

### 3. 変形性関節症

#### 定義

変形性関節症は、関節軟骨の加齢に伴う変性・摩耗が基礎にあり、これにいまだ不明ですが別の要因が重なると、関節軟骨の破壊が生じ、それに反応する形で軟骨と骨の新生増殖が起こり、さらに二次的滑膜炎が生じて関節機能が障害される進行性の変性関節疾患です。外傷後の変形治癒などの他の原因から起こるものを二次性変形性関節症、先行する原因がなく発症するものを一次性変形性関節症と呼びます。また、進行の時期別には初期、進行期、末期に分類されます。

発生部位としては、関節軟骨のある関節ならどこでも起こり、上肢では肩関節、肘関節、手関節などが主な罹患部位で、手指末節の関節に起こるとヘバーデン結節と呼びます。下肢では股関節、膝関節、足関節が主な罹患部位ですが、そのうち頻度が高く、症状がより重症で治療のニーズが高いのは、股関節と膝関節の変形性関節症です。また、脊椎の変形性関節症は変形性脊椎症と呼ばれますが、次の脊柱管狭窄症の項で概説します。

#### 症状

最も訴えのある症状は、当該関節の痛みです。初期では、動作（下肢なら歩行など）の開始時に痛みを感じる人が多いです。動作終了後に痛みが出ることも少なくありません。いずれも安静のみで短時間で消失するので、この時期に変形性関節症だけで要介護化することはまれです。進行期には、動作中(下肢なら歩行中)に痛みが起こり、安静によっても消失せず、ADLに支障をきたすようになります。末期では、夜間痛など安静時の痛みが主体になることも少なくありません。進行期から末期では、要介護リスクは上昇して顕在化します。特に、股関節と膝関節などの下肢荷重関節の重度の痛みは、「歩行などの移動動作ができない」という深刻な症状となり、要介護リスクが高まります。

他の症状としては、腫脹、関節液貯留、関節可動域制限、変形が起こります。腫脹は関節リウマチと比較すると軽度で、熱感や発赤は伴わないことがほとんどです。関節液貯留は二次的滑膜炎が生じているときにみられます。関節可動域は極めてゆっくりと減少するので、当初は気づきにくいですが、その制限がある程度以上進むとADL障害の要因となります。変形性関節症は、その名称のとおり、関節の外観も変形をきたします。最初は軟骨の厚さの減少などによる単純X線像だけでみられる変形ですが、進行とともに骨棘<sup>こつきょく</sup>などの骨増殖や骨形状の変化も加わって、肉眼的にも関節の変形が認められるようになります。膝関節で起こる内反変形はその定型例です。

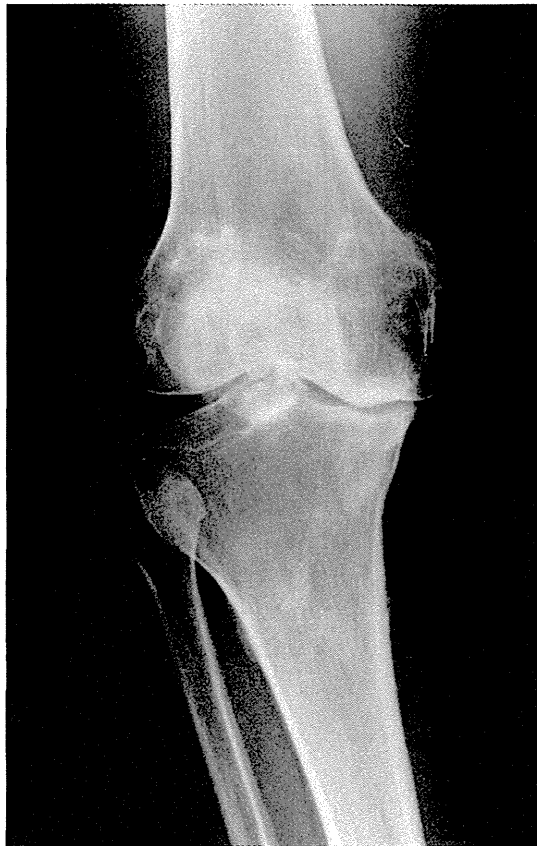
## 診断

骨粗鬆症のような診断基準はありません。病歴、症状および画像検査所見により診断します。前述したような症状がいくつかそろい、画像検査でも変形性関節症と一致する所見が認められれば、診断されます。画像検査として機器普及度からみても最も有用なのは、単純X線像です。その所見として、関節裂隙が狭くなり、周囲の骨棘形成があり、関節軟骨の下の部分の硬化がみられ、さらに骨嚢胞なども出現していれば、変形性関節症と診断できます(図表3-11)。ここまでの手順で診断ができない場合には、CTやMRIなどが有用となります。血液尿検査は通常は異常を示しません。

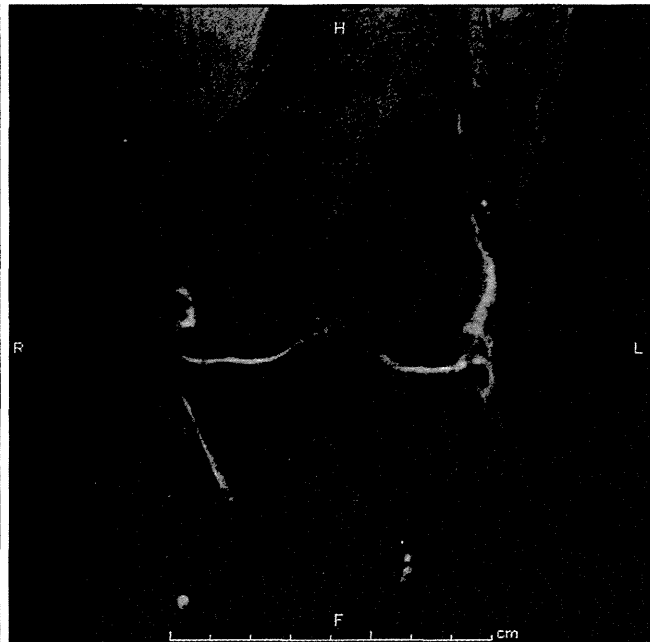
## 治療

変形性関節症の治療目標は、症状軽減と関節機能の維持あるいは改善です。この目標が達成されれば、患者のADLとQOLは保たれ、要介護リスクの上昇も抑制することができます。治療法には保存治療と手術があります。当然ながら最初に選択されるのは保存治療で、運動療法、理学療法、薬物療法があります。運動療法は当該関節の重要な支持筋の筋力と

