

20115012A

厚生労働科学研究費補助金  
長寿科学総合研究事業

認知症・関節症・骨折の疫学エビデンスの解明と  
要介護高齢者の一次・二次予防のための  
効率的評価システムの開発

平成 23 年度総括研究報告書

研究代表者 岡敬之

平成 24 年 (2012 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

認知症・関節症・骨折の疫学エビデンスの解明と

要介護高齢者の一次・二次予防のための

効率的評価システムの開発

平成 23 年度総括研究報告書

研究代表者 岡敬之

平成 24 年(2012 年)3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

認知症・関節症・骨折の疫学エビデンスの解明と

要介護高齢者の一次・二次予防のための

効率的評価システムの開発..... 3

岡敬之

II. 分担研究報告..... 11

III. 研究成果の刊行に関する一覧..... 13

IV. 研究成果の刊行物・別刷..... 17

# I . 総括研究報告

認知症・関節症・骨折の疫学エビデンスの解明と要介護高齢者の一次・二次予防のための効率的評価システムの開発

主任研究者 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

### 研究要旨

要介護の原因疾患の2~4位を認知症、関節症、骨折が占め、超高齢社会を迎えた今、健康寿命の延伸と介護予防策推進のためには、疫学エビデンスの解明と、一次、二次予防のための効率的評価システムの確立が喫緊の課題である。

地域代表性を有する一般住民コホートの前向き縦断調査により、認知症、変形性膝関節症・変形性腰椎症、骨折の危険因子を解明して要介護度との関係を検証し、要介護移行予測ツールを開発することを目的に、本調査では変形性膝関節症のX線画像縦断変化に関する検討を行った。

変形性膝関節症(膝OA)のX線画像上の重症度指標を自動計測し定量評価を行うKOACADシステムを、大規模住民コホート研究ROAD studyに適用し、膝X線画像の縦断変化に関する検討を行った。コホート参加者1,690人のうち、ベースライン調査と第1回追跡調査(3年後)ともに膝X線画像が得られた1,318人(男性444人、女性874人)に対して解析を行った。ベースライン調査と第1回追跡調査の縦断変化量(3年)を求めたところ、内側関節裂隙最小距離(mJSW)は男女とも49歳以下、50-59歳、60-69歳、70-79歳、80歳以上の年齢層全てで減少しており骨棘面積(OPA)は年齢層全てで増大していた。内側mJSWの縦断変化を従属変数に、身長、BMI、ベースライン時の内側mJSW、ベースライン時のOPA、OPAの縦断変化を独立変数として一般化線形モデルを用いた解析を行った結果(性・年齢調整)、身長とベースライン時のOPAは内側mJSWの縦断変化と関連がなく、BMI( $p<0.0001$ )、ベースライン時のmJSW( $p<0.0001$ )、OPAの縦断変化( $p=0.0006$ )に有意な関連を認めた。これらの情報をKOACADシステムに還元し、要介護と関連が深い膝OAの診断に有用なツールを構築した。

### A. 研究目的

地域代表性を有する一般住民コホートの前向き縦断調査により、認知症、変形性膝関節症・変形性腰椎症、骨折の危険因子を解明して要介護度との関係を検証し、要介護移行予測ツールを開発することを目的に、本研究では膝X線画像縦断変化に関する検討を行った。

### B. 研究方法

住民票より65歳以上の集団をランダム抽出して行われた住民検診を母体とする地域代表性を有する高齢者運動器疾患コホートを立ち上げ、コホートのベースライン調査と年後の追跡調査が完了した。

調査項目は、既往歴・家族歴、生活・運動習慣問診調査をはじめ、認知機能(MMSE)、栄養調査(BDQ)、膝痛・股関節痛・下肢機能(WOMAC)、腰痛・体幹下肢機能(Oswestry)、EQ5D・SF8(QOL)、

