

厚生労働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

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 中村 利孝

平成18(2006)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	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	客員助教授
	藤原 佐枝子	放射線影響研究所 臨床研究部	部長
	青柳 潔	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 公衆衛生学分野	教授
	吉田 英世	東京都老人総合研究所	副参事研究員
	白木 正孝	成人病診療研究所	所長
	細井 孝之	国立長寿医療センター 先端医療部 (前・東京都老人医療センター 内分泌科)	部長 (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 中村 利孝	
II. 分担研究報告	
1. 地域在住中高年男女の脊椎椎体骨折に関する疫学研究：発生率と有病率の推移	13
東京大学大学院 医学系研究科 関節疾患総合研究講座 吉村 典子	
2. 高齢者の身長低下に及ぼす骨・関節疾患と健康関連 QOL	20
放射線影響研究所 臨床研究部 藤原 佐枝子	
3. 新規椎体骨折及び身長低下と日常生活動作 (ADL) との縦断的観察	27
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. 地域在住高齢女性の脊柱変形と躯幹短縮と生活機能変化に関する研究	38
東京都老人総合研究所 吉田 英世	
5. 身長短縮に寄与する因子と QOL に及ぼす影響	58
成人病診療研究所 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	62
国立長寿医療センター 先端医療部 細井 孝之	
7. 脊柱変形と遺伝子の関連：長野コホート	67
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	75

総括研究報告書

平成17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開始し、平成17年度は以下の研究を行った。

1) 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）を対象（広島コホート）に、身長低下をもたらす骨関節疾患を検討し、身長低下した高齢者と健康関連QOL低下の関連を調べた。2) 山村地域在住の中老年男女一般住民400人を対象（和歌山コホート）に、10年前のデータと比較し、脊椎椎体骨折の累積発生率および性年代別脊椎椎体骨折の有病率を調査した。3) 長崎県大島町在住中高年女性141名（51-86歳）を対象（肥前大島コホート）に、新規脊椎椎体骨折・身長低下の発生率を調査し、日常生活動作との関連について縦断的に検討した。4) 秋田県在住の65歳以上の地域在住高齢女性291名を対象とした5年間の縦断研究（秋田コホート）で、脊椎変形や躯幹短縮が日常生活機能へ及ぼす影響について調査した。5) 成人病診療研究所骨粗鬆症長期介入試験に登録し、身長および脊椎変性の評価をしえた486例の女性を対象（長野コホート）に、身長短縮の発生に寄与する因子を抽出し、身長短縮がQOLに与える影響について検討した。6) 骨・軟骨代謝において基幹的な役割を果たすと考えられるtissue-non-specific alkaline phosphatase (TNSALP)遺伝子、およびWnt- β カテニンシグナル伝達に関与する遺伝子群について、一塩基置換遺伝子多型 (single nucleotide polymorphisms; SNPs) を用いた解析を行い、脊柱変形ならびに骨量との関連について調べた。

それぞれの研究より以下の結果が得られた。1) 身長低下に与える要因は、年齢が高いこと、椎体骨折があることであった。変形性膝関節症、椎体骨折以外の変形性脊椎症は身長低下には影響を与えなかった。若いころから身長が4cm以上低下していた高齢者は、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感だけでなく不安/ふさぎこみにも影響を与えていた。2) 40-70歳代の椎体骨折を持たないものではその後10年間における脊椎椎体骨折発生率が男性5.6%、女性9.9%であったが、初回到椎体骨折を認めたものを含めると男性8.2%、女性12.2%と男女とも高かった。3) 新規椎体骨折発生率は60歳代8.7%、

70 歳代 17.5%、80 歳代 50.0%、身長低下は 60 歳代 8.5%、70 歳代 15.3%、80 歳代 50.0%とそれぞれ年齢が高くなるに従って有意に増加した。年齢調整したロジスティック回帰分析で、身長低下と有意に関連したのは、「平らな所を 100m 歩く」動作の不自由であった。4) 生活機能低下を招く要因は、身長が低いことならびに低下、片脚起立時間が短いこと、椎間板腔狭小化、および椎体変形であった。5) 老年女性において、身長短縮は加齢とともに高度に進行し、その進展には新規脊椎骨折の発生数と椎間板腔狭小化が関与していた。QOL 低下に影響を及ぼす因子は加齢、身長短縮、脊椎骨折発生数および椎間板腔狭小化であった。6) TNSALP 遺伝子多型性は後期高齢女性の骨量に影響を及ぼしていた。Wnt- β カテニンシグナル伝達における膜受容体である LDL Receptor-related Protein 5 (LRP5) 遺伝子多型は脊柱変形のうち骨棘形成と有意に関連し、Wnt- β カテニンシグナル伝達因子の WNT10B、WISP1 の遺伝子多型は骨量もしくは終板硬化に関連した。

