

度がBMDから高い精度で予測されることはよく知られているが、このような理由による。すなわち、骨量は骨強度を強力に規定する因子であるといえる。その他に骨微細構造、ジオメトリーなどが骨強度に影響する。

ジオメトリーに関しては、CTを使用したケースコントロール研究で、大腿骨近位部骨折の二つの骨折型のうち、内側骨折リスクに、hip axis length (HAL), cross-sectional moment of inertia (CSMI), buckling ratio (BR) が有意に関連し、転子部骨折リスクには、頸部と骨幹部の角度、皮質骨の cross-sectional area (CSA) が有意に関連すると報告されている⁵⁾。

破壊実証試験による大腿骨近位部の骨強度の加齢変化

上記のような骨小片ではなく、骨折を起こす部位の骨全体の解剖学的構造を踏まえた力学強度を知るためには、実際の人骨を使用して静的あるいは衝撃力学試験にて骨折破壊実証試験が必要である。いくつかの大腿骨近位部破壊試験が、骨強度を知るために行われている。いずれも転倒を模擬するために荷重を大転子外側に加え、大腿骨にはひずみゲージを貼って、圧縮ひずみや引張りひずみを測定している。

高齢者の骨強度に関して、新鮮屍体骨を使用した試験では、大腿骨近位部が骨折する荷重は平均2,100N (平均69歳)、平均3,400N (平均74歳)、平均4,000N (平均69歳)と見積もられてい

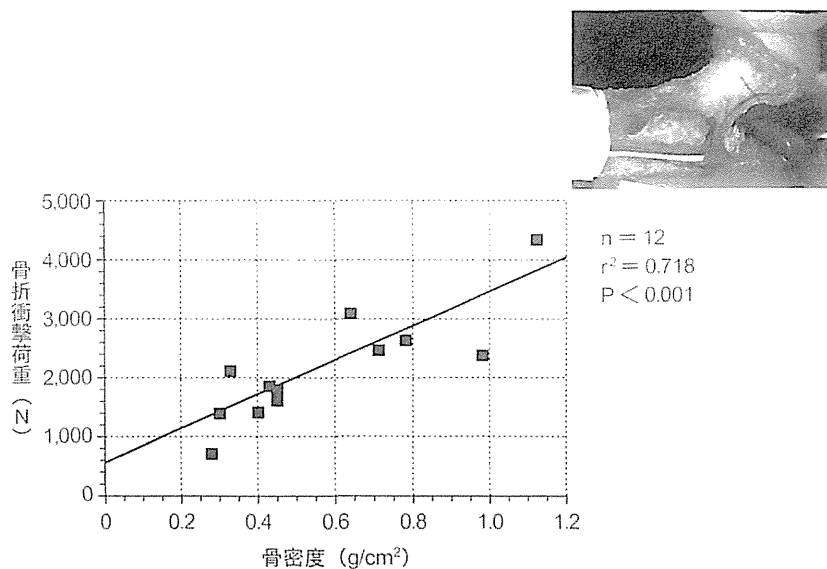


図1 転倒を模擬した高齢者大腿骨近位部の骨強度測定試験

保存大腿骨を用いた衝撃試験では、2,200N (平均73歳)で骨折した。また、大腿骨頸部の骨密度と大腿骨近位部骨折荷重との間に、非常に高い正の相関が確認できる。

(文献6より)

HAL : hip axis length, CSMI : cross-sectional moment of inertia, BR : buckling ratio, CSA : cross-sectional area

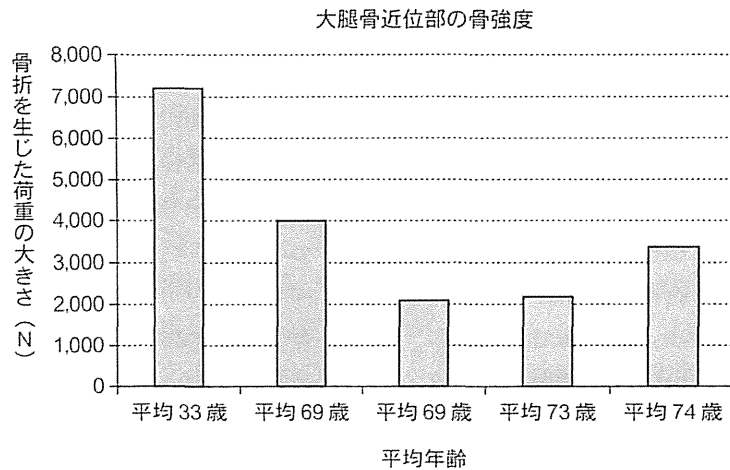


図2 大腿骨近位部骨折の骨強度の加齢変化

大腿骨近位部の骨強度は、高齢になると若年成人期と比較しておよそ半減する。

(文献3、6～8より筆者作成)

る⁶⁾。我々が以前に行った衝撃試験では保存大腿骨を用いたが、やはり2,200N(平均73歳)で骨折した(図1)⁶⁾。これらは前期高齢期の骨による結果であり、本骨折頻度が急上昇する後期高齢期女性ではいっそう骨強度は低下すると予想される。

一方、若年者の骨強度に関しては、上述の研究の一つが同様な骨折荷重試験を行っており、平均7,200N(平均33歳)と報告されている⁷⁾。これらの若年者の骨強度から高齢者の骨強度をグラフにすると図2のようになり、高齢群と若年群の2つに分けてみると、高齢群の骨の脆弱化は明らかで、大腿骨近位部の骨強度は加齢に伴って減少する。

破壊実証試験による大腿骨近位部の骨強度と骨密度との関連性

臨床で骨強度指標として使われるのはBMDで

ある。定量的CT(QCT、p-QCT)などで得られる3次元BMDが最も正確な指標となる。わが国に広く普及した二重エネルギーX線吸収法(dual-energy X-ray absorptiometry: DXA)による2次元BMDも骨強度と密接な関係を有しており、我々の検討でも、大腿骨頸部Ward三角のBMDと大腿骨近位部骨折荷重との間に非常に高い正の相関を確認できている(図1)⁶⁾。

転倒による荷重の大きさ

転倒運動が体に与える効果は、外力・撃力を記述する物理的側面と、年齢、性等個人差を規定する医学的側面とに大別される。物理的要因による損傷程度は、衝突時間、衝突面積、高さ、受傷部分の質量という4因子で規定される。軽微な外力とされる場合でも、この4因子がいずれも不利な条件で重なれば、体の受ける損傷は重くなることには注意を払うべきである。

DXA: dual-energy X-ray absorptiometry (二重エネルギーX線吸収法)

立位からの転倒によって大腿骨近位部が受ける衝撃荷重は、筋肉を弛緩された状態で5,600N、緊張させた状態で8,600Nと転倒シミュレーション試験で計測されており⁸⁾、この値は決して小さいものではなく、実際にダミーでの転倒実験での測定では頭部損傷すれば、高率に死亡すると予測される大きさで、上述した高齢者の大腿骨近位部の骨強度を超えるものである。

大腿骨近位部の骨構造を考慮した骨強度推定のための工学モデル

上述したように材料力学の破壊実証試験の手法は、もちろん臨床では利用できないので、我々は、名古屋大学工学研究科機械情報システム工学分野と共同研究で、CTなどのような臨床で得ることができるデータから、大腿骨近位部の3次元有限要素モデルを構築して、そのシミュレーションによる骨強度推定を行うことにした(図3)。そのた

め、個体差のある大腿骨を人工的に作り出す手法として、BMDの算定基準となる骨塩定量ファントムを入れて撮影したCT画像から代表的な断面の形状寸法を抽出し、それを単純な形状で近似して数式で表現し、再現する方法がある。骨形状の個体差として選んだパラメータは、頸体角、前捻角、頸部長、骨頭基部断面積、頸部基部断面形状で、BMDの個体差として選んだパラメータは、皮質骨および海綿骨であった⁹⁾。解析結果の精度確認には、モデルによって予測された主応力と実際の大腿骨の実証試験で測定した主応力を統計的に検定して、両者はよく相関していることが確かめられ、その精度に関する信頼性が高いことが分かった。

先進医療の「定量的CTを用いた有限要素法による骨強度予測評価」技術による骨強度評価
これまでに述べてきた工学モデルが、臨床使用

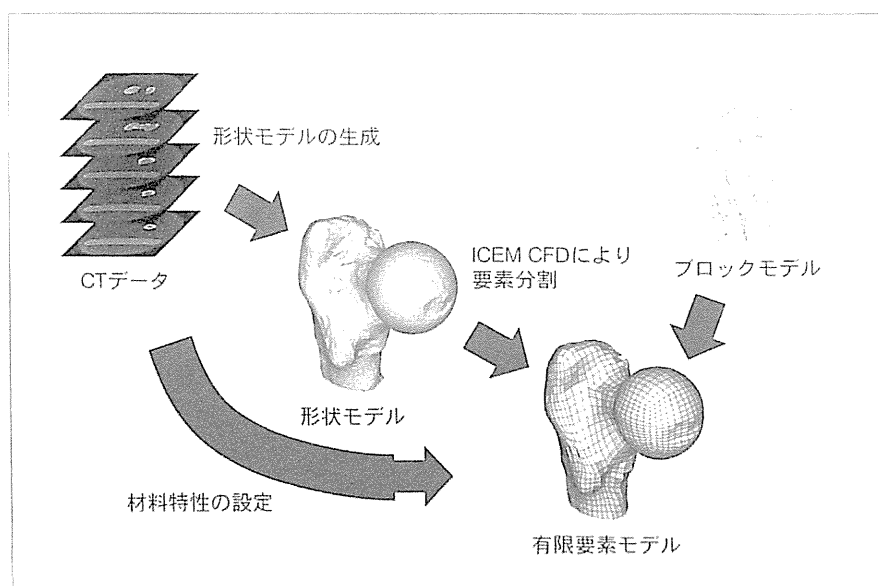


図3 CTデータに基づく有限要素モデリング

個体差のある大腿骨を人工的に作り出す手法として、骨密度の算定基準となる骨塩定量ファントムを入れて撮影したCT画像から代表的な断面の形状寸法を抽出し、それを単純な形状で近似して数式で表現し、再現する。