ADL・要介護度調査、医師診察所見、身長・体重、視力・握力・大腿四頭筋筋力など身体計測、歩行速度・立ちしゃがみ時間・片脚起立時間など運動能力測定、血液・尿検査、骨密度、であり、これらデータの臨床情報データベースが完了した。膝・腰椎・股関節単純 X 線画像はデジタルデータ化と Kellgren-Lawrence 分類での医師の読影が終了しており、独立した画像データベースを構築している。本研究では要介護移行への原因疾患と考えられる変形性膝関節症に関して、本研究では膝 X 線画像縦断変化に関する検討を行った。

#### (論理面への配慮)

本調査は、東京大学研究倫理委員会 1264 の承認を得た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、匿名化を行い、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

変形性膝関節症(膝 OA)の X 線画像上の重症度指標を自動計測し定量評価を行う KOACAD システムを、大規模住民コホート研究 ROAD study に適用し、膝 X 線画像の縦断変化に関する検討を行った。コホート参加者 1、690 人のうち、ベースライン調査と第 1 回追跡調査(3 年後)ともに膝 X 線画像が得られた 1、318 人(男性 444 人、女性 874 人)に対して解析を行った。ベースライン調査と第 1 回追跡調査の縦断変化量(3 年)を求めたところ、内側関節裂隙最小距離(mJSW)は男女とも 49 歳以下、50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳、80 歳以上の年齢層全てで減少しており骨棘面積(OPA)は年齢層全てで増大していた。内側 mJSW の縦断変化を従属変数に、身長、BMI、ベースライン時の内側 mJSW、ベースライン時の OPA、OPA の縦断変化を独立変数として一般化線形モデルを用いた解析を行った結果(性・年齢調整)、身長とベースライン時の OPA は内側 mJSW の縦断変化と関連がなく、BMI ( $p < 0.0001$ )、ベースライン時

の mJSW ( $p < 0.0001$ )、OPA の縦断変化( $p = 0.0006$ )に有意な関連を認めた。これらの情報を KOACAD システムに還元し、要介護と関連が深い膝 OA の診断に有用なツールを構築した。

### D. 考察

本邦において、要介護移行への原因疾患と考えられる疾患に関する疫学調査は少ない。特にこれら疾患の定量評価は皆無に等しいと言ってよい。このため本研究においては、特に本邦での有病率が高い変形性膝関節症の X 線画像上の進行およびこれに関連する要因を求めた。この結果 BMI、ベースライン時の内側関節裂隙最小距離、骨棘の縦断変化が、変形性関節症の本体である軟骨の減少(関節裂隙狭小化の進行)と関連することが明らかになった。本研究において構築したツールは徳に複雑な操作を要さずとも上記要因の定量評価が可能であり、疾患予防に貢献できる可能性が高く、有用なツールであると考えている。

### E. 結論

要介護移行対策をたてるために、変形性膝関節症 X 線画像上の進行およびこれに関連する要因を求めた。BMI、ベースライン時の内側関節裂隙最小距離、骨棘の縦断変化が、年齢、性差を排しても有意に 関節裂隙狭小化の進行と関連していることが明らかになった。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 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
2. 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 38, 921-930, 2011
  3. 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 19, 840-846, 2011
  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: Health-related quality of life in subjects with low back pain and knee pain in a population-based cohort study of Japanese men: The Research on Osteoarthritis Against Disability Study. Spine (Phila Pa 1976) 36, 1312-1319, 2011
  5. 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 29, 699-708, 2011
  6. Yoshimura N, Oka H, Muraki S, Akune T, Hirabayashi N, Matsuda S, Nojiri T, Hatanaka K, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Kawaguchi H, Nakamura K: Reference values for hand grip strength, muscle mass, walking time, and one-leg standing time as indices for locomotive syndrome and associated disability: The second survey of the ROAD study. J Orthop Sci 16, 768-777, 2011
  7. 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 21, 608-620, 2011
  8. Muraki S, Akune T, Oka H, En-yo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Prevalence of falls and its association with knee osteoarthritis and lumbar spondylosis as well as knee and low back pain in Japanese men and women. Arthritis Care Res 63, 1426-1431, 2011
  9. Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Independent association of joint space narrowing and osteophyte formation at the knee with health-related quality of life in Japan: A cross-sectional study. Arthritis Rheum 63, 3859-3864, 2011
  10. Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: A longitudinal population-based cohort study. Arthritis Rheum, in press, 11/2, 2011
  11. Muraki S, Oka H, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Physical performance, bone and joint diseases, and

incidence of falls in Japanese men and women: A longitudinal cohort study. *Osteoporos Int*, in press

