

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（A）
 研究期間：2005 ～ 2008
 課題番号：17207021
 研究課題名（和文） 脆弱性骨折と骨代謝マーカーの生理的多型性が日常生活動作と
 早期死亡に及ぼす影響
 研究課題名（英文） The effect of fragile fracture and bone marker to activity of
 daily living and death
 研究代表者
 青柳 潔 (AOYAGI KIYOSHI)
 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
 研究者番号：80295074

研究成果の概要：

横断調査で、年齢群別尿中 NTX/Cr について、男性では各年齢群においてはほぼ一定を示したが、女性では 40 歳代から 50 歳代にかけて高くなった。また、女性では骨量と骨折者の割合に有意差がみられ、全ての ADL 項目で骨折なしと答えた対象者に比べ骨折ありと答えた対象者の不自由者割合が高かった。縦断調査では 1998-99 年にコホート設定された女性を対象とした。死亡に対する年齢調整オッズ比を計算したところ、踵骨骨量（スティッフネス）の減少は死亡と有意な関連を示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
17 年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
18 年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
19 年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
20 年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
総計	19,900,000	5,970,000	25,870,000

研究分野：生物学・人類学

科研費の分科・細目：生理人類学

キーワード：人類学、老化、骨粗鬆症、骨折、骨代謝マーカー、死亡、日常生活動作

1. 研究開始当初の背景

高齢女性に多発する脆弱性骨折（骨粗鬆症関連骨折）は、痛み、精神的・不安、日常生活動作(ADL)制限等を来し、生活の質(QOL)を著しく低下させ、死亡率の増加も指摘されている。また、骨代謝を特異的に表現する生化学的測定(骨代謝マーカー)は、骨粗鬆症などの代謝性骨疾患において、骨の再構築における骨代謝回転の状況把握に有用とされ、骨吸収マーカーとしての I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx) が臨床現場でも利用されてきた。

ほとんどの部位の骨折は臨床的に診断可能だが、脊椎椎体骨折は明らかな外傷歴がなくても発症することがあり、なかには骨折を自覚していない者も多く、骨折の同定にはレントゲン写真の撮影が必要となる。本研究においては、大島町においては初回・2 回目調査時に脊椎のレントゲン写真を撮影しているため、解析時に既存骨折を除外することができ、正確に新規発生椎体骨折を同定することが出来る。また、初回・2 回目調査時に、各種 ADL 項目の制限度についての調査を行っているため、ADL の現状と共に、

その変化の程度を評価できる。低骨量は脆弱性骨折の重要な危険因子であり、さらに早期死亡にも関連すると報告されているが、大島調査では骨量測定(中手骨、踵骨)も行っているため、骨量の変化率からの評価を行える。

大腿骨頸部骨折と椎体骨折が ADL に影響することが報告されているが、他部位を含めた脆弱性骨折についての縦断的検討は少ない(Fink et al. Osteoporos Int 2003)。椎体骨折は痛み、身体機能低下、ADL 制限、将来の骨折リスク増大とともに死亡率の増加が指摘されている。既存椎体骨折と死亡率との関連が検討されているが、欧米の白人を対象としており、遺伝的、文化的に欧米人とは異なる日本人における検討はなされていない。

2. 研究の目的

地域在住中高年女性において脆弱性骨折及び骨代謝マーカーの生理的多型性が ADL ならびに死亡率にいかに関連するかを検討することである。

3. 研究の方法

1. 調査対象

横断調査：長崎県五島市富江町、三井楽町、玉之浦町、岐宿町、長崎県西海市西彼町、長崎県雲仙市小浜町、千々石町、吾妻町に在住の 40 歳以上 1793 名(男性 622 名、女性 1171 名)を対象とした。

縦断調査：長崎県西海市大島町の縦断研究対象は 1998-99 年にコホート設定された女性 588 名である。本コホートに対し、2 回目調査(01-03 年)を実施した。

2. 質問紙調査

(1) 日常生活動作(ADL)(横断調査、縦断調査)

