

200821025A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者の腰痛に及ぼす脊柱変形、
生活習慣要因および生活習慣病の影響と
相互作用の解明

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 中村 利孝

平成 21 (2009) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者の腰痛に及ぼす脊柱変形、
生活習慣要因および生活習慣病の影響と
相互作用の解明

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 中村 利孝

平成 21 (2009) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者の腰痛に及ぼす脊柱変形、生活習慣要因および
生活習慣病の影響と相互作用の解明

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	中村 利孝	産業医科大学 整形外科	教授
研究分担者	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	特任准教授
	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 先端研究部	部長
	井上 聡	東京大学大学院医学系研究科 抗加齢医学講座	客員教授
	斎藤 充	東京慈恵会医科大学 整形外科	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. 総括研究報告書	
高齢者の腰痛に及ぼす脊柱変形、生活習慣要因および生活習慣病の影響と相互作用の解明	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. 肥満者の腰痛に対する生活習慣改善指導の効果 —Randomized controlled trial (RCT)による検討—	16
産業医科大学 整形外科 教授	
中村 利孝	
2. 椎間板変性、骨棘形成のメカニズムに関する基礎研究	27
産業医科大学 整形外科 教授	
中村 利孝	
3. 高齢者の腰背痛の発生率と危険因子の検討 —コホート集団における縦断調査—	32
放射線影響研究所 臨床研究部 部長	
藤原 佐枝子	
4. 腰痛発生に関連する要因 —漁村介入研究より—	40
東京大学大学院医学系研究科 関節疾患総合研究講座 特任准教授	
吉村 典子	
5. 腰痛発生とその影響要因 —長崎西彼地区調査—	49
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	
青柳 潔	
6. 腰痛がQOLに及ぼす影響に関する研究	80
東京都老人総合研究所 副参事研究員	
吉田 英世	
7. 腰痛のアウトカムについて	84
成人病診療研究所 所長	
白木 正孝	
8. 脊椎変形に関連する遺伝子多型性に関する研究	94
国立長寿医療センター 先端医療部 部長	
細井 孝之	
9. 脊柱変形と遺伝子の関連：長野コホート	98
東京大学大学院医学系研究科 抗加齢医学講座 客員教授	
井上 聡	
10. 高ホモシステインに合併する骨質低下メカニズムの解明	106
東京慈恵会医科大学 整形外科 講師	
斎藤 充	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	114

総括研究報告書

平成20年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

高齢者の腰痛に及ぼす脊柱変性、生活習慣要因および
生活習慣病の影響と相互作用の解明

研究代表者 中村 利孝 産業医科大学整形外科教授

本研究の目的は、高齢者の腰痛に及ぼす脊柱変形、生活習慣要因および生活習慣病の影響を明らかにし、高齢者の腰痛の危険因子を包括的に検討すること、さらに、生活習慣やこれらの代謝異常への介入が腰痛発生にどのような効果があるかを検討することである。

1) 多施設共同研究として、肥前大島、広島、和歌山、長野、秋田、宇都宮の6つのコホートにおける60歳以上の男女高齢者のデータと、対照として日立コホートにおける60歳未満の勤労者のデータより腰痛と身体要因、生活習慣要因、生活習慣病などの共通項目を抽出しデータベースを作成した。2) 対象者は放射線影響研究所の成人健康調査集団2929人（男性903人、女性2026人、48歳以上、平均年齢65.6歳）を対象として、10年間追跡による縦断調査から腰痛の発生率および危険因子を検討した。3) 和歌山県漁村部に設置した地域在住中高年男女総数826人からなるコホートから120人を選び、運動介入、栄養介入、対照群に割り振って6ヶ月の介入を行い、腰痛の発生を観察した。4) 平成19年に腰痛のなかった156名（男性45名、女性111名）を対象に腰痛発生とその要因、ならびに腰痛発生と日常生活動作不自由の悪化について調査した。5) 65歳以上の地域在住高齢者346名（男性122名、女性224名）を対象に、腰痛がQOLにもたらす影響について、12年間にわたる追跡研究より検討した。QOLを評価する尺度としては、EQ-5D（5項目法）を用いた。6) 閉経後女性818名を平均観察期間5.7年にわたり腰痛と骨折リスクを観察した。また、閉経後女性1312例について平均観察期間は6.7年の前向き試験にて寝たきり例をカウントし、その寝たきりにいたるリスクも解析した。7) 歯科口腔外科で治療中の外骨症患者8例と対照群3例から摘出した組織より骨芽細胞を培養し、培養細胞の各種刺激に対するRNAの発現を検討し、抽出したDNA