図表3-11 変形性膝関節症



単純X線像



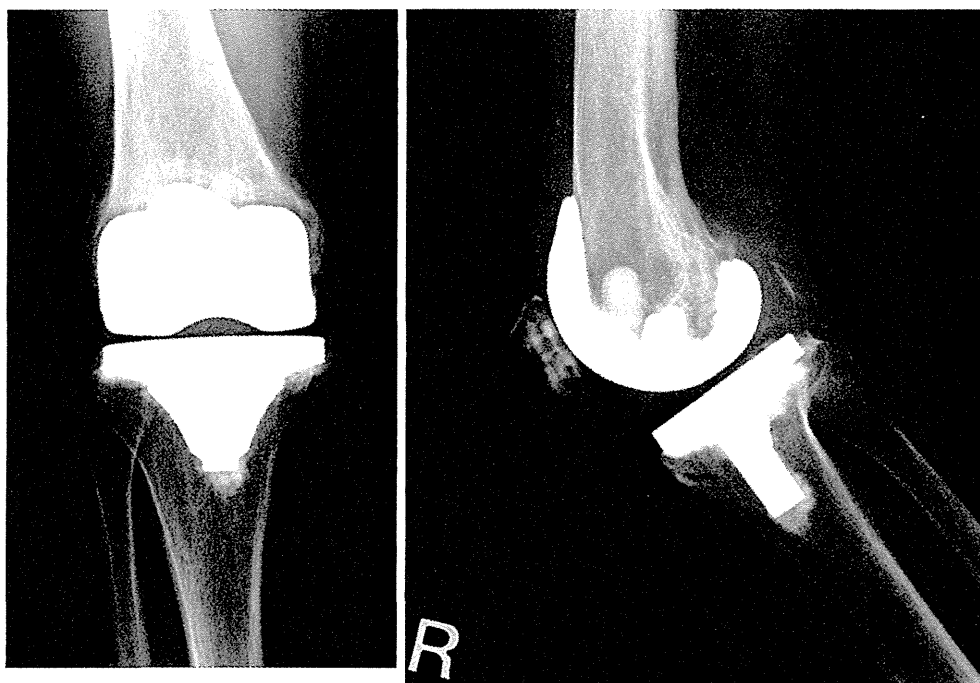
MRI像

単純X線像は立位で撮影しており、内側の関節の隙間が消失し、大腿骨と下腿骨が接触している。MRI像では、関節軟骨の厚さの減少や関節水腫、骨棘、骨嚢腫の存在がわかる。

可動域の訓練が主体で、理学療法では電気療法、マッサージ、温熱その他の物理的手段を加えます。これらの非薬物療法だけで不十分な場合は、薬物療法として、非ステロイド性抗炎症剤、解熱鎮痛薬、ステロイド製剤などが使用されます。これらは内服、座薬から湿布、塗布薬などの外用剤までさまざまな剤型があり、患者の状況に合わせて使用されます。また、関節内注射薬として、膝の変形性関節症に保険適応があるのがヒアルロン酸ナトリウムで、関節機能改善剤として使用されています。

これらの保存治療が有効でなく、関節破壊が進行する場合は、手術が選択されます。手術法は、60歳から70歳以上の患者で、膝関節と股関節であれば、人工関節置換術が最も多く行われています。手術前の関節痛がほとんどなくなり、合併症としてある一定の率で術後感染症は起こりますが、それを除けばその後の長期成績も優れ、安定しているからです。特に人工膝関節手術は顕著です（図表3-12）。しかし、その他の部位の人工関節は、まだ製品と手術技術の面でその域には達しておらず、標準化されてはいません。また、人工関節置換術の適応から外れる若い患者の場合には、股関節なら大腿骨近位部あるいは骨盤臼蓋、膝関節なら大腿骨遠位部あるいは脛骨近位部の骨切り術が行われることがあります。

図表3-12 変形性膝関節症の手術



膝人工関節置換術後の単純X線像  
骨セメント使用例

## 4. 腰部脊柱管狭窄症

### 定義

頸椎、胸椎、腰椎、仙椎からなる脊椎という器官には、脊髄とその分枝を収納する脊柱管という管があり、外力や運動によるストレスから神経を保護しています。脊柱管狭窄症とは、さまざまな原因でこの脊柱管が狭くなり、中の神経に圧迫や血流障害などの不都合が生じて、神経の刺激症状や麻痺症状が生じる病態を意味します。脊柱管の狭窄をきたすさまざまな原因のうち、最も頻度が高いのが、脊椎の変形性関節症である変形性脊椎症です。椎間板が狭くなる、椎間関節が肥厚する、椎間の不安定性が生じてすべり症が起こるなど、変形性脊椎症で生じる多くの変化は、結果として脊柱管の容積を減少させます。腰部脊柱管狭窄症とは、腰椎にそのような脊柱管狭窄が生じて、脊髄や馬尾、神経根が圧迫されて、臀部から下肢にかけての神経痛様の症候が現れるようになった病態をいいます。

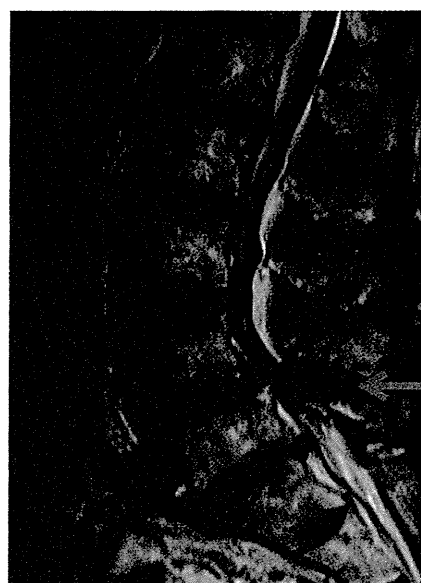
### 症状

臀部から下肢にかけて、狭窄で刺激されている神経の支配領域に痛みやしびれ、冷感が生じます。脊柱管容積はもともと、立位や腰椎後屈で減少し、臥位や前屈で増加する構造なので、症状は立位や腰椎後屈で強くなります。例えば、50mの歩行で痛みが限界になり、座位で休むと軽減する間歇性跛行と呼ばれる現象もこのためです。したがって、強い前屈位で歩行すれば間歇性跛行を呈さない場合も多くみられます。このように、本疾患は歩行障害をきたすため要介護リスクは上昇します。さらに病態が進行すれば、圧迫部位で神経麻痺が起こり、最悪は膀胱直腸麻痺も含んだ両下肢麻痺、つまり重度の要介護リスクにさらされることとなります。したがって、この疾患であることを疑った場合は、そのまま放置することはせずに医師の診断を仰ぐ必要があります。なお、腰痛を伴うことが多いですが、症状の主体は下肢痛です。