質問紙にて 1) 車の乗り降り、2) 2 時間立ってられる、3) 腰を曲げ、軽いものを持ち上げる、4) 床から 5 kg の物を持ち上げる、5) 頭より高い所にあるものに手を伸ばす、6) ソックスやストッキングをはく、7) 平らな所を 100 m 歩く、8) 止まらずに階段を 10 段登る、9) 階段を 10 段降りる、10) 自分の食事を作る、11) 重い家の仕事や庭の掃除、12) 食べ物や洋服の買い物、13) 15 kg 位の重いかばんや 3-4 歳の子供を持ち上げたりする、14) 食事をしたり、洋服を着たりする、について不自由度の有無を調べた。回答は 1. なし、2. 少し、3. かなり、4. 助けがいつも必要、から一つを選択してもらった

本研究では、1. なし、2. 少し、3. かなり、4. 助けがいつも必要、のうち、1. なしと回答したものを“不自由度なし”、2、3、4 と回答したものを“不自由度あり”とした。

横断研究においては、上記 14 項目の日常生活動作中、3 項目以上の不自由があれば、日常

生活動作制限ありと定義した。

縦断研究においては、郵送し、上記 14 項目の日常生活動作中、3 項目以上の不自由悪化があれば、日常生活動作悪化ありと定義した。

(2) 骨折(横断調査、縦断調査)

これまでに、骨折したことがありますか? という問いに対し、“はい”と答えたものを骨折あり、“いいえ”と答えたものを骨折なしとした。“はい”と回答したものについては骨折した時の年齢、骨折した部位、骨折の理由の聞き取り調査を行い、回答してもらった。

*レントゲン写真撮影・新規及び既存椎体骨折の診断・非脊椎骨折(縦断調査)

既存脊椎椎体骨折とは初回調査時(1998-99 年)の脊椎レントゲン写真側面像を計測した、形態学的骨折である。各脊椎の前壁、中央、後壁の高さのうち、集団の平均から 3 標準偏差以下のものが少なくとも一つあれば、既存椎体骨折ありと診断した。既存非脊椎椎体骨折とは初回調査時の骨折の既往で、強度の外力によるものを除いた骨折である。既存全骨折とは既存脊椎椎体骨折または既存非脊椎椎体骨折の存在である。

新規骨折とは初回調査と 2 回目調査(2001-2003 年)間の骨折発生であり、その期間は、2.0-5.5 年であり、平均(標準偏差) 3.4(0.3) 年だった。新規脊椎椎体骨折とは脊椎レントゲン写真側面像を計測した、形態学的骨折である。各脊椎の前壁、中央、後壁の高さを計測し、初回の値と比較して 20%以上減じている場合を新規発生骨折と診断した。新規非脊椎椎体骨折は強度の外力によるものを除いた骨折である。新規全骨折とは新規脊椎椎体骨折または新規非脊椎椎体骨折の存在である。

(3) 生存調査(縦断調査)

聞き取りにて、大島町コホートの生存、死亡、転出状況を調べた。

3. 測定(横断調査、縦断調査)

対象者の骨量は踵骨超音波法(A-1000、LunarCorp.)を用いて使用した。大島町では中手骨骨量(mBMD, ボナライザー、帝人)の初回、2 回目のデータを用いた。

4. NTx/Cr(横断調査)

午前中の調査に参加した対象者の尿を採取し、NTx/Cr を測定した。

調査に際してはその主旨と検査事項を十分に説明した。

4. 研究成果

——横断研究——

対象者の年齢の平均（標準偏差）は、男性で 65.4 (10.0) 歳、女性で 64.8 (9.8) 歳であり、範囲は男性が 40-91 歳、女性が 40 歳-88 歳であった。

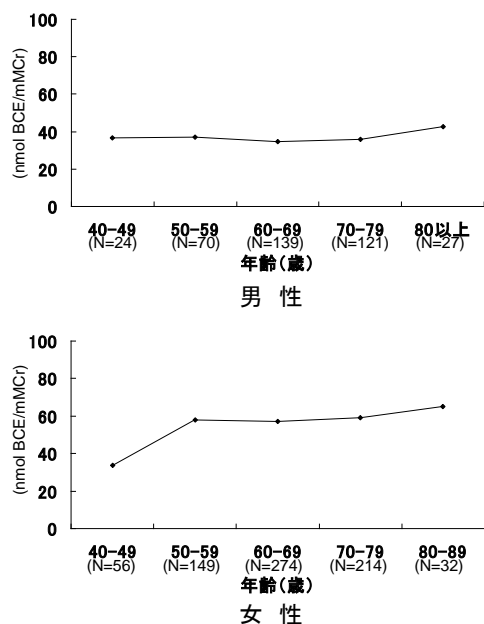
年齢群別骨量レベル

踵骨 Stiffness index により判定した骨量レベルの平均値は、男女とも年齢が高くなるに従い減少する傾向がみられ、特に女性では男性に比べ著しい減少がみられた。

