

200/0248

厚生科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

高齢者の骨・関節疾患の予防・治療法の開発と
疼痛緩和対策に関する研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岩本幸英

平成14年 4月

目 次

I. 総括研究報告

- 高齢者の骨・関節疾患の予防・治療法の開発と疼痛緩和対策に関する研究 1
主任研究者 岩本幸英

II. 分担研究報告

1. 中高齢者の骨関節疾患と転倒の実態および避運動能力に関する疫学調査
-第2年度報告- 5
主任研究者 岩本幸英
研究協力者 三浦裕正, 高杉紳一郎
2. 腰部脊柱管狭窄に関する疫学および実験的研究 12
分担研究者 菊地臣一
3. ビタミンD受容体およびエストロゲン受容体遺伝子多型と
腰椎椎間板変性の関与 15
分担研究者 木村友厚
研究協力者 川口善治, 石原裕和
4. 変形性腰椎症の発現・進展におけるエストロゲンおよび
ビタミンD受容体遺伝子多型の関与 17
分担研究者 中村耕三
研究協力者 腰塚 裕, 川口 浩, 星地亜都司
5. 頸椎における終板隣接骨髄MRI信号変化の臨床的意義 20
分担研究者 中村耕三
研究協力者 星地亜都司, 東 成一, 竹下克志, 川口 浩, 中島 勸
6. 変形性膝関節症の患者調査: 症状重篤度予測因子
-特に40歳時体重の影響- 24
分担研究者 廣田良夫
研究協力者 田中 隆, 近藤亨子
7. 高齢者の転倒・骨折の病態とその予防のための評価・測定システム
および運動・教育プログラムの検討 27
分担研究者 武藤芳照

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 31

I . 総括研究報告

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

高齢者の骨・関節疾患の予防・治療法の開発と疼痛緩和対策に関する研究

主任研究者 岩本幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科教授

研究要旨

高齢者の骨・関節疾患の中で発生頻度が高い変形性膝関節症、変形性脊椎症、骨粗鬆症などの病態、病因の解明を目的として、地域住民を対象とした疫学調査による危険因子や下肢運動能力の検討、脊椎変性疾患の発症に関与する遺伝子解析を実施した。また予防および治療法開発を目的に、転倒予防に関連した運動生理学的研究、脊椎変性疾患への薬物治療の開発を行った。

分担研究者氏名・所属施設名及び職名

菊地臣一

福島県立医科大学医学部整形外科・教授

木村友厚

富山医科薬科大学医学部整形外科・教授

中村耕三

東京大学大学院医学研究科・整形外科・教授

廣田良夫

大阪市立大学医学部・公衆衛生学・教授

武藤芳照

東京大学大学院教育学研究科・教授

A. 研究目的

超高齢化社会を迎えたわが国では、変形性関節症、脊椎変性疾患、骨粗鬆症など的高齢者の骨・関節疾患が急増している。変形性膝関節症は、全国で年間約90万人の新たな患者が発生しており、中高年者の関節疾患の中で最も発生頻度が高い。変形性関節症は膝以外にも股関節などの主要な荷重関節に好発して、患者のQOLの著しい低下を招くばかりでなく、進行例では人工関節置換術などの手術的治療を余儀なくされるため、医療費への逼迫も必至である。また骨粗鬆症に伴う大腿骨頸部骨折は、近年、急激な増加を示しており、高齢者の寝たきりや医療費増大の原因となっている。また、変形性脊椎症や脊柱管狭窄症などの脊椎変性疾患の発生頻度も同様に高く、疼痛のみならず種々の神経症状の合併によって著しいADL障害を来す。今後、患者のQOL低下や医療費増大の観点から、高齢者の骨・関節疾患への医療の比重はますます高まるものと予測される。

しかしながら、これらの疾患に対する国民の理解

や関心は低く、また病因や病態も十分に解明されているとはいえない。また、これらの疾患が国民の健康、精神状態、社会生活へ与える影響についてはほとんど検討されていない。従来より発症要因として年齢やメカニカルな外的因子の関与が指摘されてきたが、単一要因ではなく、様々な要因が関与して発症すると考えられる。近年では、遺伝的素因や代謝性因子など新しい観点からの危険因子の関与も指摘されている。

本研究では、変形性関節症、骨粗鬆症、および変形性脊椎症や腰部脊柱管狭窄症などの脊椎変性疾患に対して、疫学的手法、分子生物学的手法、また運動生理学的手法などを用いて発症および増悪因子の解明を行い、予防対策から薬物および手術的治療に至る治療体系の確立を目指すこと、そして、広く国民に対して、これらの疾患に対する知識と理解を深め、高齢者のQOLの維持、改善の方策を提供することを目的とする。

B. 研究方法

1. 疫学的研究

1) 岩本は、縦断的な観察を実践するため、平成6年に引き続き福岡県新吉富村における疫学調査を行った。調査対象は518名で男性156名（平均63.8歳、25-84歳）、女性362名（平均60.7歳、24-87歳）で、検診内容は膝関節、脊椎の診察に加え、両膝立位正面、脊椎側面および両手正面のX線撮影、橈骨遠位の骨密度測定、血液検査、一般身体測定、5種類の運動能力テスト（Functional Reach（以下、FR）、40cmステップ台昇降、つぎ足歩行、10m全力歩行速度、大腿四頭筋力測定）、自記式問診票による詳

細な生活習慣調査を実施した。すべてのデータをコード化し、多変量解析の手法である logistic model により詳細に解析し、変形性膝関節症の発症要因、増悪因子、および症状重篤度予測因子について定量的解析を行った。また、膝関節や腰椎の変性疾患が、中高齢者の転倒回避に関連する運動能力に対して与える影響についても検討した。

2) 廣田は変形性膝関節症患者調査の結果を logistic model により詳細に解析し、体格指数、運動習慣、職業、その他のライフスタイルが症状の重篤度に及ぼす影響を検討した。調査対象は、3 大学病院（岡山・神戸・九州）において過去 1 年間に変形性膝関節症の診断を受けた新患 608 症例である。郵送法により実施し、回答総数 499 人（回収率 83%）中 40 歳以上の女性 360 人（平均年齢：65.1 歳）を解析対象とし、症状重篤度と種々の要因との関連性について Logistic regression model (Proportional odds model) を用いて解析した。

3) 菊地は腰痛関連モデルを用いて、腰下肢痛、能力低下、QOL などの腰痛関連アウトカム指標の相互の関連性を明らかにするために、福島県南会津郡館岩村の成人病検診を受診した 831 名のうち、本研究の内容に対して協力を得られた男性 369 名、女性 447 名の計 816 名を対象として、疫学的検討を行った。これらの対象者に問診と立位側面の全身写真撮影による姿勢診断を行った。また、対象者の社会的な背景因子や機能障害として、腰痛や下肢痛の程度、不良姿勢の程度を調査した。さらに SF-12 を用いた QOL の評価や主観的幸福度の調査を行った。

2. 脊椎変性メカニズムの解明

1) 木村は、腰椎椎間板変性の遺伝的素因を解析するため、アグリカン、ビタミン D レセプター (VDR) およびエストロゲンレセプター (ER) 遺伝子多型と若年者の椎間板変性との関連について検討した。アグリカン遺伝子多型では 64 名の女性、VDR、ER 遺伝子多型の検討では 211 名の男女を対象とした。

2) 中村は、ER、VDR、副甲状腺ホルモン (PTH)、インターロイキン 1 (IL-1) β の遺伝子多型性と変形性腰椎症の程度との関連について検討した。対象は腰椎単純レントゲンを撮影した女性のうち腰椎圧迫骨折のない 318 例（平均 63.5 歳）である。各々の遺伝子について各制限酵素を用いて RFLP (restriction fragment length polymorphism) の解析を行った。

3. 運動生理学的研究

武藤は地域住民を対象に高齢者の転倒回避能力と転倒恐怖感の実態を調査した。また東京厚生年金病院「転倒予防教室」を通して、高齢者の転倒・骨折に対する科学的アプローチを行ない、参加者の入室時および終了後の測定・評価結果より、身体機能、心理面の変化、歩容の変化並びにメディカルチェックでの運動可否の判定、運動指導中の医学的問題などを検討した。

