

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04789

研究課題名(和文)骨・血管連関に基づき骨折の動脈硬化進展への影響を解く大規模無作為標本20年追跡

研究課題名(英文)The effect of osteoporotic fractures for progress of arteriosclerosis based on bone vascular correlation: 20-years follow-up of a large cohort study with randomized sampled women

研究代表者

玉置 淳子 (TAMAKI, Junko)

大阪医科大学・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) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では骨粗鬆症及び骨粗鬆症性骨折と動脈硬化進展との関連を前向きに検討した。その結果、追跡期間中の椎体骨折発生があると頸動脈の石灰化発生リスクの上昇がみられた。また、骨密度値の1SD減少あたり、上腕-足首脈波伝搬速度値増加(1800cm/秒以上)発生リスクが30%程度増加していた。地域在住の日本人女性において低骨量や低外力による椎体骨折発生は、動脈硬化進展のリスクを高める可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship of osteoporosis and osteoporotic fracture to progress of arteriosclerosis. Osteoporotic vertebral fracture events were associated with increased risks of vascular calcification at carotid artery. We also observed increased risks of arterial stiffness, which was defined as brachial-ankle pulse wave velocity  $>1800\text{cm/sec}$ , by 30% per 1SD decrease in T-score of BMD. The present findings showed that low bone mass and osteoporotic vertebral fracture events were associated with the increased risks of progress of arteriosclerosis in community-dwelling Japanese women.

研究分野：疫学、公衆衛生学

キーワード：骨粗鬆症 骨粗鬆症性骨折 動脈硬化 コホート研究 地域在住女性

## 1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症や骨粗鬆症性骨折が起ると、動脈硬化性疾患のリスクが上がるというエビデンスが多数報告され、2014年のメタ分析で、骨密度が1標準偏差(SD)減る毎に、脳血管疾患の発症リスクが20%上昇すると報告された<sup>1)</sup>。また、欧州の追跡研究の4年間の観察で骨密度低下が大きいほど頸動脈の内中膜壁厚(IMT)で測定した動脈硬化の進展が速まることが報告された<sup>2)</sup>。IMT値が心血管疾患リスクを予知すること<sup>3)</sup>や、足関節-上腕血圧比(ABI)低値についても循環器疾患リスクを予知すること<sup>4)</sup>が、いずれもメタ分析で報告されている。従来より、生活習慣病によって引き起こされる様々な病態が「骨・血管連関」に関与することが注目され、骨脆弱性と動脈硬化の両病態に共通した予測因子が明らかになりつつある。

閉経期以降、動脈硬化進展の性差は縮まり、65歳以上では、循環器疾患患者の4割が女性で<sup>5)</sup>、65歳以上の日本人女性の死因でみると、心疾患・脳血管疾患が3割を占めている。一方、女性の骨密度は閉経期以降急速に低下し、骨粗鬆症有病率は50歳代で12%、60歳代で43%にも昇り<sup>6)</sup>、椎体骨折有病率は60歳代では14%となる<sup>7)</sup>。女性では、心血管疾患発症リスク上昇に先立ち、骨粗鬆症有病率が高くなる。特に高齢期女性において骨粗鬆症、骨粗鬆症性骨折の動脈硬化の進展に与える影響が明らかになれば、より個人のリスクに対応した個別の予防対策立案に繋げることが期待できる。

申請者らは、これまでに地域在住女性を対象とした骨粗鬆症予防のための疫学研究 Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort study<sup>8)</sup>の10年次調査時に動脈硬化指標である頸動脈内中膜壁厚(IMT)値の測定を行い、ベースライン時に骨粗鬆症または椎体骨折保有の閉経女性では、骨量正常もしくは骨減少症の者と比較して、IMT値が有意に高く、動脈硬化性疾患発症リスクが高まること<sup>9)</sup>が示唆された。しかし、ベースライン時及び15年次には頸動脈エコーによる測定されておらず、骨量低下もしくは骨粗鬆症性骨折が動脈硬化の進展に与える影響を定量化するには20年追跡時の動脈硬化指標についての評価が必要である。

## 2. 研究の目的

申請者らは追跡20年次となるコホート研究を用いて、動脈硬化指標の測定を行った追跡10年次を追跡開始とし骨量低下もしくは骨粗鬆症性骨折が動脈硬化の進展に与える影響を検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 調査対象

