

# 博 士 論 文

---

( 2021 年 7 月 13 日 提出)

論文題目 骨粗鬆症を呈する閉経後女性の骨密度および  
骨微細構造に及ぼす影響を調査した研究

---

指 導 教 員 木藤 伸宏



補 助 教 員 小澤 淳也



大学院

医療・福祉科学研究科 医療工学専攻

---

申 請 者 氏 名 藤井 紀文



広島国際大学大学院

## 目次

### 第1章：序章

1.1：研究の背景	3
1.2：本研究の目的	4
1.3：本論文の構成	4
1.4：倫理的側面	4

### 第2章：メカニカルストレスが骨粗鬆症患者の骨密度および骨微細構造に及ぼす影響

2.1：研究目的	5
2.2：方法	5
2.2.1：対象	5
2.2.2：生化学データ	5
2.2.3：X線画像評価	5
2.2.4：DXAによる骨密度評価	5
2.2.5：HR-pQCTによる骨密度・骨微細構造評価	5
2.2.6：統計解析	6
2.3：結果	8
2.3.1：被験者特性	8
2.3.2：単相関分析	11
2.3.3：年齢を調整した偏相関分析	14
2.3.4：主成分分析	17
2.3.5：階層的重回帰分析	19
2.4：考察	22
2.5：第2章のまとめ	24

### 第3章：閉経後女性の運動能力・生活状況と大腿骨近位部の骨密度および皮質骨・破断強度パラメータの関係性

3.1：研究目的	25
3.2：方法	25
3.2.1：対象	25
3.2.2：生化学データ	25
3.2.3：DXAによる大腿骨近位部骨密度，皮質骨および破断強度評価	25
3.2.4：運動能力・生活状況評価	26
3.2.5：統計解析	34
3.3：結果	35
3.3.1：被験者特性	35
3.3.2：年齢とBMIを調整して行われた偏相関分析	37

3.3.3 : 主成分分析	40
3.3.4 : 強制投入法による重回帰分析	42
3.3.5 : 共分散構造分析	44
3.4 : 考察	46
3.5 : 第3章のまとめ	48
第4章 : 総括	49
4.1 : 本研究のまとめ	49
4.2 : 本研究の限界	50
4.3 : 今後の展望と臨床提言	50
参考文献	51

## 第1章：序章

### 1.1：研究の背景

骨粗鬆症は、“低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増大する疾患”と定義される<sup>1</sup>。骨粗鬆症は、全世界で2億人以上の人々に健康被害を与えており<sup>2</sup>、大腿骨近位部骨折<sup>3</sup>や脳卒中<sup>4</sup>、心筋梗塞<sup>5</sup>などの発症に関わるリスク因子である。日本において、平成28年厚生労働省国民生活基礎調査の概況<sup>6</sup>によると、高齢者が要介護に至る原因の4位が「骨折・転倒」で全体の12.1%を占める。骨粗鬆症を基盤とした高齢者の脆弱性骨折は、移動能力の制限のみならず、生活の質の低下や死亡率の上昇に繋がる<sup>7</sup>ため、骨粗鬆症の予防や改善を目的とした取り組みは極めて重要である。

骨折に影響する骨強度は、骨密度と骨質それぞれの要素により決定される。骨質を規定するものには、骨微細構造、骨代謝回転、微小骨折(マイクロクラック)、骨組織の石灰化などが挙げられる<sup>1</sup>。骨粗鬆症や骨折リスクなどに関する多くの先行研究では、広く普及している Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)によって評価された骨密度のみがアウトカムとして用いられていることが多い。

しかし、DXAにはいくつかの問題点が報告されている<sup>8</sup>。問題点の1つ目は、骨質の評価が出来ないことである。2つ目は、海綿骨と皮質骨を分けて解析することが困難なことである。これらのDXAの欠点を補うために、近年、大腿骨近位部の皮質骨の評価と構造力学的解析が可能な Hip Structural Analysis (HSA)が使用されている<sup>9</sup>。さらに、生体内の骨微細構造を非侵襲的に評価することが可能な High-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT)が2015年に日本に導入された。HR-pQCTは、海綿骨と皮質骨それぞれの骨の特性を分けて評価することが可能である<sup>10</sup>。近年の研究で、大腿骨近位部においては海綿骨よりも皮質骨が骨強度に強く影響する事が報告され<sup>11,12</sup>、方法論の問題で評価が困難であった生体の皮質骨の解析に注目が集まっている。

骨粗鬆症やそれに関連する脆弱性骨折を予防するうえで、薬物治療・運動療法・栄養指導は三位一体として重要である。薬物治療に関して、近年骨粗鬆症の診断基準が明確になり、新規薬物の開発もなされ、治療効果が飛躍的に改善している。我々理学療法士が専門とする運動療法による身体活動は、骨量と骨強度を維持するために重要である。身体活動により、骨密度に良い影響を及ぼすことは多くの研究で明らかになっている<sup>13-15</sup>。例えば、Johanssonら<sup>15</sup>は高齢男女の日常生活での身体活動の程度と大腿骨頸部の骨密度の関係性を調査し、ジョギングやエアロビクスのような高いレベルの身体活動を行った者の大腿骨頸部の骨密度は有意に高いことを報告した。また、Thabetら<sup>13</sup>は運動療法で一般的な閉鎖性運動連鎖に焦点を当て、4か月間レッグプレスマシンを使用して閉鎖性運動を行ったグループでは、開放性運動を行ったグループよりも有意に大腿骨頸部の骨密度が上昇したと報告した。これらの結果は、海綿骨構造と応力曲線の間に相関性があることを見出した Wolffの法則<sup>16</sup>や、メカニカルストレスによりもたらされる骨のひずみが骨の反応性を決定するという Frostの Mechanostat理論<sup>17</sup>、骨へのメカニカルストレスによって引き起

こされた電荷により骨形成が促進されるというピエゾ効果<sup>18,19</sup>などの理論に基づき、骨が身体活動などのメカニカルストレスに反応した結果であると推測できる。

身体活動などで骨へ適切なメカニカルストレスを加えることは、骨量や骨強度など骨の恒常性を維持するために重要である。ただし、身体活動を行うためには、筋や骨などの運動器が適切に機能する必要がある。2007年に日本整形外科学会は、運動器の障害のために移動能力の低下をきたした状態を“ロコモティブシンドローム”という新しい概念で提唱した<sup>20</sup>。この運動器の障害には骨粗鬆症、骨折、変形性関節症、脊柱管狭窄症、サルコペニアなどの筋骨格系疾患が含まれており<sup>21</sup>、これらの運動器の弱体化に起因した筋骨格系疾患により、将来的な移動能力の低下や転倒リスクの上昇、要介護状態への移行に繋がる可能性が高い。さらに多くの高齢者では骨粗鬆症やロコモティブシンドローム、フレイル、サルコペニアといった複数の筋骨格系の問題を併存している<sup>22-24</sup>ことが明らかとなっており、複数の筋骨格系の機能的な問題は、身体活動低下の悪化を加速させる可能性がある。

上述のように、運動と骨の相互関係が存在し、身体活動低下に伴う骨へのメカニカルストレスの減少などは骨粗鬆症の病因の一つである。しかし、それらに対する具体的治療介入方法や海綿骨・皮質骨の微細構造に与える影響については依然不明な点が多い。

## 1.2 : 本研究の目的

本研究の目的は、以下の2つを明らかにすることであった。

- 1) 骨へのメカニカルストレスにより、閉経後女性の海綿骨と皮質骨それぞれの骨密度・骨微細構造にどのような影響が及ぼされるかを調査すること
- 2) 閉経後女性の運動能力・生活状況と大腿骨近位部の骨密度や皮質骨・破断強度パラメータとの関係性を調査すること

## 1.3 : 本論文の構成

第1章では、本研究の背景と目的を述べた。第2章では、骨へのメカニカルストレスにより、閉経後女性の海綿骨と皮質骨それぞれの骨密度・骨微細構造にどのような影響が及ぼされるかを検討した。第3章では、閉経後女性の運動能力・生活状況と大腿骨近位部の骨密度や皮質骨の状態との関係性について検討した。第4章では、総括として本論文のまとめ、研究の限界、今後の展望と臨床提言について述べた。

## 1.4 : 倫理的側面

研究に先立ち、広島県広島市の医療法人社団曙会シムラ病院の倫理審査を受け、承認を得た(承認番号: 2019 - 1, 2019 - 2)。同様に、広島国際大学の人を対象とする医学系研究倫理委員会の審査を受け、承認を得た(承認番号: C19 - 004, C19 - 011)。第2章で行われた研究の被験者データは、過去にシムラ病院で骨粗鬆症診療を受けた者のカルテ情報から収集された。そのためオプトアウトとして、研究内容に関する掲示物を病院内に掲示し対応した。第3章で行われた研究の全被験者には、研究の目的と趣旨を十分に説明し、文書による同意を得た上で計測を行った。

## 第2章：メカニカルストレスが骨粗鬆症患者の骨密度および骨微細構造に及ぼす影響

### 2.1：研究目的

本章の主な目的は、Body Mass Index (BMI)を個人のメカニカルストレスの指標とし、メカニカルストレスが荷重骨および非荷重骨の海綿骨と皮質骨の骨密度・骨微細構造に及ぼす影響を調査することであった。本章の仮説は、メカニカルストレスは非荷重骨と比べ、荷重骨との関連が強く、海綿骨と皮質骨に異なった影響を与えると仮説を立てた。

### 2.2：方法

#### 2.2.1：対象

2017年から2019年に医療法人社団曙会シムラ病院の骨粗鬆症外来に通院し、骨粗鬆症と診断された60歳以上の閉経後女性57名(平均年齢 $73.5 \pm 8.0$ 歳、身長: $1.5 \pm 0.1$ m、体重: $49.5 \pm 8.5$ kg、BMI: $22.1 \pm 3.6$ )を対象とした。除外基準は続発性骨粗鬆症である者、中枢性疾患を有する者、悪性腫瘍を有する者、過去に骨粗鬆症治療歴のある者とした。

本研究は後ろ向きの横断研究であり、対象者のカルテから以下に示す生化学データ、骨密度・骨微細構造パラメータを得た。

#### 2.2.2：生化学データ

被験者の栄養状態を評価するために、総蛋白 (Total protein: TP)、アルブミン (Albumin: ALB)、推算糸球体濾過量 (Estimated glomerular filtration rate: eGFR)の値が評価された。そして、骨代謝回転の状態を評価するため、骨形成マーカーのI型プロコラーゲン-N-プロペプチド (Type I procollagen N-terminal propeptide: P1NP)が Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)法により検査され、骨吸収マーカーの酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b 分画 (Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: TRACP-5b)が Enzyme immunoassay (EIA)法により検査された。

#### 2.2.3：X線画像評価

過去の椎体骨折の既往を評価するために、胸腰椎のX線検査が行われた。第4胸椎から第4腰椎までの椎体骨折の既往は医師によって評価された。椎体骨折の定義は Genantら<sup>25</sup>が報告した方法に基づいていた。

#### 2.2.4：DXAによる骨密度評価

DXA (Hologic社, Bedford, MA)を使用して、腰椎、大腿骨 Neck 領域、大腿骨 Total hip 領域の二次元骨密度 (Areal Bone Mineral Density: aBMD)がそれぞれ評価された。骨粗鬆症の診断は、測定された3つの領域の中で最も低いTスコアに基づき行われた。

#### 2.2.5：HR-pQCTによる骨密度・骨微細構造評価

第二世代の HR-pQCT (Xtreme CT II, Scanco Medical AG, Brüttisellen, Switzerland) を使用して、被験者の非利き手、非利き足の遠位脛骨と遠位橈骨の骨微細構造評価が行われた。過去の手術の既往により、撮影箇所にインプラントが存在する場合は、反対側が撮影された。HR-pQCT の撮影プロトコルは、過去に千葉ら<sup>26</sup>に報告された方法に準じて行われた。撮影領域は、遠位橈骨では手関節から 9 mm オフセットをとった幅 10.2 mm の領域、遠位脛骨では足関節から 22 mm のオフセットをとった 10.2 mm であった。

HR-pQCT によって測定されたパラメータは以下の通りであり、遠位橈骨、遠位脛骨でそれぞれ算出された：全体の骨密度 (Tt.vBMD; mg/cm<sup>3</sup>)、海綿骨骨密度 (Tb.vBMD; mg/cm<sup>3</sup>)、骨量 (BV/TV; %)、骨梁幅 (Tb.Th; mm)、骨梁数 (Tb.N; mm<sup>-1</sup>)、骨梁間距離 (Tb.Sp; mm)、皮質骨骨密度 (Ct.vBMD; mg/cm<sup>3</sup>)、皮質骨厚 (Ct.Th; mm)、皮質骨面積 (Ct.Ar; mm<sup>2</sup>)、皮質骨多孔性 (Ct.Po; %)。海綿骨側のパラメータのうち、BV/TV は骨梁の体積密度を示している。Tb.Th は骨梁の厚みの平均により算出され、Tb.Sp は骨梁間の平均距離に基づき算出される。また、Tb.N は単位長さあたりの平均的な骨梁数により算出される<sup>27</sup>。良好な海綿骨微細構造は BV/TV、Tb.Th、Tb.N の値が高く、Tb.Sp の値は低い状態である。一方、皮質骨側のパラメータのうち、Ct.Th は皮質骨区画の平均的な厚み、Ct.Ar は皮質骨区画内の総断面積、Ct.Po は皮質骨区画の総体積に対する小孔が占める割合によりそれぞれ算出される<sup>27</sup>。良好な皮質骨微細構造は Ct.Th と Ct.Ar の値が高く、Ct.Po の値が低い状態である。

