

厚生科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業

加齢に伴う脊柱変形の危険因子の  
解明と防止法の開発に関する研究

平成 13 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 中村 利孝

平成 14 (2002) 年 3 月

厚生科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業

加齢に伴う脊柱変形の危険因子の解明と防止法の開発に関する研究

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	中村 利孝	産業医科大学 整形外科	教 授
分担研究者	星野 雄一	自治医科大学 整形外科	教 授
	福永 仁夫	川崎医科大学 放射線科 (核医学)	教 授
	高岡 邦夫	信州大学医学部 整形外科	教 授
	白木 正孝	成人病診療研究所	所 長
	藤原 佐枝子	放射線影響研究所 臨床研究部内科	副部長
	細井 孝之	東京都老人医療センター 内分泌科	医 長
	鈴木 隆雄	東京都老人総合研究所	副所長

研究協力者	遠藤 直人	新潟大学 整形外科	教 授
	中野 哲雄	公立玉名中央病院 整形外科	部 長

事務局

経理事務連絡担当者 中村由美 産業医科大学 整形外科  
〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1  
TEL 093-691-7444 FAX 093-692-0184  
y-naka@med.uoeh-u.ac.jp

## 目次

I. 総括研究報告	
加齢に伴う脊柱変形の危険因子の解明と防止法の開発に関する研究 .....	1
産業医科大学・整形外科教授	
中村 利孝	
II. 分担研究報告	
1. 腰椎すべりと腰痛に関する研究	
-腰椎すべりを有するものはより腰痛が多いか？山村脊椎検診結果の検討- .....	38
自治医科大学・整形外科教授	
星野 雄一	
2. 変形性脊椎症の三次元骨微細構造の解析 .....	41
川崎医科大学放射線科（核医学）・教授	
福永 仁夫	
3. 人工股関節置換術を行う患者の脊柱変形と股関節変形の関連性について .....	44
信州大学医学部・整形外科教授	
高岡 邦夫	
4. 脊柱変性変形の生化学的マーカーに関する研究 .....	47
成人病診療研究所・所長	
白木 正孝	
5. 脊椎骨折の危険因子に関する縦断的研究 .....	49
放射線影響研究所・臨床研究部副部長	
藤原 佐枝子	
6. 脊柱変形の遺伝的素因に関する研究 .....	53
東京都老人医療センター・内分泌科医長	
細井 孝之	
7. 地域在宅高齢者の総合的健康調査における脊柱変形調査後1年目の追跡調査 .....	55
東京都老人総合研究所・疫学部副所長	
鈴木 隆雄	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	58

総括研究報告書

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
加齢に伴う脊柱変形の危険因子の解明と防止法の開発に関する研究  
総括研究報告書

主任研究者 中村 利孝 産業医科大学 整形外科教授

研究要旨：本研究は、高齢者における脊柱変形の危険因子を明らかにし、脊柱変形に起因する日常生活障害に対する予防法を確立することを全体の目的とし、本年度は2つのコホート調査で、脊柱変形の詳細を定量的に調べることで、および身体的要因、骨密度、職業などの環境因子および遺伝的因子が脊柱変形に如何に関与しているかを明らかにすることを目的とする。

成人病検診に訪れた385人の閉経後女性のコホート

で、脊柱変形と身体的要因、環境因子としての職業性因子、eNOSの遺伝子多型およびNOxとの関連を重点的に調べた。一方、腰背部痛を訴え病院を受診した閉経後女性80人のコホートで、脊柱変形の表現型である骨棘形成、椎間板変性と身体的要因および骨密度の関連を腰椎X-P、DEXA、およびMRIによる定量的評価を用いて調査した。

腰椎において脊柱変形の椎間板狭小化および骨棘形成は、腰椎の正面および側面骨密度の増加と相関する。しかしながら、骨棘形成面積の増加は体重やBMIの増加と相関したのに対して、腰椎椎間板狭小化はこれらとの相関がなかった。すなわち、腰椎変性を示す椎間板狭小と骨棘形成は互いに腰椎骨密度と関連する異なった因子であることが明らかになった。腰椎の変性のある群においてはNOx値がeNOS 27bp polymorphismの影響を受けており、加重運動が少ないと思われる職業においてはやはりNOx値がeNOS 27bp polymorphismの影響を受けていた。これらの結果より、加重運動とNoxが相互に関連し、脊柱変形に影響を及ぼしていること、ならびにこれらの作用には遺伝的要因であるeNOS gene polymorphismが密接にかかわっていることが示唆された。

分担研究者

星野 雄一・自治医科大学・整形外科教授  
福永 仁夫・川崎医科大学・核医学教授  
高岡 邦夫・信州大学・整形外科教授  
白木 正孝・成人病診療研究所・所長  
藤原 佐枝子・放射線影響研究所・臨床研究部  
内科副部長  
細井 孝之・東京都老人医療センター・内分泌  
科医長  
鈴木 隆雄・東京都老人総合研究所・疫学部副  
所長

研究協力者

遠藤 直人・新潟大学・整形外科教授  
中野 哲雄・公立玉名中央病院・整形外科部  
長

A.研究目的

本研究は、高齢者における脊柱変形の危険因子を明らかにし、脊柱変形に起因する日常生活障害に対する予防法を確立することを目的としている。

ヒトの脊柱は加齢に伴い湾曲が増大し、骨格全体が縮むように小さくなっていく。このような骨格の変形は、程度の差はあるがすべてのヒトに見られ、高齢者の自立した生活を阻害する主要な原因となっている。高齢者の脊柱変形が日常生活動作に及ぼす障害については、国内外ともすでに古くから社会的に認識されてきた。しかし、神経麻痺などの重篤な症状を生じる例を除いては、慢性の腰背部痛や動作障害があっても、いわゆる「老化現象」とされ、有効な対策は立てられなかった。最近、骨粗鬆症研究の進歩に伴い、脊椎骨折と脊柱機能との関連が注目されるようになってきた。WHOでは1994年に骨粗鬆症診断のガイドラインを、1996年には骨粗鬆症治療薬の臨床試験のガイドライン

を示し、世界人口の高齢化の中で骨粗鬆症を含めた高齢者の運動器障害の重要性を協調している。国内においても、骨粗鬆症における大腿骨頸部骨折のリスクファクターは明らかにされている。

しかし、高齢者の脊柱の変形と機能障害についての情報は、国内外とも未だ極めて不十分である。これは、高齢者の脊柱変形が、大腿骨頸部骨折とは異なり、加齢に伴う骨粗鬆化だけでなく、脊柱を構成する組織全体の退行性変化に起因していることによる。女性では50歳以後、閉経後骨粗鬆症により骨量が低下し、60歳頃から脊椎に骨折を生じる。しかし、65歳以後になってはじめて脊柱の変形が著明になり、運動機能が障害されてくることが多い。また、男性の脊柱変形には骨粗鬆症以外の要因の方が重要で、骨粗鬆症がなくても脊柱の変形を生じてくる例が多い。骨粗鬆症の有無にかかわらず、脊柱の変形には、変性による椎間板の高さの低下が大きく関与している。実際、70歳以上の脊柱変形例では、脊椎の骨量減少と椎間板の変性が合併している例がほとんどで、骨粗鬆症、変形性脊椎症などの診断名は便宜的なものに過ぎない。組織レベルでは、これらの病変が単独で存在することは稀であり、殆どの脊柱変形では脊柱を構成する組織全体に退行性変化が見られる。したがって、高齢者における脊柱変形の原因を解明し予防法を確立するには、骨粗鬆症と変形性脊椎症とを包括的に取り扱い、「退行性の脊柱変形」として実態を明らかにする必要がある。

