

令和元年6月3日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10821

研究課題名(和文)健康寿命延伸のための骨・筋減少防止に関する研究

研究課題名(英文) A study for the prevention of osteo- and sarco-penia to prolong healthy life-span

研究代表者

萩野 浩 (Hagino, Hiroshi)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：80208412

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：大腿骨近位部骨折および非定型大腿骨骨折の全数調査を実施し、鳥取県内での性・年齢別骨折発生率を明らかとした。縦断研究から得られた運動機能低下とベースラインでの患者背景、運動機能、骨関連マーカー、筋関連マーカーとを比較した。2次骨折防止のための介入を実施するコーディネータの有用性について無作為化前向き比較試験を実施した。新規骨粗鬆症治療薬の関節炎に与える影響を明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は高齢者の健康寿命延伸のための、運動機能低下および骨粗鬆化の実態を明らかとし、その早期発見、予防を目的とした。骨粗鬆症性骨折の代表である大腿骨近位部骨折の年齢別発生率、経年的推移が明らかとなり、各種バイオマーカーと運動機能低下の関連性を見いだした。さらに2次骨折予防のためのコーディネータ介入効果を検討し、その有用性が判明した。また、新規骨粗鬆症治療薬には関節炎抑制効果があることが初めて明らかとなり関節疾患への応用の可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Age- and gender- specific incidences of hip fractures and atypical femoral fractures in Tottori Prefecture were elucidated. The relationship between physical function decline and patient characteristics, physical function, bone markers, and muscle markers at the baseline was evaluated. A prospective randomized intervention study of secondary fracture prevention by coordinators was performed. The effect of newly developed ant-osteoporosis drug on synovitis was observed.

研究分野：整形外科

キーワード：脆弱性骨折 骨粗鬆症 サルコペニア 2次骨折予防 カテプシンK阻害薬

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

1. 研究開始当初の背景

わが国の大腿骨近位部骨折発生率は北欧の白人に比較して低値であることが知られているが、経年的推移の検討結果では、2006年まで上昇していることが報告されている。日本全体の発生数は17年間で85歳以上の骨折患者が約3倍に90歳以上では約6倍に増加していた。鳥取県西部地区の脆弱性骨折全数調査によって、橈骨遠位端骨折、上腕骨近位端骨折の発生率も上昇していることが明らかとなっている。このような骨折例では、非骨折例に比較して、さらなる脆弱性骨折発生リスクが高まっているにもかかわらず、骨折予防のための骨粗鬆症治療率は低値であると報告されている。

2. 研究の目的

(1) 骨粗鬆症関連骨折発生率と経年的推移の検討

大腿骨近位部骨折の全数調査を実施し、調査期間中の性・年齢別骨折発生率を明らかとする。

(2) 骨粗鬆化とサルコペニア早期予知ツールの開発

縦断研究から得られた運動機能低下とベースラインでの患者背景、運動機能、骨関連マーカー、筋関連マーカーとを比較し、運動機能低下(要介護)を予測するスクリーニング方法を開発する。

(3) 2次骨折予防の取り組み

2次骨折防止のための介入を実施するコーディネータ(骨折リエゾン)の有用性を明らかとする。

(4) 新規骨粗鬆症治療薬の関節炎に与える影響

カテプシン K は破骨細胞に特異的に発現し、その阻害剤が骨粗鬆症治療薬として開発が進められている。関節炎とそれに伴う骨破壊に対するカテプシン K 阻害剤 (CKI) の効果を検討する。

3. 研究の方法

(1) 骨粗鬆症関連骨折発生率と経年的推移の検討

調査対象

2016～2017年に受傷し、鳥取県内で加療を受けたすべての大腿骨近位部骨折例および非定型大腿骨骨折例

調査対象施設

鳥取県内の全ての病院、整形外科有床診療所に対して、調査年毎に調査用紙を郵送し、調査・記載を依頼した(非定型大腿骨骨折については無床診療所も対象とした)。

調査内容

年齢、性別、受傷側(左右)、骨折型、骨折日、受傷原因、受傷場所(屋内・屋外)、入院日、手術日を調査した。非定型大腿骨骨折ではこれら以外に手術的治療の有無、合併症、既往症、骨粗鬆症治療薬投与の有無を調査した。