#### 2.2.6 : 統計解析

人口統計学的データ、生化学データ、T スコア、HR-pQCT パラメータの正規性を確認するために、シャピロウィルク検定が行われた。

最初のステップとして、人口統計学的データ、生化学データ、HR-pQCT パラメータ間の関係性を調査するために、単相関分析が行われた。2 つの変数が正規分布している場合はピアソンの積率相関係数を、それ以外の場合はスピアマンの順位相関係数を使用した。本研究では、年齢の影響を調整した偏相関分析も実施した。

次のステップとして、遠位脛骨および遠位橈骨の HR-pQCT パラメータに対する BMI の影響を調査するために、階層的重回帰分析を行った。階層的重回帰分析では、独立変数を段階的に入力することで、従属変数に対する独立変数の影響度を調査することが可能である。階層的重回帰分析では、先に入力した独立変数の寄与を超え、後に入力した独立変数に伴う予測可能性の変化が注目される<sup>28</sup>。階層的重回帰分析で使用される従属変数を決定するために、HR-pQCT で評価された遠位脛骨および遠位橈骨それぞれの骨微細構造パラメータを使用して主成分分析を行った。主成分分析は、直交変換を用い、データセット内の複数の変数から重要な情報を抽出し、主成分と呼ばれる合成変数に変換する多変量統計手法の一種である<sup>29</sup>。主成分分析により本研究では、遠位脛骨および遠位橈骨でそれぞれ 2 つの主成分が算出された。主成分分析によって算出された骨微細構造を反映した主成分 1 と主成分 2 の主成分得点および Tb.vBMD、Ct.vBMD を従属変数として用いた。階層的重回帰分析で投入する独立変数を決定するために、分散拡大係数を使用して変数間の多

重共線性が確認され、年齢、TRACP-5b、BMI が独立変数として使用された。過去の研究により、重回帰分析に必要な被験者数は、独立変数の数の 10 倍であると報告されている<sup>30</sup>。本研究では、3 つの独立変数を使用するため、最低でも 30 名の被験者が必要であった。階層的重回帰分析で投入される独立変数は、次の手順で投入された。モデル 1: 年齢、モデル 2: 年齢、TRACP-5b、モデル 3: 年齢、TRACP-5b、BMI。モデルの適合度は、決定係数 ( $R^2$ ) を使用して評価された。最終的なモデルで得られた変数の相対的な重要性は、標準偏回帰係数 ( $\beta$ )、 $R^2$  変化量 ( $\Delta R^2$ ) によって評価された。

すべての統計解析の有意水準は 5% とした。SPSS for Windows (version 22, IBM Corp., Armonk, NY) を使用して主成分分析と階層的重回帰分析を行った。その他の解析には R version 2.8.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.R-project.org/>) を使用した。



## 2.3 : 結果

### 2.3.1 : 被験者特性

被験者の選定に関するフローチャートを図 2 - 1 に示す。94 名の被験者データから、中枢神経系の問題がある人(n=1)、悪性腫瘍を有する人(n=1)、過去に骨粗鬆症治療歴を有する人(n=35)を対象から除外し、57名のデータを研究に使用した。

被験者の人口統計学データ、生化学データ、Tスコア、脆弱性骨折の既往を表 2-1 に示した。本研究で使用したデータはすべて女性のものであった(年齢  $73.5 \pm 8.0$  歳, 身長  $1.5 \pm 0.1$  m, 体重  $49.5 \pm 8.5$  kg, BMI  $22.1 \pm 3.6$  kg / m<sup>2</sup>)。Tスコアは、大腿骨 Neck 領域が  $-3.1 \pm 1.1$ , 大腿骨 Total hip 領域が  $-2.5 \pm 1.1$ , 腰椎が  $-2.1 \pm 1.7$  であった。

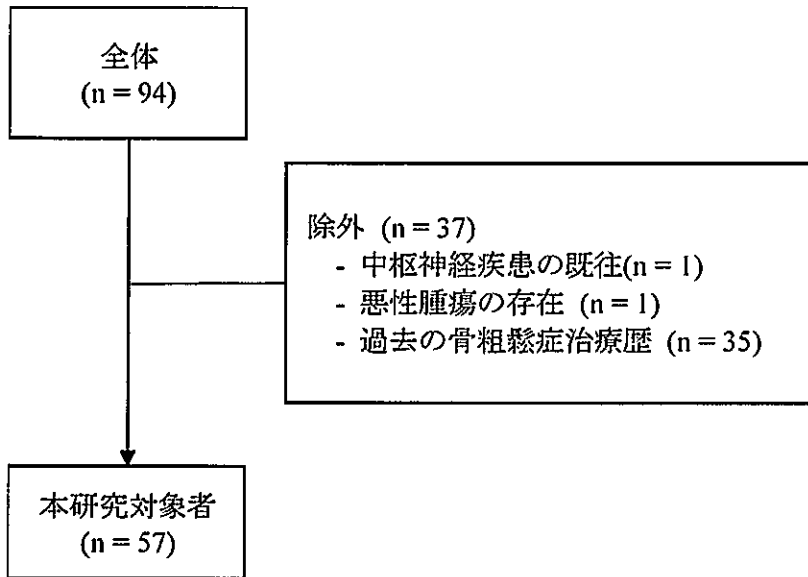


図 2 - 1 本研究対象者選定のフローチャート

除外基準に従い、37名分のデータを除外し、最終的に57名のデータを研究解析に使用した。

表 2-1 被験者特性

		mean ± (SD) または n (%)	範囲 (最小値-最大値)
人口統計学パラメータ			
	年齢 (歳)	73.5 ± 8.0	60-88
	身長 (m)	1.5 ± 0.1	1.3-1.6
	体重 (kg)	49.5 ± 8.5	35.0-71.1
	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.1 ± 3.6	16.6-31.3
生化学パラメータ			
	TP (g/dL)	7.0 ± 0.4	6.2-8.7
	ALB (g/dL)	4.1 ± 0.3	2.9-4.9
	eGFR (mL/min)	69.6 ± 16.4	40.3-123.2
	TRACP-5b (mU/dL)	458.6 ± 220.5	156.0-1219.0
	P1NP (µg/L)	63.5 ± 51.4	13.8-307.6
DXA パラメータ			
T-score (SD)	Neck	-3.1 ± 1.1	-5.6-0.6
	Total hip	-2.5 ± 1.1	-4.9-1.0
	Lumbar	-2.1 ± 1.7	-4.8-2.9
脆弱性骨折の既往			
大腿骨近位部骨折	片側, n (%)	7 (12.3)	
	両側, n (%)	1 (1.8)	
椎体骨折数	1, n (%)	19 (33.3)	
	2, n (%)	10 (17.5)	
	≥3, n (%)	15 (26.3)	

Mean; 平均値, SD; 標準偏差, BMI; Body mass index, TP; 総蛋白, ALB; アルブミン, eGFR; 推算糸球体濾過量, TRACP-5b; 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b 分画, P1NP; I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド, DXA; Dual-energy X-ray absorptiometry.

### 2.3.2 : 単相関分析

単相関分析の結果を表 2-2 に示した。HR-pQCT によって評価された遠位脛骨 (表 2-2A) および遠位橈骨 (表 2-2B) のいくつかの骨微細構造パラメータは、年齢、体重、BMI と有意な相関関係が認められた。特に BMI は遠位脛骨の Ct.Ar を除くすべての骨微細構造パラメータと相関関係が認められた。

表 2-2 単相関分析結果

(A) 人口統計学的パラメータ, 生化学的パラメータと遠位脛骨の HR-pQCT パラメータとの関係性

	HR-pQCT パラメータ (遠位脛骨)											
	海綿骨パラメータ						皮質骨パラメータ					
	Tt.vBMD	Tb.vBMD	BV/TV	Tb.N	Tb.Th	Tb.Sp	Cl.vBMD	Ct.Ar	Ct.Th	Ct.Po		
年齢	-0.341**	-0.400**	-0.369**	-0.385**	0.117	0.362**	-0.134	0.052	-0.037	-0.160		
身長	(-0.005)	(0.221)	0.252	0.263*	-0.066	-0.270*	-0.048	(-0.047)	(-0.207)	-0.121		
体重	(0.464**)	(0.544**)	0.505**	0.420**	0.392**	-0.437**	0.419**	(0.174)	(0.172)	-0.335*		
BMI	0.459**	0.354**	0.368**	0.294*	0.432**	-0.312*	0.509**	0.163	0.271*	-0.324*		
TP	0.124	0.163	0.141	0.167	-0.002	-0.186	-0.050	0.026	0.029	0.251		
ALB	0.000	0.066	0.047	0.090	-0.250	-0.102	-0.090	-0.046	-0.063	0.183		
eGFR	-0.080	0.082	0.073	0.041	0.007	-0.016	-0.302*	-0.212	-0.172	0.142		
TRACP-5b	-0.116	0.031	0.043	0.028	0.086	-0.002	-0.314*	-0.008	-0.016	0.075		
P1NP	0.060	0.147	0.153	0.199	-0.040	-0.173	-0.214	0.118	0.211	0.138		

(B) 人口統計学的パラメータ, 生化学的パラメータと遠位橈骨の HR-pQCT パラメータとの関係性

	HR-pQCT パラメータ(遠位橈骨)									
	海綿骨パラメータ					皮質骨パラメータ				
Tt.vBMD	Tb.vBMD	BV/TV	Tb.N	Tb.Th	Tb.Sp	Ct.vBMD	Ct.Ar	Ct.Th	Ct.Po	
年齢	-0.364**	-0.257	-0.287*	-0.041	0.285*	-0.333*	-0.158	-0.249	0.106	
身長	(-0.175)	0.085	0.161	(0.056)	-0.155	0.098	(0.249)	(-0.019)	-0.185	
体重	(0.349**)	0.371**	0.308*	(0.085)	-0.306*	0.270*	(0.342**)	-0.210	-0.115	
BMI	0.362**	0.313*	0.225	-0.012	-0.231	0.276*	0.204	0.289*	0.023	
TP	-0.015	0.232	0.139	0.241	-0.134	-0.074	0.040	-0.024	0.103	
ALB	-0.003	0.102	0.136	0.182	-0.127	0.012	0.110	-0.010	0.000	
eGFR	-0.059	-0.058	-0.002	-0.052	-0.003	-0.105	-0.162	-0.142	-0.148	
TRACP-5b	-0.170	-0.021	-0.051	0.084	0.045	-0.313*	-0.202	-0.201	0.161	
P1NP	-0.025	0.161	0.147	0.114	-0.143	-0.254	-0.035	-0.017	0.166	

\*p < 0.05, \*\*p < 0.01.

カッコ内の数値はピアソンの相関係数の r を示す。その他の数値は, スピアマンの順位相関係数の ρ を示す。

BMI; Body mass index, TP; 総蛋白, ALB; アルブミン, eGFR; 推算糸球体濾過量, TRACP-5b; 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b 分画, P1NP; I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド, HR-pQCT; High-resolution peripheral quantitative computed tomography, Tt.vBMD; 全体の骨密度, Tb.vBMD; 海綿骨骨密度, BV/TV; 骨量, Tb.Th; 骨梁幅, Tb.N; 骨梁数, Tb.Sp; 骨梁間距離, Ct.vBMD; 皮質骨骨密度, Ct.Th; 皮質骨厚, Ct.Ar; 皮質骨面積, Ct.Po; 皮質骨多孔性

### 2.3.3 : 年齢を調整した偏相関分析

年齢を調整した偏相関分析の結果を表 2 - 3 に示した。単相関分析と同様に、HR-pQCT によって評価された遠位脛骨 (表 2 - 3A) および遠位橈骨 (表 2 - 3B) の骨微細構造パラメータは、BMI との有意な相関関係が認められた。相関分析の結果、遠位脛骨の HR-pQCT パラメータは、遠位橈骨と比較して BMI との強い相関関係を認めた(| r |:遠位脛骨, 0.266–0.606; 遠位橈骨, 0.273–0.487)。

表 2-3 年齢を調整した偏相関分析結果

(A) 人口統計学的パラメータ, 生化学的パラメータと遠位脛骨の HR-pQCT パラメータとの関係性

	HR-pQCT パラメータ (遠位脛骨)									
	海綿骨パラメータ					皮質骨パラメータ				
Tt.vBMD	Tb.vBMD	BV/TV	Tb.N	Tb.Th	Tb.Sp	Ct.vBMD	Ct.Ar	Ct.Th	Ct.Po	
身長	-0.142	0.130	0.104	0.040	-0.067	-0.067	-0.036	-0.228	-0.149	
体重	0.485**	0.589**	0.433**	0.481**	-0.272*	0.426**	0.174	0.172	-0.357**	
BMI	0.606**	0.577**	0.426**	0.505**	-0.266*	0.502**	0.211	0.308*	-0.314*	
TP	0.066	0.136	0.058	0.037	-0.089	-0.055	0.053	0.000	0.177	
ALB	0.013	0.077	0.059	-0.120	-0.079	-0.046	0.073	-0.017	0.129	
eGFR	-0.259	-0.145	-0.081	-0.077	0.126	-0.357**	-0.215	-0.232	0.247	
TRACP-5b	-0.116	0.029	0.047	0.002	-0.033	-0.398**	-0.074	-0.101	0.075	
PINP	-0.074	0.021	0.042	0.025	-0.114	-0.354**	0.013	0.056	-0.007	



(B) 人口統計学的パラメータ, 生化学的パラメータと遠位機骨の HR-pQCT パラメータとの関係性

HR-pQCT パラメータ (遠位機骨)

	海綿骨パラメータ										皮質骨パラメータ			
	Tt.vBMD	Tb.vBMD	BV/TV	Tb.N	Tb.Th	Tb.Sp	Ct.vBMD	Ct.Ar	Ct.Th	Ct.Po				
身長	-0.143	0.063	0.084	0.054	0.049	-0.023	-0.071	0.187	-0.123	-0.376**				
体重	0.373**	0.403**	0.406**	0.380**	0.085	-0.181	0.288*	0.348**	0.215	-0.276*				
BMI	0.487**	0.408**	0.401**	0.389**	0.069	-0.179	0.354**	0.273*	0.297*	-0.111				
TP	-0.011	0.171	0.213	0.118	0.268*	-0.117	-0.160	0.062	-0.019	0.137				
ALB	-0.006	0.120	0.133	0.106	0.137	-0.036	-0.053	0.153	0.053	0.010				
eGFR	-0.194	-0.133	-0.160	-0.128	-0.076	0.123	-0.225	-0.217	-0.197	-0.086				
TRACP-5b	-0.208	-0.045	-0.083	0.012	-0.052	-0.085	-0.418**	-0.091	-0.194	0.064				
PINP	-0.161	0.012	-0.012	0.098	-0.074	-0.165	-0.401**	-0.082	-0.151	0.006				

\*p < 0.05, \*\*p < 0.01.

