

- Research. 2001年10月.
41. S, Tanaka. A, Sakai. H, Tsurukami. S, Ikeda. T, Sakata. S, Uchida. T, Nakamura. Intermittent hPTH Administration Prevents the Reduction of Trabecular Bone Volume Due to Skeletal Unloading. Twenty-Third Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2001年10月.
 42. 善家雄吉、成沢研一郎、池田 聡、片江祐二、中村利孝 腰椎分離り症に対する PLIF & instrumentatin の手術成績 第102回西日本整形・災害外科学会 2001年11月.
 43. 吉原正和、酒井昭典、戸羽直樹、沖本信和、下河辺建彦、中村利孝 有頭骨単独骨折後偽関節の1例 第102回西日本整形・災害外科学会 2001年11月.
 44. 片江祐二、成沢研一郎、池田 聡、善家雄吉、中村利孝 当科における脊椎感染症の治療成績 第102回西日本整形・災害外科学会 2001年11月.
 45. T, Taketa. H, Ohnishi. H, T, surukami. N, Okimoto. M, Takeda. S, Okabe. T, Nakamura. Periprosthetic bone remodeling anad radiographic fixation of a cementless total hip arythroplasty with titanium stem in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. EULAR 2001 Annual European Congress of Rheumatology. 2001年6月.
 46. J, Saito. H, Ohnishi. H, Tsurukami. S, Akahoshi. S, Okabe. T, Nakamura. The appearance time of periprosthetic bone formations around a cementless titanium stem in total hip arthroplasty is dependent on intramedullary canal fill and shape of proxima femur. EULAR 2001 Annual European Congress of Rheumatology. 2001年6月.
 47. 名倉誠朗、内田宗志、武田 俊、永島雅人、沖本信和、鶴上 浩、中村利孝 膝屈筋腱を用いた鏡視下ACL再建術におけるSingle-bundle法とDouble-Bindle法の筋力と安定性の比較 第27回九州膝関節研究会 2001年3月.
 48. 沖本信和、酒井昭典、鶴上 浩、川崎 展、平澤英幸、中村利孝 RA 遠位橈尺関節障害に対する Darrach 法の長期成績 第22回九州リウマチ学会 2001年9月.
 49. 田中正宏、山口拓嗣、内田宗志、前川和道、中村利孝 Osgood-Schlatter 病に対する低出力超音波骨折治療器 (SAFHS) の使用経験 第5回超音波骨折治療研究会 2002年1月.
 50. 川崎 展、内田宗志、沖本信和、大西英生、山口拓嗣、中河原修、中村利孝 膝後外側構成体単独損傷の3例 第27回日本膝関節学会 2002年2月.
 51. 田中伸哉、酒井昭典、鶴上 浩、池田 聡、阪田武志、内田宗志、西田茂喜、綿貫 誠、中村利孝 hPTH(1-34) 間歇投与は非荷重による早期の海綿骨量減少を防止する 第8回九州骨・軟骨フォーラム 2002年1月.
 52. 森 俊陽、沖本信和、鶴上 浩、酒井昭典、岡崎雄一、内田宗志、納富拓也、中村利孝 マウスにおける慢性荷重運動が骨に及ぼす影響 第8回九州骨・軟骨フォーラム 2002年1月.
 53. 川崎 展、大西英生、沖本信和、平澤英幸、岡部 聡、中村利孝 スクリュー非使用セメントレスソケットの固定性 第32回日本人工関節学会 2002年1月.
 54. 平澤英幸、酒井昭典、沖本信和、戸羽直樹、川崎 展、中村利孝 前腕骨骨折保存治療中に尺骨神経麻痺が進行した1例 第23回九州手の外科研究会 2002年2月.
 55. 大茂寿久、酒井昭典、沖本信和、中村利孝 三角線維軟骨および手根骨病変は遠位橈尺関節の形態に依存する 第23回九州手の外科研究会 2002年2月.
 56. 本田篤司、内田宗志、沖本信和、川崎 展、中村利孝 巨大外傷性傍膝蓋滑液包炎の一例 第28回九州膝関節研究会 2002年3月.
 57. 岡崎龍史、酒井昭典、大津山彰、阪田武志、中村利孝、法村俊之 p53(+ / +) and p53(- / -) マウス膝関節固定における関節軟骨変性の差異 第15回日本軟骨代謝学会 2002年3月.

H.知的財産権の出現・登録状況

なし

分担研究報告書

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
分担研究報告書

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-

分担研究者 星野 雄一 自治医科大学整形外科教授

研究要旨：腰椎すべりは脊椎変性疾患のひとつであり、腰痛の原因になりうる脊柱変形と考えられている。山間部居住者の脊椎検診を行った資料を基に、腰椎すべりの有無が腰痛に与える影響を検討した。腰椎すべりを有する対象者とすべりを有しない対象者とを比較した結果、両者の腰痛の頻度や程度に差はみられなかった。腰痛に関する限りでは、腰椎すべりは大きな危険因子ではないと考えられる。

A.研究目的

腰椎すべりは脊椎変性疾患のひとつであり、腰痛の原因になりうる脊柱変形と考えられている。そのため、神経欠落症状を有する腰椎すべりのある患者の手術的治療において、腰痛を訴える場合、インスツルメンテーションを用いて固定を追加すること多い。しかしながら、腰椎すべりを有する人はそうでない人に比べて腰痛の発現が多いのであろうか？本研究の目的は、腰椎すべりを有する群と有しない群とにおいて、腰痛の発現に差があるか否かを知ることである。

B.研究方法

栗山村は日光連山の北に位置する山間地であり、2本の川筋により栗山地区と湯西川地区とに分かれる。いずれの地区も周囲を山に囲まれた標高 600 から 700mの平地の少ない地であり、冬期は豪雪地帯である。その起源は平家の落人部落であり、平成 2 年度の国勢調査では人口が 2783 名である。栗山、湯西川両地区の 65 歳以上 85 歳までの女性住民 314 名全員に、村役場の協力により脊椎の健康診断をハガキにて呼びかけ、これに応じた 98 名 31.2%（65 歳～84 歳、平均年令 72.8 歳）を調査対象とした。

受診当日、腰痛に関する質問を以下の内容で行った。

Q 1 普段、背中や腰に痛みがありますか A

1 いつもある 2 ほとんどいつもある 3 時々ある 4 なし Q 2 身体をじっとしているとき、背中や腰の痛みはどの程度でしたか A 1 まったく痛みを感じなかった 2 少し痛かった 3 痛かった 4 ひどく痛かった 5 我慢できないくらい痛かった Q 3 身体を動かすとき、背中や腰の痛みはどの程度でしたか A 1 まったく痛みを感じなかった 2 少し痛かった 3 痛かった 4 ひどく痛かった 5 我慢できないくらい痛かった

つぎに腰椎正面および中間位側面の 2 方向の X 線写真を撮影した。腰椎中間位側面 X 線写真にて Taillard(1954)の計測法に準じて 5%以上のすべりを有するものを腰椎すべりあり群とし、ないものを腰椎すべりなし群とした。

腰椎すべりの発生頻度を調査した。また、両群の問診結果を比較した。

（倫理面への配慮）

プライバシーの保護のため、調査票に記載された情報および撮影された X 線フィルムは秘守保管した。

C.研究結果

1 腰椎すべりの発生頻度

5%以上のすべりを有する腰椎すべりあり群は 29 名 29.6%（平均年令 74.1 歳、腰椎すべりなし群平均年令 72.2 歳）であった。すべりの程度は、6.4%から 33.3%、平均 18.7%であり、Meyerding(1932)の分類 Grade1 26 名、

