

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009年～2011年

課題番号：21390210

研究課題名(和文) 高齢男性の健康生存期間に対する既存椎体骨折と循環器リスク要因の個別影響と複合影響

研究課題名(英文) Independent and combined effects of prevalent vertebral fracture and coronary risk factors on disability-free survival

研究代表者：伊木 雅之 (IKI MASAYUKI)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：50184388

研究成果の概要(和文)：

地域在住男性高齢者 2159 人を 2011 年 3 月末まで追跡し、骨折のリスク要因を把握すると共に、生存期間への骨折、循環器リスク要因、糖尿病等の影響を評価した。その結果、骨折の予測要因は低骨密度、死亡のそれは加齢、高感度 CRP 高値、骨折で、中でも骨折は骨折無しを基準に年齢調整ハザード比 17.9、多変量調整後も 12.9 となった。高齢日本人男性では骨折は極めて重要な死亡のリスク要因であった。

研究成果の概要(英文)：

The present study aimed to clarify risk factors of osteoporotic fractures and the effects of fractures and coronary risk factors on mortality in a population-based cohort of 2159 elderly Japanese men. Predictors for fractures appeared to be low bone density, and those for mortality were older age, higher CRP levels and incident fractures (age-adjusted hazard ratio (HR) of fracture: 17.9, multivariate-adjusted HR: 12.9). Thus, incident clinical fractures appeared to be a potent risk factor for mortality in community-dwelling elderly Japanese men.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	8,100,000	2,430,000	10,530,000
2010年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2011年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
総計	13,100,000	3,930,000	17,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：骨粗鬆症 骨折 循環器疾患 リスク評価

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症は大腿骨近位部骨折や椎体圧迫骨折を通じて、高齢者を要介護状態に至らしめる重要な要因であり、死亡リスクも上昇させる。そのため、女性を対象にして同症予防教室や検診が行われているが、大腿骨近位部

骨折の22%は男性に起こり(折茂 2004)、骨折後の死亡リスクは女性よりも男性で増大すると報告されている(Takayama 2001)にもかかわらず、男性はいわば骨粗鬆症対策から捨て置かれている。一方、循環器疾患は男性に多く発生し、リスク要因の影響評価は男性に

において進んでいる。

この一見、無関係な両疾患が実は病態のある部分で関連していることを示唆する研究結果がある。すなわち、動脈硬化の予防作用をもつスタチンが骨形成を促進し、骨粗鬆症治療薬であるビスフォスフォネートとラロキシフェンが、それぞれ動脈硬化を抑制し、循環器疾患発症を抑制する(Tanko 2005)。米国のフラミンガム研究では骨量減少と腹部大動脈石灰化の進展が正に相関し (Kiel 2001)、申請者らの研究でも骨粗鬆症患者では頸動脈内膜中膜肥厚が進展する傾向が認められた (Tamaki 2008)。両疾患の接点としては、冠動脈疾患や脳卒中の発症リスクを高めるホモシステインの高値で骨折リスクが上昇する (McLean 2004)、動脈硬化に関わる全身性炎症反応を表す高感度CRPの高値で骨折リスクが高まる (Pasuco 2005)、あるいは、酸化ストレスによって非酵素的に合成され、コラーゲン中に加齢と共に蓄積する加齢架橋物質のペントシジンが動脈硬化と骨の脆弱性の両方に関与する(Saito 2007)、などが想定されている。しかし、これらの研究は主に女性におけるもので、男性での検討はなされていない。

以上より、本研究では、男性の健康寿命を延伸するために、骨折と循環器疾患を対策目標と設定し、これを引き起こす共通の要因として既存椎体骨折、ホモシステイン、炎症、ペントシジンを取り上げ、これらを説明変数として生命予後を評価するモデルを作成できると考えた。

