

200400555 A

厚生労働科学研究費補助金

痴呆・骨折臨床研究事業

高齢者の脊柱変形と躯幹短縮による
生活機能低下の実態の解明と予防法の開発

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 中村 利孝

平成 17 (2005) 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

高齢者の脊柱変形と躯幹短縮による
生活機能低下の実態の解明と予防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	藤原 佐枝子	放射線影響研究所 臨床研究部	部 長
	吉村 典子	東京大学大学院 医学系研究科 関節疾患総合研究講座 (前・和歌山県立医科大学 公衆衛生学)	客 員 助教授 (講 師)
	青柳 潔	長崎大学 医学部 公衆衛生学	教 授
	吉田 英世	東京都老人総合研究所 疫学部	副参事 研究員
	白木 正孝	成人病診療研究所 老年病学	所 長
	細井 孝之	東京都老人医療センター 内分泌科	科 長
	井上 聡	東京大学大学院 医学系研究科 加齢医学講座	講 師

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

高齢者の脊柱変形と躯幹短縮による生活機能低下の実態の解明と予防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. 高齢者の身長低下と健康関連 QOL 12

放射線影響研究所 臨床研究部

藤原 佐枝子

2. 身長低下と脊椎椎体骨折および変形性脊椎症発生との関連 18

和歌山県立医科大学 公衆衛生学

吉村 典子

3. 中高年女性における新規椎体骨折と QOL：背部痛・腰痛と日常生活動作 24

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 公衆衛生学分野

青柳 潔

4. 身体所見および脊椎 X 線所見と転倒のリスクに関する研究 33

東京都老人総合研究所 疫学部

吉田 英世

5. 脊椎変性変形にと骨折の関係について 38

成人病診療研究所 老年病学

白木 正孝

6. 脊柱変形をもたらす疾患の発症における遺伝的素因の検討 46

東京都老人医療センター 内分泌科

細井 孝之

7. 脊柱変形と遺伝子の関連：長野コホート 55

東京大学大学院 医学系研究科 加齢医学講座

井上 聡

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 62

総括研究報告書

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
痴呆・骨折臨床研究事業
総括研究報告書

高齢者の脊柱変形と躯幹短縮による
生活機能低下の実態の解明と予防法の開発に関する研究

主任研究者 中村 利孝 産業医科大学整形外科教授

本研究は高齢者の脊柱変形と躯幹短縮による生活機能低下の実態を明らかにし、高齢者の生活の質を改善させることが目的である。

平成 12 年度以降 5 つのコホートで脊柱変形、QOL、遺伝的要因に関する研究を行った。1) 40 歳以上の男女 299 人における 10 年間の縦断研究（和歌山コホート）では身体測定、骨密度、X 線調査を行い、性別、年代別に新規椎体骨折発生と身長変化の関連を調べた。2) 男女 1941 人（平均年齢 71.5 歳）に対する横断研究（広島コホート）では最も身長の高かった時と比較した身長変化、X 線での脊椎骨折の有無および質問票による健康関連 QOL を調べた。3) 40 歳以上の女性 372 名の縦断研究（肥前大島研究）では脊椎 X 線、腰背部痛の有無、質問紙を用いて日常生活動作制限の有無を調べた。4) 65 歳以上の女性 215 名に対する 4 年間の縦断研究（秋田コホート）では身体測定、脊椎 X 線、質問紙を用いた転倒のリスク評価を行った。5) 閉経後女性 1162 名に対する平均 4.5 年の縦断研究（長野コホート）では胸椎腰椎 X 線にて脊柱変性・変形の加齢変化を横断的、縦断的に評価し、観察開始時の脊柱変性と骨折との関連および新規骨折の発生と脊柱変性・変形の推移の関連を検討した。6) 遺伝的研究として骨芽細胞による骨形成で重要な Wnt- β -catenin シグナル伝達に関連する 2 つの遺伝子（LRP5、sFRP4）およびビタミン K サイクルの key enzyme である γ -glutamyl carboxylase (GGCX) 遺伝子それぞれにおける遺伝子多型と脊椎変形との関連を調べ、遺伝子産物の酵素活性を測定した。

1) 骨折を認めなかった対象の新規脊椎椎体骨折の性、年齢別の累積発生率は、男女とも増加した。身長低下は脊椎椎体骨折の発生と有意な関連を示した。2) 身長低下と骨密度低下、脊椎骨折は強い関連があり、若いころから 2cm 以上身長が低下している高齢者において健康関連 QOL の低下を認めた。3) 新規椎体骨折発生は年齢が高くなるに従って有意に増加し、年間平均発生率は 8.9%であった。新規椎体骨折数が多いほど有意に腰痛・背部痛の悪化と関連し、特に背中を伸ばす動作や歩行動作を制限していた。4) 身長が低いことや前傾姿勢が強いことは、

は、既存骨折の存在または新規骨折発生と骨棘の数およびその程度が関連した。縦断的調査では、既存骨折の存在または新規骨折発生は骨棘の程度を進行させること、骨棘形成は高齢になるほど変化の速度が増加することが明らかとなった。6) LRP5 および sFRP4 の遺伝子多型が骨量あるいは椎間板狭小化に関与することが示唆された。また GGCX 遺伝子ではエクソン 8 の Arg325Gln において Arg325 は vitamin K 欠乏に対して防御的で、vitamin K による治療効果がより有効であることが示唆された。

