

日本人成人男性における骨密度の加齢変化：骨代謝マーカ－との関連

吉川 邦彦

〔目的〕女性における骨密度の加齢変化は既に詳しい検討が行われているが、男性についての検討は少ない。特に、日本人男性についての報告はほとんどみられない。そこで、本研究では、日本人男性における骨密度の加齢変化および骨密度変化と骨代謝マーカ－との関連について検討した。

〔対象と方法〕1989年から2005年までに健康診断の目的で当院で骨密度測定を実施した成人男性を対象とした。全対象例1,737人のうち443人が異なる年度に複数回受診しており、初診時の年齢は54.3±10.4歳、初回から最後の受診時までの期間は平均4.8年であった。腰椎、大腿骨および橈骨の骨密度を二重エネルギー吸収測定法により測定し、初診時の値から横断的検討を、初診および最後受診時の値から縦断的検討を行った。経時的な骨密度測定を行った症例のうち39-71例を対象に種々の骨代謝マーカ－の測定を実施した。また、問診結果および胸腰椎 X 線写真により脆弱性骨折の既往の有無を判定した。

〔結果〕横断的検討では橈骨および大腿骨頸部骨密度と年齢との間に有意な負相関が見られ(それぞれ $r = -0.377$, -0.224)、腰椎骨密度と年齢には有意な関連は認められなかった。縦断的検討による骨密度の年間変化率は腰椎0.405±1.56%、大腿骨頸部-0.249±1.12%、橈骨-0.517±0.89%で、加齢とともに腰椎では有意な増加、大腿骨頸部と橈骨では有意な減少が示された。骨代謝マーカ－のうちで尿中デオキシピリジノリンと腰椎および大腿骨頸部の骨密度変化率との間に有意な負相関が認められた(それぞれ $r = -0.323$, -0.439)。観察期間中に4例で脆弱性骨折の発生が見られたが、骨折発生と骨密度や骨代謝マーカ－との間には有意な関連は認められなかった。

〔結論〕男性では加齢とともに腰椎の骨密度増加を示す例が多く、骨粗鬆症の評価の際には注意が必要である。また、男性でも女性と同様に骨吸収の亢進が将来の骨密度減少のリスクとなる可能性が示唆された。

(平成18年10月3日受理)

Age-related Changes in Bone Mineral Density in Japanese Adult Males : Association with Bone Metabolic Markers

Kunihiko YOSHIKAWA

In contrast to females, age-related changes in bone mineral density (BMD) in males, particularly in Japanese males, have not been thoroughly investigated. In this study, I investigated age-related changes in BMD in Japanese adult males in association with bone metabolic markers.

The subjects were Japanese adult males who underwent bone densitometry during health check-ups in our hospital between 1989 and 2005. Among a total of 1737 subjects, 443 subjects underwent more than twice in different years. The mean age at the first visit was 54.3 ± 10.4 years old, and the duration between the first and last visit was 4.8 years on average. Bone densitometry was performed at the lumbar spine, radius, and femoral neck by dual X-ray absorptiometry. The BMD results at the first visit were used for a cross-sectional analysis and the BMD changes between the first and last visit for a longitudinal analysis. From 39 to 71 subjects were selected from the subjects for the longitudinal analysis, and their urine and blood samples were analyzed for bone metabolic markers. Any history of fragility fracture was assessed by interview and thoracolumbar X-ray.

In the cross-sectional study, both radial and femoral neck BMD showed a significant negative correlation with age ($r = -0.377$ and -0.224 , respectively), whereas no significant correlation was found between the lumbar BMD and age. The annual change in BMD was $0.405 \pm 1.56\%$ for the lumbar spine, -0.249 ± 1.12 for the femoral neck, and $-0.517 \pm 0.89\%$ for the radius ($p < 0.001$ for all). Among the bone metabolic markers evaluated, urinary deoxypyridinoline significantly correlated with the annual BMD changes at the lumbar spine and femoral neck ($r = -0.323$ and -0.439 , respectively). Four cases of incident fragility fractures were recorded, but no significant relationship was found between the fracture occurrence and bone metabolic markers.

