

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03059

研究課題名(和文) 多臓器連関を基盤に骨脆弱性で脳心血管疾患予測性能を改善する男性骨粗鬆症10年追跡

研究課題名(英文) The predictive ability of osteoporotic fractures for a risk of cardiovascular disease based on organ crosstalk :10-years follow-up of a cohort study for osteoporosis risk in men.

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) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：FORMEN研究10年次追跡調査を実施し、1455名について脳心血管疾患発生を把握した。追跡できた対象全体(1455名)では骨粗鬆症または脆弱性骨折既往と脳心血管疾患発生は有意な関連を認めなかったが、循環器疾患既往無し(1333名)では、骨粗鬆症または脆弱性骨折既往は、向こう10年間の脳血管疾患及び脳卒中の発生リスク上昇と関連する傾向を示した。また、循環器疾患の既往が無く高値血圧以上(SBP130mmHg、またはDBP80 mmHg以上)の者(1101名)では、脳心血管疾患及び脳卒中について循環器疾患リスク要因と独立して発生リスク上昇と関連する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の縦断的研究によって、我が国の地域在住の高齢男性において骨脆弱性を呈する者ではその後の脳心血管疾患発生リスクが高まる可能性が示された。これまで日本人女性では、骨脆弱性があると動脈硬化の度合いが高まる可能性が報告されているが、骨血管連関について日本人男性の縦断的検討で示されたのは、我々の知る限り本邦初である。

研究成果の概要(英文)：We conducted the 10-year follow-up survey in the FORMEN cohort study, and identified the events of cardiovascular diseases in 1455 subjects during the 10-year follow-up period. In 1455 subjects, osteoporosis or past history of osteoporotic fracture at the baseline were not related with the risks of cardiovascular diseases, while osteoporosis or past history of osteoporotic fracture at the baseline were related with the risks of cardiovascular diseases and stroke with marginal significance in 1333 subjects with no history of cardiovascular diseases at the baseline. In 1101 subjects with no history of cardiovascular diseases at the baseline and whose SBP were equal or more than 130mmHg, or DBP were equal or more than 80 mmHg, osteoporosis or past history of osteoporotic fracture at the baseline were significantly related with elevated risks of cardiovascular diseases and stroke after adjusting for risk factors for cardiovascular diseases.

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、脳心血管疾患、男性、地域在住高齢者、前向きコホート研究、骨血管連関

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一見無関係な骨粗鬆症と動脈硬化や脳卒中・心疾患に、慢性炎症等の病態の接点が指摘され、複数の疫学研究でも、低骨量や骨粗鬆症性骨折を起こした者では、その後の脳心血管疾患リスクの上昇が明らかとなり¹⁾、骨血管連関のエビデンスが集積してきた。また、腎機能低下者で脳心血管疾患のリスクが上昇することは周知だが、腎機能低下は骨脆弱性をも招くため、骨折リスクが上昇することが報告されている²⁾。最近では、骨におけるビタミンKの不足状態を反映する低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)が膵臓のインスリン分泌を促進することが明らかとなり³⁾、疫学研究で血中 ucOC 値が低いとその後のインスリン抵抗性が増大し⁴⁾、ucOC/OC 高値の者では、心筋梗塞のリスクが低いことが報告された⁵⁾。これらの疾患の関連は、近年、多臓器連関として注目されているが、これまで多臓器連関も視野にいれ、骨脆弱性、すなわち骨量低下や骨粗鬆症性骨折が動脈硬化進展や脳心血管疾患リスクを高めるかどうかを検討し得る追跡研究は我が国には存在しなかった。冠動脈疾患発症の予測スコアであるフラミンガムスコアは、年齢、血圧、総コレステロール値等を入力し、向こう10年の発症リスクとして算出される。このスコアに炎症指標 CRP を加えた予測能改善を ROC 分析による曲線下面積でみると 0.795 から 0.799 と僅少の増加で、他の指標についても同程度の改善能であり⁶⁾、古典的リスク要因の組み合わせによる予測能を凌駕するものは今だ現れていない。

2. 研究の目的

地域在住高齢男性を対象とした骨粗鬆症疫学研究 Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study⁷⁾の10年次追跡調査を実施し、骨脆弱性、すなわち骨密度低下や骨粗鬆症性骨折が、古典的循環器疾患リスク要因と独立して、向こう10年間の脳心血管疾患発生を予測するかどうか、骨脆弱性及び5年間の新規の骨折発生は、向こう5年間の動脈硬化を進展させるかどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 調査対象

