

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：34419

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860452

研究課題名(和文) 骨量・骨質両面からの骨折予防対策のための男性骨粗鬆症コホート5年次追跡調査

研究課題名(英文) A five-year longitudinal study for planning preventive procedures of fracture based on bone mass and bone quality

研究代表者

藤田 裕規 (FUJITA, Yuki)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：10330797

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：ベースライン調査時に骨密度が低い者(Tスコアが-2.5未満)において、新規の骨粗鬆症性骨折を起こした群では起こさなかった群に比べ、終末糖化物質(ペントシジン)は有意に高い値を示し、終末糖化物質の特異的受容体は有意に低い値を示した。また、ペントシジンの上昇は、糖尿病や腎機能の低下と関係していることが示された。このように、終末糖化物質濃度の上昇あるいはその受容体濃度の低下は骨折を予測する因子である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Subjects with osteoporotic fracture were higher level of serum pentosidine and lower level of serum endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts (esRAGE) than subjects without osteoporotic fracture among subjects with low bone mineral density. There was an association between diabetes mellitus or renal dysfunction and high level of serum pentosidine. Thus, serum pentosidine or esRAGE may be a predictor of osteoporotic fracture.

研究分野：疫学・予防医学

キーワード：骨折 骨量 骨質 骨粗鬆症

1. 研究開始当初の背景

平成 22 年国民生活基礎調査によると、骨折・転倒は介護が必要となった主な原因の全体の約 1 割を占めており、高齢者の生活の質(QOL)を低下させるだけでなく、公衆衛生上も医療経済上も極めて重要な対策課題である。骨折の主要なリスク要因である骨粗鬆症の発症は、閉経を期に急激な骨量減少が要因となって起こるため、一般に女性の疾患と受け取られ、これまでの予防や治療に関する研究の多くは女性を対象に実施されてきた。しかし、男性は女性のように閉経後に急激な骨量の減少が起こることはないが、60 歳以降年間およそ 0.5 から 1.0%の割合で骨量が減少することが報告されている(1)。さらに、骨粗鬆症性骨折の中でもっとも重篤な大腿骨近位部骨折の発症数は 2007 年で女性 116,800 件、男性 31,300 件で、全体の 21.1%を男性が占めている。高齢男性における椎体骨折や大腿骨骨折は高い死亡率と日常生活動作の低下を起し、大腿骨骨折を起こした男性では、女性に比べて約 2~3 倍死亡リスクが高いことが報告されている(2)。しかしながら、高齢化が急速に進むなかで、男性の骨折が公衆衛生上重要な疾患であることの認識は未だ低く、男性の骨折に関する研究は決定的に不足しており、リスク要因の把握すらできていない。そのため骨折リスクを評価して、だれにどのような対策を講じるべきかを判断するスキームがないのが現状である。骨折の主要なリスク要因である骨粗鬆症は骨密度を指標とする骨量と、骨の材質特性・構造特性(微細構造)により規定される骨質により決定される。骨量の減少は容易に測定できる尺度であるが、多くの骨折は骨密度の T スコアが - 2.5 以上で起こっていることが報告されている(3)。特に 2 型糖尿病や慢性腎疾患による続発性骨折は、骨量の低下よりも骨質の劣化に起因する(4)。このように、骨折リスク評価には骨量だけでなく骨質を評価することが重要である。これまでの研究で、骨質を評価するバイオマーカーとしては、終末糖化物質(advanced glycation endproducts, AGE)であるペントシジン、終末糖化物質の特異的受容体である endogenous secretory receptor for AGE (esRAGE)、ホモシステイン、低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)などが報告されている。しかしながら、骨質を評価した男性における大規模コホート研究ほとんど存在していない。日本人を対象とした横断研究では、糖尿病をもつ高齢女性において、ペントシジンは骨密度とは独立して椎体骨折と関連していたが、男性では関連がなかったと報告している(7)。糖尿病でない日本人高齢女性を対象とした追跡研究では、尿中ペントシジンが椎体骨折の有病や罹患に関係したことを報告している。一方、ホモシステインに関する研究では、ノルウェーの縦断研究において、血漿ホモシ

テインと大腿骨骨折との関連は女性にはみられたが、男性ではみられなかったと報告している。このように、これまでの骨折と骨質マーカーに関する研究では男女でその結果が異なり、さらに、このような研究が絶対的に不足しているため、骨質指標が骨折にどのように関与しているかを議論するまでに至っていない。どのような特徴をもつ男性がどのように骨量と骨質が骨折に寄与しているかを解明することが重要な課題である。

2. 研究の目的

骨粗鬆症研究分野で我が国最大の男性コホートとしてベースライン調査を完了した FORMEN Study の 5 年次追跡調査を実現し、骨質指標の終末糖化産物であるペントシジン、esRAGE、ホモシステイン、ucOC の男性骨折における測定意義について検討し、骨密度と骨質の両面から男性の椎体骨折を含む骨折リスク評価モデルの開発を行う。さらに、糖尿病や慢性腎疾患による続発性骨折は骨量よりも骨質に寄与が大きいとされる海外の所見が日本人男性でも認められるかを検証する。

3. 研究の方法

(1) 対象

本研究である FORMEN Study は藤原京スタディの部分研究である。「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 -」は奈良県下の奈良市、橿原市、大和郡山市、香芝市に在住の 65 歳以上の独歩(杖歩行)可能な男女 4,457 人を対象とする大規模コホート研究である。平成 24 年度に、FORMEN Study のベースライン研究を終了した 65 歳以上の男性 2012 人を対象とした 5 年次追跡調査を実施し、は 1,516 人の追跡調査が完了していた。平成 25 年度は、平成 24 年度に参加しなかった 477 人を対象として追跡調査を行った。

さらに、平成 26 年度は、これまでに確認している死亡者 164 人を対象として、本研究のアウトカムである骨折について郵送調査を行った。

(2) 骨密度測定

2 重 X 線吸収法(ホロジック社製 QDR4500A)により、ベースライン時と同一部位(腰椎と大腿骨近位部)の骨密度を測定する。測定精度はいずれも約 1.2%、被曝量は全体で 10 μ Sv 以下である。

(3) 骨粗鬆症性骨折の把握

頭・手指・下腿を除いた部位に低外力によって発生し、医療機関で X 線撮影を受けて医師によって診断されたものとした。

(4) 採血と血液検査

空腹時採血にて、AST、ALT、 γ -GTP、BUN、クレアチニン、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグ

リライド、HbA1c、血糖、末梢血一般を測定した。
・既往歴、家族歴、ライフスタイル等についての面接調査：既往歴、家族歴、ライフスタイル要因、症候的骨折と骨折の臨床的リスク要因(CRF)の一部は、専門の保健師が面接調査を行った。

(5) 体格・身体機能の測定

身長・体重は自動身長体重計(TANITA TBF-215)によって測定した。

4. 研究成果

(1) ベースライン調査に参加した65歳以上の男性2174人を対象とし、調査を完了した者は2012人であった。3年次に郵送調査あるいは5年次に追跡調査等を実施し、2006人が調査に参加した。解析は骨密度、ペントシジン、esRAGEのデータが得られた者1548人について行った。

(2) 骨粗鬆症性骨折有無別の骨密度
骨密度のTスコアが-2.5未満の群

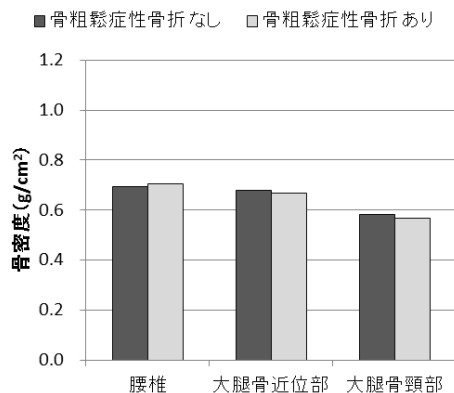


図1 骨粗鬆症性骨折発症別の骨密度平均値

新規の骨粗鬆症性骨折発症の有無で腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部の骨密度の比較を行った。どの部位においても有意な差はみられなかった(図1)。

骨密度のTスコアが-2.5以上の群

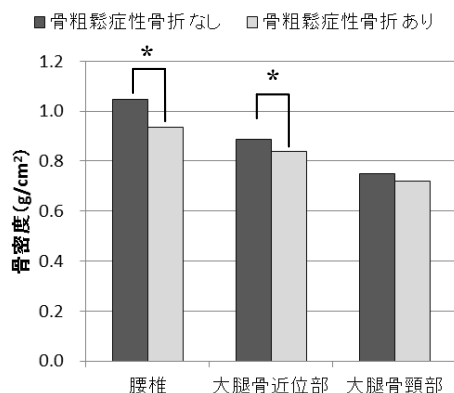


図2 骨粗鬆症性骨折発症別の骨密度平均値 * : p<0.05

新規の骨粗鬆症性骨折発症の有無で腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部の骨密度の比較を行った結果、腰椎、大腿骨近位部において骨折なし群に比べ骨折あり群では、骨密度が有意に高かった(図2)。

(3) 骨粗鬆症性骨折有無別のペントシジン

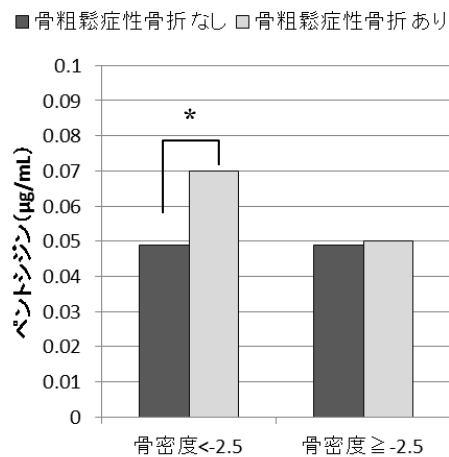


図3 骨粗鬆症性骨折発症別のペントシジン平均値 * : p<0.05

骨密度のTスコアを-2.5で2群に分け、それぞれの群で新規の骨粗鬆症性骨折発症の有無別にペントシジンの平均値を比較した。Tスコアが-2.5未満での、骨折あり群では骨折なし群に比べ、ペントシジンの平均値が有意に高かった。Tスコアが-2.5以上では有意な差はみられなかった(図3)。

(4) 骨粗鬆症性骨折有無別のesRAGE

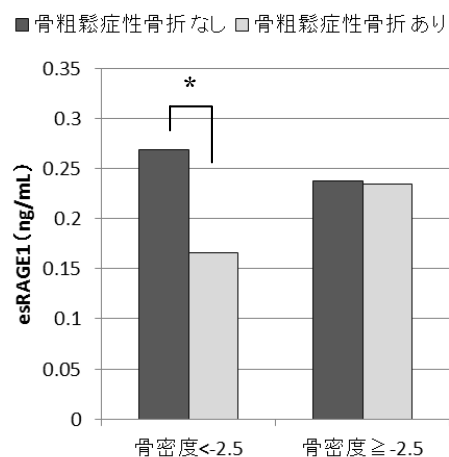


図4 骨粗鬆症性骨折発症別のesRAGE平均値 * : p<0.05

骨密度のTスコアを-2.5で2群に分け、それぞれの群で新規の骨粗鬆症性骨折発症の有無別にesRAGEの平均値を比較した。Tスコアが-2.5未満での、骨折あり群では骨折なし群に比べ、esRAGEの平均値が有意に低かった。Tスコアが-2.5以上では有意な

差はみられなかった（図4）。

(5)骨粗鬆症性骨折有無別のホモシステイン

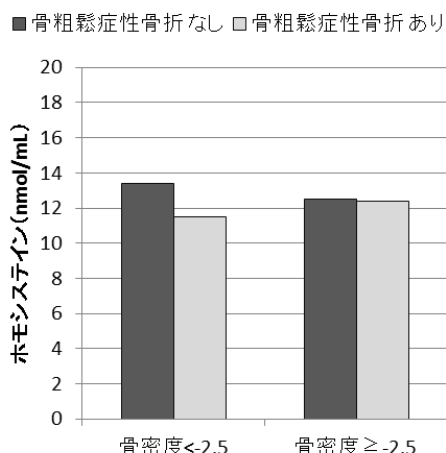


図5 骨粗鬆症性骨折発症別のホモシステイン平均値

骨密度のTスコアを -2.5 で2群に分け、それぞれの群で新規の骨粗鬆症性骨折発症の有無別にホモシステインの平均値を比較した。Tスコアが -2.5 未満あるいは -2.5 以上においても骨折の有無によるホモシステインの平均値に有意な差はみられなかった（図5）。

(6)骨粗鬆症性骨折有無別の ucOC

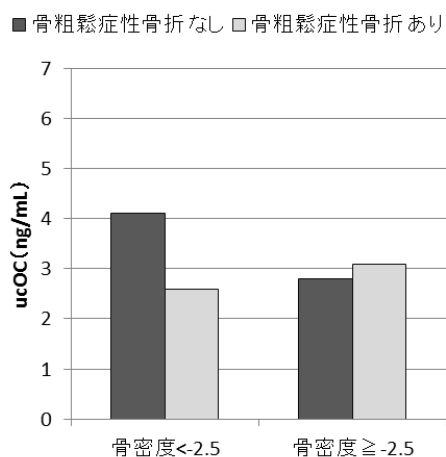


図6 骨粗鬆症性骨折発症別の ucOC 平均値

骨密度のTスコアを -2.5 で2群に分け、それぞれの群で新規の骨粗鬆症性骨折発症の有無別に ucOC の平均値を比較した。Tスコアが -2.5 未満あるいは -2.5 以上においても骨折の有無によるホモ ucOC の平均値に有意な差はみられなかった（図6）。

(7)糖尿病有無と腎機能別のペントシジン

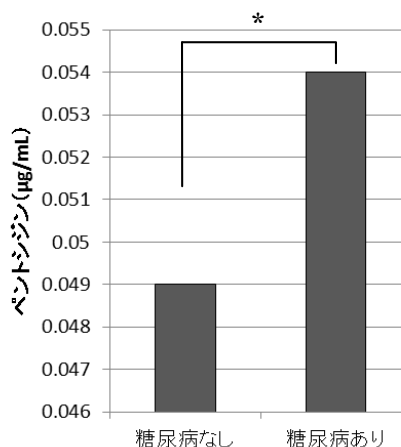


図7 糖尿病有無別のペントシジン平均値
*: p<0.05

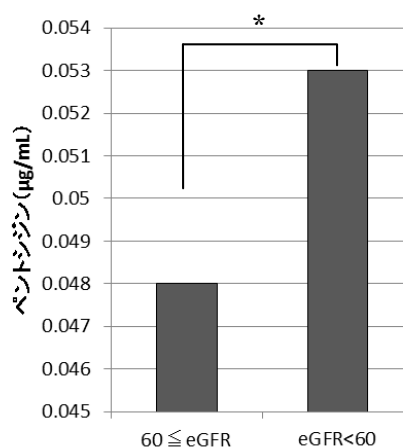


図8 腎機能別のペントシジン平均値
*: p<0.05

糖尿病あり群は、なし群に比べてペントシジンの平均値が有意に高かった（図7）。腎機能の指標である推算糸球体濾過量（eGFR）を60以上と未満とで2群に分けてペントシジンの平均値を比較した。eGFRが60以上の群では、60未満の群に比べてペントシジンの平均値が有意に高かった（図8）。

これらの結果から、骨密度が低いことに加え、終末糖化物質濃度の上昇あるいはその受容体濃度の低下が骨折を予測する因子となる可能性が示唆された。この終末糖化物質濃度の上昇は糖尿病や腎機能低下と関連があり、糖尿病や慢性腎疾患による続発性骨折には終末糖化物質の関与が示唆された。

<引用文献>

Melton 3rd LJ, Khosla S, Achenbach SJ, O' Connor MK, O' Fallon WM, Riggs BL. Effects of body size and skeletal site

on the estimated prevalence of osteoporosis in women and men. Osteoporos Int. 2000;11:977-983.

Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet. 1999;353:878-882.

Langsetmo L, Goltzman D, Kovacs CS, Adachi JD, Hanley DA, Kreiger N, Josse R, Papaioannou A, Olszynski WP, Jamal SA, CaMos Research Group. Repeat low trauma fractures occur frequently among men and women who have osteopenic BMD. J Bone Miner Res. 2009;24:1515-22.

Yamaguchi T. Osteoporosis secondary to various disorders. Clin Calcium. 2012;22:813-8. Japanese.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計0件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

藤田 裕規 (FUJITA, Yuki)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：10330797