を用いて、CNV チップによる全ゲノムの網羅的解析解析を行っている。8) HTRA1 遺伝子のプロモーター領域に存在する一塩基置換遺伝子多型(SNP)とビタミンD受容体(VDR)遺伝子と変形性脊椎症との関連に関して SNP を用いた解析を行った。9) 雌性ニュージーランド白色家兎(生後20週:成熟期)に卵巣摘除(OVX)を行い、持続的な高ホモシステイン血症を誘導し、骨コラーゲン分析、骨密度測定、骨強度試験を行った。10) 20~60歳の男性でBMI25以上かつ腰痛がある従業員43名を介入群と非介入群の2群に無作為に介入群に生活習慣指導と腹筋、殿筋運動、体重記録を毎日行わせ、2ヵ月後に健診を実施した。11) 6週齢の時点で脊椎不安定性を作成して骨棘形成を確認し、II型コラーゲン、X型コラーゲン、BMPs、Ihhの発現をin situ hybridization法にて確認し骨棘形成メカニズムの解析を行う。

1) 多施設共同研究では、50歳以上の2868名(男性584名、女性2284名)を対象とした。腰痛有訴率は、30-70%と高齢になるに従い上昇がみられた。腰痛有訴率は男性より女性の方が高くオッズ比(odds ratio; OR)は2.2であった。生活習慣要因では、飲酒(OR=1.37)、喫煙歴あり(OR=1.71)の腰痛有訴率が高かった。全身代謝異常症(生活習慣病)では骨粗鬆症のみが関連した(OR=1.88)。2) 腰背痛の発生率は、女性は男性の1.26倍であった。男性では体重が多いほど腰背痛発生は高かった。女性では、体重が多い、身長低下は、腰背痛発生と関係あり、握力が高いことは腰背痛発生に予防的に働いた。3) 腰痛の発生に対する運動介入のオッズ比は0.89(95% CI 0.18-4.44, p=0.89)、栄養介入のオッズ比は0.60(95% CI 0.12-2.86, p=0.52)となり、いずれもリスクを減少させる傾向にあった。4) 男性は年齢と腰痛発生に有意な差はみられなかったが女性には有意な差がみられた。飲酒は腰痛発生のリスクの可能性が、BMIは腰痛発生のリスクと考えられた。5) 高齢女性において、経年的にみて腰痛の有訴者では、生活の質(QOL)を低下することが示された。6) 年齢、骨粗鬆症、既存骨折、および腰背痛が有意な独立した新規骨折に対するリスクとして抽出された。寝たきりの関連については、年齢は5歳増加するごとに寝たきりになる確率が1.5倍増加し、痛みをもつものは2.4倍増し、既存脊椎骨折(骨粗鬆症罹患も同様)はリスクが約2倍増加し、認知症をもつものはリスクが3.3倍増加した。7) HTRA1 遺伝子のSNPが椎間板狭小化と有意に相関することを見出した。また、VDR 遺伝子多型の一つであるTaqI多型が脊柱変形のパラメーターの一つである椎間板狭小化と有意に相関することを発見した。8) 1%メチオニン

負荷群で、血中ホモシステイン濃度は有意に上昇、生理的架橋の低形成(20%減少)と、ペントシジンが有意な増加が認められ、ヒト骨質劣化型と類似した架橋異常が誘導された。9) 介入2ヵ月後、BMIと腹囲、SF-36の「活力」、「社会生活機能」の4項目で、開始時との差に2群間で有意差がでた。改善の程度は介入群にのみ、腹囲、作業時のVAS、SF-36の「痛み」、「全体的健康感」、「活力」と「社会生活機能」に有意差がでた。

以上の結果より、1) 大規模な横断調査の結果、高齢者の腰痛には、性別、年齢に加え、生活習慣要因として飲酒、喫煙が、生活習慣病では骨粗鬆症が独立して関連することがわかった。2) 男性では、年齢、喫煙と骨粗鬆症が腰痛有訴率に関連する項目であり、女性では、年齢、喫煙、飲酒、骨粗鬆症が有訴率に関連のある項目であった。3) 閉経後女性集団において、腰痛は将来の新規骨折を予測させる訴えであり、腰痛に限らず、痛みをもって来院した患者においては将来の寝たきりのリスクが高まっていることを意識する必要がある。4) 高齢女性において、経年的にみて腰痛の有訴者では、生活の質(QOL)を低下することが示された。5) 腰痛発生は全てのADL項目の困難度悪化と有意に関連していた。6) 運動、栄養介入群ともに対照群に比較して腰痛リスクを低減する傾向があった。7) 女性では、体重が多い、身長低下は、腰背痛発生と関係あり、握力が高いことは、腰背痛発生に予防的に働いた。8) 遺伝的要因として、HTRA1遺伝子とVDR遺伝子多型の一つであるTaqI多型が椎間板狭小化と有意に関連することを発見した。9) 高ホモシステイン血症は、骨密度に影響を及ぼすことなく、骨の材質特性を低下させる。10) 勤労者において、肥満でかつ腰痛のある者に対して体重減量と運動を促す生活習慣の改善指導は腰痛とQOLの改善に明らかに有効であった。