Grade2 3名であった。すべりの部位の内訳はL3/4 2例、L4/5 25例、L5/S1 2例であった。

2 問診結果

問診結果は以下の通りであった。

Q1 普段、背中や腰に痛みがありますか： A1 いつもある；腰椎すべりあり群3名10.3%、腰椎すべりなし群18名26.0%。A2 ほとんどいつもある；腰椎すべりあり群5名17.2%、腰椎すべりなし群10名14.5%。A3 時々ある；腰椎すべりあり群17名58.6%、腰椎すべりなし群30名43.5%。A4 なし；腰椎すべりあり群4名13.8%、腰椎すべりなし群11名15.9%。

普段の背中や腰の痛みはないと答えたものは、腰椎すべりなし群に若干多かったものの、A1 いつもある と A2 ほとんどいつもある を合わせた頻度は腰椎すべりなし群の方がむしろ多かった（腰椎すべりあり群8名27.5%、腰椎すべりなし群28名40.5%）。

Q2 身体をじっとしているとき、背中や腰の痛みはどの程度でしたか： A1 まったく痛みを感じなかった；腰椎すべりあり群20名69.0%、腰椎すべりなし群43名62.3%。2 少し痛かった；腰椎すべりあり群8名27.6%、腰椎すべりなし群4名5.8%。3 痛かった；腰椎すべりあり群1名3.4%、腰椎すべりなし群18名26.0%。4 ひどく痛かった；腰椎すべりあり群0名0%、腰椎すべりなし群4名5.8%。5 我慢できないくらい痛かった；腰椎すべりあり群0名0%、腰椎すべりなし群1名1.4%。

安静時の背中や腰の痛みについても、A3 痛かった A4 ひどく痛かった A5 我慢できないくらい痛かった を合わせた頻度は腰椎すべりなし群の方がむしろ多かった（腰椎すべりあり群1名3.4%、腰椎すべりなし群26名33.2%）。

Q3 身体を動かすとき、背中や腰の痛みはどの程度でしたか： A1 まったく痛みを感じなかった；腰椎すべりあり群7名24.1%、腰椎すべりなし群13名18.8%。2 少し痛かった；腰椎すべりあり群16名55.2%、腰椎すべりなし群29名42.0%。3 痛かった；腰椎すべりあり群5名17.2%、腰椎すべりなし群18名26.0%。4 ひどく痛かった；腰椎すべりあり群0名0%、腰椎すべりなし群3名4.3%。5 我慢できないくらい痛かった；腰椎すべりあり群1名3.4%、腰椎すべりなし群6名8.7%。

活動時の背中や腰の痛みについても、A3 痛かった A4 ひどく痛かった A5 我慢できないくらい痛かった を合わせた頻度は腰椎すべ

りなし群の方がむしろ多かった（腰椎すべりあり群6名20.6%、腰椎すべりなし群27名39.0%）。

D. 考察

本調査の結果は2点において意外であった。第1点は腰椎すべりの発生頻度が29.6%と高かったことである。武藤ら（1990）は腰下肢症状を主訴として受診した3720例中、5%以上のすべりを有する例は135例3.6%であったと述べている。本調査では一般に腰椎すべりが多いとされている女性のみを対象としたため、男性を含めた対象に比べて、その頻度が多いことは予想されたことではあるが、病院を受診する有症状患者の中の腰椎すべり保有率に比べて、明らかにその頻度が高かった。このことは、腰椎すべりがあるだけでは病院を受診するような障害を感じることはむしろ少ないということを示唆するものと考えられる。

第2点は、腰椎すべりを有する例において背中や腰の痛みの訴えの頻度や程度が、すべりのないものに比べてむしろ低かったことである。

本調査では腰椎側面X線写真の動態像を撮像しておらず、すべり部位の不安定性についての検討ができなかった。したがって、比較的高齢である今回の対象者の腰椎すべりが既に終末像であり、不安定性が消失しているためなどの理由で、痛みを訴えることが少なかった可能性がある。しかしながら、腰背部の痛みに対して、少なくとも見かけ上のすべりは大きな危険因子とはならないと考えられる。

E. 結論

山村において65歳以上85歳までの女性を対象に脊椎検診を行った。腰椎の5%以上のすべりは29.6%にみられ、これは従来の報告に比し高い頻度であった。腰椎すべりを有する対象者とすべりを有しない対象者とを比較した結果、両者の腰痛の頻度や程度に差はみられなかった。腰痛に関する限りでは腰椎すべりは大きな危険因子ではないと考えられる。

F. 健康危険情報

検診時にX線撮影を行うこと、撮影時のX線被曝量はほとんど健康に影響しないこと、診察時に転倒などの事故が起きないように複数の人間で診察を行うなどを被検者に知らせた。

また、X線読影結果（骨粗鬆症の判定、脊柱変形の程度）について被検者に情報提供し、被検者および協力者である自治体への利益とした。

G.研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
2002年6月脊椎脊髄外科学会発表予定

H.知的財産権の出願

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし

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
分担研究報告書

腰椎の退行性変性の骨密度値および骨粗鬆症診断への影響

分担研究者 福永 仁夫 川崎医科大学放射線科（核医学）教授
玉田 勉、曾根 照喜 川崎医科大学放射線科（核医学）

研究要旨：変形性脊椎症における骨硬化性変化の骨微細構造を屍体腰椎を用いて三次元的に解析し、造骨性骨転移と比較した。その結果、(1) 良性造骨部では正常部に比して、主に骨梁幅が増加し、骨転移部は骨梁数と骨表面積の増加がみられた。(2) TBPf は、骨転移部の骨量が増加するに従って正常部に比して低下を示した。SMI は、骨転移部の mild 群が正常群および良性造骨群に比して有意に高い値を示し、その後骨転移が進行するに従って低下を示した。(3) 良性造骨部の三次元画像では、骨梁幅の増加がみられ、骨梁の表面構造の不整や骨梁数の増加はみられなかった。これに対して骨転移部では骨梁表面構造の不整像を伴った種々の形状を有する骨梁の増加がみられた。

A. 研究目的

変形性関節症は X 線像において骨硬化性変化として認められるが、その三次元的な骨微細構造の詳細は不明である。そこで剖検時に採取した腰椎を用いて、骨硬化性変化の骨微細構造を高分解能連続断層画像の得られる microcomputed tomography (micro-CT) により三次元的に解析し、造骨性骨転移と比較して反応性骨変化のメカニズムを検討した。

B. 研究方法

対象は正常男性 5 名 (26~75 歳 (46.2±19.2 歳、平均±SD)) と多発性の骨転移を有した前立腺癌患者 (67 歳男性) の剖検屍体から得られた腰椎である。

まず腰椎を軟 X 線撮影 (Mo フィルター使用、正面像：35kV、280 または 320mAs) し、正常部、骨関節炎部 (良性造骨部) と造骨性骨転移部を区別した。なお、骨転移ではその程度を検討した。次に椎体の海綿骨部を硬組織用カッターであるバンドソー (BS3000、EXACT 社) を用いて解剖学的な頭尾、前後および内外側軸に沿って 1 辺約 7mm の立方体に切断し、正常部 9 個、良性造骨部 8 個と造骨性転移部 15 個の試料を作成した。micro-CT 装置は

