

intact OC 比の相関を検討し、GG 型では有意な負の相関が認められたのに対し、AA 型では相関が認められなかった。外骨症発症に関連する遺伝子多型性の検出では、現在、症例群 6 例と対照群 3 例についてサンプルが取得され、骨芽細胞の培養が進められ、チップ解析に要する DNA 量を確保された。現在解析が進められている。

脊柱変形と遺伝子の関連：長野コホート（井上聡）

Wnt- β カテニンシグナル伝達因子の WNT10b のエクソン 5 にある SNP は骨量と相関することを見出した。さらに Wnt10b 遺伝子の 5' 上流域から 3' 下流域までの SNP が連鎖不平衡の関係にあり Wnt10b 遺伝子が一つのハプロタイプブロックを形成している可能性が唆された。さらに Wnt- β カテニンシグナル応答遺伝子の一つである WISP1 遺伝子の SNP が脊柱変形のパラメーターの一つである終板硬化と有意に相関することを発見した。また、IGF-I の受容体の一つである IGF-I 受容体(IGF1R)のイントロン 1 にある SNP や HTRA1 遺伝子の SNP、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。

生活習慣病による骨質低下の機序の解明—新たな骨質マーカーの確立—（斉藤充）

骨粗鬆症例における骨ペントシジンとホモシステインについては、善玉架橋の低形成と、悪玉ペントシジンの過形成が石灰化早期のコラーゲンに生じていることを明らかにした。さらに骨コラーゲン中に善玉架橋が少なく、悪玉架橋が多い人は、血中のホモシステインが高値であった。糖尿病における骨ペントシジンについては、糖尿病発症と共に骨密度の低下を伴わない骨強度の低下を生じた。骨コラーゲンに老化架橋であるペントシジンの過形成が認められた。

運動器生活習慣病からみた勤労者の腰痛予防（中村 利孝）

勤労者の腰痛には、遺伝的要因としての年齢、性、外部環境要因としての作業姿勢に加え、肥満、運動不足、喫煙、睡眠不足という生活習慣要因が有意に関連していた。特に座位作業者の腰痛には BMI、運動習慣、喫煙、睡眠時間、残業時間という生活習慣要因の関与が認められ、生活習慣関連性の腰痛症といえる。介入調査では、2ヵ月後、介入群にのみ腹囲、BMI、VAS、SF-36 の「痛み」、「全体的健康感」、「活力」と「社会生活機能」に改善がみられ、また腹囲の減少と VAS の改善には

正の相関がみられた。ダイエットと運動という介入は腰痛を軽減し、QOLを改善することがわかった。腹部CT画像を用いた調査では、大腰筋面積、傍脊柱筋面積、内臓脂肪面積並びに皮下脂肪面積のうち大腰筋面積のみが腰痛に関連する有意な項目であり、面積小群は面積大群に対し腰痛有訴率のオッズ比は1.4となった。内臓脂肪面積が大きくかつ大腰筋面積が小さい群の腰痛有訴率は、内臓脂肪面積が小さくかつ大腰筋面積が大きい群の腰痛有訴率よりも有意に高いことがわかった。

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)

骨棘形成には内軟骨性骨化が関与すると言われており、その骨化形態に重要な役割を果たすもののひとつに Indian Hedgehog (Ihh) がある。Ihh の下流には Wnt シグナルがあり骨端線における内軟骨性骨化での骨化前線に関与が示されている。Ihh の通常のノックアウトマウスは胎生致死であるため、今までは出生後における Ihh の機能は調べることができなかったが、我々は Tamoxifen inducible の Cre-ER(T)-LoxP システムを用いて時間特異的、軟骨特異的に Ihh をノックアウトする事を試み、成長過程での骨端線における内軟骨性骨化の破

綻と椎体終板形成、線維輪形成の破綻を示した。しかし骨折部位や骨棘形成部位での内軟骨性骨化に Ihh が関与するか否かは不明である。そこで椎間板変性直後に Ihh をノックアウトすることで、骨棘形成への影響を見ることにし現在進行中である。

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。

高齢者の腰背痛の危険因子の解明 —コホート集団における横断調査 および縦断調査—（藤原佐枝子）

48歳以上を対象にした集団において、腰背痛有症率、発生率は、女性に高く、有症率は年齢が高くなるほど高くなるが、新規発症は年齢との関係は認められなかった。また、高血圧症、喫煙、脂質、血糖値、血沈との関係は認められなかった。年齢および労作の

