

58. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156:635–48.
59. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1290–302.
60. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347:1713–27.
61. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2005;41:2023–32.
62. Schwartzbaum J, Ahlbom A, Feychting M. Cohort study of cancer risk among male and female shift workers. *Scand J Work Environ Health.* 2007;33:336–43.
63. Pronk A, Ji BT, Shu XO, Xue S, Yang G, Li HL, et al. Night-shift work and breast cancer risk in a cohort of Chinese women. *Am J Epidemiol.* 2010;171:953–9.
64. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:1879–86.
65. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1541–8.
66. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet.* 2003;361:296–300.
67. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Raloxifene use for the heart (RUTH) trial investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006;355:125–37.
68. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, NCIC CTG MAP.3 Study Investigators, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2011;364:2381–91.
69. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1117–30.
70. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. ver1. 2013.
71. Pijep A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Nogués C, GENEPSO, EMBRACE, HEBON, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ.* 2012;345:e5660.
72. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group, et al. American cancer society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:75–89.
73. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1450–7.
74. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE study group. *J Clin Oncol.* 2004;22:1055–62.
75. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001;345:159–64.
76. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304:967–75.
77. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP-P1) breast cancer prevention trial. *JAMA.* 2001;286:2251–6.
78. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:80–7.
79. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304:967–75.
80. Hermesen BB, Olivier RI, Verheijen RH, van Beurden M, de Hullu JA, Massuger LF, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer.* 2007;96:1335–42.
81. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:627–35.
82. Sestak I, Distler W, Forbes JF, Dowsett M, Howell A, Cuzick J. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:3411–5.
83. Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C, Mlineritsch B, Stoeger H, Singer CF, et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:2653–9.
84. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2005;23:1370–8.
85. Camoriano JK, Loprinzi CL, Ingle JN, Therneau TM, Krook JE, Veeder MH. Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 1990;8:1327–34.
86. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol.* 2011;28:753–65.
87. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:815–40.
88. Holmes MD, Murin S, Chen WY, Kroenke CH, Spiegelman D, Colditz GA. Smoking and survival after breast cancer diagnosis. *Int J Cancer.* 2007;120:2672–7.
89. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125:315–23.
90. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z, Kwan ML, et al. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:123–32.

精神病床における認知症患者の入院期間に関連する要因の検討

広島県パイロットスタディ

石井 伸弥*¹ 石井 知行*² 瀧野 勝弘*³
鳥帽子田彰*⁴ 岡村 仁*⁴*¹東京大学医学部附属病院 老年病科 *²広島 メープルヒル病院 *³大分 緑ヶ丘保養園 *⁴広島大学大学院 医歯薬保健学研究院

要 旨

広島県において行われた、精神科病院に入院した認知症患者を対象とした多施設前向きコホート研究のデータを用いて、入院2カ月以内の早期退院と入院期間に関連する要因を検討した。検討項目は、患者および介護者の入院時特性であった。57症例を対象に解析を行った結果、介護負担度が高いほど2カ月以内の早期退院が困難になるという関連が見出された。入院期間と有意な関連をもった項目はみられなかった。入院形態も入院期間との関連において重要と考えられたが、限られた症例数のため、その影響を統計的に求めることはできなかった。今回の結果は、今後、より大規模な調査を行っていくうえで参考になると考えられた。

はじめに

日本において2012年時点で認知症高齢者は462万人、介護が必要な認知症患者は305万人にのぼると推計されており、認知症患者に対する適切な医療・介護を提供する仕組みの構築が急務となっている。こうしたなか、平成24年6月に厚生労働省より発表された「今後の認知症施策の方向性について」（以下、「方向性」という）においては、地域で医療、介護サービス、見守り等の日常生活の支援サービスが包括的に提供される体制の確立と同時に精神科病院への長期入院の解消を謳っており、明確に病院から地域、在宅への流れを打ち出している³⁾。

この「方向性」において、精神科医療機関は

認知症行動・心理症状（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia：以下、BPSDという）悪化時などの急性増悪期に短期的な治療を行う場所と位置付けられ、急性増悪期が過ぎた後にはまた地域での生活に戻る、というケアパスが提唱され、その実現のために、精神科病院に入院した認知症患者の50%が退院できるまでの期間を平成32年度までに2カ月に短縮するという目標が打ち出されている。