解析方法

年齢および性別の患者数を算出し、性・年齢階級別発生率を算出した。大腿骨近位部骨折ではこの発生率を1986年～2014年の調査結果と比較した。

(2) 骨粗鬆化とサルコペニア早期予知ツールの開発

対象

2016年5月に開催した健診に実際に受診した283人のうち、本研究への参加に同意した254人(男性:97人、女性:157人)を対象とした。

方法

a. 調査方法

年齢、性別、身長、体重、body mass index (BMI) を特定健診データより抽出した。

b. ベースラインでの評価

運動器機能評価: 歩行規則性の評価(3軸加速度計)、歩行速度(歩行分析装置 Optogait)、骨量測定(踵骨音響的骨評価装置 CM-200)、筋量および筋硬度測定(体組成計 MC-980A)、血液生化学検査: 骨代謝関連マーカー: オステオカルシン、TRACP-5b、ペントシジン、ビタミン D (25(OH)D3)、スクレロスタチン、ミオスタチン。

c. 追跡時の評価

運動機能評価、骨量測定、筋量測定を実施した。

(3) 2次骨折予防の取り組み

対象

2016年5月から2017年12月に発症し、鳥取県西部地域の基幹病院7施設で加療を受けた脆弱性骨折例。

方法

治療コーディネータである骨折リエゾンを各対象施設で配置した。骨折リエゾンにより骨折患者の把握、患者および家族への本研究の説明を行い、同意を得た患者を介入群と非介入群にランダムに分けた。ランダム化は封筒法によって実施した。介入群では骨折リスク評価(骨密度測定依頼)、転倒予防体操の指導、骨粗鬆症薬の処方依頼、継続指導、電話連絡による骨粗鬆症薬・転倒予防の継続を実施した。非介入群では骨折リエゾンは介入せず、通常の治療を実施した。

初回骨折時、3カ月後、6カ月後、1年後に、新たな骨折発生の確認、服薬継続の有無、転倒の有無、EQ-5D 5 Lを用いたQOL評価を実施し、介入効果を検討した。

(4) 新規骨粗鬆症治療薬の関節炎に与える影響

動物

7か月SDラット44匹を用いCIAラットを用いた。

実験方法

初回感作1週後に卵巣摘出(OVX)またはsham手術(sham)を実施し、CIA+sham+CKI群(11匹)、CIA+OVX+CKI群(11匹)、CIA+sham+vehicle群(11匹)、CIA+OVX+vehicle群(11匹)の4群に分けた。CKI群ではCKI(ONO-KK1-300-01)15mg/kgを初回感作日から4週間経口投与した。体重、足関節幅、関節炎スコアを各週に測定し、感作初日から4週後に安楽死させた。右大腿骨の骨塩量、破断強度の測定を行った。左膝は非脱灰標本を作成し、脛骨2次海綿骨での骨形態計測を行い、膝内側における滑膜組織(滑膜炎)、骨軟骨面の吸収面(パンヌス)の面積を測定した。また左足部のX線像を撮影し骨破壊をスコア化して評価した。

4. 研究成果

(1) 骨粗鬆症関連骨折発生率と経年的推移の検討

2016年発生例の検討

大腿骨近位部骨折の全症例数は男性284例、女性943例で、このうち35歳以上はそれぞれ281例、943例であった。年齢階級別患者数は70歳台が最も多かったが、発生率は指数関数的に加齢とともに上昇が観察された。