平成 17 年度に行われた以上の研究結果より下記のことが明らかとなった。

- ①身長低下は骨密度低下、脊椎骨折、椎間板腔狭小化、および加齢とそれぞれ関連していたが、変形性膝関節症とは関連しなかった。
- ②身長低下、椎体圧潰変形、椎間板腔狭小および片脚起立時間が短いことは、疼痛や精神状態を含めた健康関連 QOL、歩行能力などの日常生活動作などを悪化させた。
- ③TNSALP、LRP5、WNT10B、WISP1 などの遺伝子多型は椎体終板硬化、椎体骨棘形成、骨量に影響を及ぼしていた。

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想像されてきた。

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日常生活動作やQOL(生活の質)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

地域在住中高年男女の脊椎椎体骨折に関する疫学研究：発生率と有病率の推移（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。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。骨折の判定は日本骨代謝学会の診断基準を用いた。次いで初回調査から10年間における住民の脊椎椎体骨折の累積発生率を推定した。累積発生率は、10年間に新規骨折を発生した人数を初回調査時の人数で除した割合（%）と定義した。さらに、初回及び追跡調査時における有病率を推定し、有病率の10年間の推移と年代間格差について検討した。

高齢者の身長低下に及ぼす骨・関節疾患と健康関連QOL（藤原佐枝子）

今回の調査対象者は、2002-2004年に放影研（広島）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。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。骨密度は大腿骨近位部を二重X線吸収法で測定した。2002年に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つの項目である。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。

新規椎体骨折及び身長低下と日常生活動作(ADL)との縦断的観察(青柳潔)

長崎県西海市大島町在住女性で初回調査(1998-99年)を行った586名中、追跡調査(2004-05年)が可能だった女性141名(51-86歳)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した。初回調査時の脊椎レントゲン写真を用い、各脊椎の前壁、中央、後壁の高さのうち、集団の平均から3標準偏差以下のものが少なくとも一つあれば、既存椎体骨折ありとした。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。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。追跡可能者と不能者間でベースライン時の既存椎体骨折有病者割合と年齢を比較した。

地域在住高齢女性の脊柱変形と躯幹短縮と生活機能変化に関する研究(吉田英世)

ベースライン調査は、2000(平成12)年10月に、村内在住の65歳以上の高齢女性658名を対象に実施し、受診者は355名(受診率54.0%)であった。そして、2005年(平成17年)12月に、これら受診者のうち村内在宅者を対象に、追跡調査(訪問面接調査)を実施し、291名より回答が得られた。調査項目は、2000年9月の会場検診では、1)身体計測、2)胸椎、腰椎X線撮影、3)日常生活活動性および生活の質に関する質問の面接聞き取り調査の全項目を、2005年12月に訪問調査(面接聞き取り調査)を実施した。また、一部に2005年6月に測定した身長を用いた。

身長短縮に寄与する因子とQOLに及ぼす影響(白木正孝)

成人病診療研究所骨粗鬆症長期介入試験に登録した3024例の女性集団(Nagano cohort)より、身長短縮を観察し、かつ脊椎新規骨折の有無および脊椎変性変形の程度を評価しえた486例の閉経後女性例を採用した。脊椎骨折発生の診断は全例レントゲン撮影にて確認し、GenantらによるSQ法(1)にて骨折の有無を判断した。登録時に採血、採尿し、カルシウム代謝調節ホルモン、骨代謝マーカー、血清25-OHD、および腎機能、総蛋白などを測定した。腰椎、大腿骨頸部および全身骨密度をDXA法にて測定し、脊椎レントゲン読影結果とあわせて骨粗鬆症の診断を決定した。一部の症例ではSF-36またはJOQOLにてQOLを評価し、身長短縮度とQOL指標との関連をステップワイズ多変量解析にて検討した。

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)

- ① TNSALP 遺伝子内のSNP検索：変性HPLC法をもちいてTNSALP遺伝子の12エクソンすべてについてSNPsの検索を行った。
- ② 対象：検診を目的に独歩で集合した高齢女性を対象とし、DNAサンプルを目的とする採血を行った。
- ③ 骨量測定：骨量はDXA法で前腕骨遠位端を測定した。
- ④ 遺伝子産物の酵素活性測定：TNSALP遺伝子の多型性に対応する遺伝子産物を得るための発現ベクターを作成してCOS7細胞に遺伝子導入し、発現させた後に形質膜分画を得た。このミクロゾームを用いてalkaline phosphatase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）

日本人非血縁閉経後女性を対象として末梢血 DNA を抽出し、Wnt-LRP5 シグナル伝達調節因子であるヒト Wnt10B 遺伝子における遺伝子多型に関して、Taqman PCR 法を用いて genotype の分類を行い、BMD との相関を検討した。また、Wnt-LRP5 シグナル伝達調節因子であるヒト LRP5 ならびに Wnt-LRP5 シグナル伝達応答遺伝子である WISPI における SNP を決定した。対象者の胸腰椎 X 線写真を撮影し、変形性脊椎症の指標(椎間板狭小、骨棘形成、終板硬化)を評価した。骨密度ならびに各種臨床データに関するも同時に測定した。

