

令和元年6月17日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26293139

研究課題名(和文) ロコモとメタボと認知症の相互作用の解明：住民コホート10年間の追跡

研究課題名(英文) Mutual associations between locomotive organ disorders, metabolic syndrome components, and mild cognitive impairment. The ROAD study

研究代表者

吉村 典子 (Yoshimura, Noriko)

東京大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：60240355

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：大規模住民コホートROADスタディの10年間の追跡調査から、要介護のリスクをあげる運動器疾患であるロコモティブシンドローム(ロコモ)の主原因となる変形性関節症(OA)、骨粗鬆症(OP)、脳卒中のリスクをあげるメタボリックシンドローム(メタボ)と認知症の前段階である軽度認知障害(MCI)それぞれについて疫学指標(有病率、発生率)を解明し、OA、OPとメタボ、MCIそれぞれの存在が、他の疾患の発生に及ぼす影響の有無とその強さを明らかにした。この結果から、膝OAの予防が、メタボの予防につながり、メタボの予防が膝OAの予防にもつながること、MCIの予防がロコモやメタボの予防につながることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大規模住民コホートROADスタディの追跡調査結果から、ロコモの中でも特に変形性膝関節症は、メタボの構成要素である高血圧や過体重の発生に関与していることがわかった。逆に、メタボの構成要素である高血圧や耐糖能異常の存在は、変形性膝関節症の発生リスクをあげていることが明らかになった。認知症の前段階と言われる軽度認知障害はロコモのなかの変形性膝関節症、メタボの要因のうち過体重の発生に影響していることがわかった。このような介護原因疾患同士の相互関係の解明は、効果的で効率的な介護予防に資するエビデンスとなり、高齢者のQOLの維持増進に貢献し得た。

研究成果の概要(英文)：Using the longitudinal follow-up surveys of population-based cohort study entitled ROAD (Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability), associations between locomotive organ disorders, metabolic syndrome components, and mental status were analysed. The presence of hypertension, impaired glucose tolerance, and mild cognitive impairment (MCI) increased the risk of knee osteoarthritis (KOA) occurrence based on logistic regression analysis after adjusting for confounding factors. The presence of KOA and MCI increased the risk of being overweight, while presence of KOA and excess weight significantly increased the risk of hypertension. These results show that among locomotive organ disorders, KOA has a strong mutual association with both metabolic syndrome components and MCI. Thus, risk factors for the occurrence of disability requiring support are associated with each other.

研究分野：疫学、予防医学

キーワード：医療・福祉 コホート研究 老化 疫学 介護予防 ロコモティブシンドローム メタボリックシンドローム 軽度認知障害

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

### 1. 研究開始当初の背景

要介護になった理由について、平成 22 年厚生労働省国民生活基礎調査の概況をみると、1 位脳血管障害、2 位認知症、3 位高齢による衰弱となるが、4 位に関節疾患、5 位に転倒・骨折と運動器疾患が続いている。日本整形外科学会は、運動器の障害のために要介護となる危険の高い状態をロコモティブシンドローム(ロコモ)と定義し、疾病横断的に要介護の予防対策に乗り出した(J Orthop Sci 13, 1, 2008)が、ロコモ構成要素それぞれの頻度やその関連因子についてはまだ不明な点が多い。まして、動脈硬化のリスクをあげ脳卒中の原因となるメタボリックシンドローム(メタボ)や、認知症とロコモとの相互影響についての検討はほとんどなされていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では、大規模住民コホート Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability (ROAD) スタディにおいて、10 年目の追跡調査を行い、ベースライン調査で行った全項目と、3 年目、7 年目の追跡調査に行った調査のすべての項目を再度実施し、過去の調査結果のレコードリンケージを行うことにより、一般住民におけるロコモをはじめとする要介護原因疾患それぞれの疫学指標を解明し、ロコモ、メタボ、MCI の相互作用、因果関係を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