しかし、認知症患者を対象とした先行研究ではいずれも平均入院期間が2カ月よりも長いことを指摘している。認知症専門病棟における入院期間に関する全国20カ所の施設、389名の患者を対象とした調査では、入院期間の中央値が129.6日であり、平均入院日数（および標準偏差）は353.4日±528.6日であった¹⁾。また全国10施設の精神科病床、452名の患者を対象とした調査では、平均入院期間が944.3日²⁾、中央値が336日であった¹⁾。さらに精神科単科病院で行われたBPSDによる精神科救急入院を対象とした研究では、中央値が101日（四分位数範囲52～252日）であった²⁾。

このように、精神科単科病院や精神科病棟で行われた調査では、いずれも半数以上の患者が3カ月以上入院し、入院日数が2年に及ぶ場合も決して稀ではないということが示されている。これに対し、大学病院、総合病院、精神科単科病院それぞれ1施設ずつの3施設でBPSDによる入院患者150名を対象として行われた調査では、平均入院日数が110.4日±58.1日と著明に短く、施設によって入院日数が大きく異なることが示唆されて

いる⁶⁾。したがって「方向性」で打ち出されたケアパスを実現するためには、地域での認知症患者に対する医療ケア提供の中核となるべき精神科単科病院や精神科病棟において、どのような患者特性が長期入院に結びつくのか、どのように適切にケアを提供すればスムーズな退院・在宅復帰が実現されるのかを明らかにする研究が不可欠である。くわえて、認知症患者においても身体合併症治療の必要性は高いことが示されている⁸⁾。また、長期入院によってBPSDは改善されるが身体機能や日常生活機能は低下するという側面を報告した研究もあり⁹⁾、長期入院の危険因子に関しては、入院中の治療経過や身体合併症などを含めた多様な要因についても調査することが必要と考えられる。

以上の背景をもとに、われわれは精神科病院に入院した認知症患者を対象に、入院理由・入院中の治療の実態とBPSDの経過・患者の出入り経路・転機・退院支援の実態とその結果を評価し、治療や退院・在宅復帰を妨げるリスク因子を検討する多施設前向きコホート研究を、平成25年3月～9月に広島県において行った。本研究を、今後大規模な研究を行う前段階としてのパイロットスタディと位置付け、大規模研究の実現可能性を検討するとともに、入院期間に関連する要因の探索的解析を行うことを目的とした。

研究方法

1. 対象

参加承諾が得られた広島県内の精神科病院23施設に平成25年3月～5月までに入院した認知症症例のうち、同意が得られた60症例を対象とし、介護者に対する質問票および医師・看護師・臨床心理士による患者面接調査、および診療情報のレビューによって患者情報を収集した。各患者に対して入院時、入院後2週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月に調査をくり返し、入院中の経過を調べた。追跡期間は入院後4カ月、または患者が死亡・退院するまでとした。

患者から収集した情報は、基本属性、診断名、入院理由、入院経路、社会経済状況、入院前の在宅サービスの使用の有無、要介護度、介護者数、

医学的管理を行っている疾患、行っている特別な医学的管理（胃ろうなど）、内服薬、日常生活自立度、身体拘束の有無、痛みの有無、入院中の医学的イベント、認知症重症度（CDR：Clinical Dementia Rating）、認知機能（MMSE：Mini Mental State Exam）、せん妄（CAM：Confusion Assessment Method）、うつ状態（CSDD：Cornell Scale for Depression in Dementia）、BPSD（NPI：Neuropsychiatric Inventory）、不穏（CMAI：Cohen-Mansfield Agitation Inventory）であった。また、介護者から収集した情報は基本属性、社会経済状況、介護負担度（ZCB：Zarit Caregiver Burden）、介護者のうつ状態（CES-D：Center for Epidemiologic Studies Depression Scale）であった。

なお、多施設間の連携をスムーズに行い、収集するデータの統一性を図るため、事前に各施設の担当者を集めた調査方法に関する研修会を実施した。

2. 検討項目

入院期間に関連するか否かの検討を、以下の項目に対して行った。なお、今回の解析においては入院時に得られた情報のみを解析対象とし、入院後の経過は解析対象としなかった。