すべての解析は年齢を制御変数として行われた。

表中の数値はピアソン相関係数の r を示す。

BMI; Body mass index, TP; 総蛋白, ALB; アルブミン, eGFR; 推算糸球体濾過量, TRACP-5b; 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b 分画, PINP; I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド, HR-pQCT; High-resolution peripheral quantitative computed tomography, Tt.vBMD; 全体の骨密度, Tb.vBMD; 海綿骨骨密度, BV/TV; 骨量, Tb.Th; 骨梁幅, Tb.N; 骨梁数, Tb.Sp; 骨梁間距離, Ct.vBMD; 皮質骨骨密度, Ct.Th; 皮質骨厚, Ct.Ar; 皮質骨面積, Ct.Po; 皮質骨多孔性

### 2.3.3 : 主成分分析

主成分分析の結果を表 2-4 に示した。本研究では遠位脛骨，遠位橈骨それぞれの 7 つの骨微細構造パラメータ(BV/TV, Tb.N, Tb.Th, Tb.Sp, Ct.Ar, Ct.Th, Ct.Po)に対して主成分分析を行った。遠位脛骨の主成分 1 の固有値は 2.98，寄与率は 42.63%であり，遠位橈骨の主成分 1 の固有値は 3.50，寄与率は 50.00%であった。遠位脛骨および遠位橈骨の主成分 1 の因子負荷量は Ct.Po を除くすべてのパラメータで高値を示し，主成分 1 は海綿骨・皮質骨の微細構造パラメータを反映していると解釈した。

遠位脛骨の主成分 2 の固有値は 1.90，寄与率は 27.11%であり，遠位橈骨の主成分 2 の固有値は 1.65，寄与率は 23.60%であった。遠位脛骨および遠位橈骨の主成分 2 の因子負荷量は皮質骨パラメータで高値を示し，主成分 2 は主に皮質骨の微細構造パラメータを反映していると解釈した。

遠位脛骨では主成分 3 まで算出されたが，主成分 3 は Tb.Th の情報のみを反映していることからその後の解析には使用しなかった。

表 2-4 遠位脛骨および橈骨の HR-pQCT パラメータのうち、骨微細構造パラメータに対して行われた主成分分析結果

		遠位脛骨			遠位橈骨		
		主成分 1	主成分 2	主成分 3	主成分 1	主成分 2	
HR-pQCT パラメータ	BV/TV	<b>0.873</b>	-0.338	0.246	<b>0.894</b>	-0.278	
	海綿骨 パラメータ	Tb.N	<b>0.812</b>	-0.467	-0.271	<b>0.858</b>	-0.333
		Tb.Th	<b>0.542</b>	0.033	<b>0.766</b>	<b>0.705</b>	-0.278
		Tb.Sp	<b>-0.727</b>	0.410	0.477	<b>-0.794</b>	0.307
	皮質骨 パラメータ	Ct.Ar	<b>0.580</b>	<b>0.725</b>	-0.027	<b>0.644</b>	<b>0.612</b>
		Ct.Th	<b>0.611</b>	<b>0.691</b>	0.055	<b>0.610</b>	<b>0.715</b>
		Ct.Po	0.179	<b>0.627</b>	-0.452	0.224	<b>0.639</b>
	固有値	2.984	1.898	1.157	3.500	1.652	
	寄与率(%)	42.630	27.112	16.523	50.004	23.599	

表中数値は因子負荷量を示し、0.5以上の因子負荷量を太字で表している。

HR-pQCT; High-resolution peripheral quantitative computed tomography, Tt.vBMD; 全体の骨密度, Tb.vBMD; 海綿骨骨密度, BV/TV; 骨量, Tb.Th; 骨梁幅, Tb.N; 骨梁数, Tb.Sp; 骨梁間距離, Ct.vBMD; 皮質骨骨密度, Ct.Th; 皮質骨厚, Ct.Ar; 皮質骨面積, Ct.Po; 皮質骨多孔性

#### 2.3.4 : 階層的重回帰分析

遠位脛骨および遠位橈骨の Tb.vBMD, Ct.vBMD, 主成分 1, 主成分 2 を従属変数として使用した階層的重回帰分析の結果を表 2-5 に示した。

Tb.vBMD を従属変数とし, モデル 3 で BMI を投入した際の  $R^2$  は, 遠位脛骨で 0.386 ( $p < 0.01$ ), 遠位橈骨で 0.257 ( $p < 0.01$ )であった。BMI を投入した際の  $\Delta R^2$  は遠位脛骨で 0.289 ( $p < 0.01$ ), 遠位橈骨で 0.152 ( $p < 0.01$ )であった。

Ct.vBMD を従属変数とし, モデル 3 で BMI を投入した際の  $R^2$  は, 遠位脛骨で 0.466 ( $p < 0.01$ ), 遠位橈骨で 0.442 ( $p < 0.01$ )であった。BMI を投入した際の  $\Delta R^2$  は遠位脛骨で 0.269 ( $p < 0.01$ ), 遠位橈骨で 0.121 ( $p < 0.01$ )であった。

主成分 1 の主成分得点を従属変数とし, モデル 3 で BMI を投入した際の  $R^2$  は, 遠位脛骨で 0.329 ( $p < 0.01$ ), 遠位橈骨で 0.198 ( $p < 0.01$ )であった。BMI を投入した際の  $\Delta R^2$  は遠位脛骨で 0.255 ( $p < 0.01$ ), 遠位橈骨で 0.115 ( $p < 0.01$ )であった。

主成分 2 の主成分得点を従属変数とし, モデル 3 で BMI を投入した際の  $R^2$  は, 遠位脛骨で 0.080, 遠位橈骨で 0.014 であった。BMI を投入した際の  $\Delta R^2$  は遠位脛骨で 0.021, 遠位橈骨で 0.000 であった。

階層的重回帰分析の結果, 従属変数を Tb.vBMD, Ct.vBMD, 主成分 1 の主成分得点とした場合に,  $\Delta R^2$  は遠位橈骨と比べて遠位脛骨で高い値を示した。一方, 主成分 2 の主成分得点を従属変数とした場合には, 遠位脛骨および遠位橈骨において有意な関係性は示されなかった。

表 2-5 BMI の影響を調査した階層的重回帰分析の結果

	遠位脛骨			遠位橈骨		
	モデル 1	モデル 2	モデル 3	モデル 1	モデル 2	モデル 3
<b>従属変数: Tb.vBMD</b>						
年齢	-0.310*	-0.310*	-0.420**	-0.320*	-0.320*	-0.400**
TRACP-5b		0.033	-0.004		-0.042	-0.069
BMI			0.550**			0.399**
R <sup>2</sup>	0.096*	0.097	0.386**	0.102*	0.104	0.257**
ΔR <sup>2</sup>	0.096*	0.001	0.289**	0.102*	0.002	0.152**
<b>従属変数: Ct.vBMD</b>						
年齢	-0.217	-0.215	-0.321**	-0.421**	-0.419**	-0.490**
TRACP-5b		-0.388**	-0.424**		-0.379**	-0.403**
BMI			0.530**			0.356**
R <sup>2</sup>	0.047	0.198**	0.466**	0.177**	0.321**	0.442**
ΔR <sup>2</sup>	0.047	0.151**	0.269**	0.177**	0.143**	0.121**
<b>従属変数: 主成分 1</b>						
年齢	-0.272*	-0.272*	-0.375*	-0.282*	-0.281*	-0.351**
TRACP-5b		-0.003	-0.038		-0.055	-0.079
BMI			0.517**			0.347**
R <sup>2</sup>	0.074*	0.074	0.329**	0.079*	0.082	0.198**
ΔR <sup>2</sup>	0.074*	0.000	0.255**	0.079*	0.003	0.115**
<b>従属変数: 主成分 2</b>						
年齢	0.234	0.235	0.264	0.081	0.082	0.080
TRACP-5b		-0.062	-0.052		-0.086	-0.086
BMI			-0.148			0.006
R <sup>2</sup>	0.055	0.059	0.080	0.007	0.014	0.014
ΔR <sup>2</sup>	0.055	0.004	0.021	0.007	0.007	0.000

モデル 1: 年齢; モデル 2: 年齢, TRACP-5b; モデル 3: 年齢, TRACP-5b, BMI.

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

表中の数値は標準偏回帰係数 ( $\beta$ ) を示す。

TRACP-5b; 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b 分画, BMI; Body mass index, Tb.vBMD; 海綿骨骨密度, Ct.vBMD; 皮質骨骨密度,  $R^2$ ; 決定係数 ( $R^2$ ),  $\Delta R^2$ ; 決定係数変化量

## 2.4 : 考察

本章の目的は、BMI を個人のメカニカルストレスの指標とし、メカニカルストレスが荷重骨 (遠位脛骨) および非荷重骨 (遠位橈骨) の海綿骨と皮質骨の骨密度・骨微細構造に及ぼす影響を調査することであった。本研究の主な知見は2つあった。1つ目の知見は、BMI は遠位脛骨と遠位橈骨の骨微細構造パラメータに関係し、非荷重骨である遠位橈骨に比べ、荷重骨である遠位脛骨の方で強い関係性があることが示された。2つ目の知見は、BMI は Ct.Po を除くすべての骨微細構造パラメータを反映する主成分1には関連していたが、皮質骨の骨微細構造パラメータを反映する主成分2には関連しなかったことである。すなわち、BMI は皮質骨よりも相対的に海綿骨側の骨微細構造パラメータに関連することが示唆された。

本研究で行われた相関分析により、BMI と HR-pQCT で評価された遠位脛骨および遠位橈骨の骨密度・骨微細構造パラメータとの関係性が示された。一般的に、年齢は骨微細構造に強い影響を与えることが示されている。世界各国の健常者を対象とした複数の研究により、加齢に伴う骨微細構造の劣化を示す様々な所見が観察され、この骨微細構造変化は男性よりも女性で大きい<sup>31-33</sup>。本研究の被験者はすべて閉経後女性であり、年齢は骨微細構造に大きな影響を与えることが予想された。したがって、単相関分析に加えて年齢を調整した偏相関分析を行った。偏相関分析で明らかになった結果は、BMI が年齢に関係なく、骨微細構造に影響を与える独立した因子であることを示しており、特に遠位橈骨よりも遠位脛骨の方が BMI と強い関係性を示すことが明らかになった(遠位脛骨、 $|r| = 0.266-0.606$ ; 遠位橈骨、 $|r| = 0.273-0.487$ )。

上述した結果は、骨へのメカニカルストレスは、骨密度のみならず生体の骨微細構造にまで影響を与えることを示唆している。この現象を説明する理論の1つに“ピエゾ効果”がある。ピエゾ効果は特定の固形物質がメカニカルストレスに応じて電界を生成する能力を示し<sup>34</sup>、骨へのメカニカルストレスによって引き起こされた電荷により、Nuclear osteogenic transcription factor やコラーゲンタイプ I mRNA, オステオカルシン mRNA などが発現し骨形成分化が促進される<sup>18,19</sup>。過去の研究ではピエゾ効果によって運動で生じるメカニカルストレスと骨密度の関係が説明付けられており、スクワットやジャンプ運動などの骨へのメカニカルストレスを生じる運動は、骨密度の低下を防ぐ上で重要な役割を果たしていることが報告されている<sup>13,35,36</sup>。しかし、第1章の研究背景で述べたように、現在骨折に影響する骨強度は、骨密度と骨微細構造を含む骨質の和によって算出される。すなわち、運動や身体活動によって生じる骨へのメカニカルストレスは、先行研究で報告されている骨密度に加え、骨質にも良い影響をもたらすことが示唆された。

階層的重回帰分析の結果、BMI は皮質骨微細構造に比べ相対的に海綿骨微細構造に強い影響を及ぼすことが示された。メカニカルストレスが生体の海綿骨と皮質骨に与える影響を HR-pQCT を用いて調査した研究は限られている。アメリカ陸軍に属する若年女性が身体負荷の強い Basic Combat Training を8週間行くと、遠位脛骨の海綿骨の骨微細構造パラメータは向上する一方で、Ct.vBMD は大幅に減少したことが報告された<sup>37</sup>。高齢女性を対象とした RCT では、20週間のパワートレーニングおよびプライオメトリックトレーニ