以上の結果より、①身長低下は骨密度低下および脊椎骨折と有意な関連があり、身長低下および多椎体骨折はいずれも腰痛や運動能力を低下を招いて QOL を悪化させ、低身長および前傾姿勢により転倒の危険性が高まることが明らかとなった。②椎間板狭小化、終板硬化および骨棘形成などの脊柱変性は、加齢に伴い直線的に頻度が高くなり、これら変性と椎体骨折との関連も認めた。

③ γ -glutamyl carboxylase (GGCX)、LDL Receptor-related Protein 5、Secreted Frizzled Related Protein 4 (sFRP4)などの遺伝子多型が骨粗鬆症や変形性脊椎症の発症に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

「国民衛生の動向」によれば、寝たきりの原因として骨粗鬆症・骨折は、脳血管疾患に次いで多い。高齢女性に多発する骨粗鬆症関連骨折は、痛み、精神的苦痛・不安、日常生活動作(ADL)の制限等を来し、生活の質(QOL)を著しく低下させる。骨粗鬆症性骨折の中でも、脊椎椎体骨折はもっとも有病率の高い骨折であり、高齢者の生活の質(QOL)を損なうこともわかってきた。さらに脊椎椎体骨折はその後の大腿骨頸部骨折などさらに重大な合併症を引き起こすことも明らかになってきており本骨折の予防は急務である。

一方変形性関節症 (osteoarthritis : 以下 OA) は骨粗鬆症とは異なり骨増殖性疾患のひとつであるが、これも痛みのため ADL

に影響を及ぼし、高齢者の QOL を低下させ、生活寿命を短縮させると考えられている。OA の患者数は国内で 700 万人を越えており、今後もその患者数が増えることは明らかである。本症はその発症要因、病態の推移などが未だに不明で、その予防方法や保存的治療も存在しないのが現状である。加齢とともに発生頻度が増す骨粗鬆症との合併もまれではない。にもかかわらず本症と骨粗鬆症は一般には逆の病態とみなされ、変形性変形の存在は骨密度を高め、骨折の発生には防御的に働くと思われてきた。

高齢者の脊柱変形は 2 つの主要な疾患、すなわち骨粗鬆症と変形性脊椎症によってもたらされる。これらの疾患の発症には遺伝的素因と環境因子(生活習慣因子)の両方がかかわっていると考えられる。運動器系におけるこれら二つの重要な高齢者に影響

を及ぼす疾患の有意な予測因子が存在すれば、早期発見早期予防につながり有用と考える。その一つの候補要因として著者らは身体計測値、なかでも身長低下に注目した。高齢者の身長低下の主な原因として、脊椎骨折が知られている。昨年度までの研究から、比較的新しい脊椎骨折、4cm以上の身長低下があるとEQ5Dで評価される健康に関するQOLが低下し、4cm以上の身長低下があると、脊椎骨折と独立し、EQ-5Dが低下することを報告した。身長低下と脊椎椎体骨折については、その関連性が報告されているが、脊椎椎体骨折の有病との関連についての報告がほとんどであり、身長低下と脊椎椎体骨折発生との関連について言及した報告は少ない。さらに身長低下と変形性脊椎症についての関連についてはほとんど報告されていない。

以上から、本年度の研究目的は以下の点を明らかにすることである。

- ①新規脊椎椎体骨折の発生率を明らかにし、新規発生脊椎椎体骨折が腰痛・背部痛及び日常生活動作に対してどのように影響するのかを解析すること
- ②骨粗鬆症による骨折発生と変性変形の関連を明らかにすること
- ③高齢者における身長低下と骨密度、脊椎骨折との関係を明らかにすること。
- ④高齢者の身長低下とQOLとの関連を明らかにすることである。
- ⑤これらの疾患における遺伝的素因を候補遺伝子の多型性と臨床的指標との連関解析をおこなうこと。

B. 研究方法

身長低下と脊椎椎体骨折および変形性脊椎症発生との関連（吉村典子）

1989年に40-79歳の和歌山県特定地域全住民1543人（男性716人、女性827人）、この集団から1990年に40-79歳の男女各年代50人、計400人をランダムに選び、骨粗鬆症検診を実施した。同対象者には3年後、7年後にも身体測定および骨密度調査を行った。10年目の追跡調査として同対象者の身長、体重、翼幅、手首周り、握力を測定し、骨密度を測定した後、再度エックス線調査を行った。

高齢者の身長低下と健康関連QOL（藤原佐枝子）

2002-2004年に、骨密度、身長測定し、1958年から長期的な身長データを持つ1941人（男657人、女1284人、年齢58歳以上、平均年齢 71.5 ± 8.9 歳）が対象である。骨密度は大腿骨近位部を二重X線吸収法で測定した。身長低下は、1958年からの最も身長の高かった時の身長から現在の身長を引き算して求めた。2002年、自己記入式の質問票を使ってEQ5Dの質問項目を尋ねた。脊椎骨折の診断は、腰椎および胸椎X線検査による半定量的診断法を使った。

中高年女性における新規椎体骨折とQOL：背部痛・腰痛と日常生活動作（青柳潔）

長崎県西彼杵郡大島町在住女性で初回調査を行った586名中、追跡調査が可能だった372名を対象とした。脊椎のレントゲン写真（胸椎側面、腰椎側面）を撮影し、各脊椎の前壁、中央、後壁の高さを計測し、