(田中英一先生〔名古屋大学教授〕により作成)

に適するためにいっそう特化されて、かつ、精度確認がなされたシステムを^{9) 10)}、わが国では東京大学が開発して、先進医療に承認されている。その技術の概要は、骨塩定量ファントムとともに対象骨のCTを撮影し、データをワークステーションに入力、有限要素解析のプログラムによって処理する。これにより、患者固有の三次元骨モデルが作成され、これをもとに3次元有限要素解析モデルを作成する。この解析モデルに対して、現実の荷重条件を模擬した荷重・拘束条件を与えて応

力・歪みを解析し、破壊強度を計算・算出するというものである。

筆者の施設(国立長寿医療研究センター)では、長寿医療工学研究部との濃密な連携のもとに、この技術を使用している。例として、骨粗鬆症の77歳女性を示す。身長144.8cm、体重49.3kgで、DXAで測定した大腿骨頸部のBMDは、0.548g/cm²(T Score - 2.9)であった。大腿骨近位部の骨強度が立位で骨折する衝撃荷重の大きさは4,250Nと予測され、立位、歩行、階段など

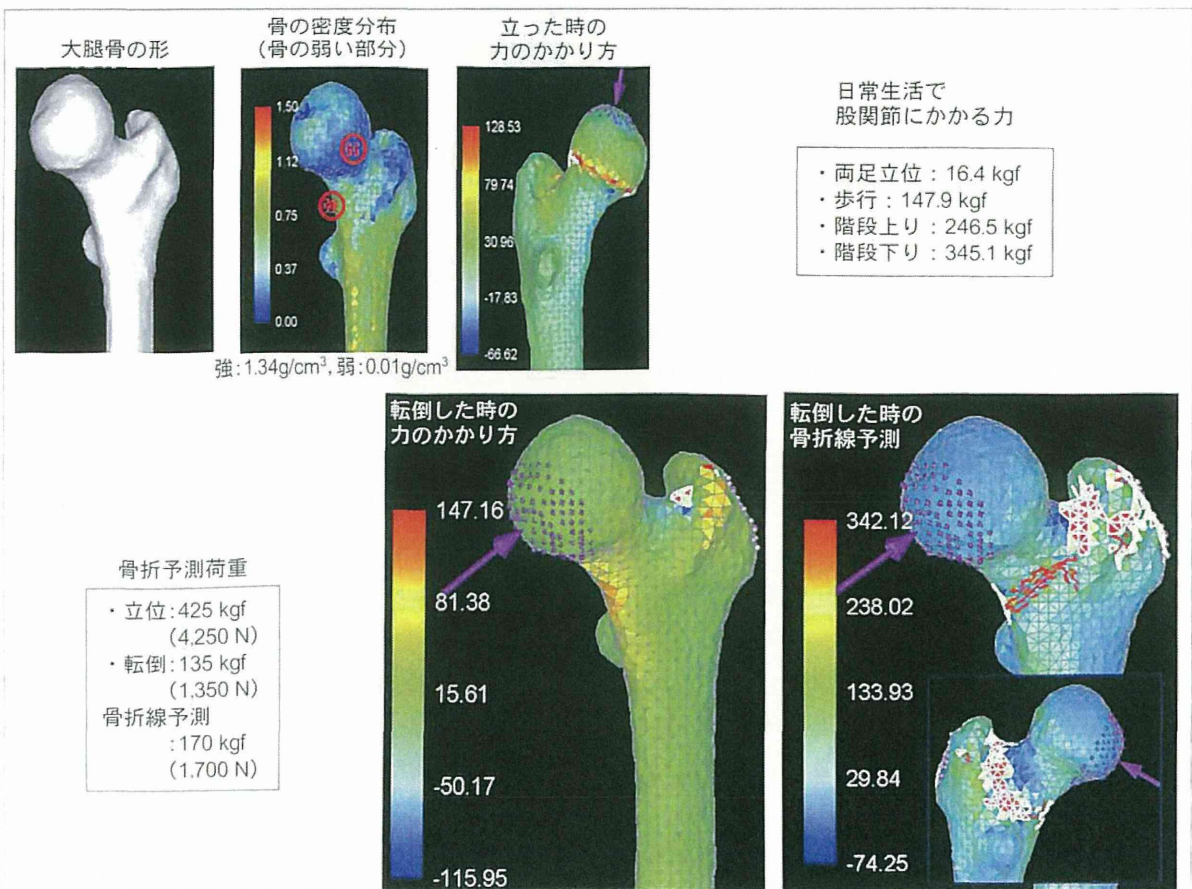


図4 先進医療の「定量的CTを用いた有限要素法による骨強度予測評価」技術による骨強度評価(骨粗鬆症の77歳女性)

大腿骨近位部の骨強度が立位で骨折する衝撃荷重の大きさは4,250Nと予測され、立位、歩行、階段などの日常生活の動作で加わると予想される荷重には十分耐え、それで骨折するという可能性はかなり低いことが分かる。一方、側方転倒で大腿骨に衝撃が加わって骨折する場合の衝撃荷重は1,350Nとかなり低い値であり、転倒で加わると予想される荷重をかなり下回るため、転倒で骨折する可能性は高いと判定される。

(筆者提供)

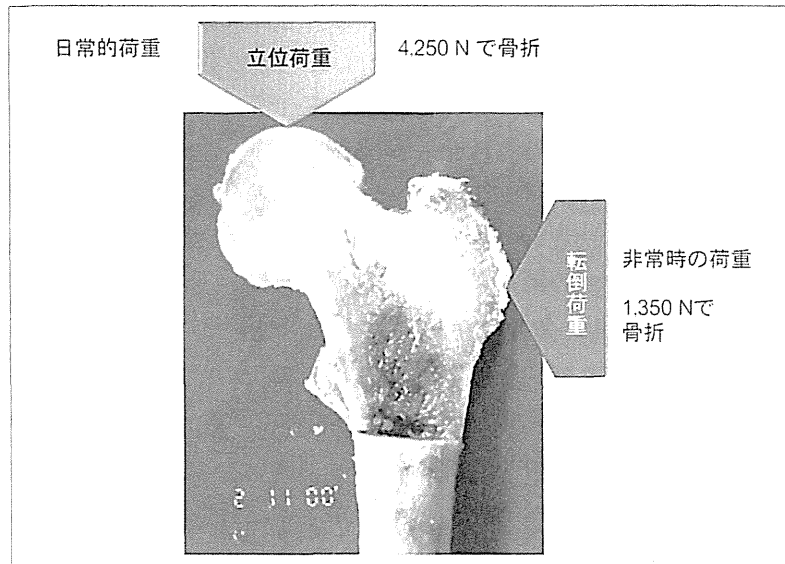


図5 大腿骨近位部の構造の特徴

大腿骨近位部は日常動作の荷重である立位には強いが、非常時の荷重である転倒には弱い構造である。

(筆者作成)

の日常生活の動作で加わると予想される荷重には十分耐え、それで骨折するという可能性はかなり低いことが分かる。一方、側方転倒で大転子に衝撃が加わって骨折する場合の衝撃荷重は1,350Nとかなり低い値であり、転倒で加わると予想される荷重をかなり下回るため、転倒で骨折する可能性は高いと判定される(図4)。

この例が示唆するように、二足歩行で生活する人間にとって、日常的な荷重はあくまでも立位荷重であり、大腿骨近位部はそれに十分耐えることができるような構造になっているが、転倒という非常時の荷重には弱い構造を有することが示されている(図5)。

この方法を活用すれば、大腿骨近位部骨折の骨折型についても、CTを使用したケースコントロール研究で、転子部骨折患者のモデルは、頸部内側骨折からのモデルよりも荷重方向に対してより敏感であることが示されている¹¹⁾。

治療による変化

我々の施設(国立長寿医療研究センター、愛知医科大学病院脊椎脊髄センター)では、大腿骨近位部の薬剤治療による構造と骨強度変化を「定量的CTを用いた有限要素法による骨強度予測評価」にて追跡した症例数は限られており、治療について言及できる解析の経験はないが、米国からの報告をみると、テリパラチドとアレンドロネートの48例によるランダム化比較試験(RCT)で、18カ月後の薬剤効果をこの方法で比較したところ、テリパラチドは、ベースラインから18カ月後には、海綿骨3次元BMDが4.6%増加、皮質骨3次元BMDが1.1%減少し、大腿骨BMDは有意に変化しなかったが、海綿骨と皮質骨を合わせた3次元BMDと骨強度の比は+4.0%増加した。それに対して、アレンドロネートは、ベースラインから18カ月後には、いずれのパラメータも有意な変動はみられなかった

RCT：ランダム化比較試験

両薬剤間を比較すると、海綿骨3次元BMD、皮質骨3次元BMD、大腿骨骨強度がアレンドロネートに比較して、テリパラチドの方が有意に良好な値であったとされている¹²⁾。

