

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03897

研究課題名（和文）加齢性運動器疾患の大規模分子疫学コホート研究10年後フォローアップ

研究課題名（英文）A molecular cohort study on age-related musculoskeletal diseases: 10-year follow-up

研究代表者

中村 和利（Nakamura, Kazutoshi）

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：70207869

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：2011年に開始した加齢性運動器疾患のコホート研究の10年後フォローアップを完了した。40から74歳の12,535人を対象として生活習慣等のアンケート調査を行い、6,902（55.1%）より回答を得た。2017年から2019年までに343人が死亡し、この期間における死亡の有意な関連要因は、性、年齢、BMI、喫煙、総身体活動量であった。骨粗鬆症性骨折に関しては食事中カルシウム・ビタミンKなどの栄養リスク要因を、膝関節症に関しては人口統計学的特徴に加えて緑茶が予防要因であることを、再発性転倒に関してはBMIおよび身体活動との関連性を、慢性疼痛に関しては身体活動が予防要因であることを解明できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、本邦初の加齢性運動器疾患の大規模コホート研究であり、運動器疾患群の包括的予防と要介護者の増加抑制を最終目標としている。その10年後追跡調査を完了し、日本人の骨粗鬆症性骨折、変形性膝関節症、慢性疼痛、全死亡の基本的なリスク要因を解明することができた。本研究から発信されるエビデンスは日本人の健康寿命延伸に直接貢献するエビデンスとなる。

研究成果の概要（英文）：A 10-year follow-up of a cohort study of age-related musculoskeletal disease initiated in 2011 was completed. The 12,535 subjects aged 40 to 74 years were surveyed about their lifestyle, etc. and 6,902 (55.1%) responded. The 343 deaths occurred between 2017 and 2019, and significant factors associated with death during this period were sex, age, BMI, smoking, and total physical activity. We were able to elucidate nutritional risk factors such as dietary calcium and vitamin K for osteoporotic fractures, green tea as a protective factor for knee arthritis in addition to demographic characteristics, BMI and physical activity for recurrent falls, and physical activity as a protective factor for chronic pain.

研究分野：運動器疾患の予防医学

キーワード：運動器疾患 コホート研究 フォローアップ 老化 社会医学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本の高齢化は加速している。日本の老年人口割合は2000年に17.4%、2017年に27.7%であり、2025年には30.0%、2035年には32.8%に上昇すると推計されている(国民衛生の動向2018/19)。高齢化と共に要介護認定者数の増加も顕著である。要介護認定者数は、制度スタート時の218万人(2000年)から633万人(2017年、2.9倍)と高齢化率を大幅に上回る勢いで増え続けている。高齢者の生活の質の維持と国民の医療・介護費用増加抑制の両方の観点から、要介護とその関連疾患の予防法の確立は公衆衛生の喫緊の課題と言える。

骨粗鬆症性骨折や変形性関節症に代表される加齢性運動器疾患は要介護の主要な原因であり、骨折転倒と関節疾患の合計は要介護原因疾患の22%を占め、認知症(18%)や脳卒中(17%)より多く(図1)、これら4疾患で全体の過半数(57%)を占める。本研究は、加齢性運動器疾患(骨粗鬆症性骨折、変形性膝関節症、転倒、慢性疼痛)を一次アウトカムとしてデザインされた大規模コホート研究により、本疾患群のリスク要因を包括的に解明し、要介護者の増加抑制を最終目標としている。

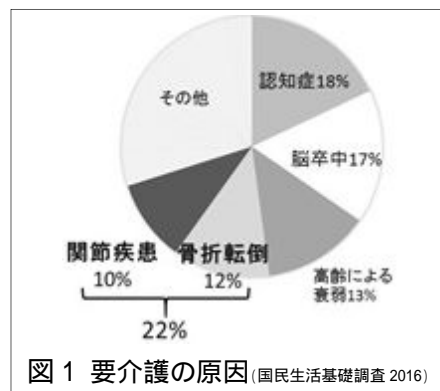


図1 要介護の原因 (国民生活基礎調査2016)

2. 研究の目的

本研究の目的は、フィールド内外の基幹医療機関より対象疾患の新規発生を悉皆的に継続把握することと、10年後アンケート健康調査を行うことで、コホート研究の10年後フォローアップを完了することである。