初回の値と比較して20%以上減じている場合を新規発生骨折と診断した。日常生活動作(ADL)は質問紙を用いて、14項目について、不自由の有無を調べた。3項目以上の不自由があれば、日常生活動作制限ありと定義した。質問紙を用いて、追跡期間中、腰痛・背部痛が悪化したかを調べた。また、腰痛・背部痛が悪化した者には、医療機関受診の有無、疼痛の持続期間、疼痛の程度を調べた。

身体所見および脊椎X線所見と転倒のリスクに関する研究（吉田英世）

65歳以上の地域在住の高齢女性215名を対象に4年間の前向き追跡調査を行った。調査開始時に身体測定および胸椎・腰椎X線写真を撮像し、4年後に質問票調査を行った。質問票は介護予防の対象である老年症候群の転倒等のリスクの有無を判別できる項目のセットを作成した。どのような身体的因子およびX線学的脊柱変性因子が、4年後の転倒リスクに関連するかを調べた。

脊柱変性変形と骨折の関係について（白木正孝）

成人病診療研究所-骨粗鬆症長期介入研究に登録した3500名のうち、ランダムにサンプリングした閉経後婦人1162名を対象にした。脊椎レントゲン撮影、腰椎骨密度(LBMD)測定、骨代謝マーカー測定、血液生化学検査を行った。脊柱変性・変形の加齢変化を横断的、および縦断的に評価し、観察開始時の脊柱変性と骨折との関連および観察開始時の脊柱変性・変形が将来の骨折に及ぼす影響、および新規骨折の発生と脊柱変性・変形の推移の関連を検討した。脊柱変形をもたらす疾患の発症における

遺伝的素因の検討（細井孝之）

- ①GGCX 遺伝子のSNPsの検索を行い、対象者の遺伝子型を決定した。
- ②外来受診者のうち希望者からDNAサンプルを目的とする採血を行った。
- ③DXA法を用いて大腿骨近位部の骨量を測定した。また胸腰椎のレントゲン写真における脊椎変形の評価を行った。
- ④COS7細胞にGGCX遺伝子を導入し、発現させ遺伝子産物の酵素活性を測定した。

脊柱変形と遺伝子の関連：長野コホート（井上 聡）

Nagano cohort研究に参加した閉経後女性273名より採血しLRP5遺伝子における2つの遺伝子多型およびWnt-βカテニンシグナル伝達因子sFRP4遺伝子におけるArg262のSNPについて調べた。腰椎骨密度測定ならびに胸腰椎のX線写真における脊椎変形の評価を行い、遺伝子多型との関係について統計学的解析を行った。

C. 研究結果

身長低下と脊椎椎体骨折および変形性脊椎症発生との関連（吉村典子）

初回調査時の対象400人中、10年目に参加したのは299人（男性137人、女性162人：参加率74.8%）であった。身長低下を年代間で比較すると、女性において年代とともに身長は有意に低下していた。骨折を認めなかった対象の新規脊椎椎体骨折の性、年齢別の累積発生率は、男性ではベースライン調査時の40歳代から順に2.9, 2.8, 8.6, 21.1%となり、女性では40歳代から順に2.1, 7.0, 18.9, 31.3%となった。新規

osteophytosis の性、年齢別の累積発生率は、男性では 40 歳代から順に 8.8, 23.3, 43.8, 20.0% となり、女性では 40 歳代から順に 4.4, 4.8, 5.9, 17.4% となった。男性の身長変化の脊椎椎体骨折のオッズ比は 1.36 (95%CI 1.03-1.80) となり有意な関連を認めた ($P < 0.05$)。

高齢者の身長低下と健康関連 QOL (藤原佐枝子)

男性では、骨密度正常域の 7%、骨量減少・骨粗鬆症域の 25% に、女性では、正常域の 20%、骨量減少・骨粗鬆症域の 50% に、4cm 以上の身長低下を認めた。4cm 以上の身長低下を示す人は、男性において、骨密度が正常な人に比べ、オッズ比は、骨量減少域を示す人で 2.9、骨粗鬆症域で 4.0、女性では、骨量減少域で 2.2、骨粗鬆症域で 2.5 となり、骨量減少域、骨粗鬆症域の順に身長低下のリスクが高くなった。身長低下と脊椎骨折は強い関連があり、身長 1cm 低下当たり、脊椎骨折のオッズ比は 1.29 (95% 信頼区間 1.22-1.37, $p < 0.0001$) であった。身長の低下程度が大きいほど、EQ-5D は低下していた。

中高年女性における新規椎体骨折と QOL: 背部痛・腰痛と日常生活動作 (青柳潔)

対象者の年齢は平均 (標準偏差) 67.6 (9.2) 歳だった。期間は、2.0-5.5 年であり、平均 (標準偏差) 3.4 (0.7) 年だった。既存骨折がなく、新規骨折発生のなかった群の平均年齢は 65.6 歳で、新規骨折発生のあった群の平均年齢は 68.7 歳であった。新規骨折発生群で有意に年齢が高かった ($p = 0.007$)。既存骨折があり、新規骨折発生