程度は、男女とも腰背痛の有症状と関係があり、男性においては、体重が多いほど、腰椎骨密度が増加するほど、腰背痛発生は高く、女性では、体重が多い、若いころからの身長低下は、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。

腰痛の疫学指標と発生要因の解明 —住民コホートの観察と介入—（吉村典子）

漁村部在住の中高年男女784人からなるコホートの解析により腰痛の有病率と男女差、年齢別頻度を明らかにした。さらに腰痛の有無に対して、椅子からの立ち上がり時間、歩行速度、歩数、FFDが有意に関連していることを示した。次にコホートから120人を対象として選び、ランダム割り付けにより運動と栄養の介入を行った結果、腰痛の発生に運動、栄養いずれの介入も有意な腰痛発生防止効果は得られなかった。

腰痛と生活習慣、生活習慣病および 日常生活動作との関連（青柳潔）

地域在住中高年女性を対象とした横断研究で、高血圧があること、慢性疾患を多くもっていることが腰痛と関連していることが示唆された。また、腰痛があることは背中を曲げる、階段

を登ったり降りたりする動作を制限し、QOLを低下させることが示唆された(平成18年度)。地域中高齢住民を対象とした横断研究で、男性では骨粗鬆症と喫煙、女性では骨粗鬆症、心臓病があることが腰痛の高リスク要因としてあげられた。また女性においては高脂血症、運動習慣は腰痛の低リスク要因と考えられた。骨粗鬆症については男女とも腰痛の高いリスクと関連しており、腰痛の重要な決定要因であることが示唆された(平成19年度)。1年間の縦断研究で、年齢と腰痛発生に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。腰痛発生は調査した全てのADL項目の困難度悪化と有意に関連していた(平成20年度)。

腰痛がQOLに及ぼす影響に関する研究(吉田英世)

縦断的データによる一連の解析より、腰痛症状は経年的に影響をもたらすし、その結果、まず日常生活への影響が生じ、生活の質が大きく損なわれていることが明らかとなった。さらに、生命予後に対しても影響があることがうかがわれた。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。

老年女性の腰痛発生に關与する要因(白木正孝)

閉経後女性集団においては加齢とともに腰痛の有病率は増加し、その基礎疾患として重要なものは骨粗鬆症であることが明らかとなった。変性変形の合併は変性の内容により腰痛との合併態度が異なっていたが、その差は年齢により異なっていた。高血圧症、糖尿病、高脂肪血症も加齢とともにその有病率が増加したが、腰痛とのassociationは認められなかった。従って、腰痛の基礎疾患として重要な疾患は骨粗鬆症または既存の脊椎骨折であることが明らかであった。腰痛を有する例と有さない例を長期観察したところ、腰痛の存在は骨粗鬆症とは独立した新規骨折のリスクであった。一方寝たきり発生のリスクとはならず、腰痛を含んだ身体のいずれかの痛みが寝たきりの独立したリスクであった。以上より閉経後女性において腰痛は予防または治療しなければならない重要な兆候であると考えられた。

脊椎変形に關連する遺伝子多型性に関する研究(細井孝之)

GGCX c.8762=AA のアレル型は、骨粗鬆症と脊椎変性の両者に対して予防的効果を持つことが示唆された。GGCX アレル型の両疾患に対する影響は、カルボキシラーゼ活性の差異を介したものである可能性が示唆された。また個人に対応した望ましいビタミンK摂取により、ucOC/intact OC比を低下させて骨折発症リスクを軽減できる可能性が示された。

口腔外骨症を有する閉経後女性の腰椎ならびに大腿骨頸部の骨量は、口腔外骨症を有さない対照に比較して有意に高い。また、LRP5 遺伝子におけるある突然変異は高骨密度を、他の突然変異が低骨密度をもたらすことが報告された。興味深いことに高骨密度に関連する突然変異を有する者はすべて口腔外骨症を持っていた。このように口腔外骨症と全身骨との関連は注目すべき事象である。

脊柱変形と遺伝子の関連：長野コホート（井上聡）

Wnt/LRP5 シグナル、IGF-I/IGF1R シグナル、HTRA1/TGFβ1シグナル、VDR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。今後、これらシグナルが脊柱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をはじめとする脊椎変形を早