### 診断

骨粗鬆症のような診断基準はありません。病歴、症状および画像検査所見により診断します。腰痛、臀部から下肢への痛み、間歇性跛行などの症状があり、腰椎の単純X線像で変形性脊椎症の所見がみられたら、腰部脊柱管狭窄症を疑います。血管性間歇性跛行も頻度としては低くないので、閉塞性動脈硬化症の鑑別を必ず行います。脊柱管狭窄と神経圧迫の状況を確認するのに最も有力な検査は、腰椎のMRIです（図表3-13）。ここまでで診断がつくことがほとんどですが、手術などが必要な場合は、脊髄造影とCTを追加するこ

図表3-13 腰部脊柱管狭窄症



MRIの側面像

→が狭窄部

軸写像で右の正常部と比較すると、脊柱管の狭窄ぶりが一目瞭然である



MRIの軸写像 右は正常な部位

とが多いです。神経障害の形式は、馬尾型（会陰部にも異常感覚を呈し、多数の神経根の範囲が障害）と神経根型（単一神経根の障害）に分かれます。

### 治療

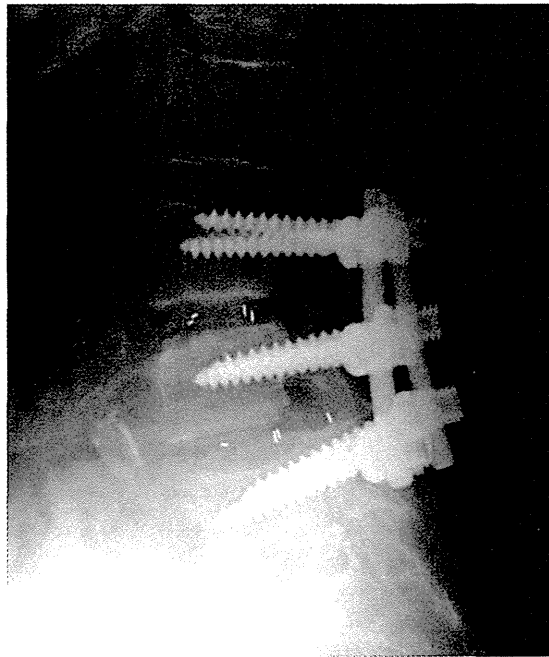
腰部脊柱管狭窄症の治療目標は、症状軽減と腰椎機能の維持あるいは改善です。この目標が達成されれば、患者のADLとQOLは保たれ、要介護リスクの上昇も抑制できます。治療法には保存治療と手術があり、神経根型であれば自然緩解傾向があるので、まずは保存治療を行います。最初に選択されるのは保存治療で、日常生活指導、薬物療法、装具療法、神経ブロックがあります。

薬物療法としては、痛みへの対症療法として、非ステロイド性抗炎症剤、解熱鎮痛薬などがあります。これらは内服、座薬から湿布、塗布薬などの外用剤までさまざまな剤型があり、患者の状況に合わせて使用します。また、圧迫されている神経の血流を改善する薬剤として、末梢循環障害の改善や血小板凝集抑制作用などがあるプロスタグランジンEの誘導体などが内服薬や注射薬として使用されています。装具療法としては、腰椎後屈を制限するようなコルセットなどがあります。神経ブロックは、圧迫されている神経根に直接ブロック剤を注入する方法です。

これらが有効でなければ、手術が選択されます。馬尾型の場合は、保存治療の有効性が神経根型ほど期待できないので、最初から手術治療を考慮します。手術方法は、脊柱管狭

窄のある部位の神経を圧迫因子から開放する除圧術といわれるものが最も重要で、黄色靭帯、椎弓、椎間関節内側の関与部を切除します。ただし、椎間不安定性があり、脊椎すべりの増悪や再狭窄の懸念が強い場合は、脊椎固定術を追加します（図表3-14）。これらの手術成績は良好で安定しており、その後のQOL改善は膝人工関節置換術のそれに劣らないとされています。

**図表3-14 腰部脊柱管狭窄症の手術**



腰部脊柱管狭窄症の術後X線像  
椎弓や黄色靭帯などの圧迫を除き、さらに金属  
内固定併用により脊椎固定術がなされている

## 第1節 臨床におけるサルコペニアの診断

### Summary

- 筋量低下が必須で、それに筋力低下か運動機能低下が加わるとサルコペニアと診断される。
- 筋量は、主に二重エネルギー X 線吸収測定法かインピーダンス法などで評価する。
- 筋量は、主に握力か膝伸展力などで評価する。
- 運動機能は、歩行速度や Timed up & go テストなどで評価する。

### はじめに

サルコペニアの定義について、これまで統一の見解はなかったが、最近、欧州で合意形成がなされ、「筋量と筋力の進行性かつ全身性の減少に特徴づけられる症候群で、身体的機能障害、生活の質 (quality of life : QOL) 低下、死のリスクを伴うもの」とされた<sup>1-3)</sup>。超高齢社会を迎えて、この病態が大いに注目される理由は、進行すると、高齢者の虚弱 (frailty) や移動能力低下などの運動機能低下がもたらされ、ついには、身体的自立の喪失や死に至る危険性が高まるからである。したがって、サルコペニアの診断と治療のアウトカムは、身体的機能障害、QOL、生存で測られるべきものであると考えられる。それは、骨粗鬆症が骨折、QOL、生存で評価されるのと同様である。このように、今回の合意はサルコペニアの研究と臨床に一定の進歩をもたらした。

残念ながら、サルコペニアの定義や、筋力・筋量の測定法や基準値に関する今回の合意も欧州のもので<sup>1)</sup>、グローバルな段階にはまだ至ってはいない。このように、現在行われているサルコペニアの診療は、いまだ発展途上の不十分なレベルに留まるものの、臨床的に有用性が高いと考えられるものを以下に記す。

### 1. 診断基準

筋肉量の減少と筋力の低下は、運動単位と筋線維数の減少、筋線維、特に速筋 type IIa 線維の萎縮が関連するとされており<sup>4)</sup>、本来はこれらを別々に判定するべきなのかもしれないが、現状では困難で、欧州からは、結果として生じた筋肉量の減少と筋力の低下と、それによってもたらされる運動機能障害を組み合わせたサルコペニアの概念の拡大と、それに基づく診断基準が提示されている<sup>1)</sup>。それによれば、

表1 サルコペニア診断基準

(文献1より引用)

診断は、基準1に加えて基準2あるいは3が揃うことに基づく。

基準1	低筋量
基準2	低筋力
基準3	低運動機能

表2 サルコペニアの病期 (文献1より引用改変)

病期	筋量	筋力	運動機能
前サルコペニア	低下		
サルコペニア	低下	低下あるいは変わらず	低下
重度サルコペニア	低下	低下	低下

表3 研究および臨床における筋量、筋力、運動機能の測定法 (文献1より引用改変)