項目：年齢、性別、肥満度（Body Mass Index, 身長、体重より計算）、身体合併症（Charlson Comorbidity Index）、日常生活動作（Barthel Index）、痛み（Face Scale）、教育年数、世帯収入（9段階のカテゴリー変数、1：月5万円未満、2：月5～10万円、3：月10～20万円、4：月20～30万円、5：月30～40万円、6：月40～50万円、7：月50～60万円、8：月60～70万円、9：月70万円以上）、入院形態（医療保護入院か否か）、入院病棟（開放病棟か閉鎖病棟か）、入院前在宅での抑制拘束の有無、認知症重症度（CDR）、認知機能（MMSE）、せん妄（CAM）、患者のうつ状態（CSDD）、BPSD（NPI）、不穏（CMAI）、入院時薬剤使用の有無（抗精神病薬、抗認知症薬、抗うつ薬、気分安定薬、抗不安薬の5種類）、介護者のうつ状態（CES-D）、介

護負担度 (ZCB)

3. 解析方法

入院期間の関連要因を調べるに当たって、2通りの解析を行った。すなわち、入院後2カ月以内の退院を早期退院とし、早期退院に関連する要因をロジスティック回帰によって調査したものと、入院期間に関連する要因をコックス比例ハザード回帰によって調査したものである。

まず、検討項目と早期退院との関連を単変量ロジスティック回帰によって検討した。この単変量ロジスティック回帰においてp値が0.20以下であった変数を選択し、選ばれた変数を予測変数とした多変量ロジスティック回帰を行った¹⁾。

次に、検討項目と入院期間との関連を単変量コックス比例ハザード回帰において調べ、同様にp値が0.20以下であった変数を用いて多変量コックス比例ハザード回帰を行った。なお、コックス比例ハザード回帰においては、追跡期間中に死亡した1症例については、死亡時点で、退院ではなく観察打ち切りとして扱った。

各施設間の不均一性が存在すると考えられたが、限られた症例数であることを考慮して混合モデルは採用しなかった。統計学的な有意水準は5%未満とした。

各調査項目の取り扱いとしては、年齢、肥満度 (Body Mass Index)、身体合併症 (Charlson Comorbidity Index)、日常生活動作 (Barthel Index)、教育年数、世帯収入、認知機能 (MMSE)、BPSD (NPI)、不穏 (CMAI)、介護負担度 (ZCB) は連続変数として、性別、入院形態 (保護入院か否か)、痛み (6段階 Face Scale, 1, 2を軽度, 3, 4を中等度, 5, 6を重度とした)、認知症重症度 (CDR)、入院病棟 (開放病棟か閉鎖病棟か)、抑制拘束の有無、せん妄 (CAM)、患者のうつ状態 (CSDD, カットオフ値は6点)⁷⁾、入院時薬剤使用の有無 (抗精神病薬, 抗認知症薬, 抗うつ薬, 気分安定薬, 抗不安薬)、介護者のうつ状態 (CES-D, カットオフ値は16点)⁵⁾ はカテゴリー変数として取り扱った。なお、世帯収入は9段階のカテゴリー変数であるが、カテゴリー間隔がほぼ等しく、またサンプル数が少ないた

め連続変数として取り扱った。

4. 倫理的配慮

本研究は、広島県精神科病院協会における倫理委員会の承認を得た後に実施した。調査に当たっては、対象者 (患者およびその保護者) に十分な説明を行い、対象者が正しい理解に基づく本人の自由意思によって、研究への参加、不参加をはじめ、実施される対応法を決定できるように配慮した。

結果

同意が得られた60症例の年齢は75～84歳が最も多く (43%)、男性が28例 (47%) であった。診断名はアルツハイマー型認知症が最も多く (52%)、入院理由の90%はBPSDによるものであった。60症例のうち、入院後2カ月以内に死亡した3症例を除いた57症例を解析対象としたところ、そのうち11症例 (19.3%) が入院後2カ月以内に退院し (早期退院群)、9症例 (15.8%) は入院後2カ月目から4カ月目の間に退院していた。37症例 (64.9%) が入院後4カ月の時点で退院していなかった。早期退院群と非早期退院群における患者特性を表した結果を表1に示した。