ングを行った群で有意に遠位脛骨の Trabecular thickness と Tb.vBMD が改善したと報告した<sup>38</sup>。Vico らは<sup>39</sup>は、13名の宇宙飛行士を対象とし、地上に戻った日から12か月後に遠位脛骨の Ct.vBMD や Ct.Th は無重力空間へ行く前と同等に改善したが、Ct.Po や Tb.vBMD は改善しなかったと報告した。過去に報告された上記の研究は、研究に参加した被験者の属性や年齢、メカニカルストレスの強度などが大きく異なり、メカニカルストレスに反応する骨微細構造パラメータは研究によって異なっていた。本研究では、運動介入を加えず、閉経後女性の個人のメカニカルストレスを反映する BMI を解析に用いた。すなわち、体重関連のメカニカルストレスは、骨粗鬆症が問題となりやすい閉経後女性の海綿骨側により作用することが考えられた。一方で、皮質骨側の骨微細構造の維持・改善には体重関連以上のメカニカルストレスなど、海綿骨とは異なる要因が必要であることが示唆された。

BMI が海綿骨・皮質骨に異なる影響を及ぼすことを説明する現象の1つに、海綿骨と皮質骨の代謝回転の違いがある。一般的に、海綿骨と皮質骨の骨代謝回転は異なり、海綿骨は皮質骨と比べ、代謝回転が速いことが報告されている<sup>40</sup>。そのため、免荷したマウスでは、海綿骨の骨量の変化が先行し、続いて皮質骨の変化が生じる<sup>41</sup>。人間の場合も同様で、長期間のベッド臥床は、脛骨側の皮質骨よりも海綿骨側から骨量減少をもたらすことが明らかになっている<sup>42</sup>。海綿骨が皮質骨に先行して劣化するというこれらの先行研究結果は、海綿骨で代謝回転が速いという事実によって説明できる可能性がある。すなわち、海綿骨の骨密度や骨微細構造はより敏感に荷重ストレスに反応することが示唆された。さらに、Lloyd らの研究<sup>42</sup>では海綿骨は荷重ストレスの影響が大きく、皮質骨は筋から放出される Myokine の影響が大きい可能性について言及した。近年の複数の研究において、皮質骨は海綿骨と比べ、骨格筋から放出される Myokines の影響を強く受けることが報告されている。骨格筋は体内で最大の内臓組織であり、Myokines と呼ばれる様々なサイトカインや成長因子を放出する<sup>43</sup>。Myokines の1種であるイリシンを投与したマウスでは、大腿骨および脛骨の皮質骨骨塩量・断面積・外周長の増加を認めたが、海綿骨骨量は変化しなかったことが報告された<sup>44</sup>。また、318名の健康な子どもの橈骨の皮質骨面積と筋の断面積の関係性を調査した研究では、少年で  $r=0.88$ 、少女で  $r=0.91$  という皮質骨面積と筋の断面積の非常に強い相関関係が示され、筋の断面積は皮質骨面積の最も強い予測因子であったとした<sup>45</sup>。これらの研究結果は、筋と皮質骨の関係性を結びつける1つの証拠となり得る。

興味深いことに、本研究では、BMI は閉経後女性の皮質骨骨密度に影響を及ぼすが、Ct.Po などの皮質骨微細構造には影響を及ぼさないことが明らかとなった。涉猟する範囲において、体重に関連したメカニカルストレスは生体の皮質骨骨密度に影響を与えるが、皮質骨微細構造には影響を与えないことを示した研究はない。先行研究によって示された Myokines が与える皮質骨への影響は、骨密度よりも微細構造に対してより敏感なのかもしれない。しかし、本研究では下腿や前腕の筋断面積など、筋に関する評価は行っていない。将来の研究では、体組成計を用いた筋の評価や握力などの筋力と皮質骨微細構造パラメータの関係性を調査する必要がある。



## 2.5 : 第 2 章のまとめ

BMI は遠位脛骨と遠位橈骨の骨微細構造パラメータに関係し、非荷重骨である遠位橈骨に比べ、荷重骨である遠位脛骨の方で強い関係性があることが示された。また、BMI は皮質骨よりも相対的に海綿骨側の骨微細構造パラメータに関連することが示唆された。

### 第3章：閉経後女性の運動能力・生活状況と大腿骨近位部の骨密度および皮質骨・破断強度パラメータの関係性

#### 3.1：研究目的

本章の主な目的は、閉経後女性の運動能力・生活状況と大腿骨近位部の骨密度および皮質骨・破断強度パラメータの関係性を調査することであった。本章の仮説は、閉経後女性において、低い運動能力を有する者または日常生活における様々な動作において、困難と感じる日常生活動作が多い者ほど、大腿骨近位部の骨密度が低く、皮質骨・破断強度パラメータが弱いとした。

#### 3.2：方法

##### 3.2.1：対象

2019年4月から2020年6月に医療法人社団曙会シムラ病院の骨粗鬆症外来に通院し、医師に骨粗鬆症と診断された60歳以上の閉経後女性62名(平均年齢 $72.6 \pm 7.4$ 歳, 身長: $1.5 \pm 0.6$  m, 体重: $49.2 \pm 6.8$  kg, BMI: $21.5 \pm 2.8$ )を対象とした。除外基準は歩行困難な者, 続発性骨粗鬆症である者, 重度の腎機能障害・肝機能障害・心臓機能障害を有する者, 中枢性疾患を有する者, 悪性腫瘍を有する者, 過去の骨粗鬆症治療歴, 大腿骨近位部骨折の既往のある者とした。

すべての被験者は、骨粗鬆症治療のために血液検査、脊椎X線撮影、骨に関する評価を受けた。研究開始前に本研究に関する説明を行い、本研究参加に同意が得られた者のみ、後述する運動能力テストを行った。

##### 3.2.2：生化学データ

被験者の栄養状態を評価するために、TP, ALB, eGFRの値が評価された。そして、骨代謝回転の状態を評価するため、骨形成マーカーのPINPがECLIA法により検査され、骨吸収マーカーのTRACP-5bがEIA法により検査された。

##### 3.2.3：DXAによる大腿骨近位部骨密度、皮質骨および破断強度評価

DXA (Hologic社, Bedford, MA)を使用して、大腿骨近位部のNeck領域, Total hip領域, Lumbar領域の骨密度がT scoreによりそれぞれ評価された。

DXAデータに基づいて、大腿骨近位部のHip Structural Analysis (HSA)が行われた。HSAにより、従来のDXAでは算出不可能であった、大腿骨近位部の皮質骨情報や、数種類の破断強度パラメータを算出することが可能である<sup>9</sup>。本研究では大腿骨頸部(NN)領域と転子部(IT)領域で、後述するパラメータがそれぞれ算出された。皮質骨パラメータとして、骨膜下幅(SubPeriWidth), 皮質骨下幅(EndoCortWidth), 皮質骨厚(CT)が算出された。SubPeriWidthは大腿骨近位部データから得られた骨の外径を示し、EndoCortWidthは骨の内径に相当する<sup>46</sup>。そして破断強度パラメータとして、骨横断面積(CSA), 断面二次モーメント(CSMI), 断面係数(Z), 座屈比(BR)が算出された。CSMI, Z, BRは外径や

内径に対する皮質骨厚の値を元にそれぞれ算出され、CSMI は構造的な剛性の大きさを表す数値で、物体の変形しにくさを表す指標である。Z は断面形状の曲げやねじりのモーメントに対する最大応力を計算するための係数で、曲げに対する強度を表す指標に用いられ、BR は相対的な皮質骨厚で、圧縮力を受けたときの折れ曲がりや破壊に対する剛性の指標として解釈される<sup>46</sup>。

### 3.2.4 : 運動能力・生活状況評価

運動能力テストとして、握力、開眼片足立位保持、立ち上がりテスト、2ステップテストを行った。研究に参加した対象者は、運動能力テストの前に動作の説明と十分な練習を行い、各テストの間に適切な休憩時間を設けた。立ち上がりテストを除くすべてのテストはそれぞれ2回実施した。解析には各テストの最高スコアが使用された。

運動能力テストの詳細を以下に記載する。デジタル握力計 (TKK-5401, 竹井機器工業, 日本) を使用して、利き手の最大握力を測定した(図 3-1)。開眼片足立位保持は、最大 120 秒計測し、本研究では非利き足を上げた利き足での立位時間を解析に使用した(図 3-2)。立ち上がりテストと 2ステップテストは、石橋ら<sup>21</sup>によって以前に報告された方法に基づいて行われた。立ち上がりテストのために 10・20・30・40 cmの台を用意した(図 3-3)。最初に 40 cmの台から両足で立ち上がることができるか評価した。40 cm台を両足で立ち上がった場合、片足で 40 cm台から立ち上がることが出来るかテストを行った。片足で 40 cm台からの立ち上がりが可能であった場合、10 cmずつ低い台に移り、左右共に片脚で立ち上がった一番低い台がテスト結果となる。また片足で 40 cm台からの立ち上がりが不可能であった場合は、30 cmから 10 cmずつ低い台に移動し、両足で立ち上がり可能かをテストし、両足で立ち上がった一番低い台がテスト結果となる。立ち上がりテスト方法のフローチャートを図 3-4 に示す。被験者の成功した高さに応じて、0~8 の立ち上がりテストスコアが割り当てられた。このスコアが高いほど能力が高いことを示す。2ステップテストでは、スタートラインから出来る限り大股で2歩歩き、スタートラインから着地点のつま先までの歩幅を測定した(図 3-5)。2歩幅 (cm) を身長 (cm) で割り2ステップ値を算出し、2ステップ値を解析に使用した。

被験者の運動能力と生活状況を把握するために、日本整形外科学会が考案したロコモティブシンドロームを評価する「ロコモ 25」を使用した(図 3-6)。「ロコモ 25」とは対象者立脚型質問紙法である。25項目の各質問には、0 から 4 点までのスコアが付けられた 5 つの選択肢があり、最大 100 点である。得点が高い程、運動器や日常生活における問題が重度であることを示し、ロコモ 25 のカットオフ値は 16 点であると報告されている<sup>47</sup>。このカットオフ値に基づいて、16 点以上のロコモ 25 スコアを有する者は、運動能力が低いと判定された。



図 3-1 本研究で使用したデジタル握力計 (TKK-5401, 竹井機器工業, 日本)  
竹井機器工業株式会社ホームページより画像引用: URL <https://www.takei-si.co.jp/>

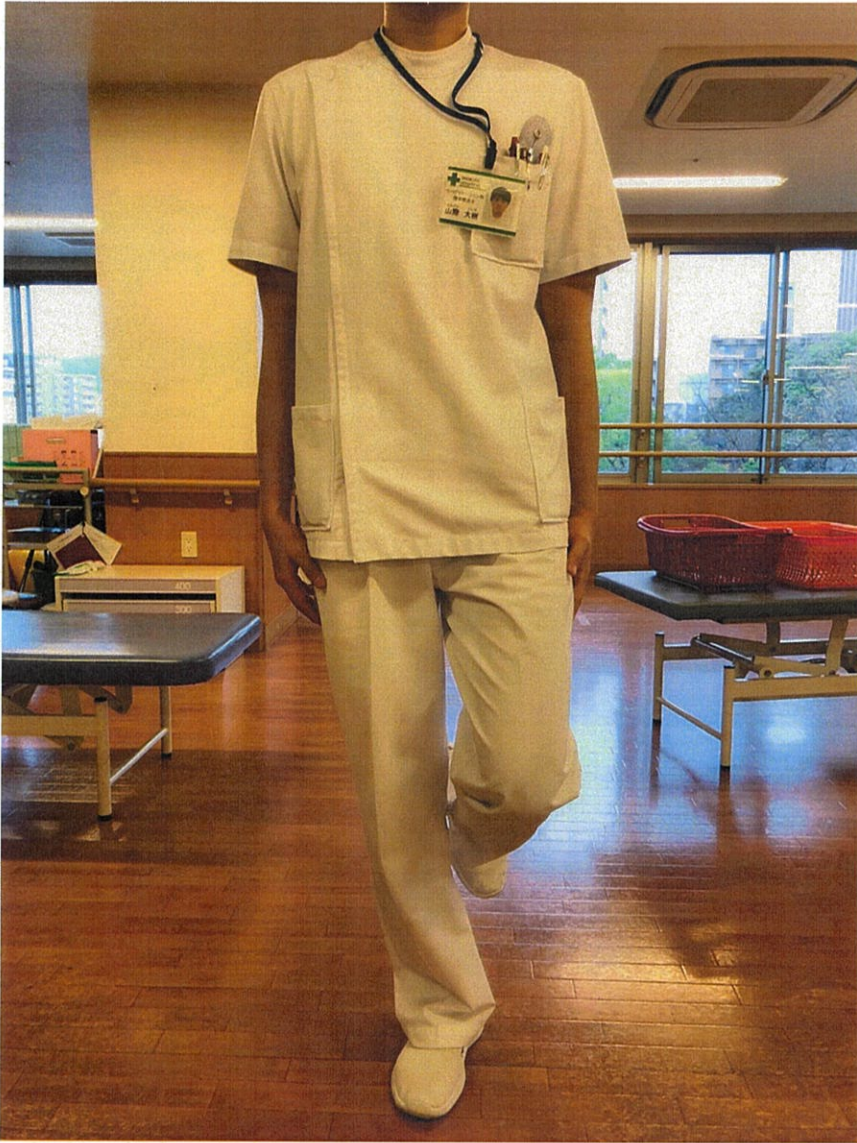
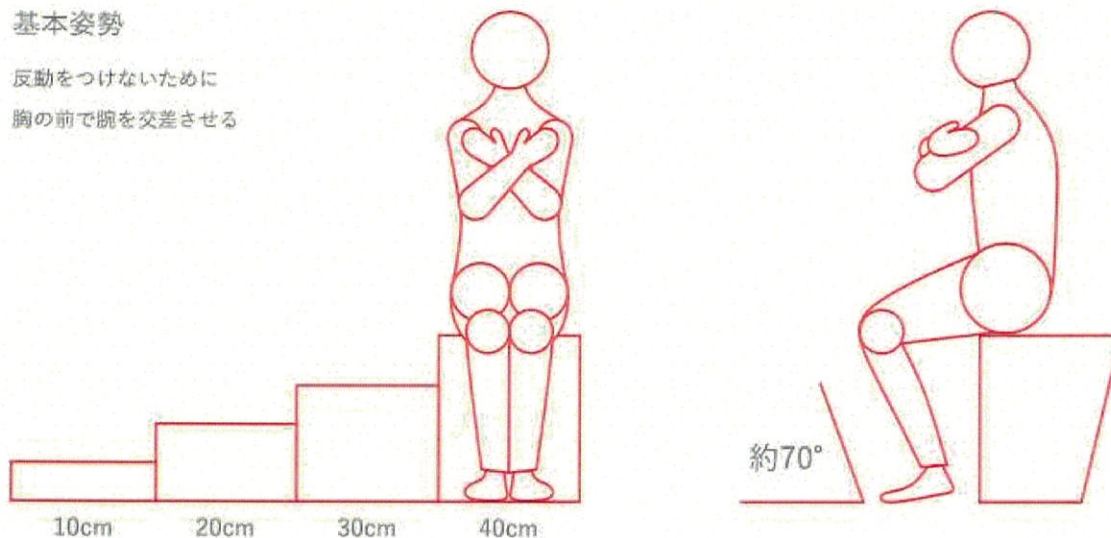


