

変形性膝関節症とメタボリックシンドロームとの関連

分担研究者 中村耕三 東京大学医学部附属病院整形外科 教授

研究要旨

高齢者の要介護度に強い影響を与える運動器疾患である変形性膝関節症と、脳卒中を惹起する動脈硬化の危険因子と考えられるメタボリックシンドロームの構成要因との関連を明らかにすることを目的として、地域住民コホートROADの参加者1,690人を対象として、膝OAの有無とメタボの構成要素である肥満、耐糖能異常、脂質以上、高血圧との関連を検討した。その結果、メタボの構成要素の内、肥満の有病率は25.3%（男性26.7%、女性24.6%）、耐糖能異常は21.5%（24.3%、20.0%）、脂質異常12.3%（13.9%、11.4%）、高血圧69.7%（74.8%、66.9%）であり、KL grade2以上を膝OAありとした膝OAの有無を目的変数とし、メタボ構成要素の数を説明変数として、性、年齢を調整してロジスティック回帰分析を行ったところ、膝OAのリスクは、メタボ構成要素の数を多く持てば持つほど、高くなることがわかった。

A. 研究目的

高齢者の要介護となる原因の第1位である脳卒中の危険因子としては、メタボリックシンドローム（metabolic syndrome、以下メタボ）が重要であり、その予防のための特定検診が全国的に実施されている。メタボは内臓脂肪型肥満を共通の要因として耐糖能異常、脂質異常、高血圧が引き起こされる状態であり、これらの要因が重積すると、相乗的に動脈硬化性疾患の発生頻度が高まることが知られている。メタボをはじめとする生活習慣病、ひいては要介護の予防のために運動の重要性は言を俟たないが、高齢者の中には運動器障害のために、十分な運動を行うことが困難な人が存在するのこともまた事実であり、メタボの予防活動のためには運動器疾患の発生や増悪防止もまた重要となってくる。また逆に運動器疾患により歩行や自立的な家事が困難になると、運動不足となりメタボを惹起する可能性がある。このように要介護の原因となる動脈硬化と、運動器疾患はリスクの面で少な

らぬ関連があると思われる。そこで我々は今回、運動器疾患である変形性膝関節症（膝OA）とメタボがどのような関連にあるのかを明らかにすることを目的として膝OAの有無とメタボの構成要素である肥満、耐糖能異常、脂質以上、高血圧との関連について検討した。

B. 研究方法

我々は、2005年に変形性関節症などの運動器疾患をターゲットとする一般住民コホートを日本の三地域に設立し、2005年から2007年にかけて総数3,040名のベースライン調査を実施した。今回は、膝OAとメタボとの関連をみるために運動器情報に加えて肥満度、耐糖能異常、脂質以上、高血圧いずれもの検診を実施し得た山村、漁村の住民1,690人（男性596人、女性1,094人）の結果を解析した。メタボの診断基準は平成17年に内科学会で公表されたメタボリックシンドローム診断基準検討委員会の報告をもとにすれば、腹囲男性85cm、女性90cm以上で、かつ耐糖能異常、

脂質異常、高血圧のうち基準2つ以上を満たすものとなるが、我々の検診においては、腹囲の測定および空腹時血液採取は実施上困難があったため、今回の検討では、肥満は日本肥満学会の基準に従って、BMI \geq 25とし、耐糖能異常、脂質異常については、国民健康栄養調査の基準にあわせて、耐糖能異常の基準をHbA1c \geq 5.5%または治療中、高脂血症の基準をHDLコレステロール $<$ 40mg/dLまたは治療中とした。血圧は収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上または治療中を高血圧とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京大学研究倫理審査委員会1264、東京大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会1326、和歌山医大倫理委員会373により承認された。本研究は、各種法律・政令・各省通達特に、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）および、東京大学が定めた倫理規定を遵守して行う。臨床情報の蒐集や血液検体の採取については、東京大学医学部倫理審査委員会の承認（#1326）を得て行っている。調査票、診療記録からの情報収集については、文書でインフォームドコンセントをとってから行ったが、その際に研究参加後も患者の意思で自由に中止してよいこと伝え、同意取得には強制にならないよう配慮した。研究遂行にあたり倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

メタボの構成要素の内、肥満の有病率は25.3%（男性26.7%、女性24.6%）、耐糖能異常は21.5%（24.3%、20.0%）、脂質異常12.3%（13.9%、11.4%）、高血圧69.7%（74.8%、66.9%）であり、耐糖能異常と高血圧はいずれも男性に有意に多

かった（ $p<0.05$ ）。ここでKL grade2以上を膝OAありとした膝OAの有無を目的変数とし、メタボ構成要素の数を説明変数として、性、年齢を調整してロジスティック回帰分析を行ったところ、膝OAのリスクは、肥満、耐糖能異常、脂質異常、高血圧のメタボ構成要素をひとつももたないものを基準にすると、1つ持つものでオッズ比が1.2、2つで1.9、3つ以上メタボの要因を持つものでは2.7となり、メタボ構成要素の数を多く持てば持つほど、膝OAのリスクが増加することがわかった（図1）。

D. 考察

今回の検討からは、膝OAは要介護に関連する重要な疾患であるメタボとも関連していることがあきらかになった。即ち、要介護予防の立場からは、疾患ごとの対策だけではなく、total healthからみた対策が必要となってきたことが示唆される。

今回はROADスタディのベースライン調査結果の検討であるため、要因と疾病の因果関係を明らかにすることは出来なかったが、今後追跡を重ねることにより、ロコモの発生、あるいは進行にどのような要因が関連するのかを明らかにし、高齢者の要介護予防に少しでも貢献したい。

E. 結論

地域住民を対象とした調査において、膝OAのリスクは、肥満、耐糖能異常、脂質異常、高血圧のメタボ構成要素をの数が増えれば増えるほど高くなることがわかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1) 英文原著論文

