

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 1 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590824

研究課題名(和文) 骨粗鬆症と骨折は動脈硬化を進展させ心血管リスクを高めるか - 無作為標本の15年追跡

研究課題名(英文) Is osteoporosis and fragility fracture associated with atherosclerosis and an increased risk of cardiovascular diseases? : In the 15-year follow-up survey of random samples of the Japanese population.

研究代表者

由良 晶子 (YURA, Akiko)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：80142595

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：JPOS研究の15年追跡期間中の心血管疾患発生有無別で、骨折既往歴の有無、骨密度、骨代謝指標について有意な差は認めなかったが、10年追跡時に65歳未満であった者では、動脈硬化関連指標である足関節上腕血圧比(ABI)の年間変化率が、年齢、ABI、骨密度の値と独立して、骨密度の年間変化率と有意な正の相関を示し、骨密度の減少の度合いが大きい程、動脈硬化の進展が大きくなる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Previous osteoporotic fracture, bone mineral density values, or bone turnover markers did not differ significantly between subjects with and without cardiovascular events in 15-year follow-up period of the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. In women aged younger than 65 year old at the 10-year follow-up survey, an annual change of ankle brachial index (ABI) during 5-year follow-up which is one of the index of atherosclerosis was significantly and positively correlated with an annual change of bone mineral density at the total hip and femoral neck during the same period independently of age, bone mineral density, and ABI values. Bone loss may be associated with advancing in atherosclerosis in women aged younger than 65 year old.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：心血管疾患 骨粗鬆症 リスク評価 無作為標本 前向きコホート研究 地域保健

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、骨折既往者や骨密度が低い者では、循環器疾患死亡リスクが高まることが報告され「骨・血管相関」として注目されている。脳血管疾患に関する骨密度減少の影響については、骨密度が1標準偏差(SD)減る毎に、性、年齢、体格を調整した脳血管疾患の発症リスクが40%上昇すると、疫学研究で報告され、これは骨密度低下の影響の大きさが古典的な循環器リスク要因と同程度である可能性を示している。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動脈硬化の進展が速まることが報告され、「骨・血管相関」についての疫学的知見が集積されつつある。

(2) 申請者らは、対象7市町の年齢階級別に無作為に抽出した地域在住女性を対象としたJPOS Cohort研究のベースライン調査を1996年に実施し、骨密度測定に加え、血液検査、既往歴・ライフスタイル要因を調査し、日本人女性の骨代謝指標の標準値、骨粗鬆症診断の基準値を明らかにした。2006年には10年次追跡調査を68.6%の高い追跡率で完遂した。10年次調査時には動脈硬化指標である頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)値の測定を行い、骨粗鬆症または椎体骨折保有の閉経女性では、骨量が正常もしくは骨減少症者と比較して、IMT値が高く、動脈硬化性疾患発症のリスクが高まることが示唆された。

2. 研究の目的

(1) 動脈硬化性循環器疾患発生について、古典的リスク要因、骨折歴、骨密度、骨代謝指標、バイオマーカー、遺伝子多型を含めた動脈硬化性循環器疾患のリスク評価モデルの開発を行うことを目的とした。

(2) 5年間の骨密度の変化と、動脈硬化指標の変化の関連を多重線形回帰分析にて明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 本研究の対象

調査対象地域 15、16年次調査は1996年に実施した初回調査の対象地域の内、香川県S市、北海道M町、新潟県J市、福島県N町、沖縄県M市を対象地域とした。

調査対象者 本体調査であるJPOSコホート研究の15、16年次調査は、上記地域で初回調査を受診し、調査時現在、同地域に在住することが住民基本台帳上確認できた者で、調査時現在40歳以上の者(北海道M町は30歳以上)2194人を対象とした。

(2) 調査内容

動脈硬化性循環器疾患発症の把握 対象者の面接調査実施時に動脈硬化性循環器疾患が発症した可能性のある対象者を選定し、同意の得られた対象者について、診断確認のための当該医療機関への質問調査を行った。