図 3-2 開眼片足立位保持テスト

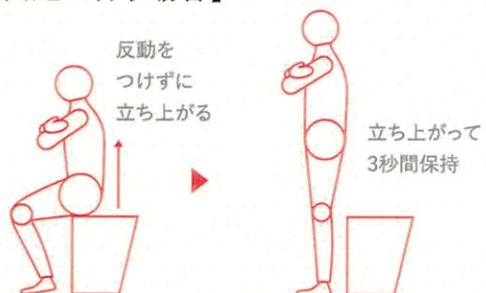
最大 120 秒計測し，本研究では非利き足を上げた利き足での立位時間を解析に使用した。

### 基本姿勢

反動をつけないために  
胸の前で腕を交差させる



### 【両足で行う場合】



### 【片足で行う場合】



図3-3 立ち上がりテスト方法

日本整形外科学会ロコモティブシンドローム予防啓発公式サイトより画像引用: URL  
<https://locomo-joa.jp/check/test/stand-up.html#howto>

10・20・30・40 cmの台を用意した。反動をつけないように、腕を前方で組ませ、両足または片足で立ち上がりテストを行った。

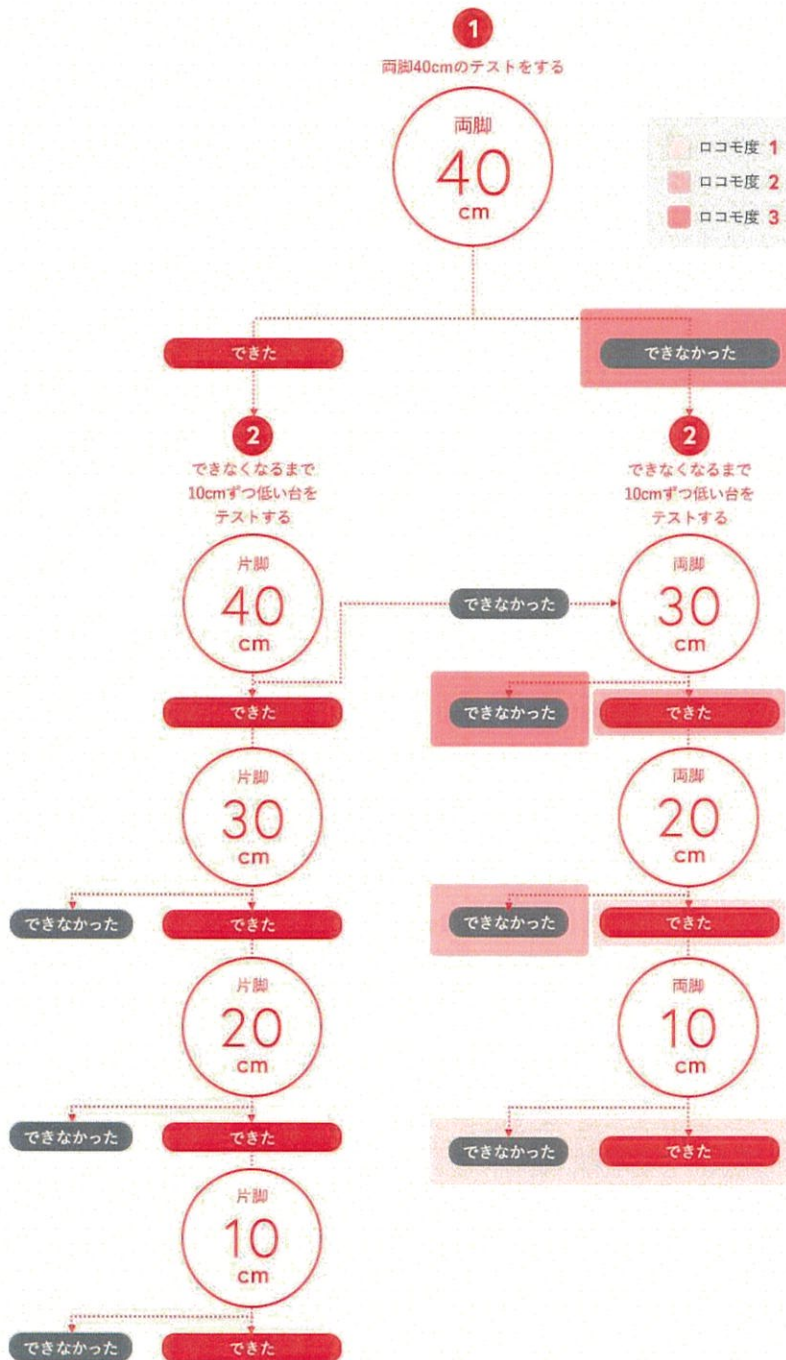


図 3-4 立ち上がりテストのフローチャート

日本整形外科学会ロコモティブシンドローム予防啓発公式サイトより画像引用: URL <https://locomo-joa.jp/check/test/stand-up.html#howto>

最初に 40 cmの台から両足で立ち上がることができるか評価した。40 cm台を両足で立ち上がった場合、片足で 40 cm台から立ち上がることが出来るかテストを行った。片足で 40 cm台からの立ち上がりが可能であった場合、10 cmずつ低い台に移り、左右共に片脚で立ち上がった一番低い台がテスト結果となる。また片足で 40 cm台からの立ち上がりが不可能であった場合は、30 cmから 10 cmずつ低い台に移動し、両足で立ち上がり可能かをテストし、両足で立ち上がった一番低い台がテスト結果となる。

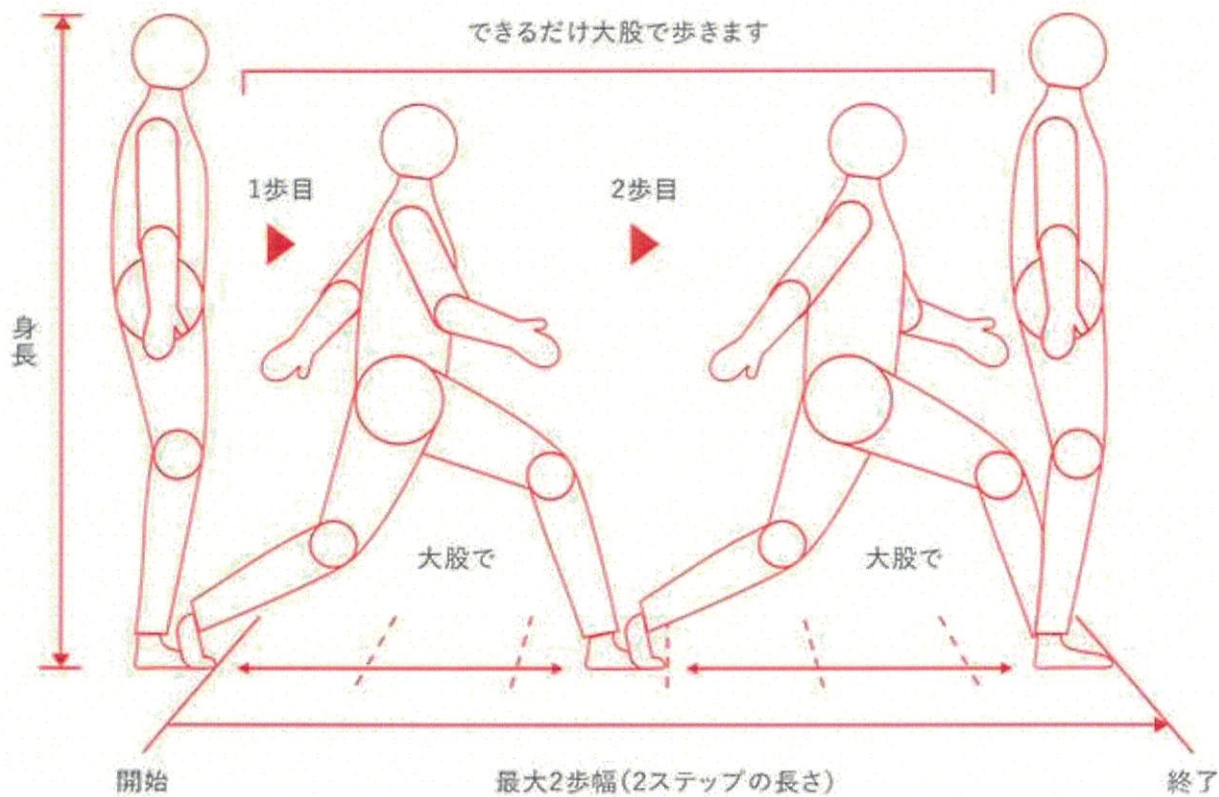


図 3-52 ステップテスト方法

日本整形外科学会ロコモティブシンドローム予防啓発公式サイトより画像引用: URL <https://locomo-joa.jp/check/test/stand-up.html#howto>

スタートラインから出来る限り大股で2歩歩き、スタートラインから着地点のつま先までの歩幅を測定した。2歩幅 (cm) を身長 (cm) で割り 2ステップ値を算出し、2ステップ値を解析に使用した。



### 3 ロコモ25

この1か月の間に、からだの痛みや日常生活で困難なことはありませんでしたか？  
次の25の質問に答えて、あなたのロコモ度をしらしましょう。

この1か月の身体の痛みなどについてお聞きます。		この1か月のあなたの生活についてお聞きます。	
Q1	頭・肩・腰・手のどこかに痛み(しびれも含む)がありますか。	痛くない	ひどく痛い
Q2	背中・膝・お尻のどこかに痛みがありますか。	痛くない	ひどく痛い
Q3	下腿(腿のつけね、水もも、膝ふくらはぎ、すね、足首、足)のどこかに痛み(しびれも含む)がありますか。	痛くない	ひどく痛い
Q4	ふだんの生活で身体を動かすのはどの程度つらいと感じますか。	つらくない	つらい
<b>この1か月のあなたの生活についてお聞きます。</b>			
Q5	ベッドや寝床から起きたり、機になつたりするのにはどの程度困難ですか。	困難でない	ひどく困難
Q6	履掛けから立ち上がるのにはどの程度困難ですか。	困難でない	ひどく困難
Q7	車の中を歩くのにはどの程度困難ですか。	困難でない	ひどく困難
Q8	シャツを着たり脱いだりするのはどの程度困難ですか。	困難でない	ひどく困難
Q9	ズボンやパンツを着替えるのはどの程度困難ですか。	困難でない	ひどく困難
Q10	トイレで用足しをするのにはどの程度困難ですか。	困難でない	ひどく困難
Q11	お風呂で身体を洗うのにはどの程度困難ですか。	困難でない	ひどく困難
Q12	階段の昇り降りにはどの程度困難ですか。	困難でない	ひどく困難
Q13	きざいで歩くのにはどの程度困難ですか。	困難でない	ひどく困難
Q14	外に出かけるとき、身だしなみを整えるのにはどの程度困難ですか。	困難でない	ひどく困難
Q15	休まずにどれくらい歩き続けることができますか(もっとも近いものを選んでください)。	2~3km以上	10m程度
Q16	隣・近所に出るのはどの程度困難ですか。	困難でない	ひどく困難