ELESCAN (日鉄エレックス社) を使用した。骨試料は 100 μ A、30kV、マトリクス径 512 \times 512、画素径 23.20 μ m、スライス厚 18.56 μ m、プロジェクション数 450、積算回数 10 の条件で撮像し、250 枚の連続断層画像を得た。1 検体の撮像時間は約 70 分で、画像再構成時間は約 100 分を要した。三次元パラメータは、各骨試料の連続断層画像をワークステーションに転送し、三次元画像ソフト (TRI/3D-BON、ラトックシステム) を用いて算出した。まず、各骨試料の中央部に 96 \times 96 \times 120 の関心領域 (volume of interest:VOI) を設定し、ついで、それらの VOI からノイズ除去と 2 値化処理により骨梁領域を抽出し、三次元パラメータを算出した。2 値処理は、ヒストグラムを参考に閾値を決定し、全ての解析に同じ閾値を用いた。なお、サイズの大きな骨転移部の骨試料に関しては、2 ヶ所以上の VOI を設定して解析した。つまり、骨転移部 15 個の骨試料から 22 領域の解析結果を得た。また、骨転移部は、骨梁が 20%未満を mild (n=5)、20%以上~40%未満を moderate (n=8)、40%以上を severe (n=9) として 3 群に分類した。今回検討した 3 次元骨梁形態パラメータは、計測対象領域中の海綿骨領域表面積 (骨表面積 (BS))、海綿骨体積と骨組織体積比 (BV/TV (骨密度))、骨梁幅 (Tb.Th)、骨梁数 (Tb.N)、骨梁の凹凸面状構造の指標である TBPf (trabecular bone

pattern factor)および rod 様骨梁と plate 様骨梁の構造比率を表す SMI (structure model index)である。三次元パラメータのうち BS、BV/TV は三次元データから直接算出し、Tb.Th、Tb.N は Parfitt らの parallel plate model の定義に基づいて求めた。検討項目は、正常群、良性造骨群および骨転移群における三次元骨梁形態パラメータおよび三次元画像を比較した。なお、統計学的検討において、2 群間における比較は Student-t test を用いて行い、有意水準は p 値が 0.05 とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者家族に十分なインフォームド・コンセントを行い、文書での同意が得られたうえで剖検を行い、その採取された屍体腰椎を用いて行った。

C. 研究結果

正常部、良性造骨部および骨転移部における三次元骨梁形態 metric indices の比較

良性造骨部では正常部に比して、骨梁数は増加せず、主に骨梁幅の増加が著明であった。これに対して骨転移部は骨梁数と骨表面積の増加がみられ、骨梁幅は殆ど変化がなかった。また骨転移部は骨量が増加するに従って同様の傾向がみられた。

2. 正常部、良性造骨部および骨転移部における三次元骨梁形態 non-metric indices の比較

TbPf は、骨転移部の骨量が増加するに従って正常部に比して低下を示した。一方、正常群と良性造骨群の間に明らかな有意差はみられなかった。SMI は、骨転移部の mild 群が正常群および良性造骨群に比して有意に高い値を示し、その後骨転移が進行するに従って低下を示した。

3. 正常部、良性造骨部および骨転移部における三次元画像の比較

正常部の軟 X 線写真(A)では骨梁構造の明らかな不整はみられないが、三次元画像(B)では、二次元像では得られない rod 様や plate 様を示す骨梁構造が明瞭に描出された。また骨梁の表面構造は整であった (Fig. 1)。

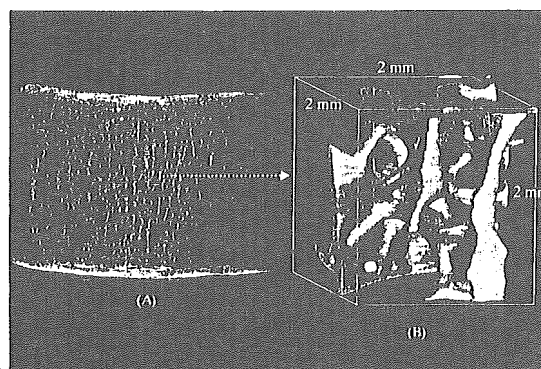


Fig. 1

骨関節炎に伴う良性造骨部の軟 X 線写真(A)では、関節面に接して骨硬化性変化が認められた。三次元画像(B)では、骨梁幅の増加がみられ、骨梁の表面構造の不整や骨梁数の増加はみられなかった (Fig. 2)。

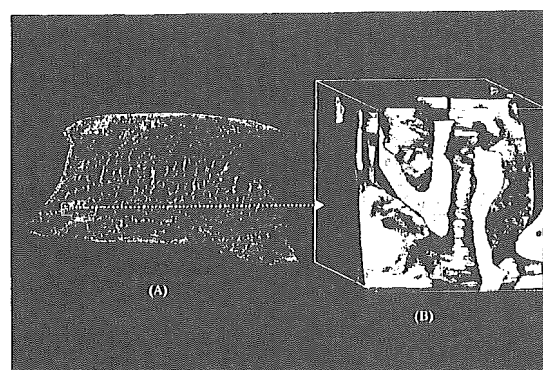


Fig. 2

これに対して骨転移部では、軟 X 線写真(A)では良性の造骨部と同様の骨硬化性変化がみられるものの、三次元画像(B)では骨梁表面構造の不整像を伴った種々の形状を有する骨梁がみられ、骨梁数および骨表面積の増加および骨梁幅の全体的な低下傾向がみられた (Fig. 3)。

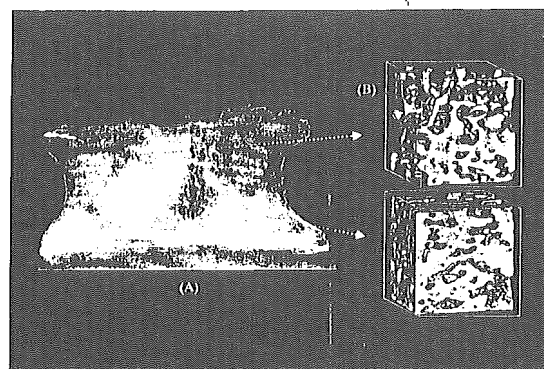


Fig. 3

D. 考察

変形性脊椎症は高齢者に多く、患者の QOL を低下させる病態であり、その変化を早期に発見し進行を予防することが重要である。一方、前立腺癌の骨転移は、近年の生活習慣の欧米化と高齢化社会の到来により発生率が増加しており、骨痛、圧迫骨折、神経圧迫症状を惹起し患者の QOL を低下させることが知られている。この両者は良性および悪性疾患という異なった病態であるにもかかわらず、いずれも単純 X 線写真において強い骨硬化性変化として認められる。しかし、それらの三次元的な海綿骨微細構造は不明である。そこで、屍体腰椎を用いて良性造骨部および骨転移部の海綿骨を三次元的に解析し、反応性骨変化のメカニズムを検討した。micro-CT は、産業用に開発された高分解能非破壊検査装置であり、最近、海綿骨の骨梁や微細冠血管などの三次元構築の解析ツールとして応用されている。ヒトの骨試料を解析した報告も多くみられ、骨粗鬆症などの代謝性骨疾患における病態解析での有用性が期待されている。なお、非転移部位の三次元再構築画像で観察された rod 様や plate 様の骨梁構造は、これまでの報告に一致する結果であった。今回の検討の結果、良性造骨部では三次元的に骨梁数の増加はなく、主に骨梁幅の増加が著明であり、骨梁の菲薄化は少ないことが判明した。一方、骨転移部は 3 次元的な骨量の増加に従って骨梁数が増加したが、骨梁の菲薄化が著明であった。これらの所見は、良性造骨部では骨形成が優位で比較的骨吸収の程度が低い、低骨代謝回転の状態にあるのに対して、前立腺癌の骨転移部では骨形成が優位であるが、骨吸収の亢進も伴う高骨代謝回転の状態にあることを形態的に表していると推測された。また骨梁の凹凸面状構造の指標である TBPf は、骨転移群の BV が増加するに従って正常部に比して低下を示し、骨梁の菲薄化が進行していることが認められた。さらに rod 様骨梁と plate 様骨梁の構造比率を表す SMI では、骨転移部の mild 群は正常群および良性造骨群に比して SMI が有意に高い値を示し、その後骨転移が進行するに従って低下した。これは骨転移初期の造骨性変化によって骨梁が膨化するために球状から桿状の構造の比率が高くなり、その後骨梁の破壊が進行するに従って板状の構造比率が高くなっていることを反映していると考えられた。このように、前立腺癌骨転移では正常な骨形成とは異なった造骨性変化や骨吸収が増加している所見は骨代謝マーカにおける検討でも明らかにされている。