A. 研究目的

厚生労働省の国民生活基礎調査によると「腰痛」は自覚症状として最も多いものであり、また通院者率の高い傷病名としても高血圧の次に高い。米

国での調査によればほとんどの人が生涯に一度は腰痛を経験し、そして国民の15-20%が毎年腰痛を訴えているといわれている。このように「腰痛」は幅広い世代に頻繁にみられるもの

ではあるが、一方、その原因、対策についてエビデンスに基づき明確に示されているとは未だ言い難い。また今まで、神経学的所見のある腰痛症を除いて、「いわゆる腰痛症」を一括りにして考えてきた背景があり、これら「いわゆる腰痛症」を細かく分類し、それぞれの腰痛に対する対策を講じるという試みはほとんど行われてきていない。

高齢者の腰痛について、国外では骨粗鬆症の大規模臨床試験において、新規椎体骨折発症者の40%には腰痛発生がみられるが、椎体骨折が発生しない例でも約20%に腰痛を生じていることが明らかにされている。国内では、我々が平成12-14年度の厚生労働省長寿科学研究事業「高齢者における脊柱変形の危険因子の解明と予防法の開発」において、高齢女性の縦断研究により椎体骨折と腰痛との関連性を確認するとともに、骨棘、椎間板変性の存在は腰痛発生を抑制するというデータを示した。また、平成16-17年度の厚労省長寿科学研究「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」において、1.閉経後2cm以上の身長短縮は、健康成人に比べて生活機能を約30%低下させる、2.身長短縮は椎体骨折が主因であり、その他の因子も関与すること、3.椎体骨折予防の薬物治療は脊柱変性を悪化

させないことを、明らかにした。これらの内外のデータは、高齢者では骨粗鬆症による椎体骨折の発生が腰痛の原因と成り得ることで一致している。しかし、高齢者における椎体骨折以外の腰痛の原因は明らかでない。

また、疾病発生の3大要因のひとつである生活習慣要因および生活習慣病と腰痛との関連を検討した研究は少ない。我々は平成11年以後、日立地区の健康管理センタにおいて、勤労者の腰痛について、20-60歳の男性16,000人の縦断的研究で、1.習慣的姿勢が危険因子になること、2.肥満、低運動習慣、喫煙の3つが危険因子になること、3.これらの危険因子がない例では腰痛の頻度は約19%であり、生活習慣における危険因子が相加的に作用して、腰痛頻度は30%程度まで増加すること、を明らかにした。また、高齢者の全身的な健康管理の面から代謝異常症（生活習慣病）と骨粗鬆症の関連に着目し、平成16年度老人保健健康増進等事業「老年期疾患の重複例における効率的な生活習慣指導体制の整備調査事業－骨粗鬆症を中心に」（主任研究者白木正孝）を行い、高齢者の脊柱には椎体骨折が、高血圧症例では18.4%、肥満者では17.1%、高コレステロール血症では20.4%、糖尿病では16.5%に見られることを観察した。さらに、高血圧症と糖尿病の

ある例では、ない例に比べると椎体骨折の頻度が高いことを観察してきた。

しかし、高齢者の腰痛について、身体・脊柱所見に加え、生活習慣要因および生活習慣病をも含めた包括的な要因の中から危険因子を検討した研究は国内・国外ともに見られていない。よって骨代謝、脂質代謝、糖代謝などの異常と腰痛および脊柱変性と腰痛との関連性を検討し、さらに、生活習慣や、これらの代謝異常への介入が腰痛発生にどのような効果があるかを検討するというアプローチは極めて重要と思われる。

従って、本研究の目的は以下の点を明らかにすることである。

- 1) 日本人高齢者の腰痛について、身体・脊柱所見と肥満、飲酒、喫煙、睡眠、運動などの生活習慣要因および高血圧症、肥満、糖尿病、高脂血症などの代謝異常症（生活習慣病）を含めた広範な要因の中から、高齢者の腰痛の危険因子を同定すること。
- 2) 生活習慣要因と生活習慣病への介入効果が、腰痛と脊柱変性に及ぼす効果（相互作用）を明らかにすること。
- 3) 肥前大島、広島、和歌山、長野、秋田のコホートにおける 60 歳以