FORMEN study⁷⁾の2007-2008年に実施したベースライン時調査参加者2012名中、2017年3月-2019年2月に実施した10年次追跡調査受診者は912名で、死亡対象者を含めた未受診者に対し2021年3-9月に実施した郵送・電話調査の回答者543名を併せ、1455名を対象とした。

(2) 追跡調査の内容

脳心血管疾患発生の把握

質問票にて、脳心血管疾患の診断名及び診断を受けた時期(何年何月)がベースライン時以降であった者を脳心血管疾患発生ありとし、死亡対象者を含めた未受診者についても同様に脳心血管疾患発生ありとして検討に用いた。

動脈硬化指標の測定

上腕足関節脈波伝播速度(PWV)・足関節上腕血圧比(ABI)の測定は、血圧脈波検査装置(オムロンコーリン BP-203RPEIII formIII)にて、1名の専従人員が測定した。

古典的循環器疾患リスク要因の把握、血圧測定、一般血液・生化学的検査

体格(身長、体重)、血圧、空腹時採血にて、一般血液・生化学的検査の実施、質問票による喫煙、飲酒習慣等のデータを収集した。

4. 研究成果

FORMEN 研究の 10 年次追跡で、脳心血管疾患発生の有無に関する回答を収集し得た 1455 名のベースライン時の基本的属性を表 1 に示す。1455 名中、追跡 10 年間で脳心血管疾患発生有りと回答した者は、176 名（脳卒中 93 名、心筋梗塞 39 名、狭心症 67 名）であった。脳心血管疾患を従属変数とし、年齢、ベースライン時に骨粗鬆症または脆弱性骨折既往有りを 2 項ロジスティック回帰モデルに投入した結果、骨粗鬆症または脆弱性骨折既往有りのオッズ比は、いずれも有意ではなかった(表 2)。ベースライン時に循環器疾患既往有りと回答であった 122 名を除く 1333 名について同様に検討した結果、骨粗鬆症または脆弱性骨折既往有りの者では、脳心血管疾患及び脳卒中発生リスクが上昇する傾向を認めた(表 2)。さらに、ベースライン時に循環器疾患既往無しで、調査開始時の血圧が高値血圧以上（SBP130mmHg 以上、または DBP80 mmHg 以上）であった 1101 名について同様の解析を行った(表 2)。その結果、骨粗鬆症または脆弱性骨折既往有りの者では、年齢、BMI、収縮期血圧等と独立して、脳心血管疾患および脳卒中発生リスクが有意に上昇する可能性が示唆された(表 2)。なお、狭心症については表 2 に示すいずれの解析集団においても有意な関連を認めなかった。

以上より、地域在住の65歳以上の男性で循環器疾患の既往歴の無い高値血圧以上の者では、古典的循環器疾患のリスク要因と独立して、骨粗鬆症もしくは脆弱性骨折既往は、向こう10年間の脳心血管疾患及び脳卒中の発生リスク上昇と関連する可能性が示唆された。

表1 対象者のベースライン時の基本的属性 (N=1455)			
	(n=1455)		
年齢(歳) mean (SD)	72.0	(4.7)
BMI(kg/m ²) mean (SD)	23.1	(2.7)
収縮期血圧(mmHg) mean (SD)	145.7	(20.0)
拡張期血圧(mmHg) mean (SD)	77.6	(11.3)
中性脂肪(mg/dl) mean (SD)	130.4	(71.7)
HDL-コレステロール(mg/dl) mean (SD)	55.7	(14.4)
LDL-コレステロール(mg/dl) mean (SD)	124.5	(29.3)
HbA1c (NGSP, %) mean (SD)	5.7	(0.8)
高血圧* no (%)	1088	(74.8%)
脂質異常症** no (%)	880	(60.5%)
1型糖尿病# no (%)	2	(0.1%)
2型糖尿病# no (%)	139	(9.6%)
循環器疾患既往# no (%)	122	(8.4%)
喫煙習慣 no (%)	232	(15.9%)
アルコール1日3単位以上 no (%)	358	(24.6%)
大腿骨頸部骨密度(kg/cm ²) mean (SD)	0.746	(.115)
大腿骨近位部骨密度(kg/cm ²) mean (SD)	0.884	(.125)
腰椎骨密度(kg/cm ²) mean (SD)	1.028	(.187)
骨粗鬆症または脆弱性骨折既往あり no (%)	146	(10.0%)
* 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			
** LDLコレステロール 140mg/dl以上、HDLコレステロール 40mg/dl未満、または中性脂肪 150mg/dl以上、または高脂血症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 骨粗鬆症または脆弱性骨折既往ありの脳心血管疾患発生に関するオッズ比、2007-2008, 2017-2020年