4. 脊椎変性疾患に対する治療法の開発

菊地は、高齢者に多い腰部脊柱管狭窄症に対する治療法の開発を目的に、馬尾慢性圧迫モデルを用いて、セロトニンと神経根内血管の関連について検討した。実験系として雑種犬各群 5 頭の 5 群を以下のように設定した。すなわち、対照群および A 群は、解析 1 週間前に手術操作を行なわない群、B 群はバルーンのみを挿入し、圧迫をかけない sham 群、C 群は馬尾に圧迫を 1 週間かけ、解析時にバルーンを除去した状態で解析した群、D 群は馬尾に圧迫を 1 週間かけ、解析時にバルーンに圧をかけたままの状態で解析しら群の 5 群である。対照群には生理食塩水、A から D 群まではセロトニン 0.5 μ M を投与した。

(倫理面への配慮)

疫学調査実施に際して、住民の人権擁護上の観点から、事前に十分なインフォームドコンセントを得ることとし、収集データの解析および公開に際しては、対象者の不利益や危険性を排除するように最大限の努力を払った。また実験動物に対しても、動物愛護精神に則り、十分に実験的意義が存在することを事前に検討し、学内での委員会の承認を得ることとし、さらに実験に際しては、必要不可欠と認められるサンプル数に限定し、実験動物の苦痛を最小限に緩和するように配慮した。

C. 研究結果

1. 疫学的研究

1) Kellgren & Lawrence 分類の grade 2 以上の変形性膝関節症有病率は男性の 4.0%、女性の 15.1% に認められ、変形性膝関節症の危険因子として、性別、年齢、体重、および変形性脊椎症の存在が有意な関連性を示した。両側例に限定すると変形性脊椎症の関与が消失し、手指関節症の合計数、40 歳時での屋外活動時間が有意な関連を示した。下肢運動能力との関連については、変形性膝関節症有り群では、疼痛や可動域制限などの症状を呈す割合が多く、また下肢運動能力も全般に低下していた。下肢運動能

力は四頭筋力や可動域の制限と有意に関連を認められたが、X線所見はいずれも有意な関連を認めなかった。特に、転倒回避に重要とされる「ステップ台昇降、歩行速度、Functional Reach」に対して、腰椎や膝関節の変性疾患が、負の影響を与えていた。(岩本)

2) 変形性膝関節症重症度との関連では、年齢が高齢であるほど初診時の症状が重く現れていた。体重との関連については、40歳時体重、40歳時からの体重増加、および初診時体重のいずれもが有意な関連を示した。3要因間の相互関連について検討したところ、40歳時体重が最も強い規定要因であった。また、最も長く従った職業が、「ブルーカラー」では症状が重く出現することが認められた。さらに出産回数が多いと初診時の症状が軽いという結果を得た。(廣田)

3) 腰痛関連機能障害は、腰痛VAS、下肢痛VAS、姿勢、性、および年齢と正の関連が認められ、配偶者の有無と負の関連が認められた。身体的健康度の悪化には、腰痛関連機能障害、高齢、下肢痛が強いこと、女性が関連していた。また、腰痛や下肢痛の程度よりもむしろ腰痛関連機能障害が強く関連していることが示唆された。一方、精神的健康度の悪化には、若年齢、腰痛が強いこと、女性が関連していたが、その他の様々な因子の関与が大きいことが示唆された。主観的幸福度は身体的健康度、精神的健康度、配偶者がいること、女性、および社会的統合が関連し、腰痛関連機能障害よりもむしろQOLが強く関連していることが示唆された。(菊地)

2. 脊椎変性メカニズムの解明

1) 椎間板変性数、重症度とアグリカンの variable numbers of tandem repeat (VNTR) の関連を調べたところ、短い allele を持つものに統計学的に有意に椎間板変性数が多く、重症度が高かった。一方、椎間板ヘルニアの数、タイプに分けて検討したが、VNTR との関連を認めなかった。また、椎間板変性数、重症度、椎間板ヘルニアの有無について、VDR、ER 遺伝子のそれぞれの多型との関連を調べたところ、VDR の TaqI 多型のうち “Tt” allele を持つもので椎間板変性数が多く、変性も高度であった。(木村)

2) 変形性腰椎症の発現・進展には遺伝的背景が存在しており、ER および VDR 遺伝子の多型性が関与している可能性が示唆された。また上位になるほど下位腰椎よりも、変性の程度とこれらの遺伝子多型との間に強い相関がみられた。さらに力学的負荷が比較的小さい上位の変形性腰椎症の発現・進展に遺伝的要因が関与するのに対し、力学的負荷の大きい

下位腰椎においては環境因子に依存する部分が多いことが示された。(中村)

3. 運動生理学的研究

転倒回避能力は加齢に伴い低下する一方、転倒恐怖感は増大することを示した。転倒予防教室での運動・生活指導により、健脚度は向上し、心理面での好影響や歩容の改善が認められた。また修了後の転倒発生率は入室時に比して低減の傾向が認められた。(武藤)

4. 脊椎変性疾患に対する治療法の開発

対照群では、生理食塩水投与前後では血管径は変化しなかった。馬尾に圧迫のないA群とB群では、セロトニン投与10分後から血管径が拡張した。A群とB群では、血管径の変化は有意差はなかった。馬尾に圧迫のあるC群とD群では、セロトニン投与10分後から血管径が収縮した。C群とD群では、血管径の変化に有意差はなかった。馬尾が圧迫されているC群とD群では、馬尾が圧迫されていないA群とB群と比較して、有意にセロトニン投与後の血管径は収縮した。(菊地)

D. 考察

今回変形性膝関節症の危険因子は、前回の調査時と同様に年齢、性別、体重、および変形性脊椎症の関与が認められた。しかしながら、両側例に絞ると手指関節症の存在や40歳時の屋外活動時間の有意性が現れた。手指関節症と両側変形性膝関節症の関連は、いわゆる generalized osteoarthritis (OA) 特に nodal type が関与していると推測される。

変形性膝関節症に対する大腿四頭筋力の重要性については、これまでも様々な報告があり、運動能力の回復や疼痛の緩和のための四頭筋エクササイズの効果は広く知られている。一方、変形性膝関節症におけるレントゲン所見は、四頭筋力低下や疼痛の程度と比較して、さほど下肢運動能力を反映しないとの報告もみられ、今回の我々の結果と一致した。また、高齢者の転倒骨折を予防し、QOLを維持するためには、腰痛や膝関節痛とその原因疾患に対する多角的な予防介入が必要であると考えられた。

変形性膝関節症の発症および症状の重篤度に関連する因子として、女性においては、最近になって体重が増えた者というよりは、40歳時体重そのものが初診時症状を強く規定していると解釈できた。また、症状重篤度に関しては、最も長く従事した職業(ブルーカラー)で正の関連を示したことから、

repetitive use、load bearingなどのmechanical stressが症状の重篤化を促すと考えられる。さらに出産回数が多いと初診時の症状が軽いという結果は、出産に伴うカルシウム喪失、および骨密度減少との関連で説明することが可能である。

腰痛関連機能障害は主に腰痛の程度が関与しており、痛みの程度が強いほど、腰痛関連機能障害が顕著となる。QOLのうち、身体的健康度は、腰下肢痛の程度よりもむしろ、疼痛によって生じた生活上の障害が強く影響を及ぼしていたが、精神的健康度は、年齢や腰痛の程度のみでは説明不能の様々な要因が関わっていることが示唆される。QOL、幸福度、および満足度には、疼痛自体の関連が少ないことから、腰痛患者の治療においては、単に痛みの軽減のみを目標とするのではなく、患者には生活上どのような障害があるのか、という視点に立った医療が必要であると考えられる。そして、その障害に対するサポートが、患者のQOLや幸福度にどのような影響を及ぼすのかを検討することが、今後の課題である。

