

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19263

研究課題名(和文) 筋の分布は量と独立して骨折リスクを上げるか 日本人女性の大規模コホート研究

研究課題名(英文) Does the distribution of muscle mass increase the risk of fracture independently of total muscle mass? A large scale cohort study of Japanese women

研究代表者

立木 隆広 (TACHIKI, Takahiro)

近畿大学・医学部・助教

研究者番号：10734650

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：地域在住女性を対象に、筋肉量の分布が全筋肉量と独立して骨折リスクを上げるか検討した。570人を対象に、筋肉量の分布と新規発生椎体骨折の関連を検討した結果、下肢筋肉量/全筋肉量が1SD減少すると全筋肉量と独立して新規発生椎体骨折のオッズ比が0.697(95%CI 0.500-0.970)となった。他の筋肉量の分布指標と新規発生椎体骨折は有意な関連を示さなかった。本研究では、筋肉量の分布が、全筋肉量と独立して骨折リスクと関連することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined whether the distribution of muscle mass increases the risk of fracture independently of total muscle mass in community-dwelling women. Five hundred seventy women were analyzed. The distribution of muscle mass was used as a predictor, and the incident vertebral fractures were used as an outcome. The lower limb muscle mass/total muscle mass ratio was significantly associated with incident vertebral fractures independently of total muscle mass (odds ratio 0.697 for 1SD decrease, 95%CI 0.500-0.970). Other muscle mass distribution index showed no significant association with incident vertebral fractures. The findings from the present study suggest that distribution of muscle mass is associated with fracture risk independently of total muscle mass.

研究分野：予防医学

キーワード：筋量分布 骨折リスク 地域在住女性 コホート研究

### 1. 研究開始当初の背景

サルコペニアは、筋肉量減少と筋機能（筋力、身体能力）の低下を特徴とする症候群で、主徴である筋肉量の診断は、二重エネルギー X 線吸収法（DXA 法）での測定が臨床診断および研究で推奨され、指標として Appendicular skeletal muscle mass index（ASMI：四肢の除脂肪軟部組織 / 身長<sup>2</sup>）が用いられている。サルコペニアは骨折の危険性を増大させるといわれているが、女性において ASMI の低下は有意な骨折リスク要因ではなかったという報告がある。また、男性において ASMI と全骨折の間には有意な関連を示さない結果の報告もある。一方、症例対照研究で下肢の ASMI が大腿骨近位部骨折並びに椎体骨折と有意に関連すること示し、下肢の筋肉量低下が骨折のリスク要因となることを示唆している。

これらの検証結果の相違から、筋が骨折に与える影響として、単に四肢全体の筋肉量が重要な要因というわけではなく、筋肉量の分布も重要な要因となる可能性が考えられる。加齢による筋肉量の減少は、上肢筋に比べ下肢筋において大きいという報告からも、部位により不均一な減少が起こっていることが推察される。そこで、筋肉量の分布の変化が全筋肉量と独立して骨折リスクを上げると、仮説を立てた。

さらに、筋肉量と骨折の関連を検証したこれまでの研究の問題点は、骨折を有した患者での断面的な症例対照研究であること。断面研究では将来の骨折のリスクを評価することができない。加えて、筋機能（筋力、身体能力）、身体活動量、栄養摂取量、既往歴等の様々な交絡要因を調整した上での検証が必要であるが、これも十分でない。これらの問題を解決するには、筋肉量分布に加えて、様々な交絡要因を幅広くとらえた大規模なコホート研究が必要である。

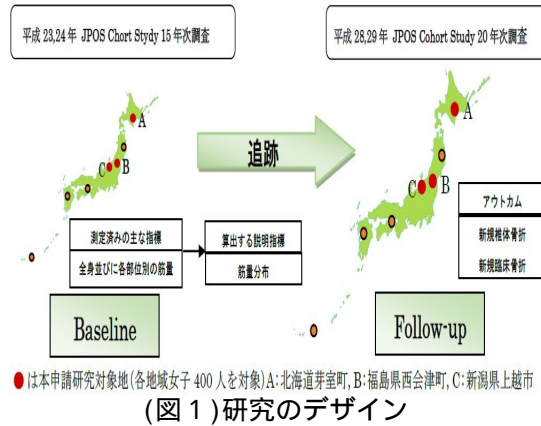
### 2. 研究の目的

DXA 法による筋肉量を把握済みの女性コホートにおいて、5 年間の追跡を行い、新規椎体骨折、新規臨床骨折を把握し、筋肉量の分布は全筋肉量と独立して骨折リスクを上げるかを解明する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 研究デザインと調査対象地域