2. 研究の目的

女性では健康関連 QOL を悪化させ、死亡のリスクを高めるとされている既存椎体骨折と、男性で同様の影響がある循環器疾患リスク要因が、男性高齢者の生命予後にどのような個別影響と複合影響を与えるかを、骨粗鬆症と循環器疾患の接点と考えられるホモシステイン、高感度CRP、ペントシジンを用いて評価することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 調査対象

奈良市、大和郡山市、香芝市、及び橿原市在住で、「元気高齢者の元気の秘訣を探るコホート研究－藤原京スタディー」の参加者の内、65歳以上の男性2,159人を対象とした。藤原京スタディーは、奈良県立医科大学と上記3市の共同プロジェクトで、独歩可能な65歳以上の住民男女4,427人を対象とし、要介護化と死亡を主たるアウトカムとして長期間追跡する大規模コホート研究である。平成20年10月末までにベースライン研究を成功裏に完了した。

(2) 方法

①胸腰椎のデジタル画像撮影による椎体骨折の診断

ベースライン調査で撮影した画像上で、現有の半自動 morphometry ソフトウェアを用いて、第4胸椎から第4腰椎、計13椎体の前上縁、前下縁、後上縁、後下縁、天板中点、底板中点の計6点をポイントし、その座標から各椎体の前縁高、後縁高、中央高を算出して、McCloskey-Kanis 基準(McCloskey 1993)と Semi-quantitative vertebral assessment法(Genant 2001)で骨折を診断した。

②ホモシステイン、高感度CRP、ペントシジンの測定

ベースラインでの血清生化学検査に用いた残余血清を-80℃で保存し、それを用いて表記3項目を測定した。ホモシステイン(Hcy)と高感度CRP(hsCRP)は検査会社に測定委託し、ペントシジン(Pent)はポリクローナル抗体を用いたELISA法により測定した。

③生存状況の調査

郵送調査に無回答の場合、生死、転出、並びに介護認定状況を市に照会することの承諾を全対象者から書面で受けているので、平成23年3月末時点で、無回答者について市に照会し、転出の有無と生死の情報を得た。

④郵送調査による新規症候的骨折の把握

症候的骨折、すなわち、「痛みを伴い、医療機関でX線撮影を受けて医師によって診断された骨折」が追跡期間中にあったかどうか、その時期、その部位、骨折時の状況、治療方法を平成22年6月末現在で調査した。

⑤生存期間に対する症候的骨折と循環器疾患リスク要因の単独、および複合影響の評価

上記の④で全生存期間を算出し、これをアウトカムにして、Cox 比例ハザードモデルを用いた関連要因の検討を行った。検討の中心は骨粗鬆症と循環器疾患の接点と考えられる症候的骨折、Hcy、hsCRP、およびPentである。これらの個別の影響を、年齢、身長、体重、BMI、骨密度(BMD)、空腹時血糖(FPG)、ヘモグロビンA1c(A1c)、総コレステロール(TC)、HDLコレステロール(HDL)、LDLコレステロール(LDL)、中性脂肪(TG)、推定糸球体濾過量(eGFR)などの結果を調整した上で行った。これらから重要な要因を抽出した上で、既存椎体骨折とHcy、CRP、並びにPentとの交互作用の有無を検討し、複合影響を評価した。

藤原京スタディー本体計画については奈良県立医科大学医の倫理委員会の、男性骨粗鬆症研究については近畿大学医学部倫理委員会の承認を受けた。

4. 研究成果

(1) 対象者の基本的特性

対象者の内、生死が判明したのは2153人

(99.7%)で、平均追跡期間 33.3 ヶ月、中央値 34.3 ヶ月、範囲 1.3-45.8、総追跡人月数は 71678.5 となった。粗死亡率は 100 人年当たり 1.07 であった。その基本的属性と血液検査結果を生死別に Table 1 に示す。死亡者は生存者より有意に高齢で、総コレステロールが低く、HDL コレステロールが低く、クレアチニンが高く、eGFR が低かった。

Table 1. Baseline characteristics of participants who survived or deceased during the follow-up. FORMEN Study.