以上のように骨関節炎、造骨性骨転移のいずれにおいても、その三次元的な骨梁構造と骨代謝には相関関係がみられることが示唆された。

E. 結論

良性造骨部では三次元的に骨梁数の増加はなく、主に骨梁幅の増加が著明であった。一方、骨転移部は 3 次元的な骨量の増加に従って骨梁数が増加した。

骨転移部は骨量が増加するに従って正常部に比して、骨梁の菲薄化が進行していることが認められた。また骨梁構造は骨転移初期は骨梁が膨化するために球状から桿状の構造の比率が高くなり、その後骨梁の破壊が進行するに従って板状の構造比率が高くなっていることが示唆された。

F. 健康危険情報

3 次元骨微細構造の検討の結果から、良性と悪性の骨硬化性病変の間には、骨梁構造に差違が存在することが示唆された。

また、良性骨硬化性病変では、骨梁数は正常で骨梁幅が増加する所見が得られたが、骨強度や臨床との関連性の検討が今後必要と思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Tamada T, Sone T, Otsuka N, Miyoshi H, Iizuka

M, Kajihara Y and Fukunaga M: THREE-

DIMENSIONAL TRABECULAR MICROSTRUCTURE IN BONE

METASTASIS

FROM PROSTATE CANCER. CIBD 2001

H. 知的財産権の出願

なし。

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
分担研究報告書

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

分担研究者 高岡 邦夫 信州大学医学部整形外科教授
共同研究者 小林 千益、斎藤 直人、縄田 昌司、堀内 博志
太田 浩史 信州大学医学部整形外科
高橋 榮明、伊藤明美、山本 智章
新潟骨の科学研究所
白木 正孝 成人病診療研究所

研究要旨：人工股関節置換術(THA)を行う患者には、しばしば著しい脊柱変形を合併する。脊柱変形の発生機序解明の端緒を得るために、脊柱変形と股関節変形の関連性を調べ、どのような患者で脊柱変形が著しいか調べた。1994～2001年に手術を行ったTHA286例を対象とした。股関節疾患の診断は変形性股関節症(OA)が248関節(87%)であった。腰椎X線像で、Kellgren-Lawrenceの変形性脊椎症の0～4grade分類を判定した。術前股関節X線前後像で、Bombelliの骨棘形成の程度分類を行った。この分類はOAを、骨棘形成が著しいhypertrophic OA、骨棘形成が乏しく関節破壊が進行するatrophic OAと、その中間のnormotrophic OAに3分類する。著しい変形性脊椎症(Kellgren-Lawrenceのgrade 3、4)は、骨棘形成が乏しく関節破壊が進行するatrophic OAに高頻度に合併した。この病態に関し、患者属性(性別、年齢、体重、身長など)、DXAによる腰椎骨密度、血液検査(血沈、CRP、血清のIL-1 β 、IL-1RA、IL-6、TNF- α 、TNFsR-1、TNFsR-2、IGF-1、MMP-3、MMP-13、BAP、OC、Glu-OC、NOx濃度)、尿検査(PPD、NTx)、腸骨骨生検の骨形態計測で、関連因子を検討した。著しい変形性脊椎症を伴うatrophic OAと有意な関連があった項目は、患者の高年齢と低身長、股関節疾患が一次性OAであること、Heberden結節や全身性OAの存在、腰椎骨密度の高Z値、血清TNF- α 、TNFsR-1、TNFsR-2、MMP-3、TIMP-1の高値、海綿骨パラメーターでのOV/BV、OS/BS、Ob.S/BS、MS/BSの高値であった。この病態の発生メカニズムに関し、血清TNF- α とMMP-3の高値が重要な役割を果たしていると考えられた。その制御がこの病態の発生予防と治療の端緒になりうると期待される。

A.研究目的

人工股関節置換術(THA)を行う患者には、しばしば著しい脊柱変形を合併する。脊柱変形の発生機序解明の端緒を得るために、脊柱変形と股関節変形の関連性を調べ、どのような患者で脊柱変形が著しいか調べた。

B.研究方法

1994～2001年に手術を行ったTHA286例を対象とした。股関節疾患の診断はOAが248関節(87%)であった。術前レントゲンで、骨棘形成が乏しいatrophic OAが49関節(17%)あった。腰椎X線像で、Kellgren-Lawrenceの変形性脊椎症の0～4grade分類[Kellgren, Lawrence 1952]を判定した。術前股関節X

線前後像で、Bombelli の骨棘形成の程度分類を行った[Bombelli 1983]。この分類は OA を、骨棘形成が著しい hypertrophic OA、骨棘形成が乏しく関節破壊が進行する atrophic OA と、その中間の normotrophic OA に3分類する。

Kellgren-Lawrence の変形性脊椎症の 0～4grade 分類と Bombelli の股関節変形の程度分類との間で関連性を検討した。著しい変形性脊椎症(Kellgren-Lawrence の grade 3, 4)と関連があった股関節変形分類について、以下の項目について関連性を検討した。性別、年齢、体重、身長、患者活動性などの患者属性。DXA(QDR)による、腰椎 L2-4 骨密度測定。血液検査では、血沈、CRP のほか、同意を得られた患者では、血清の IL-1 β 、IL-1RA、IL-6、TNF- α 、TNFsR-1、TNFsR-2、IGF-1、MMP-3、MMP-13、BAP、OC、Glu-OC、NOx 濃度を測定し、尿検査で DPD と NTx を計測した。さらに、インフォームドコンセントを得た患者では、THA 時に同側腸骨結節部より骨生検を行い、非脱灰標本を作製し、骨形態計測により海綿骨および皮質骨パラメーターを求めた。

C. 研究結果

著しい変形性脊椎症(Kellgren-Lawrence の grade 3, 4)は、骨棘形成が乏しく関節破壊が進行する atrophic OA に高頻度に合併した(表 1)。著しい変形性脊椎症を伴う atrophic OA と有意な関連があった項目は、患者の高年齢(図 1)と低身長、股関節疾患が一次性 OA であること(表 2)、Heberden 結節(表 3)や全身性 OA(表 4)の存在、腰椎骨密度の高 Z 値、血沈の亢進、血清 TNF- α (図 2)、TNFsR-1、TNFsR-2、MMP-3(図 3)、TIMP-1、osteocalcin(図 4)の高値、海綿骨パラメーターでの OV/BV(図 5)、OS/BS(図 6)、Ob.S/BS、MS/BS(図 7)の高値であった。

D. 考察

今回の THA を行った患者での検討では、著しい変形性脊椎症(Kellgren-Lawrence の grade 3, 4)は、骨棘形成が乏しく関節破壊が進行する atrophic OA に高頻度に合併していた。この病態に関連する因子として、一次性股関節症の高年齢患者であること、Heberden 結節や全身性 OA の存在、血沈亢進、血清の TNF- α 、MMP-3、

TIMP-1、osteocalcin の高値、腸骨骨生検の骨形態計測での OV/BV、OS/BS、Ob.S/BS、MS/BS の高値が関連していた。この病態の発生メカニズムには、血清 TNF- α と MMP-3 の高値が重要な役割を果たしていると考えられた。即ち、脊柱、股関節と他の関節の炎症を主体とする病態であると考えられた。これらの制御によって、その予防と治療が可能となる可能性がある。THA ソケットゆるみの最重要危険因子は、atrophic OA であることであった [Kobayashi et al 2000]。Atrophic OA の予防と治療が可能となれば、THA の耐用性向上が期待できる。

TNF- α は骨粗鬆症や慢性関節リウマチなどでは、骨吸収を促進するサイトカインとして良く知られている。Atrophic OA 患者で、腸骨の骨形成能がむしろ高まっていたことは興味深い。これは、血清 osteocalcin の高値と一致する所見である。変形性脊椎症や変形性股関節症では、TNF- α は全く異なった作用を骨代謝に発揮している可能性がある。