非定型大腿骨骨折は6例(58~89歳)が登録された。

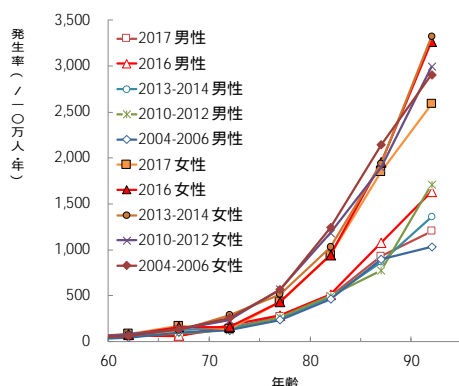
2017年発生例の検討

全症例数は男性243例、女性877例で、このうち35歳以上はそれぞれ242例、876例で2016年に比較して少なかった。

非定型大腿骨骨折は3例(83~86歳)が登録された。

患者数の経年推移(1986年からの推移)

鳥取県全県の大腿骨近位部骨折数は2013年をピークとして増加が見られなかった。それに伴って、年齢階級別発生率も2016年、2017年ともに、経年的に低下傾向が観察された。



性・年齢階級別発生率の推移

(2) 骨粗鬆化とサルコペニア早期予知ツールの開発

対象者の背景

参加者の年齢は 43 から 99 歳(平均 74.1 ± 8.4 歳)であった。BMI は平均 $22.4 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ であった。

骨量、筋量、筋力、歩行速度の性差

平均年齢に性差を認めなかった。BMI は、男性で有意に高値であった($P=0.014$)。SOS、SMI、握力は、男性が有意に高値であった($P<0.001$)。歩行速度に性差を認めなかった。

バイオマーカー

a. 性差と年齢階級別の傾向性

Sclerostin は、60 歳代、70 歳代、80 歳代以上で男性が有意に高値であり、男性は加齢に伴い有意に上昇する傾向性を認めた(男性:trend with age $P=0.003$, 女性:trend with age $P=0.081$)。TRACP-5b は 60 歳代、osteocalcin は 60 歳未満、60 歳代、70 歳代で女性が有意に高値であったが、年代による傾向性は認めなかった。IGF-1 は性差を認めなかったが、男女ともに加齢に伴い有意に低下する傾向性を認めた(男性:trend with age $P=0.001$, 女性:trend with age $P=0.004$)。Myostatin に性差と年代による傾向性を認めなかった。

b. 単相関分析

Sclerostin に対し、年齢、BMI、SOS、SMI、握力が正の相関を認めた。TRACP-5b に対し、年齢が正の相関を認め、BMI、SOS、SMI、握力、歩行速度が負の相関を認めた。Osteocalcin に対し、SOS、SMI、握力が負の相関を認めた。IGF-1 に対し、BMI、SOS、SMI、握力、歩行速度が正の相関を認め、年齢が負の相関を認めた。Myostatin に対し、いずれの変数も相関を認めなかった。

c. 重回帰分析

Sclerostin に性別が関連しており、年齢、SOS が正の関連を認めた。TRACP-5b に SMI、歩行速度、SOS が負の関連を認めた。Osteocalcin に性別が関連しており、SOS が負の関連を認めた。IGF-1 に年齢が負の関連、SOS、BMI が正の関連を認めた。

(3) 2 次骨折予防の取り組み

登録症例

登録期間に 163 例(平均年齢 77.0 ± 8.1 歳、男性 25 例、女性 122 例)が同意し登録された。このうち 72 例が FLS 群、75 例が非 FLS 群に分けられた。

介入結果

骨密度測定実施率は骨折治療時、6 カ月時、1 年時の FLS では 90.3%、50.0%、61.1%であったのに対して、非 FLS 群では 66.7%、30.7%、48.0%であった。骨折治療時、6 カ月時には両群間に有意な差を認めた。