本研究の特色は2つある。1つは、高齢者の脊柱変形を「退行性脊柱変形」として、包括的にアプローチする点とともに、変性要素として「骨粗鬆症化による椎体骨折」、「骨棘」、「椎間板変性」の各々を個別に分析する点であり、このようなアプローチの研究は、国内外とも未だ極めて少ない。2つは研究の定量性である。骨格を構成する退行性変化の多くは不可逆的変化であり、蓄積性がある。変化の過程が環境因子や内因的・遺伝的な要因などにより促進され、蓄積された変化の量が一定の範囲を超えると機能障害が生じてくる。本研究では「脊柱変形」が骨格系退行性変化の蓄積によるとし、脊柱の変形を定量的に取り扱う。「骨棘の大きさ」「椎間板狭小化」「脊椎骨の骨密度」のそれぞれを定量的に取り扱い、1) 機能障害を生じない範囲の加齢による生理的な変形と、2) 機能障害を生じる病的な変形との違いを、定量的に明らかにし、病的変形要因の「危険因子」を検討する点に特色がある。

初年度（平成12年度）の本研究では広島、秋田で行われている住民検診（Population sample）と福岡、栃木での腰背部痛を訴え病院を訪れる患者（Hospital sample）を対象とし、インフォームドコンセントを得たうえで、加齢に伴う「退行性脊柱変形」の実態、および、それらが高齢者の日常生活動作および生活の質に及ぼす障害の実態を調査した。その結果、1) 脊柱変形は年齢、身長、体重（BMI）などの身体的影響を受けており、脊柱変形の中にはADLやQOLを増悪させる変形と、逆によくする、すなわち防御的に働く脊柱変形があること、2) Population sampleとHospital sampleの比較では、Instrumental ADL、Basic ADLいずれもPopulation sampleの方が自立しており、疼痛に関するQOLもPopulation sampleの方が良好で、脊柱変形の項目のうち変性側弯を含めた側弯の有病率がHospital sampleにおいて高かったことなどを明らかにした。

本年度は、2つのコホートで調査を行った。1つは長野で成人病検診に訪れた385人の閉経後女性のコホート(A)において、脊柱変形と環境因子としての職業性因子および遺伝的因子との関連を重点的に調べた。遺伝的因子に関してはendothelial nitric oxide synthase (eNOS)の遺伝子多型および酸化窒素(NOx)に着目した。eNOSは血圧や糖尿病に関連する遺伝子多型を有することがわかっているが、最近では骨代謝にも関連することが示唆されてきた。また、NOxは血管拡張や神経伝達等において重要な役割を担ったfree radicalとして知られているが、骨代謝においてもその調整因子として様々な働きをすることで注目されている。

もう1つは栃木で腰背部痛を訴え、病院を受診した閉経後女性80人のコホート(B)において、老齡閉経後女性における腰椎の退行性変性とされている骨棘形成、椎間板変性と骨密度の関連を調べ、身体的、構造的要因が骨密度、骨棘形成、椎間板変性へ及ぼす影響をより詳細に評価することを目的とした。腰椎において、局所的に骨密度を増加させる脊椎骨棘と椎間板狭小化は脊柱変性の特徴と理解されていたが、最近の研究ではこれらの現象は遺伝的要因、身体的負荷、その他の未だ解明されていない要因の影響を受けることが示唆されている。さらに近年、腰椎の椎間板変性、骨棘形成および骨密度には遺伝的要因および非遺伝的要因の両方が関与していることを示唆する様々な報告がある。しかしながら、高齢女性で腰椎の椎間板変性、骨棘形成および骨密度の関連を定量的に調べた研究は

ない。この目的のためにわれわれは今年度、腰椎 X-P、DEXA、および MRI を用いて定量的な評価を行った。

## B. 研究方法

### 1) コホート(A)

【対象】成人病検診に訪れ、本研究のインフォームドコンセントを得たうえで参加の了承を得た 385 例の長野県在住の閉経後女性を対象にした。糖尿病、副甲状腺機能亢進症、RA を含む膠原病、Nitroglycelin の使用者、結核などの慢性の感染症および悪性疾患を有する女性は除外した。

【評価】理学所見：身長、体重、血圧、体脂肪(%FAT)を測定した。閉経後年数(YSM; year since menopause)および職業に関しては問診により聴取した。職業は、主婦(housewife)、農業(farmer)、公務員・事務職等その他職業(others)の3つのcategoryに分類した。

脊椎 X-P：X 線学的評価として、胸椎および腰椎の正面・側面単純 X 線撮影を行い、腰椎椎間変性の程度を Kellgren- Lawrence 法を用いて Grade(1~4)分類した。Kellgren-Lawrence 法は Grade1；軽微な前方摩滅と骨棘形成、Grade2；明らかな前方摩滅と骨棘形成、Grade3；骨棘形成と椎間板狭小化、Grade4；大きい骨棘、著明な椎間板狭小化、椎体終板の骨硬化と後方垂脱臼、を分類基準としている。また、アライメントの異常に関して、目視で正常(normal)、側弯(scoliosis)、後弯(kyphosis)、後側弯(kyphoscoliosis)の4つのcategoryに分類(alignment category)した。

骨密度測定：腰椎ならびに全身骨骨密度を DXA 法により測定し、第2から第4腰椎の平均の腰椎骨密度( $\text{g}/\text{cm}^2$ )、age matched percent(AGE%)、および z score(SD)を算出した。全身骨骨密度に関しても同様に算出した。日本骨代謝学会診断基準(2000年度版)により腰椎骨密度に関しては骨粗鬆症の有無を normal、osteopenia、osteoporosis の3つのcategoryに分類(BMD category)した。

血液・尿検査：尿中の Type I collagen cross-linked N-telopeptide(NTx) および doxypyridinoline(DPD)、pyridinoline(Pyr)、血清中の intact osteocalcin(iOC)、Al-P、Ca、P、Triglyceride(TG)を測定した。血漿中の  $\text{NO}_2$

および  $\text{NO}_3$  の総和、すなわち  $\text{NO}_x$  の測定は、Cayman Chemical 社製キットにより  $\text{NO}_3 + \text{NO}_2$  にて測定した。さらに、endothelial nitric oxide synthase (eNOS)の遺伝子多型に関しては intron 4 における 27-bp repeat sequence (27-bp) および exon 7 における Glu298Asp substitution (G/A) の polymorphism について解析した(Pulkkinen A. et al.; J Mol Med 2000)。なお intron 4 における遺伝子多型に関しては allele a/a および a/b を表現型 A、b/b を B とし、exon 7 に関しても同様に G/G を G、G/T および T/T を T とした。

統計学的解析：身体的要因、BMD、血液・尿中パラメーターの各指標の相関は Pearson 一次相関による相関係数で評価した。これらの指標の Stepwise regression analysis も行った。椎間変性により群分けした連続変数の比較には分散分析および Tukey-Kramer's test で行った。椎間変性と他の category の関連については Spearman' rank correlation test で相関を、カイ二乗検定で分布を比較した。p 値は 0.05 未満を有意とした。

### 2) コホート(B)

【対象】慢性の腰痛を主訴に来院した栃木県在中の 60 歳以上の閉経女性 126 人を対象の候補とした。骨代謝に影響を及ぼす慢性関節リウマチ、強直性脊椎炎、脊椎靭帯骨化症、悪性疾患、および hormone replacement therapy を受けている患者は本研究の対象から除外した。また、bisphosphonates、ビタミンD、エストロゲン等の骨粗鬆症治療薬使用者も除外した。最終的にこれらを除外した 80 人に関して解析を行った。

【評価】理学所見：身長、体重を測定した。閉経後年数(YSM)に関しては問診により聴取した。

脊椎 X-P：腰椎の正面 X 線像を撮像し、L1/2、L2/3、L3/4 および L4/5 の各椎間の骨棘面積を計測した。椎体両側面の頭尾側中点から終板に垂線を引き、その外側を当該椎間の骨棘と定義し、NIH image software を用いてこの骨棘面積を計測した。計測後 4 椎間の平均値を算出した。また、Nathan の grading scale (grades 0-4)を用いて骨棘形成の半定量 grading も行った。grade 2 以上を骨棘形成椎間とし、骨棘形成椎間数を算出した。

