

令和元年5月21日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09054

研究課題名(和文)高齢者の運動器疾患と酸化ストレス・栄養摂取に関する疫学的研究

研究課題名(英文) Epidemiological study on musculoskeletal disorders and oxidative stress and nutrition intake in the elderly

研究代表者

関 泰輔 (SEKI, taisuke)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20528822

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：20年以上継続している八雲町住民健診において、酸化ストレス・栄養摂取と運動器疾患の関係性を研究した。骨密度低下のリスクは山菜の中摂取頻度、海藻の高摂取頻度で減少した。多様な食品摂取が骨粗鬆症予防に有益であった。また骨粗鬆症は、役割社会的側面のQOL低下と関連し、ロコモが影響する因子であった。ロコモ対策の重要性が示された。

酸化ストレス・抗酸化力の測定値から、筋肉減少症サルコペニアは有意に酸化ストレス度が正常人より高く、この状態においてタンパク質とコレステロール摂取量が有意に少なかった。酸化ストレス評価は、運動器疾患の予防や栄養指導に活用できることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

酸化ストレスは、活性酸素種の発生と抗酸化力のバランスが破綻し酸化に傾いた状態を示す(いわゆる体のさび)。老化や生活習慣病に加え、筋や骨の運動器にも影響する。本研究は、酸化ストレス・抗酸化力を測定し運動器疾患と栄養素の関係、QOLへの影響を調査した初めての研究である。酸化ストレスは、筋肉減少症サルコペニアで高く、骨粗鬆症は患者の社会生活に関するQOLを低下させることが分かった。栄養摂取の質問票から推定した摂取量と内容から、抗酸化力増強を期待した栄養指導の基礎資料となった。本研究結果により、栄養と運動の両面から健康寿命を延伸させる方策への利用、要介護状態の予防に向けた治療法への活用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between oxidative stress/nutritional intake and musculoskeletal disorders at Yakumo Town Resident Medical Examination (Yakumo Study) which has continued for over 20 years. The risk of lower bone mineral density was decreased with the middle frequency of ingesting vegetables and high frequency of intake of seaweed. Various food intakes were beneficial for prevention of osteoporosis. Osteoporosis was also associated with locomotive syndrome, which is associated with a loss of social quality. The importance of locomotive syndrome measures was shown.

From the measured value of oxidative stress and antioxidant capacity, sarcopenia was significantly higher value (d-ROMs) in oxidative stress than normal inhabitants. Protein and cholesterol intake were significantly lower in inhabitants with sarcopenia. Oxidative stress assessment is expected to be useful for prevention and nutrition guidance of musculoskeletal disorders.

研究分野：整形外科

キーワード：酸化ストレス QOL 健康寿命 ロコモティブシンドローム サルコペニア 骨粗鬆症 栄養 運動器

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化が加速している我が国において、変形性脊椎症、変形性関節症、骨粗鬆症などの運動器疾患が急増しており、高齢者は筋力やバランス能低下によって身体機能障害が発生する。運動器疾患は要介護・要支援の主要な原因であるとされ、死亡率の上昇にも関与している(引用文献 1)。運動器疾患に対処する概念がロコモティブシンドローム(ロコモ)であり、検知するための運動テスト、なりやすい状態の検討が行われている。最大の要因は加齢であり、背景として酸化ストレスの存在が知られている。酸化ストレスは、様々な活動で発生する生体内活性酸素によって、DNA の損傷やそれ自体が老化を引き起こす要因となっているが、運動器疾患と酸化ストレスの関連については不明な点が多い。対して抗酸化能を有する栄養素(ビタミン、カロテノイド)は、生体内の酸化ストレスに予防的に作用する様々な物質の一群である。これらは緑黄色野菜やフルーツに多く含まれており、抗酸化作用を有している。近年、老化や癌の予防効果以外にも運動機能障害における抗酸化栄養素の有効性が注目されていることから、運動器疾患に対して運動指導だけでなく栄養摂取、食事指導などの多面的な対処が必要である。