おわりに

骨強度を科学的に知るには小骨片で圧縮、引張り、剪断の材料強度を知る必要がある。また、実際の人間の骨の特定部位について、骨強度を知るためには、屍体骨を用いた破壊実証試験が必要である。これらの方法は臨床では使えないため、大腿骨近位部の解剖学的骨構造を考慮した骨強度推定のための工学モデルをCTなどのデータが構築して、骨強度を推定する方法が開発され、先進医療の「定量的CTを用いた有限要素法による骨強度予測評価」技術による骨強度評価にまで発展している。そして現在、先進医療の制限はあるが実際の患者に臨床応用することが可能になっている。我々の施設での結果からも、大腿骨近位部は日常生活の立位荷重には強いが、非常時の転倒荷重に対しては弱く、その1/3ほどの大きさでも骨折すると予測されるような構造を持っている。

文 献

- 1) 原田 敦, 松井康素, 竹村真里枝ほか: 骨粗鬆症の医療経済-疫学, 費用と介入法別費用・効用分析-. 日本老年医学会雑誌 42: 596-608, 2002.
- 2) Hayes WC: Biomechanics of falls and hip fracture in the elderly. Prevention of falls and hip fractures in the elderly. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, 1993. p41-65.
- 3) Lotz JC Hayes WC: The use of quantitative computed tomography to estimate risk of fracture of the hip from falls. J Bone Joint Surg (Am) 72: 689-700, 1990.
- 4) 田中英一, 山本創太, 尾関重宣ほか: 形態・骨密度の性差を考慮した大腿骨頸部骨折の力学的発生要因の検討. 日本機械学会講演論文集 013: 164-165, 2001.
- 5) Ito M, Wakao N, Hida T, et al: Analysis of hip geometry by clinical CT for the assessment of hip fracture risk in elderly Japanese women. Bone 46: 453-457, 2010.
- 6) Okuizumi H, Harada A, Iwata H, Konishi N: Effect on the femur of a new hip fracture preventive system using dropped-weight impact testing. J Bone Miner Res 13: 1940-1945, 1998.
- 7) Courtney AC, Wachtel EF, Myers ER, Hayes WC: Age-related reductions in the strength of the femur tested in a fall-loading configuration. J Bone Joint Surg 77-A: 387-395, 1995.
- 8) Robinovitch SN, Hayes WC, McMahon TA: Prediction of femoral impact forces in falls on the hip. J Biomech Eng 113: 366-374, 1991.
- 9) Bessho M, Ohnishi I, Matsuyama J, et al: Prediction of strength and strain of the proximal femur by a CT-based finite element method. J Biomech 40: 1745-1753, 2007.
- 10) Bessho M, Ohnishi I, Matsumoto T, et al: Prediction of proximal femur strength using a CT-based nonlinear finite element method: differences in predicted fracture load and site with changing load and boundary conditions. Bone 45: 226-231, 2009.
- 11) Wakao N, Harada A, Matsui Y, et al: The effect of impact direction on the fracture load of osteoporotic proximal femurs. Med Eng Phys 31: 1134-1139, 2009.
- 12) Keaveny TM, McClung MR, Wan X, et al: Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate. Bone 50: 165-170, 2012.

サルコペニアの概念と現状ならびに 診断について

The Concept and Diagnosis for Sarcopenia

Atsushi Harada 原田 敦

(独立行政法人 国立長寿医療研究センター先端医療診療部)

E-mail : aharada@ncgg.go.jp

Key Words

- サルコペニア
- 定義
- 診断

Summary

Sarcopenia is a syndrome characterised by progressive and generalised loss of skeletal muscle mass and strength with a risk of adverse outcomes such as physical disability, poor quality of life and death. An algorithm for sarcopenia is based on measurements of gait speed, grip strength and muscle mass.



著者プロフィール
原田 敦

独立行政法人 国立長寿医療研究センター先端医療診療部副院長

1977年 名古屋大学医学部卒、同整形外科入局、2004年 国立長寿医療センター機能回復診療部長、2011年より現職。

日本整形外科学会代議員、日本老年医学会評議員、日本骨粗鬆症学会評議員、転倒予防医学研究会世話人。

研究活動：骨粗鬆症、転倒・骨折、サルコペニア、脊椎・脊髄外科

はじめに

サルコペニアの定義や診断基準には、いまだにグローバルに支持される確定したものはなく、依然として流動的な状況にあることを最初にお断りする。本稿では、最新新しく国際的に提案されたものを中心に記載する。

加齢とともに筋肉が衰えることは古くから経験的に知られていた。それを“足腰が弱る”などと表現し、長い間、自然な老化過程で生じる現象と受け止められ、病気ととらえる発想は全くなかった。“足腰が弱る”という病態には、関節機能が腰や膝などの疼痛を伴って低下する状況と、筋肉が量的、質的に低下し、疼痛はなくても移動能力が低下する状況が、混在しているように考えられる。後者がサルコペニアの概念

に相当し、筋肉が加齢とともに衰えて身体能力が低下することも、一つの疾患として認識され直すようになった。

移動する能力は動物が生きていくために必要な基本機能であり、その力源となっているのは人体組織量の40%を占める骨格筋である。高齢になると起こる体重の減少や体力の低下にはこの骨格筋の減少が深く関わり、健康寿命の短縮には筋骨格系の老化が深く関わるとされている¹⁾。

このような加齢に伴う筋力と骨格筋量の低下という疾患概念に、1989年に Rosenberg がサルコペニア (sarcopenia) という造語の名称を与えた。その由来は、sarco (ギリシャ語の肉) と penia (ギリシャ語の減少) の組み合わせである²⁾。

定義

サルコペニアという名称が提唱された後、骨格筋量を基準にサルコペニアを判定する時期が続き、その間にサルコペニアという用語はある程度広まったものの、その定義についてはまとまらないまま推移していた。

サルコペニアは、運動障害、転倒・骨折の危険性の増大、日常生活の活動能力(ADL)の低下、身体障害、自立性の喪失、および死亡する危険性の増大などの健康障害につながると思われる³⁾。骨格筋量がこれらの転帰の予測因子であることを多くの研究が示す一方、骨格筋量は弱い予測因子に過ぎないという指摘もある⁴⁾。ようやく最近になって、骨格筋量だけでなく身体能力や筋力が考慮され、歩行速度、あるいは歩行速度と筋力を追加した新しい定義が導入された。これによって、サルコペニアの診断は一層有意義なものになった。

これが2010年の欧州の栄養学と老年医学会の複数機関(European Working Group on Sarcopenia in Older People: EWGSOP)のコンセンサスレポートで⁵⁾、そのQ & A付き和訳も日本老年医学会ホームページからダウンロードできるようになり⁶⁾、現時点では、次に示す定義が、わが国でも使用可能で、国際性を備えたものであると考えられる。

EWGSOPによれば⁵⁾、サルコペニアは、“身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転帰のリスクを伴うものであり、進行性および全

身性の骨格筋肉量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群である”と定義された⁷⁾。

つまり、サルコペニアの骨格筋量と筋力の低下は、身体的障害の増加や生活の質の低下を招き、最終的には死亡という有害転帰に関連するとされている(図1)。

サルコペニアの病因に関しては、第一に、加齢自体が最大の一次的要因とされている。次いで、寝たきり、不活発な生活スタイル、失調や無重力状態などの身体活動性の低下要因、また重症臓器不全(心臓、肺、肝臓、腎臓、脳)、炎症性疾患、悪性腫瘍、内分泌疾患などの疾患要因、および吸収不良、消化管疾患、食欲不振を起こす薬剤、摂取エネルギーやたんぱく質の摂取量不足に起因する栄養不足要因などが、二次

的要因とされる⁵⁾。

診断

EWGSOPによる診断では、上記定義に従って、診断に必要な評価は骨格筋量に加え、筋力、身体能力の3つの項目で構成される。骨格筋量の減少は必須項目であるが、筋力低下と身体能力低下は必須ではなく、そのいずれかがあればサルコペニアと診断する。骨格筋量減少のみで筋力低下や身体能力低下がない場合は“プレ・サルコペニア”、骨格筋量減少が認められ、それに加えて筋力低下あるいは身体能力低下があれば“サルコペニア”、骨格筋量減少、筋力低下、身体能力低下が3つとも揃う場合は“重症サルコペニア”と診断する仕組みである(図2)。

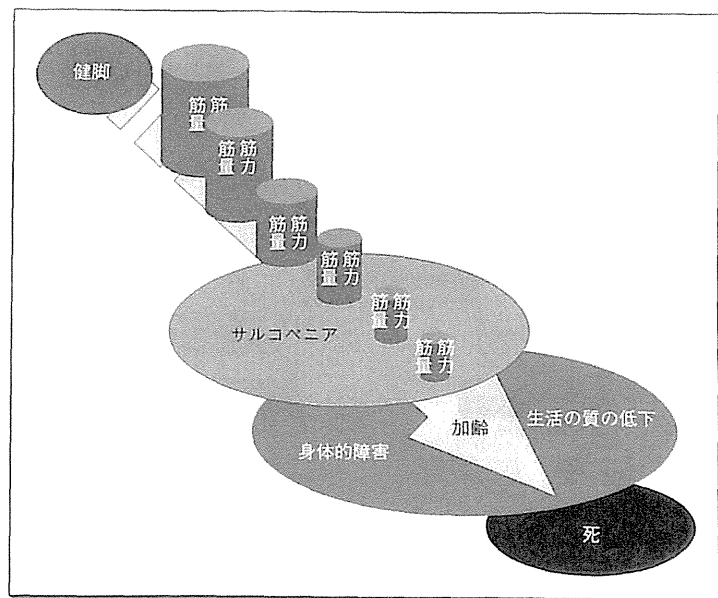


図1. サルコペニアの病態と予後

診断アルゴリズム (図3)⁵⁾ は、対象は65歳以上、身体能力として歩行速度が選定され、それでスクリーニングするカットオフ値は0.8m/秒になった。歩行速度がそれ以下の場合、筋力評価はせずに骨格筋量評価を行い、後述する骨格筋量指標 (Skeletal Muscle Mass index : SMI) がカットオフ値以下ならサルコペニアと診断される。さらに、歩行速度が0.8m/秒以