Q17	2kg程度の重い物(1リットルの牛乳パック2個程度)を して持ち帰ることはどの程度困難ですか。	困難でない	かなり困難	ひどく困難		
Q18	電車やバスを利用して外出するのは どの程度困難ですか。	困難でない	かなり困難	ひどく困難		
Q19	家の軽い仕事(食事の準備や洗濯、掃除など)が どの程度困難ですか。	困難でない	かなり困難	ひどく困難		
Q20	家のやや重い仕事(掃帚の使用、ふとんの上げ下ろし など)は、どの程度困難ですか。	困難でない	かなり困難	ひどく困難		
Q21	スポーツや遊び(ジョギング、水泳、ゲーム、ゴルフ、 ダンスなど)は、どの程度困難ですか。	困難でない	かなり困難	ひどく困難		
Q22	嬉しい人や友人とのおつき合いを控えていますか。	控えていない	控えている	全く控えている		
Q23	地域での活動やイベント、行事への参加を 控えていますか。	控えていない	控えている	全く控えている		
Q24	家の中で靴を履くのではないかと不安ですか。	不安はない	不安	ひどく不安		
Q25	先行きまげなくならないかと不安ですか。	不安はない	不安	ひどく不安		
		0点=	1点=	2点=	3点=	4点=
		<b>合計 点</b>				

回答数を記入してください

回答結果を加算してください

ロコモ 25 © 2019 自治医科大学整形外科学教室 All rights reserved. 敬告 同. 改変 動. 手相的な使用, 点数的な使用以外の無断使用 禁

#### ロコモ度判定方法

ロコモ度1	7点以上16点未満
ロコモ度2	16点以上24点未満
ロコモ度3	24点以上

**ロコモ度1** 移動機能の低下が始まっている状態です。

**ロコモ度2** 移動機能の低下が進行している状態です。

**ロコモ度3** 移動機能の低下が進行し、社会参加に支障をきたしている状態です。

図3-6 ロコモ 25 質問内容

日本整形外科学会ロコモティブシンドローム予防啓発公式サイトより画像引用: URL <https://locomo-joa.jp/assets/pdf/locomo25.pdf>

0から4点までのスコアが付けられた5つの選択肢があり、最大100点である。

ロコモ 25 の得点が高い程，運動器や日常生活における問題が重度であることを示し，ロコモ 25 のカットオフ値は 16 点であると報告されている

### 3.2.5 : 統計解析

人口統計学的データ、生化学データ、DXA・HSA パラメータ、運動能力・生活状況パラメータの正規性を確認するために、シャピロウィルク検定が行われた。

年齢と体格の影響を調整するために、年齢と BMI を調整した偏相関分析を行い、人口統計学的データ、生化学データ、DXA・HSA パラメータ、運動能力・生活状況パラメータの関係性を調査した。

HSA パラメータに関係する運動能力・生活状況パラメータを決定するために、強制投入法での重回帰分析を行った。重回帰分析で使用される従属変数を決定するために、大腿骨近位部の骨密度および HSA パラメータに対して主成分分析を行った。主成分分析により算出された各主成分の主成分スコアを重回帰分析における従属変数とした。

ロコモ 25 の各質問項目が主成分分析で算出された各主成分に与える影響を調査するために、共分散構造分析によるパス解析を行った。モデルの妥当性の評価（適合判定）は、 $\chi^2$  値、Comparative Fit Index (CFI)、Good of Fit Index (GFI)、Adjusted Goodness of Fit Index (AGFI)、Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA)、Akaike Information Criterion (AIC) を用いた。一般的に CFI、GFI、AGFI は、1 に近い値ほど説明力が高く、0.9 以上がモデルの採択基準とされる<sup>48</sup>。RMSEA の目安は、0.08 以下であれば高い適合度であるが、0.10 以上であればモデルを採択すべきでない<sup>48</sup>と判断した。AIC は相対的なモデルのよさを示す指標であり、複数の指標によって採用されるモデルを絞り込んだ後、AIC が最小のモデルを採用すべきである<sup>48</sup>。これらの指標をもとにパス図の修正を繰り返し実施した。

すべての統計解析の有意水準は 5%とした。SPSS for Windows (version 27, IBM Corp., Armonk, NY)を使用して主成分分析と重回帰分析を行った。共分散構造分析は HAD (version 17, 関西学院大学, 日本)を用いた<sup>49</sup>。その他のすべての解析には R version 2.8.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.R-project.org/>)を使用した。

### 3.3 : 結果

#### 3.3.1 : 被験者特性

表 3-1 に被験者の身体的特性, 運動能力・生活状況の結果を示す。62 名の被験者すべて女性であり, 年齢  $72.6 \pm 7.4$  歳, 身長  $1.5 \pm 0.1$  m, 体重  $49.2 \pm 6.8$  kg, BMI  $21.5 \pm 2.8$  kg/m<sup>2</sup> であった。大腿骨 Neck 領域の T スコアは  $-3.0 \pm 0.8$ , 大腿骨 Total hip 領域の T スコアは  $-2.4 \pm 0.9$ , 腰椎の T スコアは  $-2.6 \pm 1.1$  であった。

運動能力テストの結果は, 利き手の握力  $23.6 \pm 3.8$ kg, 利き足支持での片脚立位保持時間  $65.7 \pm 45.6$  秒, 立ち上がりテストスコア  $2.6 \pm 1.2$  点, 2 ステップ値  $1.2 \pm 0.2$  であった。ロコモ 25 の合計点は  $11.5 \pm 11.0$  点であり, 被験者の 24.2%にあたる 15 名がカットオフ値である 16 点以上であった。

表 3 - 1 被験者特性

		mean ± (SD) または n (%)	範囲 (最小 - 最大)
年齢 (歳)		72.6 ± 7.4	60-87
身長 (m)		1.5 ± 0.1	1.4-1.6
体重 (kg)		49.2 ± 6.8	33.5-65.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		21.5 ± 2.8	17.0-28.6
TP (g/dL)		7.0 ± 0.5	5.9-8.3
ALB (g/dL)		4.2 ± 0.3	3.5-4.7
eGFR (mL/min)		65.2 ± 16.4	29.5-105.3
TRACP-5b (mU/dL)		283.3 ± 112.8	116.0-583.0
PINP (µg/L)		32.2 ± 16.7	11.7-76.8
T-score (SD)	Neck	-3.0 ± 0.8	-4.6-0.5
	Total	-2.4 ± 0.9	-4.3-0.5
	Lumbar	-2.6 ± 1.1	-4.8-1.2
握力(kg)		23.6 ± 3.8	13.7-30.7
片脚立位保持時間 (秒)		65.7 ± 45.6	2.3-120.0
立ち上がりテスト (点)		2.6 ± 1.2	0-5
2 ステップ値		1.2 ± 0.2	0.7-1.5
ロコモ 25 合計点 (点)		11.5 ± 11.0	0-47
ロコモ 25 合計点 ≥16 n (%)		15 (24.2)	
椎体骨折の既往 n (%)		20 (32.3)	

Mean; 平均値, SD; 標準偏差, BMI; Body mass index, TP; 総蛋白, ALB; アルブミン, eGFR; 推算糸球体濾過量, TRACP-5b; 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b 分画, PINP; I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド

### 3.3.2 : 年齢と BMI を調整して行われた偏相関分析

表 3-2 に年齢と BMI を調整して行われた偏相関分析結果を示す。握力は頸部領域の CSMI ( $r = 0.295, p < 0.05$ ) および Z ( $r = 0.260, p < 0.05$ ) と有意な相関関係を示した。立ち上がりテストは、転子部領域の Total hip T score ( $r = 0.320, p < 0.05$ ) と BR ( $r = -0.290, p < 0.05$ ) との間に有意な相関関係を示した。ロコモ 25 の合計点は、Neck・Total hip T score や頸部領域および転子部領域の CT, CSA, BR などの HSA パラメータの多くの項目で有意な相関関係を示した ( $|r| = 0.287 - 0.447, p < 0.05$ )。

一方、片脚立位保持時間と 2 ステップ値はいずれのパラメータとも有意な相関関係を示さなかった。

表3-2 年齢とBMIを調整して行われた偏相関分析結果

	DXA パラメータ															
	T score							HSA パラメータ								
	NN 領域			IT 領域				NN 領域			IT 領域					
	Neck	Total hip	Lumbar	皮質骨パラメータ	破断強度パラメータ	皮質骨パラメータ	破断強度パラメータ	皮質骨パラメータ	破断強度パラメータ	SubPeri Width	EndoCort Width	CT	CSA	CSMI	Z	BR
TP	-0.186	-0.122	-0.267*	-0.239	-0.201	-0.222	-0.263*	-0.297*	-0.294*	0.014	0.034	-0.063	-0.120	-0.104	-0.058	-0.001
ALB	-0.038	0.024	-0.098	-0.094	-0.080	-0.067	-0.080	-0.150	-0.130	-0.037	-0.058	0.062	-0.072	-0.078	-0.043	-0.113
eGFR	0.086	0.027	-0.020	-0.197	-0.206	0.114	0.040	-0.119	-0.033	-0.023	-0.060	0.110	0.033	0.027	0.060	-0.112
TRACP-5b	0.015	-0.008	0.214	-0.031	-0.036	0.062	0.039	-0.026	0.012	0.044	0.045	-0.021	-0.009	0.105	0.116	0.007
P1NP	0.047	0.005	0.253	0.062	0.055	0.043	0.071	0.034	0.035	0.120	0.127	-0.033	0.016	0.107	0.098	0.055
握力	0.141	0.240	-0.174	0.248	0.226	0.086	0.197	<b>0.295*</b>	<b>0.260*</b>	0.134	0.082	0.177	0.230	0.201	0.159	-0.179
片脚立位保持時間	0.127	0.241	-0.102	0.014	-0.002	0.123	0.112	0.079	0.096	-0.110	-0.152	0.148	0.137	0.041	0.114	-0.236
立ち上がりテスト	0.193	<b>0.320*</b>	0.182	0.027	-0.005	0.190	0.212	0.081	0.126	0.050	-0.032	0.250	0.149	0.117	0.190	<b>-0.290*</b>
2ステップ値	0.017	0.103	-0.194	-0.049	-0.051	0.059	0.037	-0.045	0.007	0.052	0.027	0.084	0.008	0.009	0.046	-0.182
ロコモ 25	<b>-0.370**</b>	<b>-0.447**</b>	-0.227	0.176	0.225	<b>-0.389**</b>	<b>-0.308*</b>	-0.067	-0.191	0.114	0.200	<b>-0.287*</b>	-0.210	-0.042	-0.160	<b>0.371**</b>
合計点																

\*p<0.05, \*\*p<0.01.

すべての解析は年齢とBMIを制御変数として行われた。

表中の数値はピアソン相関係数のrを示す。

TP; 総蛋白, ALB; アルブミン, eGFR; 推算糸球体濾過量, TRACP-5b; 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b 分画, PINP; I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド, DXA; Dual-energy X-ray absorptiometry, HSA; Hip Structural Analysis, NN; 頸部, IT; 転子部, SubPeriWidth; 骨膜下幅, EndoCortWidth; 皮質骨下幅, CT; 皮質骨厚, CSA; 骨面積, CSMI; 断面二次モーメント, Z; 断面係数, BR; 座屈比



### 3.3.3 : 主成分分析

大腿骨近位部の骨密度および HSA パラメータに対して行われた主成分分析の結果を、表 3-3 に示した。

本研究では主成分分析によって 3 つの主成分が算出された。主成分 1 (固有値 8.7, 寄与率 54.6%) の主成分負荷量は頸部・転子部領域の SubPeriWidth と EndoCortWidth を除くすべてのパラメータで高い値を示した。主成分 2 (固有値 3.7, 寄与率 23.3%) の主成分負荷量は頸部領域の SubPeriWidth と EndoCortWidth, CSMI で高値を示した。主成分 3 (固有値 2.1, 寄与率 13.1%) では転子部領域の SubPeriWidth と EndoCortWidth において、高い主成分負荷量を示した。

表 3-3 大腿骨近位部の骨密度および HSA パラメータに対して行われた主成分分析結果

		主成分			
		1	2	3	
T score	Neck	<b>0.940</b>	-0.142	0.000	
	Total hip	<b>0.941</b>	-0.093	-0.157	
DXA パラメータ	皮質骨 パラメータ	SubPeriWidth	0.045	<b>0.958</b>	-0.243
		EndoCortWidth	-0.100	<b>0.955</b>	-0.240
	NN	CT	<b>0.889</b>	-0.288	0.040
		CSA	<b>0.930</b>	0.185	-0.068
	破断強度 パラメータ	CSMI	0.579	<b>0.725</b>	-0.309
		Z	<b>0.772</b>	0.486	-0.274
	HSA パラメータ	BR	-0.687	0.640	-0.140
		皮質骨 パラメータ	SubPeriWidth	0.024	0.413
	IT		EndoCortWidth	-0.269	0.446
		CT	<b>0.902</b>	-0.136	0.113
破断強度 パラメータ	CSA	<b>0.955</b>	0.067	0.032	
	CSMI	<b>0.776</b>	0.324	0.427	
	Z	<b>0.850</b>	0.153	0.279	
	BR	<b>-0.876</b>	0.242	0.048	
固有値		8.7	3.7	2.1	
寄与率 (%)		54.6	23.3	13.1	

表中数値は因子負荷量を示し、0.7以上の因子負荷量を太字で表している。

DXA; Dual-energy X-ray absorptiometry, HSA; Hip Structural Analysis, NN; 頸部, IT; 転子部, SubPeriWidth; 骨膜下幅, EndoCortWidth; 皮質骨下幅, CT; 皮質骨厚, CSA; 骨面積, CSMI; 断面二次モーメント, Z; 断面係数, BR; 座屈比