尾張藩の入植地である北海道八雲町において、癌研究コホートが 1981 年に開始され当教室は 1997 年から参加、住民健診(Yakumo study)として運動器疾患の検診と対策指導を延べ 13,000 名に行ってきた。Yakumo study は他科との連携と自治体の協力がしっかりとできているのが強みである。我々のグループから、変形性膝関節症や骨粗鬆症があると 10 年後に 2.3 倍死亡率が高いことを報告(引用文献 2)、研究代表者は、強力な抗酸化能を有するビタミン E 血清値が低いと変形性膝関節症のリスクが高いことを報告した(引用文献 3)。しかし、酸化ストレスが運動器疾患を有する高齢者にどのように影響するのか、疫学的に不明な点が多い。酸化ストレスを消去し、疾病を予防する抗酸化栄養素の摂取内容も十分に解明されていない。そこで酸化ストレスを血清レベルで測定することで、病態が予測できれば早期介入治療が可能となり、栄養摂取の観点からも運動器疾患の発生を抑制する方策を提言することができると考えられる。酸化ストレス・抗酸化力と運動器疾患の関係、栄養摂取との関係、個々の組み合わせに関していまだ不明な点が多いため、さらなる解明が必要である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、健康長寿社会を目指した運動器疾患予防に関する疫学的研究として、(1)15 年以上の長期縦断研究による生命予後に影響する運動器疾患の危険因子の同定、(2)酸化ストレス・抗酸化栄養素血清値と栄養摂取問診から食習慣と運動器疾患の関連を解明、(3)食習慣を主体とした運動器疾患予防の提言をすることである。

### 3. 研究の方法

年 1 回(毎年 8 月)の八雲町住民検診参加者(約 600 名)に対して学際的研究組織体制で調査を行った(Yakumo Study)。整形外科の他、内科、眼科、耳鼻科、泌尿器科などに加え、認知機能の検査も含まれている。この中で整形外科チームが運動器疾患の検査、測定を行っている。内容は骨密度測定を検診者の踵骨で測定(超音波踵骨測定装置モデル A-1000)、骨折既往、内服について聴取し YAM70%以下を骨粗鬆症と定義した。その他重心動揺検査、脊椎アライメント評価、運動機能テストとして TUG テスト、ロコモ度調査、膝腰 X 線撮影を実施、またサルコペニア評価は BIA を用いて AGWS 基準から調査した。これらのデータから運動器疾患を同定した。血液生化学チームは、検診者の採血を実施した。酸化ストレス・抗酸化力測定は、採取血液を遠心分離後、血清 1ml をドライアイスで搬送後-80℃フリーザーで保管、後日解析した。フリーラジカル解析装置(FREE Carrio Duo)を用い、酸化ストレス(d-ROMs テスト)と抗酸化能(BAP テスト)を測定した(正常 d-ROMs 200-300unitCARR, BAP 2200µmol/L 以上, d-ROMs 高値:酸化ストレス強, BAP 低値:抗酸化力不足と解釈)。町の協力により生活習慣(BMI、飲酒喫煙運動習慣、栄養摂取、職業、既往疾患)の記入確認、面接を職員によって実施した。FFQ 食物摂取頻度調査票を用い、半定量的に食品摂取量を推定、エネルギー、タンパク質、炭水化物、脂質、ビタミンや不飽和脂肪酸などの消費量を算出した。QOL 評価は SF-36、EQ-5D、疼痛 VAS を用いた。

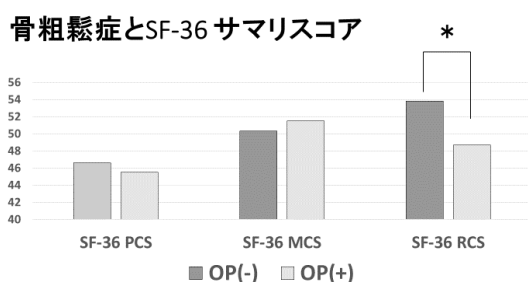
運動器疾患と QOL の関連、酸化ストレスや栄養摂取の影響を解析、要介護になりやすい状態について統計解析を行った。