いずれのグループにおいても80歳を超える高齢患者が多く、またCCIが高く身体合併症を複数もつ患者が多いことが示唆された。また、NPI合計得点やCMAI合計得点はいずれのグループにおいても高値であった。検討項目と早期退院との関連を単変量ロジスティック回帰によって調べ、単変量ロジスティック回帰においてp値が0.20以下であった項目を用いて多変量ロジスティック回帰を行った (表2)。単変量ロジスティック回帰において選択された変数は入院形態 (医療保護入院か否か)、教育年数、介護負担度、世帯収入であった。入院時の抑制拘束、入院病棟 (開放病棟か閉鎖病棟か) については早期退院したすべての患者において入院時抑制拘束がなく、また入院病棟が開放病棟であったため、オッズ比を求めることができなかった。次に、単変量ロジスティック回帰において選択された変数 (入院形態、教育年数、世帯収入、介護負担度) と早期退院の関連

表1 入院時の患者および介護者特性

	早期退院群 (n = 11)	非早期退院群 (n = 46)
年齢	79.5 ± 7.9	82.1 ± 9.0
男性	45.6%	45.7%
肥満度 (BMI)	21.8 ± 3.0	21.2 ± 3.9
身体合併症 (CCI)	6.6 ± 1.7	6.6 ± 1.4
日常生活動作	63.2 ± 26.5	60.0 ± 30.2
痛み：軽 症	57.1%	71.1%
中等度	28.6%	18.4%
重 度	14.3%	10.5%
教育年数	8.4 ± 2.2	9.7 ± 3.1
世帯収入*	3.2 ± 1.0	4.0 ± 1.7
入院形態：保護入院	81.8%	58.7%
その他	18.2%	41.3%
入院病棟：開放病棟	100%	15.2%
閉鎖病棟	0%	84.8%
抑制拘束	0%	15.2%
認知症 (CDR)：軽 度	9.1%	10.9%
中等度	36.4%	32.6%
重 度	54.6%	56.5%
認知機能 (MMSE)	11.3 ± 8.8	12.0 ± 6.6
せん妄 (CAM)	9.1%	10.9%
患者うつ (CSDD)	54.6%	60.9%
BPSD (NPI)	31.6 ± 18.8	29.6 ± 23.6
不 穏 (CMAI)	55.9 ± 21.6	58.9 ± 23.0
抗精神病薬使用	63.6%	63.0%
抗認知症薬使用	54.6%	60.9%
抗うつ薬使用	27.3%	17.8%
気分安定薬使用	9.1%	15.2%
抗不安薬使用	36.4%	41.3%
介護者うつ (CES-D)	54.6%	52.3%
介護負担度 (ZCB)	37.3 ± 19.0	47.1 ± 23.5

連続変数は平均±標準偏差，カテゴリー変数はパーセンテージを示した。

BMI：Body Mass Index，CCI：Charlson Comorbidity Index，CDR：Clinical Dementia Rating，MMSE：Mini-Mental State Exam，CAM：Confusion Assessment Method，NPI：Neuropsychiatric Inventory，CMAI：Cohen-Mansfield Agitation Inventory，CES-D：Center for Epidemiologic Studies Depression Scale，ZCB：Zarit Caregiver Burden，CSDD：Cornell Scale for Depression in Dementia

*世帯収入（1：月5万円未満，2：月5～10万円，3：月10～20万円，4：月20～30万円，5：月30～40万円，6：月40～50万円，7：月50～60万円，8：月60～70万円，9：月70万円以上）