薬物治療率は骨折治療時、6 カ月時、1 年時の FLS では 95.7%、91.4%、81.4%であったのに対して、非 FLS 群では 75.7%、77.0%、67.6%であった。骨折治療時、6 カ月時には両群間に有意な差を認めた。

骨折発生率には両群間に有意な差を認めなかった。

(4) 新規骨粗鬆症治療薬の関節炎に与える影響

体重:すべての群で減少したが 4 群間では有意差を認めなかった。

関節炎指標:足関節幅は CIA+sham+CKI 群 $9.2 \pm 2.1\text{mm}$ 、CIA+OVX+CKI 群 $9.4 \pm 2.3\text{mm}$ 、CIA+sham+vehicle 群 $9.9 \pm 2.1\text{mm}$ 、CIA+OVX+vehicle 群 $11.6 \pm 1.7\text{mm}$ で CKI 群は有意に小さかった(ANOVA $p=0.04$)。関節炎スコアは CIA+sham+CKI 群 3.2 ± 1.5 、CIA+OVX+CKI 群 4.4 ± 2.0 、CIA+sham+vehicle 群 6.6 ± 2.0 、CIA+OVX+vehicle 群 7.3 ± 2.4 で CKI 群が有意に低値であった(ANOVA $p<0.01$)。

骨塩量:CIA+sham+CKI 群 $169 \pm 19\text{g/cm}^2$ 、CIA+OVX+CKI 群 $155 \pm 16\text{g/cm}^2$ 、CIA+sham+vehicle 群 $148 \pm 6\text{g/cm}^2$ 、CIA+OVX+vehicle 群 $148 \pm 14\text{g/cm}^2$ で CKI 群が有意に高値であった(ANOVA $p=0.01$)。

骨強度:骨強度試験の ultimate stress は CIA+sham+CKI 群 $192 \pm 28\text{MPa}$ 、CIA+OVX+CKI 群 $165 \pm 21 \text{MPa}$ 、CIA+sham+vehicle 群 $155 \pm 24 \text{MPa}$ 、CIA+OVX+vehicle 群 $159 \pm 25 \text{MPa}$ で CKI 群が有意に高値であった(ANOVA $p=0.02$)。Ultimate load、Stiffness、弾性率、断面 2 次モーメントでは有意差を認めなかった。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 9 件)

Yamashita T, Hagino H, Hayashi I, Hayashibara M, Tanida A, Nagira K, Fukui R, Nagashima H: Effect of a cathepsin K inhibitor on arthritis and bone mineral density in ovariectomized rats with collagen-induced arthritis, Bone Rep, 査読有,30, 9, 2018, 1-10

doi: 10.1016/j.bonr.2018.05.006. eCollection 2018 Dec

松本浩実, 萩野 浩, 和田 崇, 橘田勇紀, 一般住民における運動器健診後の骨粗鬆症精密検査受診割合とその要因についての縦断的調査, 日本骨粗鬆症学会雑誌, 査読有, 4, 4, 2018,557-563

Hagino H, Endo N, Yamamoto T, Harada A, Iwamoto J, Kondo N, Mashiba T, Mori S, Nakamura J, Ohtori S, Sakai A, Takada J, Kato Y: Treatment status and radiographic features of patients with atypical femoral fractures, J Orthop Sci., 査読有,23,2,2018,316-320

doi: 10.1016/j.jos.2017.10.008. Epub 2017 Nov 14

和田崇,松本浩実,尾崎まり, 萩野 浩, 地域在住高齢者における診断された運動器疾患数と転倒発生の関連についての横断研究, 日本転倒予防学会誌, 査読有, 3, 3, 2017,37-45
北脇都, 森田鉄二, 森尾泰夫, 谷村千華, 萩野 浩 高齢者入院患者の運動自己効力感を高める要因, 米子医誌, 査読有, 68, 1・2, 2017, 9-16

