

総説を元に日本人の骨粗鬆症に関わることが報告されている関連要因を抽出した(表 1)。この中で NILS-LSA で調査がなされている生活習慣・背景要因(表 2)、血液生化学検査項目(表 3)、血圧・動脈硬化指標(表 4)について右大腿骨頸部骨密度変化量との関連を性別に、男性では年齢、女性では年齢及び閉経年齢を調整して Mixed Effect Model を用いて縦断的に検討した。

(2) 大腿骨頸部骨密度変化量と生活習慣・背景要因・血液データとの関連に影響を及ぼす遺伝子多型の網羅的解析: 大腿骨頸部骨密度変化量と関連する背景要因として抽出された項目の中で、男性では喫煙と飲酒について、それぞれ年齢を調整して、また閉経女性では糖尿病の既往について年齢、BMI と閉経年齢を調整して、大腿骨頸部骨密度との関係に影響を及ぼす遺伝子多型を Mixed Effect Model を用いて縦断的データで検討した。

(3) 背景要因、遺伝子多型およびそれらの交互作用で表される、将来の大腿骨頸部骨密度低下予測式の作成

男性では喫煙、飲酒のそれぞれについて、また女性では糖尿病既往について、それらの主効果と遺伝子多型との交互作用、調整変数としての年齢、(閉経女性ではさらに閉経年齢と BMI)を含んだ Mixed Effect Model の多項式から漸減法で有意な項目を抽出し、飲酒、喫煙、糖尿病既往の有無による将来の骨密度低下を特定遺伝子多型について予測する式の作成を試みた。

解析には SAS 8.2、9.1.3 を用い、 $p < 0.05$ を統計的有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、「疫学研究における倫理指針」ならびに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、国立長寿医療センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

1. 大腿骨頸部骨密度変化量に関わる生活習慣・背景要因・血液データの抽出

男女ともに血清クレアチニンが高値の者ほど骨密度の低下量は少なく、一方、男性ではコーヒーの多飲や喫煙、血清リン・マグネシウム・アルブミン・血清ジホモリノレン酸・白血球数・MCV・MCH・MCHC 高値は骨密度低下と有意に関連していた。閉経女性では糖尿病既往者や血清カルシウム・マグネシウム・アルブミン・アラキドン酸の高い者等では骨密度の低下量が大きかった。

2. 大腿骨頸部骨密度変化量と生活習慣・背景要因・血液データとの関連に影響を及ぼす遺伝子多型の網羅的解析

177 種の遺伝子多型の中で男性の大腿骨頸部骨密度変化量とコーヒー摂取(1日 2、3 杯以上)との関係に影響を及ぼしていたのは Vascular endothelial growth factor ($p=0.0109$) gene 等の 11 種、喫煙との関係に影響を及ぼしていたのは Nuclear receptor coactivator 3 gene ($p=0.0111$) 等 10 種であった(いずれも年齢を調整した Mixed Effect Model による)。図1に 50 歳男性において継続喫煙が将来の骨密度低下に及ぼす影響を示した。50 歳の特定の男性の現在の骨密度にこの図に示した値を加えると将来の骨密度の推定値が予測される。たとえ

ば、50歳現在で900 mg/cm²の骨密度を示している男性で、喫煙をしている者が喫煙を継続すれば、80歳までに138.4 mg/cm²の骨密度減少が見込まれ、80歳での骨密度は761.6 mg/cm²と推定される。しかし、この人物が仮に50歳で禁煙すれば30年間の骨密度低下量は102.5 mg/cm²であり、80歳時の骨密度は797.5 mg/cm²となる。

しかし遺伝子多型との交互作用をみると喫煙との関係はもっと複雑である。図2に男性の喫煙と大腿骨骨密度変化量との間に交互作用を示した Nuclear receptor coactivator 3 gene の遺伝子多型別の骨密度変化量を50歳男性について示した。グラフから明らかなように、LLでは禁煙はその後の骨密度変化に影響を及ぼさないが、LS/SSでは喫煙の有無で骨密度変化量が30年間で約83mg/cm²異なる。

閉経女性の糖尿病既往と大腿骨頸部骨密度変化量との関係に影響を及ぼす遺伝子多型は Interleukin-1 β (p=0.0132)等9種であった。閉経女性では骨密度変化量が男性に比して大きいため、遺伝子多型の影響も男性より、より顕著である。

図3に50歳で閉経した女性のその後の骨密度変化量を糖尿病既往の有無で示した。糖尿病の既往がないままであれば、50歳の閉経女性は80歳までの30年間で191.8mg/cm²の骨密度低下を示すだけであるが、50歳以前に糖尿病の既往があれば、同じ30年間で291.0 mg/cm²の骨密度低下が予測される。

しかし、この関係にも遺伝子多型の交互作用が大きな影響を及ぼしている。たとえば Interleukin-1 β の遺伝子多型については図4に示すように、遺伝子多型の CT/TT では

糖尿病既往の有無は将来の骨密度変化量に有意な影響を及ぼしていなかったが、CCでは糖尿病の既往がないままであれば50歳から80歳までの累計骨密度低下量は179.1 mg/cm²であるのに対して、50歳までに糖尿病既往があれば50歳以降の30年間で実に451.5mg/cm²の骨密度低下が予測され、その差は約270 mg/cm²であった。

3. 背景要因、遺伝子多型およびそれらの交互作用で表される、将来の大腿骨頸部骨密度低下予測式の作成

男性のコーヒー多飲、喫煙、女性の糖尿病既往について、それらの主効果、遺伝子多型との交互作用および調整変数を含んだ Mixed Effect Model の多項式から漸減法で有意な項目を抽出し、飲酒、喫煙、糖尿病既往の有無による将来の骨密度低下を特定遺伝子多型について予測する式の作成を試みた。

その結果、閉経女性の糖尿病既往に関しては等4種の遺伝子多型が抽出された。4種の遺伝子多型がいずれも糖尿病の影響を受けやすい遺伝子多型である場合には、糖尿病既往の有無で、50歳閉経女性のその後の骨密度変化量は実に5倍の差があった。