表2 単変量および多変量ロジスティック回帰による早期退院と各項目の関連

	単変量ロジスティック回帰		多変量ロジスティック回帰	
	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
年 齢	0.97 (0.90, 1.04)	0.39		
男 性	0.99 (0.27, 3.72)	0.99		
肥満度 (BMI)	1.05 (0.87, 1.25)	0.63		
身体合併症 (CCI)	1.03 (0.66, 1.62)	0.88		
日常生活動作	1.00 (0.98, 1.03)	0.74		
痛 み：軽 症*				
中等度	1.93 (0.29, 12.77)	0.70		
重 度	1.69 (0.15, 19.17)	0.87		
教育年数	0.79 (0.57, 1.11)	0.17	0.82 (0.57, 1.16)	0.25
世帯収入	0.64 (0.37, 1.12)	0.12	0.52 (0.21, 1.26)	0.15
入院形態：保護入院	3.17 (0.61, 16.34)	0.17	10.54 (0.94, 118.25)	0.05
その他*	—	—	—	—
入院病棟：開放病棟	—**	—	—**	—
閉鎖病棟*	—	—	—	—
抑制拘束	—**	—	—**	—
認知症 (CDR)：軽 度*	—	—	—	—
中等度	1.33 (0.12, 14.90)	0.79		
重 度	1.15 (0.11, 11.78)	0.99		
認知機能 (MMSE)	0.99 (0.90, 1.08)	0.76		
せん妄 (CAM)	0.82 (0.09, 7.82)	0.86		
患者うつ (CSDD)	0.77 (0.21, 2.91)	0.70		
BPSD (NPI)	1.00 (0.97, 1.04)	0.81		
不 穏 (CMAI)	0.99 (0.96, 1.03)	0.69		
抗精神病薬使用	1.03 (0.26, 4.02)	0.97		
抗認知症薬使用	0.77 (0.21, 2.91)	0.70		
抗うつ薬使用	1.73 (0.38, 8.02)	0.48		
気分安定薬使用	0.56 (0.06, 5.07)	0.60		
抗不安薬使用	0.81 (0.21, 3.17)	0.76		
介護者うつ (CES-D)	1.10 (0.29, 4.13)	0.89		
介護負担度 (ZCB)	0.98 (0.95, 1.01)	0.20	0.94 (0.89, 0.99)	0.02

*：参照カテゴリー

**：complete separation のために推定できず

を多変量ロジスティック回帰を用いて調べたところ、介護負担度が早期退院との有意な関連要因として抽出された ($p = 0.02$)。

続いて検討項目と入院期間との関連を単変量コックス比例回帰によって調べ、単変量コックス比

例回帰において p 値が 0.20 以下であった項目を用いて多変量コックス比例回帰を行った。単変量コックス比例回帰において選択された変数は入院形態 (保護入院か否か)、患者うつ (CSDD)、年齢であった。入院病棟 (開放病棟か閉鎖病棟か)

表3 単変量および多変量コックス比例回帰による入院期間と各項目の関連

	単変量コックス比例回帰		多変量コックス比例回帰	
	ハザード比(95%信頼区間)	P値	ハザード比(95%信頼区間)	P値
年齢	0.97 (0.92, 1.02)	0.20	0.98 (0.93, 1.03)	0.37
男性	1.59 (0.63, 4.04)	0.33		
肥満度 (BMI)	1.06 (0.95, 1.20)	0.30		
身体合併症 (CCI)	1.07 (0.78, 1.48)	0.67		
日常生活動作	1.00 (0.99, 1.02)	0.85		
痛み：軽症*	—	—	—	—
中等度	1.39 (0.37, 5.27)	0.62		
重度	1.81 (0.38, 8.55)	0.45		
教育年数	0.94 (0.78, 1.13)	0.52		
世帯収入	0.82 (0.59, 1.14)	0.23		
入院形態：保護入院	3.60 (1.04, 12.44)	0.04	2.27 (0.62, 8.28)	0.22
その他*	—	—	—	—
入院病棟：開放病棟	—**	—	—	—
閉鎖病棟*	—	—	—	—
抑制拘束	2.85 (0.38, 21.39)	0.31		
認知症 (CDR)：軽度*	—	—	—	—
中等度	0.80 (0.16, 4.13)	0.80		
重度	1.11 (0.25, 4.99)	0.90		
認知機能 (MMSE)	1.00 (0.93, 1.08)	0.91		
せん妄 (CAM)	1.62 (0.47, 5.63)	0.44		
患者うつ (CSDD)	0.47 (0.19, 1.19)	0.11	0.45 (0.17, 1.19)	0.11
BPSD (NPI)	1.01 (0.99, 1.03)	0.30		
不穏 (CMAI)	1.00 (0.98, 1.02)	0.91		
抗精神病薬使用	0.94 (0.37, 2.43)	0.90		
抗認知症薬使用	1.13 (0.44, 2.93)	0.80		
抗うつ薬使用	1.23 (0.40, 3.73)	0.72		
気分安定薬使用	1.22 (0.35, 4.22)	0.75		
抗不安薬使用	0.86 (0.33, 2.22)	0.76		
介護者うつ (CES-D)	0.72 (0.28, 1.81)	0.48		
介護負担度 (ZCB)	0.99 (0.97, 1.01)	0.50		