上の男女高齢者の腰痛と、日立コホートにおける 60 歳未満の勤労者の腰痛との危険因子の相違を検討すること。

- 4) 骨粗鬆症とそれに伴う疼痛に関して遺伝的素因を検討するため、遺伝子多型性や骨形成系細胞内情報伝達経路に関与する遺伝子群と骨量との関連を確認するとともに脊椎変形との関連を検討すること。
- 5) 骨粗鬆症に伴う骨質の低下における骨コラーゲンの異常と生活習慣病に深く関わる動脈硬化関連因子との関連について検討すること。

このうち今年度（平成 20 年度）は、過去 2 年間の結果をふまえ、腰痛や生活習慣への介入もしくは縦断的な調査、解析を行うこと、また、脊柱変性のメカニズムについて骨棘形成や椎体終板の硬化がどのように起こってくるのか基礎的なアプローチで検討することを目的とした。

B. 研究方法

多施設共同研究：生活習慣要因、生活習慣病と腰痛有訴率との関連－横断調査－

肥前大島、広島、和歌山、長野、秋田

のコホートにおける60歳以上の男女高齢者のデータと、対照として日立コホートにおける60歳未満の勤労者のデータより以下の項目を集積し、データベースを作成した。1. 腰痛発生状況(問診表) 2. 運動習慣、喫煙、飲酒などの生活習慣要因のデータ(問診票)。3. 身体・脊柱要因として身長、体重、姿勢(重心線前方変位度)とX線撮影により椎体骨折、椎間板狭小、骨棘、骨硬化などの脊柱変性所見。4. 全身性代謝異常症の要因として高血圧症、肥満、糖尿病、高脂血症の有無。これらのデータをもとに、高齢者と勤労者のそれぞれにおける腰痛の有無と生活習慣要因、生活習慣病との関連を横断調査にて検討し、高齢者腰痛の危険因子を選びだした。

高齢者の腰背痛の発生率と危険因子の検討—コホート集団における縦断調査—(藤原佐枝子)

対象者は放射線影響研究所の成人健康調査集団2929人(男性903人、女性2026人、48歳以上、平均年齢65.6歳)を対象として、10年間追跡による縦断調査から腰痛の発生率および危険因子を検討した。発生率は、ポアソン回帰分析を用いた。危険因子については、年齢、性、身長低下、体重、体重変化、握力、骨密度についてロジスティック回帰分析を行った。

腰痛発生に関連する要因—漁村介入研究より—(吉村典子)

和歌山県漁村部に設置した地域在住中高年男女総数826人からなるコホートから参加希望者120人を選び、運動介入、栄養介入、対照群に割り振って、6ヶ月の介入を行い、腰痛の発生が防止されるかどうかを観察した。

腰痛発生とその影響要因—長崎西彼地区調査—(青柳潔)

平成19年に腰痛のなかった156名(男性45名、女性111名)を対象に腰痛発生とその要因、ならびに腰痛発生と日常生活動作不自由の悪化について調査した。対象者の年齢の平均(標準偏差)は、男性で69.0(7.6)歳、女性で67.1(7.9)歳であり、範囲は男性が50-87歳、女性が44歳-87歳であった。独立変数として腰痛発生有無を選択し、各ADL困難度悪化有無を結果変数として性、年齢を調整したロジスティック回帰分析を行った。

腰痛がQOLに及ぼす影響に関する研究(吉田英世)

65歳以上の地域在住高齢者346名(男性122名、女性224名)を対象に、腰痛がQOLにもたらす影響について、12年間にわたる追跡研究より検討した。QOLを評価する尺度としては、EQ-5D(5項目法)を用いた。

腰痛のアウトカムについて(白木正孝)

閉経後女性 818 名を平均観察期間 5.7 年にわたり腰痛と骨折リスクを観察した。また、閉経後女性 1312 例について平均観察期間は 6.7 年の前向き試験にて寝たきり例をカウントし、その寝たきりにいたるリスクも解析した。アウトカム(新規骨折、寝たきり)にたいする危険因子を抽出し Cox 比例ハザードモデルで要因の寄与が有意であるか否かを確認した。

脊椎変形に関連する遺伝子多型性に関する研究(細井孝之)

歯科口腔外科で治療中の外骨症患者 8 例と対照群 3 例から抽出した組織より骨芽細胞を培養し、培養細胞の各種刺激に対する RNA の発現を検討し、抽出した DNA を用いて、CNV チップによる全ゲノムの網羅的解析解析を行っている。

脊柱変形と遺伝子の関連：長野コホート(井上聡)

近年、高齢者における失明の原疾患である加齢性黄斑変性症の発症に寄与することが明らかにされ注目されている HTRA1 遺伝子のプロモーター領域に存在する一塩基置換遺伝子多型(SNP)と変形性脊椎症との関連に関して相関解析を行った。また、骨芽細胞や軟骨細胞の増殖