上の場合、次に筋力評価として選定された握力を測定し、それがカットオフ値以下なら、骨格筋量評価を行ってSMIがカットオフ値以下でサルコペニアと診断される。

骨格筋量の評価

四肢の軟部組織は、神経や血管などの筋肉以外の組織が含まれるものの、

その量はわずかで、実際の骨格筋量に最も近似することに注目し、1998年にBaumgartnerらは、骨格筋量の評価に四肢骨格筋肉量 (Appendicular Skeletal Muscle Mass Index : ASM) を用いることを考案した。

骨粗鬆症診断で汎用されている二重エネルギーX線吸収法 (Dual energy X-ray absorptiometry : DXA) では、各組織のX線吸収係数の差から、各部位の骨量だけでなく脂肪量の高精度の算定が可能になり、骨量、脂肪量、非脂肪軟部組織量の計測が大きく向上した (表1)。DXA全身モードを用いれば、容易に正確で再現性のよい骨格筋量測定ができるようになった。その測定は簡便で、検者間誤差が少なく、信頼性が高い測定値が得られる。筋量に対する変動係数は0.6~1.6%とされている。

Baumgartnerらは、DXAによるASMの誤差が3.0%でCTやMRIで測定した場合と5%以下の高い信頼性を有することを検証した上で、強い相関を有する身長、性差、人種差の影響を除外できる調整法として、ASMを身長の2乗で除した値 (kg/m²) をSMIとして提唱した⁸⁾。

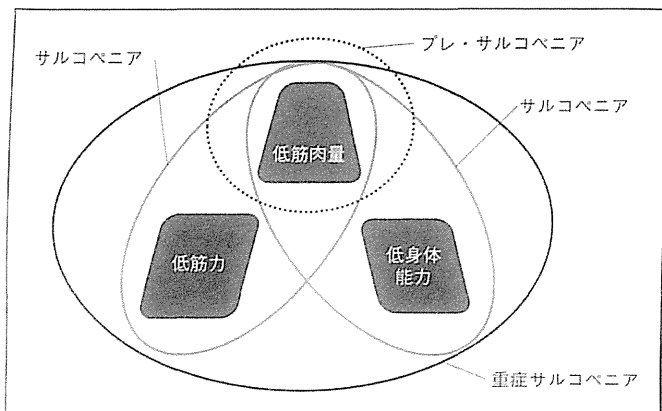


図2. サルコペニアの診断

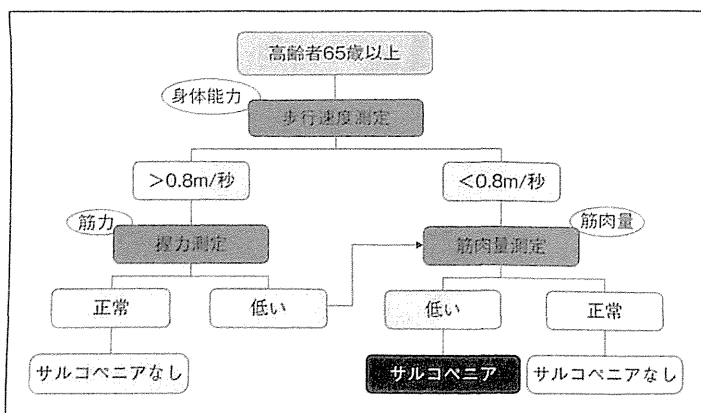


図3. EWGSOPによる「サルコペニア」の診断手順

(文献5から引用改変)

表1. DXAによる骨量、脂肪、非脂肪軟部組織の算定

	組織	X線吸収係数	
軟部組織	筋肉	0.373	非脂肪
	血液	0.372	
	水分	0.370	
	脂肪	0.270	
	骨	2.070	

$$\text{骨格筋肉量指標 (SMI)} = \frac{\text{四肢筋肉量 (kg)}}{\text{身長 (m)}^2}$$

SMIのカットオフ値は、若年成人(18~40歳)平均値(YAM)から2SDを引いた値が推奨されている。

日本人においては、Sanadaらによる日本人調査から、男性が6.87kg/m²、女性が5.46kg/m²と発表されており、当面はこのカットオフ値を使用するのが妥当と思われる⁹⁾。

さらに、DXAのほかに、SMIを測定できる方法として、生体インピーダンス法(BIA)がある。BIAは脂肪量と除脂肪量を測定する機器で、高価でなく、扱いやすく、再現性も高く、DXAに対して移動可能なよい代替方法とされる⁵⁾。

もちろん、最も臨床的に骨格筋肉量を高精度に測定できる方法は、CTとMRIであることはいうまでもない。目的とする筋肉の断面積や容積で骨格

筋肉量を算定でき、加えて、脂肪変性などの筋肉の質的評価も同時に可能であるとされている。

●文 献

- 1) 鈴木隆雄：地域高齢者の余命に規定要因—学際的縦断研究 TMIG-LISA から—, 日老医誌 38 : 338-340, 2001
- 2) Rosenberg IH : Sarcopenia: origins and clinical relevance. J Nutr 127 : 990S-991S, 1997
- 3) Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, et al : Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. J Am Geriatr Soc 55 : 1216-1223, 2007
- 4) Morley JE, Cruz-Jentoft AJ : Definition of Sarcopenia. In SARCOPENIA, ed by Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, Wiley-Blackwell, 8-19, 2012
- 5) 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

- 6) 原田 敦, 秋下雅弘, 江頭正人, 他 : サルコペニア : 定義と診断に関する欧州関連学会のコンセンサス—高齢者のサルコペニアに関する欧州ワーキンググループの報告—の監訳, 日老医誌 49 : 788-805, 2012
- 7) 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
- 8) Baumgartner R, Koehler K, Gallagher D, et al : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol 147 : 755-763, 1998
- 9) Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M, et al : A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women: reference values and association with cardiovascular risk factors. Eur J Appl Physiol 110 : 57-65, 2010

特集
知る 診る 防ぐ！
ロコモティブシンドローム

I. 総論

虚弱

Frailty

原田 敦

A. Harada: 独立行政法人国立長寿医療研究センター先端
診療部

Key words

- 虚弱 (frailty)
- サルコペニア (筋肉減弱症) (sarcopenia)
- ロコモティブシンドローム (locomotive syndrome)

はじめに

超高齢社会の先頭を走るわが国は、国民が単なる長寿を願う段階から健康長寿を目指す社会に急速に変化しつつある。その流れのなかで、“年のせい”とされてきた年齢とともに進行するさまざまな機能の低下についての見直しが進んできた。とりわけ、整形外科学(運動器学)と老年学においては、そのような観点からの取り組みが進んだ。運動器学からは、ロコモティブシンドロームが提唱され、老年学からは、虚弱という概念が生まれた。両者に共通した疾患がサルコペニアである。

主に老年学の世界では、健康障害や生活機能障害を生じやすい高齢者群に対して、“高齢による衰弱”と片付けずに、1990年頃から、虚弱という表現が使用され始め、それが多くの高齢者が普遍的に有する病態であると、年々注目を集めるようになってきたものの、いまだにその明確な定義は決まっていないのが現状である。

本稿では、虚弱の概念、定義、診断、ロコモティブシンドロームとの関連について記載する。

虚弱の概念と定義(図1)

虚弱は、多くの生理機能が加齢により累積的に減退することにより生ずる老年症候群であり、ホメオスターシスの障害やストレス対応能の減少を伴う。そして、虚弱により転倒、入院、施設入居、死亡などの有害な転帰をとる可能性が高くなるという概念であるとされている^{1)・3)}。

また、Friedら³⁾は、身体的な特徴に基づいて、簡便に特定できる虚弱の表現型を定義した。すなわち、

- ①意図しない体重の減少
- ②疲労
- ③筋力減少
- ④歩行速度の低下

⑤身体活動の減少

などの特徴のうち3つ以上を有することで虚弱を定義した。虚弱とサルコペニアには重複がある。ほとんどの虚弱高齢者にはサルコペニアがみられ、サルコペニアを有する高齢者もまた虚弱である。

しかしながら、一般的な虚弱の概念は、身体的要因を超え、精神側面および認知状態、社会的サポートや環境要因を含んだ社会的側面をも包括しているとされている¹⁾。つまり、虚弱は、“高齢による衰弱”を身体面、精神面、社会面に切り分けた、広く深い観念である。ただ、今日まで、虚弱の身体面および疾患関連的な面からはかなり研究が進んでいるが、精神面および社会面の部分はまだよく検討されていないとされている。初期には、日常生活環境下では臨床的には顕在化せず、外的ストレスにさらされたときのみ明らかにするが、末期になると日常の通常活動が妨げられ、障害に近づく本格的虚弱に陥る。