*：参照カテゴリー

**：偏りのために安定した係数を計算できず

については、退院したほぼすべての患者が開放病棟であったため、安定したハザード比を求めることができなかった。次に、単変量コックス比例回帰において選択された変数（入院形態、患者うつ、年齢）と入院期間の関連を多変量コックス比例回

帰を用いて調べたが、入院期間と有意な関連を示す因子はみられなかった（表3）。

考 察

広島県において行われた、精神科病院に入院し

た認知症患者を対象とした多施設前向きコホート研究のデータ解析を行った。解析結果として、介護負担度が高いほど早期退院が困難になるという結果がみられたが、入院期間と有意な関連がみられた項目はなかった。

現在までに行われた入院期間に関する先行研究は数が限られている。精神科単科病院で行われたBPSDによる精神科救急入院患者を対象とした研究においては、性別、認知症のタイプ、入院理由、入院前の場所、介護者との関係、認知機能、BPSDのタイプが調査され、認知機能がよいことが入院期間の短縮に、男性であることと攻撃的な行動が入院期間の長期化につながることを示された²⁾。

一方、大学病院、総合病院、精神科単科病院それぞれ1施設ずつの3施設で行われたBPSDによる入院患者を対象とした研究では、患者・介護者基本属性、医師の経験年数、介護負担、認知機能、日常生活機能、BPSDが調査され、患者の年金額が低いこと、医師の経験年数が短いことが長期入院と関連することが指摘されている⁶⁾。本研究は、今後の大規模研究の前段階としてのパイロットスタディという位置付けであるため症例数は限られているが、介護負担度が高いことによって早期退院が困難になるという新たな知見を見出した。

本研究の限界としては、まず症例数が少ないことが挙げられる。これはパイロットスタディという本研究の性格によるものであるが、症例数が少ないために解析結果が少数の症例や一部の施設によって影響されやすくなる可能性があり、また一部の解析項目（入院形態、入院病棟）においては、その係数を統計的に求めることができなかった。しかし、医療保護入院のほうが早期退院する傾向がみられた ($p = 0.05$) という今回の結果は、今後の大規模研究に有用な知見を与えたと思われる。入院期間と有意な関連がみられた項目はなかったが、これもサンプル数が少なかつたことが一因であると考えられる。また、参加施設はすべて広島

県内の精神科病院に限られ、また症例をリクルートした期間も3カ月と短かつたため、選択バイアスが生じた可能性は否定できない。今回の結果が他の同様な集団にも当てはまるかどうかは、慎重な検討を要すると思われる。これらの限界については、今後大規模な調査を行っていくうえでの課題と考えられる。

謝 辞

本研究の実施にあたり、ご理解とご協力をいただきました広島県精神科病院協会の会員の先生方、ならびに病院スタッフの皆様へ深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Homer D, Lemeshow S: Applied Logistic Regression. John Wiley & Sons, New York, 2000.
- 2) Kitamura T, Kitamura M, Hino S, et al: Predictors of time to discharge in patients hospitalized for behavioral and psychological symptoms of dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 3: 86 - 95, 2013.
- 3) 厚生労働省: 今後の認知症施策の方向性について. <<http://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/dementia/dl/houkousei-02.pdf>> (2013. 10. 10)
- 4) 厚生労働省: 精神病床における認知症入院患者に関する調査概要. <<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000z8ie-att/2r9852000000znwy.pdf>> (2013. 10. 10)
- 5) Radloff LS: The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measurement* 1: 385-401, 1977.
- 6) Sugiyama H, Kazui H, Shigenobu K, et al: Predictors of prolonged hospital stay for the treatment of severe neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a cohort study in multiple hospitals. *Int Psychogeriatr* 25: 1365 - 1373, 2013.
- 7) 堤田梨沙, 安達圭一郎: CSDD (Cornell Scale for Depression in Dementia) 日本語改訂版の作成: アルツハイマー型認知症患者を対象にして. *応用障害心理学研究* 10: 13 - 21, 2011.
- 8) 吉江 悟, 白石弘己: 認知症治療病棟の運営実態および在院期間の関連要因. *老年精神医学雑誌* 18: 197 - 207, 2007.