12. Kwok AWL, Leung JCS, Chan AYH, Aul NSK, Lau EMC, Yurianto H, Yuktanandana P, Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Akune T, Leung PC: The prevalence of vertebral fracture in Asian men and women: Comparison between Hong Kong, Thailand, Indonesia and Japan. *Public Health*, in press
13. Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic lumbar spondylosis and low back pain in Japanese men and women: A longitudinal population-based cohort study. *Osteoarthritis Cartilage*, in press

## 2. 学会発表

1. Nagata K, Yoshida M, Hashizume H, Yamada H, Ishimoto Y, Takiguchi N, Muraki S, Oka H, Akune T, Yoshimura N: Prevalence of cervical cord compression and its relations to physical signs and performances in a Japanese population-based cohort: The ROAD-MRI Study. The 8th Combined Congress of the Spine and Pediatric Sections, Asia Pacific Orthopaedic Association (APOA), Gifu, Japan, 2011. 6.1-4
2. Ishimoto Y, Yamada H, Hashizume H, Nagata K, Takiguchi N, Yoshida M, Muraki S, Oka H, Akune T, Yoshimura N: The prevalence of lumbar spinal stenosis using MRI in a local cohort: The ROAD-MRI Study. The 8th Combined Congress of the Spine and Pediatric Sections, Asia Pacific Orthopaedic Association (APOA), Gifu,

Japan, 2011. 6.1-4

3. Ishimoto Y, Yoshida M, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Takiguchi N, Muraki S, Oka H, Akune T, Yoshimura N: The Prevalence of the lumbar spinal stenosis with Mobile MRI in a population-based cohort: The ROAD-MRI Study. Annual Meeting of the International Society for the Study of the Lumbar Spine (ISSLS), Gothenburg, Sweden, 2011.6.14-18
4. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Role of neuromuscular function in predicting the occurrence of disability: The ROAD study. IEA World Congress of Epidemiology, Edinburgh, Scotland, 2011.8.7-11
5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Vitamin D insufficiency and deficiency as a risk factor for fast bone loss among elderly men and women: The ROAD study. The 2nd Asia-Pacific Osteoporosis and Bone Meeting, Gold Coast, Australia, 2011.9.4-8
6. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Risk factors for multiple falls in a longitudinal population-based cohort study in Japan: the ROAD study. The 2nd Asia-Pacific Osteoporosis and Bone Meeting, Gold Coast, Australia, 2011.9.4-8
7. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Risk factors for the incidence and progress rate of radiographic knee osteoarthritis in Japanese men and women: the ROAD study. Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2011 World Congress on Osteoarthritis. San Diego, USA, 2011.9.15-18
8. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K,



- Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic lumbar spondylosis: the ROAD study. Osteoarthritis Research Society International (OARSI) 2011 World Congress on Osteoarthritis. San Diego, USA, 2011.9.15-18
9. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Vitamin D Insufficiency and Occurrence of Osteoporosis and Disability: the ROAD study. The 33rd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), San Diego, USA, 2011.9.16-20
  10. Muraki S, Akune T, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence of multiple falls and risk factors in a longitudinal population-based cohort study in Japan: the ROAD study. The 33rd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), San Diego, USA, 2011.9.16-20
  11. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. IOF-ECCEO 2012, Bordeaux, France, 2012.3.21-24
  12. 石元優々、吉田宗人、長田圭司、山田宏、橋爪洋、瀧口登、南出晃人、中川幸洋、河合将紀、岩崎博、筒井俊二、木岡雅彦、村木重之、岡敬之、阿久根徹、吉村典子：地域コホートにおける腰部脊柱管狭窄症の頻度 第40回日本脊椎脊髄病学会 東京、2011.4.21-5.9
  13. 長田圭司、吉田宗人、橋爪洋、石元優々、山田宏、瀧口登、南出晃人、中川幸洋、河合将紀、岩崎博、筒井俊二、木岡雅彦、村木重之、岡敬之、阿久根徹、吉村典子：ロコモティブシンドロームと脊椎疾患 地域大規模住民調査における頸髄圧迫と運動機能の関係 The ROAD-MRI study. 第40回日本脊椎脊髄病学会 東京、2011.4.21-5.9
  14. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：地域住民における骨粗鬆症の累積発生率とそのリスク—The ROAD Study 第84回日本整形外科学会学術総会 横浜、2011.5.12-15
  15. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：高齢者における要介護移行の危険因子—The ROAD Study 第84回日本整形外科学会学術総会 横浜、2011.5.12-15
  16. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：運動習慣と運動機能および日常生活機能との関連—The ROAD study 第84回日本整形外科学会学術総会 横浜、2011.5.12-15
  17. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：簡易運動検査により将来の日常生活機能低下の予測性に関する検討—The ROAD study 第84回日本整形外科学会学術総会 横浜、2011.5.12-15
  18. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：大規模コホートにおける転倒の発生率およびその関連因子—The ROAD study 第84回日本整形外科学会学術総会 横浜、2011.5.12-15
  19. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：膝関節裂隙狭小化および骨棘形成における痛みおよび身体機能への影響の違い—The ROAD study 第84回日本整形外科学会学術総会 横浜 2011.5.12-15
  20. 岡敬之、川口浩、村木重之、阿久根徹、中村耕三、吉村典子：高解像度膝MRIを用いた半定量変形性膝関節症スコアリングと膝痛との

- 関連 - ROAD MRI study- 第 84 回日本整形外科学会 横浜 2011. 5. 12-15
21. 石元優々、吉田宗人、山田宏、長田圭司、橋爪洋、瀧口登、村木重之、岡敬之、阿久根徹、吉村典子：地域住民における腰部脊柱管狭窄症の有病率—The ROAD-MRI Study 第 84 回日本整形外科学会学術総会 横浜 2011. 5. 12-15
  22. 長田圭司、吉田宗人、橋爪洋、石元優々、山田宏、瀧口登、村木重之、岡敬之、阿久根徹、吉村典子：地域住民における頸椎 MRI 画像所見の検討—The ROAD-MRI Study 第 84 回日本整形外科学会学術総会 横浜 2011. 5. 12. -15
  23. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：ロコチェック該当項目数による要介護移行の予測—The ROAD Study 第 31 回日本骨形態計測学会 岐阜、2011. 5. 20-22
  24. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：変形性膝関節症発生と要介護移行との関連 The ROAD Study 第 31 回日本骨形態計測学会 岐阜、2011. 5. 20-22
  25. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：転倒の発生率および変形性関節症との関連—The ROAD study 第 31 回日本骨形態計測学会 岐阜、2011. 5. 20-22
  26. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：運動習慣と運動機能および日常生活機能との関連—The ROAD study 第 23 回日本運動器リハビリテーション学会 新潟市、2011. 7. 9
  27. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：簡易運動検査による将来の日常生活機能低下の予測性に関する検討—The ROAD study 第 23 回日本運動器リハビリテーション学会 新潟市、2011. 7. 9
  28. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：複数回転倒の発生率および運動器疾患との関連—The ROAD study— 第 23 回日本運動器リハビリテーション学会 新潟市、2011. 7. 9
  29. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：縦断的コホート研究による変形性腰椎症の発生率及びその危険因子—The ROAD Study 第 29 回日本骨代謝学会学術集会 大阪、2011. 7. 28-30
  30. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：縦断的コホート研究による変形性膝関節症の発生率及びその危険因子—The ROAD Study 第 29 回日本骨代謝学会学術集会 大阪、2011. 7. 28-30
  31. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：大規模住民コホート研究による複数回転倒の発生率および骨関節疾患との関連—The ROAD Study 第 29 回日本骨代謝学会学術集会 大阪、2011. 7. 28-30
  32. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：地域住民における骨密度減少率と骨粗鬆症の累積発生率：ROAD 3 年目の追跡. 第 29 回日本骨代謝学会 大阪、2011. 7. 28-30
  33. 吉村典子、村木重之、岡敬之、中村耕三、川口浩、阿久根徹：ロコモティブシンドローム大規模住民コホート調査からみた運動器疾患の疫学：The ROAD Study 第 37 回日本整形外科学会スポーツ医学会学術集会 福岡 2011. 9. 23-24
  34. 吉村典子、岡敬之、村木重之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：ロコチェックによる要介護移行の予測：The ROAD Study. 第 70 回日本公衆衛生学会総会 秋田、2011. 10. 19-21
  35. 岡敬之、吉村典子、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩：画像診断技術の進歩とその臨床的革新への可能性 変形性膝関節症コンピュータ支援診断システム-KOACAD-の開発と臨床応用. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会 群馬、2011. 10. 20-21

36. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：複数回転倒の年代別発生率および腰痛との関連—The ROAD Study—。第13回日本骨粗鬆症学会 神戸、2011.11.3-5
37. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：ビタミンD欠乏症、不足症の頻度とその特徴：The ROAD Study。第13回日本骨粗鬆症学会 神戸、2011.11.3-5
38. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：ビタミンD不足が要介護移行に及ぼす影響：The ROAD Study。第13回日本骨粗鬆症学会 神戸、2011.11.3-5
39. 吉村典子、村木重之、岡敬之、中村耕三、川口浩、阿久根徹：メタボリックシンドローム構成要因が変形性膝関節症の発症・進行に及ぼす影響—The ROAD Study 3年目の追跡—。第25回日本軟骨代謝学会 愛知、2012.3.9-10
40. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：変形性膝関節症および膝痛の危険因子—The ROAD Study—。第25回日本軟骨代謝学会 名古屋、2012.3.9-10

#### H. 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

## II. 分担研究報告

なし

## Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshimura N, Muraki S, <u>Oka H</u> , 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
Yoshimura N, Muraki S, <u>Oka H</u> , Kawaguchi H, Nakamura K, Akune TN	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	38	921-930	2011
Muraki S, <u>Oka H</u> , 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 is Cartilages	19	840-846	2011
Muraki S, Akune T, <u>Oka H</u> , 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 Research on Osteoarthritis Against Disability Study.	Spine (Phila Pa 1976)	36	1312-1319	2011

Yoshimura N, <u>Oka H</u> , 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	29	699-708	2011
Yoshimura N, <u>Oka H</u> , Muraki S, Akune T, Hirabayashi N, Matsuda S, Nojiri T, Hatanaka K, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Kawaguchi H, Nakamura K	Reference values for hand grip strength, muscle mass, walking time, and one-leg standing time as indices for locomotive syndrome and associated disability: The second survey of the ROAD study.	J Orthop Sci	16	768-777,	2011
Yoshimura N, Muraki S, <u>Oka H</u> , 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	21	608-620	2011
Muraki S, Akune T, <u>Oka H</u> , En-yo Y, Yoshida M, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N	Prevalence of falls and its association with knee osteoarthritis and lumbar spondylosis as well as knee and low back pain in Japanese men and women	Arthritis Care Res	63	1426-1431	2011



Muraki S, <u>Oka H</u> , Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N	Indipendent association of joint space narrowing and osteophyte formation at the knee with health-related quality of life in Japan: A cross-sectional study	Arthritis Rheum	63	3859-3864	2011
Muraki S, Akune T, <u>Oka H</u> , Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N	Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: A longitudinal population-based cohort study.	Arthritis Rheum			in press
Muraki S, <u>Oka H</u> , Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N	Physical performance, bone and joint diseases, and incidence of falls in Japanese men and women: A longitudinal cohort study	Osteoporos Int			in press
Kwok AWL, Leung JCS, Chan AYH, Aul NSK, Lau EMC, Yuriyanto H, Yuktanandana P, Yoshimura N, Muraki S, <u>Oka H</u> , Akune T, Leung PC	The prevalence of vertebral fracture in Asian men and women: Comparison between Hong Kong, Thailand, Indonesia and Japan	Public Health			in press
Muraki S, Akune T, <u>Oka H</u> , Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N	Incidence and risk factors for radiographic lumbar spondylosis and low back pain in Japanese men and women: A longitudinal population-based cohort study	Osteoarthritis Cartilage			in press