In conclusion, lumbar BMD shows an age-related increase in many cases of elderly males and a careful assessment of BMD is required in diagnosing male osteoporosis. The results suggest that the increased markers of bone resorption could be used to predict future bone loss as in the case in females. (Accepted on October 3, 2006) *Kawasaki Medical Journal* 33(1): 35-42, 2007

Key Words ① Bone mineral density (BMD) ② Age-related change
③ Japanese male ④ Bone metabolic markers

はじめに

女性では閉経後に女性ホルモンの低下により骨代謝が変化し、骨密度の低下や骨微細構造の劣化が起こる。最大骨量が低く閉経後の骨の変化が大きい場合は、老年期までには骨が脆く骨折しやすい状態となってしまう、骨粗鬆症と診断される。一方、男性では女性のような加齢に伴う急激な性ホルモンの変化はみられず、従来、男性の骨粗鬆症は稀と考えられてきた。ところが、人口の高齢化が急激に進み、男性にも多くの骨折が発生するようになり、特に大腿骨頸部骨折では全体の約30%が男性に発生すると報告されている¹⁾。また、男性の椎体骨折の発生も意外に多く、全体の約20%を占める¹⁾。さらに、

骨粗鬆症性骨折発生後の予後に関しては女性よりも男性の方が不良である^{2)~4)}。このような背景から、最近では男性の骨粗鬆症が注目されるようになってきている。

骨粗鬆症は骨強度の低下により骨折の危険性が高まった状態である。骨強度は骨密度と骨質によって規定され、骨質には骨微細構造、骨代謝回転、微細損傷の集積、骨組織のミネラル化などが含まれる⁵⁾。これらの中で、骨密度と骨強度の関係が最も強く、骨強度のほぼ70%は骨密度によって説明される⁵⁾。これまで、女性における骨密度減少や骨折発生の疫学調査は広く行われ、骨粗鬆症の診断ガイドライン作成に寄与してきた^{6)~8)}。一方、男性についての検討は少なく、特に日本人男性についてのデータは限られている。さらに、加齢に伴う骨密度減少

機序に関しても男性例では不明な点が多い。そこで、本研究では日本人成人男性における骨密度の加齢変化を骨代謝マーカーと併せて検討した。

対象と方法

1. 対象

1989年から2005年までに健康診断の目的で当院で骨密度測定を実施した成人男性を対象とした。全対象例1737人のうち443人が異なる年度に複数回受診しており、初診時の年齢は 54.3 ± 10.4 歳、初回から最後の受診時までの期間は平均4.8年であった。初診時の情報から横断的検討を、初診および最後受診時の情報から縦断的検討を行った。対象例の特徴を **Table 1** に示す。なお、骨粗鬆症で治療中の患者、ステロイド内服例、透析患者、副甲状腺機能亢進症などの二次性骨粗鬆症患者および腰椎や大腿骨の術後のために正確な骨密度測定が実施できない症例は対象から除外した。

2. 骨密度測定

骨密度の測定は二重エネルギーX線吸収測定法 (Dual-energy X-ray absorptiometry ; DXA) にて行った。橈骨の骨密度はアロカ社製のDCS-600にて遠位1/3部位を測定した。腰椎は第2 - 4腰椎正面の骨密度を、大腿骨は頸部の骨密度を測定した。腰椎骨密度と大腿骨頸部骨密度の測定には、Hologic社製のQDR-1000またはQDR-2000を用いた。なお、QDR-1000にて測定した骨密度の値は機種間の換算式⁹⁾を用いてQDR-2000の値に変換して解析に用いた。

