

### 考察

本研究はウシ関節軟骨細胞において、酸化 LDL と LOX-1 との結合は PI3k /Akt pathway の抑制を通じ、テロメラーゼ活性を抑制し、Replicative senescence を誘導した可能性を、また BrdU 取り込み能の低下、老化関連  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性の亢進で評価される細胞周期の停止、分裂能の低下、細胞老化を生じ、これは Stress-induced premature senescence の概念に合致することを見出した。そしてこれら二つの事象が初期変形性関節症における増殖期軟骨細胞の細胞分裂抑制、軟骨細胞による損傷軟骨組織の修復能の低下を起こし、両老化機構があいまって変形性関節症を進行させる可能性を示すことができた。

肥満や高脂血症に代表される生活習慣病が動脈硬化を起こし、虚血性心疾患につながると言われ生活習慣の改善などが提唱されているが、関節症においても同様に軟骨の変性老化が変形性関節症につながると考えられていた。本研究でこれに酸化 LDL と LOX-1 の結合が関与している可能性が示された。今後、スタチンなどの高脂血症の治療薬、あるいは抗 LOX-1 抗体 (TS-20) などによる軟骨変性の予防治療が治験される基礎的根拠が示されたと考える。

以上をふまえ、主査と副主査は規定の各種審査、ならびに博士学位論文公聴会 (平成 21 年 2 月 4 日) を実施し、慎重に審査した結果、本論文は博士 (医学) 学位論文に値すると判断した。

氏 名	阿 部 喜代子
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 9 9 7 号
学位授与の日付	平 成 21 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Use of Anthropometric Indicators in Screening for Undiagnosed Vertebral Fractures : A Cross-sectional Analysis of the Fukui Osteoporosis Cohort (FOC) Study (既存椎体骨折のスクリーニング法としての身体計測指標の有用性:福井骨粗鬆症コホート (FOC) 研究の断面解析)
論文審査委員 (主 査)	教 授 伊 木 雅 之
(副主査)	教 授 奥 村 二 郎
(副主査)	教 授 濱 西 千 秋

論文内容の要旨

【背景】

骨粗鬆症性骨折で最も頻度が高い椎体骨折は無症候性であることが多く、本人が骨折を自覚しないので、しばしば放置されている。しかし、既存椎体骨折は新たな椎体骨折のリスクを増大させている。そこで、X線撮影装置がなくても実施できる簡易な椎体骨折のスクリーニング法があれば、健康診断や健康相談など様々な機会に医師や診療放射線技師でなくてもスクリーニングを実施し、次なる骨折を予防できると期待される。

【目的】

身体計測指標である後頭後壁距離 (wall-occiput distance : WOD)、指極 (Arm span) と身長差 (arm span-height difference : AHD)、肋骨腸骨距離 (rib-pelvis distance : RPD)、並びにそれらの組み合わせが、椎体骨折のスクリーニング法として有効かどうかを検討した。

【方法】

日本人女性 116 人を対象に (平均年齢 69.9±9.3 歳)、脊柱側面のデジタル撮影画像を用い、半自動椎体形態計測ソフトウェアによる椎体高測定を行った。椎体の変形は McCloskey-Kanis 基準を用いて判定し、椎体骨折の代用とした。椎体変形と AHD、WOD、ならびに RPD の関連を断面的に検討した。各指標における陽性は、AHD 4.0cm 以上、WOD 5mm 以上、RPD 2 横指以下とした。カットオフ値の決定は、ROC 曲線分析で感度と偽陽性との差が最大となる点とした。椎体変形を有する期待確率はロジスティック回帰分析を用いて算出した。