虚弱の診断

虚弱を実際的に評価するには、2つの広く用

いられている診断ツールがある。cardiovascular health survey(CDH)からのデータに基づくFriedら³⁾によって開発された虚弱の表現型定義と、Rockwoodら⁴⁾によって開発されたfrailty indexがある。

Friedによる方法は、前述した5項目、すなわち、

- ①意図しない体重の減少(4.5kg/年)
- ②疲労(depression scale CES-D 2ポイント)
- ③筋力減少(握力、低位20%)
- ④歩行速度の低下(4.6m歩行速度、低位20%)
- ⑤身体活動の減少(kcal/週、低位20%)

のうち、3つ以上が該当すれば、虚弱と診断される。1~2つが該当する場合は、前虚弱(pre-frail)とされる³⁾(表1)。これを日本人に当てはめる際には、基準値設定がまだ課題として残っている。例えば、Fried基準での体重減少の閾値は、欧州人にとってさえ高すぎるとされており⁵⁾、日本人においておやである。このように問題点もあるものの、虚弱の身体面を主に反映するFried基準による評価は、容易で短時間で済むので、実用性に優れている。

これに対して、Rockwood frailty indexは、日常の活動性に関する項目のみでなく、精神感情に関する項目もあり、身体面に偏らず、精神

図1 虚弱の概念

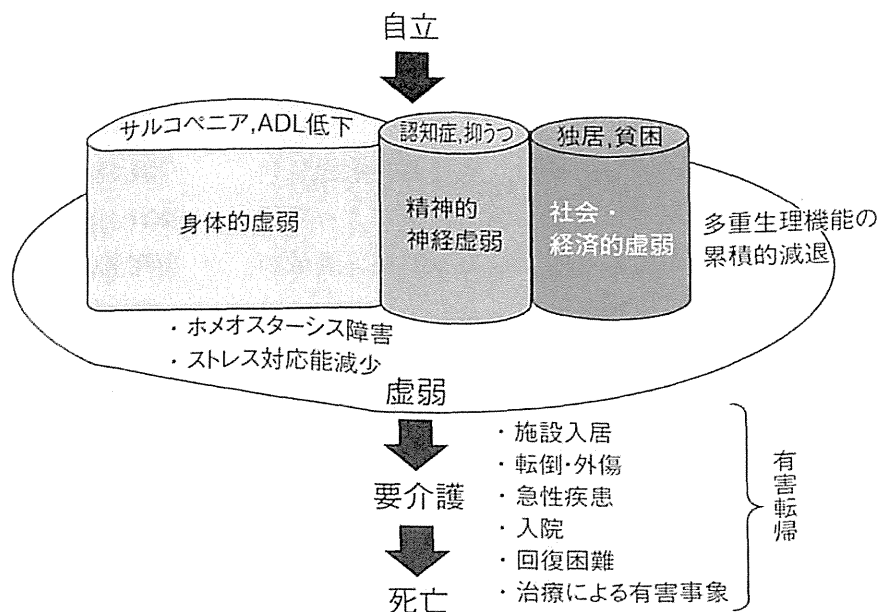


表1 Friedらによる虚弱の評価基準

3つ以上が該当すれば、虚弱と診断。1～2つが該当する場合は、前虚弱(pre-frail)。

意図しない体重の減少	1年間で4.5kg以上、あるいは5%以上の減少
疲労	CES-D(center for epidemiologic studies depression scale)より 過去1週間の状況について質問：「何をするにも面倒である」あるいは「物事が手につかない」 0=1日未満, 1=1～2日, 2=3～4日, 3=5～7日, 2や3と回答した者が該当
筋力減少	握力下位20% (性・BMI四分位別)
歩行速度の低下	歩行速度下位20% (性・BMI四分位別) 4.6m歩行したときの所要時間 男性：≤身長173cm：7秒以上 >身長173cm：6秒以上 女性：≤身長159cm：7秒以上 >身長159cm：6秒以上
身体活動の減少	1週間のエネルギー消費量(kcal) 男性：383kcal未満 女性：270kcal未満 Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire短縮版に基づき、1週間のエネルギー消費量(kcal)を算出

(文献3より)

面も十分に評価する構造になっており、Fried基準より高齢者の情報をより広い階層で収集するが、そのほかに属する項目と合わせて、全部で70項目にわたる評価を必要とするため、理論的ではあるが、作業量が多くて実用的ではない。

虚弱とロコモティブシンドローム、サルコペニアの関係(図2)

このようにみえてくると、虚弱のうち、身体的虚弱とロコモティブシンドロームは、移動能力の低下が高齢者にとっての重要転帰となることでは大変に類似するが、次のような相違点がある。身体的虚弱においては、主要基礎疾患はサルコペニアのみで、筋量、筋力低下によって移動能力の低下が生じるが、痛みや関節可動域制限などの要因は考慮されていない。対して、ロコモティブシンドロームにおいては、サルコペニア以外にも移動能力の低下を起す運動器疾患(変形性関節症、変形性脊椎症、骨粗鬆症、骨折、神経障害)がすべて含まれ、さらに腰痛、膝痛、骨折痛などのイベントとしての疼痛を移動能力の低下の重要要因として扱っている。例

えば、Friedによる診断で虚弱と判定された高齢者が、まったく痛みのない場合と痛みが併発している場合では、どちらが移動能力低下に悪影響を及ぼすかは自明である。なぜ疼痛や関節機能を取り入れなかったのかの経緯は不明であるが、今後、これらの要因を概念に含めるような変更が求められる。

介護予防事業における虚弱高齢者

これまで述べてきた老年学を中心に概念が形成されてきた虚弱とは成り立ちが異なるが、わが国の介護予防事業においては、主として要介護状態などとなるおそれの高い状態にあると認められる65歳以上の者を対象に、二次予防事業が2006年から実施されている。そこでは行政の立場から、虚弱高齢者という用語が用いられ、「虚弱高齢者とは、介護保険法に基づく要介護認定で自立と判定され、要介護の状態ではないが、心身機能の低下や病気などのため、日常生活の一部に介助を必要とする高齢者」と定義された⁶⁾。虚弱高齢者の抽出は、基本チェックリスト(表2)による⁷⁾。これを用いて、1年後の要

図2 虚弱とロコモティブシンドローム、サルコペニアの関係

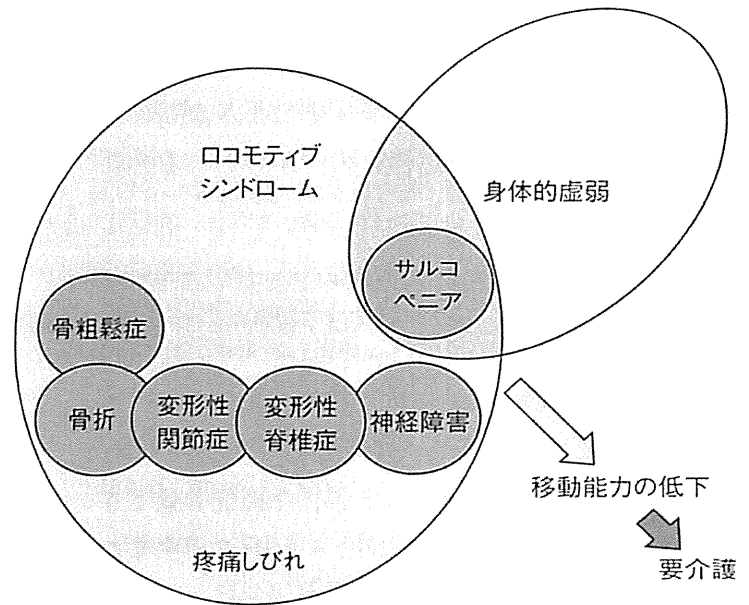


表2 基本チェックリスト

No.	質問項目
1	バスや電車で1人で外出していますか
2	日用品の買物をしていますか
3	預貯金の出し入れをしていますか
4	友人の家を訪ねていますか
5	家族や友人の相談にのっていますか
6	階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか
7	椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか
8	15分位続けて歩いていますか
9	この1年間に転んだことがありますか
10	転倒に対する不安は大きいですか
11	6カ月間で2～3kg以上の体重減少がありましたか
12	身長 cm 体重 kg (BMI=)
13	半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか
14	お茶や汁物などでむせることがありますか
15	口の渇きが気になりますか
16	週に1回以上は外出していますか
17	昨年と比べて外出の回数が減っていますか
18	まわりの人から「いつも同じことを聞く」などのもの忘れがあるといわれますか
19	自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか
20	今日が何月何日かわからないときがありますか
21	(ここ2週間)毎日の生活に充実感がない
22	(ここ2週間)これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった
23	(ここ2週間)以前は楽にできていたことが今ではおっくうに感じられる
24	(ここ2週間)自分が役に立つ人間だと思えない
25	(ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがする

(対象者)基本チェックリストにおいて、次の i～iv までのいずれかに該当する者を、要介護状態などとなるおそれの高い状態にあると認められる者として二次予防事業の対象者とする。

- i : 1～20までの項目のうち10項目以上に該当する者
- ii : 6～10までの5項目のうち3項目以上に該当する者
- iii : 11および12の2項目すべてに該当する者
- iv : 13～15までの3項目のうち2項目以上に該当する者

(文献7より)

介護の新規発生予測に関しては、感度78%、特異度63%と報告されている。今後、Friedなどによる診断との検証や縦断調査による虚弱の有害転帰リスクとの関連性の検討が行われる必要がある。