3. 研究の方法

3.1 デザイン

コホート研究 10年後フォローアップ

3.2 対象者

新潟県村上保健所管内の村上市、関川村、粟島浦村の40から74歳までの全住民(34,802人)すなわち、関川村(対象人口3,065人)、粟島浦村(対象人口178人)、村上市(対象人口31,559人)において2011-2012年にベースライン調査を行った。ベースライン調査において、アンケート調査に協力した14,364人を対象者とした。

3.3 プロジェクトチーム

本研究の共催機関は、新潟県(村上保健所)、村上市、関川村、粟島浦村である。死亡データの収集には村上保健所の協力を得た。

3.4 10年後追跡アンケート調査

アンケート調査票(基本属性、社会経済状況・教育歴・職歴、病歴、運動、食生活、嗜好品、ADL・QOL、生活環境、地域特性、慢性疼痛)を用いて、2021年4月に関川村、2022年4月に粟島浦村・村上市において調査を行った。調査票は郵送法にて配布し、配布数は関川村2,246、粟島浦村83、村上市10,206の合計12,535であった。

3.5 疾患追跡調査

死亡データの収集には、国より人口動態調査に係る調査票情報の提供許可を得て、村上保健所の協力を得た。疾患追跡では、村上総合病院、県立坂町病院、山北徳洲会病院、中条中央病院、荘内病院、たかはし整形外科クリニック、佐々木整形外科、荒川中央クリニックの協力を得た。

4. 研究成果

4.1 10年後アンケート調査

回収数は6,902/12,535(55.1%)であった。現在、データ整理中である。

4.2 死亡調査

2017年から2019年までに343人が死亡した(表1)。この期間における死亡の有意な関連要因は、性(P=0.0043)、年齢(P<0.0001)、BMI(P=0.0049)、喫煙(P=0.0146)、総身体活動量(P=0.0018)であった。

表1 死亡の原因疾患(2017-2019)

	男性	女性
悪性新生物	90	54
心血管疾患	43	18
脳血管疾患	23	8
呼吸器系疾患	25	5
老衰	4	1
自殺	5	4
内分泌・代謝疾患	4	0
腎・泌尿器系疾患	4	2
消化器系疾患	6	2
神経系疾患	9	5
筋骨格系疾患	1	2
不慮の事故等	8	4
不明	5	1
その他	9	1
合計	236	107

4.3 症候性膝関節症に関連する変容可能な要因 (Maturitas 2019;128:53-9)

ベースライン調査参加者のうち、膝関節症または膝の慢性疼痛のない 11,091 人を解析対象とした。5 年間の追跡期間に新規に発生した膝関節症の症例 (Kellgren-Lawrence グレード 2 以上, 429 例) をアウトカムとした。女性、加齢、肥満傾向は、膝関節症の強力なリスク要因であった。男性では、身体活動量が大きいと膝関節症の高リスクで、緑茶を飲む人ほど低リスクであった (図 2)。女性では、飲酒者が高リスクであったが、緑茶の影響は見られなかった。緑茶に含まれるカテキンが脂肪組織由来の炎症性サイトカイン (IL-1 β , TNF- α) を低下させることにより酸化ストレスを抑制すると考えられる。女性で緑茶の影響が見られなかった理由は不明であるが、女性ホルモンが緑茶の作用に競合するためかもしれない。

4.4 身体活動量と慢性腰痛・膝痛のリスク (Eur J Pain 2020;24:863-72)

身体活動量と慢性腰痛・膝痛との関連を解析した。ベースライン調査で慢性腰痛・膝痛がなく、5 年後追跡調査に回答した人 (慢性腰痛 6,621 人、膝痛 6,759 人) を解析対象とした。総身体活動量は仕事や家事などの作業の活動量と余暇における身体活動量の総和とし、MET スコア (MET-時/日) を算出した。慢性疼痛の評価には Short Form 36 (SF-36) の Visual Analogue Scale (VAS) で評価した。総身体活動量と慢性腰痛の発生に有意な関連は見られなかったが、総身体活動量の多い人ほど慢性膝痛のリスクは高かった (傾向 P 値=0.0076)。余暇身体活動量は慢性腰痛では、中等度 (1-3 MET-時間/日) の余暇身体活動量群における慢性腰痛の発生率は余暇活動をしない群の 0.65 倍と有意に低く (図 3)。余暇身体活動量と慢性腰痛発生の関連は U 字型であることが示唆された。適度な余暇身体活動が慢性腰痛予防に効果的である。

