

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16～17年度 総合研究報告書

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

1. 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	
2. 地域在住中高年男女の脊椎椎体骨折に関する疫学研究： 累積発生率、有病率の推移と身長低下との関連	16
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	
3. 高齢者における身長低下に及ぼす骨・関節疾患および健康関連 QOL の解明	26
放射線影響研究所 臨床研究部 藤原 佐枝子	
4. 縦断的調査による新規椎体骨折及び身長低下と QOL：部痛・腰痛と日常生活動作	37
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	
5. 地域在住高齢女性の脊柱変形および躯幹短縮と生活機能変化ならびに 転倒リスクに関する研究	56
東京都老人総合研究所 吉田 英世	
6. 身長短縮、脊椎骨折および脊柱変性変形と QOL	80
成人病診療研究所 白木 正孝	
7. 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	97
国立長寿医療センター先端医療部 細井 孝之	
8. 脊柱変形と遺伝子の関連：長野コホート	105
東京大学大学院 医学系研究科 加齢医学講座 井上 聡	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	121

総括研究報告書

平成 16-17 年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総合研究報告書

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

本研究の目的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である。本研究では以下の3つの目標を設定し、平成 17 年度までに5つのコホートで脊柱変形・躯幹短縮と QOL の関連について縦断研究を行い、脊柱変形と遺伝的要因の関連について2つの横断研究を行った。

①変形性脊椎症、骨粗鬆症等を区別せず、加齢に伴う身長低下と退行性脊柱変形の程度を縦断的に観察し、②日常生活動作（ADL）と生活の質（QOL）への影響を明らかにする。さらに、③生活習慣、骨・軟骨の代謝状態、骨密度測定、X 線像による脊柱の分析、遺伝子レベルの解析を行い、脊柱変形の危険因子を明らかにし、可能な予防法を提言する。

1) 2002-2004 年に成人健康調査で検診を受け、1958 年以降の検診データを持つ 1941 人（男 657 人、女 1284 人、平均年齢 71.5 歳）を対象として、身長低下と骨密度、脊椎骨折、骨関節疾患と健康関連 QOL との関連を調査した（広島コホート）。2) 山村地域在住の中老年男女一般住民 400 人を対象に、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、身長低下と脊椎椎体骨折との関連について検討した（和歌山コホート）。3) 長崎県西彼杵郡大島町在住で前回調査を行った 42 歳以上の女性 513 名を対象とし、新規椎体骨折及び身長低下と QOL、ADL、腰背部痛の関連について縦断的調査を行った（肥前大島コホート）。4) 秋田県在住の 65 歳以上の地域在住高齢女性 219 名を対象とした4年間の縦断研究で、脊柱変形および躯幹短縮と、生活機能変化ならびに転倒リスクの関連を調べた（秋田コホート）。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 1162 例の女性を対象に、脊椎骨折と脊椎変性変形の関連および、骨折、変性変形が QOL に及ぼす影響について検討した（長野コホート）。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 γ -glutamyl carboxylase (GGCX) 遺伝子、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はそれ未満の人に比べ、健康関連 QOL の低下を認め、身長低下の度合いが大きいほど QOL 低下は強かった。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、初回に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。また、脊椎椎体骨折の発生と身長低下が有意な関連を示した。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た。平均追跡期間 3.4 年では新規椎体骨折年間平均発生率 8.9%、平均調査期間 6.0 年では同 2.2%だった。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、背中を伸ばす動作や歩行動作を制限し、QOL を低下させた。平均調査期間 6.0 年での身長低下者は 12.1% (年間平均発生率 2.0%) であった。身長低下では「平らな所を 100m 歩く」動作が不自由になった。4) 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、椎体変形が、その後の生活機能の低下を招く要因となった。また、身長が低いことや前傾姿勢が強いことは、将来的に転倒の発生のリスクを高めることが明らかとなった。5) 脊椎骨折に合併する変性は骨棘形成であり、一方、身長短縮には加齢、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 に影響を及ぼす因子は年齢、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。これらの因子により説明しうる QOL 障害は約 25%程度であり、未知の要因を考慮する必要性も示唆した。6) GGCX 遺伝子多型は大腿骨骨量および椎体の終板硬化に関連し、TNSALP 遺伝子多型性は後期高齢女性において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と相関することを明らかにした。