おわりに

老年学は長年、全人的に高齢者を評価してきたので、その立場から、年齢とともに進行する、認知や社会面も含めたさまざまな機能の低下を表現する用語として、虚弱という概念が生まれた。その主体を占める身体的虚弱では、サルコペニアを主要要因として移動能力の低下に至る

と考えられているが、そこには疼痛や関節機能をアウトカムに密接に関連する要因として含める構造にはなっていない。一方、運動器学は、運動器を中心に高齢者を理解しようとしてきたので、その立場から、ロコモティブシンドロームという概念が生まれたのは当然の流れで、疼痛や関節脊椎機能が主要要因として取り上げられている。しかし、サルコペニアは原因疾患の1つになっているものの、整形外科医にはなじみのない状態である。今後は、高齢者のさまざまな衰えを全人的にとらえるためには、身体的虚弱＝ロコモティブシンドロームという理解が進み、それに整合性のある発展的融合が期待される。

文献

- 1) Bauer JM, Sieber CC. Sarcopenia and frailty : a clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol* 2008 ; 43 : 674-8.
- 2) サルコペニア：定義と診断に関する欧州関連学会のコンセンサス－高齢者のサルコペニアに関する欧州ワーキンググループの報告－の監訳. *日老医誌* 2012 ; 49 : 788-805.
- 3) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults : evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001 ; 56 : M146-56.
- 4) Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005 ; 173 : 489-95.
- 5) Drey M, Wehr H, Wehr G, et al. The frailty syndrome in general practitioner care : a pilot study. *Z Gerontol Ger* 2011 ; 44 : 48-54.
- 6) 宮地元彦, ほか. 虚弱高齢者に対する運動介入の効果. *Geriatr Med* 2011 ; 49 : 319-22.
- 7) 厚生労働省老健局. 地域支援事業の実施について. [http://www.mhlw.go.jp/topics/2007/03/dl/tp0313-1a-05_01.pdf] ; 2006.

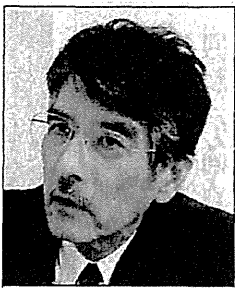
特集—転倒予防

インタビュー

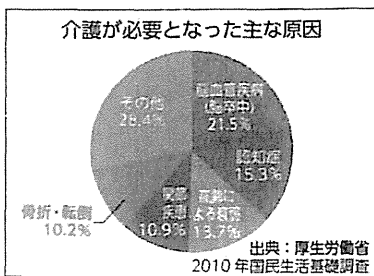
転倒予防医学研究会世話人 原田 敦氏

「転倒・骨折が起きにくい環境を整えよう」

2010年の厚生労働省の国民生活基礎調査によると、介護が必要になった主な原因で「骨折・転倒」は10・2%と5番目に高く、高齢者の状態を悪化させる大きな要因の一つになっている(グラフ)。高齢者の転倒リスクや予防策について、転倒予防医学研究会(世話人代表=武藤芳照・日本体育大学 日体大総合研究所所長)の世話人で国立長寿医療研究センター副院長の原田敦氏に聞いた。



プロフィール
(はらた・あつし) 医学博士、1977年名古屋大学医学部整形外科学科卒業。同大医学部整形外科学科部長、01年厚生労働省健康局国立病院機構センター長、04年国立長寿医療研究センター副院長、11年より現職。



—転倒による高齢者の状態悪化は、どのように進行するのですか。

原田 高齢になると転びやすくなるのと同時に、転倒によって重い外傷を負う可能性も高くなります。最も典型的なのが骨折。骨折という点、その時こそ生活に不便が生じて大変なことです。治れば再び元の生活に戻れるイメージを持つ人が大半でしょう。元氣な若い年代では確

かにその通りなのですが、高齢者の場合、必ずしもそうではありません。骨折そのものは治癒しても、運動機能やADLは低下したままです。元通りに回復することは簡単ではないのです。

特に太ももの付け根、大腿部を骨折してしまうと、割が寝たきりになってしまいます。この大腿部頸部骨折を起こす原因の9割は転倒・転落などです。また下肢に限らず、手首など歩

行に直接は支障がない箇所の骨折であっても、生活機能はかなりの落ちてしまいます。

運よく骨折を免れたとしても本人の自信や意欲を喪失させるきっかけになることもあります。転倒に対する恐怖心が芽生え、自ら生活に制限をかけてしまう。用心することはもちろん大切ですが、外出を控えて閉じこもりがちになるなど、度が過ぎると結果的に機能低下の悪循環に陥ります。外傷だけでなく、こうした精神的なダメージも無視できません。

—なぜ高齢になると転倒しやすくなるのですか。

原田 高齢者自身の心身状態に関わる内的要因と、生活環境に関わる外的要因があります。内的要因は大別すると①加齢による身体機能の低下②疾病③服薬状況④の3つ。①の加齢による身体機能の低下は、高齢者が転びやすくなる最大の理由です。75歳を過ぎると筋力やバランス機能などが急速に落ちていくため、特に注意を必要とします。

②疾病の例を挙げるなら視力障害が分かりやすいでしょう。目が見えにくくなると、当然、傾斜や段差を認識することも難しくなります。白内障の手術を受けた人は転倒の発生率が、手術を受けていない人と比べて減少したデータもあります。そのほか循環器の疾患でも、血液の循環が悪くなり一時的に脳への血流が滞ることが、転倒の原因になりえます。

③の服薬は、特に睡眠薬や抗うつ剤などの向精神薬ですが、服用するとうとうしても眠くなくなり、ぼーっとしてしまつたため、注意力が低下し、結果的に転倒に繋がるおそれがあります。

—転倒予防にどのような対策が必要ですか。

原田 内的要因への対策は、しっかりと栄養を摂取して機能低下を抑えることです。特に低栄養の人は、最優先で栄養改善に取り組みべきでしょう。転倒予防にはタンパク質やビタミンD、カルシウムの摂取が有効です。しかし、疾病や服薬については、完治が難しい病気もあります。簡単に服薬を止めるという判断もできません。内的要因を全て取り除くのは、とても難しく現実的とはいえません。

したがって、高齢者の転倒予防対策は、いかに外的要因を取り除くかがポイントになります。実は高齢者の転倒の多くは屋内で発生しています。生活の場で転びにくい、たとえ転んでも骨折などを起こしにくい環境を整えていくことが重要といえます。

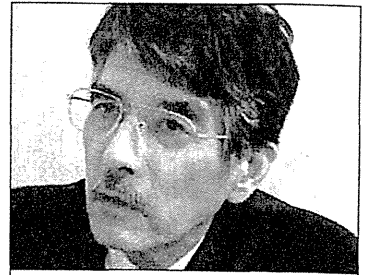
しかし、これらの予防対策を、高齢者本人や家族が自ら気付けて取り組むのはやはり困難です。利用者に近いケアマネジャーや専門職が心身状態の変化や環境に目を配り、必要な対策を講じてほしいと思います。

とですが、足元の障害物やコード類を整理するだけでも転倒の発生率を抑えることが可能です。また照明を明るくすることで視力が低下した高齢者も周囲を認識しやすくなりますし、階段など転びやすいところには手すりの設置も必要でしょう。一般販売される転倒予防の関連製品で、科学的データや実績などで、一定の基準をクリアしたものを当研究会では推奨品として登録しています。

転びにくく転んでも衝撃を軽減する床やプロテクター、つま先を広く広くつま先を上げられた靴下、筋力づくりに有効とされるタンパク質やビタミンD、カルシウムを同時に摂取できる栄養補助食品など、さまざまな視点から転倒予防に有効な製品を選んでいきます。こういった製品も上手に活用しながら、転倒や骨折リスクの少ない環境を整えていくことが重要といえます。

インタビュー

転倒外力の軽減に ヒッププロテクター 衝撃吸収マットの活用も



高齢者転倒・転落ダメージ
対策協議会会長

原田 敦氏

プロフィール (はらだ・あつし)
1977年名古屋大学医学部卒業。国立立
大医学部整形外科医局長、国立
療養所中部病院整形外科医長、
を経て、01年厚生労働省健康局
立病院部併任、国立長寿医療セ
ンター設置準備室員。04年国立長
寿医療研究センター機能回復診療部
長。10年同センター先端診療部
長。11年4月より現職

— 転倒時に大腿骨頸部を骨折しやすいのはなぜですか。

原田 その部分に骨の解剖学的な特殊性、つまり弱さがあるといふこと、実際に転んだときに外力が加わる率が高いといふことが言えます。大腿骨は、人の足の付け根から太ももの部分にある長い骨です。上端が骨盤に接続していますが、この接続部分の丸い骨と、足の部分の長い骨との間にあたるのが大腿骨頸部になります。ちょうどお尻の横あたりに出っ張っている部分がそうです。

大腿骨の上端と下端は、骨の皮質(表面の厚さ)が薄くなっています。また、内部は海面骨と呼ばれるスポンジ状の骨が充填した構造になっています。横や斜め後ろの方向に転倒した場合によくお尻を打ちますが、その際に大腿骨の上端に力が加わるのが多くなります。そのため、大腿骨頸部骨折が引き起こされることとなります。

— 転倒時の大腿骨頸部骨折を防ぐためには、どのような方法がありますか。

高齢者の転倒による骨折の中で、発生数が最も多く、ダメージも大きい大腿骨頸部骨折。発生数は年々増加の一途を辿り、2007年の年間約14万人から30年には約30万人にまで増えると推計されている。約2割が車いすや寝たきりの状態に陥るなど、高齢者の自立した生活を妨げる大きな要因となっている。転倒時の大腿骨へのダメージを最小限に抑えるための方策について、高齢者転倒・転落ダメージ対策協議会会長で国立長寿医療研究センター副院長の原田敦氏に聞いた。