1. Tanaka S, Wakeyama H, Akiyama T, Takahashi K,

- Amano H, Nakayama KI, Nakamura K: Regulation of osteoclast apoptosis by bcl-2 family protein bim and caspase-3. *Adv Exp Med Biol* 658: 111-116, 2010
2. Nagase Y, Iwasawa M, Akiyama T, Ogata N, Kadono Y, Nakamura M, Oshima Y, Yasui T, Matsumoto T, Masuda H, Bouillet P, Nakamura K, Tanaka S: Antiapoptotic molecule Bcl-2 is essential for the anabolic activity of parathyroid hormone in bone. *Ann NY Acad Sci* 1192: 330-337, 2010
 3. Fukai A, Kawamura N, Saito T, Oshima Y, Ikeda T, Kugimiya F, Higashikawa H, Yano F, Ogata N, Nakamura K, Chung UI, Kawaguchi H: Akt1 in murine chondrocytes controls cartilage calcification during endochondral ossification under physiologic and pathologic conditions. *Arthritis Rheum* 62: 826-836, 2010
 4. Ishiyama N, Moro T, Ishihara K, Ohe T, Miura T, Konno T, Ohyama T, Kimura M, Kyomoto M, Nakamura K, Kawaguchi H: The prevention of peritendinous adhesions by a phospholipid polymer hydrogel formed in situ by spontaneous intermolecular interactions. *Biomaterials* 31: 4009-4016, 2010
 5. Kyomoto K, Moro T, Iwasaki Y, Miyaji F, Kawaguchi H, Takatori Y, Nakamura K, Ishihara K: Lubricity and stability of poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) polymer layer on Co-Cr-Mo surface for hemiarthroplasty to prevent degeneration of articular cartilage. *Biomaterials* 31: 658-668, 2010
 6. Kyomoto M, Moro T, Takatori Y, Kawaguchi H, Nakamura K, Ishihara K: Self-initiated surface grafting with poly (2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on poly (ether-ether-ketone). *Biomaterials* 31: 1017-1024, 2010
 7. Hara N, Oka H, Yamazaki T, Takeshita K, Murakami M, Hoshi K, Terayama S, Seichi A, Nakamura K, Kawaguchi H, Matsudaira K: Predictors of residual symptoms in lower extremities after decompression surgery on lumbar spinal stenosis. *Eur Spine J* Epub ahead of print, 2010
 8. Takeshita K, Maruyama T, Ono T, Ogihara S, Chikuda H, Shoda N, Nakao Y, Matsudaira K, Seichi A, Nakamura K: New parameters to represent the position of the aorta relative to the spine for pedicle screw placement. *Eur Spine J* 19: 815-820, 2010
 9. Itoh S, Miura T, Oka H, Nakagawa T, Nakamura K: Reproducibility of measurements of thumb abduction. *Hand Surg* 15: 7-10, 2010
 10. Liu G, Iwata K, Ogasawara T, Watanabe J, Fukazawa K, Ishihara K, Asawa Y, Fujihara Y, Chung UI, Moro T, Takatori Y, Takato T, Nakamura K, Kawaguchi H, Hoshi K: Selection of highly osteogenic and chondrogenic cells from bone marrow stromal cells in biocompatible polymer-coated plates. *J Biomed Mater Res A* 92: 1273-1282, 2010
 11. Shinoda Y, Kawaguchi H, Higashikawa A, Hirata M, Miura T, Saito T, Nakamura K, Chung UI, Ogata N: Mechanisms underlying catabolic and anabolic functions of parathyroid hormone on bone by combination of culture systems of mouse cells. *J Cell Biochem* 109: 755-763, 2010
 12. Seichi A, Chikuda H, Kimura A, Takeshita K, Sugita S, Hoshino Y, Nakamura K: Intraoperative ultrasonographic evaluation of posterior decompression via laminoplasty in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligament: correlation with 2-year follow-up results. *J Neurosurg Spine* 13:47-51, 2010
 13. Uesaki F, Ohori Y, Matsudaira K, Hara Y, Hara N, Nakamura K: L2/3 Disc Herniation caused Weakness of the Contralateral Gastrocnemius and Soleus muscle- A Case Report. *J Spine Res* 1: 1387-1390, 2010

14. Yasui T, Nishino J, Kadono Y, Matui T, Nakamura K, Tanaka S, Tohma S: Impact of Biologics on the Prevalence of Orthopaedic Surgery in the National Database of Rheumatic Diseases in Japan. *Mod Rheumatol* 20: 233-237, 2010
15. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, Ikeda T, Yano F, Ohba S, Nishida N, Akune T, Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamura K, Tokunaga K, Chung UI, Kawaguchi H: Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2 α during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nature Med* 16: 678-686, 2010
16. Moro T, Takatori Y, Kyomoto M, Ishihara K, Saiga K, Nakamura K, Kawaguchi H: Surface grafting of biocompatible phospholipid polymer MPC provides wear resistance of tibial polyethylene insert in artificial knee joints. *Osteoarthritis and Cartilage* 18: 1174-1182, 2010
17. Takeshita K, Maruyama T, Nakao Y, Ono T, Taniguchi Y, Chikuda H, Shoda N, Oshima Y, Higashikawa A, Nakamura K: Aorta movement in patients with scoliosis after posterior surgery. *Spine* Epub ahead of print, 2010
18. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Cohort Profile: Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability (ROAD) Study. *Int J Epidemiol* 39, 988-995, 2010
19. Orwoll ES, Nielson CM, Labrie F, Barrett-Connor E, Cauley JA, Cummings SR, Ensrud K, Karlsson M, Lau E, Leung PC, Lunggren Ö, Mellström D, Patrick AL, Stefanick ML, Nakamura K, Yoshimura N, Zmuda J, Vandenput L, Ohlsson C, for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group: Evidence for geographical and racial variation in serum sex steroid levels in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 95: E151-160, 2010
20. Oka H, Muraki S, Akune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Normal and threshold values of radiographic parameters for knee osteoarthritis using a computer-assisted measuring system (KOACAD): The ROAD Study. *J Orthopaedic Science* 15, 781-789, 2010
21. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Impact of knee and low back pain on health-related quality of life in Japanese women: the Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD). *Mod Rheumatol* 20, 444-451, 2010
22. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis with health-related quality of life in a population-based cohort study in Japan: The ROAD Study, *Osteoarthritis Cartilage* 18, 1227-1234, 2010
23. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life with vertebral fracture, lumbar spondylosis and knee osteoarthritis in Japanese men: The ROAD Study. *Archives Osteoporos* 5, 91-99, 2010
24. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Capacity of endogenous sex steroids to predict bone loss, osteoporosis and osteoporotic fracture in Japanese men: Ten-year follow-up of the Taiji Cohort Study. *J Bone Miner Metab* 29, 96-102, 2011
25. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related

- quality of life in subjects with low back pain and knee pain in a population-based cohort study of Japanese men: The ROAD study, Spine, in press
26. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: The ROAD Study, J Rheum, in press
27. Yoshimura N, Oka H, Muraki S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Changes in serum levels of biochemical markers of bone turnover over 10 years among Japanese men and women: associated factors and birth-cohort effect; The Taiji Study. J Bone Miner Metab, in press
28. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Biochemical markers of bone turnover as predictors for occurrence of osteoporosis and osteoporotic fractures in men and women: Ten-year follow-up of the Taiji cohort study. Mod Rheumatol, in press
29. Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis in the medial compartment at the knee: The ROAD study. Osteoarthritis Cartilage, in press
- 2) 和文原著論文
1. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：腰痛の疫学-大規模疫学調査ROADから。日整会誌84, 437-439, 2010
2. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：腰椎圧迫骨折は他の慢性疾患よりもQOLを低下させる -ROAD study- Osteoporos Jpn 18, 33-37, 2010
3. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：大規模コホートスタディによる骨関節疾患と食事および運動との関連 -The ROAD study- Osteoporos Jpn, in press
4. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：ロコモティブシンドロームの基礎疾患である腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症と運動機能との関連。Osteoporos Jpn, in press
- 3) 総説論文
1. 中村耕三：【特集 ロコモティブシンドローム】ロコモティブシンドロームの特集にあたって（巻頭言）。Modern Physician 30 : 461-463
2. 中村耕三：特集 ロコモティブシンドロームを知っていますか。健康づくり9 : 7, 2010
3. 中村耕三：ロコモティブシンドロームを防ごう① ロコモーショントレーニング（ロコトレ）その1。健康づくり11 : 19-21, 2010
4. 中村耕三：ロコモティブシンドロームとしての腰痛。CLINICIAN 57 : 872-877, 2010
5. 筑田博隆、中村耕三：後縦靭帯骨化症の最新治療。PYSICIANS' THERAPY MANUAL 8（インターネット配信）、2010.9.1
6. 中村耕三：ロコモティブシンドロームと転倒・転落（特集高齢者の転倒・転落）。骨粗鬆症治療9 : 210-216, 2010
7. 中村耕三：ロコモティブシンドロームと生活習慣病（Overview）特集ロコモティブシンドロームと生活習慣病。Progress in Medicine 30 : 2999-3003, 2010
8. 中村耕三：特集ロコモティブシンドロームと生活習慣病 序文。Progress in Medicine 30 : 2997-2998, 2010
9. 中村耕三：ロコモティブシンドローム 軟骨・椎間板に注意。Medical Practice 27: 1590-1592, 2010
10. 中村耕三：変形性関節症-総論。リウマチ病学テキスト 診断と治療社 : 308-311, 2010
11. 中村耕三：“ロコモティブシンドローム”特集にあたって。医学のあゆみ 236 :