骨密度測定：腰椎の正面および側面の骨密度を

DXA 法 (QDR 4500, Hologic Inc, Bedford, MA)により測定し、第 2 から第 4 腰椎の平均の腰椎骨密度 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) を算出した。なお、骨棘は解析から除外した。

MRI: 腰椎 T2 強調 MRI を Gyloscan T10-N (Philips, Netherlands, 1.0 T)を用いて、厚さ 3mm 正中矢状面で撮像した。椎間板面積の定義は当尾側の終板と、椎体前後縁のそれぞれ中点を結んだ線で囲まれた範囲とし、膨隆した椎間板は除外した。椎間板面積は L1/2, L2/3, L3/4 および L4/5 の各椎間で測定し、平均値を算出した。測定には image scanner でレントゲン画像を取り込み、personal computer (Macintosh)上で NIH image software を用いて計測した。また、Frymoyer and Gordon の grading scale (Grades 1-5)を用いて、椎間板変性の半定量評価も行ない、Grade 4, 5 を変性椎間板と定義した。

統計学的解析: 身体的要因、BMD と椎間板変性および骨棘形成の各指標の相関は相関係数で評価した。Fisher's z test または Spearman's rank test で P 値を求めた。これらの指標の Stepwise regression analysis も行った。椎間板変性と骨棘形成椎間の半定量の頻度はカイ二乗検定で比較した。椎間板変性数および骨棘形成椎間数により群分けした骨密度値の比較には分散分析および Tukey-Kramer's test で行った。p 値は 0.05 未満を有意とした。

## C. 研究結果

### 1) コホート(A)

【Patient characteristics】対象の年齢は 36 才から 89 才まで、平均 65.9 才で、閉経後年数 (YSM)の平均は 16.9 年であった。体重は 27Kg から 75Kg、平均 50.3Kg で、身長は 134cm から 172cm、平均 150.2cm であった。BMI の平均は  $22.2 \text{ kg}/\text{m}^2$  であった。

職業の category では、housewife=130 例(34%)、farmer=151 例(39%)、others=104 例(27%)であった。

Kellgren- Lawrence 法による Grade 分類では Grade1=168 例(44%)、Grade2=132 例(34%)、Grade3=57 例(15%)、Grade4=28 例(7%)であった。alignment category に関しては normal=253 例(76%)、scoliosis=17 例(5%)、kyphosis=49 例(15%)、kyphoscoliosis=15 例(4%)であった。変形性膝関節症の所見を有するものは 97 例、25%であった。

BMD category に関しては normal= 98 例(25%)、osteopenia= 89 例(23%)、osteoporosis= 198 例(51%)であった。

eNOS の intron 4 における遺伝子多型に関しては 27-bp では A=48 例(19%)、B=202 例(81%)、exon 7 の G/A に関しては G=182 例(81%)、T=44 例(19%)であった。その他の結果を含めて Table 1 および Table 2 に示した。

【脊柱椎間変性と理学所見の関連】脊柱椎間変性の Grade 別の年齢平均値は Grade が上がるにつれ年齢も有意に増加したが、Grade3 と Grade4 では有意な差はなかった (Table 3, Figure 1)。閉経後年数に関しては、Grade1 が他の群に比べて年齢が低く、Grade2 も Grade3 に比べて有意に低かった (Figure 2)。体重は各群で差を認めなかった (Figure 3)。身長は Grade1 に比べて Grade3 が有意に低く (Figure 4)、BMI は逆に Grade1 に比べて Grade3 が有意に大きかった。収縮期血圧も Grade1 に比べて Grade3 が有意に大きかった。

【脊柱椎間変性と骨密度の関連】腰椎正面骨密度は、Grade3 および Grade4 がそれぞれ Grade1、Grade2 に比べて有意に大きかった (Figure 5)。骨密度を AGE% でみるとこの傾向は顕著で、Grade1 から Grade4 になるにつれ大きくなり、全ての群間で統計学的有意差を認めた (Figure 6)。

【脊柱椎間変性と脊柱 alignment、変形性膝関節症の関連】後弯や側弯を伴う群は、椎間変性の進んだ割合が多く、これらの分布の差はカイ二乗検定で有意であった (Figure 7)。また、変形性膝関節症を伴う群も、椎間変性の進んだ割合が多く、同様に統計学的に有意であった (Figure 8)。

【脊柱椎間変性と職業の関連】職業に関しては、Farmer が他の職種に対して有意に椎間変性の進んだ割合が多かった (Figure 9)。

【脊柱椎間変性と NOx, eNOS の関連】Grade1 から Grade4 までの各群で NOx の平均値を比較した。Grade が進むにつれ NOx が高くなる傾向はあったが、統計学的有意差はなかった (Figure 10)。eNOS の A(a/a および a/b)、B(b/b) でそれぞれ変性の分布を調べたが、B に対して A は有意に椎間変性の Grade が進んだ割合が多かった (Figure 11)。



【脊柱椎間変性と骨代謝マーカーの関連】尿中の NTx、DPD、Pyr、血清中の iOC、Al-P、Ca、P、TG に関して、椎間変性の各群で平均値を算出し比較したがいずれのパラメーターも有意な差は認めなかった (Table 3)。

【骨密度と各指標との関連】腰椎骨密度に影響を及ぼす因子に関して検討した。連続変数のパラメーターに関しての一次回帰の結果を Table 4 に示す。体重との相関係数が 0.396 と最も大きく (Figure 12)、その他 BMI、Al-P、%FAT、身長、閉経後年数、TG、年齢、iOC、Pyr、DPD の順に軽い相関を認めた。これら、一次回帰で弱い相関を認めたパラメーターに加えて、職業 (Farmer=3、Others=2、Housewife=1)、椎間変性 (Grade1=1、Grade2=2、Grade3=3、および Grade4=4)、eNOS の 27-bp (A=1、B=0) の category にも強制的に連続変数をそれぞれ括弧内の如く割り当て、stepwise 解析を行い、どの因子が最も骨密度に関連しているかを調べた。関連する因子として強い順に、椎間変性、年齢、体重、および Al-P の 4 つが関連因子となった (Table 5)。なお T-BMD はこの解析には含めなかった。

【NOx、eNOS と各指標との関連】eNOS 遺伝子多型と血液中 NOx の関連については、intron 4 における 27-bp は血液中 NOx に関連していたが、exon 7 における Glu298Asp substitution (G/A) は関連していなかった。27-bp の A は B に比べ血液中の NOx を増加させていた (Figure 13-A, B)。職業の category 別で NOx の平均値を比較したが、Farmer が若干高い傾向がみられたが有意ではなかった。これら 3 つの category と eNOS 27-bp の 2 つの category を組み合わせ、6 つの category (職業 & 27bp) に分けてそれぞれ NOx の平均値を eNOS 多型間で比較すると Farmer および Others の群では差はなかったが、Housewife では A が B に比べて有意に高くなった (Figure 14)。これら 6 つの category について椎間変性の分布を調べると、Housewife に関して同様の傾向がみられた (Figure 15)。このほかに eNOS gene polymorphism で有意差を認めたものは 27bp で bb に対して aa+ab の収縮期血圧が高値 (p=0.016) であったのみで、その他骨代謝マーカー、BMD においても有意差を認めなかった。さらに脊椎変性変形度と eNOS gene、NOx との関係について検討した。Kellgren-Lawrence grade1 を変形なし、grade 2 以上を変形あり

としてそれぞれの群で eNOS gene の 27bp A と B で NOx を比較検討した。脊椎変形のないグループでは A、B 間に有意差を認めなかったのに対し、変形のあるグループでは B に対して A の NOx が有意に上昇していた (Figure 16)。exon 7 の G/A における G、T においては差は認められなかった。

【脊柱椎間変性と各指標の相関】椎間変性を (Grade1=1、Grade2=2、Grade3=3、および Grade4=4) と数値を当てはめ、各指標との相関を Spearman's rank correlation test で調べた (Table 6)。相関の高い順に、年齢、閉経後年数、L-BMD(AGE %)、職業 & 27bp、T-BMD(AGE %)、L2-4BMD、収縮期血圧、職業、27bp、身長の順であった。また、これら指標を説明変数として Stepwise 解析すると、関連の大きい順に、L-BMD(AGE %)、年齢、職業 & 27bp の 3 つが説明因子となり、相関係数は 0.618 であった (Table 7)。