年齢群別尿中 NTX/Cr の平均値

男性では各年齢群において平均値はほぼ一定を示したが、女性では 40 歳代から 50 歳代にかけて平均値が高くなった。全体的に女性の平均値は男性に比べ高い値を示した。

年齢群別尿中 NTX/Cr 平均値



年齢群別骨折

骨折 (全ての部位)

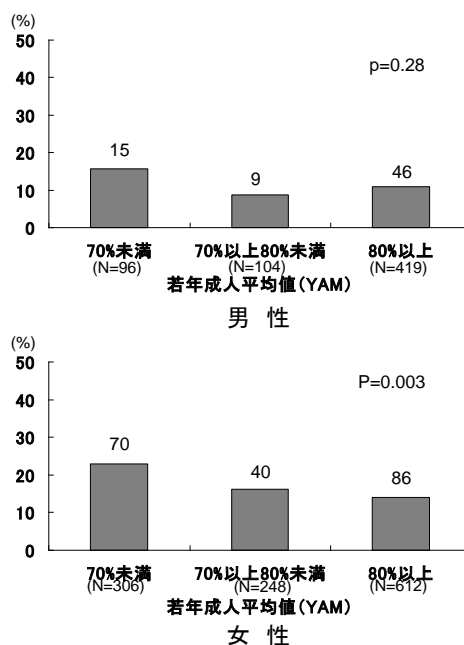
男女ともに各年齢群にて骨折者がみられた。特に女性では 40 歳代から年齢が高くなるに従

い骨折者割合は増加する傾向にあった。女性では年齢群と骨折 (全ての部位) 者割合に有意差がみられたが、男性では有意差はみられなかった。

骨量と骨折

女性では YAM70%未満者の骨折者割合が高く、YAM70%以上からは減少傾向を示した。男性では女性と同じように YAM70%未満者の骨折者割合は高かったが YAM80%以上より YAM70%以上 80%未満の骨折者の方が低い割合を示した。女性では骨量と骨折者の割合に有意差がみられたが、男性では有意な差はみられなかった。

BMDと骨折者割合



NTx/Cr と骨折

男性では NTX/Cr が 35.4 未満、35.4 以上 54.4 未満、54.4 以上においてほぼ一定の骨折者割合を示した。女性では Ntx/Cr の値が高くなるに従い骨折者割合は徐々に増加傾向を示したが、男女とも NTX/Cr と骨折者割合に有意な差はみられなかった。

骨折と ADL 不自由

車の乗り降り

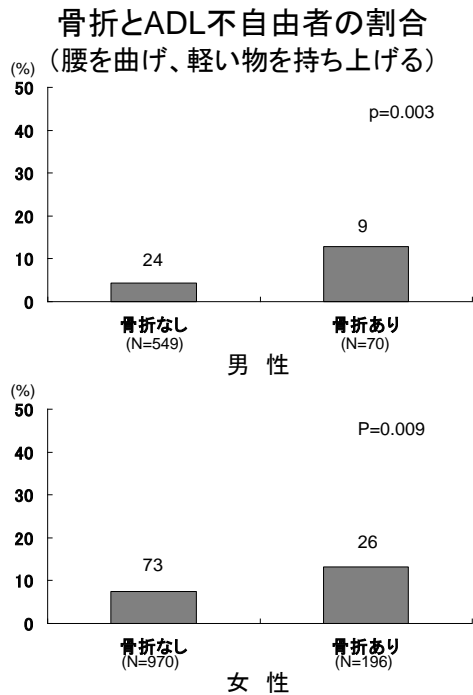
男女とも、骨折なしと答えた対象者に比べ骨折ありと答えた対象者の不自由者割合が高く、骨折有無と不自由者割合に有意な差がみられた。

2時間立っている

女性では骨折なしと答えた対象者に比べ、骨折ありと答えた対象者の不自由者割合が高く、骨折有無と不自由者割合に有意な差がみられたが、男性では有意な差はみられなかった。