脊椎椎間板変性の素因解析では、アグリカン遺伝子のVNTRが腰椎椎間板変性に関連し、VNTRが短いものでは多椎間に高度な変性を起こす症例が多いことが分かった。短いVNTRは椎間板の一次構造に変化をきたし、早期に変性に至る可能性がある。しかし、椎間板ヘルニアの発症には関連性が乏しく、これには環境因子や外傷など他の因子の関与や他の遺伝子の関与が考えられた。一方、VDR遺伝子多型の検討では、“t” alleleが早期の椎間板変性のrisk factorとなる可能性があることが示唆された。このメカニズムは不明であるが、VDRが軟骨基質合成に影響を与えるとの報告もあり、これらの作用機序が早期の椎間板疾患の発生に関与している可能性が考えられた。

一方、変形性腰椎症に関しては、VDR遺伝子多型は老年群で強い相関を示すのに対し、ER遺伝子多型は年齢層により相関の仕方が逆転し、若年群において有意に程度の軽かった遺伝子型が、老年群では有意に程度が重かった。このことは、閉経前においてエストロゲンが変形性腰椎症の発現・進展に関与している可能性を示唆するものと言える。

転倒予防教室に関する検討では、初回の内科的・整形外科的健康診断で「運動不可」と判定された事例が15例あり、こうしたメディカルチェックの重要性と共に、運動指導に当たって、高齢者のリスクの高さが改めて知らされた。また、運動プログラムの途中で、家庭内での外傷、家族の介護等の理由によりプログラム中止に至った例が8例あり、高齢者

の身体的並びに社会経済的要因への配慮の必要性が示された。さらに、運動指導中の転倒、頭部打撲の事例が1例認められ、運動中のきめ細やかな安全配慮が重要であることが示された。

また、脊椎変性疾患に対する治療法開発では、慢性馬尾圧迫のない神経根内では血管径はセロトニン投与後拡張した。これは内皮細胞から放出される血管拡張因子によって血管平滑筋が拡張したと考えられる。また、慢性馬尾圧迫のある神経根内では血管径はセロトニン投与後収縮した。このことは慢性馬尾圧迫では、機械的圧迫のみならず、機械的圧迫により発生する血管内皮細胞障害がおり、この血管障害がセロトニンによって血管収縮を引き起こす可能性があることを示唆している。

E. 結論

1. 福岡県新吉富村における疫学調査の結果、変形性膝関節症の有病率は男4%、女15.1%であった。logistic modelにより、危険因子として性別、年齢、体重、変形性脊椎症の関与が認められ、両側例では手指関節症、屋外活動量の関与が認められた。下肢運動能力は変形性膝関節症に伴う四頭筋力や可動域の制限と有意に関連があったが、レントゲン所見とは有意な関連性を認めなかった。

初めて変形性膝関節症の診断を受けた女性患者を対象に症状重篤度と関連する要因を検討したところ、40歳時体重、最も長く従事した職業（ブルーカラー）が正の関連を示した。

福島県南会津郡舘岩村の成人病検診受診者を対象に、社会的背景の調査や精神医学的アプローチを行った結果、腰下肢痛と、それに伴う腰痛関連機能障害、QOL、幸福度、および人生に対する満足度には様々な因子が関与していることが分かった。

2. 脊椎変性疾患に関連する遺伝的背景を遺伝子多型調査から解明し、脊椎変性、椎間板変性とアグリカン、Vit.D受容体（VDR）およびエストロゲン受容体（ER）遺伝子多型の関連性を示した。

3. 高齢者の転倒回避能力は、加齢に伴い低下する一方、転倒恐怖感は増大することが示された。「転倒予防教室」での運動・生活指導と教育の介入により、健脚度は向上し、気分・感情への好影響や歩容の改善が認められた。また、修了後の転倒発生率は入室時に比して低減の傾向が示された。

4. 慢性馬尾圧迫下の馬尾に対しては、セロトニンは血管拡張収縮作用を有している。セロトニンによる血管収縮作用は、機械的圧迫よりは、血管障害によってひき起こされている可能性がある。

Ⅱ. 分担研究報告

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

中高齢者の骨関節疾患と転倒の実態および運動能力に関する疫学調査
～第2年度報告～

分担研究者 岩本幸英 九州大学大学院医学研究院整形外科学教室教授
研究協力者 三浦裕正 九州大学医学部附属病院整形外科学教室講師
高杉紳一郎 九州大学医学部附属病院リハビリテーション部助手

研究要旨

「腰痛」と「関節痛」は、わが国の高齢者の有訴者率の中で常に1位と2位を占めており、高齢化社会を迎えて、これら有病率の高い骨関節疾患の実態を把握し、そのリスクファクターを探索し、適切なる予防や治療戦略を講ずることは、国民の切実なるニーズである。

また「転倒・骨折」は、わが国の高齢者の寝たきり要因の中で脳卒中に次いで多く、医療政策上も極めて深刻な課題であるにも関わらず、未だ有効な予防策が見出されていない現状がある。しかし、加齢に伴う運動器の機能低下を抑え、住環境を整備し、ライフスタイルを改善させる多角的なアプローチによって、転倒リスクを軽減させることは可能であり、要介護者の増加を抑制する最も有効な戦略を模索する必要がある。

本研究では、一般住民518名（男性156名、女性362名）を対象に、代表的な骨関節疾患と転倒歴等に関する総合的な疫学調査を行い、（1）膝関節や腰椎の変性疾患の実態を分析して、その危険因子を明らかにし、（2）転倒事故の実態を分析し、その背景にある要因を探って予防介入の手がかりを把握し、（3）転倒回避に関連する運動能力と骨関節疾患との関係について多変量解析を駆使して解析を行った。

その結果、（1）変形性膝関節症の危険因子として、性、年齢、体重、変形性脊椎症の関与が認められた。特に両側罹患例の特徴として、手指関節症と屋外活動量の関与が認められた。（2）転倒事故は住民の11.4%が経験しており、その背景には、家庭内環境や履き物、歩き方など、指導啓発によって改善可能な要因が多数存在していた。（3）転倒者の運動能力は低下しており、その背景に複数の骨関節疾患や脂質代謝異常の関与が示唆された。

以上より、高齢者の転倒・骨折を予防し、QOLを維持するには、腰痛や膝関節痛の原因疾患に対する多角的な予防介入によって、運動器の機能を維持する事が極めて重要であると考えられた。

A. 研究目的

「腰痛」は、わが国の高齢者の有訴者率の中で常に第1位を占め、また「関節痛」は第2位であり、高齢化社会を迎えて、これら有病率の高い骨関節疾患の実態を把握し、その発症および増悪因子を探索し、適切なる予防や治療戦略を講ずることは、まさに国民の切実なるニーズである。

また、わが国の高齢者の寝たきり要因のうち、「転倒・骨折」は脳卒中に次いで多く、要介護者が増加する中で、医療政策上も極めて重要課題であるにも

関わらず、未だ有効な予防策が見出されていない現状がある。しかし、加齢に伴う身体運動能力の低下を防ぐことによって、転倒リスクが軽減される可能性は高く、「転倒予防による寝たきり予防」の戦略は緊急の課題である。

本研究では、地域住民に骨関節疾患や転倒の実態に関する総合的な疫学調査を行い、（1）膝関節や腰椎の変性疾患の実態と危険因子を明らかにし、（2）転倒事故の実態を分析し、その背景にある要因を探って予防介入の手がかりを把握し、（3）転倒回避に

関連する身体運動能力と骨関節疾患との関係について多変量解析を駆使して解析し検討を加える。

B. 研究方法

福岡県東部に位置するS村（人口4240名）在住の住民に事前説明会を行い、学術調査の趣旨に賛同し、自発的に検診に参加を希望した一般住民を対象として、骨関節疾患や転倒事故に関する総合的疫学調査を行った。また検診の結果データは、整形外科医と保健婦が分担して、全ての受診者に個別にフィードバックして生活指導を行った。調査対象は表1のとおり。