原田 まずは骨を強くすることが重要です。骨粗鬆症の人の場合は、骨粗鬆症の治療を受ける必要があり。骨粗鬆症になったまま放置していると、ちょっとしたことで簡単に骨が折れるようになってしまいます。特に女性は、閉経後、骨量が急速に減少するため、早めに注意を払っておく必要があります。

骨粗鬆症の診断を受けたら、まず薬剤による治療を受けます。20年前と比べると、今の骨粗鬆症の薬剤は非常に性能が高くなっています。かなり確実に骨量を増加させ、骨折しにくくすることが可能です。

しかし、骨を強くすることができても、転倒時に骨の強度を上回る力が加わってしまうと、骨折を免れることは難しくなります。実際、骨粗鬆症の治療対象に当てはまらないような健康な人でも、骨折が多く発生しています。また、身体の状態によっては薬剤を使用できない方もいます。そのようなと、骨折を防ぐためには、転倒時に骨に外力が加わらないようにす

ること、あるいは、骨に加わる外力を小さくすることが必要になります。

転倒外力を減らすということを考えて、一番理想的なのは転倒をゼロにすることです。しかし、健康な高齢者であっても、年間20%近い人が転倒しているという現状です。入院患者や要介護状態の人の場合、転倒リスクがもっと高くなっているため、転倒の頻度をゼロにすることは、現実的に難しいと言えます。そうなるとやはり、転倒したときに骨に加わる力を少しでも減らせるような工夫として、ヒッププロテクターや衝撃吸収マットの活用が求められます。

ヒッププロテクターや衝撃吸収マットは、着用や設置をした瞬間から効果が生まれる対策になります。骨粗鬆症の薬剤は効果が出るまでに半年ほどかかります。薬剤を使っても骨折を減らすこととして、転倒リスクが高いと判断された一番危ない時期に、ピンポイントで即座に効果を出せるわけでは

ありません。したがって、外力を減らすということは非常に即効性が高いアプローチとも言えます。

現在は、構造や材質、デザインなど、各社がいろいろなところで工夫を重ねた製品が入手できます。ヒッププロテクターの場合、固いヘルメットのような材質のものを着けて下さいと言っても、なかなか長続きはしないでしょう。しっかりと外力を減らすことができれば性能を持ち、なおかつ履きやすくて長く着用できるようなものでなくてはなりません。こういった点についても、パッドがかさばらないよう薄くしたり、下着の見かけも洗練させるなど、履き心地やお洒落感を損なわないような配慮が多くなされています。

— 導入時にはどのようなポイントに配慮する必要がありますか。

原田 ヒッププロテクターの場合は、着用を継続的に促せるかどうか、効果を高めるポイントになります。介護施設や病院では、職員による毎日の見守りや声掛けがあり、入居者や患者へこまめに着用を促せる環境です。実際に、転倒による骨折の発生を、割程度抑えることができています。

在宅高齢者の場合は、骨折から身を守るという意識がよほど強くなければ、ヒッププロテクターを自主的に着用し続けることが、なかなか難しいのが現実です。衝撃吸収マットについても同じことが言えます。そうすると、在宅高齢者に対しては、ケアマネジャーや専門職が状況を判断しながら、

情報提供や活用の提案・確認を継続的に実施することが理想的なアプローチと言えます。

導入のタイミングとしては、転倒リスク評価でリスクが高いと判断された時点からになります。例えば、病院や介護施設の場合、入院・入所したばかりの方は、生活環境の変化に対応できておらず、転倒リスクが高くなります。リスク評価を実施したうえで、ヒッププロテクターを着用してもらったり、ベッドの周りに衝撃吸収マットを設置したりして、対策を講じているところが多いようです。

再骨折に対するリスク管理も重要なテーマです。大腿骨頸部は一度骨折すると、今度は反対側を骨折する率が高くなります。再骨折のリスクは、女性の場合、初回骨折のリスクの6倍、男性の場合9倍の高さになるとされており、これは非常に高い上昇率と言えます。特に注意が必要になるのが、骨折した人が退院し、自宅に戻るときです。大腿骨頸部骨折は本来、以前の状況と同じレベルにまで回復するのに半年ほど要するものです。しかし、現在は病院でリハビリを長期間重点的に行うことが難しくなっています。そのため、ほとんどの場合、退院時点で運動機能がまだ回復途上であり、再転倒・再骨折のリスクが高くなっています。したがって、退院して自宅に戻るタイミングで、ヒッププロテクターや衝撃吸収マットを導入することが推奨されます。

情報提供や活用の提案・確認を継続的に実施することが理想的なアプローチと言えます。

Conclusion: These pilot data suggest that studies of this nature are acceptable to this population group. Lifestyle factors associated with poor bone health are prevalent in this population. Even within the limited sample size, significant differences were seen in change in BTM over a 5 day period following abstinence from alcohol in an alcohol dependent group.

P296

RESULTS OF 2-YEAR DATA FROM DENOSUMAB FRACTURE INTERVENTION RANDOMIZED PLACEBO CONTROLLED TRIAL (DIRECT)

Takayuki HOSOI¹, Toshio MATSUMOTO², Toshitsugu SUGIMOTO³, Takami MIKI⁴, Itsuo GORAI⁵, Hideki YOSHIKAWA⁶, Yoshiya TANAKA⁷, Sakae TANAKA⁸, Masao FUKUNAGA⁹, Teruki SONE⁹, Tetsuo NAKANO¹⁰, Masako ITO¹¹, Shigeyuki MATSUI¹², Toshiyuki YONEDA¹³, Hideo TAKAMI¹⁴, Toshitaka NAKAMURA⁷

¹National Center for Geriatrics and Gerontology, Aichi, Japan, ²University of Tokushima Graduate School of Medical Sciences, Tokushima, Japan, ³Shimane University Faculty of Medicine, Shimane, Japan, ⁴Osaka City University Medical School, Osaka, Japan, ⁵Hori Hospital, Yokohama City, Japan, ⁶Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, ⁷University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu City, Japan, ⁸University of Tokyo, Tokyo, Japan, ⁹Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan, ¹⁰Tamana Central Hospital, Kumamoto, Japan, ¹¹Nagasaki University Hospital, Japan, ¹²Institute of Statistical Mathematics, Tokyo, Japan, ¹³Osaka University Graduate School of Dentistry, Osaka, Japan, ¹⁴Daiichi Sankyo Co. Ltd., Tokyo, Japan

Objective: To examine the antifracture efficacy and safety of denosumab (60 mg subcutaneous injection every 6 months [Q6M]) in Japanese patients with primary osteoporosis, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label referential comparator arm.

Material and Methods: The main eligibility criteria were age ≥ 50 years, 1–4 prevalent vertebral fractures, and low BMD T-score < -1.7 at L1-L4 or < -1.6 at total hip. A total of 1262 patients were randomly assigned in a 2:2:1 ratio to the following treatment groups, respectively: double-blind denosumab injection (N=500), double-blind placebo (N=511), or open-label oral alendronate 35 mg weekly (N=251) for 2 years. All patients received daily supplements of at least 600 mg calcium and 400 IU vitamin D.

Results: Denosumab reduced the risk of new or worsening vertebral fractures by 65.7 % (P=0.0001), with incidences of 3.6 % in the denosumab group and 10.3 % in the placebo group at 2 years. The alendronate group showed an incidence of 7.2 % at 2 years. Denosumab also reduced the risk

of new vertebral fracture and clinical vertebral fracture by 74.0 % (P<0.0001) and 81.9 % (P=0.0004), respectively. No different effects of denosumab on vertebral fracture risk in patients stratified by sex, age, prevalent vertebral fracture or BMD were observed. Compared to placebo, denosumab increased BMD at L1-L4 and femoral neck by 9.0 % and 5.1 %, respectively, at 2 years (P<0.0001). Serum CTX-1 and bone ALP levels decreased in the denosumab group at month 1 and these suppression sustained throughout the study period. The incidences of hypocalcemia, cancer, infection, cardiovascular disease and hypersensitivity in the denosumab group were well balanced compared to those of the placebo group. No cases of delayed fracture healing, atypical femoral fracture or osteonecrosis of the jaw were observed.

Conclusion: Denosumab 60 mg Q6M for 2 years is safe and effective in reducing vertebral fracture risk in Japanese patients with primary osteoporosis.

P297

EFFECT OF AGE ON HIP OSTEOARTHRITIS

Karmela FILIPOVIC¹, Jelena ZVEKIC-SVORCAN¹, Sofija SUBIN - TEODOSIJEVIC², Snezana TOMASEVIC-TODOROVIC³, Snezana STOJKOVIC¹, Milijanka LAZAREVIC¹

¹Special Hospital for Rheumatic Diseases Novi Sad, Novi Sad, Serbia, ²General Hospital "Djordje Joanovic" Zrenjanjn, Serbia, ³Clinic for Medical Rehabilitation, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

Objective: To establish effect of age on development of osteoarthritis at the hip joint.