4.5 カルシウムとビタミン K は女性において骨粗鬆症性骨折のリスク (Br J Nutr 2021;125:319-28)

ビタミン D、ビタミン K の摂取量とその後 5 年間の骨粗鬆症性骨折の発生を縦断的に解析した。除外基準を除いた 12,794 人 (男性 6,301 人、女性 6,493 人) を解析対象とした。栄養素およびエネルギーの摂取量は、自記式質問票の食事項目から算出した。5 年間の追跡における骨粗鬆症性骨折 (脊椎圧迫骨および非脊椎骨折 [大腿骨近位部骨折、前腕骨遠位部骨折、上腕骨頸部骨折]) の新規発生情報を利用した。残渣法を用いて栄養素を 4 分位により 4 グループに分け、摂取量最大のグループを基準として他の群のリスクを相対値 (ハザード比, HR) として算出した。女性において、カルシウム摂取量が少ないほど骨粗鬆症性骨折の発生率は高く (傾向 P 値=0.005) この関連性は脊椎骨折でより顕著であった (図 4)。男性ではこのような関連は見られなかった。女性において、ビタミン K 摂取量が少ないほど脊椎骨折の発生率の高い傾向が見られた (傾向 P 値=0.006) (図 5)。男性ではこのような関連は見られなかった。女性の骨粗鬆症性骨折予防には、カルシウム不足とビタミン K 不足にならないような食事が重要であることが示唆された。ビタミン K は野菜に含まれ、最大の供給源は納豆 (1 パック 50g あたりのビタミン K 300 mg) である。