C. 研究結果

地域在住中高年男女の脊椎椎体骨折に関する疫学研究：発生率と有病率の推移（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。初回調査時の男性の脊椎椎体骨折の有病率は 40 代 4.3%、50 代 14.6%、60 代 22.0%、70 代 24.5% となり、女性では 40 代 2.1%、50 代 10.2%、60 代 14.0%、70 代 44.9% となり、70 歳代女性の有病率が極めて高かった。脊椎椎体骨折を持たない 40-79 歳の男性では、その後 10 年間に 5.6%が、女性では 9.9%が脊椎椎体骨折をきたすことがわかった。さらに、脊椎椎体骨折を既往としてもっているものを含めると男性ではその後 10 年間に 8.2%が、女性では 12.2%が脊椎椎体骨折をきたすことがわかった。次に追跡調査時 50、60、70 歳代の脊椎椎体骨折有病率を 10 年前の同年代の結果と比較

すると、追跡時の年代の方が明らかに有病率が低かった。

高齢者の身長低下に及ぼす骨・関節疾患と健康関連 QOL（藤原佐枝子）

身長低下に与える独立した要因として、年齢が高いこと、椎体骨折があることであった。10 歳年齢が高くなると、男性で 1.5cm、女性で 2.5cm 身長が低下した。椎体骨折があると身長は 2.2cm 低下した。膝関節炎、変形性脊椎症は身長低下と有意な関係は認められなかった。また、身長が 4cm 以上低下していた高齢者について、EQ5D のどのドメインに影響を与えるかを検討した。年齢、性を調整すると、すべてのドメインでは有意に低下していた。オッズ比が高かったのは、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動で、それに次いで、痛み・不快感、不安/ふさぎこみであった。

新規椎体骨折及び身長低下と日常生活動作(ADL)との縦断的観察（青柳潔）

ベースライン時の椎体変形有病者割合と平均年齢は、共に追跡可能者に比し不能者で有意に高かった。50 歳代で新規椎体骨折発生者はなく、60 歳代 8.7%、70 歳代 17.5%、80 歳代 50.0%と、年齢が高くなるに従って有意に増加した。平均調査期間 6.0 年中、新規椎体骨折発生者は 13.3%で、1 年当たり平均で 2.2%の発生率だった。50 歳代で身長低下者はなく、60 歳代 8.5%、70 歳代 15.3%、80 歳代 50.0%と、年齢が高くなるに従って有意に増加した。身長低下者は 12.1%であったので、1 年当たり平均で 2.0% の発生率だった。日常生活動作との関連をロジスティック回帰分析でみると、調整なしで、身長低下と有意に関連したのは、「車の乗り降り」「腰を曲げ軽い物を持ち上げる」

る」「床から 5 kg の物を持ち上げる」「頭より高いと所にある物に手を伸ばす」「平らな所を 100 m 歩く」「階段を 10 段登る」「階段を 10 段降りる」「食べ物や洋服の買い物」「重いかばんや 3-4 歳の子供を持ち上げる」で、年齢調整を行うと、有意な関連を示したのは「平らな所を 100m 歩く」動作の不自由のみであった。新規椎体骨折 1 個発生と有意に関連したのは、「床から 5 kg の物を持ち上げる」「頭より高いと所にある物に手を伸ばす」の不自由だった。新規椎体骨折 2 個以上と関連した動作はなかった。年齢調整を行うと、全ての項目で有意な関連を認めなかった。

地域在住高齢女性の脊柱変形と躯幹短縮と生活機能変化に関する研究 (吉田英世)

- ① 身長が「146cm 未満」の者は「146cm 以上」に比べて、頭上の棚から物をとる(できる('00 年)→できない('05 年)) のオッズ比が 2.560 と有意に高かった。
- ② 開眼片脚時間が「7 秒以下」の者は、「8 秒以上」の者に比べて「現在の健康状態(良い('00 年)→良くない('05 年))」のオッズ比も 1.997 と有意に高かった。
- ③ 椎間板腔狭小化「あり」の者は、「なし」の者に比べて、「イスから立ち上がる(容易にできる('00 年)→できない('05 年))」のオッズ比は、2.568 と有意に高かった。「健康状態(良い、同じ(2000 年)→悪い(2005 年))」のオッズ比も、2.188 と有意に高く、加えて、「生活に満足(1年前との比較)(良い、同じ(2000 年)→悪い(2005 年))」のオッズ比も 2.201 と有意に高かった。
- ④ 椎体変形(目視)「あり」の者は、「なし」の者に比べて、「バスなどを使って一人で外出できる(できる(2000 年)→できない(2005 年))」

のオッズ比が 2.380 と有意に高かった。

身長短縮に寄与する因子と QOL に及ぼす影響(白木正孝)

1993 年から 2005 年 12 月までの間に対象者 486 例から 105 例の新規大腿骨頸部並びに脊椎骨折が観察された。身長短縮量を観察年数で除した年間身長短縮率でみると、身長短縮率が大きいほど年齢が高く、腰椎骨密度が低く、DPD が高く、脊椎新規骨折数が多く、脊椎変性変形の程度が高かった。これら要因が独立した危険因子か否かを Logistic 回帰モデルを用い検討したところ、年齢、椎体骨折数および椎間板狭小化椎体数の三つが有意な独立したリスクであった。QOL を評価した 288 例においては、SF-36 では 8 項目中 7 項目で年齢、椎体骨折発生数、年間身長短縮度もしくは椎間板狭小化椎体数のいずれかと有意な相関があった。中でも身体活動能力との関連が最も強く ($R^2=0.279$)、社会的役割は身長短縮関連指標との相関はみられなかった。また JOQOL 総合評点は年齢並びに身長短縮度との相関が強く認められた。