## **IV. 研究成果の刊行物・別刷**

## Capacity of endogenous sex steroids to predict bone loss in Japanese men: 10-year follow-up of the Taiji Cohort Study

Noriko Yoshimura · Shigeyuki Muraki ·  
Hiroyuki Oka · Hiroshi Kawaguchi ·  
Kozo Nakamura · Toru Akune

Received: 5 January 2010 / Accepted: 2 May 2010 / Published online: 22 June 2010  
© The Japanese Society for Bone and Mineral Research and Springer 2010

**Abstract** This prospective cohort study aimed to evaluate the capacity of endogenous sex steroids to predict male osteoporosis (OP) among community-dwelling inhabitants. Among 1,028 male residents aged 40–79 years, 50 men belonging to each age stratum (200 in total) were randomly selected from a resident registration list. In the years 1993, 1996, 2000, and 2003, bone mineral density (BMD) of the lumbar spine and proximal femur was measured by dual-energy X-ray absorptiometry. Serum total estradiol (E<sub>2</sub>) and free testosterone (FT) were measured using samples extracted in 1993. Among the 200 participants at baseline, 153 subjects completed 10-year follow-ups. Mean values of serum E<sub>2</sub> and FT were 22.4 and 9.4 pg/ml, respectively. Rates of change for BMD at the lumbar spine and femoral neck were 0.8% and 0.5% during the first 3 years, 0.0% and 0.5% during 7 years, and 0.8% and –0.3% over 10 years, respectively. According to multivariate regression analysis after adjusting for age and body mass index, mean values of FT were significantly related to the rate of

change of BMD at the femoral neck at 3 years (beta = 0.21;  $r^2 = 0.05$ ;  $P < 0.01$ ), but not at 7 or 10 years. Serum FT level could offer a useful predictor of bone loss within 3 years.

**Keywords** Testosterone · Estrogen · Bone loss · Male osteoporosis · Population-based cohort study

### Introduction

Osteoporosis (OP) is associated with impairment of activities of daily living (ADL) and quality of life (QOL), leading to increased morbidity and mortality in the elderly [1, 2]. As the proportion of the elderly population is rapidly increasing, an urgent need exists for the development of methods to prevent OP. The estimated number of patients with OP in Japan is about 10 million [3], and cases of hip fracture, as the most severe complication of OP and a key cause of bedridden status, are increasing annually, according to the results of a national survey [4].

Although OP is widely considered as a disorder that mainly affects women, 13% of cases of lumbar spine OP and 24% of cases of femoral neck OP involve men [3]. Up to 20% of hip fractures occur in men, and the number of men with fractures has been rising in Japan [3, 4]. In addition, several studies have shown higher mortality rates after hip fracture in men than in women [5–8], suggesting that male OP warrants urgent attention.

Estrogen is a well-known determinant of low bone mass, bone loss, and osteoporotic fracture in women [9–12]. Reports from the study of osteoporotic fracture suggest that in elderly women, undetectable levels of estradiol, which occur in about one-third of the population, are strongly associated with low bone mineral density (BMD), rapid

N. Yoshimura (✉) · H. Oka  
Department of Joint Disease Research,  
22nd Century Medical and Research Center,  
Graduate School of Medicine, The University of Tokyo,  
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan  
e-mail: yoshimuran-ort@h.u-tokyo.ac.jp

S. Muraki · T. Akune  
Department of Clinical Motor System Medicine,  
22nd Century Medical and Research Center,  
Graduate School of Medicine,  
The University of Tokyo, Tokyo, Japan

H. Kawaguchi · K. Nakamura  
Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine,  
The University of Tokyo, Tokyo, Japan

bone loss, and increased fracture risk [13–15]. In addition, lower androgen concentrations are reportedly weakly associated with lower BMD and rapid bone loss at some skeletal sites [13].