311-312、2011

12. 中村耕三:ロコモティブシンドロームの概念. 医学のあゆみ236 : 347-352、2011
13. 中村耕三: 超高齢社会におけるロコモティブシンドロームの意義 (ロコモティブシンドロームと要介護予防). Aging & Health 56 : 6-7、2011
14. 中村耕三: ロコモティブシンドローム-高齢者の運動器障害- (特集: 老年医学・医療への抱負と期待). Geriatric Medicine 49 : 40-43、2011
15. 中村耕三: 「ロコモティブシンドロームと運動器不安定症-運動器健診の実施による介護予防を目指して-」 序文 (第82回日本整形学会学術集会 シンポジウム) 日本整形外科学会雑誌85 : 1-2、2011

学会発表

1) 国際学会

1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis with metabolic syndrome: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010.5.5-8
2. Oka H, Muaki S, Akiune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Magnetic resonance image analysis using semi-automated software for quantification of knee articular cartilage, IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010.5.5-8
3. Muraki S, Akune T, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of occupational activity with minimum joint space width, joint space area, and osteophyte area at

the knee in the elderly of a population-based cohort: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010.5.5-8

4. Akune T, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis with physical function: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010.5.5-8
5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Longitudinal course of osteopenia: A 10-year follow-up of the Miyama cohort, Japan. The 37th Annual Meeting of the European Calcified Tissue Society (ECTS), Glasgow UK, 2010.6.26-30.
6. Akune T, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis at the knee: the ROAD study. Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2010 World Congress on Osteoarthritis. Brussels, Belgium, 2010.9.23-26.
7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T : Association of Changes in Serum Levels of Intact Parathyroid Hormone with Changes in Biochemical Markers of Bone Turnover and Bone Mineral Density: A 10-year Follow-up of the Taiji Cohort. 32nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Canada, 2010.10.15-19
8. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N :Gender Differences in Factors Associated with Falls in a Population-Based Cohort Study in Japan: The ROAD Study.

32nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research ,Toronto, Canada, 2010.10.15-19

9. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Gender differences in incidence of falls and its associated factors in a population-based cohort study in Japan: The ROAD study. IOF-Asia-Pacific Regionals, Singapore, 2010.12.10-13

2) 国内学会

1. 岡敬之、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩、吉村典子：高解像度MRIを用いた膝軟骨自動定量システムの確立 第23回日本軟骨代謝学会 鹿児島、2010.4.2-3
2. 森田充浩、山田治基、吉村典子、伊達秀樹、岡敬之、村木重之、阿久根徹、川口浩、中村耕三：地域住民コホートにおける変形性膝関節症および腰部変形性脊椎症の病期と生物学的マーカーとの関係 -第2報- 第23回日本軟骨代謝学会 鹿児島、2010.4.2-3
3. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：変形性膝関節症と日常生活活動度の低下との関連—the ROAD study— 第30回日本骨形態計測学会 鳥取、2010.5.13-15
4. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：職業歴が膝関節裂隙狭小化および骨棘形成に与える影響 —The ROAD study— 第30回日本骨形態計測学会、鳥取、2010.5.13-15
5. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：ロコモティブシンドロームの基礎疾患である変形性膝関節症、変形性腰椎症、骨粗鬆症の有病率と運動機能との関連—the ROAD study— 第83回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30
6. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：変形性膝関節症における関節裂隙狭小化および骨棘形成に影響する職業関連因

子 —The ROAD study— 第83回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30

7. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：変形性腰椎症と日常生活活動度の低下との関連：The ROAD study 第83回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30
8. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b(TRACP5b)値と骨粗鬆症との関連:The ROAD Study 第28回日本骨代謝学会学術集会 東京、2010.7.21-23
9. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：血清低カルボキシ化オステオカルシン (ucOC) 値と骨粗鬆症との関連:The ROAD Study 第28回日本骨代謝学会学術集会 東京、2010.7.21-23
10. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：膝痛・腰痛とロコモティブシンドローム基礎疾患および日常生活活動との関連 第28回日本骨代謝学会学術集会 東京、2010.7.21-23
11. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：膝痛・腰痛とロコモティブシンドローム基礎疾患および日常生活活動との関連—the ROAD study— 第25回日本整形外科学会基礎学術集会 京都、2010.10.14-15
12. 森田充浩、山田治基、吉村典子、伊達秀樹、岡敬之、村木重之、阿久根徹、川口浩、中村耕三：地域住民コホートにおける変形性膝関節症の病期と生物学的マーカーとの関係—第2報— 第25回日本整形外科学会基礎学術総会 京都、2010.10.14-15
13. 岡敬之、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩、吉村典子：膝軟骨自動抽出ソフトウェアを用いた高解像度膝MRI解析—the ROAD study— 第25回日本整形外科学会基礎学術総会 京都、2010.10.14-15
14. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中

- 村耕三、阿久根徹：四肢筋量と骨粗鬆症の関連－The ROAD study、第12回日本骨粗鬆症学会、大阪 2010.10.21-23
15. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：ロコモティブシンドロームの基礎疾患である腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症と運動機能との関連－The ROAD study：日本骨粗鬆症学会 大阪、2010.10.21-23
 16. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：膝伸展筋力の年代による推移および変形性膝関節症との相関－The ROAD study 第12回日本骨粗鬆症学会 大阪、2010.10.21-23
 17. 岡敬之、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩、吉村典子：高解像度膝MRIを用いた変形性膝関節症スコアリングと膝痛との関連－The ROAD study 第12回日本骨粗鬆症学会 大阪、2010.10.21-23
 18. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：地域在住高齢者の要介護移行の頻度とその危険因子：The ROAD Study 第69回日本公衆衛生学会 東京、2010.10.27-29
 19. 吉村典子、西脇祐司、吉田英世、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：要介護移行率の推定とその予測因子の検討：The LOCOMO Study 第24回日本軟骨代謝学会 福岡、2011.3.4-5
- 3) シンポジウム
 1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T : Physical activity and osteoporosis, osteoporotic fractures, and disabilities in Asia: Insights from a population-based cohort study. IOF-Asia-Pacific Regionals, Singapore, 2010.12.10-13
 2. 岡敬之、吉村典子、村木重之、中村耕三、川口浩、阿久根徹：日本一般住民における膝X線自動評価システムを用いた変形性膝関節症の検討 第83回日本整形外科学会学術総会 東京国際フォーラム ホールA、東京 2010.5.27
 3. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：大規模コホートスタディによる骨関節疾患と食事および運動との関連－The ROAD study－ パネルディスカッション 骨・関節のアンチエイジング（抗加齢）の食事と運動学 第12回日本骨粗鬆症学会 大阪国際会議場 大阪 2010.10.23