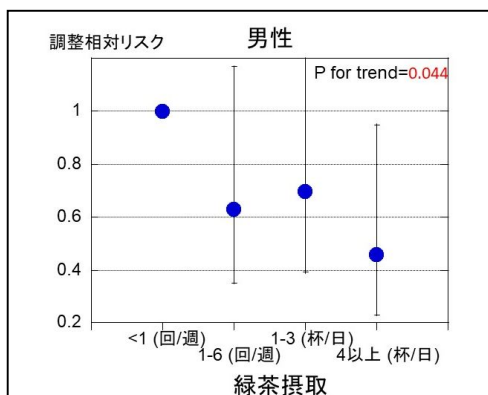


図 2 緑茶摂取と膝関節症のリスク

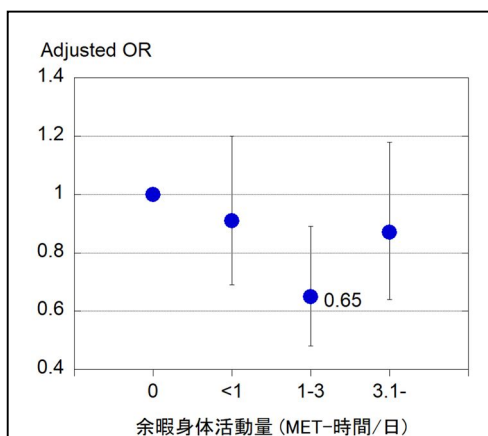


図 3 余暇身体活動量と慢性腰痛リスク

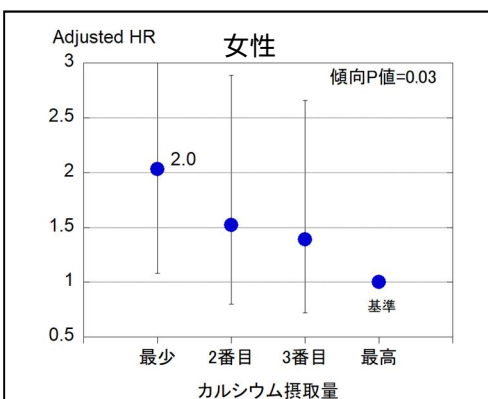


図 4 カルシウム摂取量と脊椎骨折リスク

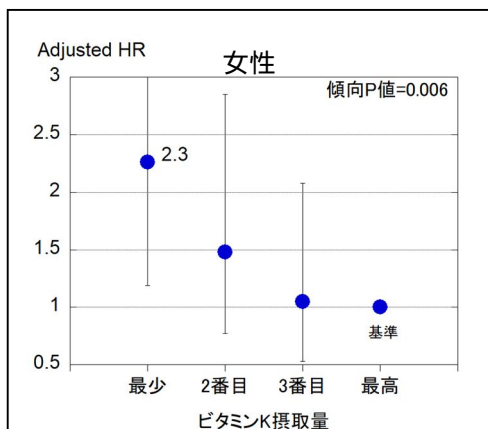


図 5 ビタミン K 摂取量と脊椎骨折リスク

4.6 BMIと再発性転倒のリスク (Geriatr Gerontol Int 2021;21:498-505)

転倒は高齢者の傷害と死亡の重要な原因である。グローバルのメタ解析は、肥満者 (BMI 30 kg/m²) は転倒リスクが高く、過体重者 (BMI 25-29 kg/m²) は転倒リスクが最も低いと結論付けているが、この見解が東アジア人に当てはまるかどうかは明確でない。そこで、本集団において BMI と転倒リスクとの関連を縦断的に調べた。ベースライン調査で再発性転倒がなく (過去1年間に2回以上転倒したと答えた人を再発性転倒ありと定義した)、5年後アンケート調査に回答した7,538人を解析対象とした。BMIの最も高いグループ (過体重群、25.0 kg/m²) の再発性転倒のオッズ比は基準グループ (BMI 20.7-22.7) より統計学的に確かに高く (OR=1.4)。標準BMIより肥満度が高いほど転倒リスクが高いことが示唆されました。そこで、標準BMIより肥満度が高い集団において、BMIと転倒リスクに用量依存関係があるかどうかを解析したところ、統計学的に確かな用量依存関係 (傾向P値=0.034) が示された (図6)。転倒発生は身体機能低下と関連が深いため、過体重群は体重を支えるための身体機能が劣っていると考えられる。本研究により、高齢者の過体重は転倒リスク増加に関連することが明らかになった。

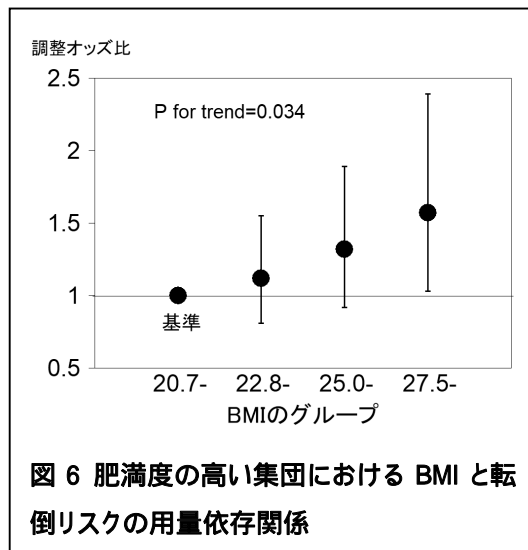


図6 肥満度の高い集団におけるBMIと転倒リスクの用量依存関係

4.7 身体活動と再発性転倒のリスク (Eur Rev Aging Phys Act 2022;19:20)

身体活動は転倒の予防因子と考えられるが、異なった種類の身体活動が転倒予防に及ぼす影響を検討した研究はほとんどない。本研究は、身体活動の種類別に身体活動レベルと再発性転倒の発生率との関連性を明らかにすることを目的とした。余暇身体活動、非余暇身体活動 (仕事、通勤、家事など) のレベルは、METsスコア (METs-h/day: 1日に特定の活動に費やした時間にその運動強度METを掛けたもの) を用いて推定した。非余暇活動量が上がるほど、転倒リスクは上昇した (図7)。基本的に、身体活動は転倒予防の観点から有害であると言える。余暇活動量と再発性転倒リスクを図8に示した。余暇活動量中位のグループ (ウォーキングならば1週間当たり2~7時間相当) の再発性転倒リスクは基準グループ (活動量0) より統計学的に確かに低い値であった (オッズ比=0.7)。適度な余暇活動を行うことで身体機能が良くなることにより転倒のリスクが減ると考えられた。しかしながら余暇活動高位のグループでは再発性転倒リスクの低下は見られなかった。余暇活動量が多くなると身体機能は向上するが、高活動のために転倒のリスクは上がることで転倒予防効果は相殺されるものと考えられた。本研究により、身体活動は潜在的に転倒リスク増加と関連することが示されたが、身体活動の種類により関連性は異なることも明らかになった。余暇における身体活動は、身体機能維持に重要で、ほどほどの運動は転倒予防の観点から高齢者にとって最も好ましいことが明らかになった。

