

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03204

研究課題名(和文) 骨脆弱性と体組成の改善は動脈硬化抑制を通じて健康寿命を延伸するか - 10年追跡研究

研究課題名(英文) Does improvement of osteoporosis and body composition increase health life expectancy mediated by suppression of atherosclerosis?-10-year follow-up survey.

研究代表者

玉置 淳子 (Tamaki, Junko)

大阪医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：90326356

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では骨脆弱性及び体組成と動脈硬化進展との関連を前向きに検討した。その結果、追跡開始時の年齢や動脈硬化の度合い、体幹の脂肪量、骨密度値の影響を排除しても、両腕両脚の筋肉量を表す指標である四肢骨格筋指数の値が大きい程、向こう約11年間の動脈硬化進展の発生リスクは低下する傾向にあった。また、追跡開始時の年齢、動脈硬化の度合い、体幹脂肪量の影響を排除しても、四肢骨格筋指数低値及び骨脆弱性(骨粗鬆症かつ低外力による骨折既往)を有すると、追跡時の動脈硬化の度合いの度合いは高くなる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性では、若年期から筋量は減少し骨量は閉経期以降急速に低下する。動脈硬化の性差は、閉経期以降縮まり、65歳以上で循環器疾患患者の4割を女性が占める。このように、女性では筋量の減少と骨脆弱性は動脈硬化の進展に先んじて現れる。また、女性で介護が必要となった主な原因の約1割を脳卒中が占めている。本課題で、筋量低下及び骨脆弱性は動脈硬化の度合いを高めることが示され、筋量を保持し、骨量低下と骨脆弱性骨折を予防することは、健康寿命延伸に繋がる可能性が示されたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between bone fragility, body composition, and arteriosclerosis progression. Deterioration of arteriosclerosis status at follow-up was related to lower appendicular skeletal muscle mass index values and bone fragility (osteoporosis and history of fragile fractures), independent of age, arteriosclerosis status, and trunk fat mass at baseline during about eleven-year follow-up period.

In women, skeletal muscle mass gradually decreases earlier in life, and bone mass decreases rapidly after menopause. Generally, a decrease in skeletal muscle mass and bone fragility occurs before the deterioration of arteriosclerosis in women. Recently approximately 10 percent of requiring nursing care in women were caused by stroke. Thus, retention of skeletal muscle mass and prevention of bone loss may be associated with extension of healthy life expectancy.

研究分野：疫学、公衆衛生学

キーワード：骨脆弱性 体組成 動脈硬化 臓器関連 コホート研究

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

申請者らは、JPOS Cohort 研究<sup>1)</sup>の平成 18 年の 10 年次調査時に、骨-血管関連に着目し、動脈硬化関連指標である頸動脈内中膜壁厚(IMT)、上腕-足首脈波伝搬速度(baPWV)の測定を導入し骨脆弱性との関連を検討した。その結果、平成 8 年のベースライン時に骨粗鬆症または椎体骨折があった閉経女性では、10 年後の IMT 値が有意に高く、骨脆弱性が動脈硬化の度合いを高める可能性を明らかにした<sup>2)</sup>。しかし、ベースライン時には IMT 値の測定をしておらず、また追跡 15 年次調査では頸動脈エコーによる測定を実施できなかった。骨脆弱性と baPWV 値の関連については、追跡 10 年次の骨量低下が、向こう 10 年間の動脈硬化進展と関連することを示した<sup>3)</sup>。加えて、平成 23、24 年の追跡 15 年次調査からは、骨-多臓器関連に研究の視座を広げ、DXA 法による体組成測定と空腹時採血によるインスリン抵抗性と糖尿病の評価を導入した。体脂肪と baPWV 値の関連については、追跡 15 年次調査結果の断面的検討で体幹脂肪四肢脂肪比の値が大きい程、交絡因子で調整しても baPWV 値が大きくなることを明らかにしてきた<sup>4)</sup>。

そのような中、追跡 20 年次調査と時を同じくして、2017 年に日本人の疫学研究を用いたメタ分析で、動脈硬化関連指標 baPWV 値が高いと循環器疾患リスクを高めることが発表された<sup>5)</sup>。そこで、JPOS 研究の 25 年次調査を実施することで、既に収集済みの骨脆弱性指標、体組成指標を活用し、向こう 10 年間の動脈硬化進展に対する影響を縦断的に評価できると着想し本研究の構想を立案した。

既知の報告で骨脆弱性と動脈硬化の関連については、追跡研究のメタ分析で、低骨量や骨粗鬆症性骨折は、古典的循環器疾患リスク要因とは独立して脳心血管疾患リスク上昇と関連することが示されている<sup>6)</sup>。肥満や内臓脂肪の蓄積で脳心血管疾患リスクが上昇することは周知だが、2020 年に縦断的検討で筋量が多いとその 10 年後の循環器疾患発症リスクが低下することが示された<sup>7)</sup>。また、肥満か四肢筋量低値いずれかありの群では、冠動脈疾患リスクを示すフラミンガムスコアが両因子無し群と有意差は無く、両因子あり群でのみ有意に高かった<sup>8)</sup>。この病態として、肥満の脂肪細胞が分泌する炎症性サイトカインが筋の異化、萎縮を促進し、骨格筋のインスリン抵抗性を抑制する作用を減弱することが示唆されている<sup>8)</sup>。これらは骨-多臓器関連を考える上で重要な知見だが、断面研究の結果で、縦断研究の実施が待たれている状況下にあった。

### 2. 研究の目的

そこで本課題では追跡 15 年次及び 20 年次調査をベースライン時調査として追跡 25 年次となるコホート研究を用いて、「日本人女性において、骨脆弱性と低骨格筋量/高体脂肪量は、動脈硬化を相乗的に進展させるか」を検討し、副次的結果指標としてインスリン抵抗性との関連についても検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 調査対象

JPOS 研究の対象 4 地域併せ 1469 名中、25 年次調査受診者は 922 名(受診率 62.8%)で、本課題の動脈硬化の進展に関する解析対象者はベースライン調査(15 年次または 20 年次調査)及び追跡時に体組成及び baPWV 値が得られた 676 名であった。また、インスリン抵抗性についての解析対象は 406 名であった。

#### (2) 調査のデザインと調査内容

##### 調査のデザイン

追跡 15 年次及び 20 年次調査をベースライン時調査として追跡 25 年次となるコホート研究で結果指標を収集して検討する前向きコホート研究として実施した。

##### 動脈硬化指標の測定

上腕-足首動脈脈波伝播速度・足関節上腕血圧比の測定は、血圧脈波検査装置(オムロンヘルスケア、BP-203RPE3)によって測定。測定は 2 名の専従人員を確保し、測定者バイアスが生じないように実施した。尚、心血管疾患発症リスクが高まる高リスクの目安とされている 1800cm/秒以上<sup>10)</sup>を baPWV 値増加とした。

##### インスリン抵抗性

空腹時採血にて、血漿中グルコース、HbA1c、インスリンを測定し、インスリン抵抗性は HOMA-IR で評価した。HOMA-IR は以下の式で算出した。HOMA-IR = 空腹時インスリン( $\mu$ U/mL) × 空腹時血糖値(mg/dL) / 405

##### ベースライン時の脆弱性骨折と骨密度測定

症候的骨折は問診で把握し、「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。問診時に骨折発生状況も併せて収集し、「段差(50cm 未満)のある所で転倒」「平らな所で転倒」「転倒なく骨折」、もしくは骨折した状況が低外力と判断される症候的骨折を骨粗鬆症性骨折とした。

骨密度の測定は二重エネルギー X 線吸収法 Hologic 社 QDR4500A 車載型にて第 2 - 4 腰椎正面と

大腿骨近位部の骨密度を測定。再現性はいずれも in vivo で 1%(CV)程度と良好である<sup>13)</sup>。

#### 血圧・体格の測定

校正済みの日本コーリン社製自動血圧計 BP203 にて標準化された方法で 2 名の専従人員を確保し、血圧を 2 回測定し、平均値を使用した。また、自動身長体重計(竹井機器工業 TTK-11868h)にて身長・体重を測定し body mass index を算出した。

#### 4. 研究成果

ベースライン時及び追跡時に体組成・baPWV 値が得られた 676 名中(表 1)、ベースライン時の baPWV 値が 1800cm/秒未満は 544 名で、追跡時に 1800cm/秒以上となったのは 138 名であった。baPWV 値 1800cm/秒以上発生の有無別で年齢調整後の 2 群間で、骨密度、体組成指標に有意差を認めなかった(表 2)。baPWV 値 1800cm/秒以上発生に関するロジスティック回帰分析で、ベースライン時の年齢、baPWV 値、大腿骨頸部骨密度値、体幹脂肪量と独立して四肢骨格筋指数が多い程発生リスクは低下する傾向にあったが、骨密度及び体幹脂肪量は関連を示さなかった(表 3)。追跡時の baPWV 値に関する回帰分析では、ベースライン時の年齢、baPWV 値、体幹脂肪量と独立して、四肢骨格筋指数が中央値未満であること、脆弱性骨折既往有もしくは骨粗鬆症であることが有意に追跡時の baPWV 値と正に関連していたが、高体幹脂肪量は関連を示さなかった(表 4)。HOMA-IR 値が得られた 406 名中、ベースライン時に HOMA-IR 値 2.5 未満であったのは 388 名で、このうち 51 名が追跡時 HOMA-IR 値 2.5 以上であった(表 5)。HOMA-IR 値 2.5 以上発生に関するロジスティック回帰分析で、ベースライン時の骨密度、四肢骨格筋指数、高体幹脂肪量はいずれも関連を示さなかった。

脳心血管疾患リスクに対する骨脆弱性の影響についてはメタ分析<sup>(8)</sup>で報告されエビデンスが集積されており、2020 年に低筋量と脳心血管疾患リスク上昇との関連が縦断的検討で示された<sup>(9)</sup>。動脈硬化に対する体組成の影響については、断面的検討で体脂肪率<sup>(10)</sup>や体幹脂肪-四肢筋量比<sup>(11)</sup>の高値と baPWV 高値の関連が報告されているが、これらはいずれも国外の報告で、我が国で骨脆弱性及び体組成の動脈硬化進展に対する影響を縦断的に検討した研究は見当たらず、本課題によって明らかにしたこととなる。以上より、骨脆弱性及び筋量低下は動脈硬化の度合いを高めることが示され、ひいては健康寿命延伸阻害となる可能性が示された。

	(n=676)	
年齢(歳) mean (SD)	62.2	( 8.4 )
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) mean (SD)	23.0	( 3.5 )
四肢骨格筋指数 (kg/m <sup>2</sup> )	6.2	( 1.0 )
体幹脂肪量 (kg)	9.1	( 3.1 )
大腿骨近位部骨密度(kg/cm <sup>2</sup> ) mean (SD)	0.779	( 0.118 )
大腿骨頸部骨密度(kg/cm <sup>2</sup> ) mean (SD)	0.653	( 0.107 )
腰椎骨密度(kg/cm <sup>2</sup> ) mean (SD)	0.898	( 0.154 )
脆弱性骨折既往歴 no (%)	52	( 7.7% )
上腕-足首脈波伝搬速度 (cm/秒)	1550	( 329.0% )

	計 (n=544)		baPWV値1800cm/秒以上の発生		p-値	p-値*		
			無し (n=406)	有り (n=138)				
年齢(歳) mean (SD)	60.4	( 7.6 )	58.7	( 7.0 )	65.5	( 6.9 )	<0.001	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) mean (SD)	23.0	( 3.5 )	22.9	( 3.5 )	23.2	( 3.5 )	0.316	0.677
四肢骨格筋指数 (kg/m <sup>2</sup> )	6.2	( 1.0 )	6.3	( 1.0 )	6.2	( 1.0 )	0.290	0.137
体幹脂肪量 (kg)	9.1	( 3.1 )	9.0	( 3.1 )	9.3	( 2.9 )	0.329	0.625
大腿骨近位部骨密度(kg/cm <sup>2</sup> ) mean (SD)	0.791	( 0.112 )	0.801	( 0.112 )	0.764	( 0.108 )	<0.001	0.707
大腿骨頸部骨密度(kg/cm <sup>2</sup> ) mean (SD)	0.666	( 0.102 )	0.675	( 0.103 )	0.638	( 0.092 )	<0.001	0.902
腰椎骨密度(kg/cm <sup>2</sup> ) mean (SD)	0.911	( 0.156 )	0.927	( 0.157 )	0.865	( 0.143 )	<0.001	0.421
脆弱性骨折既往歴 no (%)	37	( 6.8% )	25	( 6.2% )	12	( 8.8% )	0.327	0.938
上腕-足首脈波伝搬速度 (cm/秒)	1426	( 194 )	1368	( 175 )	1597	( 134 )	<0.001	<0.001

\* 年齢調整した場合の p 値

表3 上腕-足首脈波伝搬速度値増加(1800cm/秒以上)発生に関する調整オッズ比 (N=544).

変数 (ベースライン時)	調整オッズ比 <sup>a</sup> (95%信頼区間)	p値
年齢	1.07 ( 1.03 - 1.11 )	<0.001
四肢骨格筋指数	0.77 ( 0.57 - 1.10 )	0.074
体幹脂肪量	1.00 ( 1.00 - 1.00 )	0.890
大腿骨頸部骨密度	0.90 ( 0.05 - 16.20 )	0.940
上腕-足首脈波伝搬速度	1.01 ( 1.01 - 1.01 )	<0.001

a 表内の説明変数をモデルに投入し算出した。

表4 追跡時の上腕-足首脈波伝搬速度値に関する線形回帰分析結果 (N=676).

変数 (ベースライン時)	標準化偏回帰係数 <sup>a</sup>	p値
年齢	0.162	<0.001
四肢骨格筋指数中央値 (6.08 kg/m <sup>2</sup> )未満	0.071	0.006
体幹脂肪量	0.002	0.928
骨粗鬆症かつ脆弱性骨折既往有	0.056	0.021
上腕-足首脈波伝搬速度	0.675	<0.001

a 表内の説明変数をモデルに投入し算出した。

表5 インスリン抵抗性増加 (HOMA-IR 2.5以上)発生の有無別にみたベースライン時の基本的属性 (N=388)

	計 (n=388)	HOMA-IR 2.5以上の発生		p-値
		無し (n=337)	有り (n=51)	
年齢 (歳) mean (SD)	64.0 ( 8.8 )	63.6 ( 8.9 )	66.8 ( 7.7 )	0.008
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) mean (SD)	22.8 ( 3.2 )	22.5 ( 3.0 )	24.4 ( 3.9 )	<0.001
四肢骨格筋指数 (kg/m <sup>2</sup> )	6.3 ( 0.9 )	6.3 ( 0.9 )	6.6 ( 1.2 )	0.027
体幹脂肪量 (kg)	8.8 ( 2.9 )	8.5 ( 2.6 )	10.8 ( 3.4 )	<0.001
大腿骨近位部骨密度(kg/cm <sup>2</sup> ) mean (SD)	0.770 ( 0.115 )	0.767 ( 0.116 )	0.788 ( 0.110 )	0.117
大腿骨頸部骨密度(kg/cm <sup>2</sup> ) mean (SD)	0.647 ( 0.104 )	0.646 ( 0.104 )	0.651 ( 0.105 )	0.39
腰椎骨密度(kg/cm <sup>2</sup> ) mean (SD)	0.887 ( 0.155 )	0.883 ( 0.154 )	0.913 ( 0.161 )	0.101
脆弱性骨折既往歴 no (%)	51 ( 7.2% )	24 ( 7.1% )	4 ( 7.8% )	0.775

#### 引用文献

- 1) Int J Epidemiol 44:405-14, 2015
- 2) Osteoporos Int. 20:53-60, 2009
- 3) Maturitas. 119:39-45, 2019
- 4) J Clin Densitom. doi: 10.1016/j.jocd.2016.04.004
- 5) Hypertension 69:1045-52, 2017
- 6) JBMR.32:1126-35, 2017
- 7) J Epidemiol Community Health 74:26-31, 2020
- 8) J Korean Med Sci 30: 264-71, 2015
- 9) 日本内科学会雑誌, 105:1543-57, 2016
- 10) J Clin Epidemiol 52:73-81, 1999

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

ホームページ：The JPOS Study <a href="https://www.ompu.ac.jp/u-deps/hyg/JPOS_Homepage/">https://www.ompu.ac.jp/u-deps/hyg/JPOS_Homepage/</a>
--

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	梶田 悦子 (Kajita Etsuko) (50135373)	中京学院大学・看護学部・教授  (33706)	
研究分担者	上西 一弘 (Uenishi Kazuhiro) (40232764)	女子栄養大学・栄養学部・教授  (32625)	
研究分担者	高嶋 直敬 (Takashima Naoyuki) (80435883)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授  (24303)	
研究分担者	甲田 勝康 (Kouda Katsuyasu) (60273182)	関西医科大学・医学部・教授  (34417)	

## 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
研究分担者	秦 明子 (Hata Akiko) (20570948)	徳島大学・病院・特任助教  (16101)	
研究分担者	立木 隆広 (Tachiki Takahiro) (10734650)	高知県立大学・看護学部・准教授  (26401)	
研究分担者	神谷 訓康 (Kamiya Kuniyasu) (90780073)	神戸市看護大学・看護学部・准教授  (24505)	
研究分担者	久藤 麻子 (Kudo Asako) (10289605)	大阪医科薬科大学・医学部・講師  (34401)	
研究分担者	小原 久未子 (Ohara Kumiko) (60778455)	関西医科大学・医学部・講師  (34417)	
研究分担者	津田 晃司 (Tsuda Kouji) (20883507)	大阪医科薬科大学・医学部・助教  (34401)	
研究分担者	大道 智恵 (Omichi Chie) (30907944)	大阪医科薬科大学・医学部・助教  (34401)	
研究分担者	永井 雅人 (Nagai Masato) (60707199)	大阪医科薬科大学・医学部・助教  (34401)	

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	由良 晶子  (Yura Akiko)  (80142595)	近畿大学・医学部・講師    (34419)	
研究分担者	北川 淳  (Kitagawa Jun)  (80260529)	北里大学・一般教育部・教授    (32607)	
研究分担者	上坂 真弓  (Uesaka Mayumi)  (40734108)	愛知医科大学・看護学部・講師    (33920)	

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