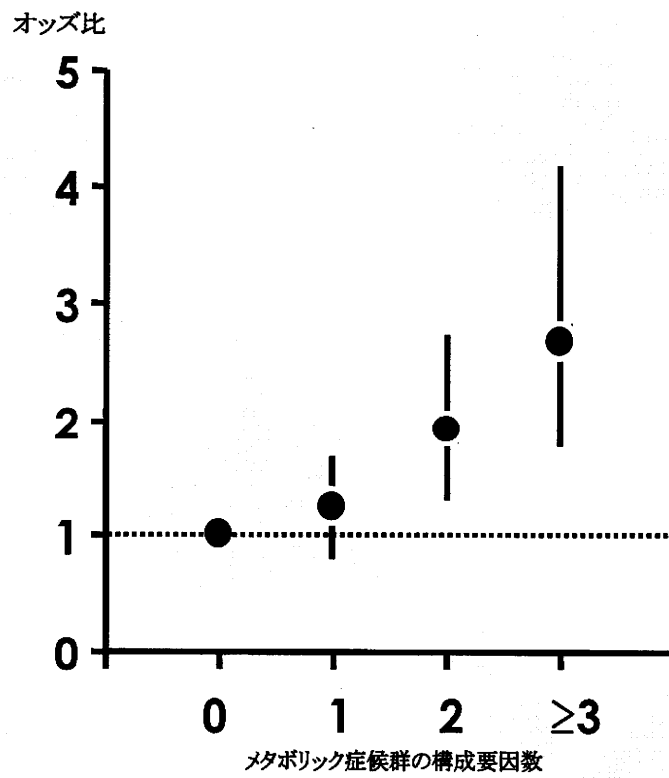


図1. 変形性膝関節症とメタボリック症候群の構成要因数との関連

要介護予防スクリーニング指標としての開眼片足立ち時間測定の有用性の検討：

腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症との関連

分担研究者 阿久根徹 東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 臨床運動器医学講座 特任准教授
研究協力者 村木重之 東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 臨床運動器医学講座 特任助教
岡 敬之 東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 関節疾患総合研究講座 特任助教

研究要旨

高齢者の要介護度に強い影響を与える運動器疾患である腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症と運動機能との関連を解明するために、地域住民コホートROADの参加者1,551人を対象として、開眼片足立ち時間を左右それぞれの足で測定した。その結果、開眼片足立ち時間は、60歳代以降では男女ともに年齢が高くなるにつれ、直線的に短くなる傾向を示すことがわかった。さらに片足立ち時間と運動器疾患の有無との関連を検討すると、腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症のいずれにおいても、疾患を有する者は無い者に比べて片足立ち時間が有意に低値であり、さらにこれらの疾患を多く合併している者ほど、片足立ち時間が有意に低値となることがわかった。

A. 研究目的

要介護リスクの高める運動機能疾患として骨粗鬆症、変形性脊椎症、変形性関節症などがあげられる。これら運動器疾患の予防のためには、これらの発生や進行の予防法の解明、ならびにこれらの疾患を含む運動器障害による生活機能低下の予防対策を確立することが、社会から強く求められている。そのためには、まず運動器疾患の基本疫学指標を解明して日本人の基準値を明らかにし、その発生や進行に関わる危険因子を同定するとともに、発生や進行の予測に役立つ指標を明らかにして、簡便なスクリーニング方法を定め、有効かつ効率的な介入手段を開発することが必要であるが、それらのエビデンスの多くは未だ解明されていない。

本研究では、一般住民における片足立ち時間の男女別、年齢別推移を明らかにし、かつ、高齢者要介護度に強い影響を与える腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症と運動機能との

関連を解明することを目的とした。

B. 研究方法

我々は、2005年に変形性関節症などの運動器疾患をターゲットとする一般住民コホートを日本の三地域に設立し、2005年から2007年にかけて総数3,040名のベースライン調査を実施した。今回は、3地域のうち、山村型、漁村型の二つの地域コホートにおいて、2008年より2010年にかけて疫学調査を実施したデータを解析対象とした。対象者は、調査に参加した一般住民1,551名（男性514名、女性1,037名、平均65.8歳）である。問診調査、身体計測（身長、体重、握力）を行い、運動機能の指標として、開眼片足立ち時間を左右それぞれの足で測定し、計測時間の上限を60秒とした。測定時間の長短により各対象者の結果をlonger time、shorter timeに分類した。また、両膝正面、腰椎側面の立位単純レントゲン撮影を行い、読影により腰椎椎体骨折の有無を判定

した。更に、膝および腰椎において、最重症レベルがKellgren/Lawrence分類におけるgrade 3以上(関節裂隙の狭小化、椎間板高の狭小化が明らかなもの)を変形性膝関節症有り、変形性腰椎症有りと定義し、それらの有無を判定した。

開眼片足立ち時間の推移を男女別、年齢別に検討した。また、片足立ち時間を目的変数、上記各疾患を説明変数として、年齢、性、体格指数、握力を調整した重回帰分析を行い、関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京大学研究倫理審査委員会1264、東京大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会1326、和歌山医大倫理委員会373により承認された。本研究は、各種法律・政令・各省通達特に、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)および、東京大学が定めた倫理規定を遵守して行う。臨床情報の蒐集や血液検体の採取については、東京大学医学部倫理審査委員会の承認(#1326)を得て行っている。調査票、診療記録からの情報収集については、文書でインフォームドコンセントをとってから行ったが、その際に研究参加後も患者の意思で自由に中止してよいこと伝え、同意取得には強制にならないよう配慮した。研究遂行にあたり倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

開眼片足立ち時間の測定結果を、男女別、年齢別に示すと図1、2の通りとなった。男女ともに40歳未満と40歳代では、ほぼ上限の60秒に近い結果となり差が見られなかった。それに対して、60歳代以降では、男女ともに年齢が高くなるにつれ、直線的に片足立ち時間が短くなる傾

向を示した。

片足立ち時間と疾患の有無との関連を検討するために、片足立ち時間を目的変数、各疾患を説明変数として、年齢、性、体格指数、握力を調整した重回帰分析をおこなった結果、腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症のいずれにおいても、疾患を有する者は無い者に比べて片足立ち時間が有意に低値であった($p<0.05$)。この結果は、片足立ち時間がlonger time、shorter timeのいずれの場合も同様であった。また、被検者が有する上記疾患の個数(0-3個)を説明変数として、片足立ち時間を目的変数とする重回帰分析を同様に行った結果、疾患を多く保有している者ほど、片足立ち時間が低値となった($p<0.05$)。