Matsumoto H, Tanimura C, Tanishima S, Osaki M, Noma H, Hagino H, Sarcopenia is a risk factor for falling in independently living Japanese older adults: A 2-year prospective cohort study of the GAINA study, Geriatr Gerontol, 査読有, 17, 11, 2017, 2124-2130

doi: 10.1111/ggi.13047. Epub 2017 May 18

Hagino H, Endo N, Harada A, Iwamoto J, Mashiba T, Mori S, Ohtori S, Sakai A, Takada J, Yamamoto T, Survey of hip fractures in Japan: Recent trends in prevalence and treatment, J Orthop Sci, 査読有, 22, 5, 2017, 909-914

doi: 10.1016/j.jos.2017.06.003. Epub 2017 Jul 17

Tanishima S, Hagino H, Matsumoto H, Tanimura C, Nagashima H, Association between sarcopenia and low back pain in local residents prospective cohort study from the GAINA study BMC Musculoskeletal Disorders, 査読有, 18, 1, 2017, 452

doi: 10.1186/s12891-017-1807-7

松本浩実, 萩野 浩, 地域在住高齢者におけるサルコペニアと住生活状況、運動習慣の関連性についての横断研究, 日本骨粗鬆症学会雑誌, 査読有, 3, 4, 2017, 395-404

[学会発表](計 12 件)

Moriwaki K, Hagino H: Association of Serum Bone and Muscle Related Biomarkers with Body Composition and Physical Function in Community-Dwelling Middle-aged and Elderly Adults, WCO-IOF-ESCEO, 2019, Paris

Hagino H: Incidence of Femoral Neck Fractures is still increasing among the high-aged population in Tottori, Japan 7th FFN Global Congress in Dublin, 2018, Dublin

萩野 浩: 2次骨折予防のための薬剤治療実態と有効な薬剤選択, 第36回日本骨代謝学会, 2018, 長崎

萩野 浩: 超高齢社会とリハビリテーション, 第60回日本老年医学会学術集会, 2018, 京都

萩野 浩: 骨粗鬆症学会認定医制度・マネージャー制度, 第91回日本整形外科学会総会, 2018, 神戸

Hagino H: Recent Trends Concerning Incidence and Treatment of Hip Fracture in

Japan, 4th APBMR Meeting, 2018, Hong Kong

Hagino H: Osaki M, Nagashima H: Recent Trend in the Incidence of Hip Fracture in Tottori, Japan, WCO-IOF-ESCEO 2018, Krakow

Hagino H: Secondary prevention systems in Japan, FFN-Asia-Pacific Regional Expert Meeting, 2018, 東京

Hagino H: Recent topics in the treatment of osteoporosis in Japan, 3rd International Congress of Osteoporosis / ICO 2018 SEOUL, 2018, Seoul

Hagino H, Endo N, Harada A, Iwamoto J, Mashiba T, Mori S, Ohtori S, Sakai A, Takada J, Yamamoto T: Causes for delayed surgery of hip fracture in Japan, FFN the 6th FFN Global Congress 2017, 2017, Malmö

萩野 浩: 骨粗鬆症リエゾンサービス（診療所、病院の役割）, 第30回日本臨床整形外科学会, 2017, 東京

萩野 浩: 骨粗鬆症診療の実態 - 人口の高齢化、骨折発生の推移などを見据えて -, 第19回日本骨粗鬆症学会, 2017, 大阪

〔図書〕(計1件)

Hagino H, Kondo A, Oxford University Press, Common fractures in older adults: epidemiology and outcomes, Oxford Textbook of Geriatric Medicine (Finbarr C Martin 編), 2018, 533-538

6. 研究組織

(1) 研究協力者

研究協力者氏名: 山下 尚寛

ローマ字氏名: (YAMASHITA takahiro)

研究協力者氏名: 森脇 健太

ローマ字氏名: (MORIWAKI kenta)

研究協力者氏名: 松本 浩実

ローマ字氏名: (MATSUMOTO hiromi)

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。