測定項目	測定法	研究	臨床
筋量	CT	ゴールドスタンダード	—
	MRI	ゴールドスタンダード	—
	DXA	好ましい代替法	
	BIA	持ち運び可能な DXA 代替法	
筋力	握力	下肢筋力と相関する良好かつ簡便な方法 適切	
	膝伸展屈曲力		
運動機能	SPPB	スタンダード	
	通常歩行速度	単独で指標として使用可能	
	Timed up & go テスト	パフォーマンス計測に使用可能	

筋量の減少は必須で、それに加えて筋力の低下あるいは運動機能障害のどちらかが揃うことが診断に要する条件として整理され(表1)、その組み合わせで次のような病期が設定された。すなわち、最も軽症の病期として「前サルコペニア」という概念が初めて提起され、筋量の減少だけに留まる段階とされた。進行して筋量減少に筋力低下か運動機能低下のどちらかが加わる段階になると「サルコペニア」と診断され、さらに筋力低下と運動機能低下の両方とも揃う段階になると「重度サルコペニア」という病期とされた(表2)。

一方、現在でも診断基準において代表的な位置を占める Baumgartner の定義<sup>5)</sup>は、DXA による補正四肢筋量 (appendicular skeletal mass index: ASMI) だけでサルコペニアを診断しようとするものであり、これが根拠ある診断結果をもたらすためには、筋量が筋力や運動機能、

ひいては身体的自立度を信頼性高く反映していることが前提である。しかしながら、実際には測定できる筋量がそれらと一致しない場合もあることを考慮すると、欧州の基準において筋力、特に身体的自立度に直結する運動機能が評価に加えられたことの意義は大きいと考えられる。ただし、サルコペニアの定義、診断基準はいまだ流動的で、それを支える筋量や筋力、運動機能の測定方法も流動的である。今回の欧州基準も、各測定法の選択(表3)やカットオフ値の設定に関しては、このままわが国に当てはめることは困難で、ほかの国々においても同様であると予想され、最終的な国際的合意に達するまでには、今後も発展的な更なる改変が繰り返されるものと思われる。



## 2. 筋量測定法

筋量の測定法は多種類あるが、大きく分けると以下の4種類になる。大きな特徴は、筋力や運動機能の評価と比べて客観性に優れることで、認知症や患者本人のやる気の程度に左右されることはない。

### 1) 二重エネルギー X 線吸収測定法 (dual energy X-ray absorptiometry : DXA)

DXA 法は、骨密度の計測で用いられ、わが国の医療施設にも比較的好く普及し、最小の被曝量で行える方法である。X 線が物質内を通過する際の減衰率は、組織の体積、物質の構成元素の種類、X 線の強さに影響される。用いられるアルゴリズムは様々であるが、原理的には同じで、ピクセル (pixel) ごとの減衰前後の X 線量、各組織の質量減衰係数から面積当たりの組織密度が計算され、その積分から骨塩量や軟部組織量が得られる。計算に用いる2種のエネルギーの X 線に対する軟部組織の質量減衰係数比は、軟部組織のみのピクセルの平均から求められ、骨を含むピクセルにも使用される。さらに、この比から脂肪率が求められて脂肪量が算定される。差し引いて得られる除脂肪量 (lean body mass) が、臨床において最も簡便で客観性を有する筋量のゴールドスタンダードとされている<sup>6)</sup>。

DXA 法により測定された組織量は、実際に計測された重量とよく一致し、内臓重量に影響されない四肢においては、除脂肪量と骨格筋量がほぼ合致するとされる。この測定による下肢筋量は年率1%ほど減少するとされる<sup>7)</sup>。また、四肢の筋量を身長<sup>2</sup>で割って、BMI と同様な体格補正をした ASMI<sup>5)</sup>がサルコペニアの研究において標準的に用いられている。CT や MRI の筋肉の断面積で計測した筋量ともよく相関

し<sup>8)</sup>、正確性も高い方法であるが<sup>9)</sup>、全身を測定できる高額な DXA 装置が必要である。欧州の基準によるカットオフ値は、男性で 7.23~7.26 kg/m<sup>2</sup>、女性で 5.5~5.67 kg/m<sup>2</sup>とされているが<sup>1)</sup>、日本人ではまだ示されていない。

### 2) インピーダンス法 (BIA)

家庭用の体脂肪計の原理と同じで、生体に微弱な交流電気を流し、組織の電気抵抗(インピーダンス)を計測する<sup>10)</sup>。筋肉と脂肪の電気抵抗が異なる特徴を利用し、筋量を測定する、持ち運び可能な DXA 代替法である<sup>1)</sup>。測定器具が安価で侵襲性がなく、数分で測定でき、被験者への負担が少ないが、直接測定可能な体水分量から脂肪量と除脂肪量を推定しているため、体内の水分量、骨量の影響を受けやすく、合併する疾患の影響を受けやすい<sup>11)</sup>。そのため、体格や年齢の異なる推定式による補正が行われているが、心不全、感染症、脱水などの全身疾患のある患者、骨粗鬆症患者の計測には向かず、健常者の検診などに有効な方法である。BIA から予測される骨格筋量のカットオフ値は、欧州の基準では、男性で 8.87 kg/m<sup>2</sup>、女性で 6.42 kg/m<sup>2</sup>とされているが<sup>1)</sup>、測定機種による差異等は大きく、その点の確認が必要である。

### 3) CT, MRI 断面積法

大腿部などの特定の部位において CT や MRI で筋肉の断面積を計測し、筋量を求める方法である。CT による筋の断面積での評価では、大腿四頭筋の面積は若年正常人に比べて、高齢者では 25~35%減少するとされている<sup>12)</sup>。大腿中央の横断像から、全筋肉、大腿四頭筋、ハムストリングスの断面積と減衰係数、皮下脂肪の断面積を求めることができ、筋の減衰係数は筋細胞内外の脂肪蓄積と合致し、値が低いと脂肪

蓄積が多く、筋力は低いとされ<sup>13)</sup>、筋肉の量だけでなく質も予測できる可能性がある。

CTやMRIから、筋の断面積ではなく体積を求めることもできるが、全身のイメージを撮影した後、手作業または特殊な画像解析ソフトを用いて筋厚や筋断面積を求め、3次元構成しなければならない。CTとMRIは、検査費用は高額で、CTでは放射線被曝量が多いので検査の侵襲が大きい。他の軟部組織から非常に正確に脂肪を選別できる画像診断法で、筋量の研究におけるゴールドスタンダードとされる<sup>1)</sup>。欧州よりこれらの機器の普及が進んでいる日本では、臨床においても有用性があると考えられる。