と分化において重要な役割を担うビタミン D 受容体(VDR)遺伝子と変形性脊椎症との関連に関しても SNP を用いた解析を行った。

高ホモシステインに合併する骨質低下メカニズムの解明(斉藤充)

雌性ニュージーランド白色家兎(生後 20 週：成熟期)に卵巣摘除(OVX)を行い、持続的な高ホモシステイン血症を誘導し、骨コラーゲン分析、骨密度測定、骨強度試験を行った。

肥満者の腰痛に対する生活習慣改善指導の効果-Randomized controlled trial (RCT)による検討-(中村 利孝)

肥満かつ現在腰痛のある者を対象に生活習慣指導によって腰痛並びに QOL が改善され得るか調査するため介入研究を行った。対象は某企業の 20~60 歳の男性で BMI 25 以上かつ亜急性もしくは慢性的腰痛がある従業員で、神経所見を認める者や腰椎手術歴のある者を除外した 43 名である。介入群と非介入群の 2 群に無作為に分けた。アウトカムは SF-36、VAS、RDQ である。介入群に生活習慣指導と腹筋、殿筋運動、体重記録を毎日行わせ、2 ヶ月後に健診を実施した。

椎間板変性、骨棘形成のメカニズムに関する研究（中村 利孝）

脊椎変性のメカニズム、特に骨棘形成や椎体終板変性がどのように起こってくるのか、また骨棘形成の有無により脊椎の椎間可動性が変化するかどうか脊椎変性動物モデルを用いて検討する。脊椎症モデルは、6週齢の時点で脊椎不安定性を作成して、まずは骨棘形成を確認し、II型コラーゲン、X型コラーゲン、BMPs、Ihhの発現をin situ hybridization法にて確認する。さらにCre-ER(T)-Loxpシステムを用いたIndian hedgehog(Ihh)のコンディショナルノックアウトマウスを用いて、骨棘形成メカニズムの解析を行う。

C. 研究結果

多施設共同研究：生活習慣要因、生活習慣病と腰痛有訴率との関連－横断調査－

共通の質問票を作成し各コホートよりデータを抽出したところ、高齢者3,004名のデータが集積された。このうち50歳以上の2868名（男性584名、女性2284名）を対象とした。腰痛有訴率は、30-70%と高齢になるに従い上昇がみられた。腰痛有訴率は男性より女性の方が高くオッズ比(odds ratio; OR)は2.2であった。生活習慣

要因では、飲酒 (OR= 1.37)、喫煙歴あり (OR= 1.71) の腰痛有訴率が高かった。全身代謝異常症(生活習慣病)では骨粗鬆症のみが関連した (OR=1.88)。

男女別で検討すると、男性では、年齢、喫煙と骨粗鬆症が腰痛有訴率に関連し、女性では、年齢、喫煙、飲酒、骨粗鬆症が関連した。さらに世代別で検討すると、50-65歳の層では、BMI、喫煙、糖尿病、骨粗鬆症が独立して関連する因子として検出された。糖尿病は腰痛有訴率が低く (OR= 0.49)、骨粗鬆症は高かった (OR= 1.6)。65-75歳の前期高齢者層では、腰痛に関連する因子は、女性 (OR= 2.4)、飲酒 (OR= 1.4)、喫煙歴あり (OR= 1.6)、骨粗鬆症 (OR= 2.0) が有意に高かった。75歳以上の後期高齢者層では腰痛に関連する因子は、女性 (OR= 3.4)、骨粗鬆症 (OR= 1.8) の2項目のみとなり、この層では、肥満、喫煙、飲酒は腰痛有訴率に関連しなかった。骨粗鬆症の有無は全ての層で腰痛に関連する因子であったが、その他は各世代で関連する因子が異なることがわかった。

高齢者の腰背痛の発生率と危険因子の検討－コホート集団における縦断調査－（藤原佐枝子）

48歳以上の、腰背痛の発生率は、女性は男性の1.26倍であったが、年

年齢との関係は認められなかった。男性においては、体重が多いほど、腰背痛発生は高かった。女性では、体重が多い、身長低下（現在の身長-最も身長が高かった時期の身長）は、腰背痛発生と関係あり、握力が高いことは、腰背痛発生に予防的に働いた。腰椎骨密度が増加すると腰背痛は増加したが、大腿骨頸部骨密度との関係は見られなかった。

腰痛発生に関連する要因 - 漁村介入研究より - (吉村典子)

1年後の腰痛の発生の有無を目的変数とし、運動、栄養介入の有無を説明変数として、年齢、性別、体格指数 (Body mass index, kg/m^2)、OAの有無、骨粗鬆症の有無、メタボの有無を調整し、ロジスティック回帰分析を行ったところ、腰痛の発生に対する運動介入のオッズ比は 0.89 (95% confidence interval 0.18-4.44, $p=0.89$)、栄養介入のオッズ比は 0.60 (95% confidence interval 0.12-2.86, $p=0.52$)となり、いずれもリスクを減少させる傾向にあったが、有意ではなかった。