期に予測する遺伝子マーカー、さらには脊椎変形に対する治療薬の応用や開発が期待される。

生活習慣病による骨質低下の機序の解明—新たな骨質マーカーの確立—（齊藤充）

骨粗鬆症では、コラーゲンの架橋形成に異常をもたらすのと同時に、細胞の老化につながる酸化ストレスを高め、動脈硬化や心筋梗塞、脳梗塞を引き起こす危険因子となる。さらに、善玉架橋の低形成と悪玉架橋の過形成が誘導されることが確認され、ホモシステイン高値が架橋異常の原因になることが明らかとなった。国内外のコホート研究から、血中ホモシステイン高値は、骨密度とは独立した骨折リスク因子であることが相次いで報告され、「ホモシステイン高値＝骨質劣化要因」と考えられる。また、ホモシステイン代謝を制御する酵素である葉酸還元酵素（MTHFR）多型も独立した骨折リスク因子となることが明らかとなった。日本人の18%が有しているMTHFRの遺伝子多型TT型は、血中のホモシステイン濃度が高値をきたしやすく、骨密度が高くても骨折リスク1.5倍高い「骨質劣化型」の骨脆弱化をきたすことを報告した

糖尿病における骨ペントシジンに関して、インスリン作用不全に起因す

る低ビタミン B6 状態と持続的高血糖が、骨コラーゲン中の善玉架橋の低形成と悪玉ペントシジンの過形成をもたらし、骨密度の低下を伴わない骨強度低下の原因になることを明らかにした。

運動器生活習慣病からみた勤労者の腰痛予防（中村 利孝）

疫学調査と介入研究の結果から、勤労者の腰痛には、肥満、喫煙、運動不足、睡眠不足という生活習慣要因が明らかに関連し、そして肥満と運動不足への介入が腰痛と QOL を改善することがわかった。非特異的腰痛症の中には確実に生活習慣関連性の腰痛症が存在すると思われた。一方、激しい作業やスポーツによる腰痛の場合は overuse type の腰痛症であり、それとは異なる。従って腰痛研究を行うに当たり、非特異的腰痛を一括りにして、運動療法やストレッチ、物理療法、装具療法などの治療の有効性を論ずるのは危険と思われる。我々の調査は、対象者を肥満でかつ腰痛のある者と制限したことにより、減量と運動という介入の効果が腰痛の軽減につながったと考える。従って今後は、年齢、職業、作業形態、肥満や運動量などの生活習慣、心理的因子等の組み合わせにより、非特異的腰痛の対象者をいくつものサブカテゴリーに分類し、それ

それぞれに対応した対策、治療の有効性を検証・確認する必要がある。

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、飲酒、喫煙、骨粗鬆症が独立して関連することがわかった。50-65 歳の層では BMI、喫煙、糖尿病、骨粗鬆症が、65-75 歳の前期高齢者層では、性、喫煙、飲酒、骨粗鬆症が、そして 75 歳以上の後期高齢者層では、性と骨粗鬆症のみが腰痛有訴率に関連する因子であった。一方、勤労者の腰痛には、生活習慣要因として肥満、運動不足、喫煙、睡眠不足が独立して関連する因子であった。両者を比較検討すると、腰痛は全世代を通じて女性に多く、75 歳未満では生活習慣要因に関連し、高齢になるにつれ徐々に骨粗鬆症の関与が強くなることがわかった。
- 2) 男性では、体重が多いほど、腰椎骨密度が増加するほど腰背痛発生は高く、女性では体重が多い、若いころからの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) 腰痛の有無に対して、椅子からの

立ち上がり時間、歩行速度、歩数、FFD が有意に関連していることを示した。

- 4) 縦断研究では、BMI が大きいことは腰痛発生のリスク増加と関連していた。腰痛発生は調査した全てのADL項目の困難度悪化と有意に関連していた。
- 5) 腰痛症状は経年的に影響をもたらし、その結果、まず日常生活への影響が生じ、生活の質が大きく損なわれていることが明らかとなった。さらに、生命予後に対しても影響があることがうかがわれた。
- 6) 腰痛は新規骨折のリスクとなる。また、寝たきりリスクとして年齢、どの部位であれ痛み、既存骨折、または既存脊椎骨折、骨粗鬆症の罹患、認知症が抽出された。
- 7) GGCX c.8762=AA のアレル型は、骨粗鬆症と脊椎変性の両者に対して予防的効果を持つことが示唆された。
- 8) 疾患候補遺伝子アプローチにより変形性脊椎症のパラメーターである骨棘形成、終板硬化、椎間板狭小化を規定する SNP をそれぞれ LRP-5, WISPI, IGF-1 と同定した。LRP-5 の SNP と骨密度は相関する。
- 9) 架橋異常は、血中ホモシステイン

高値、酸化ストレスの亢進、あるいは持続的高血糖によりもたらされる。さらに骨質低下を反映する骨折予測マーカーとして血中ホモシステインや、血中もしくは尿中のペントシジン測定の有用性が確認された。

- 10) 肥満でかつ腰痛のある者に対する減量と運動促進という生活習慣改善指導は、腰痛並びにQOL の改善効果があることがわかった。

F. 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) Zhu J, Nakamura E, Nguyen M-T, Bao X, Akiyama H, Mackem S. Uncoupling Sonic Hedgehog control of pattern and expansion of the developing limb bud. *Developmental Cell* 14: 624-632, 2008.