男性のコーヒー多飲に関しては同様な漸減法で2遺伝子多型が抽出されたが、漸減法の途中で遺伝子多型の骨密度変化量に対する方向性が逆転するなどモデルの一貫性が不安定であったため、最終モデル作成を断念した。

男性での喫煙と大腿骨骨密度変化量の関係式については、最終モデルで4遺伝子多型が抽出されたが、いずれも変異群が少

人数であり、4 遺伝子多型についてそれぞれ骨密度に不利な遺伝子多型を組み合わせた群に該当する対象者はいなかったため、統計的数値は得られなかった。

D. 考察

糖尿病は二次性骨粗鬆症の原因疾患として有名であり、本研究を進める上で、対象から除外すべきかどうかは考慮すべき問題点である。しかし、糖尿病が生活習慣病であることや遺伝的体質を有する者でも運動や摂取カロリーのコントロールで予防が可能であることを考えると、その予防による骨粗鬆症予防効果を示すことは重要であると考え、解析に加えた。

女性での糖尿病既往の骨密度に対する影響は大きく、50 歳から 80 歳までの骨密度変化量は糖尿病既往があれば、既往がない場合の約 1.5 倍の骨密度低下が予測された。特に遺伝子多型の組み合わせによっては骨密度低下量が約 5 倍異なることが示された。いったん発症してしまえば、糖尿病の「既往」を消すことはできないが、糖尿病が発症する以前から、骨密度低下の遺伝的ハイリスク者を健診レベルで抽出し、糖尿病予防を推進することは我が国の女性での糖尿病と骨粗鬆症の有病率の高さを考えると厚生労働行政上効果的な方策と思われる。

糖尿病既往と骨密度変化率との関係は男性では認められなかった。これは男性での骨密度変化量が非常に小さいのに対して、「糖尿病の既往の有無」という、大まかなカテゴリーの作成法が十分な検出力を発揮できなかった可能性がある。糖尿病既往に対してその経過年数や治療の有無を詳細に検討することによって男性でも女性と同様な結果が

得られる可能性がある。

男性の喫煙とコーヒー多飲についてもそれぞれ骨密度低下と関連する遺伝子多型が抽出された。男性の骨粗鬆症は女性の骨粗鬆症と比較して、人数も少なく、軽症と考えられがちだが、実際には治療が必要と考えられる人の約 1%しか治療を受けていないのが現状である。超高齢社会を迎えて男性の平均寿命も近々 80 歳を超えると推定されており、超高齢男性での骨粗鬆症は大きな社会問題となることが予測されている。

喫煙は発癌や呼吸器疾患など多くの病態に害を及ぼすことが知られている。しかしその有害性は個人の持つ遺伝的素因によって大きく異なることも近年報告されている。喫煙が骨粗鬆症に及ぼす影響についても今後遺伝的背景をより詳細に検討することが望まれる。

男性のコーヒー多飲については、摂取コーヒー量との dose-response 関係についても検討したが有意な結果は得られなかった。カットポイントについてもいくつか試みたが、1 日コーヒー摂取量 2.3 倍以上/未満でのカットポイントでのみ男性の骨密度変化量と有意な結果が得られた。これは海外の文献での骨粗鬆症の危険因子としてのコーヒー摂取が「1 日 3 杯以上」となっているのとは一致した、興味深い結果である。

今回の解析では動脈硬化や血圧と骨密度変化量との有意な関連は認められなかった。近年特に動脈硬化関連要因と骨粗鬆症との関係については報告も多く、今後さらに検討する必要がある。

E. 結論

地域在住の中高年男性883人と閉経女性507人の、6年間の縦断調査の結果から、中高年男性、閉経女性の骨密度低下に関連する背景要因とその背景要因と交互作用を示す遺伝子多型について検討した。男性では喫煙やコーヒーの多飲が骨密度をより低下させることが、また閉経女性では糖尿病既往が閉経後の骨密度低下に大きく影響を与えることが明らかになった。またこれらの関連要因に対して骨密度との関係に影響を及ぼす遺伝子多型群が明らかになり、糖尿病発症を予防したり、禁煙やコーヒー摂取量の制限によって、骨密度低下を効果的に予防できる個体があることやその予防効果の大きさを定量的に示すことができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

竹村真里枝、松井康素、原田敦、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高者年の骨代謝マーカーによる骨量減少/骨粗鬆症予測。Osteoporosis Japan 15(1): 28-32, 2007.

Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of candidate gene polymorphisms with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men. Int J Mol Med 19; 791-801, 2007.

Kitamura I, Ando F, Koda M, Okura T, Shimokata H: Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor α gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese. Bone 40:1623-1629, 2007.

Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Yano M: Bone mineral density in post-menopausal female subjects is associated with serum antioxidant carotenoids. Osteoporosis International 19: 211-219, 2008.

Yamada Y, Ando F, Shimokata H: Association of genetic variants of MAOA and SH2B1 with bone mineral density in community-dwelling Japanese women. Mol Med Rep 1:269-274, 2008.

安藤富士子：「国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」～老化・老年病の発症・進行・予防方策を明らかにするために～. 果樹試験研究推進協議会会誌.4(1), 5, 2007.

今井具子、安藤富士子：アンチエイジングのための食事. クリニカルプラクティス、26(7); 536-540, 2007.

下方浩史、安藤富士子：疾患ゲノム研究の現況：骨粗鬆症. Clinical Calcium 18(2):155-161, 2008.

安藤富士子、下方浩史：臨床面接で把握する骨粗鬆症の危険因子：疫学研究の成果を生かして. Medicina (in press).

安藤富士子、今井具子、下方浩史：食事・栄養と中高年男性の健康 一栄養疫学の立場から一. 更年期から熟年期までの男性医学—中高年のMen's Healthを支えるため

に一.熊本悦明、堀江重郎編集.ライフサイエンス社、東京 (in press).

安藤富士子:高齢者介護の特徴と実際. 社団法人日本老年医学会編. 老年医学テキスト(改訂第3版). メジカルビュー社. 東京、(in press).

2. 学会発表

今井具子, 大塚礼, 中村美詠子, 安藤富士子, 下方浩史:写真撮影併用が3日間食事調査に有用であるか. 第61回日本栄養・食糧学会. 京都, 2007年5月20日.