のなかった群の平均年齢は 70.7 歳で、新規骨折発生のあった群の平均年齢は 77.3 歳であった。新規骨折発生群で有意に年齢が高かった ($p = 0.0008$)。40 歳代で新規椎体骨折発生者は、年齢が高くなるに従って有意に増加した。骨折発生者で有意に腰痛・背部痛悪化者が多かった ($p = 0.04$)。椎体骨折発生数が多いほど有意に腰痛・背部痛の悪化と関連していた ($p = 0.03$)。もっとも多かった疼痛持続期間は「1 ヶ月未満」だった。疼痛持続期間と骨折発生との間には関連は認められなかった。疼痛程度と骨折の有無とは関連が認められなかった。新規骨折なしを基準にすると、新規骨折 1 個は、「頭より高い所にある物に手を伸ばす」「平らなところを 100m 歩く」「食べ物や洋服の買い物をする」動作の不自由と有意に関連していた。新規骨折 2 個以上は、「ソックスやストッキングをはく」「重いかばんや 3-4 歳の子供を持ち上げる」動作を除いた全ての動作の不自由と有意に関連していた。また、新規骨折 2 個以上は、日常生活動作制限 (14 項目の日常生活動作中 3 個以上の不自由) と有意に関連していた。

身体所見および脊椎 X 線所見と転倒のリスクに関する研究 (吉田英世)

転倒リスク「あり」の者は、207 名中、119 名 (57.5%) であった。転倒リスクに関わる要因として、身体計測では、身長で「146cm 以上」が「146cm 未満」に比べて、転倒リスク保有の相対危険度は、0.47 倍 (0.24~0.91)、一方、重心線距離では「+5.0cm 以上」が「+4.0cm 以下」に比べて、転倒リスク保有の相対危険度は、2.48 倍 (1.28~4.80) と有意であった ($p < 0.05$)。言い換えれば、身長が低く、前傾姿勢が強

いほど転倒のリスクを保有しやすいことが示された。一方、脊柱のX線所見では、いずれの項目も相対危険度が有意ではなかった。

脊椎変性変形と骨折の関係について (白木正孝)

脊柱変性・変形の加齢変化：脊柱変性・変形の横断的検討ではいずれの指標も、強い加齢変化を示し、加齢とともにその出現頻度は直線的に増加した。その縦断的变化は極めて小さいが、より高齢になるほど変化の速度は増加した。

脊柱変性・変形と脊椎骨折の関係：横断的調査では、既存骨折の存在または新規骨折発生と骨棘の数、およびその程度が関連した。縦断的調査では、既存骨折の存在または新規骨折発生は骨棘の程度を進行させることが明らかとなった。脊柱変性のうち、椎間板狭小化や終板硬化は椎体骨折との関連はなかった。

脊柱変形をもたらす疾患の発症における遺伝的素因の検討 (細井孝之)

GGCX遺伝子エクソン8にSNPがあり325番目のアミノ酸であるArgがGlnに置換する non-synonymous SNPであった。

Arg325Gln多型を比較するとGln/Glnホモの群において有意に高値であり、椎体終板硬化スコアが有意に低値であった。また、vitamin K および人工基質に対する酵素活性は325GlnのGGCXが325ArgのGGCXに比してKm値が低く、Vmaxが高かった。

脊柱変形と遺伝子の関連：長野コホート (井上 聡)

LRP5 遺伝子のイントロン5における遺伝子多型において(CC+CT)では(TT)と比べ骨量が有意に減少し、椎間板狭小化が有意に減少していた。また、イントロン17における遺伝子多型では(AA+CA)が(CC)に比べて有意に骨量が低かった。

sFRP4のArg262のSNPでは(CT+TT)で(CC)に比べ有意に腰椎骨密度が低かった。

D. 考察

身長低下と脊椎椎体骨折および変形性脊椎症発生との関連 (吉村典子)

50歳代以降の同年代では女性の方が脊椎椎体骨折の発生は高頻度で起こる。男性でも70歳代の累積発生率が20%を越える。高齢者の脊椎椎体骨折の予防のためには、70歳以前に男女へだてることなく介入することが望ましい。osteophytosisは男性に高頻度で、年齢との間に関連を認めない。女性では加齢につれて増加していく。男性の身長低下は脊椎椎体骨折発生と有意に関連している。この結果は身長低下が将来の脊椎骨折の予測因子となりうる可能性を示唆する。今回の研究では、ベースライン調査時に骨折と診断されたものは調査対象から除外したが、既骨折患者に他部位の新規骨折が見られることはよくあり、これら再骨折、多発骨折の要因としても身長低下が関連している可能性があり、今後これらの対象者についても検討が必要と考える。また、身長低下とosteophytosisとの間に関連が認められなかったが、OAを考慮する場合にはdisc space narrowingについても検討が必要であり、これらの結果を併せてOAとの関連について今後検討する予定

である。

高齢者の身長低下と健康関連 QOL (藤原佐枝子)

骨粗鬆症域を示す男性の25%、女性の50%が若いころから4cm以上の身長低下を認め、骨粗鬆症域では男女とも身長低下のリスクが高い。日系アメリカ人女性の7.7年間の追跡調査²⁾では、1つ椎体骨折すると平均2.1cmの身長の短縮が起こることが示された。本調査でも、身長低下と脊椎骨折は強い関連があり、身長1cm低下に対し、脊椎骨折のオッズ比は1.2であった。2cm以上の身長低下があると統計学的に有意なEQ5D低下を認めた。今回の調査から、身長低下と脊椎骨折とに密接な関連が見られたが、骨密度が正常な人の中にも4cm以上の身長低下を示す人がおり、これらの人に身長低下の原因およびこれらの原因がEQ5Dに与える影響を次年度に検討する予定である。