### 4. 研究成果

(1) 骨密度(BMD)4 年間の変化に影響する抗酸化栄養素の同定を行った。食品摂取に BMD 低下予防があるのか縦断的に調査した。2012、2016 年の住民検診に参加した 128 名の BMD の変化(低下の有無)をアウトカムとした。抗酸化栄養素血清値は、HPLC 法を用いて retinol、 $\alpha$ -tocopherols、 $\beta$ -tocopherol、zeaxanthin/lutein、canthaxanthin、cryptoxanthin、lycopene、 $\beta$ -carotene、 $\alpha$ -carotene を 2012 年に測定したデータを用いた。食習慣質問票から多様な食品を低中高摂取頻度の 3 群とし、多変量ロジスティック回帰分析を行った。平均年齢は、64.4 歳で BMD 低下は 28 名(男性 15、女性 13 名)に見られた。年齢、性差、BMI に有意差はなかった。抗酸化栄養素血清値は BMD 低下と関連がなかった。食品摂取頻度との関連において、山菜の中摂取頻度 OR0.1、海藻の高摂取頻度 OR0.3 となり BMD 低下のリスクが減少した。多様な食品摂取で 4 年後の BMD 低下を予防できる可能性が示された。

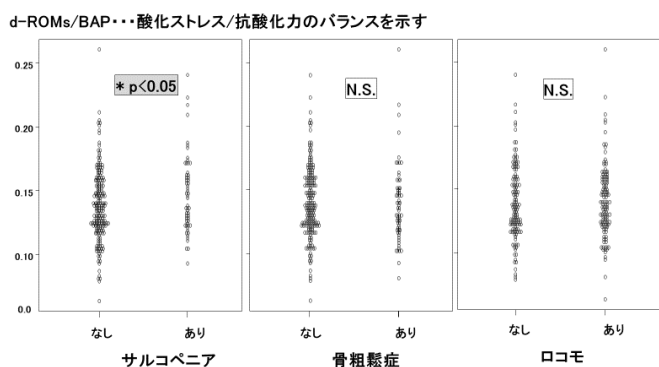
(2) 運動器疾患に影響する骨密度と低栄養状態、QOL について検討した。2016 年度 Yakumo Study に参加した 555 名のうち、超音波法による踵骨骨密度検査を実施した 367 名(平均年齢 63.6 歳、女性 231 名)を対象とした。骨粗鬆症は YAM 値 70%以下とした。変形性膝関節症、重心動揺、ロコモ評価、栄養として血清 Hb, Alb 値、認知症評価として言語流暢性、記憶力、注意力の因子を検討した。結果、骨粗鬆症は 107 名で、正常群と比べ有意に平均年齢が高く (67.4 vs 62.7 歳)、TUG test が遅かったが (6.28 vs 5.90 秒)、変形性膝関節症、骨折既往、重心動揺には有意差がなかった。QOL 評価として包括的尺度である SF-36 は、RC 役割・社会的サマリースコアのみ有意に骨粗鬆症で低値であった (48.7 vs 53.8) (図 1)。また骨粗鬆症はロコモ 25 で低い傾向あり、栄養として Hb 値は有意に低かったが Alb 値は差がなかった。認知症の評価や糖尿病の項目は関連しなかった。骨粗鬆症の RCS を従属変数として重回帰分析を行った結果、ロコモが有意な因子として同定された。骨粗鬆症は役割社会的側面の QOL 低下と関連し、ロコモが影響する因子であった。ロコモに対する対策は骨粗鬆症患者の QOL を高め、運動器疾患を予防できる可能性が示唆された。

(図 1)



(3) 住民健診(2017 年 Yakumo Study)において骨粗鬆症、サルコペニア、ロコモティブシンドロームと酸化ストレス・抗酸化力の関連を調査した。検診者 248 名 (平均年齢 64.1 歳、女性 141 名) のうち、正常を N 群とした。骨粗鬆症(O)群は 64 名(25.8%)、サルコペニア(S)群は 57 名(23.2%)、ロコモティブシンドローム(L)群は 121 名(48.8%)であった。酸化ストレス度は d-ROMs テスト、抗酸化力は BAP テストにより評価した。d-ROMs 値は S,L 群で、BAP 値は L 群で有意に N 群より高値であった。d-ROMs/BAP 比は S 群のみ有意に N 群より高値で、O, L 群は N 群と差がなかった(図 2)。d-ROMs/BAP 比を説明変数に、性年齢 BMI で調整した 3 群の線形回帰分析は S 群のみ有意に影響があった(  $\beta=0.014$ ,  $p<0.01$ )。

(図 2)