さらに、筋の質的評価も同時に望め、その例として、最近のCTによる筋肉の脂肪浸潤評価の報告がある。この縦断研究では、大腿部での筋肉脂肪浸潤が、他の要因と独立して大腿骨近位部骨折リスクに関連するという結果で、筋量だけでなく、脂肪変性などによる質の低下が判定できるCTの利点が示唆されている<sup>13)</sup>。近い将来は、解像度などがさらに改良されれば、筋線維も評価できる可能性がある。

#### 4) 体格測定

上腕中央、大腿や下腿の周囲径は、筋量と相関するとして、その計測は長く普及して行われており、診察室でメジャー1本あればできる簡便なやり方である。しかしながら、加齢や肥満の影響を受けやすく、サルコペニアの評価には適さない<sup>14)</sup>。さらに、皮下脂肪を、キャリパー型皮膚圧計で皮下脂肪厚を測定して脂肪率を算出することにより、簡便に筋量进行评估することが可能であるが再現性に乏しい。

#### 5) その他の方法

24時間の尿中クレアチニンや生体内カリウ

ムイオンを測定することにより筋肉量を推定することはできるが、24時間尿の畜尿の問題や高価な測定機器が必要なために、一般に利用はされていない。

### 3. 筋力測定法

運動機能の評価と同様に、認知症ややる気などの主観的な要素に大きく影響されるので、得られる値への信頼性は筋量ほど高くないが、正確な測定ができていれば、歩行などの運動機能に筋量測定より密接に関連する。

#### 1) 握力

サルコペニアのアウトカムで、最も重要な移動能力低下に直結するのは下肢筋力である。しかし、後述するように、下肢筋力の簡便で確実な測定法は確立して普及していない。その点、握力測定器はこの診察室にもあり、どの患者も測定経験があつて慣れ親しまれた方法で、握力は、下肢筋力や膝伸展トルク、筋断面積によく関連し、加えて、移動などの予後予測因子として筋量より優れているとされる<sup>15)</sup>。欧州の基準のカットオフ値は、男性で30kg未満、女性で20kg未満とされている<sup>1)</sup>。

#### 2) 膝伸展屈曲力

下肢筋力の代表的測定部位は膝関節で、その伸展と屈曲の力が、販売されている多種類の精密な測定器によって計測可能である。膝伸展力は、等尺性収縮と等運動性収縮の両方の条件に分けて策定され、後者は特にADLにより関連するとされる。70～80歳代の膝筋力は、20～40歳代に比べて20～40%減少するとされ、足関節の低屈力も膝と同様に加齢で減少する<sup>16)</sup>。膝の伸展屈曲力の測定は、研究には有力な評価法で

あることは間違いないが、特別な測定器が必要  
なため、臨床での実地使用には限界がある。

## 4. 運動機能評価法

運動機能評価には、認知症などの本人の有する他の要因が筋力測定法以上に関与し、評価方法にも大変多くの種類があるため、定まった方法がある状態ではないが、運動機能は身体的自立に直結しているのでこれを評価することは非常に重要である。

### 1) Short physical performance battery (SPPB)

欧州の合意で一番に取り上げられたが、わが国では広く使われている訳ではない。以前より老年医学で使われているパフォーマンス能力を調べる指標で、両足をそろえた位置やタンデムポジションによる立位でのバランス能力、4 m 歩行時間、椅子からの立ち上がり 5 回の時間の 3 指標を調べ、各指標を 0 から 4 までのカテゴリに分け、0 が「不能」、4 が「ベスト」で、合計 12 点が最高点とする方法である<sup>17)</sup>。欧州の基準におけるカットオフ値は 8 点以下とされている<sup>1)</sup>。

### 2) 通常歩行速度

加齢とともに低下する歩行速度は、歩調と歩幅で規定され、高齢で生じる歩幅の急速な減少に大きく影響される。この歩幅減少は、脚長の減少に加えて、膝関節の最大伸展が接地前に終了して屈曲位で接地するために起こる。そして、通常歩行速度は下肢筋力と強い関連性を有していることは以前より知られており<sup>18)</sup>、SPPB にも含まれている項目であるが、単独でも臨床使用が可能とされている。欧州の基準における

カットオフ値は 0.8 m/秒未満とされている<sup>1)</sup>。

### 3) Timed up & go テスト (TUG)

3 m TUG は、わが国の運動器不安定症の診断基準で取り上げられている動的バランスを評価できる方法で、椅子に座った姿勢から立ち上がり、3 m 先の目印でターンして椅子に座るまでの時間である。欧州の基準では、カットオフ値の提示はなかったが、運動器不安定症の診断では 11 秒以上とされている<sup>19)</sup>。

## 5. 鑑別診断

サルコペニアにおける筋量や筋力の減少に伴う症候は、かなり緩徐に進行するので、急性の病像を示す疾患群と区別することは比較的簡単と思われるが、同じようにゆっくりとした経過で筋量や筋力が落ちて行き、移動能力などの運動機能も徐々に低下する疾患などでは、鑑別が難しい場合も少なくない。

廃用性筋萎縮、がんなどの悪液質、アノレキシアなどでは、緩徐な経過で筋力低下が認められる病態がある(表 4)。悪液質では、激しい体重減少だけでなく脂肪量も低下し、サイトカイン産生の著しい亢進とともに蛋白質分解も亢進する。一方、食欲不振や急激なダイエットに伴う筋量減少では、脂肪量は低下するもの、サイトカイン産生や蛋白質分解は正常であるので、体重減少は中等度である<sup>20)</sup>。廃用性筋萎縮は、高齢者が動けない、または動かないために筋が可逆的に萎縮した状態であり、鑑別が難しい。特に、高齢者が臥床安静を強制された場合には、若年者より筋量減少が大きい<sup>21)</sup>。

## 6. 臨床における治療

現時点で一般的になされているサルコペニア

表 4 サルコペニアと鑑別すべき病態 (文献 20 より引用改変)

	サルコペニア	廃用性筋萎縮	悪液質	アノレキシア
体重減少	軽度	軽度	重度	中等度
除脂肪体重	中等度減少	軽度減少	重度減少	軽度減少
蛋白質分解	増加	通常	顕著に増加	通常
脂肪量	増加または正常	増加または正常	顕著に減少	減少
食欲不振	なし	なし	あり	あり
サイトカイン	上昇または正常	—	顕著に上昇	正常

表 5 サルコペニアの治療 (文献 16 より引用改変)

運動 —エアロビック/抵抗運動—
ビタミン D 補給
高蛋白質補助栄養食品：カゼイン，ロイシン
蛋白質同化ホルモン：テストステロン，ナンドロロン
選択的アンドロゲン受容体モデュレーター (SARMs)：オスタリン
アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬：プリンドプリル
開発中の薬物：アンチミオスタチン，グレリン作動薬

の治療<sup>16)</sup>の基本は、運動と栄養のどちらか、あるいは両方を実践して、筋量や筋力、運動機能を回復させることである (表 5)。転倒を治療のアウトカムにした場合に高いエビデンスがある治療法は、各種の運動療法とビタミン D 補給による栄養療法である。