検診当日は、整形外科医が理学的診察を行う直接検診の形をとり、その他の項目は表2のとおりである。また、運動能力テストには、歩行能力やバランス機能等を評価するために5種類のセットを実施した（表3）。

X線分類：変形性膝関節症、手指関節症および変形性脊椎症のX線写真は、いずれもKellgren & Lawrence分類を用いて、2名の整形外科医が読影し、Grade 2以上を「所見あり」として分析した（表4、5）。

なお今年度は、調査対象者が昨年度報告時の約2倍に増えており、また新たな解析項目を追加して、さらに詳細な分析を行った。

表1 対象

福岡県S村	
人口	4240名（平成13年4月1日現在）
調査対象	518名
男性	156名（平均63.8歳 25-84歳）
女性	362名（平均60.7歳 24-87歳）

表2 検査測定項目

1. 問診
2. 身体計測（身長、体重、体脂肪率等）
3. 理学的所見（膝関節、脊椎）
4. X線（両膝立位正面、腰椎側面、両手指正面）
5. 骨密度（DXA法による非利き手側橈骨遠位1/3）
6. 運動能力テスト（5種類）
7. 血液、尿検査
8. 総合評価（生活指導）

表3 運動能力テスト

1. Functional Reach Test（前方手伸ばし到達距離）
2. 10m全力歩行（速度、歩数）
3. 40cmステップ台昇降（可/困難/不可）
4. つぎ足歩行5m（可/不可、所要時間、歩数）
5. 大腿四頭筋力(N・m)、握力(kg)

表4 変形性関節症のgrade分類
(Kellgren & Lawrence分類)

Grade 1 Doubtful
Minute osteophyte, doubtful significance
Grade 2 Minimal
Definite osteophyte, unimpaired joint space
Grade 3 Moderate
Moderate diminution of joint space
Grade 4 Severe
Joint space greatly impaired with sclerosis of subchondral bone

表5 変形性脊椎症のgrade分類
(Lawrence分類)

Grade 1 slight anterior wear, osteophyte formation
Grade 2 definite anterior wear, osteophyte formation
Grade 3 osteophyte formation, disc narrowing
Grade 4 large osteophytes, marked disc narrowing, sclerosis of vertebral plates, posterior subluxation

統計解析：

単変量解析には、投入変数に応じて、Student t検定またはカイ二乗検定を選択、さらに多変量解析には、重回帰分析およびロジスティック回帰分析を用いて年齢や体格等を補正して、多角的な分析を行った。危険率は5%未満として有意差を検定した。

C. 研究結果

第1部 骨関節疾患の実態

1. 変形性膝関節症

1) X線学的有所見率

対象住民の両膝立位正面X線写真を、Kellgren & Lawrence分類（表4）にてGrade 2以上をX線所見ありとして分析したところ、女性101名（31.1%）、

男性 29 名 (23.2%) が「所見あり」と判定された。年齢階層別の有所見率は表 6 に示す。

表 6 年齢別 X 線有所見率

年齢	男		女	
	n/N	%	n/N	%
<40	0/2	0	0/10	0
40+	0/7	0	1/30	3.3
50+	4/18	22.2	14/88	15.9
60+	13/60	21.7	36/120	30.0
70+	12/38	31.6	50/77	64.9
計	29/125	23.2	101/325	31.1

2) 両側例と片側例

X 線有所見者のうち、両側例は女性 68 名 (67.3%)、男性 17 名 (58.6%) で女性が 8.7% 多かった。一方、片側例は女性 33 名 (32.7%)、男性 12 名 (41.4%) であった。

3) 症状の有無

X 線有所見者のうち、膝関節痛など臨床症状を有する者は女性 49 名 (48.5%)、男性 5 名 (17.2%) で、女性は男性の 2.8 倍多かった。一方、無症状の者は女性 52 名 (51.5%)、男性 24 名 (82.8%) であった。

4) 有病率

X 線有所見者であって、なお且つ「臨床症状を有する者」の割合を狭義の有病率として分析したところ、女性 49 名 (15.1%)、男性 5 名 (4.0%) が臨床的な変形性膝関節症と判定された。年齢階層別の有病率を表 7 に示す。

表 7 年齢別有病率

年齢	男		女	
	n/N	%	n/N	%
<40	0/2	0	0/10	0
40+	0/7	0	0/30	0
50+	0/18	0	5/88	5.7
60+	2/60	3.3	14/120	11.7
70+	3/38	7.9	30/77	39.0
計	5/125	4.0	49/325	15.1

2. 変形性脊椎症

腰椎側面 X 線写真について、Lawrence 分類 (表 5) にて Grade 2 以上を「所見あり」として読影したところ、女性 124 名 (44.4%)、男性 61 名 (66.0%) が「所見あり」と判定され、男性は女性の 1.5 倍であった。

3. 手指関節症

両手指正面の X 線写真を読影し、各関節について膝関節と同様に Kellgren & Lawrence 分類 (表 4) にて Grade 2 以上を「所見あり」として罹患関節数をカウントした。DIP, PIP, CM 関節から 2 種以上の手指関節症を有していたのは、女性 40 名 (12.3%)、男性 89 名 (7.1%) で、女性は男性の 1.7 倍であった。

4. 変形性膝関節症の危険因子

変形性膝関節症 (膝 OA) の危険因子を解明するべく、ロジスティック回帰分析を用いて、従属変数に「膝 OA の有無」を、独立変数に関連諸因子を投入してモデルを作成した。左右どちらかに膝 OA がある者を「膝 OA あり」、両側同時に膝 OA がある者を「両膝 OA あり」として、2 種類のモデルを作成した結果、表 8 のように、一般的な危険因子として女性、高齢、過体重、変形性脊椎症の関与が認められたが、骨密度との関連は見出せなかった。さらに、両側罹患例の特徴として、手指関節症と屋外活動量 (40 歳時) の関与が認められた。

表 8 変形性膝関節症の危険因子

	膝 OA あり OR (P value)	両膝 OA あり OR (P value)
性別	0.12 (P=0.001)	0.07 (P<0.001)
年齢	1.10 (P<0.0001)	1.13 (P<0.0001)
骨密度	n.s.	n.s.
変形性脊椎症	1.83 (P=0.053)	n.s.
手指関節症	n.s.	1.27 (P<0.05)
体重	1.07 (P<0.01)	1.07 (P<0.01)
屋外活動量 (40 歳)	n.s.	1.15 (P<0.05)

小括

- 1) 一般住民を対象に骨関節疾患の疫学調査を実施した。
- 2) X 線学的有所見率は、変形性膝関節症では女性

31.1%、男性 23.2%。変形性脊椎症では女性 44.4%、男性 66.0%。複数の手指関節症を有していた者は、女性 12.3%、男性 7.1%であった。

3) 変形性膝関節症の臨床的な有病率は男 4%、女 15.1%であり、その危険因子として性、年齢、体重、変形性脊椎症の関与が認められた。特に両側例には手指関節症と屋外活動量の関与が認められた。

第2部 転倒事故と身体的特性

1. 転倒事故の実態

転倒の頻度：男女合計 511 名のうち 58 名 (11.4%) が過去 1 年間に 1 回以上の転倒を経験しており、男性は 9 名 (5.9%)、女性は 49 名 (13.7%) であった。また転倒経験者の 36.4% が 2 回以上、9.1% が 3 回以上の頻回転倒者であった。

転倒場所：一般道路 25 名 (43.1%)、庭 12 名 (20.7%)、玄関 5 名 (8.6%)、階段と台所が各々 4 名、寝室と駅の階段が各々 2 名であった。家庭内での転倒は 30 名で、家庭外の 27 名を上回っており、「家庭内」は必ずしも安全ではないことが示された。

転倒時の動作：つまづいた 22 名 (37.9%)、滑った 17 名 (29.3%)、足がもつれた 10 名 (17.2%)、ぶつかった 3 名であり、諸家の報告と同様の結果であった。

転倒時の履き物：サンダル・スリッパ 20 名 (34.4%)、運動靴 16 名 (27.6%)、革靴 9 名 (15.5%)、裸足 8 名であり、「脱げやすい履き物」の危険性を認識させられる結果であった。