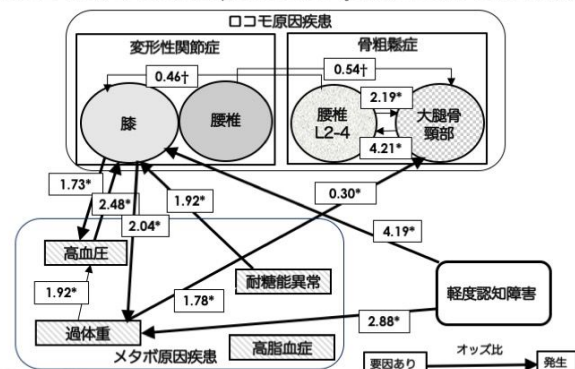
平成 17-19 年に設立された大規模住民コホート研究 ROAD スタディにおいて 3ヶ所の地域コホート(都市部、山村部、漁村部コホート)では、ベースライン調査参加の住民 3,040 人に 10 年目の追跡調査として、問診票調査、栄養調査、整形外科専門医の診察、身体測定、握力測定、開眼片足立ち検査、いす立ち上がり検査、普通歩行時間測定、膝立位前後像、脊椎前後像、骨盤正面像の X 線撮影、骨密度測定、認知機能検査を実施した。その結果と過去の調査結果とのレコードリンケージを行い、要介護、死亡率を推定するとともに、ロコモ原因疾患としての OP、OA の発生率と危険因子、メタボ構成要素(肥満、耐糖能異常、脂質異常、高血圧)と MCI の疫学指標を解明し、要介護原因疾患であるロコモとメタボと MCI の相互の因果関係を明らかにした。

### 4. 研究成果

ROAD スタディにおいて、10 年の追跡調査を完了した。ベースライン調査参加者 3,040 人のうち、4 回の調査全てを完了したのは 1,531 人(50.4%)だが、4 回の調査のうち、少なくとも 2 回調査に参加し縦断結果を解析可能な参加者は 85% にのぼった。さらに対象者の 96% においてベースライン後の予後(生死、要介護の有無)を把握し得た。

要介護のリスクをあげる運動器疾患であるロコモとメタボと認知症の関連について検討し、過体重、耐糖能異常、脂質異常、高血圧のメタボ構成要素と膝 OA、腰 OA、腰椎 OP、大腿骨頸部 OP、MCI それぞれの存在が、他の疾患の発生に及ぼす影響の有無とその強さを明らかにした(図 1)。この結果から、メタボの構成要素である高血圧や耐糖能異常は膝 OA の発生に関与し、ロコモの原因疾患の中でも膝 OA はメタボの構成要素である高血圧、過体重の発生に関与していることがわかった。さらに MCI は膝 OA、過体重の発生に関与していた。これにより、膝 OA の予防が、メタボの予防につながり、メタボの予防が膝 OA の予防にもつながること、さらに MCI の予防がロコモやメタボの予防につながることが示唆された。

図 1. ロコモとメタボと MCI(軽度認知障害)の発生に対する相互関係



### 5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 40 件)

英文原著

1. Yamada K, Satoh S, Hashizume H, Yoshimura N, Kagotani R, Ishimoto Y, Abe Y, Toyoda H, Terai H, Masuda T, Muraki S, Nakamura H, Yoshida M: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis is associated with lumbar spinal stenosis requiring surgery. J Bone Miner Metab 37: 118-124, 2019
2. Kodama R, Muraki S, Iidaka T, Oka H, Teraguchi M, Kagotani S, Asai Y, Hashizume H, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S, Yoshimura N: Serum levels of matrix metalloproteinase-3 and autoantibodies related to rheumatoid arthritis in the general Japanese population and their association with osteoporosis and osteoarthritis: the ROAD study. J Bone Miner Metabol 36: 246-253, 2018
3. Maeda T, Hashizume H, Yoshimura N, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Takami M, Tsutsui S, Iwasaki H, Minamide A, Nakagawa Y, Yukawa Y, Muraki S, Tanaka S, Yamada H, Yoshida M: Factors associated with lumbar spinal stenosis in a large-scale, population-based cohort: The