(4) この結果から、さらにサルコペニアについて酸化ストレスと栄養摂取の関係も調査した。栄養摂取は食物摂取頻度調査票 FFQ を用いエネルギー、脂質、タンパク質、炭水化物、ビタミンなどの摂取量を推定した。性年齢 BMI、低栄養の指標(Hb, Alb) を共変量としたロジスティック回帰分析は、d-ROMs 第 3 分位 (高) で OR 3.0 となった。d-ROMs 第 3 分位値 345u. C 以上だと、FFQ のうちタンパク質とコレステロール摂取が有意に少なかった。酸化ストレス評価は、運動器疾患のサロゲートマーカーとして研究治療に活用できる可能性があることがわかった。

<引用文献>

- 1) Kasai T et al. The impact of musculoskeletal diseases on mortality-comparison with internal diseases: A 15-year longitudinal study. J Orthop Sci. 2017 Nov;22(6):1126-1131.
- 2) Tsuboi M et al. Do musculoskeletal degenerative diseases affect mortality and cause of death after 10 years in Japan? 2011 Mar;29(2):217-23.

- 3) Seki T et al. Association of serum carotenoids, retinol, and tocopherols with radiographic knee osteoarthritis: possible risk factors in rural Japanese inhabitants. *J Orthop Sci.* 2010 Jul;15(4):477-84.

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

- 1) Imagama S, Ando K, Kobayashi K, Seki T, Hamada T, Machino M, Ota K, Tanaka S, Morozumi M, Kanbara S, Ito S, Ishiguro N, Hasegawa Y. Impact of comorbidity rates of lumbar spondylosis, knee osteoarthritis, and osteoporosis on physical QOL and risk factors for poor physical QOL in middle-aged and elderly people. *Modern Rheumatology* 2019 Mar 29 1-8 doi: 10.1080/14397595.2019.1601839. (査読あり)
- 2) Tanaka S, Ando K, Kobayashi K, Seki T, Hamada T, Machino M, Ota K, Morozumi M, Kanbara S, Ito S, Ishiguro N, Hasegawa Y, Imagama S. Reduction in body cell mass as a predictor of osteoporosis: A cross-sectional study. *Modern Rheumatology* 2019 Mar 5 1-6 doi: 10.1080/14397595.2019.1589911. (査読あり)
- 3) Tanaka S, Ando K, Kobayashi K, Hida T, Seki T, Hamada T, Ito K, Tsushima M, Morozumi M, Machino M, Ota K, Ishiguro N, Hasegawa Y, Imagama S. Increasing postural sway in balance test is related to locomotive syndrome risk: A cross-sectional study. *J Orthop Sci.* 2019 Feb 14. doi: 10.1016/j.jos.2019.01.011. [Epub ahead of print] (査読あり)
- 4) Tanaka S, Ando K, Kobayashi K, Hida T, Ito K, Tsushima M, Morozumi M, Machino M, Ota K, Suzuki K, Seki T, Ishiguro N, Hasegawa Y, Imagama S. Utility of the Serum Cystatin C Level for Diagnosis of Osteoporosis among Middle-Aged and Elderly People. *Biomed Res Int.* 2019 Jan 16; 2019: 5046852 doi: 10.1155/2019/5046852. eCollection 2019. (査読あり)
- 5) Tanaka S, Ando K, Kobayashi K, Seki T, Hamada T, Machino M, Ota K, Morozumi M, Kanbara S, Ito S, Ishiguro N, Hasegawa Y, Imagama S. The decreasing phase angles of the entire body and trunk during bioelectrical impedance analysis are related to locomotive syndrome. *J Orthop Sci.* 2019 Jan 7 doi: 10.1016/j.jos.2018.12.016. [Epub ahead of print] (査読あり)
- 6) Kobayashi K, Ando K, Seki T, Hamada T, Suzuki K, Ishiguro N, Hasegawa Y, Imagama S. Carotid artery plaque screening using abdominal aortic calcification on lumbar radiographs. *PLoS One.* 2019 Jan 7;14(1):e0209175 doi: 10.1371/journal.pone.0209175. (査読あり)
- 7) Tanaka S, Ando K, Kobayashi K, Hida T, Seki T, Hamada T, Ito K, Tsushima M, Morozumi M, Machino M, Ota K, Ishiguro N, Hasegawa Y, Imagama S. The decrease in phase angle measured by bioelectrical impedance analysis reflects the increased locomotive syndrome risk in community-dwelling people: The Yakumo study. *Modern Rheumatology* 2019 May;29(3):496-502 doi: 10.1080/14397595.2018.1469582. (査読あり)
- 8) Tanaka S, Ando K, Kobayashi K, Hida T, Seki T, Suzuki K, Ito K, Tsushima M, Morozumi M, Machino M, Ota K, Ishiguro N, Hasegawa Y, Imagama S. Relationship between locomotive syndrome and body composition among community-dwelling middle-age and elderly individuals in Japan: The Yakumo study. *Mod Rheumatol.* 2019 May;29(3):491-495 doi: 10.1080/14397595.2018.1465645. (査読あり)
- 9) Tanaka S, Ando K, Kobayashi K, Hida T, Ito K, Tsushima M, Morozumi M, Machino M, Ota K, Seki T, Suzuki K, Nishida Y, Ishiguro N, Hasegawa Y, Imagama S. Serum cystatin C level is associated with locomotive syndrome risk and can be an early predictor in community-living people: The Yakumo study. *Mod Rheumatol.* 2018 Nov;28(6):1035-1040 doi: 10.1080/14397595.2018.1441675. (査読あり)
- 10) Tanaka S, Ando K, Kobayashi K, Hida T, Ito K, Tsushima M, Morozumi M, Machino M, Ota K, Seki T, Ishiguro N, Hasegawa Y, Imagama S. A low phase angle measured with bioelectrical impedance analysis is associated with osteoporosis and is a risk factor for osteoporosis in community-dwelling people: the Yakumo study. *Arch Osteoporos.* 2018 Apr 5;13(1):39 doi: 10.1007/s11657-018-0450-8. (査読あり)
- 11) Komatsu D, Hasegawa Y, Kojima T, Seki T, Higuchi Y, Ishiguro N. Absence of a relationship between joint space narrowing and osteophyte formation in early knee osteoarthritis among Japanese community-dwelling elderly individuals: A cross-sectional study. *Mod Rheumatol.* 2017 Jul;27(4):675-682 doi: 10.1080/14397595.2016.1232775. (査読あり)
- 12) Komatsu D, Hasegawa Y, Kojima T, Seki T, Ikeuchi K, Takegami Y, Amano T, Higuchi Y, Kasai T, Ishiguro N. Validity of radiographic assessment of the knee joint space using automatic image analysis. *Mod Rheumatol.* 2016 Sep;26(5):761-6 doi: 10.3109/14397595.2015.1130679. (査読あり)