E. 結論

脊柱変形の発生機序解明の端緒を得るために、脊柱変形と股関節変形(OA)の関連性を、THA を施行した 286 例で調べた。著しい変形性脊椎症(Kellgren-Lawrence の grade 3, 4)は、骨棘形成が乏しく関節破壊が進行する atrophic OA に高頻度に合併した。この病態に有意な関連があった項目は、患者の高年齢と低身長、股関節疾患が一次性 OA であること、Heberden 結節や全身性 OA の存在、腰椎骨密度の高 Z 値、血清 TNF- α 、TNFsR-1、TNFsR-2、MMP-3、TIMP-1 の高値、海綿骨パラメーターでの OV/BV、OS/BS、Ob.S/BS、MS/BS の高値であった。この病態の発生メカニズムに関し、血清 TNF- α と MMP-3 の高値が重要な役割を果たしていると考えられた。その制御がこの病態の発生予防と治療の端緒になりうると期待される。

参考文献

Kellgren JH, Lawrence JS: Rheumatism in miners: part II: x-ray study. Brit J Industr Med 9: 197-207, 1952.
Bombelli R: Osteoarthritis of the Hip: Classification and Pathogenesis: The Role of Osteotomy as a Consequent Therapy. Ed. 2, pp. 98-108. New York, Springer, 1983.
Kobayashi S, Saito N, Horiuchi H, Iorio R,

Takaoka K: Poor bone quality or hip structure as risk factors affecting survival of total hip arthroplasty.Lancet 355: 1499-1504,2000.

F.健康危険情報

特になし。

G.研究発表

今年度、日本整形外科学会基礎学術集会で発表予定。

H.知的財産権の出願

なし。

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
分担研究報告書

脊柱変性変形の生化学的マーカーに関する研究

分担研究者 白木 正孝 成人病診療研究所所長

研究要旨：脊柱の変性変形はしばしば疼痛、神経障害により患者の生活能力を障害するので、極めて深刻な疾患である。前年度においてこの変性変形と圧負荷の伝達物質である血漿中 NOx の濃度とが有意の相関関係にあることを報告した。今年度はさらにこの関係に対する遺伝と職業の関係を検討した。結果的に NOx の血中濃度は変性変形と相関し、その濃度は職業と eNOS 27bp polymorphism との相互関係で規定されていた。このことから変性変形は先天的要因と後天的要因が関与しあいながら、少なくとも一部は NOx の産生を介して発症することが予想された。

A.研究目的

脊柱の変性変形を予防するためには、それが発生する病理過程を明らかにしなければならない。そこで、我々は変性変形に連動するなんらかの生化学的マーカーがないか否かを検討することを目的として今回の検討を企画した。昨年は脊椎変性変形を発生する要因の一つとして、圧負荷に際し合成される NO 産生が変形の程度に依存しているか否かを検討し、その産生が変性変形が高度なほど高値となることを報告した。今年度はさらにこの NO の産生酵素である eNOS の遺伝子多型と変性変形の程度、および実際の NO の産生量について検討を加えた。

B.研究方法

成人病診療研究所を受診し、あらかじめ研究目的での採血を承諾した閉経後婦人および 60 才以上の老年男性について検討を加えた。これらの例では全例脊椎レントゲン撮影が行われ、その変性変形の程度が Lawrence-Kalligren の方法に従い G1~G4 に分類された (G1 が殆ど変化なし、G4 が高度の変性変形)。血清 NOx は Cayman Chemical 社製 Colorimetric assay kit により測定した。この測定法で測定できる NOx は NO₂ と NO₃ の総和である。さらに NOx の産生に関わる酵素のうち ENOS の遺伝子多型は Pulkkinen らの報告(J Mol Med 78:372-

379, 2000)に準じ intron 4 における 27-bp polymorphysm につき解析した。

C.研究結果

閉経後女性 395 例の血中 NOx と変性変形の程度との関連を表 1 に示す。全体として両者間には有意の関連(p=0.0130 in ANOVA)があり、変性変形が強いほど NOx の血中濃度は高値であった。男性例は症例数が少なかったため (n=25)変性変形が軽度の G1~2 の群と高度の G3~4 の群の二群に分類して検討したが、女性の場合と同様有意に変性変形が強い群が弱い群にくらべ NOx が高値(p=0.0019)であった。変性変形が発症するか否かは後天的要因によっても規定されるが、先天的要因によっても規定される可能性が考えられたので対象の職業を農家とそれ以外に分類して NOx 濃度を比較した。農家のそれは 110.0±8.6 μM/l であったのに対し、農家以外の職業では 93.4±7.36 μM/l であり農家で高い傾向にあった。

一方、遺伝子多型別にみると、eNOS 27bp の aa+ab (A と略) では 122.3±21.4 μM/l であったのに対し bb (B と略) では 96.8±6.6 μM/l であった。両群間に有意差はなかったが、表 3 に示すように職業と遺伝子型を組み合わせたところ、農家で A タイプをもつものはおなじ農家でも B タイプをもつものにくらべ NOx が有意に高値であり、おなじ A タイプをもつ

ていても農家以外の職業についていたものは農家で A タイプの症例よりも NOx が低値であった。

D. 考察

今回の検討において NOx と変性変形度との間に高度の有意差があった。従って、NOx が恐らくは脊柱への圧負荷の伝達経路となっている可能性が示された。しかし、変性変形に対する NOx の関与には明らかに後天的要因、すなわち職業と先天的要因、すなわち eNOS polymorphism が互いに複雑に関与しあうことが確認できた。このことから、変性変形の発症には体質と後天的な圧負荷の程度とが密接な関連を有していることが推察できた。

E. 結論

前年度において発見された NOx の血液中濃度と変形程度との間の有意の相関関係につきさらなる解析を加えた。結果的に NOx の血中濃度は職業、合成酵素遺伝子多型により規定されており、これら因子の相互関係のもとに変性変形の発症に関与しているのではないかと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

これらの成果は平成 13 年度日本骨代謝学会に

て発表した。

H. 知的財産権の出願

なし。

表 1 女性における変性変形度と血中 NOx 値

変性変形度	例数	NOx, $\mu\text{M/L}$
G1	155	85.5 \pm 6.5
G2	113	107.2 \pm 11.3
G3	51	121.8 \pm 17.3
G4	18	137.2 \pm 28.1

P=0.0130 in ANOVA

表 2 男性における変性変形度と血中 NOx 値

変性変形度	例数	NOx, $\mu\text{M/L}$
G1-G2	15	47.9 \pm 8.1
G3-G4	10	129.9 \pm 26.2

P=0.0019 in ANOVA

表 3 職業と eNOS 27bp genotype と血中 NOx の関係

職業 + eNOS 27 bp genotype	例数	NOx, $\mu\text{M/L}$
農業+(aa+ab)*	2 1	162.8 \pm 25.6
農業+(bb)**	6 9	100.7 \pm 10.5
その他+(aa+ab)@	2 9	105.0 \pm 32.9
その他+(bb)@@	1 2 3	87.7 \pm 6.8