中高年女性における新規椎体骨折とQOL：背部痛・腰痛と日常生活動作（青柳潔）

骨折発生者で有意に腰痛・背部痛悪化者が多く、椎体骨折発生数が多いほど有意に腰痛・背部痛の悪化と関連していた。一方、骨折発生と医療機関受診との間には関連は認められなかったことから、疼痛は悪化してもさほどひどくなく、自制範囲だったとも考えられる。年齢を調整すると、新規骨折1個は、「平らなところを100m歩く」動作のみが有意な関連を示した。新規骨折2個以上は、「床から5kgの物を持ち上げる」「頭より高い所にある物に手を伸ばす」「平らなところを100m歩く」「食べ物や洋服の

買い物をする」動作の不自由と有意に関連していた。

身体所見および脊椎X線所見と転倒のリスクに関する研究（吉田英世）

本研究より、転倒のリスクを高める要因として、身長が低いこと、前傾姿勢が強いことが挙げられた。高齢者の転倒は、屋内・屋外を問わず、一般に歩行中に生じることが多く、この老人性歩行の特徴として、歩行速度が低下し、小股歩行で、姿勢は前傾となり、ふらつきや揺れがみられる。今回の結果は、このような歩行状態が将来的に転倒を生じやすくすることへの実証的な根拠になるものと考えられる。

X線所見からは、転倒リスクに関わる明らかな要因を見出すことはできなかったが、今後、このようなX線所見が、身長が低いことや前傾姿勢が強いことにどのように関わっているのかを探索する必要がある。

脊椎変性変形と骨折の関係について（白木正孝）

今回の検討から、少なくとも骨粗鬆症性骨折に対する脊柱変性・変形の影響を観察したところ、椎間板狭小や終板硬化は全く骨折とは関連がみられなかった。しかし骨棘形成の高度なものは既存にせよ新規にせよ骨折がみられることが判明した。また逆に骨折の発生は骨棘の成長を促している所見が得られた。これはおそらく骨折にともなう脊椎アラインメントの変化による応力変形の結果であり、またこのような合目的反応によっても骨脆弱性が保ち得ないとき骨折が発生するものと推定できるのかもしれない。

今後、変性変形にみられる骨折の発生機

序がどのような機序によるものであるのかを検証しなければならない。

脊柱変形をもたらす疾患の発症における遺伝的素因の検討（細井孝之）

エクソン8の Arg325Gln 多型性はいわゆる機能的な SNP であり、この部位は GGCX の catalytic domain の近くである。Arg325 が反応系における vitamin K に対して Km 値が低く Vmax が高いことから、vitamin K 欠乏に対して相対的に防御的であり、vitamin K による治療効果がより有効であることを示唆する。さらに基質に対して Km 値が低いことや Vmax が高いことからビタミン K 依存性蛋白質の gla 化がより効率的に進むことが予想された。

脊柱変形と遺伝子の関連：長野コホート（井上 聡）

Wnt- β -catenin シグナル伝達系遺伝子は、骨芽細胞による骨形成において中心的な役割を果たしていることが明らかにされている。本研究では LRP5 および sFRP4 の遺伝子多型が骨量あるいは椎間板狭小化に関与しており、骨芽細胞の増殖や分化制御ばかりでなく、軟骨の変成にも関与することが示唆された。

E. 結論

骨粗鬆症の存在は、身長低下のリスクが高くなり、身長低下と脊椎椎体骨折には有意な関連を認めた。身長低下および多椎体骨折いずれも腰痛や運動能力を低下させ QOL を悪化させる要因であり、低身長や前傾姿勢が強いことが転倒の発生の危険性を

高めることが明らかとなった。

椎間板狭小化、終板硬化、および骨棘形成などの脊柱変性は、加齢に伴い直線的に頻度が高くなり、これら変性と椎体骨折の関連も認めた。

γ -glutamyl carboxylase(GGCX)、LDL Receptor-related Protein 5、Secreted Frizzled Related Protein 4 (sFRP4)などの遺伝子多型が骨粗鬆症や変形性脊椎症の発症に関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

脊柱変性や姿勢変化による躯幹短縮は、高齢者の日常生活動作に障害を及ぼし、生活の質を低下させる可能性がある

G. 研究発表

1. Fukunaga M, Nakamura T, Shiraki M, Kuroda T, Ohta H, Hosoi T, Orimo H. Absolute height reduction and percent height ratio of the vertebral body in incident fracture in Japanese woman. JBMM 22:104-110, 2004
2. Hashimoto-Gotoh T, Ohnishi H, Fujimura A, Tsunozuka H, Ima K, Masuda H, Nakamura T. Bone mass increase specific to the female in a line of transgenic mice over expressing human osteoblast stimulating factor-1. JBMM 22:278-282, 2004
3. Otomo H, Sakai A, Ikeda S, Tanaka S, Ito M, Roger J, Phipps Nakamura T.