11) ApoE gene deficiency enhances the reduction of bone formation induced by a high-fat diet through the stimulation of p53-mediated apoptosis in osteoblastic cells. Hirasawa H, Tanaka S, Sakai A, Tsutsui M, Shimokawa H, Miyata H, Moriwaki S, Niida S, Ito M, Nakamura T *J Bone Miner Res* 22: 1020-1030, 2007.

12) Flt-1 tyrosine kinase-deficient homozygous mice result in decreased trabecular bone volume with reduced osteogenic potential. Otomo H, Sakai A, Uchida S, Tanaka S, Watanuki M, Moriwaki S, Niida S, Nakamura T, *Bone* 40:1494-1501, 2007.

13) Maeda Y, Nakamura E, Nguyen MT, Suva LJ, Swain FL, Razzaque MS, Mackem S, and Lanske B: Indian Hedgehog produced by postnatal chondrocytes is essential for maintaining a growth plate and trabecular bone.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS) 104(15): 6382-7, 2007

14) Cyclooxygenase-2 selective inhibition suppresses restoration of tibial trabecular bone formation in association with restriction of osteoblast maturation in skeletal reloading after hindlimb elevation of mice. Nakai K, Tanaka S, Sakai A, Nagashima M, Tanaka M, Otomo H, Nakamura T, *Bone* 39: 83-92, 2006.

15) Effect of raloxifene on clinical fractures in Asian women with postmenopausal osteoporosis. Nakamura T, Liu JL, Morii H, Huang QR, Zhu HM, Qu Y, Hamaya E, Thiebaud D, *J Bone Miner Metab* 24: 414-418, 2006.

16) Centrally administered neuropeptide W-30 activates magnocellular neurosecretory cells in the supraoptic and paraventricular nuclei with neurosecretion in rats. Kawasaki M, Onaka T, Nakazato M, Saito J, Mera T, Hashimoto H, Fujiwara H, Okimoto N, Ohnishi H, Nakamura T, Ueta Y, *J Endocrinol* 190: 213-223, 2006.

17) The short chain sugar acid, 2-buten-4-olide, activates

oxytocin-secreting neurons but not arginine vasopressin-secreting neurons in the hypothalamus of rats. Kawasaki M, Yamaga C, Onaka T, Saito J, Mera T, Hashimoto H, Fujiwara H, Okimoto N, Ohnishi H, Nakamura T, Ueta Y, Brain Res 1086: 133-141, 2006.

18) Enlargement of cervical spinal cord correlates with improvement of motor function in upper extremities after laminoplasty for cervical myelopathy. Takahashi Y, Narusawa K, Shimizu K, Hijioka A, Nakamura T, J Spinal Disord Tech 19: 194-198, 2006.

19) fatal pulmonary fat embolism after posterior apinal fusion surgery. Takahashi Y, Narusawa K, Shimizu K, Takata M, Nakamura T, J Orthop Sci 11: 217-220, 2006.

20) Nakamura E, Minn-thanh Nguyen, Mackem S: Kinetics of tamoxifen-regulated Cre activity in mice using a cartilage-specific CreER^T to assay temporal activity windows along the proximodistal limb skeleton. Developmental Dynamics 235: 2603-2612, 2006

21) 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.

22) 武田俊、中村英一郎ほか：大規模疫学調査：大腰筋面積、傍脊柱筋面積、内臓脂肪面積と腰痛有訴率との関連について. 日本脊椎脊髄病学会誌 18(2): 290, 2007.