研究デザインは、Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study の 15 年次調査を baseline、20 年次調査を follow-up とした縦断研究とした。JPOS Cohort Study は、1996 年に開始され全国 7 市町住民から無作為抽出した女性 4550 人を対象にしたコホート研究であり、女性を対象にした骨粗鬆症関連のコホート研究では我が国最大級である。本研究では、7 市町の内、15 年と 20 年次調査を行った、北海道芽室町、福島県西会津町、新潟県上越市を対象地域とした（図 1）。



#### (2) 調査対象者

本研究の対象 3 地域で対象者の内、baseline 時 50 歳以上で DXA 法にて筋肉量を把握している者で、かつその後 5 年間で新規椎体骨折発生または新規臨床骨折発生の有無を把握している者を対象者とした。

#### (3) 方法

##### 筋肉量の把握

Hologic 社製 QDR4500A 車載型（図 2）を対象地域に派遣し、DXA 法で全身スキャンし、除脂肪軟部組織量の測定を行った。DXA 法での全身スキャンは、現有のソフト APEX Ver2.3 を用いて頭部、体幹、上肢、下肢等の各部位別に分けた除脂肪軟部組織量を測定した。これを利用して各部位別の筋肉量を測定した（図 3）。



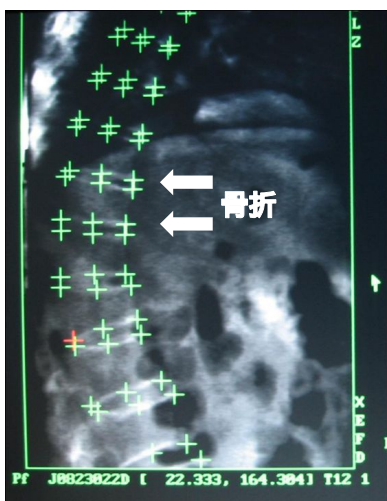
(図 2) Hologic 社製 QDR4500A 車載型



(図 3) DXA 法による各部位別の筋肉量測定

## 胸腰椎のデジタル画像撮影による椎体骨折の診断

Baseline 調査で撮影したデジタル画像上で、現有のソフト半自動 morphometry ソフトウェアを用いて、第4胸椎から第4腰椎、計13椎体の前上縁、前下縁、後上縁、後下縁、天板中天、底板中天の計6点をポイントした(図4)。得られた座標から各椎体の前縁高、後縁高、中央高を算出した。Follow-up 調査でも同様に各椎体の前縁高、後縁高、中央高を算出した。追跡期間中に、前縁高、後縁高、中央高いずれか20%以上減高し、かつ McCloskey-kanis 基準 (McCloskey, 1993) か Semi-quantitative vertebral assessment 法 (Genant, 2001) を満たす椎体を骨折と診断した。



(図4) 椎体骨折判定のための椎体計測

### 新規臨床骨折の判定

新規臨床骨折は問診で把握した。臨床骨折は、「痛みを伴い、医療機関でレントゲン撮影を受けて医師によって診断された骨折」と定義した (Chen, 2004)。

### その他の測定

身長、体重、body mass index、栄養摂取量、運動機能等を測定した。栄養摂取量は問診にて把握した。運動機能は、握力(武井機器工業,TKK5101)、10m 最大歩行速度(竹井機器社製 TKK-19919)を測定した。

### 統計解析

新規椎体骨折または新規臨床骨折の発生を outcome とし、筋肉量の分布指標と交絡要因を独立変数として、筋肉量の分布が骨折リスクを増大させるか Logistic 回帰分析を用いて検証した。その後、同モデルに全筋肉量を投入し、筋肉量の分布が全筋肉量と独立して骨折リスクと関連するかを検討した。有意水準は  $p < 0.05$  とした。

