

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月29日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21790575

研究課題名（和文） 高齢者における骨粗鬆症による骨折と脂肪酸との関連

研究課題名（英文） Fatty Acid Levels and risk of osteoporotic fracture in elderly

研究代表者

浜崎 景 (HAMAZAKI Kei)

富山大学・大学院医学薬学研究部（医学）・助教

研究者番号：50533494

研究成果の概要（和文）：

骨粗鬆症の予防として適度な運動やカルシウムやビタミンDなどの摂取が重要であることは知られているが、近年多価不飽和脂肪酸にもなんらかの関連があることが報告されるようになってきた。そこで今回、血中脂肪酸分析を行い骨粗鬆症に伴う骨折との関連を症例・対照研究により調査した。

研究成果の概要（英文）：

Previous reports showed some preventive effects of moderate exercises and intake of calcium or vitamin D on osteoporosis. Recently, polyunsaturated fatty acids were also reported to be associated with osteoporosis. In this study, we measured the blood level of fatty acids in patients with osteoporotic fracture in elderly and examined the association between fatty acids level and the risk of osteoporotic fracture.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学健康科学

キーワード：疫学

## 1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症は、近年寿命が延び高齢者人口が増えてきたため、特に問題になってきている。日本では、約1,000万人の患者がいるといわれており、高齢者人口の増加に伴ってその数は増えている。骨粗鬆症の予防として適度な運動やカルシウムやビタミンDなどの摂取

が重要であることは知られているが、近年多価不飽和脂肪酸にもなんらかの関連があることが報告されるようになってきた。以前より、興味深いことに動脈硬化性疾患と骨粗鬆症には共通するリスクファクターがあることが知られていた（喫煙、高LDLコレステロール値、糖尿病歴、高ホモシステイン値、運動不足、加齢、過剰なアルコール摂

取、魚の摂取が少ないこと)。また、魚油の有効成分である n-3 系脂肪酸には骨粗鬆症を予防する可能性がある一方、n-6 系脂肪酸には増悪させる可能性が指摘されてきた (Salari P, et al. Med Sci Monit. 2008; 14: 37)。実際、骨粗鬆症に伴う骨折を観察した疫学調査でも、n-6 系脂肪酸の摂取量が多いほど、骨折の危険率が高まるという結果が出ている (Martínez-Ramírez MJ, Eur J Clin Nutr. 2007; 61: 1114)。しかし、食事調査は一般に誤差が非常に大きく、また、他の脂肪酸摂取の影響で体内の n-3 系脂肪酸 (あるいは n-6 系脂肪酸) の濃度がかなり変化する。以上より、多価不飽和脂肪酸との関連を正確に調べるには、どうしても血中脂肪酸を測定することが必要となる。

血中脂肪酸測定に関しては、国内では漁村と農村での骨粗鬆症と n-3 系脂肪酸との関連を調査したものはあるが (Terano T. World Rev Nutr Diet. 2001;88:141)、骨粗鬆症に伴う骨折と n-3 系脂肪酸との関連まで観察した疫学調査はまだ報告されていない。

## 2. 研究の目的

そこで今回、血中脂肪酸分析を行い、脂肪酸と骨粗鬆症に伴う骨折との関連を症例・対照研究により調査した。

## 3. 研究の方法

### 症例・対照者

65 歳以上の骨折患者で、富山大学附属病院整形外科もしくは、富山市内の市中病院へ入院した患者を対象とした。ただし骨折は低エネルギー外傷により起こった代表的な骨粗鬆症関連の骨折：大腿頸部骨折・脊椎圧迫骨折・橈骨遠位端骨折・上腕骨骨折とした。なお、続発性骨粗鬆症 (ステロイド性、原発性副甲状腺機能亢進症、関節リウマチ、原発性胆汁性肝硬変、胃切除後、癌によるホルモン治療を受けている者など) は除外した。また対照については、年齢・性別をマッチングさせた骨折とは異なる疾患で入院中・通院中の患者を選んだ。

### 血中脂肪酸測定

血中リン脂質中脂肪酸組成は、Bligh & Dyer 法により総脂質を抽出し、薄層クロマトグラフィーよりリン脂質分画を分離、メチル化後、キャピラリーカラム DB-225 (0.25 mm, 30 m length id, 0.25  $\mu$  m; J&M Scientific, Folsom, CA)を用いて、ガスクロマトグラフ GC-2014 (島津製作所, 京都)にて測定した。

## 統計

各脂肪酸の平均の比較に関しては t 検定を行い、個々の脂肪酸について 1 標準偏差 (SD) 増加ごとの骨折のオッズ比をロジスティック回帰分析にて求めた。なお、データは平均  $\pm$  標準偏差で示し、 $p < 0.05$  を有意水準とした。