*>** , p=0.0133, *>@, p=0.0445, *>@@, p=0.0016

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
分担研究報告書

脊椎骨折の危険因子に関する縦断的研究

分担研究者 藤原 佐枝子 放射線影響研究所臨床研究部副部長

研究要旨：脊椎骨折は高齢者に頻度が高く、加齢に伴う脊柱変形の主な原因の1つである。今回の研究の目的は、疫学調査集団男女計 2,356 人（年齢 47-95 歳）について、4 年間の追跡調査から脊椎骨折の危険因子を求めた。年齢、既存の脊椎骨折、骨密度は、脊椎骨折発生を予知したが、体重、身長と脊椎骨折発生との関係は認められなかった。骨密度測定部位として、女性においては、腰椎、大腿骨頸部、全身骨の骨密度のいずれも脊椎骨折発生を予知した。男性では、大腿骨頸部、全身骨骨密度は脊椎骨折を予知したが、腰椎骨密度と脊椎骨折発生との関係は認められなかった。大腿骨頸部骨密度が 1 標準偏差低下すると脊椎骨折の相対リスクは男性では 1.5（95%信頼区間 1.0-2.4）、女性では 1.8（95%信頼区間 1.3-2.1）となった。年齢、骨密度を調整しても、既存脊椎骨折がある人はない人に比べ、脊椎骨折の発生率は男性で 4.3 倍、女性で 3.1 倍高かった。

今回の調査から、年齢が高いこと、低骨密度、既存脊椎骨折の存在は、将来の脊椎骨折発生を強く予知した。この結果から、低骨量の人に対して、1つめの脊椎骨折を起こさないための予防対策および治療が、次の脊椎骨折を防ぐためには非常に重要であることが認められた。

A.研究目的

脊椎骨折は、骨粗鬆症に伴う骨折の中で最も頻度が高く、加齢に伴う脊柱変形の主な原因の1つである。脊椎骨折は、高齢者の活動性を低下させる原因の1つであり、頻度が高いだけに、高齢者の QOL を保った健康長寿の社会を達成するためには、その予防対策は急務である。本邦では骨粗鬆症検診における骨密度測定は広く普及している。骨密度がその後の骨折発生の重要な決定因子であることは、欧米における縦断調査から認められている。しかし、本邦においては、追跡調査から骨密度と脊椎骨折発生との関係、脊椎骨折の危険因子を明らかにした調査はほとんどない。そこで、長期追跡調査を行っている疫学集団を使って、骨密度と脊椎骨折リスクの関係および脊椎骨折を予知因子について調査した。このような縦断研究によって脊椎骨折の危険因子を明らかにすることは、骨粗鬆症に関連する骨折の予防対策に貢献するものである。

B.研究方法

対象は、放射線影響研究所の成人健康調査（AHS）における健診を受診し、追跡されている対象者である。AHS は、原爆放射線被曝の健康に対する影響を調査するために、1950 年の国勢調査に基づき、広島市、長崎市およびその周辺地域住民から原爆被爆者およびその対照者からなる約 2 万人を抽出し固定集団を設定して、1958 年から 2 年に 1 回の健診を続け追跡調査を行っている。今回の対象者は、1994 年 1 月から 1995 年 12 月の健診時に骨密度測定、脊椎 X 線検査、体格測定を受け、2000 年 12 月末まで追跡された AHS 対象者である。対象者は、1994-1995 年の検診時に、骨粗鬆症以外の全身性骨代謝疾患（副甲状腺機能亢進症、両側卵巣摘出、腎性など）および骨代謝に影響を与える薬剤（コルチコステロイド、カルチトニン、活性型ビタミン D、ビスフォスフォネート、エストロゲンなど）を内服している人を除外した計 2,356 人（男 763 人、女 1593 人）である。対象者の年齢構成を表 1 に示す。

表 1. 対象者の年齢構成

年齢	男性	女性
47-49	106	140
50-59	133	256
60-69	379	669
70-79	96	404
80+	49	124
合計	763	1593

骨密度は、腰椎 (L2-L4)、大腿骨、全身を二重エネルギー X 線吸収法 (dual X-ray absorptiometry, DXA, QDR-2000, Hologic) で測定した。

脊椎骨折の診断は、判定量的診断法をつかった。新しい骨折の判定は、経時的に X 線椎体像を比較して、椎体高が 20%低下している場合を骨折ありとした。

発生率を算出するにあたって、人年の算出は、1994-95 年の検診時から、新しく椎体骨折が診断された検診時および 2000 年 12 月までの最後の検診時あるいは死亡時までとした。解析は、コックス分析およびポアソン分析を使った。

(倫理面への配慮)

この調査は、対象者に検査項目について同意を得て行った。得られたデータの解析においては、匿名化を行って集団として解析した。

C. 研究結果

1994-95 年における平均年齢は、男性 62.9±9.8 歳、女性 65.4±9.8 歳であった。女性の 88.5%が閉経後で平均閉経年齢は 47.7 歳であった。1994-1995 年にすでに脊椎骨折があると診断された人は、男性 24 人 (3.2%)、女性 151 人 (9.5%) で、追跡期間中に新しく脊椎骨折を起こしたのは、男 27 人、女 149 人であった。平均追跡期間は 4 年であった。

1994-1995 年における対象者の特性を表 2 に示す。

表 2. 対象者の特性

	男性	女性
対象者数	763	1593
年齢 (歳)	62.9±9.8	65.4±9.8
骨密度 (g/cm ²)		
腰椎 (L2-4)	0.977±0.163	0.819±0.159
大腿骨頸部	0.734±0.114	0.623±0.108
全身	0.827±0.128	0.682±0.126
身長 (m)	1.63±0.061	1.5±0.059
体重 (kg)	60.80±9.0	52.3±8.8
BMI	22.7±2.9	23.1±3.6

新規脊椎骨折の発生と統計的に有意な関係があったのは、年齢、既存脊椎骨折、骨密度であった。体重、身長との関係は認められなかった。女性においては、年齢、既存脊椎骨折の有無を調整後、腰椎、大腿骨頸部、全身のどの部位の骨密度においても、将来の脊椎骨折の発生を予知した。男性においては、大腿骨頸部および全身の骨密度と脊椎骨折発生とに有意な関係を認めたが、腰椎骨密度との関係は認められなかった。

男性においては、脊椎骨折の発生は、年齢が 10 歳増えると 1.5 倍 (95%信頼区間 1.0-2.3)、大腿骨頸部骨密度が 1 SD 低下すると 1.5 倍 (95%信頼区間 1.0-2.4)、既存の椎体骨折があると 4.3 倍 (95%信頼区間 1.5-12.6) になった (表 3)。女性では、年齢が 10 歳増えると、脊椎骨折発生は、2.0 倍 (95%信頼区間 1.6-2.4)、大腿骨頸部骨密度が 1 SD 低下すると 1.8 倍 (95%信頼区間 1.3-2.1)、既存の椎体骨折があると 3.1 倍 (95%信頼区間 2.1-4.5) になった (表 3)。

表 3. 脊椎骨折の相対リスク (95%信頼区間)

危険因子	男性	女性
年齢 (10 歳)	1.5 (1.0 - 2.3)	2.0 (1.6 - 2.4)
大腿骨頸部骨密度 (1SD 低下)	1.5 (1.0 - 2.4)	1.8 (1.3 - 2.1)
脊椎骨折既往	4.3 (1.5 - 12.6)	3.1 (2.1 - 4.5)

D. 考察

骨密度は、骨折リスクを予測する主要な要因であることは広く認められている。縦断調査から骨密度と脊椎骨折リスクを調べた欧米の報告では、女性においては、骨密度測定部位は、橈骨下端、踵骨、椎体、大腿骨近位のどの部位でも、将来の椎体骨折を予測すると報告されている。DXA あるいは single X-ray absorptiometry (SXA) で測定した骨密度が 1 標準偏差 (SD) 低いと椎体骨折の相対リスクは 1.3~2.2 であった¹⁻³⁾。今回の調査においても、骨密度 1 SD 低下に対する椎体骨折の相対リスクは、既存の報告とほぼ同じであった。