竹村真里枝、松井康素、原田敦、安藤富士子、下方浩史:地域在住中高者年における骨密度変化の縦断的検討(6年間). 第80回日本整形外科学会学術総会、神戸、2007年5月24日.

小坂井留美, 北村伊都子, 甲田道子, 道用亘, 安藤富士子, 下方浩史:加齢に伴う筋力と筋量の関係の変化. 第49回日本老年医学会総会. 札幌. 2007年6月22日.

北村伊都子, 小坂井留美, 甲田道子, 安藤富士子, 下方浩史:中高年者の身体組成の縦断的検討—6年間の四肢筋量の変化. 第49回日本老年医学会総会. 札幌. 2007年6月21日.

金 興烈、道用 亘、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史:下肢への力学的負荷(長軸方向床反力)と骨密度の関係. —中高年者の歩行動作解析より— 第49回日本老年医学会総会. 札幌. 2007

年6月22日.

道用 亘、金 興烈、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史:中高年者における歩行中の両脚支持時間と下肢関節角度範囲との関連. 第49回日本老年医学会総会. 札幌. 2007年6月21日.

Imai T, Otuka R, Nakamura M, Ando F, Shimokata H: Advantages of taking photographs in the 3-day dietary record, The 10th European Nutrition Conference. Paris, 12 July, 2007.

Kozakai R, Kitamura I, Doyo W, Kim HY, Koda M, Ando F, Shimokata H: The relationship between body composition and age-related changes in muscle strength over 6 years. The 12th Annual Congress of the European College of Sports Science, Jyväskylä 12 July 2007

Kim HY, Doyo W, Kozakai R, Aizawa H, Ando F, Shimokata H: The relations between bone mineral density (BMD) and mechanical loads applied to the lower limbs during gait in middle-aged and elderly Japanese. The 21th International Society of Biomechanics Congress. Taiwan, July1-5, 2007.

小坂井留美、北村伊都子、道用亘、甲田道子、安藤富士子、下方浩史:中高年者における日常生活活動度と筋力との関連. 第62回日本体力医学会, 秋田. 2007年9月15日.

相沢博子、道用亘、金興烈、小坂井留美、安藤富士子、下方浩史：中高年者の歩行動作と転倒経験との関連。第18回日本老年医学会東海地方会、名古屋、2007年9月8日。

大塚礼、今井具子、北村伊都子、安藤富士子、下方浩史：家族構成からみた中高年期の栄養摂取状況ならびに肥満度。第28回日本肥満学会、東京 2007年10月19日。

松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史：地域在住女性の閉経期前後における骨密度変化の縦断研究—骨塩量、計測面積に分けた変化様式の検討—。第9回日本骨粗鬆症学会、東京、2007年11月14日。

竹村真里枝、松井康素、原田敦、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者の骨粗鬆症有病率、治療適応率、治療率の検討。第9回日本骨粗鬆症学会、東京、2007年11月14日。

今井具子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史：食事バランスガイドの目安量(SV)情報を含む料理データベースの作成とデータベースを介した栄養素等推定量と3DRによる推定量の比較。第18回日本疫学会学術総会、東京、2007年1月26日。

道用亘、相沢博子、金興烈、小坂井留美、新野直明、安藤富士子、下方浩史：地域在住中高年者における通常歩行中の足関節トルクと転倒経験との関連。第18回日本疫

学会学術総会、東京、2007年1月25日。

北村伊都子、安藤富士子、甲田道子、下方浩史：中高年男性における肥満指標と血清テストステロン濃度の関連への喫煙の影響。第18回日本疫学会学術総会、東京、2007年1月26日。

杉浦実、中村美詠子、小川一紀、生駒吉識、安藤富士子、矢野昌充：血清カロテノイド値と骨密度との関連：三ヶ日町研究。第18回日本疫学会学術総会、東京、2007年1月26日。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

（研究協力者）

下方浩史（国立長寿医療センター疫学研究部）

表1 骨密度関連要因として考慮すべき項目 (過去の報告から)

-
- ① 属性：性、年齢
 - ② 月経関連：初潮年齢、閉経年齢、卵巣手術の有無（早期閉経）
 - ③ 遺伝的要因：骨粗鬆症の家族歴（母）、遺伝子多型
 - ④ 体格：痩せ、体重減少、高身長、身長低下、低 BMI、BMI 低下
 - ⑤ 食生活：カルシウム不足（牛乳、小魚）
 - ⑥ 嗜好：コーヒー（3 杯/day 以上）
喫煙
アルコール（予防因子）
 - ⑦ 運動：定期的運動（予防因子）、活発な運動（予防因子）
 - ⑧ 服薬：トランキライザー、ステロイド、ホルモン補充療法(予防因子)
 - ⑨ 既往歴：骨粗鬆症、胃切除、過去の骨折
 - ⑩ その他：高学歴、良好な健康自己評価
-

表2 大腿骨骨密度変化量との関連を検討した項目
(1) 生活習慣および背景要因

-
- ① 初潮、閉経
閉経年齢
初潮年齢
有月経期間
閉経からの期間
 - ② 出産の有無（子供の有無で判定）
 - ③ ダイエット経験
 - ④ 手術・疾患既往
胃切除の既往
骨折
腎臓病
糖尿病
関節リウマチ
 - ⑤ 喫煙
喫煙の有無
喫煙量 (pack year)
 - ⑥ 学歴
 - ⑦ 健康自己評価
 - ⑧ 嗜好飲料
アルコール（総摂取量、30 g/日以上、未満）
コーヒー（2, 3 杯/日以上、未満）
-

表 3 大腿骨骨密度変化量との関連を検討した項目

(2) 血液生化学検査

総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、LDH、リン、アルカリフォスファターゼ、 γ GTP、コリンエステラーゼ、トリグリセライド、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、過酸化脂質、血清ジホモリノレン酸、血清アラキドン酸、血清エイコサペンタエン酸、血清ドコサヘキサエン酸、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、ナトリウム、クロール、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銅、亜鉛、ビタミンA、遊離T3、遊離T4、TSH、DHEA-S、エストラジオール、総テストステロン、遊離テストステロン、性ホルモン結合グロブリン、インスリン、グルコース、ヘモグロビンA1c、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、シアル酸、パラオキシネース、フィブリノーゲン、血小板促進因子活性、アポA1、アポA2、アポB、アポC2、アポC3、アポE、リポタンパク(a)、レプチン
--