	脳心血管疾患			脳卒中			心筋梗塞		
	OR	(95%CI)	p-value	OR	(95%CI)	p-value	OR	(95%CI)	p-value
(n=1455)									
モデル1 ^{**}									
骨粗鬆症または脆弱性骨折既往あり	1.40	(0.87 , 2.25)	0.167	1.63	(0.90 , 2.96)	0.109	0.96	(0.34 , 2.76)	0.941
モデル2 [#]									
骨粗鬆症または脆弱性骨折既往あり	1.38	(0.83 , 2.27)	0.213	1.66	(0.89 , 3.08)	0.109	0.99	(0.33 , 2.96)	0.986
循環器疾患既往無し (n=1333)									
モデル1 ^{**}									
骨粗鬆症または脆弱性骨折既往あり	1.64	(1.00 , 2.69)	0.048	1.83	(0.98 , 3.41)	0.058	1.54	(0.52 , 4.53)	0.437
モデル2 [§]									
骨粗鬆症または脆弱性骨折既往あり	1.58	(0.94 , 2.66)	0.083	1.85	(0.97 , 3.52)	0.063	1.60	(0.53 , 4.85)	0.408
循環器疾患既往無し かつ 高値血圧以上* (n=1101)									
モデル1 ^{**}									
骨粗鬆症または脆弱性骨折既往あり	1.95	(1.14 , 3.35)	0.015	2.21	(1.19 , 4.48)	0.013	1.93	(0.64 , 5.82)	0.246
モデル2 [§]									
骨粗鬆症または脆弱性骨折既往あり	1.89	(1.08 , 3.31)	0.025	2.19	(1.10 , 4.35)	0.025	1.88	(0.60 , 5.85)	0.279
OR, オッズ比. CI, 信頼区間									
* 収縮期血圧130mmHg以上、拡張期血圧80mmHg以上の者とした									
** 年齢をモデルに投入。									
# 年齢、BMI、収縮期血圧、HbA1c、脂質代謝異常症、喫煙習慣、アルコール1日3単位以上、循環器疾患既往の有無をモデルに投入。									
§ 年齢、BMI、収縮期血圧、HbA1c、脂質代謝異常症、喫煙習慣、アルコール1日3単位以上の有無をモデルに投入。									