骨折の既往は、将来の骨折発生を予測する因子として非常に重要である。Kotzbuecher ら⁴⁾は過去の報告を検討し、どの部位の骨折も将来の骨折の予測因子になるが、最も強い関連性があったのは、脊椎骨折既往と脊椎骨折発生との関係で、椎体骨折を持つ人はもたない人に比べ将来椎体骨折を起こすリスクは約 4 倍であると報告した。我々の結果でも脊椎骨折がある人の将来の脊椎骨折の相対リスクは 3-4 で、ほぼ同じであった。骨折既往が、骨量と独立して、将来の骨折を予測するのは、骨折既往は骨の微細構造の欠陥を反映している可能性があること、転倒しやすさ、転倒時の骨折を防御する反応性が低下していることなどを間接的に示しているためと考えられている。特に、他の部の骨折に比べ、椎体骨折の既往があると将来椎体骨折を起こすリスクが高いのは、上記の理由以外に、いったん椎体骨折を起こすと、円背になり、脊柱周辺の筋肉の緊張が生じて、不自然な力が骨に働き、新たな椎体骨折を起こしやすくなる可能性も考えられている。

体重が多い人は骨量が高く、大腿骨頸部骨折の

発生に予防的に働くことは多くの報告で認められているが、体重と椎体骨折・椎体変形との関係を調べた報告は少ない。European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) において、女性では、現在の体重、現在の BMI、25 歳以降の体重増加と椎体変形と関連があったが、男性では、一定の傾向は見られなかった⁵⁾。我々の以前の横断調査においては、骨密度と体重の関係を認めているが、骨密度で調整すると、体重と脊椎骨折の関係は認められなかった^{6,7)}。今回の縦断調査においては、骨密度を調整しているため体重の影響が認められなかったと考えられる。

E. 結論

縦断調査から脊椎骨折発生を予測する因子を検討した。年齢、既存の脊椎骨折、骨密度は、将来の脊椎骨折の予測したが、体重、身長と脊椎骨折発生の関係は認められなかった。女性においては、腰椎、大腿骨頸部、全身骨のいずれの部位の骨密度も、脊椎骨折発生を予測したが、男性では、大腿骨頸部、全身骨骨密度は脊椎骨折を予測したが、腰椎骨密度との関係は認められなかった。年齢、骨密度を調整すると、既存脊椎骨折がある人に比べ、ない人は 3-4 倍脊椎骨折の発生率は高かった。

今回の調査から、高齢者、低骨量の人、脊椎骨折を既に持っている人は、次の骨折を起こす高リスク者であり、低骨量の人に対して 1 つめの脊椎骨折をおこさないための予防および治療が非常に重要であることが認められた。

参考文献

- Gardsell P, Johnell O et al: Predicting various fragility fractures in women by forearm bone densitometry: a follow-up study. *Calcified Tissue Int* 52:348-353, 1993.
- Ross PD, Davis JW et al: Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 114:919-923, 1991.
- Melton LJ III, Atkinson EJ et al: Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 8:1227-1233, 1993.
- Klotzbuecher CM, Ross PD et al: Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: A summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone*

Miner Res 15:721-739, 2000.
Johnell O, O'Neill T et al: Anthropometric measurements and vertebral deformities. Am J Epidemiol 146:287-93, 1997.
Ross PD, Fujiwara S, Huang C, Davis JW, Epstein RS, Wanich RD, Kodama K, Melton III LJ. Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. International J Epidemiol 24:1171-1177, 1995.
Huang C, Ross PD, Fujiwara S, Davis JW, Epstein RS, Kodama K, Wasnich RD. Determinants of vertebral fracture prevalence among native Japanese women and women of Japanese descent living in Hawaii. Bone 18:437-442, 1996.

F.健康危険情報

なし。

G.研究発表

論文発表

雑誌

折茂肇、林泰史、福永仁夫、曾根照喜、藤原佐枝子、白木正孝ら：原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）日本骨代謝学会雑誌 18:76-82,2001

藤原佐枝子、笠置文善：骨粗鬆症の新しい診断基準（2000年度改訂版）診断基準（1996年度版）の縦断調査による妥当性の評価 The Bone 15:227-231, 2001.

福永仁夫、曾根照喜、友光達志、大塚信昭、永井清久、藤原佐枝子、骨代謝マーカーの年齢・性別の基準値 Osteoporosis Japan 9:265-271, 2001

藤原佐枝子 骨折予知因子としての骨量測定 Clinical Calcium 11:655-657,2001

藤原佐枝子 躯幹骨 DXA を用いた大腿骨近位部骨塩量の互換式 Osteoporosis Japan 9:501-503,2001

Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G, Ross PD. Performance of Osteoporosis Risk Indices in a Japanese Population. Curr Ther Res 62(8): 586-594, 2001.

Koh LT, Sedrine WB, Torralba TP, Kung A, Fujiwara S, Chan SP et al. A simple tool to

identify Asian women at increased risk of osteoporosis. Osteoporos Int 12:699-705,2000

Kaneki M, Hodges S, Hosoi T, Fujiwara S, Lyons A, Crean J, Hajime O et al Japanese fermented soya bean as the major determinant for the large geographical differences in circulating levels of vitamin K2 : Possible implications for hip fracture risk. Nutrition, 17:315-321, 2000

著書

藤原佐枝子 骨粗鬆症検診 診療放射線技術上巻（山下一也、速水昭宗編）南江堂 東京 p214-216 2001

学会発表

Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G, Sedrine B, Reginster JY Applying a simple clinical tool to identify osteoporosis among Japanese women. 1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the European Calcified Tissue Society. 5-10 June 2001

藤原佐枝子、増成直美、Sedrine B, Reginster JY 骨粗鬆症を判別する簡単な自己評価指数の評価と適応 第21回日本骨形態計測学会 2001年7月6-7日

藤原佐枝子 日本における骨粗鬆症の椎体骨折 第19回日本骨代謝学会 2001年8月8-1日

藤原佐枝子 骨量減少と骨折の予測因子をめぐる新しい展開—骨量による骨折リスクの予知 第3回日本骨粗鬆症学会 2001年9月13-15日

Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G, Ross PD Performance of simple risk indices for identifying postmenopausal Japanese women with osteoporosis. 23th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 12-16 October 2001

H.知的財産権の出願

なし。

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

脊椎変形の遺伝的素因に関する研究

分担研究者 細井 孝之 東京都老人医療センター医長

研究要旨：高齢者の脊椎変形をもたらす骨粗鬆症と変形性脊椎症は複数の遺伝的素因と環境因子との相互作用の中で発症する多因子性疾患である。これらの遺伝的素因を解析する方法として、これらの疾患。あるいはそれぞれの疾患における重要な臨床指標と骨代謝関連遺伝子の多型性との関連を検討することが有用である。本年度は骨量との関連が見出された遺伝子多型性の生物学的意義を確認するための検討を行なった。

A.研究目的

高齢者の脊椎変形をもたらす主要な疾患として、骨粗鬆症と変形性脊椎症が挙げられる。これらの疾患は複数の遺伝的素因と環境因子との相互作用の中で発症する多因子性疾患である。我々は骨粗鬆症の病態形成に関与する遺伝子群を遺伝子多型性を用いて解析してきたが、脊椎変形の遺伝的素因をとらえるためには、さらに検討する遺伝子群とその多型性を増やして骨量との関連を検討するとともに、優位な関連を持つ多型性の生物学的な意義を検討する必要がある。我々は、骨吸収性サイトカインとして知られるインターロイキン6（IL6）遺伝子の転写調節領域の多型性（5' UTR -571G/C）が骨量と関連することを報告した（Ota N, *et al.* 2001）が、本年度はこの多型性を持つ生物学的意義を *in vitro* の培養系での検討を行なった。なおこの研究は東京都老人医療センター整形外科山本精三医長、同石橋英明医長東京都老人総合研究所腰原康子博士、日本医科大学老人病研究所江見充教授らとの共同研究である。

B.研究方法

高齢女性の大腿骨人工骨頭置換手術時に得られる骨髓液を用いからKoshiharaらの方法に従って、骨髓ストローマ細胞を得た。この細胞培養系にインターロイキン1を添加し、上清中のIL6をEISA法で定量した。