表 4 大腿骨骨密度変化量との関連を検討した項目

(3) 血圧・動脈硬化指標

安静時収縮期血圧、拡張期血圧 眼底所見 高血圧性病変 (K-W分類 0, 1, 2度 / 3, 4度) 動脈効果性病変 (K-W分類 0, 1, 2度 / 3, 4度) 総頸動脈内膜中膜厚 (総頸動脈、頸動脈分岐部) 総頸動脈・頸動脈分岐部のプラーク形成 (有/無)
--

図1 中高龄男性の大腿骨頸部骨密度変化量と喫煙との関連

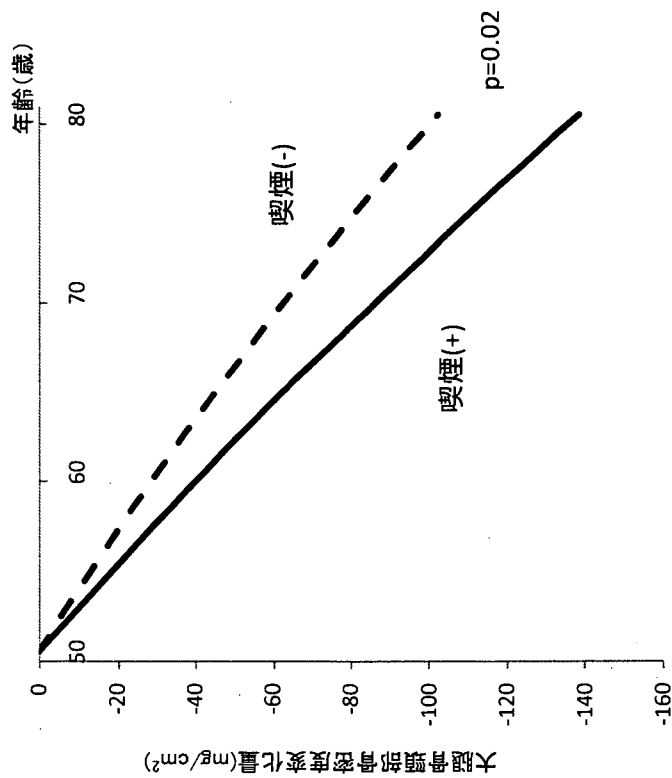


図2 Nuclear receptor coactivator 3 の遺伝子多型別にみた中高龄男性の大腿骨頸部骨密度変化量と喫煙との関連 (今後の特許出願に関する可能性があるために、変異部位等についての詳細は記載していない)

