

認知症における転倒・骨折と栄養管理に関する研究

鳥取大学医学部附属病院神経内科 助教 瀧川洋史



背景

- 高齢者における転倒・骨折は、ADLを維持する観点からも大きな問題であり、2001年の国民生活基礎調査によれば、本邦における寝たきりの原因は、脳血管障害36.6%が最も多く、認知症12.19%、転倒・骨折12.18%が次いで多くを占めている。日常臨床において、体重減少や転倒・骨折に関する問題は、多くの神経変性疾患や認知症においても、しばしば経験する。
- 認知症による患者ADLの低下は、患者自身だけではなく、患者家族への負担も大きくなり、医療、福祉への経済的影響も少ないとは言えない状況である。認知症における臨床症状、生理検査、生化学的検査などから転倒に関する危険因子を抽出するとともに、認知症の栄養管理、転倒・骨折予防、予後改善に向けた具体的な示唆を提示することは、転倒・骨折予防、日常生活能力の維持、ひいては健康寿命の延長に寄与することが期待できる。

目的

- 本研究では、しばしば認知症を伴う神経変性疾患であるパーキンソン病(PD)、ならびに、パーキンソン症候群(PS)における臨床症状、血液検査データ、生理検査データの検討を行い、認知症における転倒・骨折とその病態の解明、危険因子を検討し、適切な栄養管理、栄養管理の指標を提示し、日常臨床への還元を目指す。
- 認知症の適切な栄養管理の指針を提示することは、鳥取県における認知症の予防、予後改善、転倒・骨折予防の一助となることを目的としている。

方法

- 研究対象

鳥取大学医学部附属病院にて同意を得られた神経変性疾患症例60例、ならびに、健康対照者(CTL)21例を対象とした。対象とした神経変性疾患症例の内訳は、病態にαシヌクレインが関与していると考えられているPD 28例、レビー小体型認知症(DLB) 8例、異常タンパクの蓄積が病態として考えられている進行性核上性麻痺(PSP) 18例、皮質基底核変性症(CBD) 6例であった(表1)。

臨床診断は、PDではUK PD Brain Bank、DLBでは、臨床診断基準改訂版(第3回DLB国際ワークショップ)、PSPでは、NINDS-SPSP、CBDでは、特定疾患対策研究事業神経変性疾患に関する研究班による診断基準に従った。
- データ抽出

同意を得られた対象より性別、年齢、罹病期間、BMI、ならびに、臨床症状としてHoehn-Yahr重症度(H-Y)、起立性低血圧の有無、幻覚の有無、認知症の有無、Wearing-offの有無、検査所見として血清アルブミン(Alb)、中性脂肪(TG)、コリンエステラーゼ(ChE)、ヘモグロビン値(Hb)、血漿25(OH)ビタミンD(VitD)、MIBG心筋シンチ早期-後期H/M比、治療としてレボドパ換量(LDE)を集積した。

25(OH)ビタミンD:末梢静脈よりEDTA2Na採血を行い、分離した血漿を用いて、ELISA法によって測定した。
- データ解析
 - 疾患別血液検査データ

対象をPD/DLB群、PSP/CBD群、CTL群に分類し、血液検査データを比較検討した。
 - VitDと各因子との相関

VitDと年齢、性別、罹病期間、BMI、MIBG早期H/M比、後期H/M比、LDE、認知症、幻覚、起立性低血圧、Wearing-off、H-Yとの相関を解析した。
 - VitDを決定因子に関する解析

VitDの決定因子を求めると性別、年齢、疾患、罹病期間、BMI、H-Y、起立性低血圧の有無、幻覚の有無、認知症の有無、Wearing-offの有無、Alb、TG、ChE、Hb、MIBG心筋シンチ早期-後期H/M比、LDEを独立変数として解析を行った。
 - 統計解析

得られたデータは統計解析ソフトを用いて、ANOVA、Mann-Whitney's U test、Spearman's correlation coefficient、Single regression、Multiple linear regression testを用いて解析し、危険率5%未満を有意差ありとした。

表1. 対象症例の内訳

疾患	症例数 (男/女)	年齢	罹病期間	BMI
PD	28 (13/15)	70.4 ± 8.5	11.4 ± 7.7	23.0 ± 3.2
DLB	8 (3/5)	78.5 ± 8.4	4.9 ± 3.1	22.0 ± 2.9
PSP	18 (12/5)	75.4 ± 4.9	6.1 ± 3.7	22.0 ± 4.0
CBD	6 (3/3)	75.0 ± 3.6	5.7 ± 5.6	22.1 ± 2.6
CTL	21 (8/13)	76.1 ± 7.7	-	21.4 ± 2.0

SD: standard deviation, BMI: body mass index

表2. 疾患別の血液検査データ

検査項目 (正常範囲)	Hb (g/dL) (11.0-15.0)	Alb (g/dL) (4.0-5.0)	TG (mg/dL) (30-150)	ChE (IU/L) (204-420)
PD/DLB	13.0 ± 1.3	4.1 ± 0.3	107.5 ± 52.1	280.9 ± 71.4
PSP/CBD	12.9 ± 1.3	3.7 ± 0.6	89.2 ± 49.8	213.0 ± 65.8
危険率	0.6873	0.0126	0.0494	0.0010