Material and Methods: The clinical study encompassed 148 patients, 55–75 years. Patients from Group 1 had hip osteoarthritis and not from Group 2. Diagnostic criteria were hip pain and one of the following: presence of subchondral sclerosis or hip joint space narrowing or presence of femoral or acetabular osteophytes, with normal blood tests. Diagnostic procedure: case history, physical examination (gait and examination of hip motion), radiography of hip and blood tests. The gait was assessed by inspection, especially paying attention whether the patient is walking with equal favoring of both legs, or with a limp (favoring one leg). The range of hip motion was examined. For statistical analysis, we used descriptive statistical methods and parametric tests (T-test, Fisher test).

Results: Age of patients, Group 1 67.7 ± 5.94 and 2 65.9 ± 6.51 years, respectively. There was no statistically difference between the groups (p>0.05). Patients were classified into two age categories: category One (55–64 years) and Two (65–75 years). In patients with hip osteoarthritis, majority belonged to the age category Two 70.3 %, while 29.7 % were from age category One. In Group 2, majority of

correlation between the duration of a doctor-patient meeting and the patients' education ($p=0.05$) and gender ($p=0.03$). However, there was no correlation between the age and any of the two parameters (either the duration of the meetings or the number of questions formulated).

Conclusion: Our evaluations confirmed that the female osteoporotic patients and those with a higher education are much more involved in a doctor-patient discussion, by formulating more questions or by even engaging the doctor into a deeper and longer talk about the illness. We do not know if these differences are a result of their better knowledge about the illness, or they are due to the differences in the communication skills, but they must be evaluated, given their further impact on the patients' compliance.

P751

REPRODUCIBILITY OF JOINT SPACE WIDTH ASSESSMENT WHEN EXTERNAL CALIBRATION ON THE RADIOGRAPH IS MISSING

Rita DEROISY¹, Jean-Yves REGINSTER¹, Olivier BRUYÈRE¹

¹Department of Public Health, Epidemiology and Health Economics, University of Liege, Belgium

Objective: Radiological assessment of joint space width (JSW) in patients is of primary importance in clinical trial on osteoarthritis. Using computer assisted technique, the reproducibility is very high but an external calibration (e.g., a graduated ruler) is needed on each radiograph. Unfortunately, calibration is sometime missing in x-rays making the assessment of JSW impossible. Our objective was to assess the reproducibility of JSW assessment without external calibration but by using internal calibration (i.e., size of the bone within a delimited location of the x-ray).

Material and Methods: 30 male and females without radiological osteoarthritis performed knee x-rays using a standardised protocol. A single experienced reader, trained for a validated semi-automated device, read twice 30 knee x-rays in December 2012 - January 2013. Agreement between the two JSW assessments was assessed using an intra class correlation coefficient (ICC).

Results: The agreement between the two assessments of JSW was excellent, with an ICC of 0.938 (95 % CI 0.873-0.970).

Conclusion: This study shows that reproducibility of a single experienced reader, using a semi-automated reading device is very high and similar to what has been observed when an internal calibration is available on the x-ray. This finding will be helpful in the assessment of cartilage loss over time in subject where internal calibration on the x-ray is missing.

P752

PATIENTS SOCIETY IN JAPAN

Atsushi SUZUKI¹, Takayuki HOSOI², Junichi TAKADA³, Noriaki YAMAMOTO⁴, Hideaki ISHIBASHI⁵, Akio TOMITA⁶, Masakazu MIURA⁷, Kiyoshi TANAKA⁸, Rikushi MORITA⁹, Yoshitomo TAKAISHI¹⁰, Hiroaki OHTA¹¹, Ikuko EZAWA¹², Hajime ORIMO¹³

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Fujita Health University, Japan, ²Department of Clinical Research and Development National Center for Geriatrics and Gerontology, Japan, ³Kitago Orthopaedic Clinic, Japan, ⁴Department of Health and Nutrition, Niigata University of Health and Welfare, Japan, ⁵Department Orthopaedic Surgery Ina Hospital, Japan, ⁶Aichi Medical University, Japan, ⁷Faculty of Pharmaceutical Science Hokuriku University, Japan, ⁸Department of Food and Nutrition, Kyoto Women's University, Japan, ⁹Takeda General Hospital, Fukushima-ken, Japan, ¹⁰Takaishi Dental Clinic and Department of Geriatric Medicine, Osaka City University, Japan, ¹¹Clinical Medical Research Center, International University of Health and Welfare and Women's Medical Center of Sanno Medical Center, Japan, ¹²Japan Women's University, Bunkyo-ku, Japan, ¹³Japan Osteoporosis Foundation, Japan

Japan Osteoporosis Foundation offers its full dedication, cooperation and effort to reduce osteoporotic fracture by dissemination of scientific knowledge and enlightenment activities more than 20 years.

For improving the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis, much effort should be paid to patient education. Charity activity teams for patient education in osteoporosis were established independently in several cities in Japan, such as Tokyo Bone Health Society founded in 1999. For promotion of exchanges of information and opinion about patient education and enlightenment activity for general public, these charity societies agreed to establish nationwide organization named as Japan Association of Bone Health Society in 2012. The headquarter office is based in Japan Osteoporosis Foundation in Tokyo, and the association has 8 additional bodies in Japan. The location of local bodies are as follows; Sapporo (Hokkaido), Niigata (Niigata), Ina (Saitama), Tokyo (Tokyo), Nagoya (Aichi), Kanazawa (Ishikawa), Kyoto (Kyoto) and Osaka (Osaka). Each local body gives regularly scheduled lectures for general public, and publishes periodical newsletters. The aim of these activities is early prevention of osteoporosis, especially for secondary fracture prevention, and improvement of health-related quality of life in osteoporotic patients.

Mission of this association is not only mutual cooperation and exchanges of information between local societies, but also to send our message from Japan to other part of the world.

Short Communication

Associations between serum bone-specific alkaline phosphatase activity, biochemical parameters, and functional polymorphisms of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in a Japanese population

Natsuko Sogabe PhD^{1,2}, Rieko Tanabe MSc¹, Mayu Haraikawa MSc¹, Yutaka Maruoka DDS, PhD³, Hideo Orimo MD, PhD⁴, Takayuki Hosoi MD, PhD⁵, Masae Goseki-Sone PhD¹

¹Division of Nutrition, Department of Food and Nutrition, Faculty of Human Sciences and Design, Japan Women's University, Tokyo, Japan

²Department of Health and Nutrition Sciences, Faculty of Human Health, Komazawa Women's University, Tokyo, Japan

³Division of Dentistry/Oral and Maxillofacial Surgery, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

⁴Division of Metabolism and Nutrition, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

⁵Department of Clinical Research and Development, National Center for Geriatrics and Gerontology, Aichi, Japan

Introduction: We had demonstrated that single nucleotide polymorphism (787T>C) in the tissue-nonspecific ALP (TNSALP) gene was associated with the bone mineral density (BMD). BMD was the lowest among TNSALP 787T homozygotes (TT-type) and highest among TNSALP 787T>C homozygotes (CC-type) in postmenopausal women. In the present study, we investigated the effects of the TNSALP genotype on associations among serum bone-specific alkaline phosphatase (BAP), serum calcium, and phosphorus in healthy young Japanese subjects. **Methods:** Young healthy adult subjects (n=193) were genotyped for the polymorphism, and we measured the levels of serum BAP, serum calcium, and phosphorus. Dietary nutrient intakes were calculated based on 3-day food records before the day of blood examinations. **Results:** Grouped by the TNSALP genotype, a significant negative correlation between serum BAP and phosphorus was observed in 787T>C homozygotes (CC-type), but not in heterozygotes (TC-type), nor in 787T homozygotes (TT-type). **Conclusions:** In the present study, we revealed that the single nucleotide polymorphism 787T>C in the TNSALP gene had effects on the correlation between serum BAP and phosphorus in young adult subjects. These results suggest that variation in TNSALP may be an important determinant of phosphate metabolism. Our data may be useful for planning strategies to prevent osteoporosis.

Key Words: bone-specific alkaline phosphatase, phosphorus, single nucleotide polymorphism, tissue-nonspecific alkaline phosphatase, young adult subjects

INTRODUCTION

Alkaline phosphatase (ALP; orthophosphoric monoester phospho-hydrolase, alkaline optimum, EC 3.1.3.1.) is classified into two types in most animals, excluding homonidae: tissue-nonspecific (liver/bone/kidney; TNSALP) and intestinal types.¹ In humans, there are at least four types of genetically different isozymes: tissue-nonspecific, intestinal, placental, and germ cell types.¹⁻³ The *TNSALP* gene is located on chromosome 1 and consists of 12 exons and 11 introns, with the coding sequence beginning in the second exon.¹ TNSALP shows approximately 50% homology with the other three isozymes (intestinal, placental, and germ cell). Their isozymes are tissue-specific and their genes are 90~98% homologous and clustered on chromosome 2.^{2,3} The core structures are largely conserved and exhibit the same metal ions and

glycosylation sites in all mammalian ALPs. As a result of studies on cDNAs encoding ALP isozymes, it is known that the primary structure in the catalytic region is well conserved in ALPs of humans, animals, and *E. coli*, suggesting that TNSALP plays an important role in active metabolism by hydrolyzing phospho-compounds, supplying free inorganic phosphate (Pi).

Corresponding Author: Dr Masae Goseki-Sone, Division of Nutrition, Department of Food and Nutrition, Faculty of Human Sciences and Design, Japan Women's University, 2-8-1, Mejirodai, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8681, Japan.

Tel/Fax: +81-3-5981-3429

Email: goseki@fc.jwu.ac.jp

Manuscript received 15 February 2012. Initial review completed 5 June 2012. Revision accepted 24 September 2012.

doi: 10.6133/apjcn.2013.22.1.11