【結果】

対象者の椎体変形の有無別に見た平均 AHD は、それぞれ 7.0±4.1cm と 4.2±4.2cm であった (p<0.01)。椎体変形の予測のための感度と特異度は、AHD 陽性、WOD 陽性、並びに RPD 陽性でそれぞれ、0.85 (95% CI : 0.69, 1.01) と 0.52 (95% CI : 0.42, 0.62)、0.70 (95% CI : 0.50, 0.90) と 0.67 (95% CI : 0.57, 0.76)、並びに 0.67 (95% CI : 0.47, 0.87) と 0.59 (95% CI : 0.50, 0.69) で、RPD では感度、特異度も有意でなかった。そこで、AHD 陽性と WOD 陽性を組み合わせたところ、感度、特異度と陽性尤度比は、0.65 (95% CI : 0.44, 0.86)、0.81 (95% CI : 0.73, 0.89)、3.47 (95% CI : 3.01, 3.99) となった。椎体変形の期待確率 (p) は、WOD、AHD 陽性を 1、陰性を 0 とし、体重 (kg) を加えて、

$$P=1-(\exp[-1.327-0.040 \times \text{体重}+1.332 \times \text{WOD}+1.623 \times \text{AHD}])^{-1}$$

より求められ、カットオフ値 0.306 における感度、特異度、陽性尤度比はそれぞれ 0.65 (95% CI : 0.44, 0.86)、0.87 (95% CI : 0.80, 0.93)、4.82 (95% CI : 4.00, 5.77) となった。

【結論】

WOD と AHD は共に椎体変形をスクリーニングするための有用な指標であることが示唆され、WOD と AHD を組み合わせて用いることでより有用性が高まった。X線撮影装置が利用できない様々な機会にこのスクリーニング法を実施することで既存骨折を効率的に発見し、次なる椎体骨折の発生を予防する戦略をたてることができると考えられた。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2008年11月26日 公 表	出版物名 BMC Musculoskeletal Disorders 2008, 9 : 157 doi : 10.1186/1471-2474-9-157
	公 表 内 容	
	全 文	

## 論文審査結果の要旨

骨粗鬆症は骨折を介して、高齢者の Quality of life を障害し、健康寿命を短縮せしめ、高齢者の健康のみならず、医療経済上も極めて重要な問題となっている。骨粗鬆症が引き起こす骨折の中で、椎体骨折は最も頻度が高いものであるが、無症候性であることが多く、本人が骨折を自覚しないので、しばしば放置されている。しかし、椎体骨折は低骨密度とは独立して、新たな椎体骨折や他の骨折のリスクを増大させ、身体機能を傷害し、QOL を低下せしめ、死亡のリスクも上げるとされている。ところが、骨粗鬆症健診では骨密度は測定されるが、既存椎体骨折の検索は行われていない。

既存椎体骨折は脊柱の X 線撮影によって診断できるが、より簡便に X 線撮影装置を用いずに実施できるスクリーニング法があれば、健康診断や健康相談など様々な機会に医師や診療放射線技師でなくてもスクリーニングを実施し、次なる骨折を予防できるようになると期待される。

そこで、学位申請者は、身体計測指標から椎体骨折の結果、生じる脊柱の変形を評価しようと着想した。そのために、指極 (Arm span) と身長差 (arm span-height difference: AHD)、後頭後壁距離 (wall-occiput distance: WOD)、肋骨腸骨距離 (rib-pelvis distance: RPD) を用い、それらが単独に、あるいは組み合わせで、椎体骨折のスクリーニング法として有効かどうかを検討した。

日本人女性 116 人を対象に (平均年齢 69.9±9.3 歳)、脊柱側面のデジタル画像を撮影し、半自動椎体形態計測ソフトウェアによる椎体高測定を行った。McCloskey-Kanis 基準で椎体変形を判定し、椎体骨折の代用とし、この椎体変形と AHD、WOD、ならびに RPD の関連を断面的に検討した。各指標における陽性は、AHD 4.0cm 以上、WOD 5mm 以上、RPD 2 横指以下とした。カットオフ値は、ROC 曲線上で感度と偽陽性との差が最大となる点 (Youden index) とした。複数の指標を組み合わせたスクリーニングモデルはロジスティック回帰分析を用いて求め、椎体変形を有する期待確率を評価尺度とした。年齢階級別に椎体変形有病率を見ると、50 歳代の 5% から 80 歳代の 25%