動脈硬化指標、頸動脈内中膜壁厚(IMT)については、JPOS研究<sup>9)</sup>の10年次追跡調査時50歳以上で頸部エコーを実施した3対象市町在住女性715人について、2015年に香川県S市と沖縄県M市、2016年に福島県N町にて20年次追跡調査を実施した。このうち2015-2016年時調査参加者は466人(65.2%)で、466人中2006年時の大腿骨近位部骨密度値を得られたのは462人であった。今回の解析対象は、462名中2006年時に血管石灰化を認めた48名を除く414名とした。

上腕-足首脈波伝搬速度(baPWV)については、10年次追跡調査時50歳以上でbaPWV値測定を実施し、10年次にbaPWV値が1800cm/秒未満であり、15年次追跡時、もしくは20年次追跡時にbaPWV値を収集した445名とした。

### (2) 調査のデザインと調査内容

#### 調査のデザイン

頸動脈エコーについては、10年次追跡調査時をベースラインとし、追跡20年次の頸動脈石灰化発生をアウトカムとして、ベースライン時の骨折既往、追跡期間中の骨折発生の影響を評価する解析を実施した。baPWV値については、10年次追跡調査時をベースラインとし、追跡15年次、もしくは20年次のbaPWV値増加(1800cm/秒以上)発生をアウトカムとして、ベースライン時の骨量低下の影響について解析した。

#### 動脈硬化指標の測定

頸動脈IMT測定については、日本脳神経超音波学会頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会による頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドラインによって評価した。左右の総頸動脈～球部について頸動脈エコー検査を実施した。2006年、2015、2016年調査では、専任の医師(J.T.)の下、2006年調査、2015年及び2016年調査時に各々専任の調査スタッフ1名が全対象市町における測定を実施した(Toshiba Xrio)。2006年、2015、2016年時調査において撮影した全てのエコー画像のIMT値、プラークの性状の判定について、専任の医師(J.T.)が確認した。

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(日本コーリン、formPWV/ABI)によって測定。測定は各地域1名専従人員を確保し、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。

#### 骨粗鬆症性骨折・椎体変形

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

倒なく骨折し、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。椎体変形は、一重エックス線吸収法(QDR4500A)によって撮影したデジタルイメージングを用いて、第7胸椎～第4腰椎までの椎体について椎体の前縁高、中央高、後縁高をポインティングし、Bone morphometric software (QDR4500A Lateral Image Analyze, Hologic Inc., Bedford, MA, USA)によって形態計測を行った。椎体変形の診断基準としてMcCloskey-Kanisの基準<sup>11)</sup>を用い、Genantの半定量評価法<sup>12)</sup>にてグレード2以上であることとした。計測と判定は専任の医師(M.I.)のもと専任の測定者が実施し、専任の医師(M.I.)が確認した。

ベースライン時の骨密度の測定

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各地域1名専従人員を確保し、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 TKK-11868h)にて身長・体重を測定しbody mass index を算出した。

既往歴は、質問票を用いて専任の保健師による面接調査で回答を補完し収集した。

#### 4. 研究成果

2006年調査時に頸動脈の血管石灰化を認めなかった414名についての基本的属性を表1に示す。414名中、2015年または2016年調査時に血管石灰化を認めたのは45名であった。2006年時の骨折もしくは椎体変形の有無別の石灰化の発生割合については有意な差は認めなかった。表2に2006年から2015、2016年までの追跡期間中の骨折発生有無別にみた血管石灰化発生割合を示す。追跡期間中の低外力による症候的椎体骨折発生群、及び低外力による症候的椎体骨折または椎体変形を認めた群で、血管石灰化の割合が有意に高かった。年齢、頸動脈球部最大IMT値、2006年時の骨折の有無と独立して追跡期間中の低外力による症候的椎体骨折発生(調整オッズ比5.49、P値=0.034)、低外力による症候的椎体骨折または椎体変形発生(調整オッズ比3.70、P値=0.002)は、血管石灰化のリスクを有意に高めた。表3に、血管石灰化発生に関連が有意であった追跡期間中の骨折発生について、モデルに2015、2016年時の高血圧、糖尿病、脂質異常症の有無等を投入して得られた血管石灰化についての調整オッズ比を示す。症候的椎体骨折発生と腰椎骨密度を投入したモデルを除いて、追跡期間中の

症候的椎体骨折発生、低外力による症候的椎体骨折または椎体変形発生は、有意に血管石灰化リスクを高めた(表3)。

2006年調査時の骨密度値のbaPWV値増加発生に関する調整オッズ比の結果を表4に示す。年齢及び2006年時の平均収縮期血圧の値と独立して大腿骨近位部及び大腿骨頸部骨密度の値が1標準偏差減少毎に、baPWV値増加発生のリスクが有意に高かった(表4)。