		Survived			Deceased			P for difference
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Age	year	2089	72.5	5.2	64	77.9	5.5	<0.0001
Height	cm	2089	162.8	5.7	64	162.0	5.4	ns
Weight	kg	2089	60.9	8.6	64	59.0	8.1	ns
BMI	kg/m ²	2089	23.0	2.8	64	22.5	2.7	ns
SBP	mmHg	2089	145.1	20.2	64	147.5	22.3	ns
DBP	mmHg	2089	76.8	11.6	64	73.5	13.8	0.0652
TG	mg/dl	2089	129.3	72.1	64	124.3	69.1	ns
TC	mg/dl	2089	206.3	33.1	64	197.2	29.6	0.0300
LDLC	mg/dl	2089	122.2	29.8	64	118.4	24.7	ns
HDLC	mg/dl	2089	55.8	14.5	64	49.8	10.2	0.0011
Cr	mg/dl	2089	0.89	0.19	64	1.03	0.47	0.0206
FPG	mg/dl	2086	104.2	31.8	64	114.8	43.3	0.0549
HbA1c	%JDS	2088	5.3	0.8	64	5.5	0.7	ns
eGFR	ml/min/1.73m ²	2089	67.4	13.2	64	60.1	15.4	<0.0001
Pent	μg/ml	1888	0.0534	0.0202	51	0.0619	0.0313	0.0612
hsCRP	ng/ml	1963	1527.6	3971.8	53	2635.1	5607.1	ns
Hcys	nmol/ml	1962	13.5	6.8	53	14.5	6.1	ns

BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, TG: triglyceride, TC: total cholesterol, LDLC: low density lipoprotein cholesterol, HDLC: high density lipoprotein cholesterol, Cr: creatinine, FPG: fasting plasma glucose, HbA1c: glycated hemoglobin A1c, eGFR: estimated glomerular filtration rate, Pent: pentosidine, hsCRP: high sensitivity C-reactive protein, Hcys: homocysteine

Table 2. Baseline characteristics of participants with or without incident clinical fracture during the follow-up. FORMEN Study.

		No fracture			Fracture			P for difference
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Age	year	2104	72.6	5.3	32	73.9	5.8	ns
Height	cm	2104	162.8	5.7	32	162.4	6.2	ns
Weight	kg	2104	60.9	8.6	32	58.5	7.3	ns
BMI	kg/m ²	2104	23.0	2.8	32	22.2	2.9	ns
Spine BMD	g/cm ²	1871	1.029	0.191	30	0.887	0.147	<0.0001
Hip BMD	g/cm ²	1962	0.880	0.126	30	0.788	0.125	<0.0001
Pent	μg/ml	1901	0.0537	0.0205	30	0.0523	0.0239	ns
hsCRP	ng/ml	1977	1559.6	4058.9	30	1357.4	1679.7	ns
Hcys	nmol/ml	1976	13.4	6.6	30	14.3	7.1	ns

BMD: bone mineral density, See Table 1 for other abbreviations.

椎体骨折の判定のための椎体計測はほぼ前例を実施したが、椎体後縁の pointing に問題が見つかり、見直し作業を余儀なくされたので、以後の解析には症候的骨折を用いた。症候的骨折は 32 人に 33 件発生した。骨折に係る追跡期間は平均 29.8 ヶ月、中央値 30.9 ヶ月、範囲 0.2-36.8、総追跡人月数は 63550.3 となった。骨折の粗発生率は 100 人年当たり 0.60 であった。対象者の基本的特性を骨折の有無別に Table 2 に示す。骨折者は非骨折者より有意に骨密度が低かった。

(2) 追跡期間中の死亡に影響する要因

Table 3 に死亡に対する年齢の粗ハザード比(HR)と他の変数の年齢調整 HR を示した。高齢は死亡リスクを上げ、その年齢を調整しても、FPG、A1c、hsCRP の高値は死亡のリスクを上げていた。

Table 3. Age-adjusted hazard ratio of each predictor for mortality. FORMEN Study.