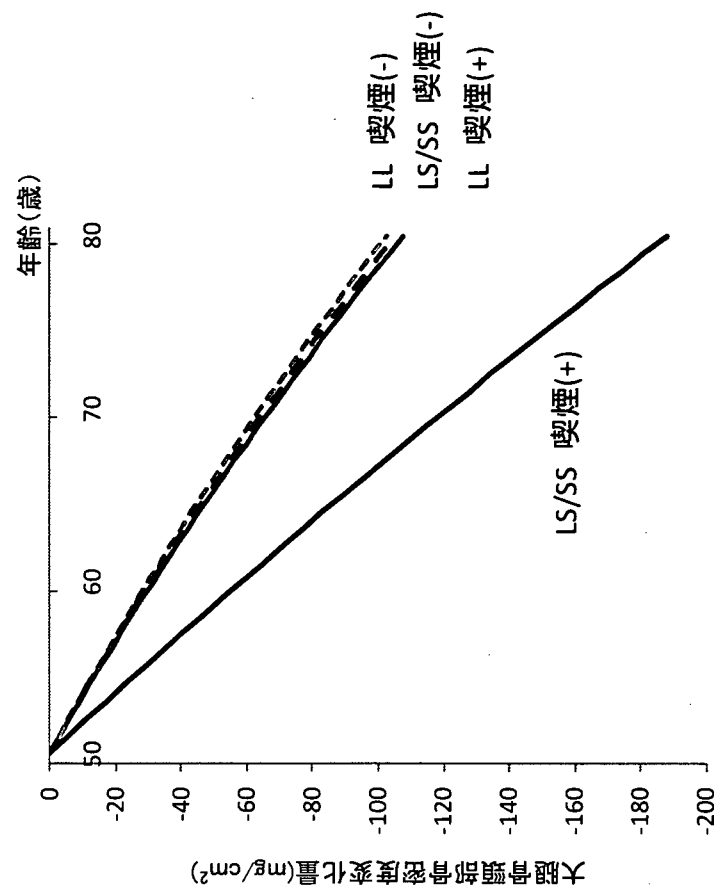


図3 閉経女性の大腿骨頸部骨密度変化量と糖尿病既往との関連

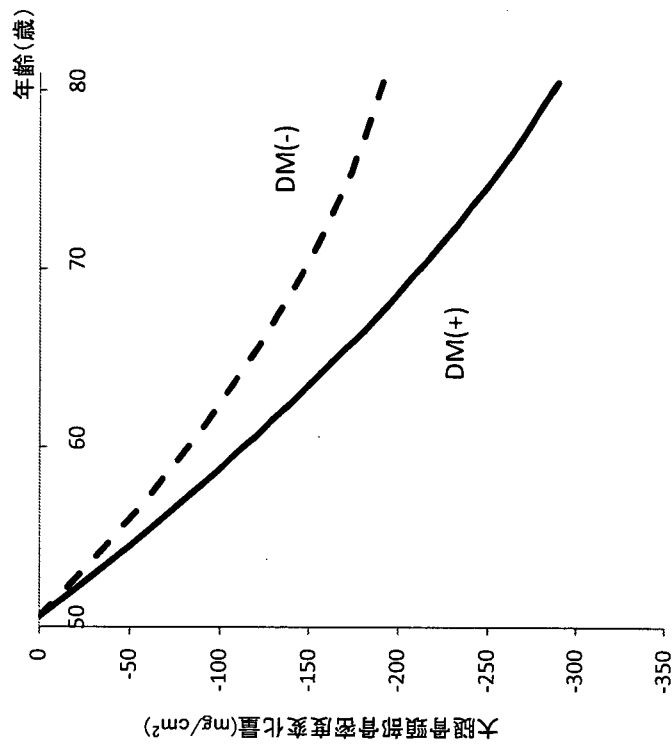
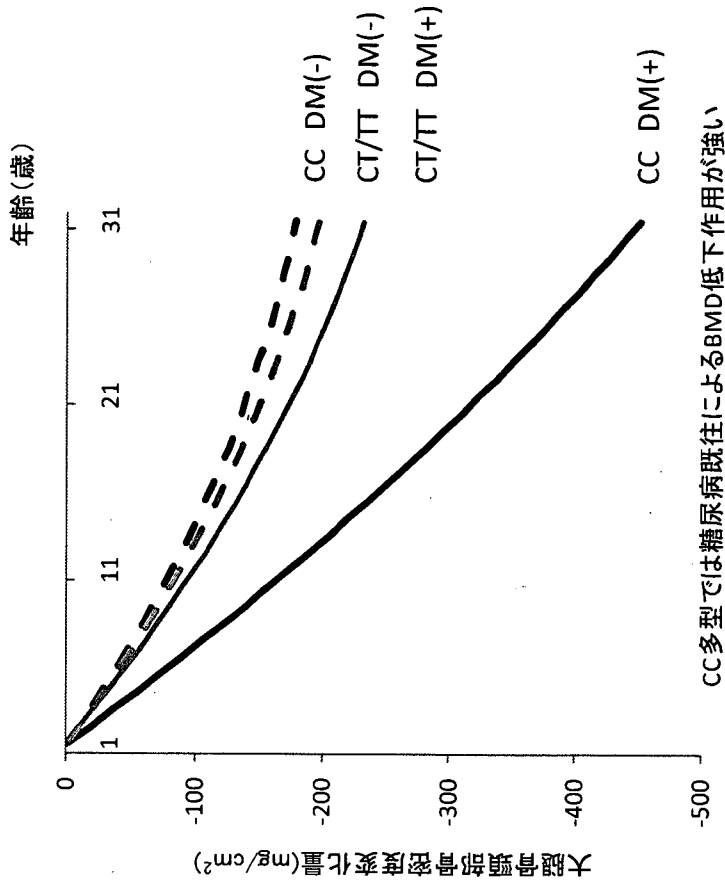


図4 Interleukin-18(C-511T)多型の遺伝子多型別にみた閉経女性の大腿骨頸部骨密度変化量と糖尿病既往との関連 (今後の特許出願に關する可能性があるために、変異部位等についての詳細は記載していません)



CC多型では糖尿病既往によるBMD低下作用が強い

Ⅲ. 研究成果の刊行に 関する一覧表

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
竹村真里枝、松井康素、原田敦、安藤富士子、下方浩史	地域在住中高者年の骨代謝マーカーによる骨量減少/骨粗鬆症予測	Osteoporosis Japan	15(1)	28-32	2007
下方浩史	老化および老年病の疫学的研究	Geriatric Medicine	45(1)	13-17	2007
安藤富士子、北村伊都子、甲田道子、大藏倫博、下方浩史	一般地域住民における腹部肥満感受性因子の網羅的検討	日本未病システム学会誌	13(1)	144-147	2007
Kuzuya M, Ando F, Iguchi A, Shimokata H	Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort	Atherosclerosis	191	305-312	2007
Kitamura I, Ando F, Koda M, Okura T, Shimokata H	Effects of the interaction between lean tissue mass and estrogen receptor α gene polymorphism on bone mineral density in middle-aged and elderly Japanese	Bone	40	1623-1629	2007
下方浩史	食生活と長寿	日本老年医学会雑誌	44(2)	209-211	2007
Yoshiji Yamada, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata	Association of candidate gene polymorphisms with bone mineral density in community-dwelling Japanese women and men	Int J Mol Med	19	791-801	2007
亀井智子、梶井文子、山田艶子、川上千春、久代和加子、杉本知子、大藏倫博、小坂井留美、新野直明	都市部に居住する高齢者のための転倒骨折予防アウトリーチプログラムの実践—市民主導型介護予防をめざしたプログラム開発と評価—	聖路加看護大学紀要	33	74-84	2007
Numaao S, Hayashi Y, Katayama Y, Matsuo T, Tomita T, Ohkawara K, Nakata Y, Okura T, Tanaka K	Plasma fat concentration increases in visceral fat obese men during high-intensity endurance exercise	Obesity Research & Clinical Practice	1	273-279	2007
Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numaao S, Katayama Y, Matsuo T, Tanaka K	Effect of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction	Obesity	15	2478-2484	2007
松尾知明、室武由香子、齋藤義浩、大藏倫博、中田由夫、田中喜代次	減量介入前の体格、食事摂取量、身体活動量が体重減少量に及ぼす影響	肥満研究	13	154-163	2007
Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numaao S, Katayama Y, Ono Y, Matsuo T, Tanaka K	Effects of weight reduction on concentration of plasma total homocysteine in obese Japanese men	Obesity Research & Clinical Practice	1	213-221	2007

Matsuo T, Okura T, Nakata Y, Yabushita N, Numao S, Sasai H, Tanaka K	The influence of physical activity-induced energy expenditure on the variance in body weight change among individuals during a diet intervention	Obesity Research & Clinical Practice	1	109-117	2007
柳 久子、奥野純子、戸村成男、大藏倫博、田中喜代次	軽度要介護者の血中ビタミンDレベルの分布状況とビタミンD・カルシウム製剤補充による介護予防効果—生活機能・身体機能と血中ビタミンDレベルとの関連より—	Osteoporosis Japan	15	677-681	2007
Sugiura M, Nakamura M, Ogawa K, Ikoma Y, Ando F, Yano M	Bone mineral density in post-menopausal female subjects is associated with serum antioxidant carotenoids	Osteoporosis International	19(2)	211-219	2008
Yamada Y, Ando F, Shimokata H	Association of genetic variants of <i>MAOA</i> and <i>SH2B1</i> with bone mineral density in community-dwelling Japanese women	Mol Med Rep	1	269-274	2008
松井康素、下方浩史	ビタミンAと骨	THE BONE			印刷中

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
新野直明	老化の生物学説	柴田博、長田久雄、杉澤秀博	老年学要論—老いを理解する—	建帛社	東京	2007	33-37
大藏倫博	全身持久性体力の測定と評価 C間接法 自転車運動	田中喜代次、木塚朝博、大藏倫博	健康づくりのための体力測定評価法	金芳堂	京都	2007	15-21
大藏倫博	メタボリックシンドロームの概念と診断基準	田中喜代次、木塚朝博、大藏倫博	健康づくりのための体力測定評価法	金芳堂	京都	2007	150-153
Yamada Y	Genomics of osteoporosis and related phenotypes	Dhavendra Kumar	Genomics and Clinical Medicine	Oxford University Press	New York		in press
Yamada Y, Ichihara S, Takemura M	Human functional genomics and proteomics	Dhavendra Kumar	Genomics and Clinical Medicine	Oxford University Press	New York		in press
中村美詠子	疫学指標・疫学の方法	佐々木敏、伊達ちぐさ	公衆栄養学	南江堂	東京		in press

IV. 研究成果の 刊行物・別刷

地域在住中高者年の骨代謝マーカーによる 骨量減少/骨粗鬆症予測

竹村真里枝¹⁾・松井康素¹⁾・原田 敦¹⁾・安藤富士子²⁾
下方浩史²⁾

はじめに

急速に高齢化が進む現在、骨粗鬆症による脆弱性骨折は、高齢者のQOL(quality of life)を著しく低下させるため、大きな社会問題の一つである¹⁾。

骨密度(BMD)は加齢で減少し、低骨密度は骨折危険因子の一つであることはよく知られている^{2,3)}。また、骨代謝マーカーは、骨粗鬆症や脆弱性骨折リスクの予測因子として期待される⁴⁾一方、日常臨床応用意義についてはまだ議論が多く、またわが国における長期縦断研究もまだ少ない。今回、我々は地域在住中高年者を対象にして、骨代謝マーカーが将来の骨粗鬆症の発症を予測できうるかについて検討した。

1 対象と方法

国立長寿医療センター研究所疫学研究部では、1997年11月からセンター周辺(愛知県大府市、知多郡東浦町)の地域住民から年齢、性別で層化して無作為抽出法で選出した、ベースライン調査時の年齢が40～79歳の男女計約2,400人を対象に、老化に関する包括的な疫学調査である『国立長寿医療センター研究所・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA: National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal

Study of Aging)』を縦断的(2年ごと)に実施している⁵⁾。

本研究では第1次調査(1997年11月～2000年4月)と、6年後の第4次調査(2004年6月～2006年7月、本研究では2006年3月までに調査完了した者について解析した)に参加した者のうち、骨代謝に影響する疾患治療歴、薬剤使用のある者は除外して、第1次調査と第4次調査ともに骨密度測定を受け、第1次調査時に骨代謝マーカーを測定した、男女計1,182名を対象とした。

調査項目として、dual energy X-ray absorptiometry(DXA: Hologic QDR 4500)にて、第2～4腰椎および右大腿骨頸部の骨密度測定を行った。日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準⁶⁾に従い、骨密度が若年成人平均値80%未満である場合を骨量減少/骨粗鬆症と判定した。さらにベースライン調査時の血清、尿にて、骨形成マーカーとしてオステオカルシン(OC: EIA法)、骨型アルカリフォスファターゼ(BAP: EIA法)、骨吸収マーカーとして尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX: ELISA法)、デオキシピリジノリン(DPD: EIA法)を測定した。

統計学的検討として、まず地域在住中高年者の骨代謝マーカー値の性別、年代別分布を求

Biochemical Markers of Bone Turnover Predict Osteoporosis in Middle Aged and Elderly Japanese Dwelling at community

Marie Takemura: National Center for Geriatrics and Gerontology, et al.

Key words: Biochemical markers of bone turnover, Osteoporosis, Epidemiology

¹⁾ 国立長寿医療センター整形外科, ²⁾ 国立長寿医療センター疫学研究部

表1 対象者特性

	女性	男性
対象者数(人)	546	626
年齢(歳)	55.8 ± 9.8	57.4 ± 9.8
身長(cm)	152.5 ± 5.6	165.5 ± 5.9
体重(kg)	53.2 ± 7.9	63.2 ± 8.4
BMI(kg/m ²)	22.9 ± 3.2	23.0 ± 2.6
OC(ng/mL)	8.9 ± 3.6	7.5 ± 2.6
BAP(U/L)	26.9 ± 10.2	25.3 ± 8.0
NTX(nmolBCE/nmol · Cr)	50.0 ± 27.9	36.1 ± 14.3
DPD(nmol/nmol · Cr)	6.3 ± 2.1	3.9 ± 1.1

(平均値±標準偏差)

めた。次にベースライン時に骨量減少/骨粗鬆症のなかった者を対象にして、骨代謝マーカ値が将来(6年後)の新規骨量減少/骨粗鬆症発生を予測できうるかについて検討した。骨代謝マーカ値を説明変数とし、ベースライン調査時の年齢、BMIを補正して、新規の骨量減少/骨粗鬆症発生についてロジスティック回帰分析を性別に行った。さらに女性では、ベースライン調査時の月経情報から未閉経群と閉経群に群分けして同分析を行った。解析には、統計プログラム SAS release 8.2を使用した。

2 結 果

1) 性別、年代別骨代謝マーカ平均値

今回、研究対象となったのは女性546人(平均年齢±SD:55.8±9.8歳)、男性626人(57.4±9.8歳)であった。表1にベースライン調査時の各骨代謝マーカの平均値を性別に示す。また、図1に性別、年代別骨代謝マーカ平均値を示した。女性では、骨代謝マーカ値はいずれも加齢で上昇する傾向があったが、男性では年代間に有意な差は認められなかった。

2) 骨代謝マーカによる新規骨粗鬆症/骨量減少の発生予測

骨代謝マーカ値で骨粗鬆症あるいは骨量減少の新規発生を予測できるかを検討するために、ベースライン調査時に骨量減少/骨粗鬆症のなかった女性437人(平均年齢±SD;53.3±8.6歳)、男性561人(56.7±9.7歳)を対象にして、ロ