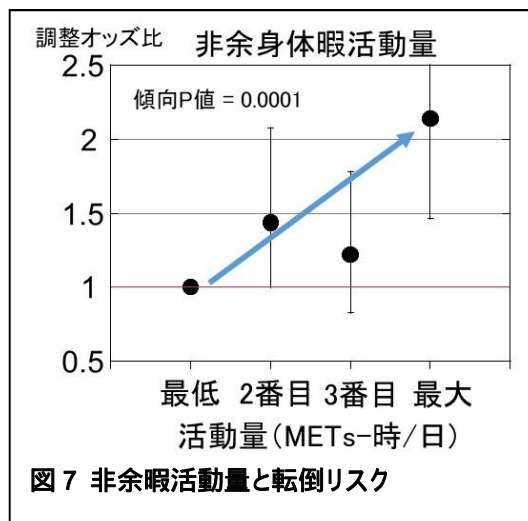


図7 非余暇活動量と転倒リスク

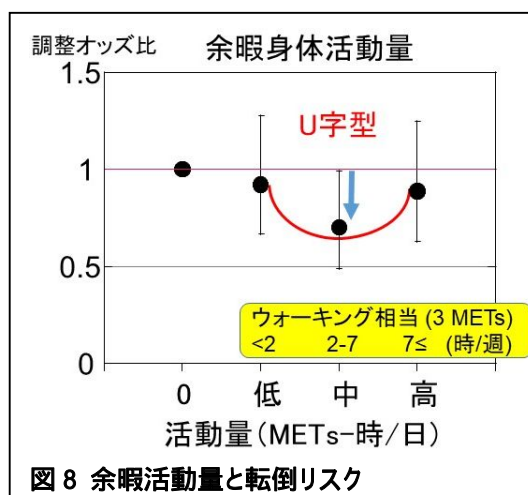


図8 余暇活動量と転倒リスク

4.8 謝辞

フォローアップ調査にご協力いただきました以下の団体に深謝いたします。新潟県・村上保健所、村上市、関川村、粟島浦村、村上総合病院、坂町病院、山北徳洲会病院、新発田病院、中条中央病院、荘内病院、荒川中央クリニック、佐々木整形外科、たかはし整形外科クリニック、佐野医院、村上はまなす病院、黒川病院、下越総合健康開発センター。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Solovev A, Watanabe Y, Kitamura K, Takahashi A, Kobayashi R, Saito T, Takachi R, Kabasawa K, Oshiki R, Platonova K, Tsugane S, Iki M, Sasaki A, Yamazaki O, Watanabe K, Nakamura K	4. 巻 24
2. 論文標題 Total physical activity and risk of chronic low back and knee pain in middle aged and elderly Japanese people: The Murakami cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Pain	6. 最初と最後の頁 863 ~ 872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejp.1535	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Platonova K, Kitamura K, Watanabe Y, Takachi R, Saito T, Kabasawa K, Takahashi A, Kobayashi R, Oshiki R, Solovev A, Iki M, Tsugane S, Sasaki A, Yamazaki O, Watanabe K, Nakamura K	4. 巻 125
2. 論文標題 Dietary calcium and vitamin K are associated with osteoporotic fracture risk in middle-aged and elderly Japanese women, but not men: the Murakami Cohort Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Nutrition	6. 最初と最後の頁 319 ~ 328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0007114520001567	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Takiguchi R, Komatsu R, Kitamura K, Watanabe Y, Takahashi A, Kobayashi R, Oshiki R, Saito T, Kabasawa K, Takachi R, Tsugane S, Iki M, Sasaki A, Yamazaki O, Nakamura K	4. 巻 128
2. 論文標題 Modifiable factors associated with symptomatic knee osteoarthritis: the Murakami Cohort Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Maturitas	6. 最初と最後の頁 53-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.maturitas.2019.06.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakamura K, Kitamura K, Watanabe Y, Kabasawa K, Takahashi A, Hinata A, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, Takachi R, Tsugane S, Iki M, Sasaki A, Yamazaki O, Watanabe K	4. 巻 21
2. 論文標題 Body mass index and risk of recurrent falls in community dwelling Japanese aged 40?74?years: The Murakami cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 498 ~ 505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 麻沼優紀, 荒井尚哉	4. 巻 133
2. 論文標題 コーヒー・緑茶摂取と脂肪のリスク：村上コホート研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 新潟医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 339-347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中村和利, 北村香織, プラトノバ・クセニア, 渡邊裕美	4. 巻 135
2. 論文標題 中高年者の5年間の生活習慣の変化：村上コホート研究	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 新潟医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 213-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hinata A, Kabasawa K, Watanabe Y, Kitamura K, Ito Y, Takachi R, Tsugane S, Tanaka J, Sasaki A, Narita I, Nakamura K	4. 巻 21