- Regulation of mineral - to - matrix ratio of lumbar trabecular bone in ovariectomized rats treated with risedronate in combination with or without vitamin k2. *JBMM* 22:404-414, 2004
4. Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, Kaneda K, Fukunaga M, Inoue T, Nakashima M, Orimo H. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis : a 3-year follow-up study. *JBMM* 22:462-468, 2004
 5. Arita S, Ikeda S, Sakai A, Okimoto N, Akahoshi S, Nagashima M, Nishida S, Ito M, Nakamura T. Human parathyroid hormone (1-34) increases mass and structure of the cortical shell, with resultant Increase in lumbar bone strength, in ovariectomized rats. *JBMM* 22:530-540, 2004
 6. Watanabe Y, Ohshima H, Mizuno K, Sekiguchi C, Fukunaga M, Kohri K, Jorn Rittweger Dieter Felsenberg Matsumoto T, Nakamura T. Intravenous Pamidronate Prevents Femoral Bone Loss and Renal Stone Formation During 90-Day Bed Rest. *JBMR* 19:1771-1778, 2004
 7. Tanaka S, Sakai A, Tanaka M, Otomo H, Okimoto N, Sakata T, Nakamura T. Skeletal Unloading Alleviates the Anabolic Action of Intermittent PTH(1-34) in Mouse Tibia in Association with Inhibition of PTH-Induced Increase in c-fos mRNA in Bone Marrow Cells. *JBMR* 19:1813-1820, 2004
 8. Tanaka M, Sakai A, Uchida S, Tanaka S, Nagashima M, Katayama T, Yamaguchi K, Nakamura T. Prostaglandin E2 receptor (EP4) selective agonist (ONO-4819. CD) accelerates bone repair of femoral cortex after drill-hole injury associated with local up regulation of bone turnover in mature rats. *BONE* 34:940-948, 2004
 9. Hirasawa H, Sakai A, Toba N, Kamiuttanai M, Tanaka K, Nakamura T. Bony entrapment of ulnar nerve after closed forearm fracture : A case report. *Journal of Orthopaedic Surgery* 12:122-125, 2004
 10. Okazaki R, Sakai A, Ootsuyama A, Sakata T, Nakamura T, Norimura T. Trabecular bone mass and bone formation are preserved after limb immobilization in p53 null mice. *Annals of the Rheumatic Diseases* 63:453-456, 2004
 11. Saito J, Ozaki Y, Kawasaki M, Ohnishi H, Okimoto N, Nakamura T, Ueta Y. Galanin-like peptide gene

- expression in the hypothalamus and posterior pituitary of the obese fa / fa rat. *Science Direct* 25:967-974, 2004
12. Hisaoka M, Hashimoto H, Ohguri T, Aoki T, Okamoto S, Tanaka H, Okimtoo N, Nakamura T, Ishida T. Congenital (infantile) pseudarthrosis of the fibula associated with osteofibrous dysplasia. *Skeletal Radiology* 33:545-549, 2004
 13. Sakai A, Mori T, Sakuma-Zenke M, Takeda T, Nakai K, Katae Y, Hirasawa H, Nakamura T. Osteoclast development in immobilized bone is suppressed by parathyroidectomy in mice. *JBMM* 23:8-14, 2005
 14. Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, Kushida H, Gorai I, Shiraki M, Fukunaga M, Hosoi T, Miki T, Chaki O, Ichimura S, Nakatsuka K, Miura M. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis(2004)
 15. Sobue T, Naganawa T, Xiao I Okada Y, Tanaka Y, Ito M, Okimoto N, Nakamura T. Over-expression of fibroblast growth factor-2 causes defective bone mineralization and osteopenia in Transgenic mice. *JCB* 18: - , 2005
 16. 中村利孝. Aging Male における骨粗鬆症とその対策. *Urology View* 2:86-90, 2004
 17. 中村利孝. ミネラル ーカルシウム、ビタミンDを中心にー. *ジェロントロジーニューホライズン* 16:43-44, 2004
 18. 中村利孝. 薬物療法 骨粗鬆症治療薬の大規模介入試験 FIT I 試験、FIT II 試験 (アレンドロネート) 骨粗鬆症学 62:427-432, 2004
 19. 中村利孝. WHOの診断基準と欧米の動向. 骨粗鬆症学 62:235-239, 2004
 20. 中村利孝. PTH による骨形成の促進. *Medical Science Digest* 30 83-86, 2004
 21. 中村利孝. 骨粗鬆症の薬物療法 ーその洗濯と効果判定ー. *整形・災害外科* 47:318-, 2004
 22. 中村利孝. ラロキシフェンと骨質
 23. *CLINICAL CALCIUM* 14:632-637, 2004
 24. 中村利孝. 副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) . ホルモンと臨床 52:371-377, 2004
 25. 中村利孝. ラロキシフェンの臨床：骨に対する効果. *Medical Science Digest* 30:179-183, 2004
 26. 中村利孝. 骨ミネラル以外の骨折リスクと骨粗鬆症. *診断と治療* 92:1033-1041, 2004

27. 中村利孝. 加齢に伴う脊柱変形の病態と危険因子. 骨・関節・靭帯 17:945-946, 2004
28. 中村利孝. 骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドラインとその使い方. Medical Practice 21:1624-1632, 2004
29. 中村利孝. 骨粗鬆症治療におけるビスフォスフォネート. Medicina 41:2038-2040, 2004
30. 中村利孝. 腰痛の薬物療法の適応と意義. CLINICAL CALCIUM 15:332-336, 2005
31. 中村利孝. Aging male における骨の問題点. 老年医学 43:203-207, 2005
32. 中村利孝. 微小重力と骨粗鬆症. 腎と骨代謝 18:7-14, 2005
33. 中村利孝. アレンドロネートの骨折防止効果のEBM -骨折防止からQOLの改善へ-医学のあゆみ 212:149-152, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