3. 骨折判定

問診結果および胸腰椎のX線写真より脆弱性骨折の既往の有無を判定した。軽微な外力によって発生した非外傷性骨折を脆弱性骨折とし、脊椎はGenantらによる

半定量法¹⁰⁾でgrade 1以上を骨折とした。

4. 骨代謝マーカーの測定

骨代謝マーカーの検討には年代別基準値作成のために測定したデータを用いた。基準値作成は骨代謝マーカーの項目毎に全対象例から各年代別に30~40例を任意抽出して行った。このうち、今回の縦断的検討の対象者で、初回受診時に骨代謝マーカーの測定が実施されていた症例を解析対象とした。骨吸収マーカーとして尿中I型コラーゲン架橋-N-テロペプチド (NTX)、尿中デオキシピリジノリン (DPD) および血中I型コラーゲン-C-テロペプチド (ICTP) を、骨形成マーカーとして血中I型プロコラーゲン-N-プロペプチド (PINP) と血中オステオカルシン (OC) を測定した。NTXとOCはELISA、ICTPとPINPはRIA、DPDはHPLCにより測定した。解析対象の症例数と平均年齢はNTX、DPD、ICTP、PINP、OCの順にそれぞれ39例 (55.1歳)、46例 (54.9歳)、43例 (55.5歳)、41例 (58.7歳)、71例 (56.8歳)であった。

4. 統計学的解析

2変量間の相関はピアソンの相関係数 (r) により評価した。骨密度変化率の検定はt検定により0と比較することにより行った。有意水準には両側確率 $p < 0.05$ を用いた。

Table 1. 対象症例の特徴 (平均 \pm SD)

	横断的検討例	縦断的検討例(初診時)
n	1737	443
年齢	54.3 ± 10.4	54.9 ± 9.0
身長 (cm)	166.0 ± 5.9	165.9 ± 5.7
体重 (kg)	65.3 ± 9.3	64.8 ± 8.9
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 3.0	23.5 ± 2.8
腰椎骨密度 (g/cm ²)	0.986 ± 0.154	0.992 ± 0.160
大腿骨頸部骨密度 (g/cm ²)	0.793 ± 0.116	0.790 ± 0.119
橈骨骨密度 (g/cm ²)	0.737 ± 0.082	0.736 ± 0.075

Table 2. 初診時における骨密度との相関

	腰椎骨密度	大腿骨頸部骨密度	橈骨骨密度
年齢	-0.023	-0.224*	-0.377*
腰椎骨密度		0.583*	0.402*
大腿骨頸部骨密度	0.583*		0.468*
橈骨骨密度	0.402*	0.468*	
身長	0.112*	0.179*	0.212*
体重	0.312*	0.406*	0.263*
BMI	0.285*	0.357*	0.177*

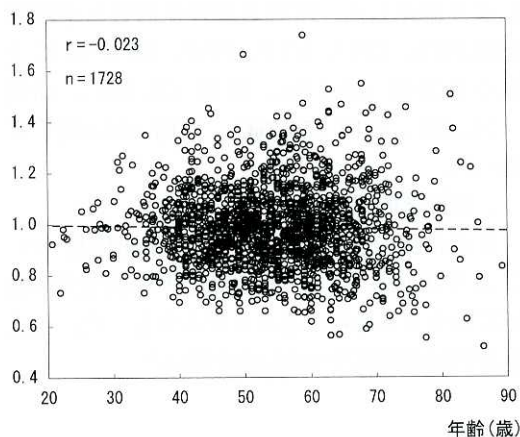
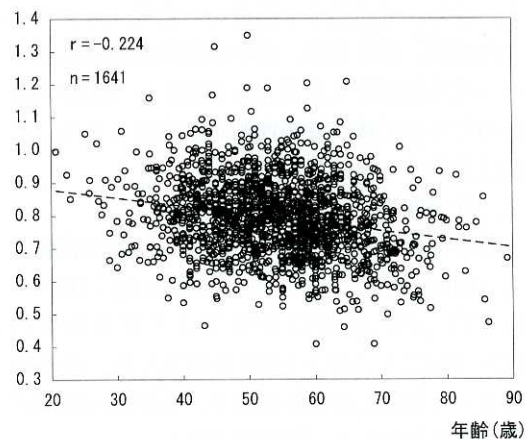
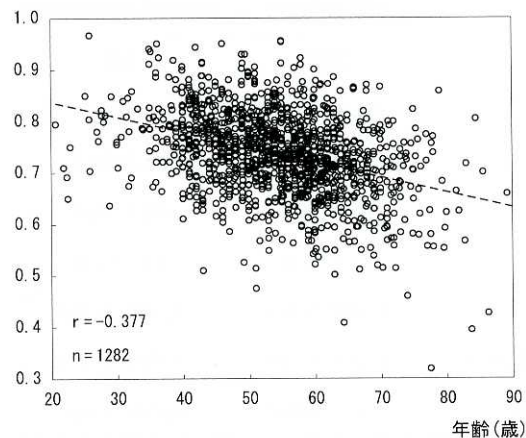
* $p < 0.0001$ 腰椎骨密度 (g/cm^2)大腿骨頸部骨密度 (g/cm^2)橈骨骨密度 (g/cm^2)