ジスティック回帰分析を性別ごとに行った。

新規骨量減少/骨粗鬆症判定を腰椎骨密度で行った場合、表2に示すように、女性ではベースライン時のOC、BAP、NTX値が高い者ほど6年後の骨量減少/骨粗鬆症の新規発生リスクが有意に高かったが、男性では有意な結果は得られなかった。

また、新規骨量減少/骨粗鬆症を大腿骨頸部骨密度で判定した場合、女性ではベースライン調査時のBAP、NTX、DPDが高い者ほど発生リスクが有意に高かった。男性においては、BAPのみが有意であった。

次に女性を未閉経(187人)、閉経後(243人)の二群に分けて同解析を行った。骨量減少/骨粗鬆症を腰椎骨密度で判定する場合、未閉経群ではBAP、NTXが、閉経女性ではOC、NTXが有意であった。大腿骨頸部判定の場合には、未閉経群には有意な結果は認められなかったが、閉経群では測定したすべての骨代謝マーカで、有意な結果が得られた(表3)。

3 考 察

骨代謝マーカは測定時の骨代謝状況を示すので、これを用いての骨量変化予測や、fast bone loserを予測することが期待されている。

骨代謝マーカと骨密度の相関についての検討は、Christiansen⁷⁾らの尿中カルシウム(Ca)、ヒドロキシプロリン(Hyp)、総アルカリホスファターゼ(ALP)と前腕骨骨密度変化と

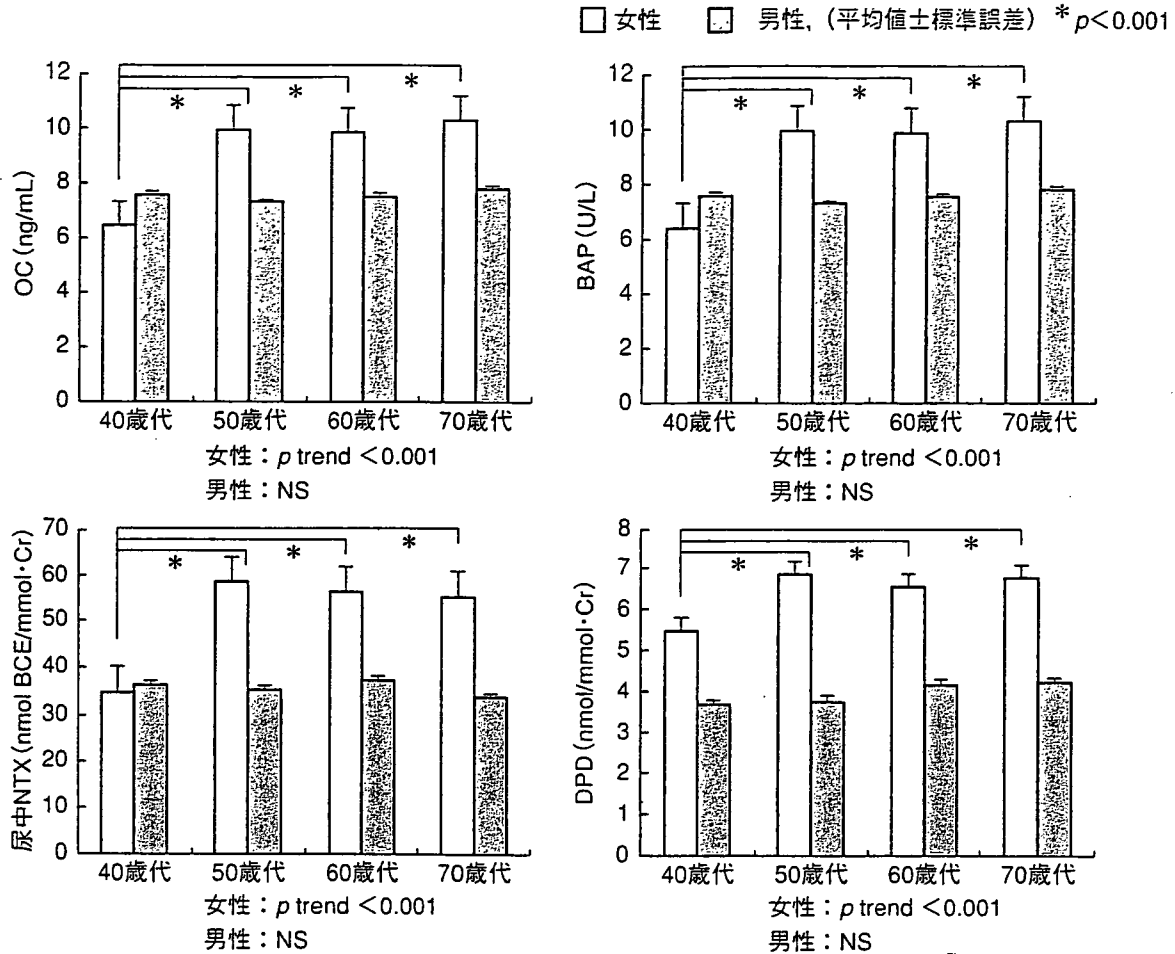


図1 骨代謝マーカー値分布(性別, 年代別: 一般線形モデルによる多重比較およびトレンド検定)

表2 骨代謝マーカー 1SD 上昇による骨粗鬆症/骨量減少有病発生のオッズ比

腰椎	女性	男性
	オッズ比(95%信頼区間)	オッズ比(95%信頼区間)
OC	1.32 (1.01~1.72) *	1.28 (0.88~1.86)
BAP	1.35 (1.03~1.76) *	1.37 (0.97~1.94)
NTX	1.56 (1.21~2.02) *	1.09 (0.74~1.62)
DPD	1.27 (0.99~1.63)	1.26 (0.88~1.78)

大腿骨頸部	女性	男性
	オッズ比(95%信頼区間)	オッズ比(95%信頼区間)
OC	1.18 (0.93~1.43)	1.22 (0.99~1.50)
BAP	1.413 (1.11~1.81) *	1.36 (1.10~1.66) *
NTX	1.387 (1.10~1.74) *	1.07 (0.87~1.32)
DPD	1.281 (1.03~1.60) *	1.12 (0.95~1.42)

