、それらの既往がある場合にも処方避けることが望ましいが、やむをえず処方する場合は、十分な観察と必要に応じた胃粘膜保護薬や胃酸分泌抑制薬の使用も考慮すべきであろう。

頻度は低いものの、難治性の副作用がビスホスホネート関連顎骨壊死である。この病態の本質は顎骨の骨髄炎であり、感染症であると考えられている。ビスホスホネートを使用していな

図2 subgroup analysis : FAS