Fig. 1. 年齢と骨密度の関係

横断的検討より得られた年齢と骨密度の関係を示す。橈骨骨密度と大腿骨頸部骨密度は年齢と負の相関を示した。腰椎骨密度と年齢との間には有意な相関は認められなかった。図中の破線は回帰直線を示す。

結 果

1. 横断的検討による結果

骨密度は測定部位間で $r = 0.402-0.583$ の有意な相関を示した (Table 2). 骨密度と年齢との関係では、橈骨および大腿骨は有意な負相関を示したのに対し、腰椎では有意な関連は認められなかった (Fig. 1). 腰椎骨密度は高齢者でばらつきがやや増大する傾向が見られた (Fig. 1). また、いずれの部位の骨密度も身長、体重、BMI と正の相関を示した (Table 2).

2. 縦断的検討による結果

骨密度の年間変化率は腰椎 $0.405 \pm 1.56\%$ 、大腿骨 $-0.249 \pm 1.12\%$ 、橈骨 $-0.517 \pm 0.89\%$ で、加齢とともに腰椎では有意な増加、橈骨では有意な減少が示された (いずれも $p < 0.0001$). また、骨密度変化率と年齢との間に、腰椎では弱い正相関 ($r = 0.184$, $p < 0.0001$) が認められた (Fig. 2). 大腿骨頸部および橈骨の骨密度変化は、年齢とは関係なく一定の減少率を示した.

3. 骨代謝マーカーとの関係

DPD と腰椎および大腿骨頸部骨密度の変化率との間に有意な負の相関が認められた (Table 3). 他の骨代謝マーカーと骨密度変化率については有意な関連は認められなかった.

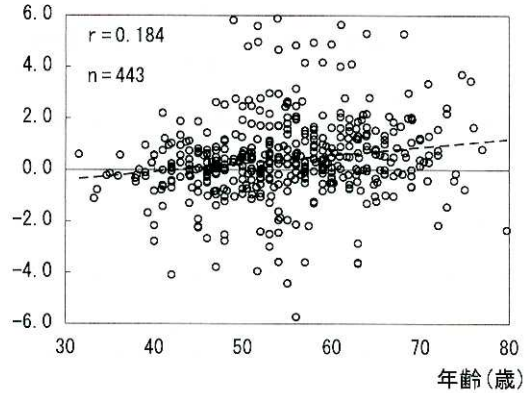
4. 骨密度と脆弱性骨折の関係

初診時に10例で計12件の脆弱性骨折の既往が見られ、追跡期間中に4例で計4件の骨折発生が見られた。骨密度、骨密度変化率、および骨代謝マーカーのいずれも脆弱性骨折の有無との間に有意な関連は認められなかった。