腰痛発生とその影響要因 - 長崎西彼地区調査 - (青柳潔)

男性は60代-70代、女性では50代-80代に腰痛発生があった。男性は

年齢と腰痛発生に有意な差はみられなかったが女性には有意な差がみられた。「酒を飲む」は「飲まない」に比べて腰痛発生のリスクが高い傾向が見られた。またBMIが大きいことは腰痛発生のリスク増加と有意に関連していた。腰痛発生は全てのADL項目の困難度悪化と有意に関連していた。

腰痛がQOLに及ぼす影響に関する研究 (吉田英世)

高齢女性において、経年的にみて腰痛の有訴者では、生活の質(QOL)を低下することが示された。

腰痛のアウトカムについて(白木正孝)

年齢、骨粗鬆症、既存骨折、および腰背痛が有意な独立した新規骨折に対するリスクとして抽出された。年齢は5歳増すごとに骨折リスクが36%増し、同様に骨粗鬆症は2.23倍に増し、既存骨折は92%増し、腰背痛は62%増した。腰痛のアウトカムとしての寝たきりの関連に関しては、年齢は5歳増加するごとに寝たきりになる確率が1.5倍増加し、痛みをもつものは2.4倍増し、既存脊椎骨折(骨粗鬆症罹患も同様)はリスクが約2倍増加し、認知症をもつものはリスクが3.3倍増加した。

脊椎変形に関連する遺伝子多型性に関する研究（細井孝之）

現在、症例群8例と対照群3例についてサンプルが取得され、骨芽細胞の培養およびCNVチップによる解析を進めている。

脊柱変形と遺伝子の関連：長野コホート（井上聡）

HTRA1 遺伝子の SNP が椎間板狭小化と有意に相関することを見出した。また、VDR 遺伝子多型の一つである TaqI 多型が脊柱変形のパラメーターの一つである椎間板狭小化と有意に相関することを見出した。

高ホモシステインに合併する骨質低下メカニズムの解明（斉藤充）

1%メチオニン負荷群で、血中ホモシステイン濃度は有意に上昇、生理的架橋の低形成(20%減少)と、ペントシジンが有意な増加が認められ、ヒト骨質劣化型と類似した架橋異常が誘導された。さらに OVX を加えた群では、上記の架橋異常のみならずコラーゲン含有量が有意に低下した。骨密度は各群間に差は認められなかった。ペントシジンの増加は骨強度に対して負の相関をもつことが明らかとなった。

肥満者の腰痛に対する生活習慣改善指導の効果－Randomized

controlled trial (RCT)による検討－（中村 利孝）

開始時データは2群間（介入群：23名/非介入群：20名）で、年齢とBMI、腹囲、RDQ、作業時のVAS、SF-36の各項目に有意差は無かった。2ヵ月後、BMIと腹囲、SF-36の「活力」、「社会生活機能」の4項目で、開始時との差に2群間で有意差がでた。改善の程度は介入群にのみ、腹囲、日常と作業時のVAS、SF-36の「痛み」、「全体的健康感」、「活力」と「社会生活機能」に有意差がでた。

椎間板変性、骨棘形成のメカニズムに関する研究（中村 利孝）

Cre-LoxP システムは発生初期～出生直後の段階では機能することが確認されているが、生後のマウスにおける病的な部分にて機能するか否か十分に検討されていない。そのため、生後のマウスで骨折部位や軟骨損傷部位、腰椎不安定性モデルでの椎間板やその周囲組織において本システムが機能しているか順次、現在確認中である。現在の所、骨折部位においては ROSA/LacZ レポーターマウスを用いて、全細胞に発現する ROSA/Cre-ER(T) マウスと交配し、Tamoxifen 投与後に骨折部位に LacZ が染まることを確認した。

D. 考察

多施設共同研究：生活習慣要因、生活習慣病と腰痛有訴率との関連－横断調査－

腰痛有訴率は勤労者が15-20%であるのに対し高齢者では30-70%と高齢になるに従い、腰痛有訴率の上昇がみられた。高齢者の腰痛には、性別、年齢に加え生活習慣要因として飲酒、喫煙が、生活習慣病では骨粗鬆症が独立して関連することがわかった。世代別で検討した結果では、骨粗鬆症の有無は全ての層で腰痛に関連する因子であったが、その他は各世代で関連する因子が異なることがわかった。50-65歳までの層では、BMI、喫煙、糖尿病、骨粗鬆症が腰痛有訴率に関連する因子であり、この層でのみBMIが関連する因子になった。勤労者の腰痛に関連する生活習慣要因にBMIが入っていることを考えると、勤労者層から引き続き比較的若い高齢者層では肥満が腰痛に関連し、さらに高齢になるに従いその関与が低くなることがわかった。すなわち腰椎の変性が相対的に軽度な年齢層では肥満は関連するが、変性が進む層になるにつれその関与が低くなることが示唆される。前期高齢者層では、性、飲酒、喫煙、骨粗鬆症が関連する項目であったが、肥満は