By contrast, less epidemiological evidence has been gathered regarding the influence of serum sex hormone levels on bone loss, OP, and osteoporotic fracture in men. Some studies of BMD in men have reported positive associations with endogenous androgen levels [16–19], but others have found no significant association [20, 21]. The influence of endogenous sex hormone concentrations on bone loss in men thus remains controversial.

In the present study, to clarify the age distribution of serum levels of endogenous sex steroids and to explore the predictive capacity of these levels for bone loss in men for the early detection of male OP, we measured baseline concentrations of endogenous sex steroids in male subjects randomly selected from a rural population in Japan and conducted follow-up for 10 years.

## Materials and methods

### Establishment of baseline cohort

This survey was performed in the Japanese town of Taiji. The Taiji cohort has been profiled in detail elsewhere [22–24] and so is summarized here only briefly. Taiji is located in the southern coastal area of Wakayama Prefecture. A list of all inhabitants born in 1913–1952, and therefore aged between 40 and 79 years old in 1993, was compiled based on resident registrations as of the end of 1992. A cohort of 2,261 inhabitants (1,028 men, 1,233 women) was identified, and all members of the cohort completed a self-administered, 125-item questionnaire addressing topics such as dietary habits, smoking habits, alcohol consumption, and physical exercise (whole cohort).

From the whole cohort, 50 men in each of four age groups between 40 and 79 years by decade of birth year (1913–1922, 1923–1932, 1933–1942, and 1943–1952), for a total of 200 participants, were randomly selected. BMD was measured for these 200 participants in 1993. At this time, blood samples of all participants were taken. An interviewer administered a second questionnaire to these 200 participants covering items of past medical history, including questions related to osteoporotic fractures and falls, family history, calcium intake, dietary habits, physical exercise, occupational activities, sun exposure, and, for women, additional questions about reproductive variables (baseline study).

### Measurements of endogenous sex steroids

At the baseline study in 1993, blood samples were taken from all participants. After centrifugation of blood samples, sera were immediately placed in dry ice, transferred to a freezer within 24 h, and kept at  $-80^{\circ}\text{C}$  until assayed. Serum levels of total estradiol ( $\text{E}_2$ ) and free testosterone (FT) were measured using an immunoradiometric assay (DPC-free estradiol kit and DPC-free testosterone kit, respectively; Mitsubishi Kagaku, Tokyo, Japan). The lowest measurable levels of  $\text{E}_2$  and FT were 10 and 0.4 pg/ml, respectively, and percent of coefficient of variation (CV%) for  $\text{E}_2$  and FT were both less than 15% (unpublished data).

### BMD measurements

Baseline BMD was measured in 1993 using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (QDR 1000; Hologic, Bedford, MA, USA), providing anteroposterior images of lumbar vertebrae L2–L4 and the proximal femur (femoral neck, Ward's triangle, trochanter). These measurements were repeated on the same participants after 3, 7, and 10 years (1996, 2000, and 2003).

To control for the precision of DXA, the equipment was checked at every examination in 1993, 1996, 2000, and 2003 using the same phantom, and BMD of the phantom was regulated to  $1.030 \pm 0.016 \text{ g/cm}^2$  (1.5%) during all examinations. All BMD measurements were performed by the same medical doctor (N.Y.). Intraobserver variability for DXA scans by this investigator was 0.35% using the phantom, as reported previously [25].

Annual rates of change for BMD during 3-, 7-, and 10-year observations were calculated as follows:

$$\begin{aligned} \text{Annual rate (\%/year)} \\ = \frac{[(\text{BMD follow-up} - \text{BMD baseline}) / \\ \text{BMD baseline / follow-up years}] \times 100 \end{aligned}$$

All examinations were performed with the full consent of the participants. These studies were approved by the ethics committees of both Wakayama Medical University and the University of Tokyo.

### Statistical analysis

All statistical analyses were performed using STATA statistical software (STATA, College Station, TX, USA). Differences were tested for significance using analysis of variance for comparisons among multiple groups, and Scheffe's least significant difference (LSD) test for pairs of groups. Significant items were selected, and multiple regression analysis was performed with adjustment of suitable variables.