運動療法としては、エアロビクスと抵抗運動は、筋肉量や筋力を増強し、脂肪蓄積を減少させる。12 週間の高強度の抵抗運動で、大腿中央部の筋断面積を 11%、膝伸展筋力を 100% 増加させたとする報告がある<sup>22)</sup>。また、包括的集団運動訓練や太極拳、そして家庭での個別運動訓練は、それぞれ転倒を減少させ<sup>23)</sup>、身体活動性が高いことはサルコペニアの進行を遅らせるので<sup>24)</sup>、特に、階段昇降や散歩、ダンス、庭の手入れなどの自発的な活動を積極的に行うことが望ましい。

栄養療法としては、ビタミン D は、ビタミン D 不足例においては筋力低下に関連し、転倒の独立した危険因子であるため、ビタミン D レベ

ルの低い対象にビタミン D を補給することにより、転倒リスクは減少する<sup>25)</sup>。さらに、カロリー補助食品などを、食事の合間や食事に摂食することも重要である。十分な蛋白質やアミノ酸の補給によって筋量、筋力の回復を期待でき、高齢者の窒素バランスを保つためには、0.8 g/kg/日の蛋白質が必要であり、特に、高齢者のサルコペニアを予防するためには 1.2~1.5 g/kg/日の蛋白質が必要である<sup>26)</sup>。

ホルモン療法としては、男性では総テストステロンは 30 歳以降年に 1% ずつ低下し、特に活性型テストステロンは 2% ずつ減少していくため<sup>27)</sup>、高濃度のテストステロンを投与すると、性腺機能低下の高齢男性では、筋力は 20~60% の増強にすぎないが、身体機能も向上するとされる<sup>28)</sup>。ナンドロロンは、高齢者の筋量や身体機能を増加させる効果を示す。最近、経口薬として、選択的アンドロゲン受容体モデュレーターが開発され、骨代謝のみならず筋形成にも関与し、これに属するオスタリンは、除脂肪量

や筋力を増加させている<sup>29)</sup>。

成長ホルモンは、栄養不良の高齢者に対して窒素バランスと歩行速度を改善するが、筋力改善のエビデンスは限られている。グレリンは胃の基底部から生産されるホルモンで、食欲や成長ホルモンを増加させて、記憶を改善させ、心不全患者では握力を改善させている。

## おわりに

サルコペニアの概念と診断基準は、欧州にお

ける合意形成によって運動機能を含む内容となり、その本態にまた一步近づいた状態である。しかしながら、わが国における評価法の選択やカットオフ値の決定については、日本人のデータの積み重ねが必要で、今後、その面でのいっそうの研究が急務である。その結果が臨床にフィードバックされるまでは、欧州の基準を参考にそれぞれの現場で可能なやり方で、まずはサルコペニア診療を開始することが肝要と思われる。

## 文 献

- 1) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39 : 412-423, 2010
- 2) Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, et al : Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 55 : 769-774, 2007
- 3) Goodpaster BH, Park SW, Harris TB et al : The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults : The health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61 : 1059-1964, 2006
- 4) Thomas DR : Loss of skeletal muscle mass in aging : Examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr* 26 : 389-399, 2007
- 5) Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, et al : Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 107 : 123-136, 1999
- 6) 原田 敦 : 骨密度測定の応用 : 軟部組織量の測定. (福永仁夫・編 : 骨粗鬆症の診断と鑑別 - 骨密度測定と脊椎画像診断 -). 医薬ジャーナル社, 東京, 2005, 144-147
- 7) Doherty TJ : Invited review : Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 95 : 1717-1727, 2003
- 8) Wang ZM, Visser M, Ma R, et al : Skeletal muscle mass : Evaluation of neutron activation and dual-energy X-ray absorptiometry methods. *J Appl Physiol* 80 : 824-831, 1996
- 9) Hansen RD, Williamson DA, Finnegan TP, et al : Estimation of thigh muscle cross-sectional area by dual-energy X-ray absorptiometry in frail elderly patients. *Am J Clin Nutr* 86 : 952-958, 2007
- 10) Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, et al : Skeltal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 159 : 413-421, 2004
- 11) Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, et al : Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 89 : 465-471, 2000
- 12) Overend TJ, Cunningham DA, Paterson DH, et al : Thigh composition in young and elderly men determined by computed tomography. *Clin Physiol* 12 : 629-640, 1992
- 13) Lang TF, Cauley J, Tylavsky F, et al : Computed tomography measurements

- of thigh muscle cross-sectional area and attenuation coefficient predict hip fracture : The health, aging and body composition study. *J Bone Miner Res* 2009, doi : 10.1359/jbmr. 090807
- 14) Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, et al : Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women : A cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc* 51 : 1120-1124, 2003
  - 15) Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, et al : Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility : An operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 95 : 1851-1860, 2003
  - 16) Lang T, Strepper T, Cawthon P, et al : Sarcopenia : Etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos Int* DOI 10.1007/s00198-009-1059-y
  - 17) Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al : A short physical performance battery assessing lower extremity function : Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 49 : M85-M94, 1994
  - 18) Buchner DM, Larson EB, Wagner EH, et al : Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age Ageing* 25 : 386-391, 1996
  - 19) 日本整形外科学会ホームページ : <http://www.joa.or.jp/jp/index.asp>
  - 20) Morley JE : Sarcopenia : Diagnosis and treatment. *J Neutr Health Aging* 12 : 452-456, 2008
  - 21) Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, et al : Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA* 297 : 1772-1774, 2007
  - 22) Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, et al : Strength conditioning in older men : Skeletal hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 64 : 1038-1044, 1988
  - 23) Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al : Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 2. Art. No. : CD007146. doi 10.1002/14651858. CD007146. pub2
  - 24) Hughes VA, Roubenoff R, Wood M, et al : Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr* 80 : 475-482, 2004
  - 25) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al : Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D : A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 339 : b3692 doi : 10.1136/bmj. b3692, 2009
  - 26) Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, et al : Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr* 87 : 1562S-1566S, 2008
  - 27) Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al : Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men : Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 589-598, 2002
  - 28) Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al : Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 82 : 407-413, 2000
  - 29) Evans WJ, Smith M, Morley JE, et al : Ostarine increases lean body mass and improves physical performance in healthy elderly subjects : Implications for cancer cachexia patients. *J Clin Oncol* 25 : 9119, 2007

Q 8  
uestion

## 第1章 認知症とは？—転倒予防に必要な認知症高齢者の基礎知識

## 認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は

原田 敦, 松井康素, 下方浩史

認知症は転倒の内的要因の1つです<sup>1)</sup>。そして、転倒はもちろん骨折を直接引き起こす強力な要因です。したがって、認知症が転倒を介して骨折の要因となるわけです。他方、骨粗鬆症は骨折の主要要因です。それでは、認知症は骨粗鬆症に関連するのでしょうか？