## 4. 研究成果

### 症例・対照の属性および骨折部位

症例数 51 名の内訳は、男性 10 名 (平均年齢は 83 歳)、女性 41 名 (平均年齢は 81 歳)であった。また、対照は骨折とは関係なく通院した者もしくは健康者であり、その内訳は男性 10 名 (平均年齢は 82 歳)、女性 12 名 (平均年齢は 80 歳)であった。また、症例の骨折部位については、大腿頸部骨折 29 名、脊椎圧迫骨折 10 名、橈骨遠位端骨折・上腕骨骨折 12 名であった。

### 血中の脂肪酸結果

ガスクロで求めた両群での血中の脂肪酸結果を表 1 に示す。

表 1. 血中脂肪酸

脂肪酸	対照 n=22	患者 n=51	p 値
14:0	0.29 $\pm$ 0.05	0.26 $\pm$ 0.05	0.09
16:0	24.71 $\pm$ 1.23	24.42 $\pm$ 0.93	0.32
16:1 n-7	0.35 $\pm$ 0.13	0.35 $\pm$ 0.11	1.00
18:0	13.14 $\pm$ 0.84	13.31 $\pm$ 0.69	0.39
18:1 n-9	13.74 $\pm$ 0.76	13.23 $\pm$ 0.70	0.01
18:1 n-7	1.37 $\pm$ 0.16	1.53 $\pm$ 0.21	0.0008
18:2 n-6	8.57 $\pm$ 1.01	8.18 $\pm$ 0.85	0.12
18:3 n-3	0.23 $\pm$ 0.04	0.22 $\pm$ 0.03	0.10
20:0	0.29 $\pm$ 0.03	0.29 $\pm$ 0.04	0.79
20:1 n-9	0.18 $\pm$ 0.04	0.23 $\pm$ 0.07	0.0002
20:2 n-6	0.23 $\pm$ 0.04	0.24 $\pm$ 0.05	0.22
20:3 n-6	1.21 $\pm$ 0.26	1.25 $\pm$ 0.24	0.54
20:4 n-6(AA)	11.19 $\pm$ 1.26	11.60 $\pm$ 1.22	0.20
20:5 n-3(EPA)	2.42 $\pm$ 0.95	2.06 $\pm$ 0.78	0.13
22:0	1.26 $\pm$ 0.13	1.27 $\pm$ 0.16	0.63
22:4 n-6	1.76 $\pm$ 0.33	1.78 $\pm$ 0.42	0.86
22:5 n-3	2.45 $\pm$ 0.43	2.37 $\pm$ 0.40	0.43
22:6 n-3(DHA)	8.60 $\pm$ 0.96	8.68 $\pm$ 0.97	0.73
24:0	3.93 $\pm$ 0.30	4.05 $\pm$ 0.46	0.19
24:1 n-9	4.10 $\pm$ 0.48	4.68 $\pm$ 0.43	0.00002

t-検定

今回、我々が最も注目していた n-3 系多価不飽和脂肪酸については、エイコサペンタエン酸(20:5 n-3)やドコサヘキサエン酸(22:6 n-3)では、特に有意差は認められなかった。また、n-6 系多価不飽和脂肪酸の代表であるリノール酸やアラキドン酸でも、特に有意差は認められなかった。

一方で、興味深いことに、一価不飽和脂肪酸である、18:1 n-9、18:1 n-7、20:1 n-9、24:1 n-9 において、両群間で有意差が認められた。18:1 n-9 は患者で有意に低く、その他の 18:1 n-7、20:1 n-9、24:1 n-9 では、患者で有意に高値を示した。

次に、1-SD 増加ごとの骨折のオッズ比を脂肪酸の種類ごとに表 2. 飽和脂肪酸、表 3. 一価不飽和脂肪、表 4. n-6 系多価不飽和脂肪酸、表 5. n-3 系多価不飽和脂肪酸に示した。model 1 では混乱因子で補正はせず、model 2 では性別・年齢・BMI を混乱因子として補正を行った。

表 2. 飽和脂肪酸

脂肪酸		オッズ比	95%信頼区間	p 値
14:0	model 1	0.89	( 0.69 - 1.16 )	0.40
	model 2	0.90	( 0.70 - 1.17 )	0.44
16:0	model 1	0.93	( 0.65 - 1.31 )	0.66
	model 2	0.98	( 0.69 - 1.39 )	0.91
18:0	model 1	1.07	( 0.78 - 1.47 )	0.69
	model 2	1.04	( 0.75 - 1.44 )	0.83
20:0	model 1	1.01	( 0.81 - 1.27 )	0.93
	model 2	1.00	( 0.80 - 1.25 )	0.99
22:0	model 1	1.01	( 0.80 - 1.28 )	0.91
	model 2	1.01	( 0.80 - 1.26 )	0.95
24:0	model 1	1.05	( 0.86 - 1.29 )	0.61
	model 2	1.07	( 0.87 - 1.31 )	0.53