関連がなかった。50-65歳の層での骨粗鬆症のodds比は1.6であったが、前期高齢者層ではodds比が2.0となって性の次に高い項目であり、より強く関与する項目であることが示唆された。後期高齢者層では腰痛に関連のある生活習慣要因は無くなった。性差が広がり女性の男性に対するodds比は3.4と高率である。骨粗鬆症も同様に1.8と高い値を示している。この世代では、女性であること、骨粗鬆症があることがよりダイレクトに腰痛に関連してくることがわかった。

高齢者の腰背痛の発生率と危険因子の検討－コホート集団における縦断調査－（藤原佐枝子）

腰背痛は、女性に多く、高齢者女性の腰背痛予防には、筋力を保つことが重要であると考えられた。

腰痛発生に関連する要因－漁村介入研究より－（吉村典子）

今回の結果からは、運動、栄養介入群とも対照群に比較してリスクを低減する傾向があったが、有意ではなかった。観察期間を延長して、介入効果の検証することが可能となるため、年次経過を追うことにより腰痛の発生に対する介入効果が明らかになることが期待できる。

腰痛発生とその影響要因 -長崎西彼地区調査- (青柳潔)

「脊椎屈曲動作」「脊椎伸展動作」「歩行動作」「起立動作」「重労働」「基本動作」について調査したが、あらゆる動作に対して腰痛は影響することが示された。

腰痛がQOLに及ぼす影響に関する研究 (吉田英世)

腰痛がQOLにもたらす影響があったことは、腰痛症状が経年的に影響していることを意味している。よって、腰痛の原因となる変形性腰椎症、腰部脊柱管狭窄症、ならびに骨粗鬆症などの加齢に伴って出現する疾病の早期対処、治療の重要性が認識された。

腰痛のアウトカムについて (白木正孝)

閉経後女性集団においては腰痛は将来の新規骨折を予測させる訴えであり、腰痛に限らず、痛みをもって来院した患者においては将来の寝たきりのリスクが高まっていることを意識して診療しなければならないものと考えられた。

脊柱変形と遺伝子の関連：長野コホート (井上聡)

現在、我々は 55-83 歳の閉経後女性約 250 名の DNA を用いて、ヒト遺伝子上の 5 万-25 万 SNP について遺伝子型を決定し

つつある。これら SNP と変形性脊椎症の指標(椎間板狭小、骨棘形成、終板硬化)との相関解析を行い、脊椎変形を制御する候補遺伝子を現在探索している。本解析によって着目された候補遺伝子については、対象者数を増やし再解析を行うことで脊椎変形規定遺伝子の候補遺伝子選定を行う予定としている。今後、これらの解析により変形性脊椎症における Wnt-LRP5 シグナル、IGF-I シグナル、HTRA1 シグナル、VDR シグナルに加えて、新たな高齢者の脊椎変形を規定する遺伝子マーカーや治療薬の応用や開発が期待される。

高ホモシステインに合併する骨質低下メカニズムの解明 (斉藤充)

メチオニン負荷によって誘導される高ホモシステイン血症は、骨密度に影響を及ぼすことなく、骨の材質特性を低下させることが明らかとなった。

肥満者の腰痛に対する生活習慣改善指導の効果 - Randomized controlled trial (RCT) による検討 - (中村 利孝)

肥満でかつ腰痛のある者に対して体重減量と運動を促す生活習慣の改善指導は腰痛と QOL の改善に明らかに有効であり、今後の腰痛診療におけるひとつの治療手段として使えるものと考えられた。

E. 結論

- 1) 大規模な横断調査の結果、高齢者の腰痛には、性別、年齢に加え、生活習慣要因として飲酒、喫煙が、生活習慣病では骨粗鬆症が独立して関連することがわかった。
- 2) 男性では、年齢、喫煙と骨粗鬆症が腰痛有訴率に関連する項目であり、女性では、年齢、喫煙、飲酒、骨粗鬆症が有訴率に関連のある項目であった。
- 3) 閉経後女性集団において、腰痛は将来の新規骨折を予測させる訴えであり、腰痛に限らず、痛みをもって来院した患者においては将来の寝たきりのリスクが高まっていることを意識する必要がある。
- 4) 高齢女性において、経年的にみて腰痛の有訴者では、生活の質（QOL）を低下することが示された。
- 5) 腰痛発生は全てのADL項目の困難度悪化と有意に関連していた。
- 6) 運動、栄養介入群ともに対照群に比較して腰痛リスクを低減する傾向があった。
- 7) 女性では、体重が多い、身長低下は、腰背痛発生と関係あり、握力が高いことは、腰背痛発生に予防的に働いた。