## 2) コホート(B)

【Patient characteristics】対象の年齢は 61 才から 86 才まで、平均 73.2 才で、閉経度年数の平均は 25.9 年であった。体重は 35Kg から 88Kg、平均 51.1Kg で、身長は 133cm から 160cm、平均 146.7cm であった。BMI の平均は 23.7 kg/m<sup>2</sup> であった。AP-BMD、LAT-BMD、変性椎間板数、骨棘形成椎間数、平均椎間板面積、平均骨棘面積を Table 8 に示す。

【腰椎骨密度、椎間板変性、骨棘形成と理学所見との相関】体重および BMI は正面、側面骨密度、平均骨棘面積および骨棘形成椎間数と有意に相関した (Figure 17, 18, Table 9)。しかしながら体重および BMI は椎間板面積や変性椎間板数とは相関しなかった (Figure 19)。身長は骨棘面積と相関した。閉経後年数と年齢はいずれも腰椎骨密度、椎間板変性、骨棘形成と相関しなかった。

【椎間板変性、骨棘形成と腰椎骨密度との相関】椎間板変性、骨棘形成の全ての指標が有意に腰椎正面および側面骨密度と相関した (Table 10, Figure 20, 21)。しかしながら、平均椎間板面積と平均骨棘面積の相関は全く認めなかった (r=0.056) (Figure 22)。

【骨棘面積に関連する因子の Stepwise

regression】年齢、閉経後年数、体重、身長、BMI、正面・側面骨密度、平均椎間板面積を説明因子として骨棘面積に関連する因子を Stepwise 法で調べた。これらのうち、体重と側面骨密度のみが平均骨棘面積に有意に関連した (Table 11)。標準回帰係数は体重が 0.47、側面骨密度が 0.23 であった。

【各椎間レベルにおける椎間板変性および骨棘形成の発生頻度】各椎間レベルにおける椎間板変性および骨棘形成の発生頻度の相違を調べた。L3/4 における椎間板変性の頻度は L1/2 に比べ有意に高く、L4/5 椎間板変性の頻度は他の 3 椎間に比べ有意に高かった (Table 12)。しかしながら、骨棘形成の頻度は椎間レベルで有意な差はなかった。

【骨密度および他の身体的要因と椎間板変性・骨棘形成との関連】正面腰椎骨密度値は 2 椎間以上に椎間板変性を認めた患者群が、椎間板変性を認めない患者群よりも有意に高かった。そして 4 椎間全てに椎間板変性を認める群は 1 椎間に椎間板変性を認める群よりも有意に腰椎正面骨密度値が高かった (Figure 23, Table 13-A)。

側面骨密度に関しては 3 椎間に椎間板変性を認める群は椎間板変性を認めない患者群よりも有意に高かった。年齢、閉経後年数、BMI、身長、および体重はいずれも群間で差をみとめなかった。4 椎間とも骨棘形成を有する群 (Group 4) は 2 椎間以下に骨棘形成を有する群に比べ有意に正面骨密度が高く (Figure 24, Table 13-B)、また、他のどの群に比べても有意に側面骨密度が高かった。しかしながら、4 椎間とも骨棘形成を有する群 (Group 4) は骨棘形成なし、または 3 椎間骨棘形成の群に比べ有意に体重が重く、骨棘形成が 1 椎間以下の群に比べて有意に BMI が大きかった。

#### D. 考察

閉経後日本人女性の腰椎において、体重と BMI が有意に強く骨密度に関連していることが今回のわれわれの研究で明らかになった。一方、椎間変性と身体的要因との関連については、Kellgren- Lawrence 法を指標とした結果 (コホート A) と、骨棘および椎間板の面積を定量した結果 (コホート B) で相違がみられた。椎間変性と腰椎骨密度に強く関連することは両方の結果で一致したが、Kellgren- Lawrence 法を指標とした場合は体型との関連がなく、逆に年齢との関連が強かったことが骨棘および椎間板

面積を定量した結果 (コホート B) と異なっていた。

年齢との関連が異なった理由として最も考えられるのは、コホート B はコホート A に比べてその年齢分布が小さく、対象数が少ないため統計学的に相関の検定がかりにくいことである。また、仮に年齢と相関して腰椎の変性がおきるにしてもコホート B は平均年齢がより高齢であったため、その関連性が現れにくくなってきている可能性も考えられる。勿論集団の地域が異なる要因も否定はできないが、以上の理由で年齢との関連については骨密度も椎間変性もコホート A の結果の方がより信頼性が大きいと考えられる。

体型との関連に関して結果が異なった理由として最も考えられるのは、Kellgren- Lawrence 法は定性による評価で、しかも骨棘形成と椎間板狭小、および骨硬化を一緒に判定してしまうことである。すなわち、腰椎椎間板変性との関連については骨棘および椎間板の面積を別個に定量した結果 (コホート B) の方が、より信頼性があると考えられる。

コホート B の結果より、体重と BMI などの身体的要因は骨棘形成と明らかに相関を認めたが、椎間板変性の指標とは相関がなかった。骨棘形成と椎間板変性はそれぞれ骨密度と相関したが、骨棘形成と椎間板変性とのお互いの相関はなかった。椎間板変性の頻度は下位腰椎ほど頻度が多くなったが、骨棘形成に関してはこの傾向がなかった。今回の研究では grade 1 以上の骨棘形成の発生頻度は 61% で、椎間板変性の頻度は 68% であった。今回の骨棘形成の発生頻度は閉経後女性を対象に X 線像で評価した骨棘形成の発生頻度を調べたいくつかの大きな研究での結果と一致している。例えば O'Neill らの 50 歳以上の女性を英国内 5 施設で 680 人以上を調べた研究では、軽度から高度の腰椎骨棘の発生頻度は 84% であった。Liu らの 60 才から 99 才までの女性 314 人の研究では、これはボランティアを対象にした米国に於けるカルシウムと Vit D の骨量に及ぼす影響を調べた臨床試験での結果であるが、腰椎の骨棘形成の頻度は 61.1% であった。オランダの郊外の 60 歳以上の女性 650 人以上を対象にした研究では骨棘形成の頻度は 60% であった。このように腰痛を有することが腰椎骨棘形成の頻度を高めるものではないことが明らかである。一方、60 歳以上の女性の腰椎骨棘形成の頻度は、本研究の結果も含めて、異なった国での研究間で同様の頻度である。

腰椎において骨棘形成と骨密度が正の相関をしたというわれわれの研究結果は、以前に行われた他の研究結果と一致している。腰椎正面の骨密度と骨棘の関連は、Liu らや Jones らが決定係数を用いて評価した結果と同様であった。このように高齢日本人女性における腰椎骨密度値に対する骨棘の影響は白人女性と同様である。正面および側面骨密度は有意に骨棘面積に相関したが、ステップワイズ解析では側面骨密度のみが関連する因子であった。側面に存在する骨棘は側面骨密度測定では除外できないから、このように前額面で計測した骨棘面積は正面骨密度より側面骨密度の方をより正確に反映してしまうのかもしれない。ステップワイズ解析では側面骨密度と同様に体重が骨棘面積に関連する説明因子となった。すなわち、高齢閉経後女性において、体重の増加が腰椎の骨棘形成の危険因子となるようである。骨棘形成の発生頻度は腰椎の椎間高位による差はないので、各椎間に働く動きやストレス等の局所因子は腰椎では骨棘形成に影響を及ぼさないのかもしれない。女性の腰椎骨密度は種々の身体的要因、すなわち体重、BMI、閉経などの影響を受けると認識されている。本年度の研究で閉経後日本人女性の腰椎骨密度と体重、BMI の関連が明らかにされた。この関連の一部は BMI が peak bone mass に与える影響かもしれないが、閉経後年数がたってからですら体重は骨量に影響を与えているのかもしれない。今回の研究では対象年齢幅が広く平均年齢が 65.9 才のコホート A では閉経後年数と腰椎骨密度に関連を認めたと、対象年齢幅がより狭くより高齢（平均 73.2 才）のコホート B では相関がなかった。腰椎骨密度は閉経後早期においては閉経後年数と負の相関をするという報告がすでにある。われわれは以前、平均 54.4 才の閉経早期のバレーボールプレーヤーを対象にした研究で、閉経前には骨棘形成を伴わずに増加していた腰椎の骨密度は閉経後年数と負の相関をするという報告をした。これらを考え合わせると、腰椎に変性を来した 60 歳以上の女性の腰椎骨密度は、閉経後年数の影響を受けなくなるのかもしれない。