- Wakayama Spine Study. PLoS One 13: e0200208, 2018
4. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Kodama R, Horii C, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Tanaka S: Do sarcopenia and/or osteoporosis increase the risk of frailty? A 4-year observation of the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos Int* 29, 2181-2190, 2018
  5. Yoshimura N, Muraki S, Nakamura K, Tanaka S: Epidemiology of the locomotive syndrome: The Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability study 2005-2015. *Mod Rheumatol* 27: 1-7, 2017
  6. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Kodama R, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Akune T: Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos Int* 28: 189-199, 2017
  7. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Takiguchi N, Minamide A, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Association of Lumbar Spondylolisthesis With Low Back Pain and Symptomatic Lumbar Spinal Stenosis in a Population-based Cohort: The Wakayama Spine Study. *Spine (Phila Pa 1976)* 42: E666-E671, 2017
  8. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Oka H, Minamide A, Nagata K, Ishimoto Y, Kagotani R, Kawaguchi H, Tanaka S, Akune T, Nakamura K, Muraki S, Yoshida M: Progression, incidence and risk factors for intervertebral disc degeneration in a longitudinal population-based cohort: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage* 25: 1122-1131, 2017
  9. Nagata K, Yoshimura N, Hashizume H, Ishimoto Y, Muraki S, Yamada H, Oka H, Kawaguchi H, Akune T, Tanaka S, Nakamura K, Yoshida M: The prevalence of tandem spinal stenosis and its characteristics in a population-based MRI study: The Wakayama Spine Study. *Eur Spine Journal* 26, 2529-2535, 2017
  10. Asai Y, Tsutsui S, Oka H, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Akune T, Muraki S, Matsudaira K, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Yoshida M: Sagittal spino-pelvic alignment in adults: The Wakayama Spine Study. *PLoS One* 12: e0178697, 2017
  11. Sasaki T, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Oka H, Matsudaira K, Iwahashi H, Shinto K, Ishimoto Y, Nagata K, Teraguchi M, Kagotani R, Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Minamide A, Nakagawa Y, Yoshida M: MRI-defined paraspinal muscle morphology in Japanese population: The Wakayama Spine Study. *PLoS One* 12: e0187765, 2017
  12. Iidaka T, Muraki S, Oka H, Kodama R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshimura N: Radiographic measurements of the hip joint and their associations with hip pain in Japanese men and women: the Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability (ROAD) study. *Osteoarthritis Cartilage* 25, 2072-2079, 2017
  13. Iidaka T, Muraki S, Akune T, Oka H, Kodama R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Prevalence of radiographic hip osteoarthritis and its association with hip pain in Japanese men and women: The ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 24:117-123, 2016
  14. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Oka H, Minamide A, Nakagawa H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Metabolic syndrome components are associated with intervertebral disc degeneration: the Wakayama Spine Study. *PLoS One* 11: e0147565, 2016
  15. Yoshimura N, Nakamura K: Epidemiology of locomotive organ disorders and symptoms: An estimation using the population-based cohorts in Japan. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 14: 68-73, 2016
  16. Iwahashi H, Yoshimura N, Hashizume H, Yamada H, Oka H, Matsudaira K, Shinto K, Ishimoto Y, Nagata K, Teraguchi M, Kagotani R, Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Minamide A, Nakagawa Y, Yoshida M: The Association between the Cross-Sectional Area of the Dural Sac and Low Back Pain in a Large Population: The Wakayama Spine Study. *PLoS One* 11: e0160002, 2016
  17. Kodama R, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Hashizume H, Yoshida M, Morizaki Y, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshimura N: Prevalence of hand osteoarthritis and its relationship to hand pain and grip strength: The third survey of the ROAD Study. *Mod Rheumatol* 26: 767-773, 2016
  18. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Tanaka S, Akune T: Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the occurrence of musculoskeletal diseases: a 3-year follow-up to the road study. *Osteoporos Int* 26:151-161, 2015
  19. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Incidence of disability and its