2. 転倒者の身体的特性

解析対象を「50 歳以上の女性 307 名」に絞り込んで、1 回以上の転倒経験者 46 名と非転倒経験者 261 名の身体的特性について、単変量解析によって比較検定したところ (表 9)、転倒者は、年齢は高いが、体重が重く体脂肪率が多い傾向にあり、つぎ足歩行が困難で、歩行速度が遅く、歩幅は狭い傾向にあり、踏み台昇降が困難であった。また血液検査では、中性脂肪は高値だが、総コレステロールは逆に低く、HDL コレステロールはさらに著しく低いという特徴が認められた。

表 9 転倒者の身体的特性 (50 歳以上の女性)

	転倒者	非転倒者	p
n	46	261	
年齢(歳)	66.5	63.2	0.013※
身長(cm)	152.0	151.2	0.340
体重(Kg)	54.4	52.4	0.102
体脂肪率(%)	31.6	30.3	0.069#
運動能力テスト			
F. Reach	36.7	36.8	0.820
つぎ足歩行(秒)	22.0	20.0	0.049※
10m歩行速度(秒)	6.00	5.55	0.079#
10m歩行歩数(歩)	15.0	14.3	0.075#
大腿四頭筋力(N)	220.6	226.3	0.528
握力(Kg)	20.8	22.2	0.172
血液検査			
中性脂肪	122.1	107.4	0.071#
総コレステロール	204.2	213.4	0.055#
HDL	58.8	65.8	0.001※
動脈硬化指数	2.51	2.30	0.093#

(※ : p<0.05, # : p<0.1)

第3部 運動能力と骨関節変性疾患

転倒回避に有効だと言われている 4 種類の運動能力テスト (Functional Reach、10m 全力歩行、ステップ台昇降、つぎ足歩行) と、膝関節および脊椎の変性疾患との関連について、単変量解析および多変量解析 (重回帰分析またはロジスティック回帰分析) を用いて分析検討した。

1. 単変量解析

変数に応じて、t 検定またはカイ二乗検定を行ったところ、変形性膝関節症または変形性脊椎症を有する者は、上記 4 種の運動能力すべてにおいて、統計学的に有意に劣っていた。

2. 多変量解析

重回帰分析またはロジスティック回帰分析を用いて、4 種の運動能力に関して各々 2 種類のモデルを作成し、骨関節疾患との検討した。

1) X線所見による解析モデル

各運動能力テストを従属変数として、独立変数は変形性脊椎症および両変形性膝関節症 (X線所見の有無) を投入し、年齢と体格を補正した上で解析を行った (表 10)。

2) 臨床所見による解析モデル

同様に各運動能力テストを従属変数として、独立変数は腰椎および膝関節の理学的所見（腰椎および膝関節の運動時痛の有無）を投入し、年齢と体格を補正した上で解析を行った（表11）。

3) 結果総括

膝関節や脊椎の変性疾患は、転倒回避に関連する各種運動能力に対して、独立して負の影響を与えている事が示された。但し、その影響は一様ではなく、4種それぞれに異なっていた。例えばFunctional Reach に対しては、膝および腰椎いずれのX線所見も有意な関連を示さなかったが（表10）、臨床所見としての膝関節および腰椎の運動時痛は、有意な負の影響を与えていた（表11）。

表10 X線所見による解析モデル

運動能力	膝X線所見	腰椎X線所見
Functional Reach	n.s.	n.s.
10 m歩行速度	※	n.s.
ステップ台昇降	※	n.s.
つぎ足歩行	※	n.s.

(※: p < 0.05)

表11 臨床所見による解析モデル

運動能力	膝臨床所見	腰部臨床所見
Functional Reach	※	※
10 m歩行速度	※	※
ステップ台昇降	※	n.s.
つぎ足歩行	※	n.s.

(※: p < 0.05)

D. 考察

一般住民518名（男性156名、女性362名）を対象に、骨関節疾患および転倒事故、身体運動能力等に関する総合的な疫学調査を実施した。

第1部 骨関節疾患の実態

1) 基礎集計

高齢者の代表的な骨関節疾患である変形性膝関節症と変形性脊椎症、さらには手指関節症について疫学的な解析を加えたところ、X線学的な有所見率は、変形性膝関節症では男性23.2%、女性31.1%（男：女比は、1：1.3）。変形性脊椎症では男性66.0%、女性44.4%（男：女比は、1.5：1）。複数群の手指

関節症を有していた者は、男性7.1%、女性12.3%（男：女比は、1：1.7）であり、加齢とともに増加していた。

2) 変形性膝関節症の有病率

変形性膝関節症について、臨床症状を加味して有病率を算出すると、男性4.0%、女性15.1%（男：女比は、1：3.8）であった。諸家の報告（表12）と比較すると、今回の調査では男性の有病率がやや低かった。その理由の一つとして、この地域は、林業や農業を営む世帯が多く、特に男性の活動性が高いため下肢筋力が維持されていることが考えられた。

表12 変形性膝関節症の有病率

	男	女
小松原(1968)	6.2%	8.3%
末松(1986)	19%	42%
玉木(1994)	12%	26%
須藤(1999)	13.5%	32.3%
三浦(1996)	11.0%	12.6%

3) 変形性膝関節症の危険因子

多重ロジスティックモデルを用いて、変形性膝関節症の危険因子を求めた。初めに、両側例と片側例を合算した場合は、女性、高齢、体重、変形性脊椎症が、それぞれ独立した危険因子として抽出された。特に変形性脊椎症の存在によって、膝関節症のリスクは1.8倍（P=0.053）に上昇すると計算され、新知見である。

さらに、両側例に限定して同様の解析を行うと、女性、高齢、体重のほかに、手指関節症と40歳時の屋外活動量の2項目が新たに抽出された。

身体活動量と膝関節症の発症については、既に諸家の指摘があり（McAlindon et al. 1999）、特に肥満があると相乗的にリスクが上昇することが再確認された。さらに、手指関節症が両側例の危険因子として抽出された点は、generalized OA (GOA) との関連で興味深い。GOAは、膝関節症や股関節症に、手指の複数関節（DIP, PIP, CM関節）のOAが合併した疾患概念であり、環境因子よりも遺伝的因子が強く関連し、また局所の機械的要因よりも全身的なホルモン内分泌環境の要因の関与が示唆されている病態である。また変形性脊椎症のような脊椎病変を伴うことや、女性や肥満者に多いことも指摘されている。

第2部 転倒事故と身体的特性

1) 転倒事故の実態

地域住民を対象とした疫学調査の結果から、過去1年間の「転倒事故」は全体で11.4%、特に女性では13.7%の頻度で発生していた。このデータは先行研究の結果と同等である。また転倒者の1割は3回以上の転倒者であり、ハイリスク者として十分な注意を払う必要がある。

転倒場所としては、玄関や階段、台所など家庭内での転倒者30名は、家庭外の27名を上回っており、「家庭内」が決して安全ではないという事実は、在宅高齢者介護における盲点と言えよう。転倒時の動作は、「つまづき」と「滑り」で3分の2を占めており、先行調査と同様の結果であった。転倒時の履き物は、サンダル・スリッパが3分の1を越えており、「脱げやすい履き物」の危険性を再認識させられる結果であった。

以上の成果は、地域住民へフィードバックするだけでなく、予防医学の実践として今後広く国民に広報・啓発してゆく必要がある。

2) 転倒者の特性

単変量解析の結果、転倒者は非転倒者と比較して、各運動能力が低く、年齢も高く、体脂肪率と中性脂肪値が高く、HDLおよび総コレステロール値が低いという特性が認められた。特に、中性脂肪が高いにも関わらず、総コレステロール値は有意に低い点は特徴的であり、量的な高脂血症ではなく、血性脂質の組成に質的な差があると言える。その結果として、全身性の動脈硬化が緩徐に進行して、平衡機能に重要な小脳や脳幹部の微小循環障害や、前庭や視神経の機能低下、四肢末梢の固有知覚受容体から末梢神経周辺の血行動態の悪化などが生じている可能性がある。但し、現状では推測の域を出ず、今後の検討課題である。