〔学会発表〕(計 5 件)

- 1) 関泰輔、竹上靖彦、樋口善俊、大澤郁介、草野大樹、金子慎也、牧田和也、落合聡史、石黒直樹、長谷川幸治. 運動器疾患の酸化ストレス・抗酸化力バランス 骨粗鬆症、サルコペニア、ロコモに対する疫学的検討. 第 92 回日本整形外科学会学術総会 2019
- 2) 関泰輔、竹上靖彦、樋口善俊、大澤郁介、草野大樹、金子慎也、牧田和也、落合聡史、石黒直樹、長谷川幸治. 住民検診におけるサルコペニアと酸化ストレス・栄養摂取の関係. 第 92 回日本整形外科学会学術総会 2019
- 3) 関泰輔、竹上靖彦、樋口善俊、笠井健広、森田大悟、大澤郁介、大倉俊昭、草野大樹、金子慎也、牧田和也、石黒直樹. 骨粗鬆症患者の QOL を低下させる要因の同定. 第 91 回日本整形外科学会学術総会 2018
- 4) 関泰輔、今釜 史郎、竹上 靖彦、小松 大悟、樋口 善俊、笠井 健広、大澤 郁介、草野 大樹、西田 佳弘、石黒 直樹、長谷川 幸治. 4 年間の骨密度変化に影響する抗酸化栄養素血清値と食品摂取頻度の縦断的研究. 第 90 回日本整形外科学会学術総会 2017
- 5) 関泰輔、長谷川幸治、竹上靖彦、天野貴文、小松大悟、樋口善俊、笠井健広、大倉俊昭、大澤郁介、森田大悟、石黒直樹. 一般住民健診におけるロコモ度と低栄養に関連する因子の検討. 第 89 回日本整形外科学会学術総会 2016

〔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〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：今釜 史郎

ローマ字氏名：IMAGAMA shiro

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号 (8 桁): 40467288

研究分担者氏名：長谷川 幸治

ローマ字氏名：HASEGAWA yukiharu

関西福祉科学大学・保健医療学部・教授

研究者番号 (8 桁): 50208500

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、研究者個人に帰属されます。