動脈硬化指標の測定 上腕-足首動脈脈波伝播速度(PWV)の測定は、15、16年次調査時50歳以上を対象に、血圧脈波検査装置(オムロンコーリン製formPWV/ABI)を用い、4地域を通じて1名の専任スタッフによって実施した。5年間のPWVと足関節上腕血圧比(ABI)の年間変化率(%)の値は、 $100 \times (15 \text{年追跡時の測定値} - 10 \text{年追跡時の測定値}) / (10 \text{年追跡時の測定値} \times 5)$ の式で算出した。

骨密度の測定 初回調査と同一部位の骨密度を同一機器にて測定した。すなわち、二重エネルギーX線吸収法により、腰椎正面と大腿骨の骨密度測定(Hologic社製車載型QDR4500A)を行った。腰椎は第2から第4腰椎の平均骨密度を測定し、大腿骨近位部は頸部、大転子部、転子間部を含む大腿骨近位部全体の骨密度を用いた。5年間の骨密度の年間変化率(%)の値は、 $100 \times (15 \text{年追跡時の測定値} - 10 \text{年追跡時の測定値}) / (10 \text{年追跡時の測定値} \times 5)$ の式で算出した。

骨代謝指標 ベースライン時に測定可能であった骨型アルカリフォスファターゼ

(BAP)、トータルデオキシピリジノリン (tDPD)、フリーデオキシピリジノリン (fDPD)、については既に測定済みの結果を用いた。新規マーカーの測定用に-80℃で冷凍保存した血清を用い、別途費用負担で測定した。今回新たに測定したのは、Ⅰ型コラーゲンC末端テロペプチド(CTX)、Ⅰ型N末端テロペプチド(NTX)、Ⅰ型プロコラーゲンN末端プロペプチド(P1NP)、ペントシジンである。P1NPは、パイロット検査で安定性を確認後、測定した。

ベースライン時脆弱性骨折既往の把握

脆弱性骨折は、低外力によって成人以後発生した症候的骨折とし、問診で把握した。症候的骨折は、「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」と定義する。この方法は海外の研究で広く用いられており、非椎体骨折は十分精度良く把握できるとされている。無症候性椎体骨折の有無については、ベースライン時の胸腰椎側面のデジタル画像を行い、Hologic社製骨形態計測ソフトウェアを使用し、Macloskey-Kanis基準を用いて判定した。

既往歴、家族歴、ライフスタイルについての面接調査 動脈硬化に影響する要因として、既往歴、現病歴、薬剤服薬状況、食生活、喫煙・飲酒歴、運動習慣などのライフスタイル項目を調査した。

4. 研究成果

(1) 無作為抽出標本を用いた JPOS コホート研究の 15、16 年次追跡調査の受診者数と受診率

15、16 年次調査を受診した者は、S 市、M 町、J 市、N 町の 4 地域を併せて 1316 人(15、16 年次調査時に 40 歳以上は 1304 人)で、受診率は 70.7%(15、16 年次調査時に 40 歳以上では 71.4%)であった。15、16 年次調査時に 40 歳以上の未受診者に対して実施した郵送調査における有効回答は 419 名を得て、

M 市についてはアンケート調査のみを 332 人に対して実施し、296 人(89.2%)から有効回答を得た。アンケート調査は、5 地域あわせて 715 人、回収率は 83.7%であった。アンケートの回収を追跡調査受診数と併せ、調査時 40 歳以上の追跡率をみると、5 地域全体では、94.2%(1998 人/2122 人)で、このうちベースライン調査時 50 歳以上の 1137 名について動脈硬化性循環器疾患の発生状況を把握できることとなった。

(2) 動脈硬化性循環器疾患発症の有無別にみた基本的属性および骨代謝指標

動脈硬化性循環器疾患発症の把握

JPOS コホート研究の満 15、16 年追跡調査を実施した 4 地域の受診者と、未受診者および沖縄県 M 市に行ったアンケート調査によって追跡調査時 40 歳以上のうち 94.2%(1998 人/2122 人)について循環器疾患発症の有無について情報収集した。このうち、調査開始時 50 歳以上であった 1137 名中、循環器疾患発症ありと回答した者は、76 名(脳卒中 61 例、心筋梗塞 20 例)であった。このうち、沖縄県 M 市を除く 4 地域において同意の得られた者について医療機関への診断確認調査を行ない、脳卒中 14 名、心筋梗塞 3 名の計 17 名について診断の確認を行った。