* $p < 0.05$

表3 骨代謝マーカー1SD上昇による骨粗鬆症/骨量減少有病発生のオッズ比(女性閉経別)

腰 椎	未閉経	閉経後
	オッズ比(95%信頼区間)	オッズ比(95%信頼区間)
OC	1.05 (0.75~1.48)	1.63 (1.14~2.33) *
BAP	1.57 (1.07~2.30) *	1.34 (0.96~1.88)
NTX	1.62 (1.17~2.34) *	1.48 (1.05~2.07) *
DPD	1.17 (0.80~1.72)	1.31 (0.94~1.83)

大腿骨頸部	未閉経	閉経後
	オッズ比(95%信頼区間)	オッズ比(95%信頼区間)
OC	0.77 (0.48~1.24)	1.54 (1.15~2.10) *
BAP	0.88 (0.58~1.34)	1.73 (1.25~2.39) *
NTX	1.04 (0.71~1.52)	1.60 (1.18~2.16) *
DPD	1.07 (0.72~1.58)	1.43 (1.07~1.90) *

* $p < 0.05$

の関連についての研究で、重相関係数が0.52であったと報告したのに始まる。閉経後白人女性を対象としたGarneroら⁸⁾は、4年間の前腕骨骨密度変化率とOC, BAP, I型プロコラーゲン-C-プロペプチド(PICP), I型プロコラーゲン-N-プロペプチド(PINP), 尿中NTX, 尿中I型コラーゲン架橋Cテロペプチド(CTX)との四分位解析を行った研究で、BAPおよびPICP以外の各マーカーの各群間に有意差を認めたと報告した。Rogersら⁹⁾は、49歳から62歳の閉経後女性60人を対象にNTX, 総DPD, BAP, PICP, PINPと2~4年間の腰椎骨密度変化率との関連についての研究で、-0.35から-0.53の有意な相関を報告した。

またわが国では、茶木ら¹⁰⁾は46歳から75歳の健常日本人女性を対象に、各種骨代謝マーカーと腰椎骨密度の検討を行った研究で、未閉経女性では有意な相関はなく、閉経女性においては尿中NTXと骨密度変化率に有意な負の相関を追跡開始時から3年間までは認めたが、4年以降はなかったと報告している。35歳以上の日本人女性を対象にした伊木ら¹¹⁾の研究では、骨代謝マーカーと2年間の腰椎骨密度変化との間に、未閉経女性では有意な相関はなかったが、

閉経女性ではBAPと有意な負の相関があったと述べている。これまでの報告では、骨代謝マーカーによる骨密度変化予測は、比較的短期に限れば期待できる可能性があると考えられている。

今回我々は、骨代謝マーカーと6年間という比較的長期の将来の骨量減少/骨粗鬆症発生について両者の相関を求めた。骨量減少/骨粗鬆症判定を腰椎骨密度で行った場合、男性では有意な結果は得られなかったが、未閉経女性ではBAP, NTXが、閉経女性ではOC, NTXで有意な負の相関を認めた。大腿骨頸部判定の場合には、男性ではBAPが有意であった。閉経女性では測定したすべての骨代謝マーカーで有意な結果が得られたが、未閉経女性に有意な結果はえられなかった。骨代謝マーカーによる、10年後の新規骨粗鬆症発生の予知について検討した吉村ら¹²⁾の報告では、骨粗鬆症を腰椎で診断した場合、男性は有意な結果は得られなかったが、女性ではPINP, β -CTXで有意な関連を示した。大腿骨頸部診断の場合、男性はOC, PICPが、女性ではDPDで有意な関連を示した。

骨粗鬆症の治療目標は「骨折の予防」である。低骨密度は骨折危険因子の一つであることはよ

第8回日本骨粗鬆症学会学術奨励賞受賞演題

く知られており、骨粗鬆症発生のハイリスク群を早期に選別して予防・治療介入していくことが、臨床上極めて重要と考える。今回の研究結果より、中～長期後の骨量減少/骨粗鬆症発症を骨代謝マーカーが予測する可能性が示唆された。

また、骨代謝マーカーは、値が高値であると骨密度の減少が大きく、骨折のリスクが上昇すると報告され、骨折予測因子としても期待されている^{13,14)}。今後、骨折発生をエンドポイントとした検討を進めていく必要がある。

まとめ

本研究では地域在住一般住民を対象に、骨代謝マーカーの分布について検討した。女性の骨代謝マーカーは、加齢に伴い高値になる傾向であった。また、骨代謝マーカー値が将来の骨量減少/骨粗鬆症を予測できうるか検討した。その結果、予測に反映される骨代謝マーカーは性別、部位別で異なっており、臨床応用には骨代謝マーカーの用途に沿った選択が必要と考えられた。

文献

- 1) Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ 3rd. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int* 2001;12:1042-49.
- 2) Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
- 3) Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:1185-94.
- 4) Miller PD, Hochberg MC, Wehren LE, Ross PD, Wasnich RD. How useful are measures of BMD and bone turnover? *Curr Med Res Opin* 2005;21:545-54.
- 5) Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging- the-National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000;10, (1 Suppl):S1-9.
- 6) 折茂肇, 林泰史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝ほか. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). *日骨代謝誌* 2001;18:76-82.
- 7) Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet* 1987;1:1105-8.
- 8) Gernerio P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1614-21.
- 9) Rogers A, Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. *J Bone Miner Res* 2000;15:1398-04.
- 10) Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, Nakayama M, Uchiyama Y, Hirahara F, et al. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 2000;15:1537-44.
- 11) 伊木雅之, 秋葉 隆, 西野治身. 健常日本人女性における骨代謝マーカーによる骨密度変化の予測-JPOS Cohort Study-. *Osteoporosis Jpn* 2002;10:270-3.
- 12) 吉村典子. 骨代謝マーカーによる骨粗鬆症および骨粗鬆症性骨折の予測(報告). *Osteoporosis Jpn* 2005;13:903-10.
- 13) Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-8.
- 14) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1526-36.