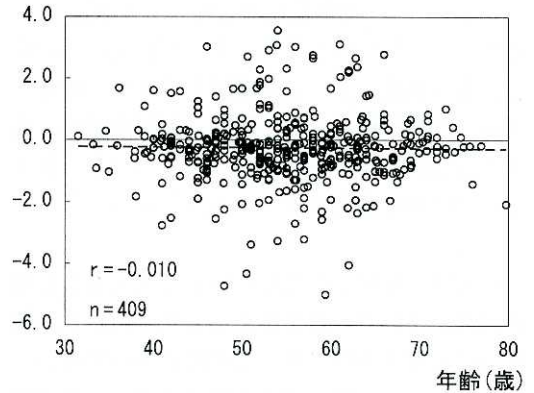
考 察

現在、骨密度の測定は全身のどの部位でも可能であり、測定部位としては、腰椎、大腿骨近位部、橈骨、中手骨、踵骨、全身骨などが用いられている^{11), 12)}。骨粗鬆症は全身性の疾患であり、骨の脆弱化は全身骨にみられるが、詳し

腰椎骨密度変化率 (%/年)



大腿骨頸部骨密度変化率 (%/年)



橈骨骨密度変化率 (%/年)

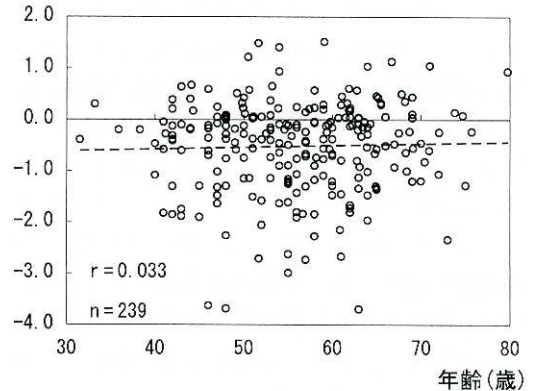


Fig. 2. 骨密度変化率と年齢との関係

橈骨骨密度と大腿骨頸部骨密度は加齢に伴って有意な減少を示した。腰椎骨密度は加齢に伴って有意な増加を示し、増加率も加齢とともに増大した。図中の破線は回帰直線を示す。

Table 3. 骨密度変化率と骨代謝マーカーとの関係

	腰椎骨密度	大腿骨頸部	
		骨密度	橈骨骨密度
NTX	-0.143	-0.079	0.230
DPD	-0.376*	-0.462*	-0.186
ICTP	-0.143	0.153	-0.148
PINP	-0.167	0.049	0.014
OC	-0.047	-0.115	0.230

* $p < 0.01$

く観察すると部位によって骨密度やその加齢変化、種々の病態での変化が異なることが知られている^{13)~15)}。骨粗鬆症の診断は骨密度を主な指標として行われるため、測定部位間における骨密度の相違パターンを把握することは重要である。今回の検討では、腰椎、大腿骨頸部、橈骨の3部位間の骨密度は $r = 0.4 \sim 0.6$ とこれまでに女性例で報告されている値とほぼ同じ値を示した。

骨密度と年齢との関係については橈骨と大腿骨頸部が年齢と負の相関を示したのに対し、腰椎では年齢との間に有意な相関はみられなかった。さらに、縦断的調査の結果では、大腿骨頸部と橈骨では加齢による減少を示したのに対し、腰椎では逆に加齢による増加傾向を示した。女性では閉経後に急激な骨密度減少がみられやすく、特に腰椎の減少率が大きい。このため、閉経後骨粗鬆症の早期発見には一般に腰椎骨密度が用いられる^{8), 16), 17)}。一方、男性では中高年における腰椎の退行性変化が女性よりも強く、骨粗鬆症の診断には適さないことがこれまでも指摘されてきた^{8), 18)}。今回の研究により縦断的検討からそれを確認することができた。特に、加齢とともに腰椎骨密度の増加率が増大することから、男性の高齢者では骨粗鬆症の評価の際に注意が必要と思われた。