以上の結果より

- ①椎体骨折は、椎間板腔狭小化、終板硬化および骨棘形成などの脊柱変性と密接に関連し、加齢に伴い直線的に頻度が高くなった。
- ②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ることが明らかになった。
- ③身長低下、脊柱変形および前傾姿勢はそれぞれ、健康関連 QOL、歩行能力などの日常生活動作、転倒リスクなどを悪化させることが明らかとなった。
- ④GGCX、TNSALP、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ることが明らかとなった。

これらの研究成果は、加齢による背中への曲がり、躯幹の短縮は“年齢のせいでは仕方ない”という社会一般にある固定観念に対して、“背中への曲がりには防止できる可能性がある”という新たな観点を開き、高齢者の生活の質を改善させるだけでなく、広く国民の保健・福祉の向上に役立つものと思われる。

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、変性変形の存在は骨密度を高め、骨折の発生には防衛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。平成 15 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 EQ 5D 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、脊椎骨折と独立して、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問診票調査、骨密度調査に加えてエックス線調査を実施し、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。

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291名を対象に5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、5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、5年

後の転倒リスクに関連するかを調べた。

脊椎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)

- ①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。
- ②GGCX 遺伝子およびTNSALP 遺伝子のSNP sの検索を行い、対象者の遺伝子型を決定した。
- 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。
- ④COS 7細胞にGGCX 遺伝子およびTNSALP 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)

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。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40-70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。

さらにその予測因子として、身体測定項目から身長に着目し、身長低下と脊椎椎体骨折との関連について検討した。その結果身長低下は脊椎椎体骨折の発生と有意な関連を示した。

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。EQ-5Dのドメイン別に検討すると、身長低下(4cm以上)していた高齢者では、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ/こみすべてのドメインで有意に低下していた。

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)

既存骨折がない場合、新規骨折発生のなかった群の平均65.6歳に対して新規骨折発生の群は68.7歳であり、有意に年齢が高かった($p=0.007$)。既存骨折がある場合は、新規骨折発生のなかった群の平均70.7歳に対して新規骨折発生の群は77.3歳であり、やはり新規骨折発生の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。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。1年当たり新規椎体骨折発生者は2.2%(13.0/6.0)の発生率、身長低下者は2.0%(12.1/6.0)の発生率だった。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。

新規骨折なしを基準とすると全ての日常生活動作項目で有意な関連を認めなかった。

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)

生活機能低下を招くこととなった要因は、身体的所見からは、身長が低いことならびに低下、片脚起立時間が短いことが、また、椎体のX線所見からは、椎間板腔狭小化、椎体変形が、その後の生活機能の低下を招くことが示された。

また、身長が低いことや前傾姿勢が強いことは、将来的に転倒の発生のリスクを高めることが明らかとなった。生活機能低下を招くこととなった要因は、身体的所見からは、身長が低いことならびに低下、片脚起立時間が短いことが、また、椎体のX線所見からは、椎間板腔狭小化、椎体変形が、その後の生活機能の低下を招くことが示された。また、身長が低いことや前傾姿勢が強いことは、将来的に転倒の発生のリスクを高めることが明らかとなった。

脊椎変性変形と骨折の関係について(白木正孝)

骨棘形成は既存骨折のある群でより進展が高度であったが、骨棘形成を示す椎体数には有意の差はなく、骨棘のindexのみが進展していた。一方身長短縮には加齢、新規脊椎骨折の発生数および椎間板腔狭小化の三つが有意な独立したリスクとして取り上げられた。また対象の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、脊椎骨折発生数および椎間板腔狭小化であった。

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遺伝子の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。

TNSALP遺伝子の787C/T多型性を比べると、集団全体ではCC群で前腕骨の骨量が高い傾向にあったが統計的に有意ではなかった。一方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TNSALPの酵素活性測定ではそれぞれのVmaxには差がないものの、787CのKm値は787Tに比較して有意に低かった。

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、椎間板腔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。LRP5遺伝子のアミノ酸変異を伴うSNP(Q89R)では、QQ群では骨棘形成の数が有意に小さかった。またsFRP4のArg262のSNPでは(CT+TT)では(CC)に比べ有意に腰椎骨密度が低かった。WISP1遺伝子の3'非翻訳領域に存在するSNPにおいては終板硬化において有意差を呈していた。

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)

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った。

我々は同集団の骨密度が若い世代ほど高い傾向にあることを過去に報告したが、脊椎椎体骨折の長期トレンドに関する今回の研究で50-70歳代の脊椎椎体骨折有病率が10年前の同年代の結果と比べて男女とも明らかに低くなっていた。この結果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ものである。