筋肉量の分布指標は、Appendicular skeletal muscle mass (ASM)/全筋肉量、上肢筋肉量/全筋肉量、下肢筋肉量/全筋肉量とした。

## 4. 研究成果

(表1) 新規椎体骨折発生別でみた対象者の特性

	全体	新規椎体骨折あり群	新規椎体骨折なし群	p値
	n=570	n=47	n=523	
年齢(歳)	65.9 ± 9.3	73.4 ± 8.2	65.3 ± 9.1	<0.001
身長(cm)	152.0 ± 6.4	147.9 ± 6.8	152.3 ± 6.2	<0.001
体重(kg)	53.0 ± 8.5	50.3 ± 8.5	53.3 ± 8.5	0.021
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.5	23.0 ± 3.5	23.0 ± 3.5	0.989
全筋肉量(kg)	36.3 ± 4.0	34.7 ± 3.8	36.4 ± 4.0	0.006
ASM (kg)	15.2 ± 1.9	14.6 ± 1.8	15.3 ± 1.9	0.028
上肢筋肉量(kg)	3.8 ± 0.5	3.6 ± 0.5	3.8 ± 0.5	0.030
下肢筋肉量(kg)	11.4 ± 1.5	11.0 ± 1.4	11.5 ± 1.5	0.037
ASM/全筋肉量	0.42 ± 0.02	0.42 ± 0.02	0.42 ± 0.02	0.356
上肢筋肉量/全筋肉量	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.762
下肢筋肉量/全筋肉量	0.31 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.396
腰椎骨密度(g/cm <sup>2</sup> )	0.883 ± 0.161	0.774 ± 0.144	0.893 ± 0.159	<0.001
握力(kg)	22.5 ± 4.2	21.0 ± 4.0	22.6 ± 4.2	0.011
最大努力歩行速度(m/s)	1.9 ± 0.4	1.7 ± 0.4	1.9 ± 0.4	<0.001
摂取エネルギー量(kcal/day)	1668.6 ± 327.0	1662.8 ± 368.2	1669.1 ± 323.5	0.899

n, number; SD, standard deviation; BMI, body mass index; ASM, appendicular skeletal muscle mass. p値, 対応のない検定によるp値。

表1は、対象者を新規椎体骨折発生の有無で分けて見た、baseline での対象者の主な特性である。新規椎体骨折発生者は、新規椎体骨折が発生していない者と比較すると、高齢であり、身長が低く、体重が少なかった。腰椎骨密度は、新規椎体骨折発生者で有意に低値であった。新規椎体骨折発生者の握力は、新規椎体骨折が発生していない者より有意に低く、最大努力歩行速度は有意に遅かった。新規椎体骨折発生者の全筋肉量、ASM、上肢筋肉量、下肢筋肉量は、新規椎体骨折が発生していない者より、有意に低かった。筋肉量の分布指標である ASM/全筋肉量、上肢筋肉量/全筋肉量、下肢筋肉量/全筋肉量は、両者に有意な差はなかった。

(表2) 新規臨床骨折発生別でみた対象者の特性

	全体	新規臨床骨折あり群	新規臨床骨折なし群	p値
	n=679	n=48	n=631	
年齢(歳)	67.1 ± 9.9	69.0 ± 10.6	67.0 ± 9.8	0.165
身長(cm)	151.4 ± 6.5	151.3 ± 7.3	151.4 ± 6.5	0.900
体重(kg)	52.7 ± 8.8	53.7 ± 10.7	52.7 ± 8.6	0.933
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 ± 3.6	23.4 ± 4.0	23.0 ± 3.6	0.441
全筋肉量(kg)	36.1 ± 4.1	36.3 ± 4.9	36.1 ± 4.0	0.645
ASM (kg)	15.1 ± 2.0	15.2 ± 2.2	15.1 ± 1.9	0.622
上肢筋肉量(kg)	3.8 ± 0.5	3.8 ± 0.6	3.8 ± 0.5	0.905
下肢筋肉量(kg)	11.3 ± 1.5	11.5 ± 1.8	11.3 ± 1.5	0.501
ASM/全筋肉量	0.42 ± 0.02	0.42 ± 0.02	0.42 ± 0.02	0.769
上肢筋肉量/全筋肉量	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.376
下肢筋肉量/全筋肉量	0.31 ± 0.02	0.32 ± 0.01	0.31 ± 0.02	0.482
全身骨密度(g/cm <sup>2</sup> )	0.860 ± 0.108	0.828 ± 0.093	0.863 ± 0.109	0.036
握力(kg)	22.1 ± 4.5	21.6 ± 5.0	22.1 ± 4.4	0.458
最大努力歩行速度(m/s)	1.9 ± 0.4	1.8 ± 0.5	1.9 ± 0.4	0.903
摂取エネルギー量(kcal/day)	1661.2 ± 319.8	1640.5 ± 306.0	1662.8 ± 321.0	0.643

n, number; SD, standard deviation; BMI, body mass index; ASM, appendicular skeletal muscle mass. p値, 対応のない検定およびMann-Whitney U 検定によるp値。

表2は、対象者を新規臨床骨折発生の有無で分けてみた、baseline での対象者の主な特

性である。新規臨床骨折発生者の全身骨密度は、新規臨床骨折が発生していない者と比較すると、有意に低値であった。その他の主な特性は、両者に有意な差は認められなかった。

(表3) 筋肉量分布指標と新規発生椎体骨折との関連

		OR	95% CI
Model 1	ASM/全筋肉量 (ISD decrease)	0.765	(0.561, 1.041)
	上肢筋量/全筋肉量 (ISD decrease)	1.052	(0.776, 1.427)
	下肢筋量/全筋肉量 (ISD decrease)	0.703	(0.513, 0.963)
Model 2	ASM/全筋肉量 (ISD decrease)	0.781	(0.563, 1.082)
	上肢筋量/全筋肉量 (ISD decrease)	1.099	(0.797, 1.516)
	下肢筋量/全筋肉量 (ISD decrease)	0.697	(0.500, 0.971)
Model 3	ASM/全筋肉量 (ISD decrease)	0.781	(0.564, 1.083)
	上肢筋量/全筋肉量 (ISD decrease)	1.103	(0.798, 1.525)
	下肢筋量/全筋肉量 (ISD decrease)	0.697	(0.500, 0.970)

OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; SD, standard deviation;

ASM, appendicular skeletal muscle mass.