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)

TNSALP 遺伝子のエクソン内について SNP 検索を行った結果、4 つの SNP が検出された。このうちエクソン 7 のもの(787C>T)は 246 番目のアミノ酸である Tyr が His に置換する non-synonymous SNP であった。787C>T の遺伝子型分布はそれぞれのホモが全体の約 4 分の一を、ヘテロがほぼ半数を占めるかなり common な多型性である。高齢女性集団(平均 74 才)において前腕骨の骨量と 787C/T 多型性との関連を検討したところ、この集団の平均年齢である 74 才を境に

年齢で層別した上で解析すると、74才以上の集団では遺伝子型間で有意な骨量の差が見出された($p<0.002$)。また、787C または 787T の TNSALP 遺伝子について発現ベクターを作成し、COS 7 細胞に遺伝子導入した。TNSALP の酵素活性を測定した結果、787C の Km 値は 787T に比較して有意に低いことが分かった。

脊柱変形と遺伝子の関連：長野コホート（井上聡）

LRP5/6 に対してリガンドとして働く Wnt10B の 5' 上流域に存在する遺伝子多型(-2043C/G)においては全身骨密度に関して有意差を示した。Wnt- β カテニンシグナル伝達における膜受容体である LDL Receptor-related Protein 5 (LRP5) 遺伝子の SNP(Q89R)は、脊柱変形のパラメーターの一つである骨棘形成と有意に相関した。さらに Wnt- β カテニンシグナル伝達因子の WNT10B、WISP1 の SNP は骨量もしくは終板硬化と相関した。

D. 考察

地域在住中高年男女の脊椎椎体骨折に関する疫学研究：発生率と有病率の推移（吉村典子）

累積発生率は、脊椎椎体骨折を持たない男性ではその後 10 年間に 5.6%が、女性では 9.9%が脊椎椎体骨折をきたし、既存骨折があるものも含めると男性ではその後 10 年間に 8.2%が、女性では 12.2%が脊椎椎体骨折をきたした。この結果から、脊椎椎体骨折は女性に多いこと、既存骨折がある方が発生率が高いことがわかった。さらに脊椎椎体骨折の長期トレンドについては、50~70 歳代の脊椎椎体骨折有病率は男女とも 10 年前の同

年代の結果と比べて明らかに低くなっていた。我々は同集団の骨密度の年代間格差について検討し、骨密度は若い世代ほど高い傾向にあることを報告したが、脊椎椎体骨折の有病率においても若い世代に低い傾向にあることは今後の骨粗鬆症及び骨粗鬆症性骨折の頻度が減少に転ずる可能性があることを予測させる。

高齢者の身長低下に及ぼす骨・関節疾患と健康関連 QOL（藤原佐枝子）

高齢者の身長低下の原因として、脊椎骨折、椎間板狭小、膝関節症などが考えられる。今回、身長低下に影響すると考えられる疾患を解析したが、脊椎骨折のみ有意に身長低下と関連していた。また、本年度は、EQ-5D 低下がどのドメインの低下によるものかを解明するために、ドメインごとの解析を試みた。その結果、高齢者の身長低下は、移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み・不快感だけでなく、不安・ふさぎ込みの状態にも影響を与えていることが分かった。これは、脊椎骨折を起こした人は、次の骨折を恐れるため、行動が制限され、不安・ふさぎ込みがおこると考えられた。

新規椎体骨折及び身長低下と日常生活動作(ADL)との縦断的観察（青柳潔）

追跡可能者と不能者間でベースライン時の既存椎体骨折有病者割合と年齢を比較したところ、椎体変形があり、高年齢である者がより脱落しており、今回の対象はより、若くて健康な人が選択されたバイアスが考えられる。ロジスティック回帰分析で年齢調整を行うと、有意な関連を示したのは「平らな所を 100m歩く」動作の不自由のみであった。また、新規骨折なしを基準とすると、新規椎体骨折 1 個発生と有意に関連したのは「床か

ら 5 kg の物を持ち上げる」「頭より高いと所にある物に手を伸ばす」の不自由だった。年齢調整を行うと、有意な関連を認めなかった。身長低下、新規椎体骨折発生、日常生活動作制限は、年齢に大きく依存しているため、年齢調整を行うことによりその関連が有意にならなかったと考えられた。また、対象者数が少なく十分な統計学的検出力に至らなかったことも考えられた。

地域在住高齢女性の脊柱変形と躯幹短縮と生活機能変化に関する研究 (吉田英世)

身体所見との関係では、身長が低い者ほど、身体動作能力 (頭上の棚から物をとる) が劣りやすく、自己健康観も低くなることから、高齢期において身長が低くさらにその低下が著しい者では、生活機能が低下しやすいことが推察される。また、片脚起立時間では、これらの時間が短い者ほど、移動能力の衰えや、身体動作能力 (和式トイレの使用、イスからの立ち上がり) に障害が生じやすい傾向があり、下肢筋力の低下がその原因として考えられ、全般的な生活の質の低下がうかがえる。また、X線所見では、椎間板腔狭小化によって、身体動作能力 (イスからの立ち上がり) ならびに、健康状態や生活満足度で悪化があり、これも生活の質の低下が示唆される。また、椎体変形の程度が大きいほど、現在の自己健康観も低く、生活満足度も悪化し、明らかに背中の変形の不満も強くなっていることから、「脊柱変形」は、顕著に生活機能低下を招くことが示された。

身長短縮に寄与する因子と QOL に及ぼす影響 (白木正孝)

老年女性において、身長短縮は加齢とともに高度に進行し、その進展には新規脊椎骨折の発生数と椎間板狭小化が関与していた。また対象者の

QOL を SF-36 にて評価した場合、この QOL 指標に影響を及ぼす因子は年齢、身長短縮度、脊椎骨折発生数および椎間板狭小化であった。以上より身長短縮が老年女性の QOL 障害の大きな要因となっていることを示している。しかし、これら要因を用いて説明可能な QOL 低下度は約 30% 程度であり、残りの 70% の QOL の低下要因は依然として不明なまま残されている。今後 QOL を障害する原因として例えば脊椎アラインメントや筋力などとの関連をさらに検討していく必要があると思われた。

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)

TNSALP 遺伝子のエクソン内について SNP 検索を行った結果、4 つの SNP が検出された。エクソン 7 の 787T/C SNP はいわゆる機能的な SNP であり、その酵素としての特性の差を通して、高齢女性の骨量における個人差をもたらしていることが示唆された。Km 値が低いことは、より少ない基質においても効率よく反応が触媒されることを意味する。今回の結果は高齢女性の骨代謝におけるリン酸代謝の重要性を示唆するものでもあり、骨粗鬆症の予防と治療を目指した今後の研究に対して一つの方向性をしめすものとする。

脊柱変形と遺伝子の関連 : 長野コホート (井上聡)

今回、我々は Wnt-LRP シグナル伝達因子である Wnt10B における SNP が骨量と有意に相関することを明らかにした。多数存在する Wnt-LRP シグナル制御因子の中で Wnt10B-LRP5 経路が骨形成においては他の Wnt シグナルでは代償できない重要な役割をはたしている可能性が示唆された。さらに LRP5 遺伝子の SNP (Q89R) に関し

て変形性脊椎症におけるパラメータ(骨棘形成、椎間板狭小、終板硬化)との相関を検討したところ、骨棘形成との間に有意な相関を見出した。以上より LRP5 の遺伝子多型が骨量ばかりでなく骨棘形成に関与することを発見した。さらに我々は Wnt-LRP5 シグナルの下流シグナルである WISP1 と変形性脊椎症におけるパラメーターとの相関を検討したところ、終板硬化との間に有意な相関を見出した。以上より、Wnt-LRP5 シグナル伝達因子は脊椎変形を規定する遺伝子であ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。身長が低くなった者、椎体変形の増大した者ほど、身体動作能力が劣りやすく、生活満足度が低下し自己健康観も低くなる。さらに脊椎椎体骨折は女性に多いこと、既存骨折がある方に発生率が高いことがわかった。特に、老年女性において、身長短縮は加齢とともに高度に進行し、その進展には新規脊椎骨折の発生数と椎間板狭小化が関与していた。また、身長短縮が老年女性の QOL 障害の大きな要因となっていた。

遺伝的素因の解析では、TNSALP 遺伝子に 4 つの SNP が検出され、エクソン 7 の 787T/C SNP は高齢女性の骨量における個人差をもたらしていることが示唆された。また、Wnt-LRP5 シグナル伝達因子は骨量並びに脊椎変形を規定する遺伝子である可能性が示された。

F. 健康危険情報

身長低下は脊椎骨折と関連し、身長が低下している高齢者は健康関連 QOL が低下している。

G. 研究発表

1. Sakai, A, Mori, T, Sakuma-Zenke, M, Taketa, 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
2. Y. Nishizawa, T. Nakamura, H. Ohta, K. Kushida, I.Gorai, M.Shiraki, M.Fukunaga, T.Hosoi, T.Miki, O.Chaki, S.Ichimura, K. Nakatsuka, M. Miura.
Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004)
JBMM 23 : 97~104, 2005
3. S. Akahoshi, A. Sakai, S. Arita, S. Ikeda, T .Nakamura, Y. Morishita, A.Shiraishi, H. Tsutsumi, M. Ito.
Modulation of bone turnover by alfacalcidol and/or alendronate does not prevent glucocorticoid-induced osteoporosis in growing minipigs
JBMM 23 : 341~350, 2005
4. S. Uchida, T. Taniguchi, T. Shimizu, T. Kakikawa, K. Okuyama, M. Okaniwa, H. Arizono, K. Nagata, A.C. Santora, M. Shiraki,