- 8) 遺伝的要因として、HTRA1 遺伝子と VDR 遺伝子多型の一つである TaqI 多型が椎間板狭小化と有意に関連することを発見した。
- 9) 高ホモシステイン血症は、骨密度に影響を及ぼすことなく、骨の材質特性を低下させる。
- 10) 勤労者において、肥満でかつ腰痛のある者に対して体重減量と運動を促す生活習慣の改善指導は腰痛とQOLの改善に明らかに有効であった。

F. 健康危険度情報

高齢者の腰痛有訴率は年齢と共に増加する。高齢者では、女性、飲酒、喫煙、骨粗鬆症群、既存椎体骨折群に腰痛有訴率が高い。また、腰痛は新規骨折のリスクとなり、骨折の存在や腰痛も含めた何らかの痛みは移動能力の低下（寝たきり）の原因になる。

G. 研究発表

- 1) A double-blinded head-to-head trial of minodronate and alendronate in women with postmenopausal osteoporosis. Hagino H, Nishizawa Y, Sone T, Morii H, Taketani Y, Nakamura T, Itabashi A, Mizunuma H, Ohashi Y, Shiraki M, Minamide T, Matsumoto T. Bone. 2009 Mar 2. [Epub ahead of print]

2) The anabolic action of intermittent PTH in combination with cathepsin K Inhibitor or alendronate differs depending on the remodeling status in bone in ovariectomized mice. Yamane H, Sakai A, Mori T, Tanaka S, Moridera K, Nakamura T. *Bone*. 2008 May 23. [Epub ahead of print]

3) Climbing exercise enhances osteoblast differentiation and inhibits adipogenic differentiation with high expression of PTH/PTHrP receptor in bone marrow cells. Menuki K, Mori T, Sakai A, Sakuma M, Okimoto N, Shimizu Y, Kunugita N, Nakamura T. *Bone*. 2008 Sep;43(3):613-20. Epub 2008 May 9.

4) Effect of teriparatide on bone mineral density and biochemical markers in Japanese women with postmenopausal osteoporosis: a 6-month dose-response study. Miyauchi A, Matsumoto T, Shigeta H, Tsujimoto M, Thiebaud D, Nakamura T. *J Bone Miner Metab*. 2008;26(6):624-34.

5) Minodronic acid (ONO-5920/YM529) prevents decrease in bone mineral density and bone strength, and improves bone

microarchitecture in ovariectomized cynomolgus monkeys. Mori H, Tanaka M, Kayasuga R, Masuda T, Ochi Y, Yamada H, Kishikawa K, Ito M, Nakamura T. *Bone*. 2008 Nov;43(5):840-8

6) Association of bone mineral density with deformity of the distal radius in low-energy Colles' fractures in Japanese women above 50 years of age. Sakai A, Oshige T, Zenke Y, Suzuki M, Yamanaka Y, Nakamura T. *J Hand Surg [Am]*. 2008 Jul-Aug;33(6):820-6.

7) Association of a single nucleotide polymorphism in the insulin-like growth factor-1 receptor gene with spinal disc degeneration in postmenopausal Japanese women. Urano T, Narusawa K, Shiraki M, Usui T, Sasaki N, Hosoi T, Ouchi Y, Nakamura T, Inoue S. *Spine*. 2008 May 15;33(11):1256-61

8) Genetic disruption of all NO synthase isoforms enhances BMD and bone turnover in mice in vivo: involvement of the renin-angiotensin system. Sabanai K, Tsutsui M, Sakai A, Hirasawa H, Tanaka S, Nakamura E, Tanimoto A, Sasaguri Y, Ito M, Shimokawa H, Nakamura T, Yanagihara N. *J Bone Miner Res*. 2008 May;23(5):633-43

9) Selective cyclooxygenase-2 inhibitor prevents reduction of trabecular bone mass in collagen-induced arthritic mice in association with suppression of RANKL/OPG ratio and IL-6 mRNA expression in synovial tissues but not in bone marrow cells. Taketa T, Sakai A, Tanaka S, Nakai K, Menuki K, Yamane H, Tanaka K, Nakamura T. J Bone Miner Metab. 2008;26(2):143-51. Epub 2008

Feb 27

10) 中村英一郎ほか：運動器生活習慣病からみた腰痛予防. MB Orthop. 21(6): 17-23, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし