

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 26 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590833

研究課題名(和文)高齢者における骨粗鬆症が動脈硬化性疾患の発症に及ぼす影響

研究課題名(英文)The effects of osteoporosis on the development of atherosclerotic disease in the elderly

研究代表者

吉田 英世 (YOSHIDA, Hideyo)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：00242735

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：加齢に伴い骨から吸収されたカルシウムが動脈に沈着しやすくなり動脈硬化を引き起こすといわれている。そこで、骨粗鬆症検診を受診した高齢者を対象に、その後の脳卒中や心筋梗塞の発症について検討した。対象者は、秋田地域338名、東京地域891名である。その結果、骨量(低値対高値)の新規の脳卒中のオッズ比(95%信頼区間)が、男性は、1.22(0.97～1.49)、女性は、1.18(0.29～2.05)であった。また、新規の虚血性疾患は、男性は、1.44(0.63～2.26)、女性は、1.15(-0.26～2.56)であった。よって、脳卒中では、男性において骨量低値群でその危険性が高い傾向がみられた。

研究成果の概要(英文)：With aging, calcium absorbed from the bone can be easily deposited in the arteries, causing arteriosclerosis. Therefore, we investigated strokes and myocardial infarctions among elderly people who participated in the osteoporosis screening examination. There were a total of 338 participants from the Akita prefecture, and 891 people from Tokyo. As a result, the odds ratio (OR) (and 95% confidence interval) of bone mass (low-to-high value) for new strokes was 1.22 (0.97-1.49) in men, and 1.18 (0.29-2.05) in women. Furthermore, the OR for new ischemic disease was 1.44 (0.63-2.26) in men, and 1.15 (-0.26-2.56) in women. Therefore, there seems to be a greater risk of stroke in men with low bone mass.

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：骨粗鬆症 動脈硬化 脳卒中 心筋梗塞

## 1. 研究開始当初の背景

今日わが国では、介護保険制度が制定されているが、このうち要介護状態に陥る原因として最も多いのが、脳血管疾患(特に脳梗塞)であり、転倒・骨折もその原因の一つとなっている。

骨粗鬆症ならびに動脈硬化症とは、いずれも加齢に伴い発生頻度が増加する病態である。事実として、骨粗鬆症患者では、腹部大動脈に動脈硬化を示す所見であるカルシウム沈着がしばしば認められると言われている。そして、このカルシウムが動脈硬化の原因であることの説明として Ca shift theory があり、加齢に伴い骨から吸収されたカルシウムが動脈に沈着しやすくなり動脈硬化を引き起こす考え方がある。このような生理学的事象より、骨粗鬆症の予防が動脈硬化の予防につながるという仮説が演繹され、それが明らかになれば予防医学の上で画期的な方策となりうる。

## 2. 研究の目的

国外の研究では、骨粗鬆症と動脈硬化性疾患の発生および死亡に関して有意な(正)相関が認められた報告(Browner WS et al, Vogt MT et al, 1997, Trivedi DP et al, 1999 など)が多くあり、骨粗鬆症と動脈硬化との関連は示唆されている。しかしながら、高齢者を対象とした研究は少なく、わが国ではこのような研究報告はあまりない(Uyama O et al, 1997)。このことから、本研究の目的は、地域在住高齢者を対象にした総合的な健康調査より、骨粗鬆症検診(骨量測定)を基にして、その後の脳卒中や心臓病の発症率、および死亡率を追跡し、その関連性を探求することである。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象と方法

本研究では、わが国の地域在住の高齢者を対象とし、秋田コホート(秋田県K村)と東京コホート(東京都I区)の2つの地域コホートを用いた。

#### 秋田コホート

秋田コホートの対象者は、地域在住の65歳以上の高齢者(秋田県K村)において、1996年9月に実施した高齢者健康調査(骨粗鬆症検診)を受診した756名(男性;318名、女性;

438名)である。1996年の初回調査では、前腕部骨量をDXA法(DTX-200)により測定した。この他、身体計測、血圧測定・問診(脳卒中、虚血性心疾患などの既往症)、血液・生化学検査(脂質、アルブミン、貧血検査)、身体機能測定(握力、開眼片脚起立)およびアンケート調査(健康度自己評価、腰痛、膝痛の有無、転倒・骨折歴、日常生活動作、生活機能評価(老研式活動能力指標)、運動習慣、飲酒、喫煙など)を行った。

なお、脳卒中は、脳出血、脳梗塞、くも膜下出血とし、虚血性心疾患は、狭心症、急性心筋梗塞とした。

そして、追跡調査は、2011年11月に1996年健診受診者(村内在住者)を対象に、調査員による個別訪問調査を実施した。調査内容は、1996年調査に準じ、脳卒中、虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞)の既往のほか、日常生活動作や生活機能評価(老研式活動能力指標)である。

この間(1996年~2010年)の対象者の転帰は、生存;385名、死亡;324名、転出・不明;47名であった。また、追跡調査完了者は、338名(男性;117名、女性;221名)であった。

#### 東京コホート

東京コホートの対象者は、地域在住の70歳以上の高齢者(東京都I区)において、2002年10月、12月に実施した高齢者健康調査(お達者健診)を受診した1786名(男性;770名、女性;1016名)である。2002年の初回調査では、秋田コホートと同様に、前腕部骨量をDXA法(DTX-200)にて測定し、この他、身体計測、血圧測定・問診(脳卒中、虚血性心疾患などの既往症)、血液・生化学検査、身体機能測定、およびアンケート調査を実施した。

そして、追跡調査は、2012年11月に会場招待型健診と、同年12月に個別訪問調査を実施した。調査内容は、2002年調査に準じ、アンケート調査では、脳卒中、虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞)の既往等である。

この間(2002年~2011年)の対象者の転帰は、生存;1367名、死亡;286名、転出・不明;133名であった。また、追跡調査完了者は、891名(男性;333名、女性;558名)であった。

## (2)解析

解析は、追跡調査完了者において、脳卒中、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞）の新規発症（秋田；1996～2011年の15年間、東京；2002～2012年の10年間）を目的変数とし、説明変数に、初回調査時の骨量（2コホート・男女別）を、中央値で2分した値（低値 vs 高値）と、年齢を用いたロジスティックモデルにより、それぞれのオッズ比を算出した。さらに、この2コホート別の、各男女別オッズ比を、メタ・アナリシスにより統合オッズ比を推定した。

同様に、死亡に関しても、転出・不明者を除いた対象者で、目的変数に死亡/生存、説明変数に、初回調査時の骨量（前述と同様）と、年齢を用いてロジスティックモデルにより、それぞれのオッズ比を算出した。

（倫理面への配慮）

調査参加者の個人情報保護のために、データには個人名はなく、データ解析用に設定された番号のみを用いてデータの連結ならびに統計解析を行った。

## 4. 研究成果

本研究の結果として、表（表1-1、表1-2、表1-3、表2）を提示するとともに、以下に骨量と脳卒中発症、虚血性心疾患の発症、虚血性疾患（脳卒中または、虚血性心疾患）発症、および総死亡との関係を記した。

### （1）骨量と脳卒中発症との関係（表1-1）

脳卒中の発症に関しては、男性は、秋田、東京ともに骨量低値群でその危険度（オッズ比）が1より大と一様で、その統合オッズ比も1.23倍とやや高い傾向にあった。しかし、女性は、2地域間でオッズ比一様ではなく、統合オッズ比は、1.18であったが、男性に比して95%信頼区間が広がった。

表1-1 骨量と脳卒中発症との関係：地域・男女別

地域(性別)	脳卒中(+)	全体
秋田(男性)	BMD <0.511(低値)	7 ( 12.3% ) 57
	BMD ≥0.511(高値)	6 ( 10.9% ) 55
東京(男性)	BMD <0.471(低値)	10 ( 7.2% ) 138
	BMD ≥0.471(高値)	7 ( 4.7% ) 149
秋田(女性)	BMD <0.338(低値)	5 ( 4.5% ) 110
	BMD ≥0.338(高値)	7 ( 6.5% ) 107
東京(女性)	BMD <0.299(低値)	13 ( 4.9% ) 263
	BMD ≥0.299(高値)	8 ( 3.3% ) 245

表1-1(続) 骨量と脳卒中発症のオッズ比：地域・男女別

地域(性別)	オッズ比	95%信頼区間
秋田(男性)	BMD <0.511(低値)	1.09 ( 0.33 ~ 3.55 )
	BMD ≥0.511(高値)	1.00
東京(男性)	BMD <0.471(低値)	1.35 ( 0.49 ~ 3.76 )
	BMD ≥0.471(高値)	1.00
秋田(女性)	BMD <0.338(低値)	0.73 ( 0.21 ~ 2.52 )
	BMD ≥0.338(高値)	1.00
東京(女性)	BMD <0.299(低値)	1.62 ( 0.65 ~ 4.03 )
	BMD ≥0.299(高値)	1.00

※統合オッズ比(95%信頼区間)

男性：骨量低値	1.23 ( 0.97 ~ 1.49 )
女性：骨量低値	1.18 ( 0.30 ~ 2.05 )

### （2）骨量と虚血性心疾患発症との関係（表1-2）

虚血性心疾患の発症に関しては、その危険度（オッズ比）は男女・2地域間で、一様ではなく、男性（秋田）は、骨量低値群での発症がすべてであり、女性（東京）も骨量低値群でその発症率が高い。しかし、男性（東京）および、女性（秋田）では、いずれも骨量高値群で、虚血性心疾患の発症が高かった。よって、統合オッズ比も、男性では算出できなく、女性も1.49倍であるが、95%信頼区間が広く、その傾向は明らかではなかった。

表1-2 骨量と虚血性心疾患発症との関係：地域・男女別

地域(性別)	虚血性心疾患(+)	全体
秋田(男性)	BMD <0.511(低値)	4 ( 6.9% ) 58
	BMD ≥0.511(高値)	0 ( 0.0% ) 56
東京(男性)	BMD <0.471(低値)	1 ( 0.7% ) 143
	BMD ≥0.471(高値)	3 ( 2.0% ) 148
秋田(女性)	BMD <0.338(低値)	1 ( 0.9% ) 110
	BMD ≥0.338(高値)	5 ( 4.7% ) 106
東京(女性)	BMD <0.299(低値)	6 ( 2.4% ) 250
	BMD ≥0.299(高値)	2 ( 0.8% ) 236

表1-2(続) 骨量と虚血性心疾患発症のオッズ比：地域・男女別

地域(性別)	オッズ比	95%信頼区間
秋田(男性)	BMD <0.511(低値)	- ( - ~ - )
	BMD ≥0.511(高値)	1.00
東京(男性)	BMD <0.471(低値)	0.32 ( 0.03 ~ 3.23 )
	BMD ≥0.471(高値)	1.00
秋田(女性)	BMD <0.338(低値)	0.23 ( 0.03 ~ 2.10 )
	BMD ≥0.338(高値)	1.00
東京(女性)	BMD <0.299(低値)	2.74 ( 0.54 ~ 13.92 )
	BMD ≥0.299(高値)	1.00

※統合オッズ比(95%信頼区間)

男性：骨量低値	- ( - ~ - )
女性：骨量低値	1.49 ( -0.98 ~ 3.95 )

(3) 骨量と虚血性疾患（脳卒中または、虚血性心疾患）発症との関係（表1-3）

虚血性疾患（脳卒中または、虚血性心疾患）として、両疾患を併せてその発症を検討した結果、骨量低値群での発症が、男性は1.44倍、女性は1.15倍であった。しかしながら、それらの値の信頼区間が、いずれも「1.00」を含んでおり、危険因子として確定したものではない。

表1-3 骨量と脳卒中・虚血性心疾患発症との関係：地域・男女別

秋田(男性)	脳卒中、虚血性心疾患(+)	全体
BMD <0.511(低値)	11 ( 19.6% )	56
BMD>=0.511(高値)	6 ( 11.3% )	53
東京(男性)	脳卒中、虚血性心疾患(+)	全体
BMD <0.471(低値)	11 ( 8.7% )	126
BMD>=0.471(高値)	10 ( 7.4% )	135
秋田(女性)	脳卒中、虚血性心疾患(+)	全体
BMD <0.338(低値)	5 ( 4.6% )	109
BMD>=0.338(高値)	11 ( 10.7% )	103
東京(女性)	脳卒中、虚血性心疾患(+)	全体
BMD <0.299(低値)	19 ( 7.9% )	239
BMD>=0.299(高値)	10 ( 4.5% )	223