- M. Fukunaga, T. Tomomitsu, Y. Ohashi, T. Nakamura. Therapeutic effects of alendronate 35mg once weekly and 5mg once daily in Japanese patients with Osteoporosis : a double-blind, randomized study
JBMM 23 : 382~388, 2005
5. Sobue. T, Naganawa. T, Xiao. L, 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
Journal of Cellular Biochemistry 95 : 83~94, 2005
6. J. Saito, Y. Ozaki, M. Kawasaki, Y. Ueta, H. Ohnishi, N. Okimoto, T. Nakamura.
Induction of galanin-like peptide gene expression in the arcuate nucleus of the rat after acute but not chronic inflammatory stress
Molecular Brain Research 133 : 233~241, 2005
7. M.Nagashima, A.Sakai, S.Uchida, S. Tanaka, M. Tanaka, T. Nakamura
Bisphosphonate(YM529) delays the repair of cortical bone defect after drill-hole injury by reducing terminal differentiation of osteoblasts in the mouse femur
BONE 36 : 502~511, 2005
8. M. Sakuma-Zenke, A. Sakai, S. Uchida, S. Tanaka, T. Mori, K. Nakai, T. Nakamura, Shingo N, Takahiro T, Yoshiya T, Naoki K
Reduced Expression of Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 in Bone Marrow Cells in Mice After Skeletal Unloading
JBMR 20 : 1002~1010, 2005
9. Kawasaki.M, Saito.J, Okazaki. Y. ,Hashimoto.H, Fujihara.H, Ueta.Y, Okimoto.N, Ohnishi.H, Nakamura.T, Yamaguchi.K.
Expression of immediate early genes and vasopressin heteronuclear RNA in the paraventricular and supraoptic nuclei of rats after acute osmotic stimulus.
Journal of Neuroendocrinology 17 : 227~237, 2005
10. Saito.J, Okazaki.Y, Kawasaki.M, Ueta.Y, Ohnishi.H, Okimoto.N, Nakamura.T.
Induction of galanin-like peptide gene expression in the arcuate nucleus of the rat after acute but not chronic inflammatory stress.
Molecular Brain Research 133 : 233 ~ 241, 2005
11. T. Matsumoto, T. Miki, H. Hagino, T. Sugimoto, S. Okamoto, T. Hirota, Y. Tanigawara, Y. Hayashi, M. Fukunaga, M. Shiraki, T. Nakamura.
A New Active Vitamin D, ED-71, Increases Bone Mass in Osteoporotic Patients under Vitamin D Supplementation : A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial
The Journal of Clinical Endocrinology &

- Metabolism 90 : 5031~5036, 2005
12. Saito. J, Ozaki. Y, Kawasaki. M, Ueta. Y, Ohnishi. H, Okimoto. N, Nakamura. T.
Induction of galanin-like peptide gene expression in the arcuate nucleus of the rat after acute but not chronic inflammatory stress
Brain Res Mol Brain Res 133(2):233-241, 2005
- 13 阪田武志・酒井昭典・中村利孝
非荷重による骨量減少とIGF-I シグナル
整形・災害外科 48 : 894~895, 2005
- 14.酒井昭典・内田宗志・中村利孝
分子レベルからみた整形外科疾患 ーシリーズV
VEGF による骨折治癒過程促進
整形・災害外科 48 : 1002~1003, 2005
- 15.中村 利孝
老年者の疾患 ー診断と治療 骨・関節疾患
医学と薬学 53 : 329~334, 2005
- 16.中村 利孝
続発生 (ステロイド性) 骨粗鬆症の治療
医学と薬学 54 : 625~632, 2005
- 17.中村 利孝
第69回日本泌尿器科学会 東部総会記録集
男性骨粗鬆症とその対策
泌尿器外科 18(臨時増刊) : 447~449, 2005
- 18.中村 利孝
骨強度 ー臨床の観点からー
骨粗鬆症治療 4 : 77~80, 2005
- 19.中村 利孝
特集 骨粗鬆症の診療 Up Date 骨のリモデリングー最近の進歩からー
総合臨牀 51 : 2796~2801, 2005
- 20.中村 利孝
骨粗鬆症 ー整形外科の立場からー
実験治療 679 : 153~156, 2005
- 21.中村 利孝
腰痛の薬物療法の適応と意義
CLINICAL CALCIUM 15(3) : 12~16, 2005
- 22.中村 利孝
骨粗鬆症における薬物治療の動向
CLINICAL CALCIUM 15(4) : 17~22, 2005
- 23.中村 利孝
骨粗鬆症と骨質ーNIH consensus statement についてー
CLINICAL CALCIUM 15(6) : 10~14, 2005
- 24.中村 利孝
WHO による骨折の絶対リスク評価法(FRAT)の開発とその有用性
CLINICAL CALCIUM 15(8) : 80~85, 2005
- 25.中村 利孝
ラロキシフェンによる骨折防止効果のEBM
SERM 1 : 100~106, 2005
- 26.成澤研一郎・清水建詞・高橋良正・中村利孝・吉田英世・鈴木隆雄
高齢者における骨粗鬆症と脊椎変形のQOL 5
高齢女性の ADL,QOL に及ぼす脊柱変形因子の影響