腰を曲げ軽いものを持ち上げる

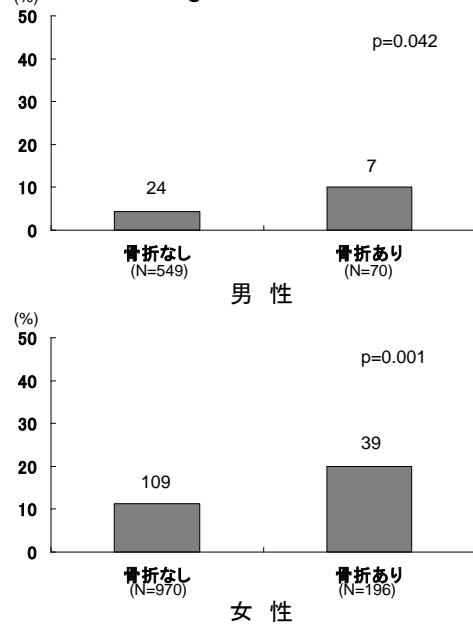
男女とも、骨折なしと答えた対象者に比べ骨折ありと答えた対象者の不自由者割合が高く、骨折有無と不自由度の割合に有意な差がみられた。



床から5kgの物を持ち上げる

男女とも、骨折なしと答えた対象者に比べ骨折ありと答えた対象者の不自由者割合が高く、骨折有無と不自由度の割合に有意な差がみられた。

骨折とADL不自由者の割合 (床から5kgの物を持ち上げる)



頭より高い所にあるものに手を伸ばす

男女とも、骨折なしと答えた対象者に比べ骨折ありと答えた対象者の不自由者割合が高く、骨折有無と不自由度の割合に有意な差がみられた。

ソックスやストッキングをはく

男女ともに骨折有無と不自由者割合に有意な差はみられなかった。

平らな所を100m歩く

女性では骨折なしと答えた対象者に比べ、骨折ありと答えた対象者の不自由者割合が高く、骨折有無と不自由者割合に有意な差がみられたが、男性では有意な差はみられなかった。

止まらずに階段を10段登る

女性では骨折なしと答えた対象者に比べ、骨折ありと答えた対象者の不自由者割合が高く、骨折有無と不自由者割合に有意な差がみられたが、男性では有意な差はみられなかった。

階段を10段降りる

女性では骨折なしと答えた対象者に比べ骨折ありと答えた対象者の不自由度の割合が高く、骨折有無と不自由者割合に有意な差がみられた。

が、男性では有意な差はみられなかった。

自分の食事を作る

男女とも、骨折なしと答えた対象者に比べ骨折ありと答えた対象者の不自由者割合が高く、骨折有無と不自由者割合に有意な差がみられた。

重い家の仕事や庭の仕事

女性では骨折なしと答えた対象者に比べ、骨折ありと答えた対象者の不自由度の割合が高く、骨折有無と不自由者割合に有意な差がみられたが、男性では有意な差はみられなかった。

食べ物や洋服の買い物

男女とも骨折有無と不自由者割合に有意な差はみられなかった。

15kg位の重いかばんや3-4歳の子供を持ち上げたりする

女性では骨折なしと答えた対象者に比べ骨折ありと答えた対象者の不自由者割合が高かった。また他の不自由質問項目より高い割合を示した。女性では骨折有無と不自由者割合に有意な差がみられたが、男性では有意な差はみられなかった。

食事をしたり、洋服を着たりする

女性では骨折なしと答えた対象者に比べ、骨折ありと答えた対象者の不自由度の割合が高く、骨折有無と不自由度の割合に有意な差がみられたが、男性では有意な差はみられなかった。

——縦断研究——

初回調査時 588 名中、生存 497 名、死亡 47 名、転出 44 名であった。

死亡に対する年齢調整オッズ比 (n=544) を計算した。踵骨骨量 (スティッフネス) の 1 SD 減少はオッズ比 1.63 と有意な関連を示した。既存脊椎椎体骨折、既存非脊椎椎体骨折、既往全骨折、中手骨骨量 (mBMD) は有意な関連を示さなかった。

死亡に対する年齢調整オッズ比 (n=356) を計

算した。年間変化率：踵骨骨量 (スティッフネス) (%) の 1 SD 減少はオッズ比 1.71 とボーダーラインの関連だった。新規脊椎椎体骨折、新規非脊椎椎体骨折、新規全骨折、年間変化率：中手骨骨量 (mBMD) (%) は有意な関連を示さなかった。