#### 3.3.4 : 強制投入法による重回帰分析

主成分1の主成分得点を従属変数として行われた重回帰分析の結果を表3-4に示した。その結果、ロコモ25合計点のみが独立変数として選択された( $\beta = -0.340$ ,  $p = 0.017$ )。

同様の方法で主成分2, 主成分3を従属変数として握力, 立ち上がりテスト, TP, ロコモ25合計点を独立変数として強制投入したが, 従属変数を説明する独立変数は確認されなかった。

表 3-4 主成分 1 を従属変数として行われた重回帰分析結果

従属変数: 主成分 1				
独立変数	$\beta$	SE	T	P 値
握力	0.162	0.033	1.280	0.206
立ち上がりテスト	0.038	0.119	0.266	0.791
TP	-0.135	0.263	-1.131	0.263
ロコモ 25 合計点	-0.340	0.013	-2.451	0.017*

強制投入法で実施された;  $R^2 = 0.203$ , adjusted  $R^2 = 0.147$

\* $p < 0.05$

TP; 総蛋白, SE; 標準誤差

### 3.3.5 : 共分散構造分析

算出されるパス係数が低く、有意な関連を示さなかったパスを除いていき、適合度の指標をもとに、最終的なパス図を作成した。最終的なパス図を図 3-1 に示す。パス図の  $\chi^2$  検定では、帰無仮説が棄却された ( $\chi^2$  値 = 0.714,  $p = 0.700$ )。その他の適合度の指標は、CFI = 1.000, GFI = 0.994, AGFI = 0.971, RMSEA = 0.000, AIC = 16.714 であった。パス図において、潜在変数 日常生活活動 (Daily activity) を構成する 3 つの変数のパス係数は、Q13 の急ぎ足で歩く (パス係数: 0.67), Q15 の休まずに歩き続ける距離 (パス係数: 0.70), Q20 の家のやや重たい仕事 (パス係数: 0.54) であった。日常生活活動 (Daily activity) から主成分 1 の主成分得点に向けたパス係数は -0.44 であり、日常生活活動 (Daily activity) は主成分 1 の主成分得点に有意な影響を与えていた。

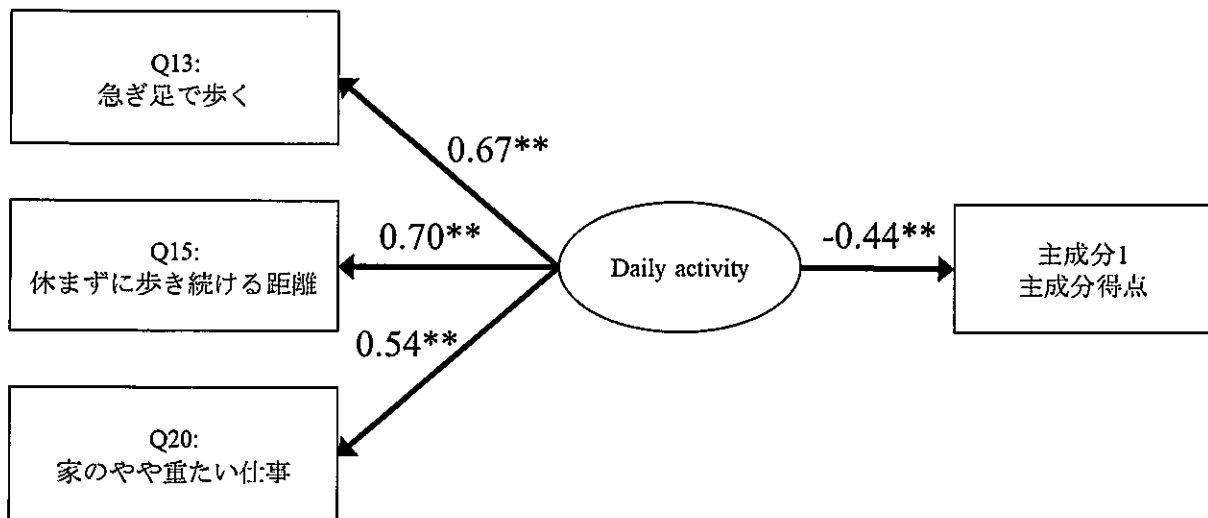


図 3-1 ロコモ 25 の各項目が主成分 1 に与える影響

\*\*p < 0.01

$\chi^2$  値 = 0.714, p = 0.700, CFI = 1.000, GFI = 0.994, AGFI = 0.971, RMSEA = 0.000, AIC = 16.714

### 3.4 : 考察

本章の目的は、閉経後女性の運動能力・生活状況と大腿骨近位部の骨密度および皮質骨・破断強度パラメータの関係性を調査することであった。本研究の主な知見は 2 つあった。1 つ目は、ロコモ 25 と大腿骨近位部の骨密度および皮質骨・破断強度パラメータとの間に関連が認められたことである。すなわち、閉経後女性において、ロコモ 25 で評価される運動器の問題や日常生活動作における問題は、大腿骨近位部の骨の脆弱性に関係することが示唆された。2 つ目の知見は、ロコモ 25 の各質問項目のうち、急ぎ足で歩く、休まずに歩き続ける距離、家のやや重たい仕事についての質問項目で、大腿骨近位部の骨密度および皮質骨・破断強度パラメータとの関連がみられたことである。

本研究では、骨に与える年齢の影響と、HSA パラメータが骨の外径と皮質骨幅に基づいて計算される<sup>9</sup>ことを考慮し、年齢と BMI を調整した偏相関分析を実施した。偏相関分析により、ロコモ 25 の合計点は、Neck・Total hip 領域の T-score や頸部領域および転子部領域の CT, CSA, BR などの HSA パラメータの多くの項目で有意な相関関係を示した ( $|r|=0.287-0.447, p<0.05$ )。さらに、強制投入法での重回帰分析においても、大腿骨近位部の骨密度および皮質骨・破断強度パラメータ情報を反映した主成分 1 とロコモ 25 との関係が示された ( $\beta=-0.340, p=0.017$ )。これらの結果は、年齢に関係なく、運動器の問題や日常生活動作における問題を有する者ほど、大腿骨近位部の骨の脆弱性を呈することを示唆している。

2007 年に日本整形外科学会は、運動器の障害のために移動能力の低下をきたした状態を“ロコモティブシンドローム”という新しい概念で提唱<sup>20</sup>し、ロコモティブシンドロームの判断基準の 1 つとしてロコモ 25 が使用されている。ロコモ 25 を使用してロコモティブシンドロームを呈する者の運動能力や身体・生活状況を調査した研究はいくつか散見される。Yoshinaga ら<sup>50</sup>の研究によると、ロコモティブシンドロームは膝などの関節の疼痛と関係し、日常生活での体力の不安、自己評価による健康状態の悪化、不規則な食習慣、運動不足と関係していたことを報告した。Ikemoto ら<sup>51</sup>は、ロコモティブシンドロームは、握力、開眼片足立位保持、Timed up and go test、背筋力・下肢筋力で評価された運動能力の低下に加え、うつ病の程度にも関連したと報告した。骨の恒常性維持のために、骨に対して身体活動に伴う適切なメカニカルストレスを加えることの重要性は研究背景で述べた通りである。本研究結果と先行研究を考慮して考えると、身体における疼痛や運動能力の低下、日常生活での不安を感じている者は、身体活動の制限に繋がり、大腿骨近位部の骨の脆弱性に繋がっている可能性がある。そのため、閉経後女性に対してロコモ 25 を使用し、運動器や生活状況の評価を行い、早期から適切な介入を行うことで、将来的な骨折リスクの低減に繋がる可能性がある。

共分散構造分析により、ロコモ 25 の各質問項目のうち、急ぎ足で歩く、休まずに歩き続ける距離、家のやや重たい仕事についての質問項目で、大腿骨近位部の骨密度および皮質骨・破断強度パラメータとの関連がみられた。これらの結果は、閉経後女性において、骨折予防の観点で焦点を当てるべき日常生活活動が明確になったことを示している。本研究では、ロコモ 25 の先行研究<sup>52</sup>に基づき、急ぎ足で歩く、休まずに歩き続ける距離、家のやや重たい仕事を日常生活活動 (Daily activity) という潜在変数に置き換え、主成分 1 との関係性を調査した。ロコモ 25 は、痛みに関する 4 つの質問、19 の日常生活活動および 2 つの不安に関する質

問が含まれている<sup>47</sup>。19の日常生活活動の質問項目の中でも、急ぎ足で歩く、休まずに歩き続ける距離、家のやや重たい仕事は難易度のやや高い日常生活動作であり、急ぎ足で歩く、休まずに歩き続ける距離に関しては、移動・歩行能力を反映する質問項目である。先行研究で移動・歩行能力と骨密度の関係性が調査されている。運動能力と骨密度の関係性を調査した Lindsey ら<sup>53</sup>の研究では、通常の歩行速度や速く歩行した際の歩行速度が速い者は、大腿骨頸部の骨密度が高いことを報告した。また、運動能力テストの骨折予測能力を縦断的に調査した Wihlborg ら<sup>54</sup>の研究によると、歩行速度の減少は10年後の大腿骨近位部骨折リスクを予測したと報告した(ハザード比 1.37 (95%CI: 1.14 - 1.64))。

また、布団の上げ下ろしや掃除機の使用など、家のやや重たい仕事を行うために、下肢・体幹における適切な筋機能による支持能力は重要であると思われる。特に、これらの日常生活動作では重心を上下させるスクワット動作のような基本的な運動の要素が包含されている。一般的なスクワット動作では下肢の中でも臀部や大腿部の筋力が要求される。過去の研究により、ハンドヘルドダイナモメータを使用して評価された股関節外転等尺性筋力は、Total Hip 領域の骨密度に有意に関連する( $\beta=0.228, p=0.025$ )<sup>55</sup>ことや、大腿四頭筋の筋横断面積は Total Hip 領域と脊椎の骨密度に関連する<sup>56</sup>ことが報告されている。また、負荷を加えたスクワット運動に関するランダム化無作為試験では、スクワット運動群はコントロール群に比べ、腰椎と大腿骨頸部の骨塩量が増加し、骨代謝状態は骨吸収に対して骨形成が優位となったことが報告されている<sup>57</sup>。

すなわち、適切な移動・歩行能力や下肢体幹による支持能力を確保するために、身体における関節の疼痛の有無や下肢体幹における筋機能および動作遂行能力の評価は重要である。そして、共分散構造分析の結果、移動・歩行能力や下肢体幹による支持能力は骨折リスクを軽減する観点からも重要でありうることが推測された。将来的な骨折リスクを低減させるためにも、日常生活動作の問題に関与する原因因子を評価し、各個人に応じた早期の介入がより重要であることが考えられた。



### 3.5 : 第 3 章のまとめ

ロコモ 25 で評価される運動器の問題や、日常生活動作における問題は、大腿骨近位部の骨の脆弱性に関連していた。特に、急ぎ足で歩く、休まずに歩き続ける距離、家のやや重たい仕事についての質問項目は、大腿骨近位部の骨密度および皮質骨・破断強度パラメータとの関連がみられた。

## 第4章：総括

### 4.1：本研究のまとめ

本研究の大きな目的は2つあり、1つ目は骨へのメカニカルストレスにより、閉経後女性の海綿骨と皮質骨それぞれの骨密度・骨微細構造にどのような影響が及ぼされるかを調査することである。2つ目の目的は、閉経後女性の運動能力・生活状況と大腿骨近位部の骨密度および皮質骨・破断強度パラメータとの関係性を調査することであった。その結果、以下のことが明らかとなった。

1. 生体における骨へのメカニカルストレスは、非荷重骨である遠位橈骨に比べ、荷重骨である遠位脛骨の骨密度および骨微細構造に強く関係した
2. 生体における骨へのメカニカルストレスは、皮質骨よりも相対的に海綿骨側の骨微細構造パラメータに関連した
3. ロコモ25で評価される運動器の問題や、日常生活動作における問題は、大腿骨近位部の骨密度および皮質骨・破断強度パラメータに関連していた
4. ロコモ25の質問項目のうち、急ぎ足で歩く、休まずに歩き続ける距離、家のやや重たい仕事についての質問項目は、大腿骨近位部の骨密度および皮質骨・破断強度パラメータとの関連がみられた

第2章で明らかとなったように、身体活動によって加わる生体の骨へのメカニカルストレスは、普段から荷重が加わる部位では特に重要であることが示唆された。さらにメカニカルストレスは皮質骨よりも海綿骨側の骨微細構造に影響を与えることが明らかとなった。すなわち、骨粗鬆症予防や改善を目的とした運動療法介入のうち、ウォーキングやスクワットなど、メカニカルストレスを骨へ加える介入は、下肢の骨格系において非常に重要であるが、皮質骨微細構造の維持・改善に関しては、特異的な介入が必要であることが示唆された。

第3章では世界的にも大きな問題となっている大腿骨近位部骨折の原因となりうる大腿骨近位部の骨密度および皮質骨・破断強度パラメータは、運動器の問題や日常生活動作における問題が関連することが明らかとなった。この結果は、理学療法士が骨粗鬆症の予防や改善を目的とした介入を行う上で、非常に重要な視点を提供し、より個別的な評価と早期介入が、将来的な骨折リスクを低減する可能性があることが示唆された。