腰椎において、骨密度と腰椎変性が負の相関をするといういくつかの報告がある。原田らは 49-86 才、平均 67.2 才の閉経後女性を対象にした研究で、MRI で計測した椎間板面積と腰椎骨密度が負の相関をしたことを報告した。今回の結果（コホート B）でも平均年齢 73.4 才女性の対象で、椎間板面積と腰椎骨密度は正面側面とも負の相関をした。下位腰椎で椎間板変性

の発生頻度がより高くなるという今回の結果は、報告されている一卵性双生児を対象にした研究やその他の男性を対象にした研究結果とも一致している。しかしながら、われわれは体重、BMI と椎間板変性の有意な関連は見いだせなかった。さらに骨棘面積と椎間板面積の関連も全くなかった。このように、骨棘形成と椎間板狭小化はそれぞれ骨密度と明らかに相関するが、これら骨棘形成と椎間板狭小化という脊椎変性の 2 つの形は、高齢女性において、それぞれ別個に骨密度に関連しているようである。

X線で計測した骨棘面積と MRI で測定した椎間板面積の関連がなかったという我々の結果は、X線で椎間板面積を測定した Lane らの報告と一致する。これらの結果は骨棘、椎間板狭小化、終板骨硬化の有無を一緒に用いた Kellgren-Lawrence 法などの従来の椎間板変性の分類を支持しない。

いくつかの遺伝子多型のタイプ、例えば IGF-1, TGF- $\beta$ 1 および aggrecan などは椎間板変性や骨棘形成に関連する。VDR polymorphisms もまた双生児における腰椎椎間板変性、および閉経後日本人女性における腰椎骨密度に影響を及ぼすことが報告されている。酸化窒素(NO)は血管拡張や神経伝達等において重要な役割を担った free radical として知られているが、骨代謝においてもその調整因子として様々な働きをすることで注目されている。NO 合成酵素(NOS)には3つの isoform、すなわち iNOS(誘導型)、eNOS(血管型)、nNOS(神経型)がある。それらのうち eNOS Knockout マウスでは骨成熟障害や卵巣摘出後の骨量の低下に対するエストロゲン治療に抵抗性を示している。また、iNOS Knockout マウスでは非荷重後の再荷重において、圧ストレスに対する骨形成反応の欠如と骨吸収能の亢進が維持されることが分かっている。人における研究においても閉経早期の女性に対し、Nitroglycerin 投与によって血中 ALP と osteocalcin の低下を抑制することが報告されている。

NO の骨に対する調節作用としては骨芽細胞と破骨細胞に対し、それぞれ促進ならびに抑制の両方の作用が報告されている。今回の結果では、血漿 NOx 値と Kellgren-Lawrence 法を用いた椎間変性との直接的な相関、あるいは血漿 NOx 値と eNOS 27bp polymorphism との直接的な相関を認めなかった。しかしながら、腰椎の変性のある群においては NOx 値が eNOS 27bp polymorphism の影響 (A>B) を受けていた。また、農業に比べて活動性あるいは加重

運動が少ないと思われる主婦においてはやはり NOx 値が eNOS 27bp polymorphism の影響 (A>B) を受けていたという 2 つの事実は非常に興味深い。圧ストレスで NOS 活性が増加し、増加した NO は骨形成に働くが、椎間変性に関連する因子のうち、体型や労働などによる荷重の大きさは直接的に関与し、それに NOx が修飾するという仮説が考えられる。すなわち、荷重負荷がある程度以上であれば、NOx の影響にかかわらず骨棘形成等の変化を促し、逆に荷重負荷が少なすぎる場合、NOx が高くても骨棘形成等の変化を促す要因とまではならないのかもしれない。さらに、今回は椎間変性の指標としては Kellgren-Lawrence 法を用いたが、荷重に関連する指標、すなわちコホート B の結果で明らかになった骨棘の面積を指標にすると、より NOx、eNOS 27bp polymorphism との関連が明らかになるのかもしれない。変形性膝関節症を有する群の血漿 NOx 値が無い群に比べて有意に高かったこともこれらの仮説を支持すると考えられる。一方、腰椎ならびに頸椎の椎間板ヘルニアの患者の disc では NO の値が上昇しているとの報告もあり、NO は圧ストレスによる局所的な椎間板変性への影響の有無も今後の課題である。今回の結果より、eNOS gene polymorphism の 27bp allele が脊柱変形に関与する可能性が示唆された。

われわれの研究にはいくつかの制限がある。コホート B の対象群は腰痛を有して整形外科を訪れた限られた地域のボランティアである。コホート A 対象群は成人病検診を受診した限られた地域のボランティアである。彼女らはそれゆえ高齢日本人女性を代表しているとは言えない。また、両コホートの結果を単純には比較できない。腰椎椎体の変性変化に焦点をあてたため、椎弓、椎間関節、棘突起などの腰椎後方要素は評価に入れられておらず、そのため腰椎の変性の発生頻度を実際より低く評価している可能性もある。また、初年度で脊柱変形と ADL、QOL に関連について横断的に調査したが、今回は機能障害に関しての評価を加えていない。今後、NOx、eNOS 27bp polymorphism と脊柱変形の定量的な指標を調査し、eNOS 以外の脊柱変形に関連する gene polymorphism も調べることが重要である。同時に、これらの脊柱変形に関連する因子と機能障害の関連、脊柱変形と機能障害の縦断的な関連について調査することにより、最終的に、高齢者における脊柱変形の危険因子を明らかにし、脊柱変形に起因する日常生活障害に対する予防法を確立することが可能

となると考えられる。

## E. 結論

本年度の研究で 2 つのことが明らかになった。一つは NOx および eNOS gene polymorphism の 27bp allele が脊柱変形に関与する可能性が示唆された。もう一つは脊椎椎間変性の指標である椎間板狭小化および骨棘形成についてである。腰椎において椎間板狭小化および骨棘形成は高齢日本人女性に通常にみられ、これらは腰椎の正面および側面骨密度の増加と相関する。しかしながら、骨棘形成面積の増加は体重や BMI の増加と相関したのに対して、腰椎椎間板狭小化はこれらとの相関がなかった。すなわち、腰椎変性を示す椎間板狭小と骨棘形成は互いに腰椎骨密度に影響する異なった因子であることが明らかになった。

## F. 健康危険情報

脊柱変形の一部は体型や遺伝的要因が関与している可能性がある。

Table1 Patient characteristics(Cohort A)