動脈硬化性循環器疾患発症の有無別にみた基本的属性および骨代謝指標

表 1 に、動脈硬化性循環器疾患発症の有無別にみたベースライン調査時の基本的属性、骨密度および骨代謝指標を示す。循環器疾患発症ありと回答した 76 名では、年齢及び総コレステロール値が有意に高かったが、骨密度、骨折既往歴、骨代謝指標値には有意な差を認めなかった。年齢、体格、骨密度、骨折既往の有無、現在の喫煙習慣有りを変数に含めた多重ロジスティック回帰分析の結果では、総コレステロール値が高いほど、また糖尿病既往歴別では有りの者の方が、動脈硬化性循環器疾患発症のリスクが高かったが、骨密度、

骨折既往歴については有意な関連は認めなかった。診断確認を行った17名を疾患発症者とした多重ロジスティック回帰分析でも、骨密度、骨折既往は有意な関連を認めなかった。

表1 調査開始時50歳以上の対象者における動脈硬化性循環器疾患の有無別にみた基本的属性及び骨代謝指標。(N=1137)

	動脈硬化性循環器疾患 ^a		p値
	有り (n= 76)	無し (n= 1061)	
年齢 (歳)、平均(SD)	65.9 ± 7.9	63.3 ± 8.0	0.007
体重 (kg)、平均(SD)	55.4 ± 8.8	53.8 ± 8.3	0.099
身長 (cm)、平均(SD)	148.3 ± 5.2	149.4 ± 5.5	0.089
総コレステロール (mg/dl)、平均(SD)	225.6 ± 33	216.2 ± 32.1	0.014
腰椎骨密度 (g/cm ²)、平均(SD)	0.833 ± 0.151	0.847 ± 0.142	0.450
大腿骨頸部骨密度 (g/cm ²)、平均(SD)	0.867 ± 0.106	0.871 ± 0.091	0.778
現在喫煙習慣有り (%)	5.3%	2.5%	0.135
飲酒習慣有り (5回/週以上) (%)	3.9%	3.6%	0.751
糖尿病現病歴有り (%)	3.9%	1.1%	0.073
骨粗鬆症骨折既往有り (%)	15.8%	12.6%	0.378
骨形成マーカー			
sOC (ng/mL) ^b 、幾何平均	7.96	7.84	0.769
sOP (ng/mL) ^b 、幾何平均	13.8	14.5	0.411
sPINP (ng/mL) ^b 、幾何平均	51.3	50.6	0.789
骨吸収マーカー ^b			
sCTX (nmol/L) ^b 、幾何平均	0.215	0.236	0.261
sNTX (nmol BCE/L) ^b 、幾何平均	12.2	13.1	0.086
urDPO (nmol/mmol Cr) ^b 、幾何平均	11.1	11.7	0.416
urDPO (nmol/mmol Cr) ^b 、幾何平均	5.8	6.0	0.489
s-ペントシジン (μg/mL) ^c	0.039	0.040	0.893

a 質問紙調査で開始時調査以降の発症と回答した76名 (脳卒中61例、心筋梗塞20例) を循環器疾患発症者とした。

b 循環器疾患発症有り50名、循環器疾患発症無し688名についての結果を示す。

c 循環器疾患発症有り37名、循環器疾患発症無し637名についての結果を示す。

(3) 5年間の骨密度値と動脈硬化関連指標の変化の関連検討

骨密度と脈波伝搬速度(PWV)の変化の関連検討

10年追跡時及び15、16年追跡時に脈波伝搬速度及び足関節上腕血圧比を測定した401人(表2)を用いて、5年間の骨密度と動脈硬化指標の変化の関連を検討した。なお、401人を10年追跡時に65歳未満(219人)と65歳以上の2群に分けて両群を比較すると、65歳以上の群では、腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部の骨密度が有意に低く、PWV値が有意に大きかった。ABI値は両群で差がなかった。年間変化率については、大腿骨近位部、大腿骨頸部の骨密度については両群で有意な差がなかったが、腰椎骨密度では65歳未満で-2.7%、65歳以上の-0.5%に比べて、減少の度合いが有意に大きかった。PWV値の