Association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women

S. Ishii · M. Miyao · Y. Mizuno · M. Tanaka-Ishikawa ·
M. Akishita · Y. Ouchi

Received: 25 May 2013 / Accepted: 26 August 2013
© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2013

Abstract

Summary Previous studies on the association between uric acid and bone mineral density yielded conflicting results. In this study, we demonstrated positive association between uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women. Further research is needed to elucidate the underlying mechanism.

Introduction Oxidative stress has been implicated in the pathogenesis of osteoporosis. Uric acid, a potent antioxidant substance, has been associated with bone mineral density but previous studies have yielded conflicting results. The objective of the study was to examine the association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density (BMD).

Methods This was a retrospective analysis of medical records of 615 women, aged 45–75 years, who had lumbar spine BMD measurement by dual-energy X-ray absorptiometry as a part of health checkup from August 2011 to July 2012.

Results Mean serum uric acid level was 4.7 mg/dL. Serum uric acid level was positively and significantly associated with lumbar spine BMD independent of age, body mass index, smoking, drinking, physical activity, years after menopause, diabetes mellitus, hypertension, serum calcium, estimated

glomerular filtration rate, plasma C-reactive protein, and serum alkaline phosphatase (standardized beta=0.078, $p=0.049$). Uric acid rapidly increased until the age of 60 years, and then decelerated but continued to increase thereafter. The association between lumbar spine BMD and uric acid remained significantly positive after excluding women older than 60 years.

Conclusion The present study showed that higher uric acid levels were linearly associated with higher lumbar spine BMD in peri- and postmenopausal Japanese women. Further research is needed to elucidate the underlying mechanism of the association between uric acid and BMD.

Keywords Bone mineral density · Menopause · Osteoporosis · Uric acid

Introduction

Osteoporosis, a disease characterized by bone fragility and increased risk of fracture, has been chiefly attributed to the decline of ovarian function at menopause and resulting sex steroid deficiency [1]. On the other hand, oxidative stress has also been implicated in the pathogenesis of osteoporosis [1–12]. For example, observational studies suggested that a higher intake of the antioxidant vitamin C was associated with slower decline of bone mineral density (BMD) [10] and lower risk of hip and nonvertebral fractures [9], and that diminution in plasma antioxidant activity or high oxidative stress was observed in patients with osteoporosis compared with those without [4, 6, 8, 11, 12].

In agreement with accumulating evidence supporting the role of oxidative stress as one of the underlying mechanisms of osteoporosis, uric acid, a potent antioxidant substance [13], has been associated with osteoporosis. In a large population-based, cross-sectional study on older men, higher serum uric acid levels were significantly associated with higher BMD at

S. Ishii (✉) · M. Akishita · Y. Ouchi
Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine,
University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku Tokyo 113-8655,
Japan
e-mail: ishiis-tky@umin.ac.jp

S. Ishii
e-mail: sishii76@gmail.com

M. Miyao · M. Tanaka-Ishikawa
Center for Health Check-up and Preventive Medicine, Kanto Central
Hospital, 6-25-1 Ueyouga, Setagaya-ku Tokyo 158-8531, Japan

Y. Mizuno
Department of Endocrinology, Kanto Central Hospital, 6-25-1
Ueyouga, Setagaya-ku Tokyo 158-8531, Japan

various sites including the lumbar spine and femoral neck, adjusting for covariates [14]. Higher serum uric acid levels were also associated with a lower prevalence of osteoporosis, vertebral fracture ascertained by lateral spine scans, and history of nonvertebral fracture [14]. Another large cross-sectional study replicated the association of uric acid positively with BMD and negatively with lower prevalence of vertebral fracture in postmenopausal women [15]. This study also demonstrated that uric acid suppressed osteoclastogenesis and reduced the production of reactive oxygen species in osteoclast precursors, providing important evidence that the positive association between uric acid and bone mineral density may be related to the antioxidant effect of uric acid. Moreover, in a longitudinal study on peri- and postmenopausal female twins, higher uric acid levels at baseline were associated with higher BMD at baseline and a slower rate of decline in BMD thereafter, independent of covariates [16].