日本骨粗鬆症学会雑誌 13(3) :34~38, 2005

27.中村 利孝

特集 ビスフォスフォネートの臨床応用の新展開
骨粗鬆症薬物治療におけるビスフォスフォネート
治療の位置づけ

Medical Science Digest 31(10) : 20~23, 2005

28.中村 利孝

老化とアンチエイジング医療 骨粗鬆症のメカ
ニズムと治療戦略

Bionics 9: 42~48, 2005

29.中村 利孝

I. ステロイド性骨粗鬆症の基礎

ステロイド性骨粗鬆症の成因

THE BONE 19(5):17~20, 2005

30.池田 聡・中村利孝

(1) 骨強度 (18-22)

骨粗鬆症の診断の鑑別 -骨密度測定と脊椎画像
診断- 2005

31.中村 利孝

6.骨強度と骨量・骨質への効果 (64-70)

SERM のすべて 2005

32.中村 利孝

MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene
Evaluation) 重症骨粗鬆症における骨折防止効
果 86-92)

SERM(selective estrogen receptor modulator)

2005

33.中村 利孝

骨粗鬆症の治療とビスフォスフォネート

原発性骨粗鬆症 (50-62)

ファーマナビゲーター ビスフォスフォネート編
2005

34.中村 利孝

骨粗鬆症と性差 (241-252)

性差医療 -性差研究が医療を変える- 2005

35.中村 利孝

骨粗鬆症と骨折 (130-137)

日常診療に活かす老年病ガイドブック 5

骨粗鬆症と骨折予防 2005

36.中村 利孝

薬理作用と生理作用 骨形成促進作用
(317-320)

臨床分子内分泌学 3 -甲状腺・副甲状腺・骨内
分泌代謝系- (日本臨床増刊号) 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

地域在住中高年男女の脊椎椎体骨折に関する疫学研究：
発生率と有病率の推移

分担研究者 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 客員助教授

和歌山県一山村に設定した地域在住中高年男女をランダムに選んだ 400 人のコホートに 10 年目の追跡調査として、問診票調査、骨密度調査に加えて X 線調査を実施し、一般住民における脊椎椎体骨折の累積発生率を既存骨折の有無別に推計した。さらに 10 年後の性年代別脊椎椎体骨折の有病率を求め、年代間格差を比較した。その結果 40-70 歳代の脊椎椎体骨折を持たない 40-79 歳の男性においてはその後 10 年間に 5.6%が、女性においては 9.9%が脊椎椎体骨折をきたすことがわかった。さらに、脊椎椎体骨折を既往としてもっているものを含めると 40-79 歳の男性においてはその後 10 年間に 8.2%が、女性においては 12.2%が脊椎椎体骨折をきたすことがわかった。次に追跡調査時 50 歳代、60 歳代、70 歳代の脊椎椎体骨折有病率を 10 年前の同年代の結果と比較すると、追跡時の年代の方が明らかに有病率が低いことがわかった。

A. 研究目的

骨粗鬆症によって引き起こされる骨折の中で、脊椎椎体骨折はもっとも有病率の高い骨折であり、最近では美容の問題のみならず逆流性食道炎の発症や呼吸機能の低下など、高齢者の生活の質（Quality of life:QOL）を損なうこともわかってきている。加えて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、高齢化社

会の進行が加速するわが国において、本骨折の予防は急務である。

疾病の予防対策を立てるとき、その頻度と長期トレンドに関する情報は極めて重要な疫学指標となる。そこで今回我々は和歌山県山村部に設置したコホートを 10 年間観察して得られた結果を用いて、一般住民における脊椎椎体骨折の累積発生率を求めた。さらに有病率を求めその年代間格差を明らかにしたので報告する。

B. 研究方法

和歌山県の山村部に位置する M 村においては 1989 年に 40-79 歳の全住民 1543 人（男性 716 人、女性 827 人）を対象にコホートを設定し、既往歴、食生活、運動習慣、飲酒喫煙、女性の月経に関する事項などからなる 130 項目の間診票調査を行い、総合的健康管理に役立てている（ベースライン調査）。

この集団から 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。実施においては、まず対象者に食生活、運動習慣、日常生活活動度（Activity of daily living: ADL）、骨折の有無などについての間診票調査を行い、Dual energy X-ray absorptiometry（DXA）を用いて骨密度測定を行った後、脊椎側面のエックス線撮影を実施した（初回調査）。

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、ADL についての間診票調査を行った後、再度エックス線調査を行った。

エックス線写真における脊椎椎体骨折の有無は熟練した整形外科医 1 人により診断された。骨折の判定は日本骨代謝学会の診断基準を用い、1) 初回調査時に骨折を認めなかったが 10 年後に新たに骨折を来したものを新規骨折あり、2) 初回に骨折が認められても、追跡時に骨折数の増加が認められた場合には新規骨折ありとする二つの定義をもって検討した。