第3部 運動能力と骨関節疾患

1) 骨関節疾患が運動能力に及ぼす障害

転倒回避に有効だとされている4種の運動能力テストと、膝関節および脊椎の変性疾患との関連について、単変量および多変量解析を用いて分析検討した。単変量解析では、変性疾患を有する者は、4種の運動能力すべてにおいて、一様に劣っていた。さらに、多変量解析を行うと、変性疾患の影響は一様ではなく、各運動能力に対して種々の割合で障害

を与えていた。例えばFunctional Reachに対しては、X線所見の有無は何れも有意な関連を示さなかったが、理学的所見としての膝や腰の運動時疼痛は有意な負の影響を与えていた(表10、11)。

その機序として、FRの動作は「前方手伸ばしによる機能的な最大到達距離」と言えるため、器質的なX線変化そのものよりも、むしろ機能的な腰痛の影響を強く受けている事が考えられた。また、その肢位は「膝伸展立位+前傾姿勢」を強要されており、腰痛誘発肢位とも考えられる。従って、Functional Reachテストは、従来から言われているような「前方バランス機能」という単純な指標ではなく、「腰痛が無い事」と「下肢・体幹の筋力が十分である事」を必要条件としているものと考えられ、今後の取り扱いには注意を要する。

2) 運動器疾患予防の重要性

以上より、加齢に伴う運動能力の低下を最小限にとどめ、活動的な日常生活を送りつつも、転倒・骨折を予防して要介護状態を回避するためには、「腰痛や膝関節痛」と、その主要な原因疾患である「変形性脊椎症と変形性膝関節症」を予防し、運動器の機能を維持する事が極めて重要であると考えられた。特に「腰痛」は、わが国の高齢者の有訴者率のうち、常に第1位(19.7%、平成10年国民生活基礎調査)を占め、また第2位は「四肢の関節痛」である。予防医学的な見地から、食や運動などライフスタイルの改善指導や、住環境や履き物の見直しなど、多角的・包括的なアプローチによって、これら変性疾患の予防に取り組むことは、高齢化社会を迎えて極めて重要な方向性であると思われる。

E. 結論

1. 一般住民518名(男性156名、女性362名)を対象に、骨関節疾患や転倒歴等に関する総合的な疫学調査を実施した。

2. 変形性膝関節症の臨床的な有病率は男4%、女15.1%であり、危険因子として、性、年齢、体重、変形性脊椎症の関与が認められた。特に両側例には手指関節症と屋外活動量の関与が認められた。

3. 転倒事故は住民の11.4%が経験しており、その背景には、家庭内環境や履き物、歩き方など、指導啓発によって改善可能な問題点が多数存在することが明らかとなった。

3. 転倒者の運動能力は低下しており、その背景に複数の骨関節疾患や脂質代謝異常の関与が示唆された。

4. 高齢者の転倒・骨折を予防し、QOLを維持するには、腰痛や膝関節痛の原因疾患に対する多角的な予防介入によって、運動器の機能を維持する事が極めて重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（学会発表）

1) 第38回日本リハビリテーション医学会（2001.6.14 横浜）地域在住高齢女性における運動習慣と運動能力との関連について：河野一郎、高杉紳一郎、三浦裕正、岩本幸英

2) 第101回西日本整形・災害外科学会（2001.6.30-7.1 久留米）変形性膝関節症に関する疫学調査：三浦裕正、高杉紳一郎、占部憲、諸岡孝明、河野勤、宮西圭太、真鍋尚至、安田幸一郎、岩本幸英

3) 第13回日本理学診療医学会（2001.7.14 岡山）変形性膝関節症および変形性脊椎症が高齢女性

の運動能力に及ぼす影響：河野一郎、高杉紳一郎、三浦裕正、岩本幸英

4) 第4回運動疫学研究会（2001.9.18 仙台）中高齢女性の転倒回避能力と骨関節疾患に関する疫学調査：高杉紳一郎、増本賢治、三浦裕正、岩本幸英

5) 第102回西日本整形・災害外科学会（2001.11.10-11 佐賀）変形性膝関節症と下肢運動能力についての疫学的検討：河野勤、三浦裕正、高杉紳一郎、占部憲、宮西圭太、真鍋尚至、諸岡孝明、安田幸一郎、増本賢治、松田秀一、馬渡太郎、岩本幸英

6) 第27回日本膝関節学会（2002.2.22-23 別府）変形性膝関節症と下肢運動能力についての疫学的検討：河野勤、三浦裕正、高杉紳一郎、占部憲、宮西圭太、真鍋尚至、諸岡孝明、安田幸一郎、増本賢治、松田秀一、馬渡太郎、岩本幸英

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

腰部脊柱管狭窄に関する疫学および実験的研究

分担研究者 菊地臣一 福島県立医科大学医学部整形外科学教室教授

研究要旨

実験的検討では、セロトニンは正常の神経根では、血管拡張作用を有していた。慢性馬尾圧迫下の馬尾に対しては、セロトニンは血管拡張収縮作用を有している。セロトニンによる血管収縮作用は、機械的圧迫よりは、血管障害によってひきおこされている可能性がある。疫学的研究では、腰痛関連機能障害は主に腰痛の程度が関与しており、痛みの程度が強いほど、腰痛関連機能障害が顕著であった。QOLのうち、身体的健康度は、疼痛によって生じた生活上の障害が強く影響を及ぼしていた。社会行動や社会的統合などの社会的不利は、身体的健康度が強く関連していた。主観的な幸福度や、現在の健康状態での残りの人生に対する満足度には、QOLが強く関与していた。

1. 神経根障害とセロトニン

A. 研究目的

PG製剤の腰部脊柱管狭窄に対する治療効果の機序としては、血管拡張と血小板凝集抑制作用が考えられるが不明な点が多い。今回は、セロトニンに着目した。すなわち、慢性馬尾圧迫により神経の血管内皮細胞障害が起こり、セロトニンにより血管収縮が惹起されるという仮説をたてた。

B. 研究方法

対象は雑種成犬25頭で、平均体重は10.6kgであった。我々の方法にて馬尾慢性圧迫モデルを作成した。全身麻酔下に腹臥位とした。第6および第7腰椎椎弓の尾側を切除し、第7腰椎椎弓下にプラスチックバルーンを挿入した。バルーン内にこんにゃく原液を充填し、コンプレッションエアシステムを接続して10mmHgの圧を15分間かけ、バルーンの両端を結紮した。バルーンは1週間留置した。実験系として各群5頭の5群を以下のように設定した。すなわち、対照群およびA群は、解析1週間前に手術操作を行わない群、B群はバルーンのみを挿入し、圧迫をかけないsham群、C群は馬尾に圧迫を1週間かけ、解析時にバルーンを除去した状態で解析した群、D群は馬尾に圧迫を1週間かけ、解析時にバルーンに圧をかけたままの状態でも解析した群の5群である。対照群には生理食塩水、AからD

群まではセロトニン0.5 μ Mを投与した。左頸動脈からカテーテルを挿入し全身のモニタリングを行なった。右大腿動脈から腹部大動脈にセロトニン動注用カテーテルを挿入した。バルーン留置部を展開し、第2または、第3仙椎神経根の血管を、ビデオカメラを設置した顕微鏡を用いて、400倍で血管を観察した。腹部大動脈のカテーテルをとおして、インクを注入し、観察血管にインクが流れることを確認した。セロトニン0.5 μ Mを動注前から動注後60分まで10分毎にインクを注入し、血管を記録した。血管径は、実験終了後に記録したビデオで、セロトニン投与前から投与後60分までの間を10分毎に計測した。血管径の変化はセロトニン投与前の血管径を100%として判定した。統計学的検討はクラスカルワールス法で行なった。