<引用文献>

- 1) Veronese N, et al. J Bone Miner Res. 32:1126-35, 2017.
- 2) Clementi A, et al. Cardiorenal Med. 3: 63-70, 2013.
- 3) Lee NK, et al. Cell, 130:456-69, 2007.
- 4) Bulló M, et al. Am J Clin Nutr. 95:249-55, 2012.
- 5) Yeap BB, et al. J Clin Endocrinol Metab. 100:3934-42, 2015.
- 6) Folsom AR. J Epidemiol. 23:158-62, 2013.
- 7) Iki, et al. BMC Musculoskelet Disord. 10:165, 2009.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Iki Masayuki, Fujita Yuki, Kouda Katsuyasu, Yura Akiko, Tachiki Takahiro, Tamaki Junko, Sato Yuho, Moon Jong-Seong, Hamada Masami, Kajita Etsuko, Okamoto Nozomi, Kurumatani Norio	4. 巻 127
2. 論文標題 Increased risk of osteoporotic fracture in community-dwelling elderly men 20 or more years after gastrectomy: The Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 250-259
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bone.2019.06.014	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 Iki Masayuki, Fujita Yuki, Kouda Katsuyasu, Yura Akiko, Tachiki Takahiro, Tamaki Junko, Sato Yuho, Moon Jong-Seong, Hamada Masami, Kajita Etsuko, Okamoto Nozomi, Kurumatani Norio	4. 巻 121
2. 論文標題 Hyperglycemic status is associated with an elevated risk of osteoporotic fracture in community-dwelling elderly Japanese men: The Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 100-106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bone.2019.01.005	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 Kouda Katsuyasu, Fujita Yuki, Ohara Kumiko, Tachiki Takahiro, Tamaki Junko, Yura Akiko, Moon Jong-Seong, Kajita Etsuko, Uenishi Kazuhiro, Iki Masayuki	4. 巻 26
2. 論文標題 Associations between trunk-to-peripheral fat ratio and cardiometabolic risk factors in elderly Japanese men: baseline data from the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Environmental Health and Preventive Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12199-021-00959-9	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 Iki Masayuki, Yura Akiko, Fujita Yuki, Kouda Katsuyasu, Tamaki Junko, Tachiki Takahiro, Kajita Etsuko, Iwaki Hirohisa, Ishizuka Rika, Moon Jong-Seong, Okamoto Nozomi, Kurumatani Norio	4. 巻 147
2. 論文標題 Circulating osteocalcin levels were not significantly associated with the risk of incident type 2 diabetes mellitus in elderly Japanese men: The Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115912 ~ 115912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2021.115912	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 Iki Masayuki, Yura Akiko, Fujita Yuki, Kouda Katsuyasu, Tachiki Takahiro, Tamaki Junko, Sato Yuho, Moon Jong-Seong, Hamada Masami, Kajita Etsuko, Okamoto Nozomi, Kurumatani Norio	4. 巻 139
2. 論文標題 Relationships between serum uric acid concentrations, uric acid lowering medications, and vertebral fracture in community-dwelling elderly Japanese men: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115519 ~ 115519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115519	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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Masayuki Iki, Yuki Fujita, Katsuyasu Kouda, Akiko Yura, Takahiro Tachiki, Junko Tamaki, Yuho Sato, Jong-Seong Moon, Masami Hamada, Etsuko Kajita, Nozomi Okamoto, and Norio Kurumatani
2. 発表標題 Gastrectomy is associated with increased risk of osteoporotic fracture in community-dwelling elderly men 20 years or more after the surgery: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study
3. 学会等名 46th European Calcified Tissue Society Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊木 雅之, 藤田 裕規, 甲田 勝康, 由良 晶子, 立木 隆広, 玉置 淳子, 佐藤 裕保, 梶田 悦子, 岡本 希, 車谷 典男
2. 発表標題 シスタチンCに基づくeGFR低値は骨粗鬆症性骨折リスク上昇と関連したが、クレアチニンに基づくeGFRは関連しなかった 藤原京スタディ 男性骨粗鬆症コホート研究
3. 学会等名 第21回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 貫井 裕次, 玉置 淳子, 藤田 裕規, 梶田 悦子, 甲田 勝康, 由良 晶子, 立木 隆広, 神谷 訓康, 佐藤 裕保, 伊木 雅之, 岡本 希, 車谷 典男
2. 発表標題 貧血と脆弱性骨折との関連 藤原京スタディ男性骨粗鬆症コホート研究による縦断的検討
3. 学会等名 第78回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊木 雅之, 藤田 裕規, 甲田 勝康, 由良 晶子, 立木 隆広, 玉置 淳子, 佐藤 裕保, 梶田 悦子, 濱田 昌実, 岡本 希, 車谷 典男
2. 発表標題 地域在住高齢男性における胃切除後の骨折リスク上昇 藤原京スタディ男性骨粗鬆症研究
3. 学会等名 第39回日本骨形態計測学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 貫井裕次、玉置淳子、藤田裕規、甲田勝康、立木隆広、梶田悦子、濱田昌実、神谷訓康、岡本希、伊木雅之
2. 発表標題 地域在住高齢男性における貧血と脆弱性骨折との関連-藤原京スタディ男性骨粗鬆症コホート研究 (FORMEN study) の5年追跡
3. 学会等名 第22回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Iki M, Fujita Y, Yura A, Kouda K, Tachiki T, Sato Y, Tamaki J, Kajita E, Moon JS, Okamoto N, Kurumatani N
2. 発表標題 Higher levels of serum uric acid were associated with lower risk of vertebral fracture independently of bone density and renal function. Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study
3. 学会等名 World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

近畿大学医学部公衆衛生学教室ホームページ 藤原京スタディ男性骨粗鬆症(FORMEN)研究
<https://www.med.kindai.ac.jp/pubheal/FORMEN/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	伊木 雅之 (Iki Masayuki) (50184388)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	
研究分担者	藤田 裕規 (Fujita Yuki) (10330797)	近畿大学・医学部・講師 (34419)	
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	千葉 康敬 (Chiba Yasutaka) (80362474)	近畿大学・大学病院・准教授 (34419)	
研究分担者	林 江美 (Hayashi Emi) (50445988)	大阪医科大学・医学部・講師 (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	顧 艶紅 (Gu Yan-Hong) (30470595)	大阪医科大学・医学部・講師 (34401)	
研究分担者	神谷 訓康 (Kamiya Kuniyasu) (90780073)	大阪医科大学・医学部・講師 (34401)	
研究分担者	久藤 麻子 (Kudo Asako) (10289605)	大阪医科大学・医学部・助教 (34401)	
研究分担者	新田 明美 (Nitta Akemi) (00737744)	大阪医科大学・医学部・助教 (34401)	
研究分担者	池原 賢代 (Ikehara Satoyo) (70589465)	大阪医科大学・医学部・講師 (34401)	

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