23) 中村英一郎ほか：肥満者の腰痛に対する生活習慣指導は腰痛と QOL を改善した—ランダム化比較試験による介入調査—. 日整会誌 80(4): S391, 2006.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

平成18-20年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担 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

運動器生活習慣病からみた勤労者の腰痛予防

研究代表者 中村 利孝 産業医科大学整形外科 教授
研究協力者 中村 英一郎 産業医科大学整形外科 助教
成澤 研一郎 産業医科大学整形外科 講師

勤労者の腰痛症に生活習慣要因が関与するか否か検討するため1) 大規模疫学調査と2) 介入研究、3) 腹部CTによる画像的検討を段階的に行った。【1. 疫学調査】某企業の46,950人の健診結果を使用した横断調査。独立変数は性別、年齢、BMI、運動量、喫煙、飲酒、作業姿勢、残業時間、睡眠時間であり、従属変数は過去一ヶ月の腰痛の有無とした。ロジスティック回帰分析では女性、作業姿勢(動く作業と立位作業)、肥満、運動不足、喫煙、睡眠不足が腰痛に関連する有意な項目だった。勤務形態別に検討すると、設計や事務系など勤務中に体をあまり使わない座位での作業者の腰痛には生活習慣要因の関与がより強く、生活習慣関連性の腰痛症と言え (disuse type の腰痛)、一方、工場内勤務のかなり動く作業員では、勤務時間内での作業が腰痛発症に影響を強く与え、overuse type の腰痛症と言える。【2. 介入調査】20~60歳の男性従業員で、BMI25以上かつ腰痛のある者43名を無作為に介入群と非介入群の2群に分けてランダム化比較試験による介入調査を行った。調査項目はBMI、腹囲、VAS、SF-36である。介入群には自己記入式体重測定と腹筋、殿筋運動各20回x2を毎日実施するよう指導。2ヵ月後、介入群にのみ腹囲、BMI、VAS、SF-36の「痛み」、「全体的健康感」、「活力」と「社会生活機能」に改善がみられ、また腹囲の減少とVASの改善には正の相関がみられた。ダイエットと運動という介

入は腰痛を軽減し、QOL を改善することがわかった。【3. 画像的検討】腹部CT画像を用いて、大腰筋面積、傍脊柱筋面積、内臓脂肪面積並びに皮下脂肪面積を測定し、これらの因子が腰痛の有訴率と相関があるか否か調査した。対象は健診時CTによる臍部高位での腹部内臓脂肪面積測定希望者 5039 人である。年齢、性別、身長、体重と上記4面積を独立変数とし、腰痛の有無を従属変数として、ロジスティック回帰分析を行ったところ、各面積では大腰筋面積のみが有意な項目であり、面積小群は面積大群に対しオッズ比は1.4となった。更に内臓脂肪面積が大きくかつ大腰筋面積の小さい群の腰痛有訴率は顕著であった。以上より勤労者の腰痛には生活習慣要因が関連することがわかった。

A. 研究目的

勤労者の腰痛症に生活習慣要因が関与するか否か検討すること。

B. 研究方法

1) 勤労者における腰痛と生活習慣の関連：大規模疫学調査

対象者は16歳～65歳までの勤労者47,226人(男性39,340人、女性7,886人)のうち腰椎手術歴のある者(276人)を除いた46,950人(男性39,084人、女性7,866人)である。調査項目は、遺伝的要因として性別、年齢、外部環境要因として作業姿勢(ほとんど座った姿勢の作業、歩くことが多い作業、ほとんど立ち作業、かなり動く作業)、生活習慣要因として喫煙、飲酒、

BMI、運動習慣、残業時間、睡眠時間である。運動習慣は通勤での運動量と日常での運動量を聞き、計数を用いてkcal/週で算出した。腰痛の定義は、健診時一ヶ月間での腰痛の有無とした。まず、各項目に対する腰痛の有訴率を単変量解析にて行った。次いで、独立変数を性別、年齢、作業姿勢、喫煙、飲酒、BMI、運動習慣、残業時間、睡眠時間とし、従属変数を健診時一ヶ月間での腰痛の有無としてロジスティック回帰分析を行った。

2) 肥満に対する生活習慣指導の効果
ついで筆者らは介入研究によるアプローチを試みた。すなわち調査時現在腰痛があつてかつBMI 25以上の肥満の者を抽出し、体重減量と運動促進を促すことで腰痛並びにQOLが改善され