D. 考察

本研究では、地域代表性を有する一般住民集団を対象とした片足立ち時間の調査を実施しており、得られた結果は一般住民の基準値として用いることが可能と考えられる。但し、片足立ち時間測定の上限を60秒としているので、60歳代以降では年齢とともに直線的に片足立ち時間が低値となる傾向を示したが、40歳未満、40歳代では、上限の60秒に近く差がみられなかった。これは天井効果により頭打ちの状態となったもので、若い世代については十分に評価できていないものと考えられる。

片足立ち時間の測定には、上限を3分とする方法や上限を定めないやり方もあり、一長一短がある。長時間測定する方法は、より若い年代についても正確に評価できる利点を有する反面、被検者一人あたりに要する検査時間が長くなり、多人数の集団に対して、効率良く多数の検診項目を実施する必要がある場合には支障になりやすい。本法は、若年者の片足立ち時間の評価には不十分であるが、高齢者を対象とする測定方法としては、効率的で有用な方法と考えられる。

骨粗鬆症、変形性脊椎症や変形性関節症は、無症状のまま緩徐に進行する経過をたどることが

多い運動器疾患であるため、早期の段階で発見して運動器障害の予防につなげるためには、医療機関を受診しない者も含めた一般住民検診などを実施して、簡便なツールにより効率的に高リスク者をスクリーニングできることが必要である。

運動器は、主に骨、関節、筋、神経より構成されており、筋力や神経系機能も反映する片足立ち時間測定検査は、運動器の評価指標として有用と思われる。片足立ち時間は、バランス能力などの運動機能を評価でき、体幹・下肢動作が中心となるような日常生活動作における運動器障害の評価に役立つ可能性がある。さらに本研究では、年齢などの因子を調整しても、椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症を有する者のほうが無い者より片足立ち時間が低値であり、また、それらの疾患数が多い者ほど片足立ち時間が低値であったことより、片足立ち時間という運動機能評価指標は、運動器疾患の構造的な変性の有無やその重症度を反映する指標としても利用できる可能性が示唆される。

片足立ち時間の測定には、レントゲンや骨密度検査と異なり特別な設備や検査資格を必要としないので、時計さえあれば誰でも簡単に検査できる方法で、また歩行速度測定のように検査のための広いスペースを確保する必要もないため汎用性が非常に高い。たとえば屋外の検診所まで出かけることが困難な高齢者などに対しても、自宅訪問による検査で容易にデータ収集することができる。

本研究は横断的研究であり、因果関係について明らかにすることはできないが、今後の縦断調査データの検討により、運動器障害の発生や進行の予測可能性に関する指標の有用性についても検討を行っていく予定である。

E. 結論

開眼片足立ち時間は、腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症のいずれにおいても、疾

患を有する者は無い者に比べて片足立ち時間が有意に低値であった。この結果から、開眼片足立ち時間を測定することにより、運動器疾患による要介護ハイリスク群の選別に使用できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1) 英文原著論文

1. Saito T, Fukai A, Mabuchi A, Ikeda T, Yano F, Ohba S, Nishida N, Akune T, Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamura K, Tokunaga K, Chung UI, and Kawaguchi H: Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF2A during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nature Med* 16, 678-686, 2010
2. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Cohort Profile: Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability (ROAD) Study. *Int J Epidemiol* 39, 988-995, 2010
3. Oka H, Muraki S, Akune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Normal and threshold values of radiographic parameters for knee osteoarthritis using a computer-assisted measuring system (KOACAD): The ROAD Study. *J Orthopaedic Science* 15, 781-789, 2010
4. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Impact of knee and low back pain on health-related quality of life in Japanese women: the Research on Osteoarthritis Against Disability (ROAD). *Mod Rheumatol* 20, 444-451, 2010
5. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H,

- Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis with health-related quality of life in a population-based cohort study in Japan: The ROAD Study, *Osteoarthritis Cartilage* 18, 1227-1234, 2010
6. Muraki S, Akune T, Oka H, Mabuchi A, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life with vertebral fracture, lumbar spondylosis and knee osteoarthritis in Japanese men: The ROAD Study. *Archives Osteoporos* 5, 91-99, 2010
 7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Capacity of endogenous sex steroids to predict bone loss, osteoporosis and osteoporotic fracture in Japanese men: Ten-year follow-up of the Taiji Cohort Study. *J Bone Miner Metab* 29, 96-102, 2011
 8. Evangelou E, Valdes AM, Kerkhof JM, Styrcasdottir U, Zhu YY, Meulenbelt I, Lories RJ, Karassa FB, Tylzanowski P, Bos S, Akune T, Arden NK, Carr A, Chapman K, Cupples LA, Deloukas P, Engstrom G, Doherty M, Doherty S, Gonzales A, Halldorsson BV, Helgadottir H, Hart D, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jonsson H, Kisand K, Kloppenburg M, Kujala U, Lohmander S, Loughlin J, Luyten F, McCaskie A, Nilsson PM, Ollier WER, Panoutsopoulou K, van de Putte T, Ralston SH, Rivadeneira F, Schulte-Merker S, Slagboom EP, Tamm A, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tsezou A, Wallis GA, Wilkinson JM, Yoshimura N, Zeggini E, Zhai G, Zhang F, Jonsdottir I, Uitterlinden AG, Felson DT, van Meurs J, Stefansson K, Ioannidis JPA, Spector T: Meta-analysis of genome-wide association studies confirms a susceptibility locus for knee osteoarthritis on chromosome 7q22. *Ann Rheum Dis*, in press
 9. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Health-related quality of life in subjects with low back pain and knee pain in a population-based cohort study of Japanese men: The ROAD study, *Spine*, in press
 10. Kerkhof HJM, Meulenbelt I, Akune T, Arden NK, Aromaa A, Bierma-Zeinstra SMA, Carr A, Cooper C, Dai J, Doherty M, Doherty SA, Felson D, Gonzalez A, Gordon A, Harilainen A, Hart DJ, Hauksson VB, Heliovaara M, Hofman A, Ikegawa S, Ingvarsson T, Jiang Q, Jonsson H, Jonsdottir I, Kawaguchi H, Kloppenburg M, Kujala UM, Lane NE, Leino-Arjas P, Lohmander S, Luyten FP, Nakajima M, Nevitt MC, Pols HAP, Rivadeneira F, Shi D, Slagboom E, Spector TD, Stefansson K, Sudo A, Tamm A, Tamm AE, Tsezou A, Uchida A, Uitterlinden AG, Wilkinson JM, Yoshimura N, Valdes AM, van Meurs JBJ: Recommendations for standardization and phenotype definitions in genetic studies of osteoarthritis: the TREAT-OA consortium. *Osteoarthritis Cartilage*, in press,
 11. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: The ROAD Study, *J Rheum*, in press
 12. Yoshimura N, Oka H, Muraki S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Changes in serum levels of biochemical markers of bone turnover over 10 years among Japanese men and women: associated factors and birth-cohort effect; The Taiji Study. *J Bone Miner Metab*, in press
 13. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Biochemical markers

of bone turnover as predictors for occurrence of osteoporosis and osteoporotic fractures in men and women: Ten-year follow-up of the Taiji cohort study. *Mod Rheumatol*, in press

14. Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis in the medial compartment at the knee: The ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*, in press