変化率については65歳未満で3.0%、65歳以上では3.8%、ABI値については65歳未満で-0.3%、65歳以上では-0.6%と両群で有意な差がみられた。

表2 10年時50歳以上で15年次追跡調査を受診した対象者の属性 (n=401)

基本的属性	
10年次追跡調査時	
年齢(歳)、平均(SD)	64.6 (8.6)
体重(kg)	52.8 (9.0)
身長(cm)	149.5 (6.2)
腰椎骨密度(g/cm ²)	0.843 (0.161)
大腿骨近位部骨密度(g/cm ²)	0.763 (0.125)
大腿骨頸部骨密度(g/cm ²)	0.654 (0.105)
脈波伝搬速度(cm/s)	1514 (306)
ABI	1.10 (0.07)
10年次-15年次追跡調査期間における年間変化率	
腰椎骨密度(%)	-1.7 (2.2)%
大腿骨近位部骨密度(%)	-2.2 (1.8)%
大腿骨頸部骨密度(%)	-3.1 (1.7)%
脈波伝搬速度(%)	3.4 (2.9)%
ABI(%)	-0.4 (1.3)%
ABI、足関節上腕血圧比	

10年追跡時の骨粗鬆症判定区分別にみると、65歳未満の群で大腿骨頸部の骨量が低い者もしくは既存骨折があると、PWVの調整年間変化率が高くなる傾向がみられた(図1)。PWV値が血圧値の影響を受けるため10年追跡時に高血圧であった者を除いた群で検討したところ同様の結果がみとめられたが(図2)、他の部位の骨密度による判定区分では関連はみられなかった。PWVの年間変化率に関して多変量回帰分析を行った結果を表3に示す。骨密度の変化率とPWVの年間変化率については、有意な関連はみとめられなかった。

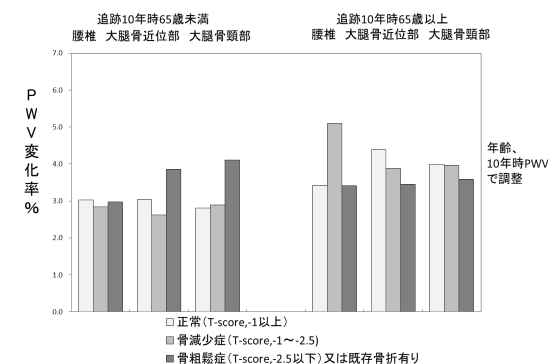


図1 10年追跡時の骨粗鬆症判定基準別にみた脈波伝搬速度(PWV)の調整年間変化率

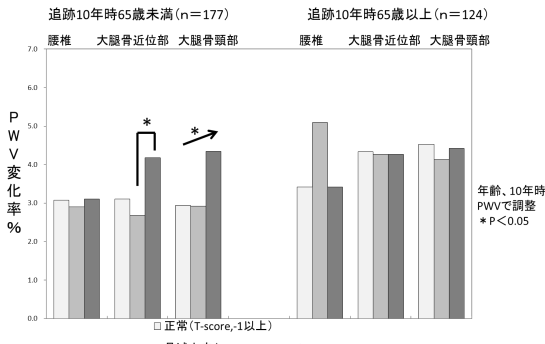


図2 10年追跡時非高血圧者における骨粗鬆症判定基準別にみた脈波伝播速度(PWV)の調整年間変化率

表3 脈波伝播速度(PWV)の年間変化率に関する多変量解析結果

説明変数	65歳未満 (n=219)		65歳以上 (n=182)	
	標準化偏回帰係数	p値	標準化偏回帰係数	p値
年齢(10年追跡時)	0.120	0.131	0.010	0.902
PWV(10年追跡時)	-0.004	0.951	-0.144	0.074
腰椎骨密度(10年追跡時)	0.003	0.973	0.022	0.781
腰椎骨密度の年間変化率	-0.026	0.734	-0.029	0.719
	R ²	0.014	0.023	
年齢(10年追跡時)	0.125	0.093	0.030	0.715
PWV(10年追跡時)	-0.014	0.847	-0.139	0.082
大腿骨近位部骨密度(10年追跡時)	-0.038	0.606	0.040	0.632
大腿骨近位部骨密度の年間変化率	0.001	0.985	0.064	0.421
	R ²	0.018	0.027	
年齢(10年追跡時)	0.102	0.171	-0.001	0.990
PWV(10年追跡時)	-0.010	0.888	-0.164	0.039
大腿骨頸部骨密度(10年追跡時)	-0.110	0.126	-0.059	0.457
大腿骨頸部骨密度の年間変化率	0.020	0.774	0.121	0.114
	R ²	0.028	0.035	