Model 1: 年齢で調整.

Model 2: 年齢、身長、腰椎骨密度、握力で調整.

Model 3: 年齢、身長、腰椎骨密度、握力、全筋肉量で調整.

表3は、筋肉量の分布指標と新規発生椎体骨折との関連を見た結果である。Mode 1は、年齢で調整したものである。Mode 2は、年齢、身長、腰椎骨密度、握力で調整したものである。Mode 3は、Mode 2に全筋肉量を加えたものである。結果は、ASM/全筋肉量および上肢筋量/全筋肉量と新規発生椎体骨折の間には有意な関連は示さなかった。一方、下肢筋量/全筋肉量と新規発生椎体骨折の間では、全てのモデルで有意に関連していた。Mode 2に全筋肉量を加えた Mode 3では、下肢筋量/全筋肉量が全筋肉量と独立して新規発生椎体骨折と関連していた。また、下肢筋量/全筋肉量が1SD減少するごとに、新規椎体骨折が発生するオッズ比は0.697であった。つまり、全筋肉量に対する下肢筋量の分布が1SD減少するごとに、新規椎体骨折の発生リスクが減少することを意味する。全筋肉量に対する下肢筋量の分布が減少することは、他の部位の筋肉量の分布が増加することを意味する。下肢筋量の分布が減少したとき、椎体と関連する部位である体幹の筋肉量の分布が増加したと仮定すると、本研究の結果は、全筋量に対する体幹の筋肉量の分布が増加すると、新規椎体骨折の発生リスクは減少すると推察できる。これを確認するために、筋量分布指標として体幹筋量/全筋肉量を計算し、新規椎体骨折の発生との関連を検討すべきである。しかし、体幹の除脂肪軟部組織量は筋肉量以外の軟部組織量を多く含むため、DXA法で測定した体幹の除脂肪軟部組織量から体幹の筋肉量を推定することは難しい。したがって、本研究では体幹筋量/全筋肉量と新規椎体骨折の発生との関連を検討するには限界がある。今後、DXA法で測定した体幹の除脂肪軟部組織量から筋肉量の推定方法の考案が必要かもしれない。

筋肉量の分布指標と新規発生臨床骨折と

の関連を、筋肉量の分布指標と新規発生椎体骨折との関連の検討と同様に Logistic 回帰分析で検討したが、全てのモデルで有意なモデルは得られなかった。

本研究では、筋肉量の分布が、全筋肉量と独立して骨折リスクと関連することが示唆された。

## 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2件)

Tachiki T, Kouda K, Dongmei N, Tamaki J, Iki M, Kitagawa J, Takahira N, Sato Y, Kajita E, Fujita Y, Yura A, Kagamimori S. Muscle strength is associated with bone health independently of muscle mass in postmenopausal women: the Japanese population-based osteoporosis study. *J Bone Miner Metab.* 2017. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s00774-017-0895-7. (査読有)

Kouda K, Dongmei N, Tamaki J, Iki M, Tachiki T, Kajita E, Nakatani Y, Uenishi K, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Relative importance of central and peripheral adiposities on cardiometabolic variables in females: A Japanese population-based study. *J Clin Densitom.* 2017. 20, 58-65. doi: 10.1016/j.jocd.2016.04.004.

[学会発表](計2件)

Kitagawa J, Tachiki T, Iki M, Tamaki J, Kouda K, Sato Y, Kajita E, Takahira N, Kagamimori S, JPOS Study Group. Walking steps correlated with bone mineral density at the femoral neck independently of muscle function in postmenopausal Japanese women. *International Conference on Frailty & Sarcopenia Research* 2018. 2018

Tachiki T, Iki M, Tamaki J, Kitagawa J, Kouda K, Sato Y, Kajita E, Takahira N, Kagamimori S. Daily physical activity is associated with smaller decrease in bone mineral density: evaluation using an objective activity measurement with a triaxial accelerometer in Japanese women. *IEA 2017 World Congress of Epidemiology.* 2017

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kindai.ac.jp/pubheal/jpos/index.html>

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

立木 隆広 (TACHIKI, Takahiro)

近畿大学・医学部・助教

研究者番号: 10734650