日常生活動作悪化に対する年齢調整オッズ比 (n=544) を計算した。踵骨骨量 (スティッフネス) の 1 SD 減少はオッズ比 1.31 とボーダーラインの関連だった。既存脊椎椎体骨折、既存非脊椎椎体骨折、既往全骨折、中手骨骨量 (mBMD) は有意な関連を示さなかった。

日常生活動作悪化に対する年齢調整オッズ比 (n=355) を計算した。年間変化率：踵骨骨量 (スティッフネス) (%)、新規脊椎椎体骨折、新規非脊椎椎体骨折、新規全骨折、年間変化率：中手骨骨量 (mBMD) (%) は有意な関連を示さなかった。

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 8 件)

1. Kadota K, Takamura N, Aoyagi K, et al. Availability of Cardio-Ankle Vascular Index(CAVI) as a Screening Tool for Atherosclerosis. Circulation Journal (査読有), 72(2):304-308, 2008
2. 青柳潔. 地域在住中高年女性における新規脊椎骨折と QOL. Osteoporosis Japan (査読無), 15(3) 182-184, 2007
3. Kanagae M, Abe Y, Honda S, Takamura N, Kusano Y, Takemoto T, Aoyagi K. Determinants of Self-Rated Health among Community-Dwelling Women Aged 40 Years and Over in Japan. Tohoku J Exp Med (査読有) 210(1); 11-19, 2006
4. Tahara Y, Aoyagi K. et al. Physique, body composition and maximum oxygen

consumption of selected soccer players of kunimi high school, Nagasaki, Japan. J Physiol Anthropol (査読有) 25(4); 291-297, 2006

5. Toba N, Sakai A, Aoyagi K, Yoshida S, Honda S, Nakamura T. Prevalence and involvement patterns of radiographic hand osteoarthritis in Japanese women: the Hizen-Oshima Study. J Bone Miner Metab (査読有) 24(4); 344-348, 2006
6. Tamari K, Tinley P, Briffa K, Aoyagi K. Ethnic-, gender-, and age-related differences in femorotibial angle, femoral antetorsion, and tibiofibular torsion: cross-sectional study among healthy Japanese and Australian Caucasians. Clin Anat (査読有) 19(1); 59-67, 2006
7. 富田雅人、青柳潔ら。骨粗鬆症リスク評価ツール(FOSTA)の前腕骨骨密度による骨粗鬆症識別能。整形外科と災害外科 (査読無) 54(4) : 631-633, 2005
8. Morita M, Takamura N, Kusano Y, Abe Y, Moji K, Takemoto T, Aoyagi K. Relationship between falls and physical performance measures among community-dwelling elderly women in Japan. Aging Clin Exp Res (査読有) 17(3); 211-216, 2005

[学会発表] (計 4 件)

1. Abe Y, Aoyagi K. The association of stiffness index and cross-linked N-telopeptides of type I collagen with any clinical fractures differs with age and gender. ASBMR 30th Annual Meeting (Montreal, Canada), 2008
2. Aoyagi K, Abe Y. Height Loss and Decreased Physical Function in Japanese Women: The Hizen-Oshima Study. ASBMR 29th Annual Meeting (Honolulu, USA), 2007
3. Abe Y, Aoyagi K. Performance of a Simple

Clinical Tool (FOSTA) for Identifying Undiagnosed Osteoporosis Patients in Japanese Women: Multicenter Study. ASBMR 28th Annual Meeting (Philadelphia, USA), 2006

4. Abe Y, Aoyagi K. Prediction of Vertebral Fracture Risk by Radiographic Absorptiometry and Quantitative Ultrasound in Japanese Women. ASBMR 27th Annual Meeting (Nashville, USA) 2005

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青柳 潔 (AOYAGI KIYOSHI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：80295074

(2) 研究分担者

安部 恵代 (ABE YASUYO)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：90372771

高村 昇 (TAKAMURA NOBORU)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：30205068

進藤 裕幸 (SHIBDO HIROYUKI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：30107677

尾崎 誠 (OSAKI MAKOTO)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・講師
研究者番号：20380959

前田 隆浩 (MEDA TAKAHIRO)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・
研究者番号：40284674

中里 未央

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：00380973

(3) 連携研究者

叶 兆嘉 (YE ZHAOJIA)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：80457499