	平均 ± SD	range	count	
年齢	65.9 ± 9.4	36 ~ 89		(yr)
Y.S.M	16.9 ± 9.6	1 ~ 51	(362)	(yr)
体重	50.3 ± 8	27 ~ 75		(kg)
身長	150.2 ± 6.2	134 ~ 172		(cm)
BMI	22.2 ± 3.1	11.3 ~ 33.7		(kg/m <sup>2</sup> )
%FAT	31.6 ± 7.9	4.9 ~ 56.1	(309)	(%)
収縮期血圧	146 ± 23	95 ~ 213	(234)	(mmHg)
拡張期血圧	84 ± 13	57 ~ 125	(234)	(mmHg)
L- BMD	0.877 ± 0.182	0.387 ~ 1.506		(g/cm <sup>2</sup> )
L- BMD(AGE %)	97 ± 20	54 ~ 172		(%)
L- BMD(Z score)	-0.26 ± 1.45	-3.66 ~ 5.3		
T- BMD	0.965 ± 0.109	0.669 ~ 1.249	(322)	(g/cm <sup>2</sup> )
T- BMD(AGE %)	102 ± 9	66 ~ 129	(322)	(%)
T- BMD(Z score)	0.24 ± 1.1	-4.47 ~ 3.3	(322)	
NOx	97.5 ± 101.1	11.3 ~ 881		
Al-P	189 ± 63	50 ~ 410	(379)	(IU)
Ca	9.2 ± 0.4	8 ~ 11.4	(368)	(mg/dl)
P	3.4 ± 0.5	1.8 ~ 4.7	(367)	(mg/dl)
iOC	8.1 ± 3.8	0.9 ~ 28.3	(244)	(ng/ml)
NTX	50.4 ± 29.4	8.6 ~ 202	(263)	(n molBCE/m mol.Cre)
Pyr	36.6 ± 19.1	12 ~ 252.5	(274)	(n mol/m mol.Cre)
DPD	7.7 ± 3.9	2.3 ~ 52.2	(275)	(n mol/m mol.Cre)
TG	143 ± 82	34 ~ 500	(344)	(mg/dl)

Table 2 Demographs of category (Cohort A)

Occupation	Farmer	Others	Housewife
(n=385)	151 (39%)	104 (27%)	130 (34%)

Kellgren- Lawrence's grading	G1	G2	G3	G4
(n=385)	168 (44%)	132 (34%)	57 (15%)	28 (7%)

Alignment	No	Kyphosis	Scolosis	Kyphoscoliosis
(n=334)	253 (76%)	49 (15%)	17 (5%)	15 (4%)

Knee OA	Yes	No
(n=385)	97 (25%)	288 (75%)

BMD category	Normal	Osteopenia	Osteoporosis
(n=385)	98 (69%)	89 (31%)	198 (34%)

eNOS 27bp	aa	ab	bb
(n=250)	5 (81%)	43 (2%)	202 (17%)

bp 27 sum	A	B
(n=250)	48 (19%)	202 (81%)

eNOS G/A	GG	GT	TT
(n=226)	182 (81%)	36 (16%)	8 (4%)

G/A sum	G	T
(n=226)	182 (81%)	44 (19%)

Table 3 椎間変性Grade別の各パラメータの平均

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	ANOVA test	
例数	385	168	132	57	28	
年齢	61.4 ± 9.2	67.6 ± 8.3	72.4 ± 6.8	72.4 ± 6.2	p<0.0001	
YSM (n=362)	12.7 ± 8.5 (158)	18.3 ± 9.4 (125)	23.7 ± 8.2 (54)	21.6 ± 6.7 (25)	p<0.0001	
体重	50.1 ± 8.4	50.3 ± 7.9	51.1 ± 7.3	49.2 ± 7.2	ns	
身長	151.5 ± 5.9	149.8 ± 5.8	147.6 ± 6.4	150 ± 6.9	p=0.0003	
%FAT (n=309)	31.1 ± 7.7 (134)	32.3 ± 8.1 (106)	32.8 ± 7.2 (50)	28.5 ± 9.3 (19)	ns	
BMI	21.8 ± 3.1	22.4 ± 3.3	23.4 ± 2.7	21.9 ± 3	p=0.0071	
収縮期血圧 (n=234)	141 ± 21 (97)	147 ± 25 (80)	154 ± 24 (40)	150 ± 19 (17)	p=0.009	
拡張期血圧 (n=234)	82 ± 11 (97)	85 ± 14 (80)	84 ± 14 (40)	85 ± 13 (17)	ns	
L- BMD	0.842 ± 0.157	0.849 ± 0.184	0.954 ± 0.179	1.055 ± 0.176	p<0.0001	
L- BMD(AGE %)	89.5 ± 14.4	94.5 ± 16.9	110.1 ± 21.6	123.4 ± 18.3	p<0.0001	
L- BMD(Z score)	-0.826 ± 1.142	-0.377 ± 1.241	0.706 ± 1.52	1.667 ± 1.303	p<0.0001	
T- BMD (n=322)	0.968 ± 0.114 (137)	0.959 ± 0.111 (114)	0.969 ± 0.096 (50)	0.975 ± 0.091 (21)	ns	
T- BMD(AGE %) (n=322)	99.6 ± 9 (137)	102.1 ± 9 (114)	106.2 ± 8.9 (50)	107.4 ± 7.7 (21)	p<0.0001	
T- BMD(Z score) (n=322)	-0.047 ± 1.109 (137)	0.253 ± 1.045 (114)	0.718 ± 1.016 (50)	0.844 ± 0.88 (21)	p<0.0001	
NOx	91.1 ± 90.2	95.8 ± 108	114.4 ± 113.6	109.6 ± 103	ns	
AI-P (n=379)	186 ± 61 (167)	197 ± 65 (129)	188 ± 66 (57)	171 ± 46 (26)	ns	
iOC (n=244)	8.3 ± 3.6 (107)	8.3 ± 4.4 (86)	7.5 ± 3.5 (35)	6.4 ± 2.1 (16)	ns	
NTX (n=263)	49 ± 25.2 (119)	48.8 ± 30.5 (85)	50.6 ± 32.2 (38)	64.4 ± 38.9 (21)	ns	
Pyr (n=274)	34.2 ± 15.6 (128)	39.3 ± 25.3 (92)	40.3 ± 13.8 (37)	31.7 ± 7.4 (17)	ns	
Dpyr (n=274)	7.3 ± 2.9 (128)	8.4 ± 5.3 (92)	7.8 ± 3.3 (37)	6 ± 1.6 (17)	ns	
TG (n=344)	138 ± 79 (149)	157 ± 95 (118)	135 ± 67 (53)	124 ± 49 (24)	ns	