SD: standard deviation

結果

- 疾患別血液検査データ

疾患別のVitD、PD/DLB、および、PSP/CBDではCTLと比較してVitDが有意に低値であった($p < 0.0001$) (図1)。他の血液検査データについては、Hbは各群において正常範囲内であり、疾患群間での差異を認めなかった。AlbはPSP/CBD群において正常値より低値であり、PD/DLB群と比較して有意に低値であった。TGとChEは各疾患群ともに正常範囲内であったが、PSP/CBD群において、PD/DLB群と比較して有意に低値であった(表2)。
- VitDと各因子との相関

全疾患群におけるVitD(平均±SD)は、15.6 ± 5.4 ng/mLであり、VitDに対する性別、年齢、罹病期間、BMIとの解析では、有意な相関関係は見出されなかった。が、血液検査データとの解析では、Hb、Alb、ChEと有意な相関関係が認められたH-Yの各ステージにおける比較では、stage IV、VにおけるVitDは、stage I-IIIのそれと比較して有意に低値であった(図2)。各神経症状の有無とVitDを比較検討するとWearing-off、起立性低血圧、認知症、幻覚の有無に統計学的な有意な差は認められなかった。
- VitDを決定因子に関する解析

VitDを予測する因子を決定するために、ステップワイス重回帰分析による解析を行ったところ、H-Y(回帰係数-0.384、 $p = 0.0024$)だけではなく、Alb(回帰係数0.358、 $p = 0.0043$)がVitDに有意な影響を与える因子として認められた($R = 0.659$ 、 $p < 0.0001$) (表3)。

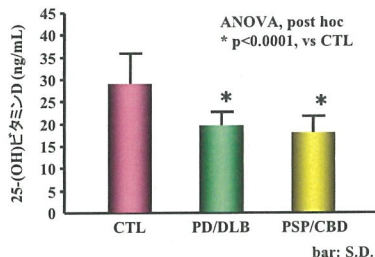


図1. 疾患別25-(OH)ビタミンD CTLと比較して各神経変性疾患では、VitDは有意に低値を示した。

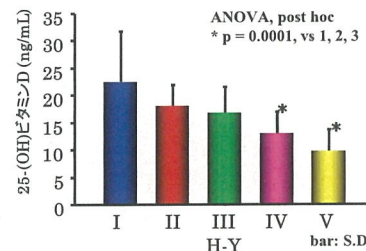


図2. H-Y stageとVitD stage IV, stage Vは、stage I~IIIと比較して有意に低値であった。

考察

- PDにおいては、健康者と比較して大腿骨頸部骨折の受傷率が高いことが報告されており、関連因子として運動能力の低下、姿勢の不安定さのみならず、体重減少や骨密度を含めた栄養状態の関与も指摘されている。本研究では、栄養状態の代表的な指標となるAlb、Hb、TG、ChEについて検討したが、神経変性疾患患者では、検査値は概ね正常範囲内ではあったが、AlbやChEは、正常下限であり、栄養状態に対する脆弱性が推測された。
- カルシウム不足は主として高齢者における骨折発生の主因であると考えられている。骨代謝に関連したビタミンであるビタミンDは、活性型である1,25(OH)₂ビタミンDに代謝され、腸管において、カルシウムの吸収を促進する。一方、骨の石灰化を促進し骨を形成している重要な細胞である骨芽細胞には、活性型ビタミンDの受容体が存在し、骨芽細胞における石灰化を促進する。したがって、VitDの低下は、高齢者における骨量の減少、骨折において重要な要素となっていると考えられている。本研究においては、神経変性疾患患者においてVitDが低下していることが示され、骨折との関連が示唆された。
- PDにおける低ビタミンD血症の原因として、運動量減少に伴う日光照射時間の減少や骨塩量の低下が指摘されているが、本研究においてPDだけではなく、PSにおいてもVitD低値が示され、重回帰分析においてVitDを予測する因子としてH-Yのような運動機能だけではなく、栄養状態の指標となる代表的な因子であるAlbが示されたことは、神経変性疾患症例に対する転倒・骨折予防には、運動機能の維持だけではなく、適切な栄養管理を行う必要があると考えられた。

結論

- 神経変性疾患においてVitDは、健康対照者と比較して低値であることが示され、運動機能を反映するH-Yや代表的な栄養状態の指標となるAlb、Hb、ChEとの相関が認められた。重回帰分析では、VitDを予測する因子としてH-Yのような運動機能だけではなく、栄養状態の指標となる代表的な因子であるAlbが示された。転倒・骨折の予防において神経変性疾患に対しては、運動機能の維持や適切な栄養管理を行うことが重要である。
- 本研究で得られた結果を講演会などで発表することにより、鳥取県民における栄養管理に関する意識を高め、神経変性疾患症例の栄養状態の改善、日常生活能力の維持、合併症の抑制に関する啓発が必要である。

【実用化・施策化の提案】

ビタミンDは、骨代謝において重要な役割を果たしており、転倒・骨折に影響を与えている。認知症を合併することが少なくない神経変性疾患におけるVitDは、健康対照者と比較して有意に低値を示し、VitDを予測する因子としてH-Yのような運動機能だけではなく、栄養状態の指標となる代表的な因子であるAlbが示された。神経変性疾患症例に対する転倒・骨折予防には、運動機能の維持だけではなく、適切な栄養管理を行う必要があると考えられた。

以上の解析結果を、講演会や住民健康診断、市民講座などを通して、鳥取県民や医療関係者へ還元し、神経変性疾患に対する転倒・骨折予防、栄養管理の向上に向けた啓発活動を進めることを提案する。