閉経後骨粗鬆症では、骨代謝マーカーの値が将来の骨密度減少の予測に有用であることが知られている^{19), 20)}。骨代謝マーカーには骨形成

マーカーと骨吸収マーカーがある。骨代謝の亢進時には両者ともに高値を示すが、一般に骨吸収の亢進量の方が骨形成の亢進量よりも大きいいため、結果として骨密度が減少する。男性では女性のような閉経期を境とした急激な骨代謝回転の亢進はみられず、骨代謝マーカーの加齢による変化は少ない^{21), 22)}。骨吸収マーカー、骨形成マーカーともに成長期に増加した後は40歳頃まで徐々に低下し、40歳から60歳頃まではあまり変化しない。その後は加齢とともに骨吸収が軽度亢進すると報告されている。

男性において骨代謝マーカーの値と骨密度の関係を検討したこれまでの報告のほとんどは横断的検討の結果であり、正相関を示す結果から弱い負相関を示す結果まで見られ一定していない^{23)~27)}。今回の検討結果では加齢による骨密度減少とDPDとの間に弱い負相関が認められ、他の骨吸収マーカーや骨形成マーカーとの間にはほとんど相関が認められなかった。骨吸収マーカーの種類によって結果が異なるのは、測定感度や生理的変動などの違いによるものと考えられる。また、骨密度測定部位による相違も見られ、腰椎と大腿骨頸部では骨密度変化率とDPDが関連を示したのに対し、橈骨骨密度変化率とは関連が認められなかった。今回測定した橈骨遠位1/3部位の骨密度は主に皮質骨の値を反映しており、骨代謝の変化による影響が検出されにくいことが原因の一つとして考えられる。

最後に、本研究は日本人男性について骨密度の加齢変化を測定部位別に詳細に検討したもので、男性骨粗鬆症の病態や診断を考える上で有用な内容を含んでいる。ただし、以下の諸点で限界を含み、本研究結果を解釈する際に考慮する必要がある。まず、対象例は健康診断目的の受診者を対象としており、一般住民を対象とした場合とはやや異なる可能性がある。次に、男性の骨粗鬆症が増加する70歳以上の高齢者の例数が少なく、特に骨代謝マーカーについては高齢男性の状態があまり反映されていない可能性がある。また、骨代謝マーカーが骨密度とは独

立した骨折リスク因子であるとする報告もみられるが²⁷⁾、今回の検討では骨折例が少ないため統計学的な検出力が低く、有意な関連が見られない可能性がある。

2) 骨密度減少率と骨吸収亢進との間には負の相関がみられ、男性でも女性と同様に骨吸収の亢進が将来の骨密度減少のリスクとなる可能性が示唆された。

ま と め

謝 辞

日本人成人男性における骨密度の加齢変化について検討し、以下の結果が得られた。

1) 橈骨と大腿骨頸部の骨密度は加齢とともに減少し、腰椎骨密度は中高年期で加齢とともに増加した。これは、男性では加齢とともに腰椎の骨密度増加を示す例が多いことを示しており、骨粗鬆症の評価の際には注意が必要である。

稿を終えるにあたり、ご指導およびご校閲を賜りました川崎医科大学核医学教室福永仁夫教授、曾根照喜助教授に深甚なる謝意を表します。また、研究についてご協力頂いた教室員および健康診断センターの方々に深謝いたします。なお、本研究の一部は代謝性骨疾患研究会研究助成金の援助によって行われた。