るか否かランダム化比較試験（RCT）で調査した。対象は某企業の20～60歳の男性従業員のうち、BMI25以上かつ一ヶ月以上の腰痛のある者43名である。BMI25未満の者、急性腰痛の者、神経学的脱落所見や腰椎手術歴のある者は除外した。調査項目として、身体測定、生活習慣や健康関連QOL尺度であるSF-36、腰痛の問診を行い、腰痛の程度はVisual Analog Scale (VAS)を用いた。対象者を介入群と非介入群の2群にランダムに振り分けた。介入群には調査開始時に、保健師から食事等の生活習慣指導と腹筋、殿筋運動各20回、2セットとウィリアムズの腰痛体操、自己記入式体重測定を毎日実施するよう指導した。ここで重要なことは、介入群の対象者には、行動変容を促すために毎日体重測定結果と運動の結果を表に記入させたことである。グラフにして視覚に訴えることで減量の効果は有意に上がる。調査期間を2ヶ月として2ヵ月後に問診と健診を実施した。

3) 大腰筋面積、内臓脂肪面積と腰痛との関連

ついでそのメカニズムについて検討するため、腹部CT画像を用いて、大腰筋面積、傍脊柱筋面積、内臓脂肪面積並びに皮下脂肪面積を測定し、これらの因子が腰痛の有訴率と相関が

あるか否か調査した。

対象は某企業の総合健診（人間ドック）でCTによる臍部高位での腹部内臓脂肪面積測定を希望した者のうち、測定部位がL4椎体高位からL4/5高位までの間で測定されていた4740人（男性4037人、女性703人、年齢：25～75歳、平均53.2歳）である。内臓脂肪面積、皮下脂肪面積の計測には内臓脂肪面積解析ソフト fat pointer[®]を、筋面積測定には muscle pointer[®]（日立メディコ（株））を共同で開発し用いた。内臓脂肪面積についてはメタボリックシンドロームの診断基準に準じて、100cm²以上を内臓脂肪大群、未満を内臓脂肪小群とし、一方、筋面積、筋内脂肪面積については基準値がないので、男女別で各世代（40歳未満、40歳台、50歳台、60歳以上）ごとに平均値を計測し、それぞれの面積が平均値より大きいものを面積大群、小さいものを面積小群とした。

C. 研究結果

1) 勤労者における腰痛と生活習慣の関連：大規模疫学調査

腰痛を従属変数、他の因子を独立変数としてロジスティック回帰分析にて検討してみると、年齢、性別、作業姿勢、肥満、運動習慣、喫煙、睡眠時

間が各々独立して有意に腰痛と関連のある項目であり、飲酒と残業時間は関連のある項目ではなかった。特に睡眠時間は4時間未満群が8時間以上群に対しオッズ比が2倍を超えていた(表1)。このように肥満、運動習慣、喫煙、睡眠という生活習慣要因と腰痛には明らかに関連があることが示された。さらに、BMIと運動習慣、喫煙とを組み合わせると、喫煙者で肥満かつ運動不足の者は、禁煙者で肥満がなくかつ運動習慣のある者に対して腰痛有訴率が相加的に高くなり、そのオッズ比は1.71であった。

次いで、作業姿勢別で腰痛有訴率と生活習慣要因との関連を検討してみた。勤労者において、勤務中の作業要因は腰痛発症に対し無視できない因子であるし、その因子次第では、生活習慣要因の関与が変わる可能性があり得る。例えば設計や総務部門では、ほとんどの従業員が机上でのパソコン業務で座ったままであり休憩時間以外ほとんど動かない。一方、工場内では、一連の流れ作業の中で立位や不良姿勢を持続しての作業、重量物運搬を繰り返す作業などであり、設計や総務部門とはかなり異なる。従って、まず座位作業者のみで検討すると、年齢、性、BMI、運動習慣、喫煙、睡眠時間、残業時間が腰痛に関連する因子であり、一方、工場内勤務のかなり動く作

業者では、BMIや運動習慣、残業時間は腰痛に関連する因子ではなくなり、年齢と性の他、喫煙、睡眠時間のみが有意な項目であった。

2) 肥満に対する生活習慣指導の効果

SF-36には国民標準値があるので、今回の対象者43名全員の調査開始時におけるQOLを国民標準値と比べてみたところ、腰痛がある肥満者のQOLは全体的に低く、特に身体の痛み、全体的健康感、活力が低値である事がわかった。介入2ヶ月後の結果は、腹囲が介入群に有意に減少がみられBMIも調査開始時データとの差で2群間に有意差があった。調査開始時から見た改善の程度をみると、介入群にのみ腹囲と作業時での腰痛の程度に有意な改善がみられ、また、SF-36の「痛み」、「全体的健康感」、「活力」と「社会生活機能」に有意な改善がみられていた(図1、2、3)。そして、興味深いことに腹囲の減少と腰痛の改善に弱いながらも有意な相関が見られた。この調査の結果から、肥満者の腰痛に対する腹筋鍛筋運動と体重減量を促す指導は、腰痛並びに腰痛により低下したQOLの改善効果があることがわかった。

3) 大腰筋面積、内臓脂肪面積と腰痛との関連

面積大群と面積小群で腰痛の有訴率を比較してみると、大腰筋面積では面積小群の腰痛有訴率が面積大群にくらべ有意に高かった。一方、傍脊柱筋面積では2群間で腰痛有訴率に有意差なく、同様に内臓脂肪面積、皮下脂肪面積でも2群間で腰痛有訴率に有意差はみられなかった。そこで、年齢、性別、身長、体重、大腰筋面積、傍脊柱筋面積、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積を独立変数とし、腰痛の有無を従属変数として、ロジスティック回帰分析を行ったところ、各面積では大腰筋面積のみが有意な項目であり(図4)、オッズ比は約1.4となった(表2)。更に内臓脂肪面積が大きくかつ大腰筋面積の小さい群の腰痛有訴率は顕著であった(図5)。このことは肥満でかつ運動不足の者の腰痛有訴率が高いという意味を説明しているかもしれない。また、体重減量と腹筋運動の介入は、内臓脂肪の減少と筋への刺激、筋面積増大に関与した可能性がある。現在、大腰筋と傍脊柱筋面積とのバランスなどより詳細に解析中である。

D. 考察

運動器疾患における生活習慣の関与は、近年、大規模な疫学調査の結果

から、変形性膝関節症や骨粗鬆症において示されている。一方、腰痛発症に関しては、加齢的变化としての遺伝的要因や、重量物運搬や不良作業姿勢、全身振動作業などの外部環境要因の関与は示されているが、生活習慣要因が腰痛と関連するか否かは未だ明確な結論がでていない。

今回の大規模な横断調査による結果から、肥満、運動不足、喫煙、睡眠不足という生活習慣要因が勤労者の腰痛に関連する重要な因子であることがわかった。一方、残業時間や飲酒は関連のない因子であった。BMI、運動習慣、喫煙、睡眠時間という項目の中で、それぞれ肥満、運動不足、喫煙、睡眠不足という悪い生活習慣を示す状態が、腰痛有訴率の高さに関連していたことは、まさに腰痛が運動器生活習慣病の一つであることを意味すると思われる。さらに、喫煙者で肥満かつ運動不足の者の腰痛有訴率が相対的に高くなったことは非常に印象深い。

また、座位作業者のみを抽出してみた場合に、彼らの腰痛にはBMI、運動習慣、喫煙、睡眠時間、残業時間という生活習慣要因の関与がより強くみられた。彼らは就労中に体を使うことはなく、慢性的な運動不足であり、残業も多く肥満になりがちである。まさに身体不活動(disuse)と肥満が腰痛

に関連していると考えられ、生活習慣関連性の腰痛症といえる。すなわち、いわゆる腰痛症の中には disuse type の腰痛症といえるサブグループが存在し、この disuse type の腰痛症には生活習慣要因が強く関連するといえる。

一方、かなり動く作業者のみを抽出し検討したところ、彼らの腰痛には生活習慣要因の関与は喫煙と睡眠時間のみで BMI、運動習慣、残業時間は関連がなかった。彼らの場合、勤務時間内での作業それ自体が腰痛発症に影響を強く与え、まさに overuse が主な原因となるものと考えられる。不良姿勢での作業や繰り返し作業、重量物の運搬が多いので、腰痛対策には人間工学的なアプローチがより重要であろう。それでも喫煙と睡眠不足は腰痛有訴率に関連のある項目であることは興味深い。

これら疫学調査と介入研究の結果から、非特異的腰痛症の中には確実に生活習慣関連性の腰痛症が存在すると思われる。一方、激しい作業やスポーツによる腰痛の場合は overuse type の腰痛症であり、それとは異なる。従って腰痛研究を行うに当たり、非特異的腰痛を一括りにして、運動療法やストレッチ、物理療法、装具療法などの治療の有効性を論ずるのは危険と思われる。筆者らの調査は、対象者を

肥満でかつ腰痛のある者と制限したことにより、減量と運動という介入の効果が腰痛の軽減につながったと考える。従って今後は、年齢、職業、作業形態、肥満や運動量などの生活習慣、心理的因子等の組み合わせにより、非特異的腰痛の対象者をいくつかのサブカテゴリーに分類し、それぞれに対応した対策、治療の有効性を検証・確認する必要がある。すなわち、非特異的腰痛の者全てを対象にせず、対象者の条件を明確に振り分け細かいサブカテゴリーごとに RCT などの介入調査を試みるのが肝要である。このような結果の積み重ねにより、腰痛治療の体系化がようやくできるものと思われる。