今回、地域在住女性について、骨粗鬆症性骨折の血管石灰化リスクに対する影響を2006年から約9.4年間の追跡期間で検討した結果、追跡期間中の低外力による症候的椎体骨折、低外力による症候的椎体骨折及び椎体変形の発生は、骨密度値、頸動脈IMT値等と独立して血管石灰化リスクを高めることが明らかとなった。一方で、椎体以外の骨粗鬆症性骨折発生は血管石灰化リスクに関連しなかった。今回の解析で、追跡期間中の椎体骨折発生または変形が血管石灰化発生に関連し、それ以外の部位の骨折については関連がみられなかった理由は明らかではないが、一つには、大腿骨近部を含め前腕部など上肢に発生する骨折の多くは転倒によって起こること<sup>14)</sup>が関連している可能性がある。一方、本研究結果でも追跡期間中の椎体骨折・変形のうち無症候性の椎体変形が大部分を占めており、骨密度に依らない骨脆弱性の病態が、血管石灰化を惹起させるメカニズムに関連している可能性が考えられる。また、骨密度の値が低いほど、baPWV値増加発生のリスクが有意に高かった。2017年に日本人の結果を用いたメタ分析でbaPWV値が高いほど古典的循環器疾患のリスク要因と独立して、循環器疾患発生リスクが高まることが報告されている。以上より、地域在住の日本人女性において低骨量や低外力による椎体骨折発生は、動脈硬化進展のリスクを高める可能性が示唆された。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

表1 2006年時の基本的属性 (N=414)

	(n=414)
年齢(歳) mean (SD)	63.0 ( 7.9 )
身長(cm) mean (SD)	150.2 ( 5.7 )
体重(kg) mean (SD)	54.3 ( 8.6 )
BMI(kg/m <sup>2</sup> ) mean (SD)	24.1 ( 3.7 )
大腿骨頸部骨密度(kg/cm <sup>2</sup> ) mean (SD)	.662 ( .105 )
大腿骨近位部骨密度(kg/cm <sup>2</sup> ) mean (SD)	.773 ( .118 )
腰椎骨密度 <sup>#</sup> (kg/cm <sup>2</sup> ) mean (SD)	.863 ( .153 )
収縮期血圧(mmHg) mean (SD)	127.8 ( 18.5 )
拡張期血圧(mmHg) mean (SD)	73.1 ( 10.5 )
高血圧* no (%)	172 ( 41.5% )
糖尿病** no (%)	20 ( 4.8% )
脂質異常症** no (%)	94 ( 22.7% )
循環器疾患既往	14 ( 3.4% )

<sup>#</sup>腰椎骨密度値は388人の値を用いた

\* 収縮期血圧140mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上、または降圧薬服用中の者とした

\*\* 問診の現病歴と薬剤情報より得た

表2 追跡期間中の骨折発生の有無別にみた血管石灰化発生割合 2006-2015, 2016 (N=414)

	(n=414)	血管石灰化発生 有り	p-value
骨粗鬆症性骨折	有り	39 ( 15.4% )	.413
	無し	375 ( 10.4% )	
低外力による臨床的椎体骨折	有り	7 ( 42.9% )	.031
	無し	407 ( 10.3% )	
椎体以外の骨粗鬆症性骨折既往*	有り	27 ( 7.4% )	.754
	無し	387 ( 11.1% )	
椎体骨折・椎体変形 <sup>#</sup>	有り	47 ( 27.7% )	<0.001
	無し	367 ( 8.7% )	

\* 臨床的椎体骨折及び無症候性椎体変形有りの者を除いた骨粗鬆症性骨折既往者とした

<sup>#</sup>低外力による臨床的椎体骨折または無症候性椎体変形有りの者とした

表3 椎体骨折・椎体変形発生の血管石灰化発生に関する調整オッズ比、2006-2015, 2016年

Variables	OR <sup>a</sup> (95%CI)	P-value	OR <sup>b</sup> (95%CI)	P-value
年齢	1.05 ( 1.00 - 1.11 )	.034	1.04 ( 1.00 - 1.09 )	.073
2006年時頸動脈球部最大内中膜壁厚	1.00 ( 0.32 - 3.16 )	.999	1.16 ( 0.37 - 3.67 )	.803
骨密度	14.10 ( 0.65 - 305.37 )	.092	2.34 ( 0.22 - 25.08 )	.481
2006年時の低外力による症候的椎体骨折	1.57 ( 0.64 - 3.87 )	.329	1.56 ( 0.60 - 4.05 )	.361
追跡期間中の低外力による症候的椎体骨折発生	6.30 ( 1.29 - 30.68 )	.023	3.93 ( 0.66 - 23.52 )	.134
年齢	1.04 ( 0.99 - 1.09 )	.119	1.03 ( 0.98 - 1.08 )	.219
2006年時頸動脈球部最大内中膜壁厚	1.00 ( 0.32 - 3.05 )	.994	1.18 ( 0.38 - 3.65 )	.779
骨密度	17.32 ( 0.79 - 378.89 )	.070	2.27 ( 0.21 - 24.17 )	.498
2006年時の椎体骨折・椎体変形 <sup>#</sup>	1.44 ( 0.35 - 5.82 )	.611	1.00 ( 0.18 - 5.55 )	.998
追跡期間中の椎体骨折・椎体変形発生	4.13 ( 1.82 - 9.37 )	<0.001	3.51 ( 1.51 - 8.15 )	.004