次に、脊椎椎体骨折発生の予測因子として、身長の低下は男女とも脊椎椎体骨折の発生と有意に関連していることが明らかとなった。しかし関連の傾向には性差があり、男性では既存骨折のない群において、身長の低下は脊椎椎体骨折発生のリスクに関連する。既存骨折のない男性では、身長1cmの低下により脊椎椎体骨折発生のリスクが40%上昇する。一方女性では既存骨折によらず身長低下は脊椎椎体骨折のリスクに関連する。女性においては1cmの身長低下は脊椎椎体骨折のリスクを28%上昇させることがわかった。これらの結果は身長低下が将来の脊椎骨折の重要な予測因子となることを示唆するものである。

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。EQ-5Dドメインごとの解析では移動の程度、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）

骨折発症者で有意に腰痛・背部痛悪化者が多く、椎体骨折発症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、骨折発症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。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が、残り13項目すべてにおいて有意な関連は認められなかった。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。こうした動作の不自由は、椎体骨折の結果生じた円背によるものと考えられた。また、多椎体骨折は、背中を伸ばす動作や歩行動作といった個々の日常生活動作をより制限すると考えられた。

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い。老人性歩行の特徴は、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ことなどである。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。

脊椎変性変形に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半明した。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。

今回の結果から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と同時にQOLを障害する原因として脊椎骨折と椎間板腔狭小化が重要な要因であることが示された。しかしこれらの

因子により説明しうる QOL 障害は約 25%程度であり、加齢に伴う未知の要因についても考慮してゆく必要性がある。

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 の Arg325Gln 多型性はいわゆる機能的な SNP であり、この部位は GG CX 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。

TNSALP 遺伝子エクソン 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。

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。本研究において 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、LRP5 が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。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。LRP5 ならびにその下流シグナルである WISP1 が脊椎変形にはたす役割を探求することで、新たな変形性脊椎症における遺伝子マーカーや治療薬の応用や開発が期待される。

E. 結論

椎体骨折は脊柱変性と密接に関連し、加齢に伴い直線的に頻度が高くなった。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、身長低下、脊柱変形および前傾姿勢はそれぞれ、日常生活動作あるいは転倒リスクを悪化させていた。

GGCX、TNSALP、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ることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

脊柱変形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. 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. Shiraiishi, 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 Reserch* 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 Adnesion 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 afteracute 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 - 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 - 診断と治療 骨・関節疾患. 医学と薬学 53 : 329-334, 2005

16.中村 利孝. 続発性(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 - 臨床の観点から -. 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-最近の進歩から -. 総合臨床 51 : 2796-2801, 2005

20.中村 利孝. 骨粗鬆症 - 整形外科の立場から -. 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-NIH consensus statement について- 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. ステロウ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. Chapter 4 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
37. 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
38. 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
39. 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

40. 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

41. 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

42. 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

43. 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

44. 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

45. 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

46. 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

47. 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

48. 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

49. 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

50. 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)
51. 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
52. 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
53. 中村利孝. ミネラル ―カルシウム、ビタミンDを中心に―. ジェロントロジー ニューホライズン 16:43-44, 2004
54. 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
55. 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
56. 中村利孝. PTHによる骨形成の促進. Medical Science Digest 30 83-86, 2004
57. 中村利孝. 骨粗鬆症の薬物療法 ―その洗濯と効果判定―. 整形・災害外科 47:318-, 2004
58. 中村利孝. ラロキシフェンと骨質. CLINICAL CALCIUM 14:632-637, 2004
59. 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
60. 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
61. 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
62. 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
63. 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
64. 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
65. 中村利孝. 腰痛の薬物療法の適応と意義. CLINICAL CALCIUM 15:332-336, 2005
66. 中村利孝. Aging male における骨の問題点. 老年医学 43:203-207, 2005
67. 中村利孝. 微小重力と骨粗鬆症. 腎と骨代謝 18:7-14, 2005

68. 中村利孝. アレンドロネートの骨折防止効果
のEBM ー骨折防止からQOLの改善へー医学
のあゆみ 212:149-152, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

地域在住中高年男女の脊椎椎体骨折に関する疫学研究：

累積発生率、有病率の推移と身長低下との関連

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エックス線調査を実施し、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 40-70 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。

さらにその予測因子として、身体測定項目から身長に着目し、身長低下と脊椎椎体骨折との関連について検討した。その結果身長低下は脊椎椎体骨折の発生と有意な関連を示した。

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。

さらに脊椎椎体骨折の有意な予測因子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。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。

本研究では、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