E. 結論

- 1) 勤労者の腰痛には、遺伝的要因としての年齢、性、外部環境要因としての作業姿勢に加え、肥満、運動不足、喫煙、睡眠不足という生活習慣要因が有意に関連していた。
- 2) 座位作業者の腰痛には BMI、運動習慣、喫煙、睡眠時間、残業時間という生活習慣要因の関与が認められ、生活習慣関連性の腰痛症といえる。

3) 肥満者の腰痛症には、ダイエットと運動という介入が有効であることをRCTにて証明した。

4) 内臓脂肪面積が大きくかつ大腰筋面積が小さい群の腰痛有訴率は、内臓脂肪面積が小さくかつ大腰筋面積が大きい群の腰痛有訴率よりも有意に高いことがわかった。

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) Zhu J, Nakamura E, Nguyen M-T, Bao X, Akiyama H, Mackem S. Uncoupling Sonic Hedgehog control of pattern and expansion of the developing limb bud. *Developmental Cell* 14: 624-632, 2008.

11) ApoE gene deficiency enhances the reduction of bone formation induced by a high-fat diet through the stimulation of p53-mediated apoptosis in osteoblastic cells. Hirasawa H, Tanaka S, Sakai A, Tsutsui M, Shimokawa H, Miyata H, Moriwaki S, Niida S, Ito M, Nakamura T. *J Bone Miner Res* 22: 1020-1030, 2007.

12) Flt-1 tyrosine kinase-deficient homozygous mice result in decreased trabecular bone volume with reduced osteogenic potential. Otomo H, Sakai A, Uchida S, Tanaka S, Watanuki M, Moriwaki S, Niida S, Nakamura T, *Bone* 40:1494-1501, 2007.

13) Maeda Y, Nakamura E, Nguyen MT, Suva LJ, Swain FL, Razzaque MS, Mackem S, and Lanske B: Indian Hedgehog produced by postnatal chondrocytes is essential for maintaining a growth plate and trabecular bone.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS) 104(15): 6382-7, 2007

14) Cyclooxygenase-2 selective inhibition suppresses restoration of tibial trabecular bone formation in association with restriction of osteoblast maturation in skeletal reloading after hindlimb elevation of mice. Nakai K, Tanaka S, Sakai A, Nagashima M, Tanaka M, Otomo H, Nakamura T, Bone 39: 83-92, 2006.

15) Effect of raloxifene on clinical fractures in Asian women with postmenopausal osteoporosis. Nakamura T, Liu JL, Morii H, Huang QR, Zhu HM, Qu Y, Hamaya E, Thiebaud D, J Bone Miner Metab 24: 414-418, 2006.

16) Centrally administered neuropeptide W-30 activates magnocellular neurosecretory cells in the supraoptic and paraventricular nuclei with neurosecretion in rats. Kawasaki M, Onaka T, Nakazato M, Saito J, Mera T, Hashimoto H, Fujiwara H, Okimoto N, Ohnishi H, Nakamura T, Ueta Y, J Endocrinol 190: 213-223, 2006.

17) The short chain sugar acid, 2-buten-4-olide, activates

oxytocin-secreting neurons but not arginine vasopressin-secreting neurons in the hypothalamus of rats. Kawasaki M, Yamaga C, Onaka T, Saito J, Mera T, Hashimoto H, Fujiwara H, Okimoto N, Ohnishi H, Nakamura T, Ueta Y, Brain Res 1086: 133-141, 2006.

18) Enlargement of cervical spinal cord correlates with improvement of motor function in upper extremities after laminoplasty for cervical myelopathy. Takahashi Y, Narusawa K, Shimizu K, Hijioka A, Nakamura T, J Spinal Disord Tech 19: 194-198, 2006.

19) fatal pulmonary fat embolism after posterior apinal fusion surgery. Takahashi Y, Narusawa K, Shimizu K, Takata M, Nakamura T, J Orthop Sci 11: 217-220, 2006.

20) Nakamura E, Minn-thanh Nguyen, Mackem S: Kinetics of tamoxifen-regulated Cre activity in mice using a cartilage-specific CreER^T to assay temporal activity windows along the proximodistal limb skeleton. Developmental Dynamics 235: 2603-2612, 2006

21) 中村英一郎ほか：運動器生活習慣