2. 論文標題 Education, household income, and depressive symptoms in middle-aged and older Japanese adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Public Health	6. 最初と最後の頁 2120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12889-021-12168-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamimura S, Iida T, Watanabe Y, Kitamura K, Kabasawa K, Takahashi A, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, Takachi R, Tsugane S, Iki M, Sasaki A, Yamazaki O, Watanabe K, Nakamura K	4. 巻 19
2. 論文標題 Physical activity and recurrent fall risk in community-dwelling Japanese people aged 40-74 years: the Murakami cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Review of Aging and Physical Activity	6. 最初と最後の頁 45-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s11556-022-00300-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 中村和利	4. 巻 284
2. 論文標題 日本人成人の栄養と骨粗鬆症・骨折予防に関するエビデンス	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 45-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計3件(うち招待講演 1件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Solovev A, Watanabe Y, Kitamura K, Takahashi A, Kobayashi R, Saito T, Takachi R, Kabasawa K, Oshiki R, Platonova K, Tsugane S, Iki M, Sasaki A, Yamazaki O, Watanabe K, Nakamura K.
2. 発表標題 Total physical activity and risk of chronic low back and knee pain in adults: Murakami Cohort Study
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Platonova K, Nakamura K, Kitamura K, Watanabe Y, Takachi R, Saito T, Kabasawa K, Takahashi A, Kobayashi R, Oshiki R, Solovev A, Iki M, Tsugane S, Sasaki A, Yamazaki O, Watanabe K
2. 発表標題 Dietary calcium and vitamin K predict osteoporotic fractures in adults: Murakami Cohort Study
3. 学会等名 第30回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村和利
2. 発表標題 骨折予防を目指す地域住民コホート研究
3. 学会等名 第22回日本骨粗鬆症学会(招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

環境予防医学分野研究室ホームページ
<http://www.med.niigata-u.ac.jp/hyg/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高橋 明美 (TAKAHASHI Akemi) (10735012)	新潟リハビリテーション大学(大学院)・医療学部・教授 (33113)	
研究分担者	渡邊 慶 (WATANABE Kei) (40597671)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	
研究分担者	伊木 雅之 (IKI Masayuki) (50184388)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	
研究分担者	渡邊 裕美 (WATANABE Yumi) (50325479)	新潟大学・医歯学系・准教授 (13101)	
研究分担者	小林 量作 (KOBAYASHI Ryosaku) (00350736)	新潟リハビリテーション大学(大学院)・リハビリテーション研究科・教授 (33113)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	北村 香織 (KITAMURA Kaori)		
研究協力者	斎藤 トシ子 (SAITO Toshiko)		
研究協力者	津金 昌一郎 (TSUGANE Shoichiro)		
研究協力者	麻沼 優紀 (ASANUMA Yuki)		
研究協力者	荒井 尚哉 (ARAI Naoya)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関