#### 4.2 : 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。限界の1つ目は、第2章と3章で行われた研究が横断研究であることである。そのため、メカニカルストレスを加えることにより海綿骨微細構造の改善に繋がるということや、ロコモ 25 の得点が改善することにより、大腿骨近位部の骨の脆弱性が改善し、骨折リスクが減少するかどうかについては言及することが出来ない。そのため、将来的に縦断研究が行われる必要がある。2つ目は、被験者を骨粗鬆症で一般的に問題となりうる閉経後女性に限定したことである。そのため、本研究結果は閉経後女性に限ったことであり、閉経前女性や男性、若年者においても本研究と同様の研究解析が行われるべきである。3つ目は、被験者の活動量や活動度が調査されていないことである。日常生活における歩数<sup>58</sup>や活動度の程度<sup>15</sup>は骨の脆弱性との関係性が示されている。今後の研究では、これらの交絡因子を調整してメカニカルストレスの影響や日常生活活動の影響を調査する必要がある。4つ目は、重回帰分析を行う前のステップとして、第2章と3章で使用したそれぞれの骨のパラメータに対して主成分分析を行ったことである。主成分分析は多くの変数の情報を縮約する手技であるが、本研究では主成分3までを重回帰分析の従属変数として使用した。そのため、主成分分析に用いられたすべての変数の情報が反映されているわけではない。

#### 4.3 : 今後の展望と臨床提言

本研究における知見は臨床的意義を有している。本研究では、メカニカルストレスが生体の骨の海綿骨側の微細構造に影響を与えることや、日常生活活動に問題を抱える人は、大腿骨近位部の骨の脆弱性を有することが明らかとなった。骨粗鬆症の原因は多因子であるが、本研究結果は理学療法士が骨粗鬆症の予防や改善を目的とした介入を行う上で、非常に重要な視点を提供しており、医師による詳細な検査に加え、理学療法士における機能評価や運動療法は、将来的な骨折リスクを低減する可能性がある。さらなる研究で実際に運動介入や日常生活への介入を行い、骨密度のみならず海綿骨・皮質骨の微細構造がどのように変化するかを調査する必要がある。

## 参考文献

- 1 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版. ライフサイエンス出版株式会社, 東京, 2015, 2-3.
- 2 Kanis JA, Mccloskey E V, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis 2008;42:467-75.
- 3 Dantas IA, Yiannakopoulos CK. Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7:268-72.
- 4 Zhou R, Liu D, Li R, Zhou S, Cui M, Chen L, et al. Low Bone Mass is Associated with Stroke in Chinese Postmenopausal Women: The Chongqing Osteoporosis Study. *Cell Biochem Biophys* 2015;71:1695-701.
- 5 Cameron ID, Chen JS, March LM, Simpson JM, Cumming RG, Seibel MJ, et al. Hip fracture causes excess mortality owing to cardiovascular and infectious disease in institutionalized older people: A prospective 5-year study. *J Bone Miner Res* 2010;25:866-72.
- 6 厚生労働省ホームページ 平成28年厚生労働省国民生活基礎調査.  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/> (2020年11月閲覧)
- 7 Penrod JD, Litke A, Hawkes WG, Magaziner J, Koval KJ, Doucette JT, et al. Heterogeneity in hip fracture patients: Age, functional status, and comorbidity. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:407-13.
- 8 Sundh D, Nilsson AG, Nilsson M, Johansson L, Mellström D, Lorentzon M. Increased cortical porosity in women with hip fracture. *J Intern Med* 2017;281:496-506.
- 9 Beck TJ, Looker AC, Ruff CB, Sievanen H, Wahner HW. Structural trends in the aging femoral neck and proximal shaft: Analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey dual-energy X-ray absorptiometry data. *J Bone Miner Res* 2000;15:2297-304.
- 10 Litwic AE, Westbury LD, Robinson DE, Ward KA, Cooper C, Dennison EM. Bone Phenotype Assessed by HRpQCT and Associations with Fracture Risk in the GLOW Study. *Calcif Tissue Int* 2018;102:14-22.
- 11 Mayhew PM, Thomas CD, Clement JG, Loveridge N, Beck TJ, Bonfield W, et al. Relation between age, femoral neck cortical stability, and hip fracture risk. *Lancet* 2005;366:129-35.
- 12 Holzer G, Von Skrbensky G, Holzer LA, Pichl W. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. *J Bone Miner Res* 2009;24:468-74.
- 13 Thabet AAEM, Alshehri MA, Helal OF, Refaat B. The impact of closed versus open kinetic chain exercises on osteoporotic femur neck and risk of fall in postmenopausal women. *J Phys Ther Sci* 2017;29:1612-6.
- 14 Armamento-Villareal R, Aguirre L, Waters DL, Napoli N, Qualls C, Villareal DT. Effect of Aerobic or Resistance Exercise, or Both, on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Obese Older Adults While Dieting: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2020;35:430-9.

- 15 Johansson J, Nordström A, Nordström P. Objectively measured physical activity is associated with parameters of bone in 70-year-old men and women. *Bone* 2015;81:72–9.
- 16 Afshinnia F, Pennathur S. Association of hypoalbuminemia with osteoporosis: Analysis of the national health and nutrition examination survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2468–74.
- 17 Frost HM. Bone “mass” and the “mechanostat”: A proposal. *Anat Rec* 1987;219:1–9.
- 18 Zwick E, Daub H, Aoki N, Yamaguchi-Aoki Y, Tinhofer I, Maly K, et al. Critical role of calcium-dependent epidermal growth factor receptor transactivation in PC12 cell membrane depolarization and bradykinin signaling. *J Biol Chem* 1997;272:24767–70.
- 19 Wang FS, Wang CJ, Huang HJ, Chung H, Chen RF, Yang KD. Physical shock wave mediates membrane hyperpolarization and Ras activation for osteogenesis in human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;287:648–55.
- 20 Nakamura K. A “super-aged” society and the “locomotive syndrome.” *J Orthop Sci* 2008;13:1–2.
- 21 Ishibashi H. Locomotive syndrome in Japan. *Osteoporos Sarcopenia* 2018;4:86–94.
- 22 Yoshimura N, Muraki S, Iidaka T, Oka H, Horii C, Kawaguchi H, et al. Prevalence and co-existence of locomotive syndrome, sarcopenia, and frailty: the third survey of Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability (ROAD) study. *J Bone Miner Metab* 2019;37:1058–66.
- 23 Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Kodama R, Horii C, et al. Do sarcopenia and/or osteoporosis increase the risk of frailty? A 4-year observation of the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos Int* 2018;29:2181–90.
- 24 Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Kodama R, Kawaguchi H, et al. Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys. *Osteoporos Int* 2017;28:189–99.
- 25 Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137–48.
- 26 Chiba K, Okazaki N, Kurogi A, Isobe Y, Yonekura A, Tomita M, et al. Precision of Second-Generation High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography: Intra- and Intertester Reproducibilities and Factors Involved in the Reproducibility of Cortical Porosity. *J Clin Densitom* 2018;21:295–302.
- 27 Whittier DE, Boyd SK, Burghardt AJ, Paccou J, Ghasem-Zadeh A, Chapurlat R, et al. Guidelines for the assessment of bone density and microarchitecture in vivo using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 2020;31:1607–27.
- 28 Petrocelli J V. Hierarchical multiple regression in counseling research: Common problems and possible remedies. *Meas Eval Couns Dev* 2003;36:9–22.
- 29 Abdi H, Williams LJ. Principal component analysis. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat* 2010;2:433–59.

- 30 Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis II. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1503–10.
- 31 Vilayphiou N, Boutroy S, Sornay-Rendu E, Van Rietbergen B, Chapurlat R. Age-related changes in bone strength from HR-pQCT derived microarchitectural parameters with an emphasis on the role of cortical porosity. *Bone* 2016;83:233–40.
- 32 Hung VWY, Zhu TY, Cheung WH, Fong TN, Yu FWP, Hung LK, et al. Age-related differences in volumetric bone mineral density, microarchitecture, and bone strength of distal radius and tibia in Chinese women: a high-resolution pQCT reference database study. *Osteoporos Int* 2015;26:1691–703.
- 33 Shanbhogue V V., Brixen K, Hansen S. Age- and Sex-Related Changes in Bone Microarchitecture and Estimated Strength: A Three-Year Prospective Study Using HRpQCT. *J Bone Miner Res* 2016;31:1541–9.
- 34 Kao FC, Chiu PY, Tsai TT, Lin ZH. The application of nanogenerators and piezoelectricity in osteogenesis. *Sci Technol Adv Mater* 2019;20:1103–17.
- 35 Allison SJ, Folland JP, Rennie WJ, Summers GD, Brooke-Wavell K. High impact exercise increased femoral neck bone mineral density in older men: A randomised unilateral intervention. *Bone* 2013;53:321–8.
- 36 Troy KL, Mancuso ME, Butler TA, Johnson JE. Exercise early and often: Effects of physical activity and exercise on women’s bone health. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:878.
- 37 Hughes JM, Gaffney-Stomberg E, Guerriere KI, Taylor KM, Popp KL, Xu C, et al. Changes in tibial bone microarchitecture in female recruits in response to 8 weeks of U.S. Army Basic Combat Training. *Bone* 2018;113:9–16.
- 38 Pinho JP, Forner-cordero A, Maria R, Pereira R, Hernandez AJ, Dórea EL, et al. A High-Intensity Exercise Intervention Improves Older Women Lumbar Spine and Distal Tibia Bone Microstructure and Function : A 20-Week Randomized Controlled Trial. *IEEE J Transl Eng Heal Med* 2020;8:2100108.
- 39 Vico L, van Rietbergen B, Vilayphiou N, Linossier MT, Locrelle H, Normand M, et al. Cortical and Trabecular Bone Microstructure Did Not Recover at Weight-Bearing Skeletal Sites and Progressively Deteriorated at Non-Weight-Bearing Sites During the Year Following International Space Station Missions. *J Bone Miner Res* 2017;32:2010–21.
- 40 Parfitt AM. Misconceptions (2): Turnover is always higher in cancellous than in cortical bone. *Bone* 2002;30:807–9.
- 41 Lloyd SA, Lang CH, Zhang Y, Paul EM, Laufenberg LJ, Lewis GS, et al. Interdependence of muscle atrophy and bone loss induced by mechanical unloading. *J Bone Miner Res* 2014;29:1118–30.
- 42 Cervinka T, Sievänen H, Hyttinen J, Rittweger J. Bone loss patterns in cortical, subcortical, and trabecular compartments during simulated microgravity. *J Appl Physiol* 2014;117:80–8.

- 43 MW Hamrick. A role for myokines in muscle-bone interactions. *Exerc Sport Sci Rev* 2011;39:43–7.
- 44 Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Pignataro P, Buccoliero C, Liu P, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:12157–62.
- 45 Schoenau E, Neu CM, Mokov E, Wassmer G, Manz F. Influence of puberty on muscle area and cortical bone area of the forearm in boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1095–8.
- 46 北山彰, 友光達志, 三村浩郎, 曾根照喜, 福永仁夫, 村中明. CT 画像を用いて算出したHip Structural Analysis (HSA) 指標の検討. *川崎医療短期大学紀要*, 2013, 33号, 25–29.
- 47 Seichi A, Hoshino Y, Doi T, Akai M, Tobimatsu Y, Iwaya T. Development of a screening tool for risk of locomotive syndrome in the elderly: The 25-question Geriatric Locomotive Function Scale. *J Orthop Sci* 2012;17:163–72.
- 48 豊田秀樹. 共分散構造分析 [Amos 編] - 構造方程式モデリング-. 東京図書, 東京, 236-245.
- 49 清水裕士. フリーの統計分析ソフトHAD: 機能の紹介と統計学習・教育, 研究実践における利用方法の提案. *メディア・情報・コミュニケーション研究*, 2016, 1, 59-73
- 50 Yoshinaga S, Shiomitsu T, Kamohara M, Fujii Y, Chosa E, Tsuruta K. Lifestyle-related signs of locomotive syndrome in the general Japanese population: A cross-sectional study. *J Orthop Sci* 2019;24:1105–9.
- 51 Ikemoto T, Inoue M, Nakata M, Miyagawa H, Shimo K, Wakabayashi T, et al. Locomotive syndrome is associated not only with physical capacity but also degree of depression. *J Orthop Sci* 2016;21:361–5.
- 52 Wang C, Ikemoto T, Hirasawa A, Arai YC, Kikuchi S, Deie M. Assessment of locomotive syndrome among older individuals: A confirmatory factor analysis of the 25-question Geriatric Locomotive Function Scale. *PeerJ* 2020;2020:1–15.
- 53 Lindsey C, Brownbill RA, Bohannon RA, Ilich JZ. Association of physical performance measures with bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1102–7.
- 54 Wihlborg A, Englund M, Åkesson K, Gerdhem P. Fracture predictive ability of physical performance tests and history of falls in elderly women: a 10-year prospective study. *Osteoporos Int* 2015;26:2101–9.
- 55 Pasco JA, Holloway KL, Brennan-Olsen SL, Moloney DJ, Kotowicz MA. Muscle strength and areal bone mineral density at the hip in women: A cross-sectional study *Epidemiology of musculoskeletal disorders*. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16.

- 56 Ahedi H, Aitken D, Scott D, Blizzard L, Cicuttini F, Jones G. The association between hip muscle cross-sectional area, muscle strength, and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2014;95:64–72.
- 57 Imaging M, Medicine P. MAXIMAL STRENGTH TRAINING IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS OR OSTEOPENIA. *J OfStrength Cond Res* 2013;27:2879–86.
- 58 McMillan L, Zengin A, Ebeling P, Scott D. Prescribing Physical Activity for the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Older Adults. *Healthcare* 2017;5:85.