分担研究報告書

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
痴呆・骨折臨床研究事業
分担 研究報告書

高齢者の身長低下と健康関連 QOL

分担研究者 藤原 佐枝子 放射線影響研究所臨床研究部部長

一般住民からなるコホート調査集団 1941 人（男 657 人、女 1284 人、平均年齢 71.5 歳）について、身長低下と骨密度、脊椎骨折の関係、およびどの程度の身長低下があると QOL に影響を与えるかを検討した。健康関連 QOL は EQ5D で評価した。男女とも、大腿骨頸部骨密度と身長低下は関連があった。最も身長が高かった時から 4cm 以上の身長低下のリスクは、骨密度が正常な人に比べ、骨量減少症、骨粗鬆症の人の順に高くなった。また、身長低下と脊椎骨折は強い関連があり、身長が 1cm 低下当たり脊椎骨折のオッズ比は 1.29（95%信頼区間 1.22-1.37）であった。最も身長が高かった時から 2cm 以上身長低下すると、2cm 未満の人に比べ、EQ5D は低下し、身長低下の程度が大きいほど EQ-5D は低下していた。

結論として、身長低下と骨密度低下、脊椎骨折は強い関連があり、若いころから 2cm 以上身長が低下している高齢者において EQ5D 低下を認めた。高齢者で身長低下している人に対しては、身長低下の原因を明らかにするとともに、新たな脊椎骨折発生を予防することは高齢者の QOL を保持する上で重要である。

A. 研究目的

高齢者の身長低下の主な原因として、脊椎骨折が知られている。著者らは、昨年度までの研究から、比較的新しい脊椎骨折、4cm 以上の身長低下があると EQ5D で評価される健康に関する QOL が低下し、4cm 以上の身長低下があると、脊椎骨折と独立し、EQ-5D が低下することを報告した。

この研究目的は、一般住民集団を対象に

して、高齢者における身長低下と骨密度、脊椎骨折との関係を明らかにすること、何 cm 以上の身長低下があると EQ-5D が低下するかを検討することによって、高齢者の身長低下と QOL との関連を明らかにすることである。

B. 研究方法

ABCC（放影研の前身）-放射線影響研究所（放影研）では、広島、長崎に投下された原爆による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から、原爆被爆者約2万人を抽出し、1958年から2年に1回の健診（成人健康調査、AHS）を続け、追跡調査を行っている。

今回の調査対象者は、2002-2004年に放影研（広島）における成人健康調査で検診を受け、骨密度、身長測定し、1958年からの検診において測定した長期的な身長データを持つ1941人（男657人、女1284人、年齢58歳以上、平均年齢71.5±8.9歳）である。骨密度は大腿骨近位部を二重X線吸収法（Dual X-ray absorptiometry（DXA）、Hologic、QDR-4500）で測定した。身長低下は、1958年からの医学記録から最も身長の高かった時の身長から現在の身長を引き算して求めた。

2002年の郵便調査で、自己記入式の質問票を使ってEQ5Dの質問項目を尋ねた。EQ5Dの質問項目は、移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込みの5つの項目で、選択肢は、3つのカテゴリーに分かれている（資料1）。

脊椎骨折の診断は、健診時の腰椎および胸椎X線検査による半定量的診断法を使った。

解析は、線形回帰分析を用いた。

（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。

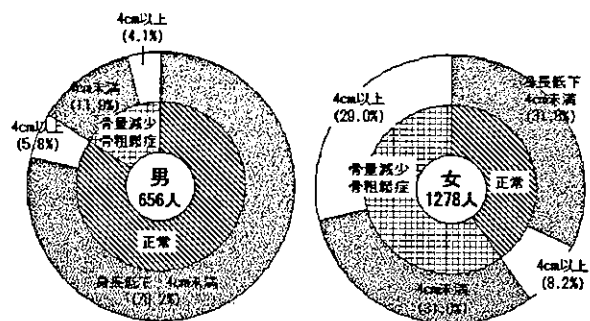
C. 研究結果

1) 身長低下と骨密度、脊椎骨折との関係

身長低下の程度と大腿骨頸部骨密度との関係を男女別に検討した。大腿骨頸部骨密度を使って、日本骨代謝学会の診断基準に基づき、正常、骨量減少、骨粗鬆症の3群に分けた。

大腿骨頸部骨密度の正常域と骨量減少・骨粗鬆症域における4cm以上の身長低下を示した人の割合を図1に示す。

図1. 身長低下と骨量減少の割合

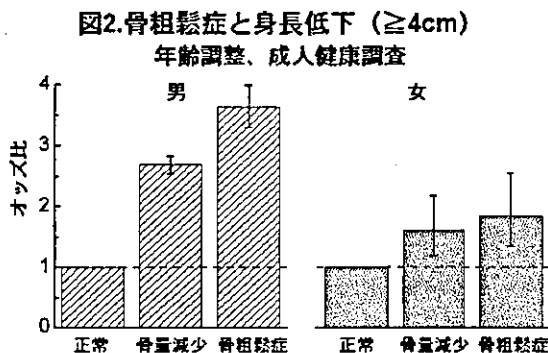


男性では、骨密度正常域の7%、骨量減少・骨粗鬆症域の25%に、女性では、正常域の20%、骨量減少・骨粗鬆症域の50%に、4cm以上の身長低下を認めた。

4cm以上の身長低下を示す人は、男性において、骨密度が正常な人に比べ、オッズ比は、骨量減少域を示す人で2.9、骨粗鬆症域で4.0、女性では、骨量減少域で2.2、骨粗鬆症域で2.5となり、骨量減少域、骨粗鬆症域の順に身長低下のリスクが高くなった（図2）。