まで加齢と共に上昇した。身長は加齢と共に低下したが、指極は変化せず、したがって、AHD は加齢と共に増加した。WOD と PRD の陽性率も加齢と共に上昇した。

対象者の椎体変形の有無別に見た平均 AHD は、それぞれ 7.0±4.1cm と 4.2±4.2cm で ( $p<0.01$ )、AHD、WOD、RPD の陽性率はいずれも椎体変形群で有意に高かった。

椎体変形の予測のための感度と特異度は、AHD 陽性、WOD 陽性、並びに RPD 陽性でそれぞれ、0.85 (95%CI: 0.69, 1.01) と 0.52 (95%CI: 0.42, 0.62)、0.70 (95%CI: 0.50, 0.90) と 0.67 (95%CI: 0.57, 0.76)、並びに 0.67 (95%CI: 0.47, 0.85) と 0.59 (95%CI: 0.495, 0.690) で、RPD では感度、特異度とも有意でなかった。

より有効なスクリーニング法を確立するために、有効性が推定された AHD と WOD (WOD、AHD 陽性を 1、陰性を 0) に、椎体骨折に重大な影響を持つ年齢と体重を組み合わせ、椎体変形の期待確率を算出するロジスティック回帰モデルを作成し、モデルの当てはまりの良さを赤池情報量基準と ROC 曲線下面積で評価した。その結果、AHD、WOD と体重 (kg) を用いたモデルがもっともよくデータに適合し、椎体変形の期待確率 ( $p$ ) を求める回帰式は、

$$\log(p/(1-p)) = -1.327 - 0.040 \times \text{体重} + 1.332 \times \text{WOD} + 1.623 \times \text{AHD}$$
となった。この期待確率を用いて ROC 解析を行い、Youden index からカットオフ値を求めると 0.306 となった。このカットオフ値における感度、特異度、陽性尤度比はそれぞれ 0.65 (95%CI: 0.44, 0.86)、0.87 (95%CI: 0.80, 0.93)、4.82 (95%CI: 4.00, 5.77) と、単独の指標よりも高くなった。

しかし、本回帰モデルの体重の回帰係数は有意ではなかったため、体重を除き、AHD と WOD を組み合わせたスクリーニング基準を考えたところ、両者とも陽性を検査陽性とする場合の感度、特異度と陽性尤度比は、0.65

(95%CI ; 0.44, 0.86) 、0.81 (95%CI ; 0.73, 0.89) 、3.47 (95%CI ; 3.01, 3.99) で、回帰モデルほど高くはないが、同等となった。

AHD と WOD は共に椎体変形をスクリーニングするための有用な指標であることが示唆され、AHD と WOD、さらに体重を加えたロジスティック回帰モデルを用いることでより有用性が高まった。ただし、AHD と WOD の組み合わせだけでも同等なスクリーニング能が期待でき、より簡便に用いることができた。

以上の結果から、X線撮影装置が利用できない健康相談や家庭訪問時など様々な機会に、保健師や栄養士でも実施可能な本スクリーニングを行うことによって、既存骨折を効率的に発見し、次なる椎体骨折の発生を予防する戦略をたてることができるようになると考えられた。本論文は、これまで有効で簡便なスクリーニング法が開発されてこなかった既存椎体骨折を簡便、迅速にスクリーニングし、もって、より有効な骨折・骨粗鬆症対策を計画・実施する上で大きな寄与をするものと考えられた。

以上をふまえ、主査と副主査は規定の各種審査試験、ならびに博士学位論文公聴会（平成21年2月3日）を実施し、慎重に審査した結果、本論文は博士（医学）学位論文に値すると判断した。

氏 名	石 部 琢 也
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 9 9 8 号
学位授与の日付	平 成 21 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	Reduced acetaminophen-induced liver injury in mice by genetic disruption of IL-1 receptor antagonist (IL-1 レセプターアンタゴニスト欠損マウスにおけるアセトアミノフェン肝障害の減弱)
論文審査委員 (主 査)	教 授 坂 田 育 弘
(副主査)	教 授 工 藤 正 俊
(副主査)	教 授 義 江 修