（倫理面への配慮）

本研究は、福島県立医科大学実験動物倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

対照群では、生理食塩水投与前後では血管径は変化しなかった。馬尾に圧迫のないA群とB群では、セロトニン投与10分後から血管径が拡張した。A群とB群では、血管径の変化は有意差はなかった。馬尾に圧迫のあるC群とD群では、セロトニン投与10分後から血管径が収縮した。C群とD群で

は、血管径の変化に有意差はなかった。馬尾が圧迫されているC群とD群では、馬尾が圧迫されていないA群とB群と比較して、有意にセロトニン投与後の血管径は収縮した。

D. 考察

慢性馬尾圧迫のない神経根内では血管径はセロトニン投与後拡張した。内皮細胞から放出される血管拡張因子によって血管平滑筋が拡張したと考えられる。慢性馬尾圧迫のある神経根内では血管径はセロトニン投与後収縮した。慢性馬尾圧迫では、機械的圧迫のみならず、機械的圧迫により発生する血管内皮細胞障害がおこる可能性を示唆している。内皮細胞から拡張因子の放出障害、拡張因子反応低下の原因とない血管平滑筋の拡張が妨げられると考えられる。この血管障害がセロトニンによって血管収縮を引き起こす可能性があることを示唆している。

E. 結論

セロトニンは正常の神経根では、血管拡張作用を有している。慢性馬尾圧迫下の馬尾に対しては、セロトニンは血管拡張収縮作用を有している。セロトニンによる血管収縮作用は、機械的圧迫よりは、血管障害によってひきおこされている可能性がある。

F. 健康危険情報

慢性馬尾圧迫状態下では、セロトニンにより馬尾の血管収縮が惹起される可能性がある。

2. 腰痛と社会的背景に対する疫学的研究

A. 研究目的

本研究の目的は、腰痛関連モデルを用いて、疫学的検討により、腰下肢痛、能力低下、QOLなどの腰痛関連アウトカム指標の相互の関連性を明らかにすることである。

B. 研究方法

福島県南会津郡舘岩村の成人病検診を受診した831名のうち、本研究の内容に対して協力を得られた男性369名、女性447名の計816名を対象とした。年齢は、最年少が19歳、最高齢が91歳であり、最多年代層は70歳代であった。これらの対象者に問診と立位側面の全身写真撮影による姿勢診断を行った。対象者の社会的な背景因子として、年齢、性、配偶者の有無、および同居子の有無を調査した。機能障害として、腰痛や下肢痛の程度、不良姿勢の程度を調査した。腰痛と下肢痛の程度はVAS

(visual analog scale)により測定した。不良姿勢の程度を正常、凹円背、円背、全後弯、亀背の5種類に分類した。腰痛や下肢痛、不良姿勢による能力低下の評価には、Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ)を用いた。QOLの評価には、SF-12を用いた。SF-12は、身体的健康度を表すPhysical Component Summary (PCS)と、精神的健康度を表すMental Component Summary (MCS)の2つのサマリースコアで評価した。社会的不利として、社会行動と社会的統合を設定した。社会行動は、稽古ごと、スポーツ、外出、クラブ活動、およびボランティア活動への参加の有無を調査した。社会的統合は、別居子、親しい友人、および親しい近隣、および地域集団の4項目について調査した。主観的幸福度は、最大の不幸から最高の幸福までのVASで評価した。残りの人生に対する満足度は、「現在の健康状態のまま残りの人生を過ごすとしたらどう感じるか」という質問を行い、非常に不満、少し不満、どちらでもない、少し満足、非常に満足、の5段階で評価した。腰痛関連アウトカム指標間の関連を検討するため、パス解析を行った。自由度調整済みR²値をR²値と記した。

C. 研究結果

腰痛VASは、年齢と正の関連が認められたが、年齢は腰痛VASの0.5%を説明できるに過ぎなかった。また、下肢痛VASにおいても、年齢と正の関連が認められたが、年齢は下肢痛VASの0.6%を説明できるに過ぎなかった。以上の結果から、高齢者ほど腰痛や下肢痛の程度は強いが、その他の様々な因子の関与が大きいことが示唆された。不良姿勢には高齢、女性、配偶者がいないことが関連することが示唆された。腰痛関連機能障害は、腰痛VAS、下肢痛VAS、姿勢、性、および年齢と正の関連が認められ、配偶者の有無と負の関連が認められた。このうち、腰痛VASは、標準回帰係数=0.464と、最も強く腰痛関連機能障害に関連していた。身体的健康度の悪化には、腰痛関連機能障害、高齢、下肢痛が強いこと、女性が関連していた。また、腰痛や下肢痛の程度よりもむしろ腰痛関連機能障害が強く関連していることが示唆された。一方、精神的健康度の悪化には、若年齢、腰痛が強いこと、女性が関連していたが、その他の様々な因子の関与が大きいことが示唆された。生活行動の制限は、身体的・精神的健康度の低下、配偶者があることと関連を認めたが、その他の様々な因子の関与が大きいことが示唆された。一方、社会的統合の制限には若

年齢、身体的健康度の低下、下肢痛の程度が軽度であること、配偶者がいないこと、精神的健康度の低下が関連していたが、その他の様々な因子の関与が大きいことが示唆された。主観的幸福度は身体的健康度、精神的健康度、配偶者がいること、女性、および社会的統合が関連し、腰痛関連機能障害よりもむしろQOLが強く関連していることが示唆された。現在の健康状態での残りの人生に対する満足度は、身体的健康度、精神的健康度、下肢痛の程度が軽度であること、生活行動、高齢、配偶者がいることが関連し、腰痛関連機能障害よりもむしろQOLが強く関連していることが示唆された。

D. 考察

腰痛関連機能障害は主に腰痛の程度が関与しており、痛みの程度が強いほど、腰痛関連機能障害が顕著となる。QOLのうち、身体的健康度は、腰下肢痛の程度よりもむしろ、疼痛によって生じた生活上の障害が強く影響を及ぼしている。これに対し、精神的健康度は、年齢や腰痛の程度のみでは説明不能の様々な要因が関わっていることが示唆される。社会行動や社会的統合などの社会的不利は、身体的健康度が強く関連している。しかし、社会的不利は、その他の様々な要因が関与していることが示唆される。主観的な幸福度や、現在の健康状態での残りの人生に対する満足度には、腰下肢痛や能力低下が直接的に影響を及ぼすのではなく、むしろQOLが強く関与している。QOL、幸福度、および満足度には、疼痛自体の関連が少ないことから、腰痛患者の治療においては、単に痛みの軽減のみを目標とするのではなく、患者には生活上どのような障害があるのか、という視点に立った医療が必要であると考えられる。そして、その障害に対するサポートが、患者のQOLや幸福度にどのような影響を及ぼすのかを検討することが、今後の課題である。

E. 結論

腰下肢痛と、それに伴う腰痛関連機能障害、QOL、幸福度、および人生に対する満足度には様々な因子が関与している。

F. 健康危険情報

身体的健康度は、腰下肢痛の程度よりも、疼痛によって生じた生活上の障害が強く影響を及ぼしている。

G. 研究発表

1. 論文発表

関口美穂, 菊地臣一, 紺野慎一: 馬尾急性圧迫モデルに対する経口プロスタグランジンE1誘導体リマプロストの効果. *Progress in medicine*2, 443-445, 2002.

KONNO Shinichi, ARAI Itaru, OTANI Koji, OLMARKER Kjell, KIKUCHI Shinichi: Effects of beraprost sodium on canine cauda equina function and blood flow using a chronic spinal cord compression model. *Journal of SPINAL DISORDERS* 14(4), 336-338, 2001.

2. 学会発表

関口美穂, 紺野慎一, 菊地臣一: 神経根内血管のセロトニン感受性について-馬尾慢性圧迫下での検討-. 第16回日本整形外科学会基礎学術集会 (2001.10 広島)

Sekiguchi M, Konno S, Kikuchi S: Nerve vasculature changes induced by serotonin under chronic cauda equina compression. The 3rd Eurospine 2001, Gothenburg, Sweden, 2001.