IL6 遺伝子の多型性（5' UTR、-571G/C）は骨髓細胞から抽出した DNA を用いて polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)法によって決定した。なお、本研究の対象者からは十分な説明のもと、インフォームドコンセントを得て協力をいただいた。

C.研究結果

本研究の対象者におけるIL6プロモーター領域の遺伝子型分布はGG:GC:CC=2:20:25 と GG 型は極端に少なく、以下の検討は GC 型 CC 型について行なった。GC 型と C 型では IL1 を添加しない、ベースラインでの *in vitro* IL6 産生量には差異が認められなかった。一方、IL1 による IL6 産生誘導は CC において GC よりも高い傾向がみとめられた。また、この集団においては本遺伝子多型性と大腿骨頸部、橈骨、脊椎の骨量（dual energy X-ray absorptiometry, DXA で測定）との関連は認められなかった。、CC 群では IL6 産生量とこれらの骨量との間に有意な負の相関が認められた。一方、GC 群では IL6 産生量と橈骨の骨量との間に負の相関傾向が認められたが、統計的に有意なものではなかった。

D.考察

骨粗鬆症にかぎらず生活習慣病はその発症に複

数の遺伝的素因と生活習慣的要因が関与する多因子遺伝子病である。これらの疾患の遺伝的素因をゲノム情報によって解明することができれば、より効果的な予防と治療の手段が講じられるものと期待されている。現在までに多数の候補遺伝子について多型性と骨量との関連が検討されてきた。それらの結果は必ずしも一定したものではなかった。この種の研究では、人種差や他の交絡因子の影響や対象集団の小ささなど、多くの問題点が指摘されている。これらの課題を克服する研究デザインを設定することとともに、検討する遺伝子多型性の生物学的意義を常に確かめる必要がある。本研究はそのような立場で行なわれたものであり、今後ゲノムワイドの検索によって得られた情報についてもこのような観点からの検討を加えたい。

E. 結論

骨量と関連のある IL6 遺伝子のプロモーター領域の多型性が、IL1 によって誘導される IL6 産生量と関連があることが示唆された。

F. 健康危険情報

今年度の研究においては健康危険情報は得られなかった。

G. 研究発表

論文発表

Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, Sone T, Fujiwara S, Shiraki M, Kushida K, Miyamoto S, Soen S, Nishimura J, Oh-Hashi Y, Hosoi T, Gorai I, Tanaka H, Igai T, Kishimoto H. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. *J Bone Miner Metab.* 2001;19(6):331-7.

Nishizawa Y, Nakamura T, Ohata H, Kushida K, Gorai I, Shiraki M, Fukunaga M, Hosoi T, Miki T, Nakatsuka K, Miura M. Guidelines on the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2001). *J Bone Miner Metab*2001;19(6):338-44.

Hosoi T. Perspectives of post-genomic medical care in osteoporosis *Nippon Rinsho.*

2001 Jan;59(1):175-9.

Ogata N, Shiraki M, Hosoi T, Koshizuka Y, Nakamura K, Kawaguchi H. A polymorphic variant at the Werner helicase (WRN) gene is associated with bone density, but not spondylosis, in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2001;19(5):296-301.

Ota N, Nakajima T, Nakazawa I, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H, Inoue S, Shirai Y, Emi M. A nucleotide variant in the promoter region of the interleukin-6 gene associated with decreased bone mineral density. *J Hum Genet.* 2001;46(5):267-72.

Ota N, Hunt SC, Nakajima T, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H, Shirai Y, Emi M. Linkage of human tumor necrosis factor-alpha to human osteoporosis by sib pair analysis. *Genes Immun.* 2000;1(4):260-4.

Ezura Y, Iwasaki H, Ishida R, Shiraki M, Inoue S, Hosoi T, Yoshida H, Suzuki T, Orimo H, Emi M. Genome-wide SNP scanning for identification of susceptibility genes of osteoporosis *J Nippon Med Sch.* 2001 Oct;68(5):426-9. Japanese.

Uenishi K, Ishida H, Kamei A, Shiraki M, Ezawa I, Goto S, Fukuoka H, Hosoi T, Orimo H. Calcium requirement estimated by balance study in elderly Japanese people. *Osteoporos Int.* 2001;12(10):858-63.

Kaneki M, Hedges SJ, Hosoi T, Fujiwara S, Lyons A, Crean SJ, Ishida N, Nakagawa M, Takechi M, Sano Y, Mizuno Y, Hoshino S, Miyao M, Inoue S, Horiki K, Shiraki M, Ouchi Y, Orimo H. Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition.* 2001 Apr;17(4):315-21.

Kim H, Yoshida H, Suzuki T, Ishizaki T, Hosoi T, Yamamoto S, Orimo H. The relationship between fall-related activity restriction and functional fitness in elderly women. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi.* 2001 Nov;38(6):805-11.

H. 知的財産権の出願

なし。

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
分担研究報告書

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

分担研究者 鈴木 隆雄 東京都老人総合研究所副所長
共同研究者 吉田 英世 東京都老人総合研究所疫学部門

研究要旨：地域在宅高齢女性を対象とし、初回調査に標準化された X 線撮影と問診により、脊柱変形の実態と、脊柱変形や脊椎の疾病に伴う基本的日常生活動作能力（ADL）や手段的 ADL、健康度自己評価、生活満足度などに関する基本的（ベースライン）データを収集した後、1 年間での ADL の変化について観察した。その結果、ADL は 5 項目のうち 2 項目において加齢によると思われる低下傾向が認められ、非自立者は 1.8% から 2.7% へ増加していた。

A. 研究目的

高齢期における日常生活動作能力（ADL）を規定する要因は数多く知られているが、なかでも筋・骨格系の問題は頻度も多く早急な対策の必要な問題である。さらに筋・骨格系の老化に伴う ADL の低下と密接に関連付けられている 1 つの要因が脊柱変形である。

今回我々は地域在宅高齢者で基本的 ADL の自立した方々について脊柱変形の出現頻度や重症度（程度）あるいはそれに伴う自覚症状や ADL（基本的 ADL と手段的 ADL）への影響などを前向き研究から分析する目的でコホートを設定し、2000 年に調査を行ない得た後 ADL 低下により顕著と思われる 70 歳以上の対象者における 1 年間での ADL の変化を追跡し分析したので報告する。

B. 研究方法

調査対象者は秋田県上小阿仁村在住の 70 歳以上の地域在宅高齢女性である。2001 年 8 月現在での全対象者は約 806 名（男性 331 名、女性 475 名）であるが、このうち調査参加者は女性 251 名であった。調査実施にあたっては、入院、入所不在者を除き、かつ顕著な骨疾患を有せず、独歩にて検診受診の可能であり、ほぼ自立した日常生活動作能力を有する者が調査対象となった。

今回の事業のための調査は 2000 年 10 月 1 日から 10 月 5 日までの 5 日間で実施した。調査会場は同村保健センターをはじめ村内 5 ケ所におよぶ公民館などを巡回した。

調査項目は、面接調査で実施され内容は日常生活動作能力（ADL）、老研式活動能力指標（I-ADL）、痛み、身体能力、健康度自己評価、生活満足度、転倒恐怖感、転倒・骨折歴、認知機能（MMSE）および失禁調査等であった。

C. 研究結果

調査参加者は 251 名であるが 2000 年の初回調査および 2001 年の追跡調査でいずれにも欠損データのない者 227 名が分析対象者となった。各年齢階級における受診者数からの割合（%）は表 1 に示す通りである。

表 1 調査参加者の年齢階級別人数

70-74 歳	102 名	(44.5%)
75-79 歳	75 名	(33.0%)
80-84 歳	34 名	(15.0%)
85+ 歳	6 名	(7.0%)
計	227 名	(100.0%)