表1-3(続) 骨量と脳卒中・虚血性心疾患発症のオッズ比：地域・男女別

秋田(男性)	オッズ比	95%信頼区間
BMD <0.511(低値)	1.87	( 0.63 ~ 5.54 )
BMD>=0.511(高値)	1.00	
東京(男性)	オッズ比	95%信頼区間
BMD <0.471(低値)	1.04	( 0.41 ~ 2.60 )
BMD>=0.471(高値)	1.00	
秋田(女性)	オッズ比	95%信頼区間
BMD <0.338(低値)	0.43	( 0.14 ~ 1.36 )
BMD>=0.338(高値)	1.00	
東京(女性)	オッズ比	95%信頼区間
BMD <0.299(低値)	1.87	( 0.84 ~ 4.15 )
BMD>=0.299(高値)	1.00	

※統合オッズ比(95%信頼区間)

男性：骨量低値 1.44 ( 0.63 ~ 2.26 )  
女性：骨量低値 1.15 ( -0.26 ~ 2.56 )

(4) 骨量と総死亡との関係（表2）

総死亡については、男女・2地域間で、骨量低値群のその危険度（オッズ比）は、いずれも1より大であり、特に男性は、両地域とも有意に高かった。そして、統合オッズ比は、男性1.67倍、女性1.34倍といずれも有意に高い値であった。

表2 骨量と死亡との関係：地域・男女別

秋田(男性)	死亡(+)	全体
BMD <0.495(低値)	103 ( 68.2% )	151
BMD>=0.495(高値)	64 ( 43.8% )	146
東京(男性)	死亡(+)	全体
BMD <0.462(低値)	119 ( 32.9% )	362
BMD>=0.462(高値)	79 ( 22.0% )	359
秋田(女性)	死亡(+)	全体
BMD <0.315(低値)	104 ( 50.5% )	206
BMD>=0.315(高値)	52 ( 25.4% )	205
東京(女性)	死亡(+)	全体
BMD <0.295(低値)	55 ( 11.7% )	469
BMD>=0.295(高値)	33 ( 7.1% )	463

表2(続) 骨量と死亡のオッズ比：地域・男女別

秋田(男性)	オッズ比	95%信頼区間
BMD <0.495(低値)	1.81	( 1.08 ~ 3.03 )
BMD>=0.495(高値)	1.00	
東京(男性)	オッズ比	95%信頼区間
BMD <0.462(低値)	1.55	( 1.10 ~ 2.18 )
BMD>=0.462(高値)	1.00	
秋田(女性)	オッズ比	95%信頼区間
BMD <0.315(低値)	1.42	( 0.87 ~ 2.32 )
BMD>=0.315(高値)	1.00	
東京(女性)	オッズ比	95%信頼区間
BMD <0.295(低値)	1.28	( 0.80 ~ 2.05 )
BMD>=0.295(高値)	1.00	

※統合オッズ比(95%信頼区間)

男性：骨量低値 1.67 ( 1.42 ~ 1.93 )  
女性：骨量低値 1.34 ( 1.20 ~ 1.48 )

以上の結果より、骨粗鬆症と動脈硬化性疾患との発症のうち、男性において、骨量低値者において、その発症が高い傾向がみられたにとどまり、明らかな発症の危険度（有意性）は認められなかった。一方、総死亡においては、男女ともに骨量低値者において、死亡の危険度が有意に高かった。死因別の解析には至らなかったが、総死亡に対する脳血管疾患および心疾患の死亡割合は、高齢者では20~30%を占めており、この結果を一部支持するものである。

今後は、結果変数（疾患の発症）の捉え方をより明確にし、他の発症要因も考慮して検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

吉田英世、金 憲経、吉田祐子、小島成美、金 美芝、清水容子、平野浩彦、鈴木隆雄、地域在住高齢者における骨粗鬆症（低骨量）が動脈硬化性疾患の発症に及ぼす影響、2014年10月23日~25日、東京

〔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〕  
ホームページ等  
なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

吉田 英世 ( YOSHIDA Hideyo )  
東京都健康長寿医療センター研究所・研究部  
長

研究者番号 : 0 0 2 4 2 7 3 5

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

清水 容子 ( SHIMIZU Yoko )  
東京都健康長寿医療センター研究所・研究員  
研究者番号 : 9 0 4 1 5 5 0 5