平均 ± SD

Figure 1 : AGE

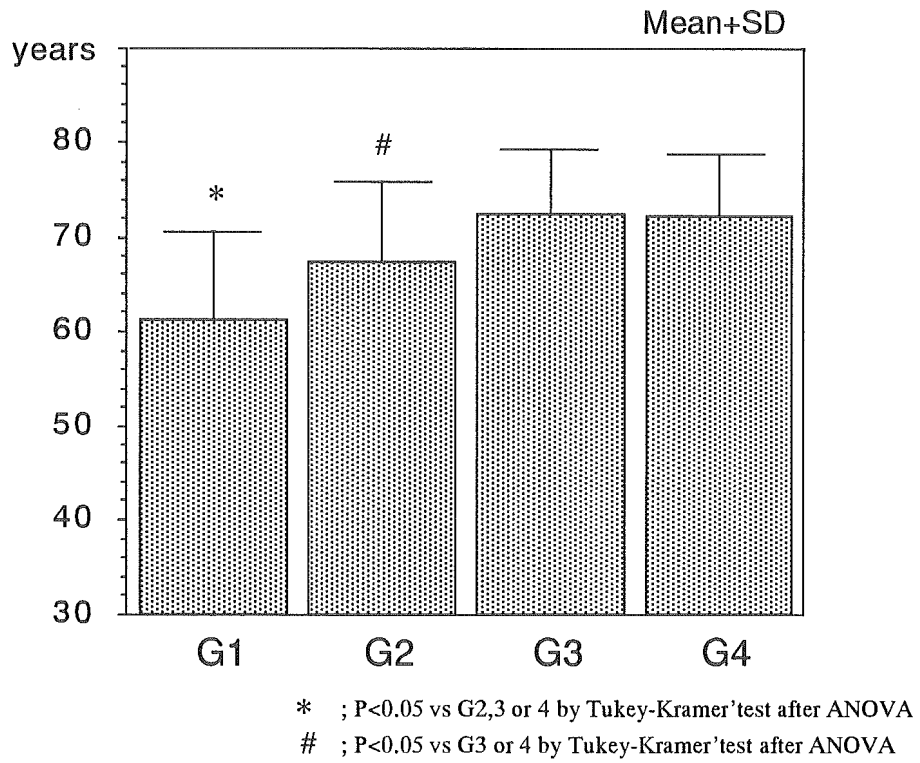
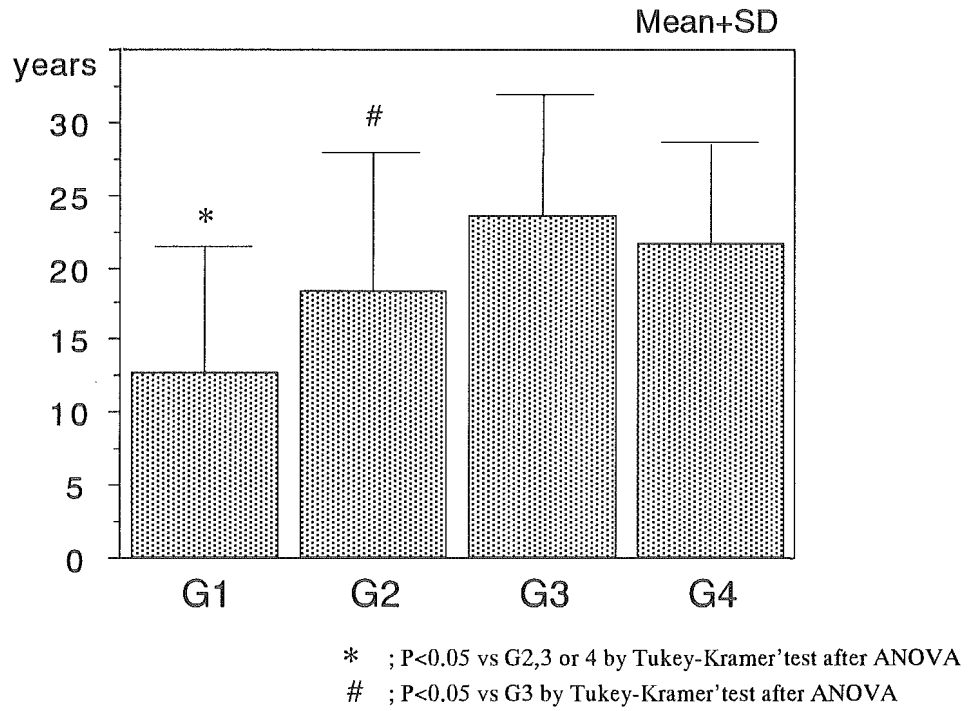
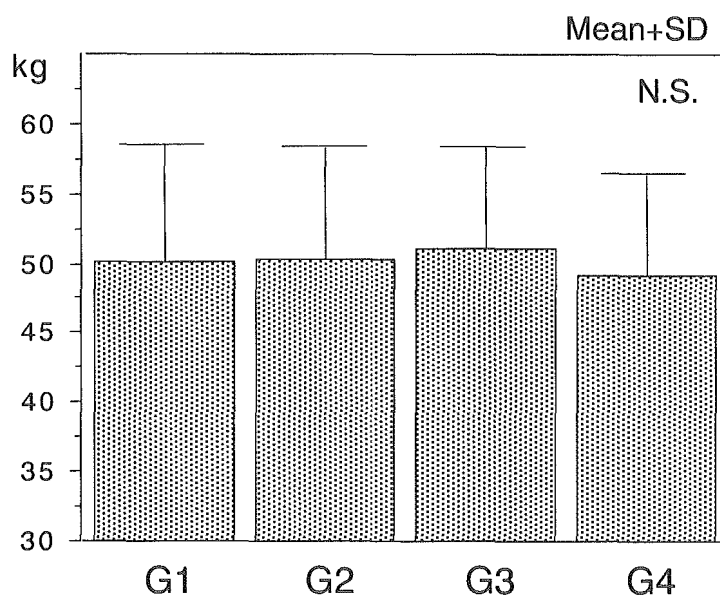


Figure 2 : YSM

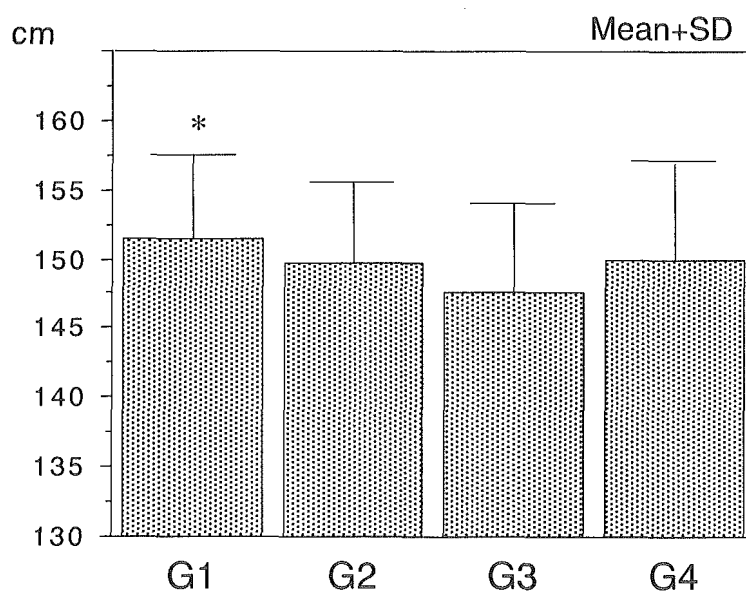




**Figure 3 : Body weight**

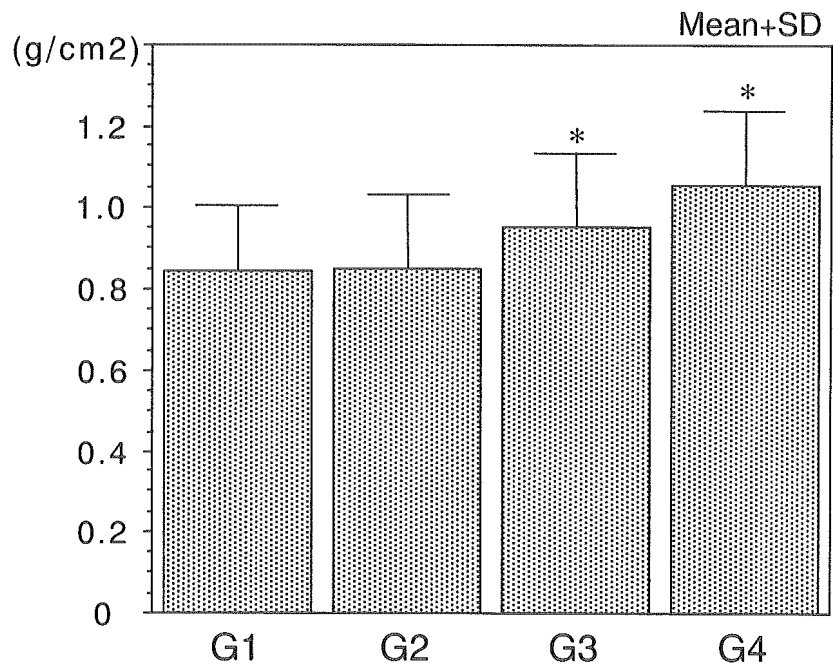


**Figure 4 : Body height**



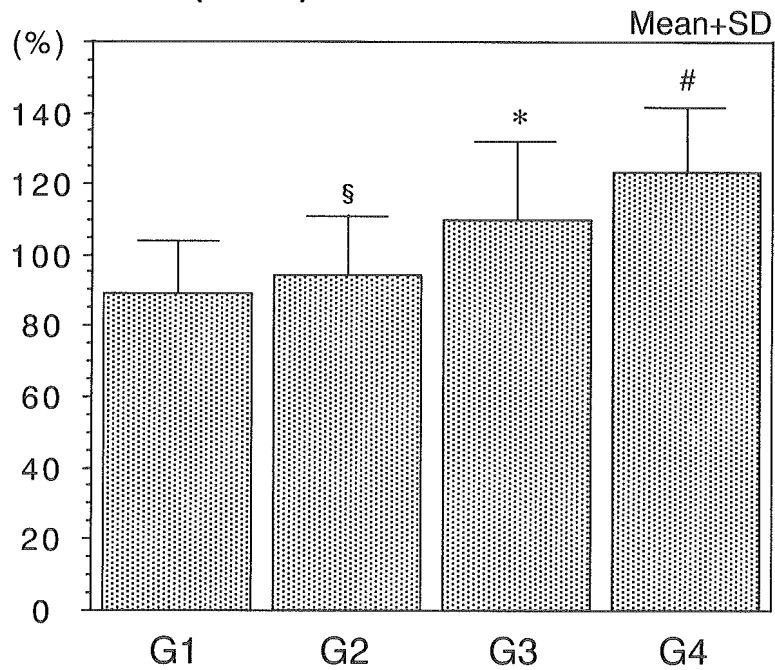
\* ;  $P < 0.05$  vs G3 by Tukey-Kramer'test after ANOVA