## ● 高齢骨折患者に認知症が合併する理由

骨粗鬆症性骨折の代表であるとともに、転倒による骨折の代表でもある大腿骨近位部骨折の患者では、明らかに認知症の合併が多く、我々の施設での調査でも、軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment; MCI) を含めると74%と大変に高率でした<sup>2)</sup>。このように高齢の骨折患者には、認知症やMCIの状態を合併していることは、多くの医療介護関係者には既知の事実として受けとめられています。

しかし、高齢骨折患者に認知症が合併する理由の解釈としては、多くの場合、認知症が重度外傷を生じるような危険な条件の転倒リスクを深刻に増大させるために、大腿骨近位部骨折等が生じていると考えられています。この考え方には、医療介護の現場の者の納得は得られやすく、研究者もあまり異論や疑問を呈さないようです。しかし、もう1つの解釈として、認知症そのものも骨粗鬆症リスクとも関連しており、認知症が何らかの経路で骨強度を低下させ、その結果、転倒等による軽微な外力でも骨折するという説明も、その可能性はまったく否定的にとらえられているわけではありません。

## ● 認知症と骨粗鬆症との因果関係

それでは、認知症と骨粗鬆症との間には直接的な因果関係があるのでしょうか。いうまでもなく、骨粗鬆症とは骨強度が低下して骨折しやすくなる病態で、

骨強度は骨量と骨質で決定されると規定されています<sup>3)</sup>。骨強度決定因子のうち、骨量は二重エネルギーエックス線吸収法 (DXA) や超音波法などによって測定されています。

### 1) DXAによる骨密度と認知症との関連

最も信頼度が高いDXAによる骨密度と認知症との関連性については、共著者の松井による国立長寿医療研究センター長期縦断疫学調査に示されています。参加した地域高齢住民1,066人(60歳~79歳)、女性532人、男性534人のDXAによる腰椎や大腿骨近位の骨密度と認知機能をMini-Mental State Examination (MMSE) で評価し、その関連性を検討したところ、図1のように、認知機能障害と低骨密度との関連が示唆されました。それは海綿骨領域で60代女性、70代男性において顕著でした。このような結果は、米国における大規模疫学調査でも確認されており、言語記憶障害の出現頻度は骨密度の高い群ほど下がり、高齢者の骨密度は言語記憶障害と関連するという結果が報告されています。その理由としてエストロゲン露出累積の関連性が示唆されていますが、確かなメカニズムは不明とされました<sup>4)</sup>。

### 2) 超音波骨評価値と認知症との関連

次に検診などで多用されている超音波骨評価値と認知症との関連性について述

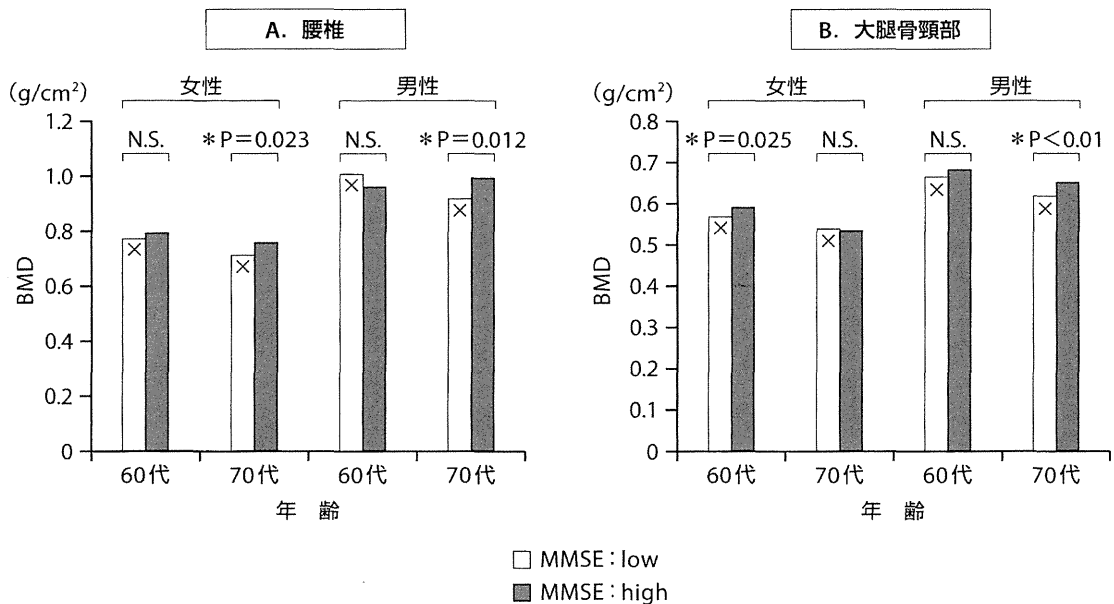


図1 ●骨密度(BMD)とMMSE

腰椎と大腿骨頸部のBMDがMMSEと関連性を有することが一般住民の調査で明らかになっている。ただし、明らかな認知症と診断される前の段階での結果である



べます。我々が介護施設入所の女性高齢者を対象に実施したヒッププロテクター試験の489名の開始時横断データから、MMSEを従属変数とし、踵骨超音波骨評価値である音速(SOS)、年齢、身長、体重を独立変数として線形回帰で解析したところ、SOSはMMSEと弱い有意な負の相関を有し( $r = 0.221$ ,  $p = 0.000$ )、骨量と認知症が独立した関係にある可能性は否定されませんでした。以上のように、骨密度や超音波骨評価値など骨量が低いと認知機能も下がるという関係が示唆されています。

### ● ホモシステインと認知症の関連

一方、骨質に関しては、微細構造、骨代謝回転、マイクロクラックなど多くの内容が含まれますが、その中で最近注目を浴びている骨基質のコラーゲン架橋変性を反映するとされるホモシステインと認知症の関係は、血清ホモシステイン濃度と認知機能が関連するという報告が観察研究を中心としてなされ、その濃度が高いと認知機能が低下する傾向にあるとされ<sup>5)</sup>、ホモシステインから認知症と骨質の両方が悪影響を受けている可能性はあります。しかしながら、葉酸やビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>の補給で血清ホモシステイン濃度を下げても認知機能は有意に改善しなかったという結果<sup>6, 7)</sup>もあり、両者の関係には未確定の部分が多いのです。