model 1:補正なし。 mode2:性別・年齢・BMIで補正。

飽和脂肪酸については、特にオッズ比で有意差は認められなかった。

表 3. 一価不飽和脂肪

脂肪酸		オッズ比	95%信頼区間	p 値
16:1 n-7	model 1	1.01	( 0.73 - 1.38 )	0.97
	model 2	1.06	( 0.75 - 1.49 )	0.74
18:1 n-9	model 1	0.79	( 0.59 - 1.07 )	0.13
	model 2	0.86	( 0.63 - 1.18 )	0.36
18:1 n-7	model 1	1.21	( 0.99 - 1.48 )	0.06
	model 2	1.20	( 0.98 - 1.47 )	0.08
20:1 n-9	model 1	1.11	( 0.98 - 1.27 )	0.11
	model 2	1.07	( 0.93 - 1.23 )	0.35
24:1 n-9	model 1	1.41	( 1.07 - 1.85 )	0.01
	model 2	1.40	( 1.05 - 1.88 )	0.02

model 1:補正なし。 mode2:性別・年齢・BMIで補正。

一価不飽和脂肪においては、18:1 n-7 でオッズ比に傾向が認められ、24:1 n-9 ではオッズ比で有意差が認められた。その他の一価不飽和脂肪では、特に有意差は認められなかった。

表 4. n-6 系多価不飽和脂肪酸

脂肪酸		オッズ比	95%信頼区間	p 値
18:2 n-6	model 1	0.86	( 0.63 - 1.18 )	0.36
	model 2	0.83	( 0.60 - 1.14 )	0.24
20:2 n-6	model 1	1.09	( 0.86 - 1.37 )	0.49
	model 2	1.02	( 0.79 - 1.31 )	0.90
20:3 n-6	model 1	1.04	( 0.77 - 1.39 )	0.81
	model 2	1.02	( 0.76 - 1.36 )	0.92
20:4 n-6	model 1	1.09	( 0.82 - 1.45 )	0.57
	model 2	1.05	( 0.78 - 1.42 )	0.75
22:4 n-6	model 1	1.00	( 0.79 - 1.26 )	0.98
	model 2	0.99	( 0.78 - 1.26 )	0.93

model 1:補正なし。 mode2:性別・年齢・BMIで補正。

n-6 系多価不飽和脂肪酸については、特にオッズ比で有意差は認められなかった。

表 5. n-3 系多価不飽和脂肪酸

脂肪酸		オッズ比	95%信頼区間	p 値
18:3 n-3	model 1	0.82	( 0.58 - 1.15 )	0.24
	model 2	0.79	( 0.56 - 1.11 )	0.18
20:5 n-3	model 1	0.88	( 0.62 - 1.23 )	0.44
	model 2	0.90	( 0.63 - 1.29 )	0.57
22:5 n-3	model 1	0.94	( 0.69 - 1.28 )	0.71
	model 2	0.96	( 0.69 - 1.34 )	0.83
22:6 n-3	model 1	1.04	( 0.78 - 1.37 )	0.81
	model 2	1.01	( 0.76 - 1.35 )	0.93

model 1:補正なし。 mode2:性別・年齢・BMIで補正。

今回我々が最も注目していた n-3 系多価不飽和脂肪酸については、特にオッズ比で有意差は認められなかった。

### 考察

これまでの報告では、食事調査からの魚摂取と骨粗鬆症による骨折を観察したものはあるが(Suzuki T et al. Bone 21; 461, 1997)、血中脂肪酸まで観察したものもない。今回の作業仮説としては、患者で血中 n-3 系多価不飽和脂肪酸が低く、またロジスティック回帰分析で n-3 系多価不飽和脂肪酸が高いほど、骨折のオッズ比は低くなることを予想していたが、特に有意差は認められなかった。また、n-3 系多価不飽和脂肪酸とは酵素的に拮抗する n-6 系多価不飽和脂肪酸についても特に有意差は認められなかった。有意差が出なかった理由としては、日本人はすでに多くの n-3 系多価不飽和脂肪酸を摂取しているためと考えられた。また症例数がまだ少なく検出力不足の可能性も考えられ、今後更に症例を追

加して検討したいと考えている。

対照・症例における2群間の平均の比較においては、興味深いことに、多くの一価不飽和脂肪酸で有意差が認められた。18:1 n-9 (オレイン酸) は、以前より骨の石灰化および形成には好影響があることが報告されており (Saleh et al. BMC Complementary and Alternative Medicine, 11:10, 2011)、骨折患者で18:1 n-9 (オレイン酸) が低かったのも何らかに関連があるものと示唆された (ただし、オッズ比では有意差が認められていない)。また、その他の一価不飽和脂肪酸としては、24:1 n-9 でオッズ比に有意差が認められている。このメカニズムに関しては不明であり、今後更に検討していく必要があると考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計0件)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

浜崎 景 (HAMAZAKI Kei)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学) ・  
助教

研究者番号: 50533494

(2) 研究分担者 ( )

研究者番号:

(3) 連携研究者 ( )

研究者番号: