

加齢性運動器疾患の疫学研究

中 村 和 利

新潟大学大学院医歯学総合研究科

環境予防医学分野

Epidemiologic Studies on Age - related Musculoskeletal Disorders

Kazutoshi NAKAMURA

Division of Preventive Medicine, Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences

要 旨

加齢性運動器疾患の予防は、高齢者の日常生活動作やクオリティオブライフ維持と共に、医療・介護費用の増加抑制の点からも保健医療政策における最優先課題の一つである。本稿では、著者および共同研究者の行なってきた骨粗鬆症予防を中心とした加齢性運動器疾患の疫学研究、すなわち横越コホート研究、村松コホート研究、カルシウム介入試験、施設入居者骨折コホート研究の主要な成果を概説する。また、現在進行中の村上コホート研究の経過も報告する。今後は、加齢性運動器疾患に加えて生活習慣病や認知症を含めた包括的な疾病予防を目指した研究を行い、その成果に基づいた地域保健活動を推進したい。

キーワード：疫学，加齢性運動器疾患，骨粗鬆症，コホート研究，予防医学

はじめに

日本の高齢化は著しく、2011年の65歳以上人口は23.3%に達した¹⁾。このような状況下、要介護者や運動器疾患を有する高齢者が急増している。2000年に介護保険制度が施行されて以来、要介護認定者数は2000年の218万人から2011年には508万人と2倍以上に増加した¹⁾。加齢性運動

器疾患は要介護の主要な原因である。骨折・転倒と関節疾患は要介護の原因の21.1%を占め、脳血管疾患の21.5%に匹敵する¹⁾。加齢性運動器疾患の中でも骨粗鬆症や関節症の有病率は高く、そのいずれかを有する者は約4700万人に達するという推計がある²⁾。このように加齢性運動器疾患の予防は、高齢者の日常生活動作（ADL）やクオリティオブライフ（QOL）維持と共に、医療・介

Reprint requests to: Kazutoshi NAKAMURA
Division of Preventive Medicine Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科環境予防医学分野
中村和利

護費用の増加抑制の点からも今後の保健医療政策における最優先課題の一つと言える。

著者らはこれまで加齢性運動器疾患のうち骨粗鬆症および骨粗鬆症性骨折の予防医学的研究を行い、骨粗鬆症に関連するビタミンD低下症の記述疫学研究の概要を2004年に本誌上で報告した³⁾。ここでは、それ以後に行なった分析疫学研究成果の概要と現進行中の研究について述べる。

横越コホート研究

横越コホート研究の目的は、骨粗鬆症予防の観点から栄養や運動などの生活習慣の骨量および骨質に与える影響を解明することであった。新潟県横越町(現新潟市江南区横越地区)在住の55～74歳の女性を対象として、2005年にコホート研究のベースライン調査を行った。対象年齢の女性住民1,310人中、674人が調査に参加した。医学検査として腰椎・大腿骨頸部の骨密度検査、血液検査、身体機能検査を行った。

ベースライン調査の断面データ解析により、閉経後女性の血中25-hydroxyvitamin D (25[OH]D、体内のビタミンDレベルの指標)濃度と大腿骨骨密度とに有意な正の相関がみられ、高い骨密度を得るためには血中25(OH)Dが $\geq 70\text{nmol/L}$ であることが望ましいと考えられた⁴⁾。カルシウム摂取量と骨密度の有意な関連性は確認できなかった。しかしながら、低カルシウム摂取(417mg/日)の群では骨吸収マーカーが有意に高く、カルシウム低摂取が骨質に悪影響を与えていることが示唆された⁵⁾。

2010年に行なわれた5年後追跡調査ではベースライン調査と同様のプロトコールで医学検査が行われた。断面解析結果と異なり、血中25(OH)D濃度の高い群で閉経後の骨量低下が抑制されるという仮説は支持されなかった⁶⁾。ビタミンDは骨の形成に重要ではあるが、閉経後の骨量低下を抑制する効果は期待できないと考えられた。また、身体活動の骨密度や身体機能に与える影響を報告した⁷⁾。身体活動を仕事と余暇に分けて解析した結果、日常の身体活動量が多い群で閉経後女性骨

密度の低下が抑制されるという仮説は証明されなかった。一方、長時間の農作業などの中等度(3-5 METs)の身体活動時間が長い群では下肢の歩行・移動能力が低下するという予想外の結果も得られた。歩行・移動能力低下の原因は、有病率の高い変形性関節症などの筋骨格系疾患の悪化によるものかもしれない。

村松コホート研究

村松コホート研究の目的は、骨粗鬆症性骨折発生に関連する栄養や運動などの生活習慣要因を解明することであった。新潟県村松町(現五泉市村松地区)在住の69歳以上の女性を対象として、2003年にコホート研究のベースライン調査を行った⁸⁾。対象年齢の773人が調査に参加し、医学検査として前腕骨密度検査、血液検査、身体機能検査を行った。ベースライン調査後の6年間における骨粗鬆症性骨折(四肢骨および脊椎の骨折)の新規罹患に関する臨床診断情報を受診医療機関から調査した。

6年間に51件の骨折(前腕骨19件、上腕骨8件、大腿骨7件、下腿骨3件、脊椎14件)が発生した。高齢女性の血中25(OH)D濃度と骨折発生の関連について解析した結果、25(OH)D濃度が $\geq 71\text{nmol/L}$ の群で有意に骨折発生活リスクが低かった(図1)⁹⁾。この25(OH)Dのカットオフ値71nmol/Lは、横越コホート研究で得られた望ましいビタミンDレベルである $\geq 70\text{nmol/L}$ とほぼ同じである。これまで日本人の血中25(OH)D濃度は $\geq 50\text{nmol/L}$ であることが望ましいと考えられてきたが¹⁰⁾、骨粗鬆症予防のためにはより高いビタミンDレベルを維持する必要があるかもしれない。

ビタミンD以外の血中バイオマーカーでは、C-reactive protein (CRP)の高い群($\geq 0.25\text{mg/L}$)で骨折リスクが有意に高いこと(相対リスクRR=2.3, 95%信頼区間1.1-4.6)を見出した¹¹⁾。CRP高値は虚血性心疾患のリスク要因であることがよく知られているが、骨代謝にも悪影響を与えている可能性が示唆された。また、体のふらつきの

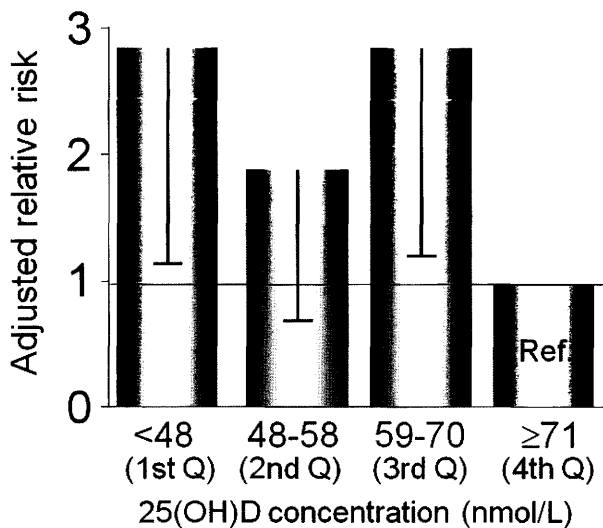


図1 血中 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) 濃度を 4 分位に分けた群別の骨粗鬆症性骨折発生相対リスク (および 95%信頼区間). 25(OH)D ≥71 nmol/L 群のリスクが最も低い.

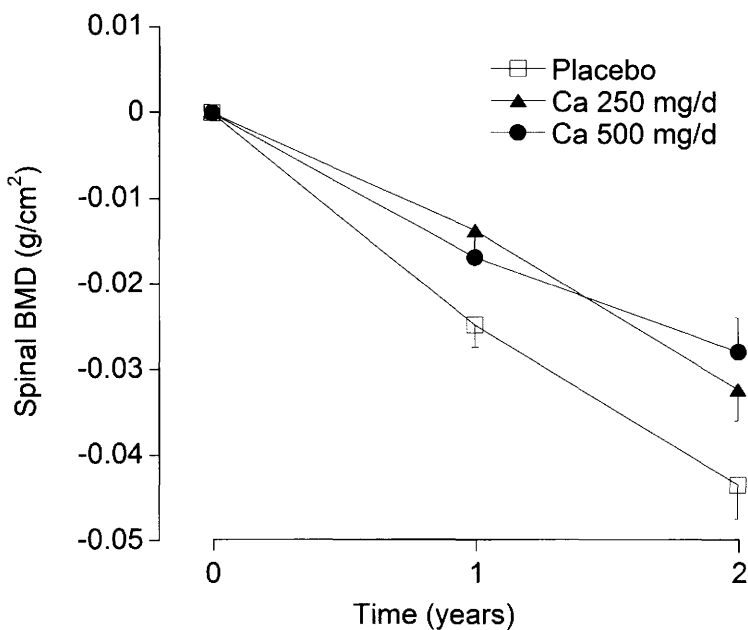


図2 実効説明分析における 3 群 (カルシウム 500mg/日付加群, カルシウム 250mg/日付加群, プラセボ群) 間の腰椎骨密度の低下率の比較.

カルシウム 500mg/日付加群の 2 年間の骨密度低下率はプラセボ群と比較して有意に低く (P = 0.010), カルシウム 250mg/日付加群の低下率は低い傾向 (P = 0.078) にあった.

指標である重心動揺が大きい群で有意に骨折のリスクが高いというエビデンスも得た¹²⁾。

ベースライン調査の6年後の2009年にはベースライン調査と同様のプロトコールで骨密度検査が行われ、389人が参加した。骨密度低下の有意なリスク要因として体重減少と血中アルブミン低レベルが見いだされたが、血中25(OH)D濃度およびカルシウム摂取量は骨密度低下の関連要因として見出されなかった¹³⁾。

カルシウム介入試験

横越コホート研究、村松コホート研究では、ビタミンDの骨に対する有効性が一部示されたが、カルシウム低摂取による悪影響は明確に示されなかった。日本人のカルシウム摂取と骨量および骨折を検討した系統的レビューはこのテーマにおけるエビデンスが不十分であることを指摘している¹⁴⁾。その理由の一つは、観察研究において個人のカルシウム摂取量を十分な精度で評価できないためと考えられた。そこで著者らは、日本で初めてプラセボを用いたカルシウム付加のランダム化比較試験(カルシウムRCT)を行った¹⁵⁾。新潟県内に住む50～75歳の女性ボランティア450人の協力を得て、450人を1)カルシウム500mg/日付加群、2)カルシウム250mg/日付加群、3)プラセボ群、のいずれかの群にランダムに割り付け、介入用錠剤を2年間継続服用してもらった。主要なエンドポイントは腰椎および大腿骨頸部骨密度の2年間の変化であった。治療企図分析および実効説明分析(図2)において、カルシウム500mg/日付加群の2年後の腰椎骨密度低下はプラセボ群に対して有意に小さかったが、大腿骨頸部骨密度の変化に3群で有意な差は見られなかった。このカルシウムRCTにより日本人閉経後女性に対するカルシウム付加が腰椎骨密度低下を抑制することを初めて明らかにした。日本人を対象とした他の大規模コホート研究においてカルシウム低摂取が腰椎骨折のリスクを有意に上昇させることが報告されており¹⁶⁾、カルシウム付加が腰椎骨折のリスク低下に有効であることが示唆される。

施設入居者骨折コホート研究

ここまで自立して生活する地域住民を対象とした研究について述べたが、骨折のハイリスク群は施設入居者である。ここでは著者らが行った新潟県内の老人介護福祉施設における骨折コホート研究について述べる。新潟県老人福祉施設協議会に所属する201の老人福祉施設のうち、調査に参加した142施設の全入居者8,905人を調査対象とした。2007年に4月にベースライン基礎調査を行い、その後1年間における骨折発生などの追跡調査を行った¹⁷⁾¹⁸⁾。追跡期間中に全部で286件の骨折が発生し、そのうち大腿骨近位部骨折は112件と最も多かった。多変量解析を行った結果、大腿骨近位部骨折の主要なリスク要因は、日常生活動作(ADL)レベルが比較的高い(完全に自立していない)こと、認知症があること、低体重(<40kg)、四肢骨の骨折歴であり¹⁹⁾²⁰⁾、性別と年齢は独立したリスク要因として選択されなかった。生物学的に女性と高年齢が大腿骨近位部骨折のリスク要因であることは疑いが無いが、施設入居者の集団では性・年齢以外の要因が重要となることが示唆された。また本研究対象者のADLレベルがその後の死亡の明確な予測要因となることも報告し²¹⁾、ADLが施設入居者の基礎健康情報として重要であることを示した。本コホート研究により施設入居高齢者における大腿骨近位部骨折のリスク要因を解明でき、科学的な根拠に基づいた老人介護福祉施設骨折予防対策立案を可能とした。

村上コホート研究

これまで行なってきた骨粗鬆症および骨粗鬆症性骨折の分析疫学研究を述べてきた。これからの課題は、1)骨粗鬆症性骨折の一次予防に寄与するため、よりエビデンスレベルの高い研究を行うことと、2)もう一つの主要な加齢性運動器疾患である変形性関節症や要介護状態の予防を目的とした研究を行うことである。そこで著者らは新潟県村上保健所管内において加齢性運動器疾患の環境・遺伝要因を解明する大規模コホート研究を開

始した。調査対象は、村上保健所管内3市村、すなわち村上市、関川村、粟島浦村の40～74歳の全住民31,559人であった。2011、2012年に自記式の調査票を用いた生活習慣ベースライン調査を行った。2013年3月でベースライン調査を終了し、14,373が調査への参加に同意し、そのうち8,572人から血液検体を得た。本研究ではビタミンDの加齢性運動器疾患・生活習慣病予防効果を解明することも目的の一つであるため、ベースラインにおける血中25(OH)Dの測定を行なった。主要なエンドポイントは、骨粗鬆症性骨折、変形性関節症、認知症、要介護認定であり、副次的エンドポイントはがん、心疾患、脳血管疾患、糖尿病などである。新規症例の把握に関しては、基幹病院である村上総合病院を中心に、近隣の医療機関である新潟県立坂町病院、山北徳洲会病院、新潟県立新発田病院、中条中央病院、鶴岡市立荘内病院、佐々木整形外科、たかはし整形外科クリニック、荒川中央クリニックの協力を得る。フォローアップ期間は最長20年を予定している。村上コホート研究のベースライン調査における協力団体・機関は以下のとおりである：新潟県・村上保健所、村上市、関川村、粟島浦村、村上市岩船郡医師会、村上総合病院、坂町病院、村上記念病院、瀬波病院、肴町病院、山北徳洲会病院、青木医院、荒川中央クリニック、安齋医院、いが医院、おたべ医院、さくら内科クリニック、佐藤医院、佐藤内科医院、佐藤内科小児科医院、佐藤クリニック、佐野医院、澤田医院、鈴木医院、鈴木医院（胎内市）、瀬賀医院、関川診療所、羽鳥医院、本間医院、下越総合健康開発センター、健康医学予防協会、新潟県労働衛生医学協会、新潟県健康管理協会、株式会社ビー・エム・エル、株式会社江東微生物研究所。村上コホート研究の詳細は他の文献²²⁾およびホームページ²³⁾を参照されたい。

結 語

著者および共同研究者の行なった加齢運動器疾患の分析疫学研究成果と現在行っている研究について概説した。ビタミンDには骨粗鬆症や転倒

予防を含めた運動器疾患の予防効果が期待される。今後は村上コホート研究を中心に加齢性運動器疾患の予防医学的研究を進展させていく。その際、運動器疾患と共に生活習慣病や認知症を含めた包括的な疾病予防を目指した研究を行い、その成果に基づいた地域保健活動を推進したい。

謝 辞

本研究の一部（村上コホート研究）は新潟大学医学研究助成金の補助を受けた。

参 考 文 献

- 1) 厚生労働統計協会：国民衛生の動向 2012/2013. 厚生労働統計協会, 東京, 2012.
- 2) 中村耕三, 吉村典子, 阿久根徹, 川口 浩, 石橋英明：ロコモティブシンドローム. 日本臨床 69: 1323-1331, 2011.
- 3) 中村和利：骨粗鬆症の予防医学的研究: 地域住民のビタミンD低下症について. 新潟医学会雑誌 118: 501-506, 2004.
- 4) Nakamura K, Tsugawa N, Saito T, Ishikawa M, Tsuchiya Y, Hyodo K, Maruyama K, Oshiki R, Kobayashi R, Nashimoto M, Yoshihara A, Ozaki R, Okano T and Yamamoto M: Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. *Bone* 42: 271-277, 2008.
- 5) Nakamura K, Saito T, Yoshihara A, Ishikawa M, Tsuchiya Y, Oshiki R, Kobayashi R, Maruyama K, Hyodo K, Nashimoto M, Tsugawa N, Okano T, Oyama M and Yamamoto M: Low calcium intake is associated with increased bone resorption in postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. *Public Health Nutr* 12: 2366-2370, 2009.
- 6) Kitamura K, Nakamura K, Kobayashi R, Oshiki R, Saito T, Nishiwaki T, Iwasaki M and Yoshihara A: High serum 25-hydroxyvitamin D levels do not retard postmenopausal bone loss in Japanese women: the Yokogoshi Study. *Arch Osteoporos*. DOI 10.1007/s11657-013-0153-0. (in press)
- 7) Kitamura K, Nakamura K, Kobayashi R, Oshiki R, Saito T, Oyama M, Takahashi S, Nishiwaki T,

- Iwasaki M and Yoshihara A: Physical activity and 5-year changes in physical performance tests and bone mineral density in postmenopausal women: the Yokogoshi Study. *Maturitas* 70: 80-84, 2011.
- 8) Nakamura K, Saito T, Nishiwaki T, Ueno K, Nashimoto M, Okuda Y, Tsuchiya Y, Oshiki R, Muto K and Yamamoto M: Correlations between bone mineral density and demographic, lifestyle, and biochemical parameters in community dwelling Japanese women 69 years of age and over. *Osteoporos Int* 17: 1202-1207, 2006.
- 9) Nakamura K, Saito T, Oyama M, Oshiki R, Kobayashi R, Nishiwaki T, Nashimoto M and Tsuchiya Y: Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu Study. *Osteoporos Int* 22: 97-103, 2011.
- 10) Nakamura K: Vitamin D and prevention of osteoporosis: Japanese perspective. *Environ Health Prev Med* 11: 271-276, 2006.
- 11) Nakamura K, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, Oyama M, Nishiwaki T, Nashimoto M and Tsuchiya Y: C-reactive protein predicts incident fracture in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu Study. *Osteoporos Int* 22: 2145-2150, 2011.
- 12) Nakamura K, Oshiki R, Kobayashi R, Oyama M, Saito T, Nishiwaki T, Nashimoto M and Tsuchiya Y: Postural sway velocity predicts osteoporotic fracture in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu Study. *Age Ageing* 40: 132-135, 2011.
- 13) Nakamura K, Oyama M, Saito T, Oshiki R, Kobayashi R, Nishiwaki T, Nashimoto M and Tsuchiya Y: Nutritional and biochemical parameters associated with six-year change in bone mineral density in community-dwelling Japanese women aged 69 years and older: the Muramatsu Study. *Nutrition* 28: 357-361, 2012.
- 14) 石黒宏美, 大橋恵美, 上原沙織, 初谷周子, 尾山真理, 土屋康雄, 中村和利: 日本人のカルシウム摂取と骨量および骨折に関する検討: 系統的レビュー. *新潟医学会雑誌* 123: 245-252, 2009.
- 15) Nakamura K, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, Kitamura K, Oyama M, Narisawa S, Nashimoto M, Takahashi S and Takachi R: Effect of low-dose calcium supplements on bone loss in perimenopausal and postmenopausal Asian women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 27: 2264-2270, 2012.
- 16) Nakamura K, Kurahashi N, Ishihara J, Inoue M and Tsugane S for the Japan Public Health Centre-based Prospective Study Group: Calcium intake and the 10-year incidence of self-reported vertebral fractures in women and men: the Japan Public Health Centre-based Prospective Study. *Br J Nutr* 101: 285-294, 2009.
- 17) 中村和利, 吉澤善明: 新潟県内の老人介護福祉施設における骨折の調査研究. *新潟大学大学院医歯学総合研究科社会・環境医学分野*, 新潟, 2009.
- 18) Nakamura K, Oyama M, Takahashi S, Yoshizawa Y, Kobayashi R, Oshiki R, Saito T and Tsuchiya Y: Fracture incidence in nursing homes in Japan. *Osteoporos Int* 21: 797-803, 2010.
- 19) Nakamura K, Takahashi S, Oyama M, Nashimoto M, Saito T, Tsuchiya Y, Yoshizawa Y and Yamamoto M: Incidence and risk factors associated with hip fracture in institutionalised elderly people in Japan. *Age Ageing* 38: 478-482, 2009.
- 20) Nakamura K, Takahashi S, Oyama M, Oshiki R, Kobayashi R, Saito T, Yoshizawa Y and Tsuchiya Y: Prior non-hip limb fracture predicts subsequent hip fracture in institutionalized elderly people. *Osteoporos Int* 21: 1411-1416, 2010.
- 21) Nakazawa A, Nakamura K, Kitamura K and Yoshizawa Y: Association between activities of daily living and mortality among institutionalized elderly adults in Japan. *J Epidemiol* 22: 501-507, 2012.
- 22) 中村和利, 高地リベカ, 北村香織, 斎藤トシ子, 小林量作, 押木利英子, 佐々木綾子, 山崎理: 村上コホート研究について. *新潟県医師会報* 740号: 2-5, 2011.
- 23) 村上健康コホート調査: 鮭で元気プロジェクト. <http://www.med.niigata-u.ac.jp/hyg/murakami/index.html>.