Predictors	HR	95%CI		
Age	70-	2.82	0.92	8.65
	75-	7.10	2.41	20.87
	80-	20.21	7.08	57.65
Height	0.85	0.51	1.42	
Weight	0.82	0.49	1.38	
BMI	0.63	0.37	1.06	
SBP	1.12	0.68	1.83	
DBP	0.92	0.55	1.53	
TG	0.93	0.57	1.53	
TC	0.67	0.41	1.12	
LDLC	0.98	0.60	1.61	
HDLC	0.47	0.28	0.79	
Cr	1.21	0.73	2.02	
FPG	2.01	1.20	3.39	
HbA1c	1.93	1.15	3.23	
eGFR	0.84	0.50	1.41	
Pent	1.79	0.99	2.23	
hsCRP	2.17	1.19	4.00	
Hcys	1.72	0.96	3.08	

HR: hazard ratio for mortality, HR of each age category was calculated based on the age 65-69 years as the reference. HR for other predictors were calculated for their upper half values based on the lower half adjusted for age. 95%CI: 95% confidence interval, See Table 1 for other abbreviations.

Table 4. Age-adjusted hazard ratio of each predictor for clinical fractures. FORMEN Study.

Predictors	HR	95%CI		
Age	70-	1.64	0.65	4.11
	75-	1.28	0.43	3.80
	80-	2.45	0.82	7.30
Height	2.15	1.02	4.51	
Weight	0.83	0.81	1.69	
BMI	1.04	0.52	2.09	
Spine BMD	0.20	0.08	0.52	
Hip BMD	0.38	0.17	0.86	
Pent	1.51	0.72	3.15	
hsCRP	1.69	0.80	3.56	
Hcys	1.28	0.62	2.65	

See Table 1 and 2 for abbreviations.

(3) 追跡期間中の骨折に影響する要因

Table 4 に年齢の粗 HR と他の変数の年齢調

整 HR を示した。骨折に年齢は有意な影響をもたず、低骨密度が骨折のリスクを有意に上げていた。

(4) 骨折の死亡への影響

追跡期間中に発生した症候的骨折の有無別の生存率曲線を表したのが Fig.1 である。骨折者の生存率は高度に有意に非骨折者のそれより低かった。

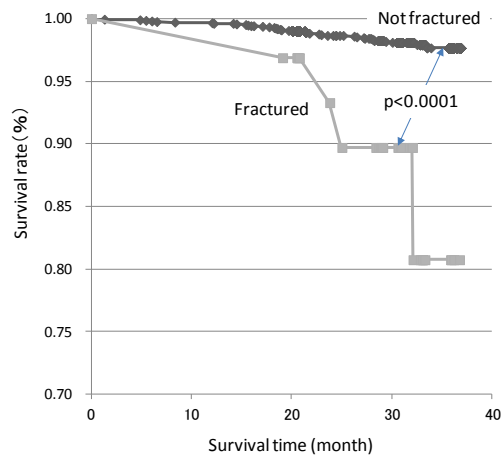


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves of participants with and without incident clinical fracture during the follow-up.

Table 5. Multivariate-adjusted hazard ratio for mortality. FORMEN Study.

Predictors	HR	95%CI
Age		
70-	1.88	0.49 7.29
75-	5.90	1.67 20.81
80-	11.30	3.23 39.56
Clinical fracture	12.90	5.72 29.07
HbA1c	1.75	0.87 3.52
Pent	1.50	0.75 3.00
hsCRP	2.11	1.02 4.39
Hcys	1.51	0.77 2.98

HR for incident clinical fracture was estimated based on non-fracture cases with a time-dependent variable in the Cox hazards regression model. See Table 1 for other abbreviations.

(5) 生存期間への骨折と循環器リスク要因の個別影響と複合影響

生存期間に対する骨折、ならびに循環器リスク要因の個別影響を示したのが Table 5 である。予測要因には死亡に対する粗 HR で有意だったものを投入した。骨折は追跡期間の途中で発生し、発生して初めて死亡に対して影響すると考えられるので、時間依存性変数としてモデルに投入した。加齢、骨折、hsCRP は有意な独立した影響を持っていた。中でも

骨折は年齢調整 HR では 17.9 (95%CI: 9.26, 34.4)、多変量調整 HR でも 12.9 で、極めて強い影響を持っていた。他の要因では hsCRP が有意な独立した影響を示した。骨折と他の要因についての交互作用は有意でなかった。

(6) まとめ

地域在住の日本人高齢男性を追跡し、その間に発生した骨折と死亡を把握し、そのリスク要因を解析した。その結果、骨折には腰椎、大腿骨近位部の低骨密度が、死亡には高齢が強く関与し、その年齢を調整しても、FGF、A1c、hsCRP の高値は死亡のリスクを上げていた。中でも追跡期間中に発生した骨折はきわめて強い死亡のリスク要因で、骨折と死亡が強く関連することが示された。今後、循環器リスク要因や炎症の役割を中心にその機序を明らかにしていく必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- ①伊木雅之. 男性の骨粗鬆症と女性の骨粗鬆症の違い. Clin Calcium. 2011;21:1377-83. 査読無
- ②Kouda K, Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Morikawa M, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Alcohol intake and bone status in elderly Japanese men: baseline data from the FORMEN study. Bone. 2011;49:275-80. 査読有
- ③Iki M, Tamaki J, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Serum undercarboxylated osteocalcin levels are inversely associated with glycemic status and insulin resistance in an elderly Japanese male population: FORMEN Study. Osteoporos Int. 2011, DOI 10.1007/s00198-011-1600-7. 査読有
- ④伊木雅之. 男性骨粗鬆症. Current therapy. 2011;29(2)8-12. 査読無
- ⑤Fujita Y, Iki M, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Association between vitamin K intake from fermented soybeans, natto, and bone mineral density in elderly Japanese men: the FORMEN study. Osteoporos Int. 2011, DOI 10.1007/s00198-011-1594-1. 査読有
- ⑥Tamaki J, Iki M, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y (他 4 名 2 番目). Impact of smoking on bone mineral density and bone metabolism in elderly men: The FORMEN Study. Osteoporosis Int. 2010. DOI: 10.1007/s00198-010-1238-x 査読有
- ⑦Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Iwamoto J, Tomioka K, Saeki K, Yanagi M, Amano N, Kurumatani N. Relationship of tooth loss to mild memory impairment and cognitive

impairment: findings from the Fujiwara-kyo study. Behav Brain Funct. 2010;6:77.査読有

- ⑧Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Hazaki K, Harano A, Iwamoto J, Tomioka K, Saeki K, Kurumatani N. Tooth loss is associated with mild memory impairment in the elderly: the Fujiwara-kyo study. Brain Res. 2010;1349:68-75.査読有
- ⑨Okamoto N, Nakatani T, Okamoto Y, Iwamoto J, Saeki K, Kurumatani N. Increasing the number of steps walked each day improves physical fitness in Japanese community-dwelling adults. Int J Sports Med. 2010;31:277-82.査読有
- ⑩Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, et al. Design and baseline characteristics of a prospective cohort study for determinants of osteoporotic fracture in community-dwelling elderly Japanese men: The FORMEN Study. BMC Musculoskelet Disord. 2009;10:165 査読有

[学会発表] (計 14 件)