診断結果を用いて、初回調査から 10 年間における住民の脊椎椎体骨折の累積発生率を推定した。累積発生率は、10 年間に新規骨折を発生した人数を初回調査時の人数で除した割合（％）

と定義した。さらに、初回及び追跡調査時における有病率を推定し、有病率の 10 年間の推移と年代間格差について検討した。

さらに既存骨折の有無が新規骨折の発生に影響を及ぼしているかどうかについても検討を行った。

分析には統計ソフト STATA を用いた。

C. 研究結果

初回調査時における調査対象者 400 人のうち、エックス線調査に参加を承諾したのは 390 人（男性 194 人、女性 196 人：97.5％）であった。また初回調査参加者 400 人のうち 10 年目の調査に参加したのは 299 人（男性 137 人、女性 162 人：参加率 74.8％）であった。不参加者 101 人の内訳は、死亡 55 人（男 37 人、女 18 人）、転出 16 人（男 8 人、女 8 人）、体調不良 13 人（男 4 人、女 9 人）、その他（多忙、不在、拒否など）17 人（男 14 人、女 3 人）であった。またエックス線参加者のうち 13 人（男 5 人、女 8 人）の画像が読影不良であったため、追跡時のエックス線フィルムは 286 人（男 132 人、女 154 人）について解析を行った。

初回調査時の男性の脊椎椎体骨折の有病率は 40 歳代 4.3％、50 歳代 14.6％、60 歳代 22.0％、70 歳代 24.5％となり、女性では 40 歳代 2.1％、50 歳代 10.2％、60 歳代 14.0％、70 歳代 44.9％となり、70 歳代女性の有病率が極めて高かった 1)。

この集団の 10 年間における脊椎椎体骨折の累積発生率について、まず 1) 初回調査時

に骨折を認めなかったが 10 年後に新たに骨折を来したものを新規骨折ありと定義した場合について検討した。この定義における脊椎椎体骨折の累積発生率は、男性では 40 歳代 2.2%、50 歳代 2.4%、60 歳代 7.7%、70 歳代 10.8% となり、女性では 40 歳代 2.1%、50 歳代 6.8%、60 歳代 16.3%、70 歳代 18.5% となり、40-70 歳代の脊椎椎体骨折を持たない男性においてはその後 10 年間に 5.6%が、女性においては 9.9%が脊椎椎体骨折をきたすことがわかった。

次に初回に骨折が認められても、追跡時に骨折数の増加が認められた場合には新規骨折ありと定義すると、脊椎椎体骨折の累積発生率は、男性では 40 歳代 2.1%、50 歳代 8.3%、60 歳代 10.0%、70 歳代 12.2% となり、女性では 40 歳代 2.1%、50 歳代 6.1%、60 歳代 18.0%、70 歳代 22.4% となり、既存の脊椎椎体骨折の有無に関連なく 40-70 歳代の男性においてはその後 10 年間に 8.2%が、女性においては 12.2%が脊椎椎体骨折をきたすことがわかった。

次に 10 年後の追跡時における同対象者の脊椎椎体骨折の有病率を求めた。追跡時有病率は男性 50 歳代 2.9%、60 歳代 10.3%、70 歳代 13.2%、80 歳代 25.0% となり、女性では 50 歳代 2.1%、60 歳代 9.1%、70 歳代 20.5%、80 歳代 54.2% となり、80 歳代女性の有病率が極めて高かった。このうち 50 歳代、60 歳代、70 歳代の脊椎椎体骨折有病率を 10 年前の同年代の結果と比較すると、追跡時の年代の方が明らかに有病率が低くなっていた (図 1)。

D. 考察

脊椎骨折は骨粗鬆症に関連する骨折の中ではもっとも頻度が高いが、軽症あるいは無症状で経過することが多く、骨折の発生時点を把握するのが困難である。そのため、脊椎骨折の実態を把握するためには、ある集団を設定し、集団に所属する者全員を対象として、脊椎エックス線調査を行う必要がある。エックス線調査を断面調査として行った場合は、調査時点での有病率を把握することができる。しかし、新たに骨折が発生したものの割合、すなわち発生率を知るためには、初回調査からある一定の期間において、再度同条件でエックス線調査を行う必要がある。このように脊椎骨折の疫学調査は実施に困難が伴う上に、我が国ではまだ脊椎骨折の診断基準についての議論があり確立した見解を得ていないことから、地域住民を対象とした疫学調査はきわめて少ない。

本研究の結果から、地域在住中高年男女における脊椎椎体骨折の累積発生率は、脊椎椎体骨折を持たない男性においてはその後 10 年間に 5.6%が、女性においては 9.9%が脊椎椎体骨折をきたし、既存骨折があるものも含めると男性においてはその後 10 年間に 8.2%が、女性においては 12.2%が脊椎椎体骨折をきたすことがわかった。この結果からは脊椎椎体骨折は女性に多いこと、既存骨折がある方が発生率が高いこともわかる。今後この指標を目的変数としてどのような要因が脊椎椎体骨折のリスクに関与しているのかを明らかにする予定である。