Figure 5 : L2-4 BMD



\* ; P<0.05 vs G1 or 2 by Tukey-Kramer'test after ANOVA

Figure 6 : L2-4 BMD(AGE%)

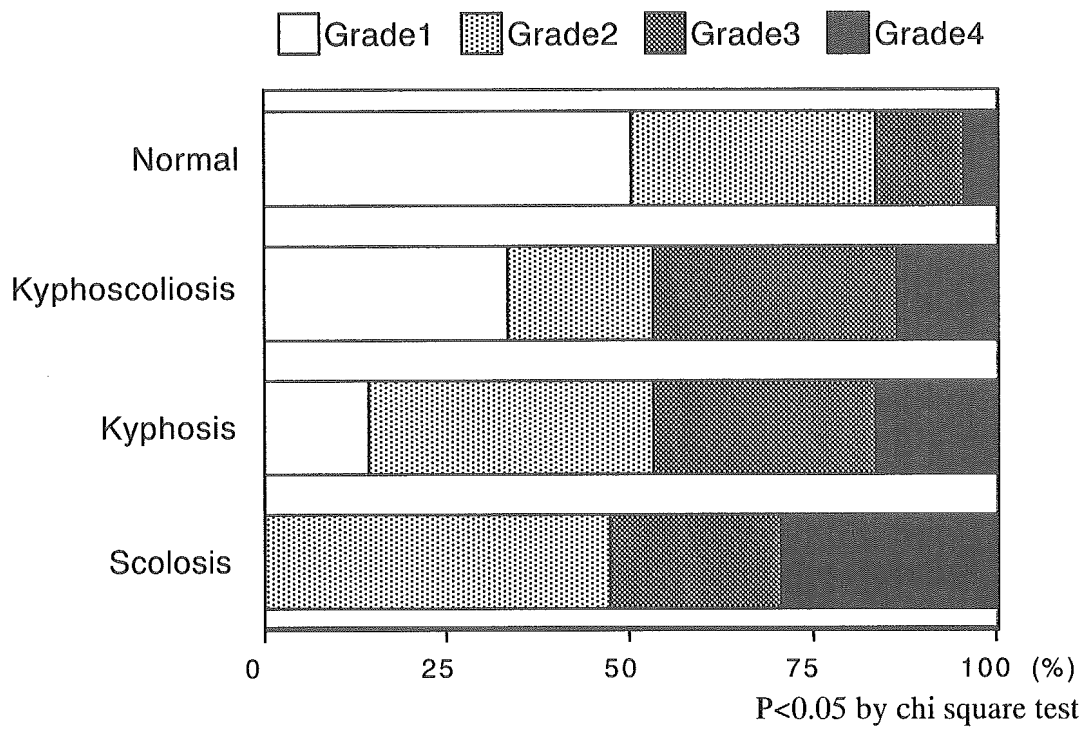


# ; P<0.05 vs G1,2 or 3 by Tukey-Kramer'test after ANOVA

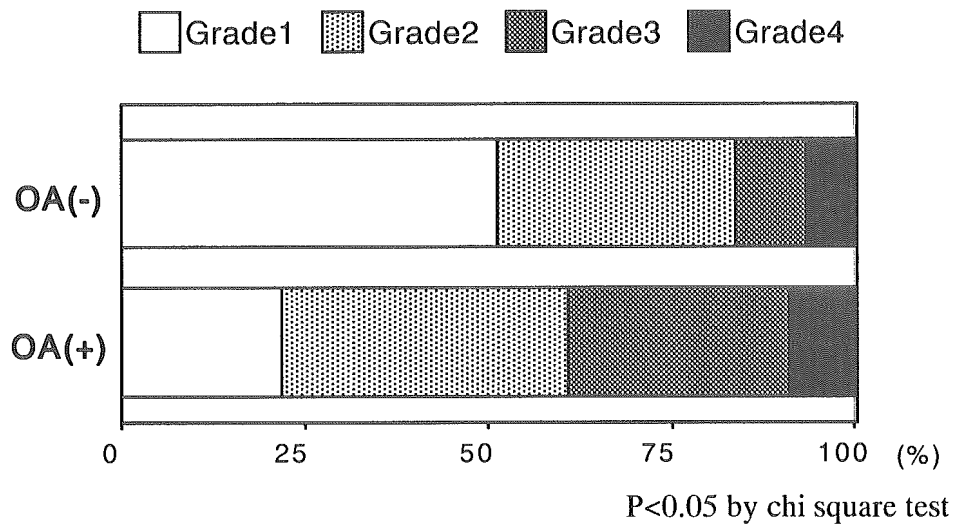
\* ; P<0.05 vs G1 or 2 by Tukey-Kramer'test after ANOVA

§ ; P<0.05 vs G1 by Tukey-Kramer'test after ANOVA

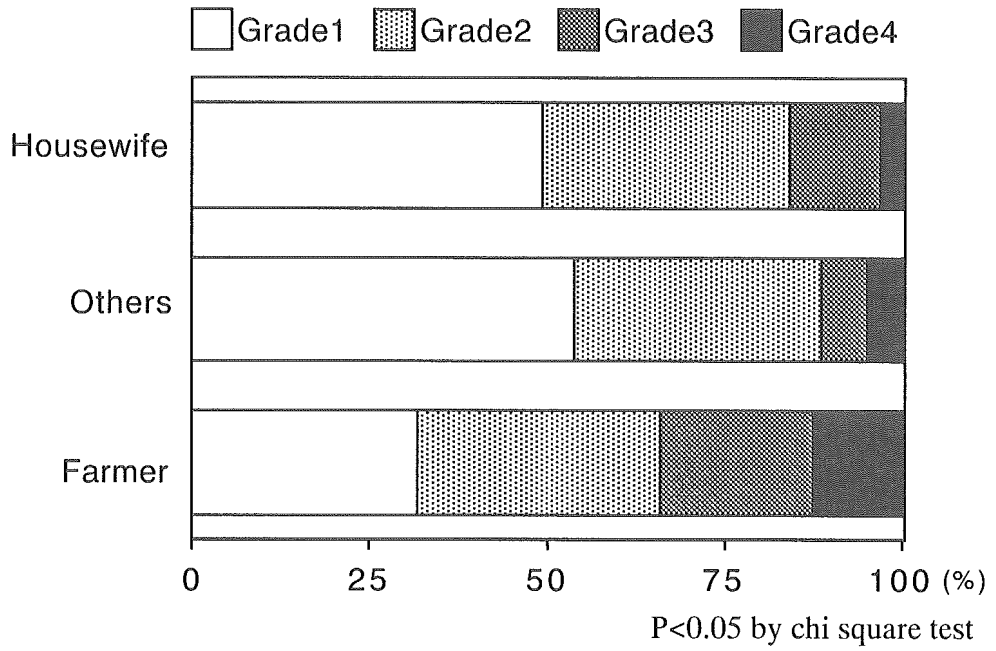
**Figure 7 : Alignment**



**Figure 8 : Knee**



**Figure 9 : Occupation**



**Figure 10 : NOx**