- ①Iki M. Epidemiology of Osteoporosis in Japan. The 12th Annual Meeting of the Korean Society of Osteoporosis, 2011/12/10, Seoul, Korea
- ②伊木雅之. 骨粗鬆症の疫学とそれによる骨折のリスク評価. 第 13 回日本骨粗鬆症学会 2011/11/5, 神戸市
- ③Iki M, et al. GFR estimated with serum creatinine may be misleading in association between subclinical decline in renal function and bone mass in community-dwelling elderly men: FORMEN Study. 3rd Joint Meeting of ECTS & IBMS. May 7-11, 2011, Athens, Greece
- ④伊木雅之. 地域ベースのコホート研究から見た骨折・骨粗鬆症と糖尿病の関連. 徳島大学糖尿病臨床・研究開発センター講演会. 2011/1/24, 徳島市
- ⑤藤田裕規, 伊木雅之, 玉置淳子, 甲田勝康, 由良晶子, 門脇英子, 佐藤裕保, 文鐘聲, 富岡公子, 岡本希, 重谷典男. 骨代謝における軽度・中等度腎機能低下の影響 ~藤原京スタディ男性骨粗鬆症コホート研究~. 日本疫学会. 2011 年 1 月 21-22 日, 札幌市
- ⑥玉置淳子, 伊木雅之, 藤田裕規, 甲田勝康, 由良晶子, 門脇英子, 佐藤裕保, 文鐘聲, 富岡公子, 岡本希, 重谷典男. HMG-CoA 還元酵素阻害剤は骨量低下を抑制するかー藤原京スタディ男性骨折コホート研究の断面検討. 日本疫学会. 2011 年 1 月 21-22 日, 札幌市
- ⑦佐藤裕保, 伊木雅之, 藤田裕規, 玉置淳子, 甲田勝康, 由良晶子, 門脇英子, 文鐘聲, 富岡公子, 岡本希, 重谷典男. 習慣的牛乳

飲用は男性高齢者でも高骨密度に関連するー藤原京スタディ男性骨粗鬆症研究. 第 69 回日本公衆衛生学会. 2010/10/27-29, 東京

- ⑧伊木雅之, 玉置淳子, 藤田裕規, 甲田勝康, 由良晶子, 門脇英子, 富岡公子, 岡本希, 重谷典男. 高齢者における慢性腎臓病有病状況とその循環器リスク要因への影響ー藤原京スタディ. 第 69 回日本公衆衛生学会. 2010/10/27-29, 東京
- ⑨Masayuki Iki, et al. Baseline data of a cohort study for determinants of osteoporotic fracture in community-dwelling elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan Epidemiological Association. 2010 年 1 月 9-10 日, 越谷市
- ⑩伊木雅之, 他. 捨て置かれし男性の骨を守ろう! 藤原京スタディ男性骨粗鬆症コホート研究の発進. 日本公衆衛生学会, 2009 年 10 月 21-23 日, 奈良市
- ⑪藤田裕規, 他. 納豆摂取による骨密度低下の予防効果 ~藤原京スタディ男性骨粗鬆症コホート研究~. 日本公衆衛生学会, 2009 年 10 月 21-23 日, 奈良市
- ⑫玉置淳子, 他. 禁煙は骨密度低下の速度を下げる-藤原京スタディ男性骨粗鬆症コホート研究の断面検討. 日本公衆衛生学会, 2009 年 10 月 21-23 日, 奈良市
- ⑬甲田勝康, 他. 適度な飲酒は骨粗鬆症を防ぐー藤原京スタディ男性骨粗鬆症コホート研究ー. 日本公衆衛生学会, 2009 年 10 月 21-23 日, 奈良市
- ⑭伊木雅之, 他. 藤原京スタディ男性骨粗鬆症コホート研究の発進. 日本骨粗鬆症学会, 2009 年 10 月 14-16 日, 名古屋市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊木 雅之 (IKI MASAYUKI)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号: 50184388

(2) 研究分担者

車谷 典男 (KURUMATANI NORIO)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10124877

玉置 淳子 (TAMAKI JUNKO)
近畿大学・医学部・准教授
研究者番号: 90326356

藤田 裕規 (FUJITA YUKI)
近畿大学・医学部・助教
研究者番号: 10330797

佐藤 裕保 (SATO YUHO)
仁愛大学・生活学部・准教授
研究者番号: 10337115