Sekiguchi M, Konno S, Kikuchi S: Nerve vasculature changes induced by serotonin under chronic cauda equina compression. 28th Annual meeting, International society for the study of the lumbar spine, Edinburgh, Scotland, 2001.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

ビタミンD受容体およびエストロゲン受容体遺伝子多型と腰椎椎間板変性の関与

分担研究者 木村友厚 富山医科薬科大学医学部整形外科学教室教授
研究協力者 川口善治 富山医科薬科大学医学部整形外科学教室助手
石原裕和 富山医科薬科大学医学部整形外科学教室講師

研究要旨

運動器障害の中心疾患である脊椎椎間板変性や関節疾患に焦点をあて、これらの発症に関わる危険因子を明らかにすることを試みてきた。まず脊椎椎間板変性にはアグリカンなどのマトリックス分子の多型が関与していることを示した上で、その他の関連因子の解析を開始した。検討対象は種々の環境要因を省くため20歳台女性とし、MRIにおける椎間板変性所見と代表的遺伝子座としてビタミンD受容体遺伝子（VDR）およびエストロゲン受容体遺伝子（ER）の多型との関連を検討した。その結果、VDR遺伝子のTaqI多型でTtアレルを有するものに有意に椎間板変性が多く認められた。さらに椎間板ヘルニアとの間にも関連が認められた。一方、ER遺伝子のPvuII、XbaI多型と椎間板変性の間の関連は認めなかった。

A. 研究目的

近年の疫学的手法を用いた研究では、腰椎椎間板変性および椎間板ヘルニアには家族集積性が存在することが証明されている。また、これまでに一卵性双生児の椎間板の形態は非常によく類似していることも知られている。これらの椎間板変性に遺伝的素因があるという多くのデータに加え、われわれは動物モデルで軟骨コラーゲン遺伝子変異が椎間板変性を引き起こすことを明らかにした。さらに一昨年来、ヒトにおいて軟骨の主要なマトリックス分子であるアグリカンの遺伝子多型と腰椎椎間板変性との間に関連がある可能性を指摘した。一方、ビタミンD受容体（VDR）およびエストロゲン受容体（ER）遺伝子座は、骨粗鬆症や変形性腰椎症といった骨変化との関連が報告されている。骨と軟骨病変がしばしば関連または逆相関することが知られていることから、これらの遺伝子座が椎間板変性にも影響を及ぼしている可能性がある。そこで本研究では、VDR遺伝子とER遺伝子多型と、腰椎椎間板変性および椎間板ヘルニア発症の関連について検討した。

B. 研究方法

椎間板変性の危険因子として重労働や喫煙があるが、まずこれらの関与と加齢による修飾を省くため、

重労働歴および喫煙歴や肥満のない205名の20歳台（平均21.3歳）女性を対象とした。この中には当科における31人の腰椎椎間板ヘルニア手術患者を含んだ。全ての対象者に検討の内容を説明し文書で同意を得た上で（これはヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守した上で、研究計画についても学内倫理委員会での審査を経た上で施行）、MRIを用い腰椎矢状断T2強調画像を撮像した。MRIにおける椎間板変性所見は、Schneidermanの分類に従ってL1-2、L2-3、L3-4、L4-5、L5-Sの5椎間それぞれのレベルでgrade 1：normal、grade 2：decreased、grade 3：diffuse loss、grade 4：signal voidの4段階に分類した。椎間板ヘルニアの評価は、MRIでのヘルニアの大きさにより判断した。

VDRの多型については、骨関連で報告されているApaIおよびTaqI多型の解析を行った。またERの多型については、PvuIIおよびXbaI多型の解析を行った。対象者の末梢血からgenomic DNAを抽出し、VDR多型はIntron 8とexon 9上のprimerを用いpolymerase chain reaction（PCR）法で740bp断片を増幅し、その後ApaIおよびTaqIを加えPCR産物を切断し、1%アガロースゲルにて電気泳動を行い分析した（切断される対立遺伝子を

小文字頭文字、切断されない対立遺伝子を大文字頭文字にて記載した)。また ER 多型は同様に intron 1 と exon 2 においた primer を用い PCR 増幅の後 1.3 kb 断片を PvuII および XbaI で切断した。統計学的解析には χ^2 独立性検定を用い、5%以下を有意とした。

C. 研究結果

1) 椎間板変性との関連

MRI の検討では、89 人が椎間板変性およびヘルニアのない正常群であった。他の 116 人 (31 人の腰椎椎間板ヘルニア手術患者を含む) には何らかの変性所見が認められ、特に 28 人には 3 椎間以上に椎間板変性が存在した。Schneiderman 分類の grade 2 以上を“椎間板変性あり”として椎間板変性と VDR 遺伝子の多型を検討したところ、椎間板変性群で TaqI 多型のうち Tt アレルを持つものの割合が高かった。一方、VDR 遺伝子の ApaI 多型および ER 遺伝子の PvuII、XbaI 多型と椎間板変性との関連はなかった。

2) 椎間板ヘルニアとの関連

MRI 画像上の椎間板ヘルニアは 87 人に認められた。これらについてヘルニア椎間数およびヘルニアタイプと VDR 遺伝子の多型との関連を検討したところ、ともに TaqI 多型のうち Tt アレルを持つもので有意にヘルニアの割合が高かった。一方、VDR 遺伝子の ApaI 多型および ER 遺伝子の PvuII、XbaI 多型と椎間板ヘルニアの関連はなかった。

D. 考察

今回の検討では椎間板変性に関わる環境要因と加齢要因、さらに加齢に伴って蓄積されるこれらの環境要因効果を可能な限り排除するため、重労働歴、喫煙歴、あるいは肥満のない 20 歳台女性に限った。その結果 VDR 遺伝子の Tt アレルを有するものに、多椎間で程度の強い椎間板変性を有するものが有意に多く、また椎間板ヘルニアも有意に多く認められた。ER 遺伝子については、少なくとも PvuII、XbaI 多型に関しては椎間板疾患との関連を認めることはなかった。

VDR 遺伝子の TaqI アレルについては骨量、また変形性関節症との関連についての報告があるが、これらの疾患と今回の椎間板変性における解析結果とはいくぶん異なる結果である。これには同じ軟骨変性疾患であっても、X 線で見た変形性関節症 (主に骨変化) に対し、今回は MRI で椎間板変性そのものを画像解析しており、見ている対象が異なること

が考えられる。

Vit.D が椎間板の代謝に影響を与えることが知られている。しかし今回の VDR 遺伝子多型と椎間板変性を結ぶメカニズムは未だ不明である。VDR 遺伝子の比較的近傍には軟骨マトリックスである II 型コラーゲン遺伝子や、軟骨の増殖因子でもある IGF-1 遺伝子もあり、これらと椎間板変性との関連も含めて、今後さらに詳細な検討やハプロタイプ解析も必要である。

E. 結論

VDR 遺伝子の Tt アレルは椎間板変性と椎間板ヘルニア所見と関連している。このような解析は加齢要因なども加わって増悪する椎間板疾患について、今後の予防法の検討にもつながると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

・ Liu G., Ishihara H., Osada R., Kimura T., Tsuji H.: Nitric oxide mediates the change of proteoglycan synthesis in the human lumbar intervertebral disc in response to hydrostatic pressure. *Spine*, 26: 134-141, 2001.

・ Yudoh K., Matsuno H., Nakazawa F., Katayama R., Kimura T.: Reconstituting telomerase activity using the telomerase catalytic subunit prevents the telomere shorting and replicative senescence in human osteoblast. *J Bone Miner Res.*, 16: 1453-1464, 2001.

・ Ohmori K., Kanamori M., Kawaguchi Y., Ishihara H., Kimura T.: Clinical features of extraforaminal lumbar disc herniation based on the radiographic location of the dorsal root ganglion. *Spine*, 26:662-666, 2001.

2. 学会発表

・ Kawaguchi Y., Kanamori M., Ishihara H., Ohmori K., Matsui H., Kimura T.: Genetic background of lumbar disc disease. 28th International Society for the Study of the Lumbar Spine, 2001, June, Edinburg, Scotland.