However, there is also strong evidence linking hyperuricemia with increased risk of cardiovascular disease [17, 18] in which oxidative stress plays an important pathophysiological role [19, 20]. One of the proposed hypotheses explaining this paradox is related to a shift in the prooxidant/antioxidant properties of uric acid depending on its concentration. Experimental studies suggested that uric acid may become prooxidant under certain conditions [21, 22], particularly when it is supersaturated in blood. Therefore, it is conceivable that uric acid may confer protective antioxidant effects or detrimental prooxidant effects when, respectively, present at normal levels or at supersaturated concentrations [23]. One cross-sectional study on young men and women actually demonstrated that *higher* levels of serum uric acid were associated with *lower* BMD at the femoral neck in women after controlling for age, weight, and serum creatinine [24]. Interestingly, uric acid levels in most female participants were within the normal range. Estrogen has an antioxidant property [1] and also reduces serum uric acid by enhancing renal clearance [25]. Therefore, the finding of an inverse association between estrogen and uric acid may be attributable to the confounding effects of estrogen, considering that the women in this study were predominantly premenopausal. However, the effects of age and menopause on the association between uric acid and osteoporosis have not been empirically examined, and further research is needed.

In the present study, we examined the association between uric acid and BMD in peri- and postmenopausal Japanese women. We hypothesized that BMD and uric acid are linearly and positively associated independent of covariates including the menopausal status in the normal range of serum uric acid, but the association becomes inverse in the hyperuricemic range.

Methods

Subjects

This was a retrospective analysis of medical records obtained from Kanto Central Hospital which is a 470-bed urban teaching hospital in Tokyo funded and run by the Mutual Aid Association of Public School Teachers. Teachers who work at public schools and belong to the Association have health checkup annually at the Center for Health Check-up and Preventive Medicine of the Hospital since workers are required by law to have annual health checkup regardless of their age in Japan. Health checkup is performed in a standardized manner, consisting of consultation with a doctor, height and weight measurement, laboratory tests, and several studies including chest X-ray. Lumbar spine BMD measurement by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is offered optionally for teachers with financial subsidy from the association.

We drew data from the medical records of 3,814 women aged between 45 and 75 years who received a health checkup at the Center from August 2011 to July 2012. Of the women, 638 (16.7 %) out of 3,814 had lumbar spine BMD measurement. Women with chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate (GFR) lower than 60 mL/min/1.73 m²) ($n=10$) or who had received treatment for osteoporosis ($n=8$) were excluded from the analysis. Those who had received treatment for either hypothyroidism ($n=4$) or hyperthyroidism ($n=1$) were also excluded because of the effect of thyroid hormones on bone [26]. No women received oral steroids, loop diuretics, high-dose thiazide diuretics, hormone replacement therapy, or treatment for hyperuricemia or chronic liver disease. After exclusion, 615 women were included in the analysis. This study was approved by the Ethics Committee of Kanto Central Hospital.

Measurements

Standardized interviews and self-reported questionnaires were used to obtain the following information: age (years), smoking habit (current smoker, past smoker, or never smoked), drinking habit [abstainer, infrequent (non-abstainer but one or less drink per week), and light (more than one drink per week but one or less per day), or moderate to heavy (more than one drink per day)], physical activity (any regular exercise or none), age at menopause, medical history, and use of prescription medication. Height and weight were measured using a fixed stadiometer and a digital scale, with the participant wearing light clothing. Body mass index (BMI) was calculated from weight and height.

Fasting blood samples were collected from each participant, and serum uric acid, creatinine, calcium, and alkaline phosphatase were measured using a standard technique with a medical autoanalyzer (BioMajesty JCA-BM2250). The assay