2) 和文原著論文

1. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：腰痛の疫学-大規模疫学調査ROADから。日整会誌84, 437-439, 2010
2. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：腰椎圧迫骨折は他の慢性疾患よりもQOLを低下させる -ROAD study- *Osteoporos Jpn* 18, 33-37, 2010
3. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：大規模コホースタディによる骨関節疾患と食事および運動との関連 -The ROAD study- *Osteoporos Jpn*, in press
4. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：ロコモティブシンドロームの基礎疾患である腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症と運動機能との関連. *Osteoporos Jpn*, in press

3) 総説論文

1. 中村耕三、吉村典子、阿久根徹、川口浩、石橋英明：ロコモティブシンドローム。ロコモティブシンドローム日本臨床, in press

学会発表

1) 国際学会

1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis

with metabolic syndrome: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010.5.5-8

2. Oka H, Muaki S, Akiune T, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Magnetic resonance image analysis using semi-automated software for quantification of knee articular cartilage, IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010.5.5-8
3. Muraki S, Akune T, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of occupational activity with minimum joint space width, joint space area, and osteophyte area at the knee in the elderly of a population-based cohort: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010.5.5-8
4. Akune T, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis with physical function: The ROAD study. IOF World Congress on Osteoporosis & 10th European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (IOFCO-ECCEO10), Florence Italy, 2010.5.5-8
5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Longitudinal course of osteopenia: A 10-year follow-up of the Miyama cohort, Japan. The 37th Annual Meeting of the European Calcified Tissue Society (ECTS), Glasgow UK, 2010.6.26-30.
6. Akune T, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of

- occupational activity with joint space narrowing and osteophytosis at the knee: the ROAD study. Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2010 World Congress on Osteoarthritis. Brussels, Belgium, 2010.9.23-26.
7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T : Association of Changes in Serum Levels of Intact Parathyroid Hormone with Changes in Biochemical Markers of Bone Turnover and Bone Mineral Density: A 10-year Follow-up of the Taiji Cohort. 32nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Canada, 2010.10.15-19
 8. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N :Gender Differences in Factors Associated with Falls in a Population-Based Cohort Study in Japan: The ROAD Study. 32nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research ,Toronto, Canada, 2010.10.15-19
 9. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Gender differences in incidence of falls and its associated factors in a population-based cohort study in Japan: The ROAD study. IOF-Asia-Pacific Regionals, Singapore, 2010.12.10-13
- 2) 国内学会
1. 岡敬之、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩、吉村典子：高解像度MRIを用いた膝軟骨自動定量システムの確立 第23回日本軟骨代謝学会 鹿児島、2010.4.2-3
 2. 森田充浩、山田治基、吉村典子、伊達秀樹、岡敬之、村木重之、阿久根徹、川口浩、中村耕三：地域住民コホートにおける変形性膝関節症および腰部変形性脊椎症の病期と生物学的マーカーとの関係 -第2報- 第23回日本軟骨代謝学会 鹿児島、2010.4.2-3
 3. 綿貫匡則、筒井俊二、山田宏、延與良夫、吉村典子、岡敬之、阿久根徹、村木重之、吉田宗人：高齢者の脊柱変形（後彎および腰椎変性側彎）地域住民コホートをを用いた腰椎変性側彎新規発生例の疫学調査 第39回日本脊椎脊髄病学会 高知 2010.4.22-24
 4. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：変形性膝関節症と日常生活活動度の低下との関連—the ROAD study— 第30回日本骨形態計測学会 鳥取、2010.5.13-15
 5. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：職業歴が膝関節裂隙狭小化および骨棘形成に与える影響 —The ROAD study— 第30回日本骨形態計測学会、鳥取、2010.5.13-15
 6. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：ロコモティブシンドロームの基礎疾患である変形性膝関節症、変形性腰椎症、骨粗鬆症の有病率と運動機能との関連 —The ROAD study— 第83回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30
 7. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：変形性膝関節症における関節裂隙狭小化および骨棘形成に影響する職業関連因子 —The ROAD study— 第83回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30
 8. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：変形性腰椎症と日常生活活動度の低下との関連：The ROAD study 第83回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30
 9. 綿貫匡則、筒井俊二、山田宏、吉田宗人、延與良夫、吉村典子、岡敬之、阿久根徹、村木重之：腰椎変性側彎の発生率とその特徴：地域コホート15年の追跡より 第83回日本整形外科学会学術総会 東京、2010.5.27-30
 10. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：血清酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b(TRACP5b)値と骨粗鬆症との関連:The ROAD Study 第28回日本骨代謝学会学術集会 東京、2010.7.21-23

11. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：血清低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) 値と骨粗鬆症との関連：The ROAD Study 第28回日本骨代謝学会学術集会 東京、2010.7.21-23
 12. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：膝痛・腰痛とロコモティブシンドローム基礎疾患および日常生活活動との関連 第28回日本骨代謝学会学術集会 東京、2010.7.21-23
 13. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：膝痛・腰痛とロコモティブシンドローム基礎疾患および日常生活活動との関連－The ROAD study 第25回日本整形外科学会基礎学術集会 京都、2010.10.14-15
 14. 森田充浩、山田治基、吉村典子、伊達秀樹、岡敬之、村木重之、阿久根徹、川口浩、中村耕三：地域住民コホートにおける変形性膝関節症の病期と生物学的マーカーとの関係－第2報－ 第25回日本整形外科学会基礎学術総会 京都、2010.10.14-15
 15. 岡敬之、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩、吉村典子：膝軟骨自動抽出ソフトウェアを用いた高解像度膝MRI解析－The ROAD study 第25回日本整形外科学会基礎学術総会 京都、2010.10.14-15
 16. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：四肢筋量と骨粗鬆症の関連－The ROAD study、第12回日本骨粗鬆症学会、大阪 2010.10.21-23
 17. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：ロコモティブシンドロームの基礎疾患である腰椎椎体骨折、変形性腰椎症、変形性膝関節症と運動機能との関連－The ROAD study：日本骨粗鬆症学会 大阪、2010.10.21-23
 18. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：膝伸展筋力の年代による推移および変形性膝関節症との相関－The ROAD study 第12回日本骨粗鬆症学会 大阪、2010.10.21-23
 19. 岡敬之、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩、吉村典子：高解像度膝MRIを用いた変形性膝関節症スコアリングと膝痛との関連－The ROAD study 第12回日本骨粗鬆症学会 大阪、2010.10.21-23
 20. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：地域在住高齢者の要介護移行の頻度とその危険因子：The ROAD Study 第69回日本公衆衛生学会 東京、2010.10.27-29
 21. 吉村典子、西脇祐司、吉田英世、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：要介護移行率の推定とその予測因子の検討：The LOCOMO Study 第24回日本軟骨代謝学会 福岡、2011.3.4-5
- 3) シンポジウム
1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T：Physical activity and osteoporosis, osteoporotic fractures, and disabilities in Asia: Insights from a population-based cohort study. IOF-Asia-Pacific Regionals, Singapore, 2010.12.10-13
 2. 岡敬之、吉村典子、村木重之、中村耕三、川口浩、阿久根徹：日本一般住民における膝X線自動評価システムを用いた変形性膝関節症の検討 第83回日本整形外科学会学術総会 東京国際フォーラム ホールA、東京 2010.5.27
 3. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：大規模コホートスタディによる骨関節疾患と食事および運動との関連－The ROAD study－ パネルディスカッション 骨・関節のアンチエイジング（抗加齢）の食事と運動学 第12回日本骨粗鬆症学会 大阪国際会議場 大阪 2010.10.23