### ● 認知症と骨粗鬆症の両方のリスクを低下させる可能性のある薬剤

骨粗鬆症薬剤であるラロキシフェンが、認知症と骨粗鬆症の両方のリスクを低下させるといわれています。ラロキシフェンは脊椎骨折のリスクを低下させる強力なエビデンスを有する骨粗鬆症の治療薬ですが、閉経後女性を対象に認知症の効果を分析した解析では、認知症患者269名中、特に軽度認知症(MCI)において本剤によって認知症リスクが減少した( $RR = 0.67$ )と報告されています<sup>8)</sup>。

以上、骨粗鬆症が骨量と骨質の両面から認知機能と関係しているかもしれないというデータを示しました。大腿骨近位部骨折は骨粗鬆症と転倒によって生じますが、認知症はこの両者のリスクを高めている可能性があり(図2)、診断と治療の両面で両者の関連性をもっと注目され、さらなる研究の進展が期待されます。

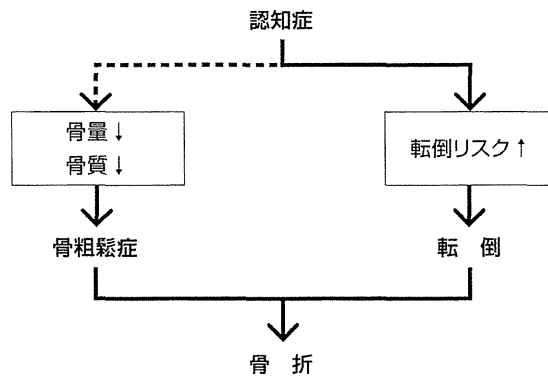


図2 ● 認知症と骨粗鬆症には何らかの関連性はあるようだ

太い矢印は、高いエビデンスのそろった強力な関連性を示すが、点線の矢印は低いレベルのエビデンスしかなく、認知症と骨粗鬆症の間にはそのサロゲートであるMMSEや骨密度、ホモシステイン等の関連性しか検討されていない

#### 文献

- 1) 鈴木隆雄：転倒外来の実際. 臨床医 28 : 1830-1833, 2002.
- 2) 鷺見幸彦：脳から見た高齢者の転倒の実態. 転倒予防医学百科. 武藤芳照 編, 日本医事新報社, 2008, p84-88.
- 3) Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *NIH Consensus Statement* 17 : 1-36, 2000.
- 4) Zhang Y, Seshadri S, Ellison RC, *et al*: Bone Mineral Density and Verbal Memory Impairment Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 154 : 795-802, 2001.
- 5) Shah S, Bell RJ, Davis SR : Homocysteine, estrogen and cognitive decline. *Climacteric* 9 : 77-87, 2006.
- 6) Kuo HK, Sorond FA, Chen JH, *et al*: The role of homocysteine in multisystem age-related problems : a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60 : 1190-1201, 2005.
- 7) McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, *et al*: A Controlled Trial of Homocysteine Lowering and Cognitive Performance. *N Engl J Med* 354 : 2764-2772, 2006.
- 8) Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, *et al*: Effect of Raloxifene on Prevention of Dementia and Cognitive Impairment in Older Women : The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Randomized Trial. *Am J Psychiatry* 162 : 683-690, 2005.

# 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,<sup>†</sup> Haruhiko Tokuda, MD, PhD,<sup>‡</sup> Hiroyasu Okuizumi, MD, PhD,<sup>§||</sup> Masahiro Nagaya, MD, PhD,<sup>#</sup> and Hiroshi Shimokata, MD, PhD<sup>§</sup>

**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 D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>) 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)D<sub>3</sub>, 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), 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)D<sub>3</sub>, 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)D<sub>3</sub> 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)D<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

**CONCLUSION:** Frail elderly adults living in nursing homes with poor renal function had lower 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub>; 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub>; nursing homes

The importance of vitamin D for bones has been indicated in previous studies.<sup>1,2</sup> 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.<sup>3–5</sup> When assessing serum 25 hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>) levels to define vitamin D deficiency, many reports have adopted a cutoff of 20 ng/mL.<sup>6–8</sup> It has also been reported that individuals with hip fracture or those with a history of falls have low 25(OH)D<sub>3</sub> levels.<sup>9,10</sup> Secondary hyperparathyroidism from poor renal function in elderly adults must also not be overlooked.<sup>11</sup> 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.<sup>12</sup> 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, <sup>†</sup>Advanced Medicine, <sup>‡</sup>Clinical Laboratory, <sup>§</sup>Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu City, Aichi, Japan; <sup>||</sup>Mimaki Onsen Clinic, Tomi City, Nagano, Japan; and <sup>#</sup>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.<sup>12</sup> 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)D<sub>3</sub>, 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), 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)D<sub>3</sub> 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.<sup>13</sup>

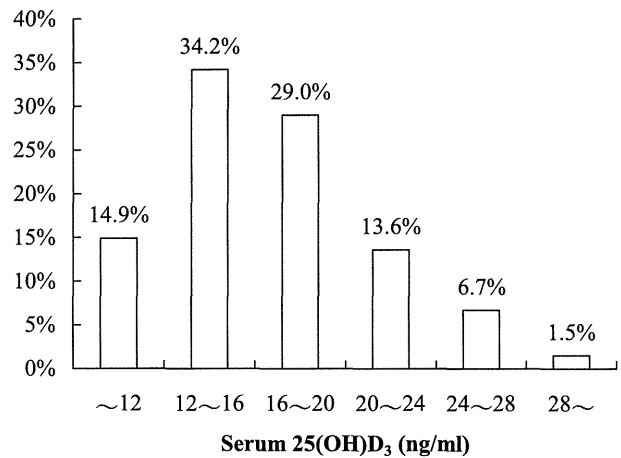
## Statistical Analyses

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)D<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 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)D<sub>3</sub> distribution is shown in Figure 1. When 25(OH)D<sub>3</sub> 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)D<sub>3</sub>, the partial correlation was first examined adjusted for age. There were significant positive correlations between 25(OH)D<sub>3</sub> and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (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 D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>) concentrations. 25(OH)D<sub>3</sub> 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)D<sub>3</sub> 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)D<sub>3</sub> 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)D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, and intact PTH. Because 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, a form of activated vitamin D, also decreases with age, it was decided to investigate 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. First, in the age-adjusted partial correlation, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> showed the strongest negative correlation with Cr (*r* = -0.323, *P* < .001). This finding suggests that renal function strongly affects 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. The relationship between 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> concentration and estimated CCr is shown in Table 2. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> concentration was significantly lower (Table 2). A tendency was seen for 25(OH)D<sub>3</sub> 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)D<sub>3</sub> concentration and CCr value, they were divided into four groups with 25(OH)D<sub>3</sub> 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, intact PTH, and serum NTx of the groups were then compared (Table 3). Of 198 participants with 25(OH)D<sub>3</sub> concentrations of less than 16 ng/mL, 36 (18.4%) had poor renal function (CCr < 30 mL/min), and of 205 participants with