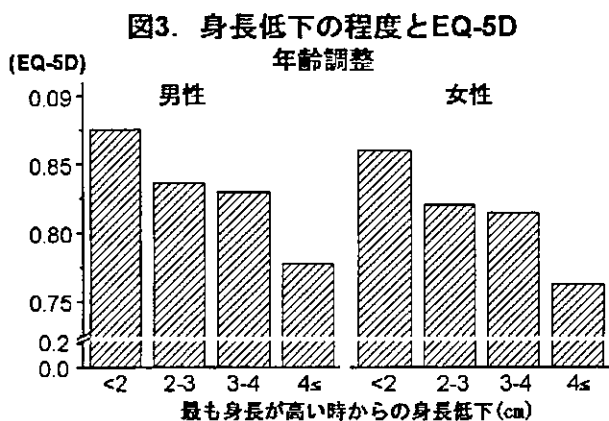
身長低下と脊椎骨折は強い関連があり、身長1cm低下当たり、脊椎骨折のオッズ比

は 1.29 (95 % 信頼区間 1.22-1.37、 $p < 0.0001$) であった。



2) 身長低下と EQ-5D

身長低下の程度と EQ5D 低下との関係を検討した。身長低下は、2cm 未満、2-3cm、3-4cm、4cm 以上に分けた。若い頃からの身長低下は 2cm 未満の人に比べ、2cm 以上身長低下があると EQ-5D は低下していた。身長低下の程度が大きいほど、EQ-5D は低下していた(図 3)。



D. 考察

本調査から、骨粗鬆症域を示す男性の 25%、女性の 50%が若いころから 4 cm 以上の身長

低下を認め、骨粗鬆症域では男女とも身長低下のリスクが高いことが分かった。脊椎骨折と身長、ADL との関係について、Pluijm ら¹⁾は、椎体変形数と、5cm 以上の身長短縮、日常生活活動困難性、3 日以上の臥床、3 日以上の活動制限と関連があったと報告している。ハワイに住む日系アメリカ人女性の 7.7 年間の追跡調査²⁾では、少なくとも 1 つ椎体骨折すると平均 2.1cm の身長の短縮が起こることが示された。本調査でも、身長低下と脊椎骨折は強い関連があり、身長 1cm 低下に対し、脊椎骨折のオッズ比は 1.2 であった。

本調査では、高齢者において何 cm 以上の身長低下があると健康関連 QOL に影響を与えるかを検討した。2cm 以上の身長低下があると統計学的に有意な EQ5D 低下を認めた。今回の調査から、身長低下と脊椎骨折とに密接な関連が見られたが、骨密度が正常な人の中にも男性で 7%、女性で 20% の人は、4cm 以上の身長低下を示しており、これらの人に身長低下の原因およびこれらの原因が EQ5D に与える影響を次年度に検討する予定である。

E. 結論

骨量が骨粗鬆症域の男女は、4cm 以上の身長低下のリスクが高く、身長が 1cm 低下当たり脊椎骨折のオッズ比は 1.29 になった。若いころから 2cm 以上身長が低下している高齢者では、2cm 未満の人に比べ、EQ-5D 低下が認められ、身長低下の程度が大きいほど低い値を示した。高齢者で身長低下している人に対しては、身長低下の原因を明らかにするとともに、新

たな脊椎骨折発生を予防することは高齢者の QOL を保持する上で重要である。

参考文献

1. Pluijm SMF, Tromp AM et al. Consequences of vertebral deformities in older men and women. *J Bone Miner Res* 15:1564-1572(2000)
2. Huang C, Ross PD et al. Contributions of vertebral fractures to stature loss among elderly Japanese-American women in Hawaii. *J Bone Miner Res* 11:408-411 (1996)

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eismans JA, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375-382.
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eismans JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV,

Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2004

3. Hagino H, Fujiwara S, Nakashima E, Nanjyo Y, Teshima R. Case-control study of risk factors for fractures of the distal radius and proximal humerus among the Japanese population. *Osteoporosis Int* 2004 15:226-230.
4. 藤原佐枝子、増成直美、鈴木元、福永仁夫 超音波骨量測定値による骨折予知骨密度による予知との比較 *Osteoporosis Japan* 12:73-75,2004
5. Taguchi A, Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G. Self-reported number of remaining teeth is associated with bone mineral density of the femoral neck, but not of the spine, in Japanese men and women. *Osteoporosis Int* 2004;15:842-846.
6. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1968-1998, 2004
7. Cologne JB, Pawel D, Sharp G, Fujiwara S. Uncertainty in estimating probability of causation in a cross-sectional study: joint effects of radiation and hepatitis-C virus on chronic liver disease. *J Radiol Prot* 2004;24:131-145.
8. Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, Mukai S, Yokoyama T, Kumagami T, Tsuda Y, Mishima K, Amemiya T, Nakashima E, Neriishi K, Hida K,