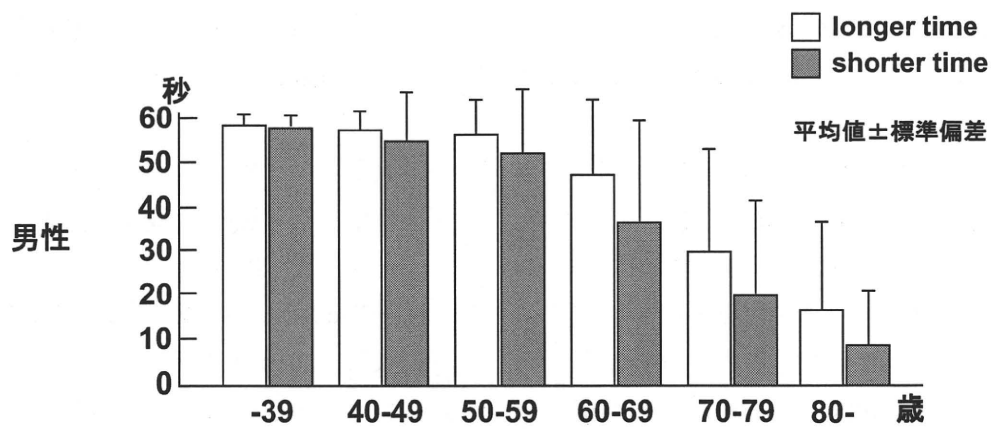


図1. 年代別開眼片足立ち時間 (男性)

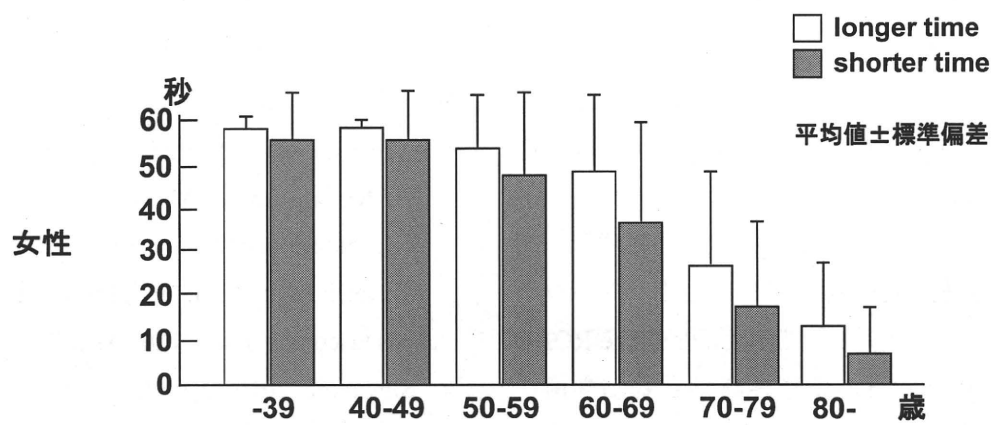


図2. 年代別開眼片足立ち時間 (女性)

高齢者の生活習慣病における骨折リスクの検討 広島コホート調査

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

研究協力者 増成直美 いわき明星大学薬学部薬学科 准教授

研究要旨

動脈硬化性疾患、糖尿病など生活習慣病と骨折の関係が注目されている。高齢者においては多くの疾患を合併しており、高齢者に多い疾患における骨折リスクの解明は重要である。平成22年度は、広島の放射線影響所で行われている疫学調査を用いて、生活習慣病と骨折との関係を追跡調査から検討した。

対象者は放射線影響研究所（広島）の成人健康調査受診者で、1994-95年に、健診を受診し、診察、血液生化学検査、二重X線吸収装置（DXA）による骨密度検査を受けた2,613人（男性794人、女性1,819人、47歳以上、平均年齢65.1±9.8歳）である。対象者は、2年毎の健診で15年追跡した。糖尿病、高血圧症、高コレステロール血症、脳卒中既往などは、健診時の検査、病歴、薬剤情報から診断した。椎体骨折は、健診時における病歴聴取および定期健診時の胸部X線側面像の読影に基づき診断した。その他の骨折の情報は、病歴聴取に基づいた。15年間の追跡期間中に、椎体骨折699人、大腿骨近位部骨折60人、大腿骨近位部、橈骨下端、上腕骨近位のいずれかを骨折した人は294人であった。

この集団における糖尿病の有病率は男17.6%、女11.9%、脳卒中既往は男9.2%、女6.7%、高コレステロール血症は男29.5%、女50.9%、高血圧症は男49.2%、女43.3%、虚血性心疾患は男7.6%、女8.9%であった。骨折リスクと放射線被ばく線量との関連は見られなかった。

2型糖尿病においては、年齢、性調整後、椎体骨折リスクは、有意に低下していたが、調整因子に骨密度を加えると、この関連は消失した。脳卒中既往における大腿骨近位部骨折、非椎体骨折のリスクは3倍となった。虚血性心疾患既往における大腿骨近位部骨折の相対リスクは2.2であった。高コレステロール血症、高血圧と骨折リスクとの関係は認められなかった。

高齢者において脳卒中既往者、虚血性心疾患既往者においては、大腿骨近位部骨折のリスクが高くなるため、転倒防止など指導が重要である。

A. 研究目的

最近、生活習慣病と骨折リスクとの関連が注目されている。2型糖尿病（DM）においては、骨密度は高いにもかかわらず大腿骨近位部骨折リスクが高い。糖尿病における骨折リスク上昇に関連する因子として、転倒しやすさなど骨以外の

要因や骨質劣化などが考えられている。動脈硬化の危険因子である高血圧や脂質異常症と骨粗鬆症は、その発症機序が一部共通するため、これらの疾患は骨粗鬆症と関連すると考えられる。欧米では、これらの疾患と骨折リスクの関連についての多くの報告があるが、日本においては、

特に縦断調査を使った生活習慣病と骨折発生との関連をみた報告は少ない。高齢者においては、多くの生活習慣病を持っているため、生活習慣病と骨折リスクとの関連を調べることは、骨折予防対策の上で重要である。

この調査の目的は、地域高齢者集団を対象にした疫学調査によって、生活習慣病と骨折リスクとの関係を検討した。

B. 研究方法

放射線影響研究所（放影研）では、原爆放射線の健康への影響を調査するために、1950年の国勢調査付帯調査をもとに、広島、長崎住人から約2万人の固定集団を設定し、1958年から2年に1回の健診で、追跡調査（成人健康調査）を行っている。

対象者は放射線影響研究所（広島）の成人健康調査受診者で、1994-95年に、健診を受診し、診察、血液生化学検査、骨密度検査を受けた2,613人（男性794人、女性1,819人、47歳以上、平均年齢65.1±9.8歳）である。骨密度は、二重X線吸収装置（DXA、Hologic QDR-2000）による腰堆および大腿骨頸部骨密度を測定した。糖尿病、高血圧症、高コレステロール血症の診断は、健診時に、理学的検査、血液生化学検査、病歴、薬剤情報などから診断した。脳卒中、虚血性心疾患は、病歴によって聴取した。