参 考 文 献

- 1) Eastell R, Boyle IT, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, Hosking DJ, Purdie DW, Ralston S, Reeve J, Reid DM, Russell RG, Stevenson JC: Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. *QJM* 91: 71-92, 1998
- 2) Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smerdely P: Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med J Aust* 167: 412-415, 1997
- 3) Forsen L, Sogaard AJ, Meyer HE, Edna T, Kopjar B: Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int* 10: 73-78, 1999
- 4) Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH: Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med* 162: 2217-2222, 2002
- 5) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement 17: 1-45, 2000
- 6) Assessment of fracture risk and its application to screening for post menopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. WHO technical report series 843. p.1-129, WHO, Geneva, 1994
- 7) Prevention and management of osteoporosis. Report of a WHO Study Group. WHO technical report series 921. p.1-164, WHO, Geneva, 2003
- 8) 折茂 肇, 林 泰史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝, 串田一博, 宮本繁仁, 宗圓 聰, 西村純二, 大橋靖雄, 細井孝之, 五来逸雄, 田中弘之, 猪飼哲夫, 岸本英彰: 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版). *日骨代謝会誌* 18(3): 76-82, 2001
- 9) 日本骨粗鬆症学会 骨量測定機器の互換性検討委員会 成果報告. *Osteoporosis Japan* 10(3): 407-427, 2002
- 10) Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC: Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 8: 1137-1148, 1993
- 11) Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M: Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 11: 707-730, 1996
- 12) Fogelman I, Blake GM: Different approaches to bone densitometry. *J Nucl Med* 41: 2015-2025, 2000
- 13) Hansen MA, Overgaard K, Christiansen C: Spontaneous postmenopausal bone loss in different skeletal areas--

- followed up for 15 years. *J Bone Miner Res* 10 : 205 – 210, 1995
- 14) Abrahamsen B, Stilgren LS, Hermann AP, Tofteng CL, Barenholdt O, Vestergaard P, Brot C, Nielsen SP : Discordance between changes in bone mineral density measured at different skeletal sites in perimenopausal women—implications for assessment of bone loss and response to therapy : The Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 16 : 1212 – 1219, 2001
 - 15) O’Gradaigh D, Debiram I, Love S, Richards HK, Compston JE : A prospective study of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and proximal femur bone densitometry. *Osteoporos Int* 14 : 13 – 18, 2003
 - 16) Cummings SR, Bates D, Black DM : Clinical use of bone densitometry : scientific review. *JAMA* 288 : 1889 – 1897, 2002
 - 17) ISCD 2005 Official Positions, [http : //www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm](http://www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm)
 - 18) Sone T, Miyake M, Takeda N, Tomomitsu T, Otsuka N, Fukunaga M : Influence of exercise and degenerative vertebral changes on BMD : a cross-sectional study in Japanese men. *Gerontology* 42 (Suppl 1) : 57 – 66, 1996
 - 19) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD : Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women : the OFELY study. *J Bone Miner Res* 15 : 1526 – 1536, 2000
 - 20) Miller PD, Hochberg MC, Wehren LE, Ross PD, Wasnich RD : How useful are measures of BMD and bone turnover ? *Curr Med Res Opin* 21 : 545 – 554, 2005
 - 21) Szulc P, Delmas PD : Biochemical markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int* 69 : 229 – 234, 2001
 - 22) Meier C, Liu PY, Handelsman DJ, Seibel MJ : Endocrine regulation of bone turnover in men. *Clin Endocrinol* 63 (6) : 603 – 616, 2005
 - 23) Chandani AK, Scariano JK, Glew RH, Clemens JD, Garry PJ, Baumgartner RN : Bone mineral density and serum levels of aminoterminal propeptides and cross-linked N-telopeptides of type I collagen in elderly men. *Bone* 26 : 513 – 518, 2000
 - 24) Szulc P, Garnero P, Munoz F, Marchand F, Delmas PD : Cross-sectional evaluation of bone metabolism in men. *J Bone Miner Res* 16 : 1642 – 1650, 2001
 - 25) Evans SF, Davie MW : Low body size and elevated sex-hormone binding globulin distinguish men with idiopathic vertebral fracture. *Calcif Tissue Int* 70 : 9 – 15, 2002
 - 26) Scopacasa F, Wishart JM, Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BE : Bone density and bone-related biochemical variables in normal men : a longitudinal study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57 : M385 – M391, 2002
 - 27) Meier C, Nguyen TV, Center JR, Seibel MJ, Eisman JA : Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men : the dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res* 20 : 579 – 587, 2005