- associated factors in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. *J Bone Miner Metab* 33: 186-191, 2015
20. Kagotani R, Yoshida M, Muraki S, Oka H, Hashizume H, Yamada H, Enyo Y, Nagata K, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Akune T, Yoshimura N: Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: the ROAD study. *J Bone Miner Metab* 33: 221-229, 2015
  21. Teraguchi M, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Oka H, Minamide A, Nakagawa Y, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: The association of combination of disc degeneration, endplate signal change, and Schmorl node with low back pain in a large population study: the Wakayama Spine Study. *Spine J* 15: 622-628, 2015
  22. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Mutual associations among musculoskeletal diseases and metabolic syndrome components: A 3-year follow-up of the ROAD study. *Mod Rheumatol* 25: 438-448, 2015
  23. Muraki S, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Does osteophytosis at the knee predict health-related quality of life decline? A 3-year follow-up of the ROAD study. *Clin Rheumatol* 34: 1589-1597, 2015
  24. Muraki S, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Oka H, Yoshimura N: Joint space narrowing, body mass index and knee pain: The ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 23: 874-881, 2015
  25. Mure K, Yoshimura N, Hashimoto M, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Takeshita T: Urinary 8-iso-prostaglandin F2a as a marker of metabolic risks in the general Japanese Population: The ROAD Study. *Obesity* 23:1517-1524, 2015
  26. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Ogata T, Kawaguchi H, Akune T, Nakamura K: Association between new indices in the locomotive syndrome risk test and decline in mobility: third survey of the ROAD study. *J Orthop Sci* 20: 896-905, 2015
  27. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Tanaka S, Akune T: Factors affecting changes in the serum levels of 25-hydroxyvitamin D: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoporos Int* 26: 2597-2605, 2015
  28. Muraki S, Akune T, Teraguchi M, Kagotani R, Asai Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Quadriceps muscle strength, radiographic knee osteoarthritis and knee pain: the ROAD study. *BMC Musculoskelet Disord* 16: 305, 2015
  29. Enyo Y, Yoshimura N, Yamada H, Hashizume H, Yoshida M: Radiographic natural course of lumbar degenerative spondylolisthesis and its risk factors related to the progression and onset in a 15-year community-based cohort study: the Miyama study. *J Orthop Sci* 20: 978-984, 2015
  30. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Minamide A, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Takiguchi N, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M: Prevalence and distribution of intervertebral disc degeneration over the entire spine in a population-based cohort: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage* 22: 104-110, 2014
  31. Yoshimura N, Nagata K, Muraki S, Oka H, Yoshida M, Enyo Y, Kagotani R, Hashizume H, Yamada H, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Kawaguchi H, Toyama Y, Nakamura K, Akune T: Prevalence and progression of radiographic ossification of the posterior longitudinal ligament and associated factors in the Japanese population: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoporos Int* 25: 1089-1098, 2014
  32. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia: the ROAD study. *Osteoporos Int* 25: 1081-1088, 2014
  33. Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Sasaki S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: the ROAD study. *Mod Rheumatol* 24: 236-242, 2014
  34. Muraki S, Yoshimura N, Akune T, Takahashi I, Fujiwara S: Prevalence, incidence, and progression of lumbar spondylosis by gender and age strata. *Mod Rheumatol* 24: 657-661, 2014
  35. Hashizume H, Yoshimura N, Nagata K, Miyazaki N, Ishimoto Y, Nishiyama R, Yamada H, Yoshida M: Development and evaluation of a video exercise program for locomotive syndrome in the elderly. *Mod Rheumatol* 24: 250-257, 2014
  36. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study. *Geriatr Gerontol Int* 14: 695-701, 2014

37. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Association of physical activities of daily living with the incidence of certified need of care in the long-term care insurance system of Japan: the ROAD study. J Orthop Sci 19: 489-496, 2014
38. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Nishiwaki Y, Shimizu Y, Yoshida H, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Prevalence of knee pain, lumbar pain and its coexistence in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. J Bone Miner Metab 32: 524-532, 2014
39. Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of knee osteoarthritis with onset and resolution of pain and physical functional disability: The ROAD Study. Mod Rheumatol 24: 966-973, 2014
40. Nagata K, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Ishimoto Y, Yamada H, Takiguchi N, Nakagawa Y, Minamide A, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: The prevalence of cervical myelopathy among subjects with narrow cervical spinal canal in a population-based magnetic resonance imaging study: the Wakayama Spine Study. Spine J 14: 2811-2817, 2014

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

なし

取得状況(計 0 件)

なし

〔その他〕 ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名:鈴木 隆雄

ローマ字氏名:(Suzuki, Takao)

所属研究機関名:桜美林大学

部局名:自然科学系

職名:教授

研究者番号(8桁):30154545

研究分担者氏名:村木 重之

ローマ字氏名:(Muraki, Shigeyuki)

所属研究機関名:東京大学

部局名:医学部附属病院

職名:登録研究員

研究者番号(8桁):40401070

研究分担者氏名:阿久根 徹

ローマ字氏名:(Akune, Toru)

所属研究機関名:国立障害者リハビリテーションセンター(研究所)

部局名:その他部局等

職名:副院長

研究者番号(8桁):60282662

研究分担者氏名:岡 敬之

ローマ字氏名:(Oka, Hiroyuki)

所属研究機関名:東京大学

部局名:医学部附属病院

職名:特任准教授

研究者番号(8桁):60401064

### (2)研究協力者 なし

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。