骨密度と足関節上腕血圧比 (ABI) の変化の関連検討

10年追跡時の骨粗鬆症判定区別に ABI の年間変化率をみると、いずれの部位においても判定区分と ABI 変化率に有意な関連は認められず (図3)、高血圧であった者を除いた群における解析でも大腿骨近位部骨密度が正常に比べ骨減少症の者で ABI 値の減少の度合いが大きかったことが認められたのみであった (図4)。10年時に65歳未満であった219名では、動脈硬化関連指標であるABIの年間変化率が、年齢、10年時のABI、骨密度 (大腿骨近位部、大腿骨頸部) の値と独立して、骨密度の年間変化率と有意な正の相関を示した (図5)。65歳以上の群では、骨

密度とABIの変化に有意な関連はみられなかった。これによって、65歳未満の地域在住女性では、骨密度の減少の度合いが大きい程、動脈硬化の進展が大きくなる可能性が示唆された。

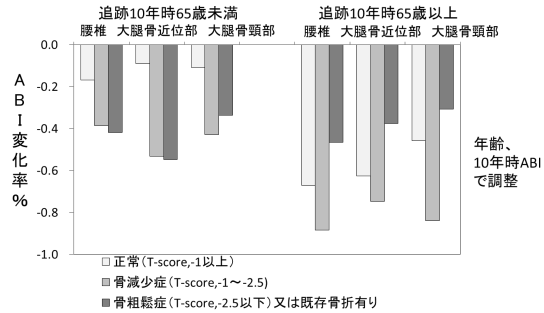


図3 10年追跡時の骨粗鬆症判定基準別にみた足関節上腕血圧比(ABI)の調整年間変化率

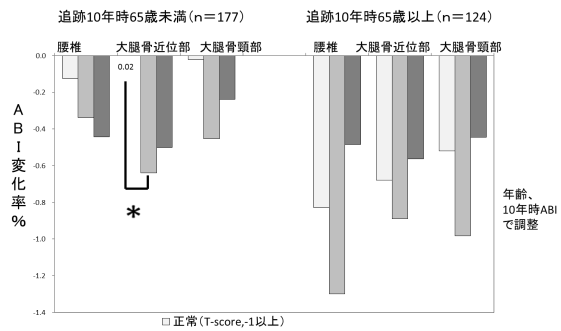


図4 10年追跡時非高血圧者における骨粗鬆症判定基準別にみた足関節上腕血圧比(ABI)の調整年間変化率

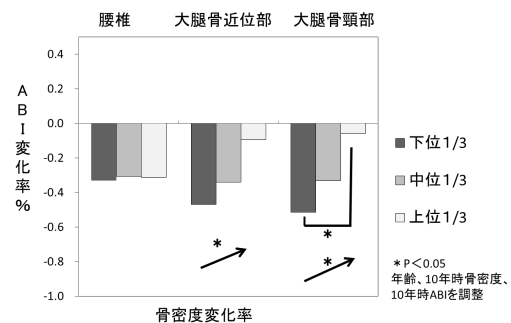


図5 10年追跡時65歳未満における骨密度変化率別にみた足関節上腕血圧比(ABI)の調整年間変化率

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔その他〕

研究のホームページ : The JPOS Study

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

6 . 研究組織

(1)研究代表者

由良 晶子 (YURA, Akiko)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号 : 8 0 1 4 2 5 9 5

(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 : 5 0 1 8 4 3 8 8

玉置 淳子 (TAMAKI, Junko)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 9 0 3 2 6 3 5 6

平野 豊 (HIRANO, Yutaka)

近畿大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号 : 4 0 2 1 8 8 0 5