大腿骨近位部、橈骨遠位端、上腕骨近位部の骨折の情報は、健診時に熟練された看護師および医師による病歴の聞き取りによって得た。骨折の原因として、事故、転落による骨折は、解析から除外した。椎体骨折の有無は、胸腰椎X線像を半定量的判定法を使って判定した。新規の椎体骨折の情報は、対象者からの病歴の聞き取りおよび、健診時の胸部X線検査側面像を放射線科医による診断を使った。対象者は、2年毎の健診で15年追跡した。

（論理面への配慮）

この調査は、放射線影響研究所の人権擁護委員会の承認を得、その後は年1回の審査をうけている研究計画に基づいて行われた。対象者に検査項目について同意を得て行った。得られたデータの解析においては、匿名化を行って集団として解析した。

C. 研究結果

対象者の年齢別構成を表1に示す。対象者の平均年齢±標準偏差は、65.1±9.8歳であった。

この集団においては、糖尿病男17.6%、女11.9%、HbA1c8g以上は男7.3%、女5.3%、脳卒中既往男9.2%、女6.7%、高コレステロール血症男29.5%、女50.9%、高血圧症男49.2%、女43.3%、虚血性心疾患男7.6%、女8.9%であった。

表1. 対象者の特性

| 疾患 | 男 | 女 |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| 対象者 | 794人 | 1,819人 |
| 身長(cm) | 163.4±6.1 | 150.2±5.9 |
| 体重(Kg) | 60.7±9.0 | 53.3±8.9 |
| 閉経年齢(歳) | — | 48.5±4.8 |
| 腰椎BMD (g/cm ²) | 0.959±0.158 | 0.788±0.154 |
| 大腿骨頸部BMD (g/cm ²) | 0.732±0.115 | 0.619±0.107 |
| 糖尿病 (%) | 17.6 | 11.9 |
| HbA1c >=8g (%) | 7.3 | 5.3 |
| 脳卒中既往 (%) | 9.2 | 6.7 |
| 高コレステロール血症 (%) | 29.5 | 50.9 |
| 高血圧症 (%) | 49.2 | 43.3 |
| 虚血性心疾患既往 (%) | 7.6 | 8.9 |

15年間の追跡期間中に、椎体骨折699人、大腿骨近位部骨折60人、大腿骨近位部、橈骨下端、上腕骨近位のいずれかを骨折した人は294人であった。

各生活習慣病における椎体骨折相対リスクを表2に示す。年齢、性のみ調整した場合には、2型糖尿病においては、椎体骨折のリスクは有意に低かった。HbA1c8g以上のグループにおいても、傾向は同じであった。年齢、性、骨密度、既存骨折調整すると、糖尿病と椎体骨折の関係は有意ではなくなった。脳卒中、高コレステロール血症、高血圧症、虚血性心疾患と椎体骨折との

関連は認められなかった。

表2. 椎体骨折の相対リスク

| 疾患 | 年齢、性調整 | 年齢、性、骨密度、 既存骨折調整 |
|------------|-----------------|---------------------|
| 糖尿病 | 0.76(0.60-0.95) | NS |
| HbA1c >=8g | 0.73(0.52-1.04) | NS |
| 脳卒中 | NS | NS |
| 高コレステロール血症 | NS | NS |
| 高血圧症 | NS | NS |
| 虚血性心疾患 | NS | NS |

大腿骨近位部骨折リスクは、脳卒中既往者で3倍、虚血性心疾患既往者で2倍であり、骨密度、既存骨折を調整しても、相対リスクは変わらなかった（表3）。糖尿病、高コレステロール血症、高血圧症との関係は認められなかった。

表3. 大腿骨近位部骨折の相対リスク

| 疾患 | 年齢、性調整 | 年齢、性、骨密度、 既存骨折調整 |
|------------|-----------------|---------------------|
| 糖尿病 | NS | NS |
| HbA1c >=8g | NS | NS |
| 脳卒中 | 3.03(1.60-5.73) | 3.02(1.59-5.72) |
| 高コレステロール血症 | NS | NS |
| 高血圧症 | NS | NS |
| 虚血性心疾患 | 2.11(1.13-3.94) | 2.15(1.14-4.04) |

非椎体骨折（大腿骨近位部、橈骨遠位端、上腕骨近位部）については、年齢、性、骨密度、既存骨折を調整すると脳卒中の相対リスクは2.98（95%信頼区間 1.57-5.65）となった（表4）。糖尿病、高コレステロール血症、高血圧症、虚血性心疾患との関係は認められなかった。

表4. 非椎体骨折の相対リスク

| 疾患 | 年齢、性調整 | 年齢、性、骨密度、 既存骨折調整 |
|------------|-----------------|---------------------|
| 糖尿病 | NS | NS |
| HbA1c >=8g | NS | NS |
| 脳卒中 | 1.50(1.02-2.23) | 2.98(1.57-5.65) |
| 高コレステロール血症 | NS | NS |
| 高血圧症 | NS | NS |
| 虚血性心疾患 | NS | NS |

D. 考察

広島のコホート調査の15年の追跡調査から、生活習慣病と骨折リスクの関係を調べた。脳卒中

既往、虚血性心疾患既往があると大腿骨近位部骨折リスクは約3倍高くなった。2型糖尿病においては、骨密度を調整しないときには、椎体骨折リスクは逆に低下した。

2型糖尿病と骨折に関するメタ解析において、大腿骨近位部骨折が1.7倍になると報告されている。我々のコホートにおいては、2型糖尿病と骨折との関係は年齢、性のみの調整では、逆に骨折リスクが低下していた。この集団では、2型糖尿病と骨密度の正の関係を認めたため、性、年齢調整のみでは、椎体骨折と負の関連を認め、骨密度を調整するとその関係が消失したと考えられる。コントロールの悪い糖尿病において骨折との関連が見られるのかを調べるため、HbA1cレベルを高い人に絞って検討したが、骨折との関連は認められなかった。

基礎的研究から、動脈硬化の危険因子である高血圧や脂質異常症と骨粗鬆症は、その発症機序は一部共通するため、これらの疾患は骨粗鬆症と関連すると考えられる。しかし、高血圧症、高脂血症、動脈硬化、虚血性心疾患と骨折リスクに関しての過去の疫学調査の結果は必ずしも一致していない。今回の調査においても、高血圧症、高コレステロール血症と骨折との関係は認められなかった。

脳卒中は大腿骨近位部骨折と有意に関連しているという報告は多い。スウェーデン双生児調査では、脳卒中全体では、大腿骨近位部骨折相対リスクは3.9倍、多因子調整後は、5.1倍であった。また、脳卒中発症後、早期に骨折リスクは高く、次第にリスクは低下し、3-4年を超えるとリスクは低下するという報告が多い。脳卒中後に転倒リスクが高まり、骨折リスクが高くなると考えられる。今回の調査においても、脳卒中と大腿骨近位部骨折との関係が認められた。

スウェーデン双生児登録では、虚血性心疾患があると大腿骨近位部骨折相対リスクは2.3、急性心筋梗塞後は2.4であった。我々の調査でも、虚血性心疾患後に大腿骨近位部骨折リスクが高