OR, オッズ比

95% CI, 95% 信頼区間

<sup>#</sup>低外力による症候的椎体骨折または無症候性椎体変形有りの者とした

<sup>a</sup> 表内の変数に加え、2006年時の循環器疾患既往 (y/n)、2015,2016年時のBMI、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常の有無をモデルに投入。骨密度は2006年時大腿骨近位部の値を用いた。

<sup>b</sup> 2006年時腰椎骨密度値が得られた388人について表内の変数に加え、2006年時の循環器疾患既往 (y/n)、2016年時のBMI、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常の有無をモデルに投入。骨密度は2006年時腰椎の値を用いた。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

表4 2006年時骨密度値の上腕-足首脈波伝播速度値増加(≥1800cm/秒)発生に関する調整オッズ比、2006-2015,2016年 (N=445).

	大腿骨近位部			大腿骨頸部		
	OR	(95%CI)	p-value	OR	(95%CI)	p-value
モデル1						
骨密度のTスコア1SD減少毎	1.84	( 1.47 2.29 )	<0.001	1.79	( 1.43 2.23 )	<0.001
モデル2 <sup>a</sup>						
骨密度のTスコア1SD減少毎	1.445	( 1.133 1.843 )	.003	1.365	( 1.066 1.747 )	0.014
モデル3 <sup>b</sup>						
骨密度のTスコア1SD減少毎	1.392	( 1.067 1.816 )	.015	1.298	( .997 1.689 )	0.052

OR, オッズ比. SD, 標準偏差

<sup>a</sup> 2006年時の年齢、収縮期血圧平均値をモデルに投入.

<sup>b</sup> 2006年時の年齢、body mass index、収縮期血圧平均値、脂質代謝異常症の有無、糖尿病の有無をモデルに投入.

引用文献

- 1) Stroke. 45, 373-82, 2014.
- 2) Osteoporos Int. 19: 1661-6, 2008
- 3) Circulation. 115, 459-67, 2007
- 4) JAMA. 9, 197-208, 2008
- 5) 厚生労働省、患者調査,平成 23 年
- 6) Osteoporos Int. 12, 529-37, 2001
- 7) Osteoporos Int. 21, 1513-22, 2010
- 8) Int J Epidemiol 44:405-14, 2015
- 9) Osteoporos Int. 20, 53-60, 2009
- 10) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011-2012 年度合同研究班報告) 血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン 2013
- 11) Osteoporos Int 3:138-47, 1993.
- 12) Eur Spine J 12(Suppl 2):S104-S112, 2003.
- 13) Osteoporos Int. 12, 529-37.
- 14) Osteoporos Int 11:822-31, 2000.

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0件)

〔学会発表〕(計2件)

玉置 淳子 他、低骨密度は上腕 - 足首脈波伝播速度を速めるか JPOS コホート研究による縦断的検討、第 75 回日本公衆衛生学会、2016 年

玉置 淳子 他、上腕-足首脈波伝播速度値は脆弱性骨折リスクと関連する-the Japanese Population-Based Osteoporosis(JPOS)Cohort Study(会議録)、第 34 回日本骨代謝学会、2016 年

〔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: The JPOS Study

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

6 . 研究組織

(1)研究代表者

玉置 淳子 (TAMAKI, Junko)  
大阪医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 90326356

(2)研究分担者

伊木 雅之 (IKI, Masayuki)  
近畿大学・医学部・教授  
研究者番号: 50184388

梶田 悦子 (KAJITA, Etsuko)  
名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号: 50135373

由良 晶子 (YURA, Akiko)  
近畿大学・医学部・講師  
研究者番号: 80142595

佐藤 裕保 (SATO, Yuho)  
仁愛大学・人間生活学部・教授  
研究者番号: 10337115

千葉 康敬 (CHIBA, Yasutaka)  
近畿大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号: 80362474