老年女性の大動脈脈波速度と骨粗鬆症の関連性

森 秀樹 瀬戸 信二 奥 保彦 橋場 邦武
越智 静香* 瀬戸 牧子* 豆谷源一郎*

＜要 約＞ 骨粗鬆症にともなう骨量 (BM) の減少は動脈硬化の危険因子の一つと考えられているが、両者の関連性について骨代謝の面から検討した報告は少ない。今回、我々は骨粗鬆症が好発する老年女性において、骨形成の指標である血清アルカリフォスファターゼ (ALP) の大動脈脈波速度 (PWV) と BM の関係に対する影響について検討した。

対象は53～93歳、平均73.8歳の女性20例である。動脈硬化度の指標として、大動脈脈波速度 (PWV) を測定した。BM は X 線 CT 法を用い、骨量ファントムを標準として得られた腰椎海綿骨に対応する CaCO_3 相当量とした。ALP については正常値の中央値である180IU/l を境として、ALP ≥ 180 (高値群11例) と ALP < 180 (低値群9例) の2群に分けて、PWV と BM について検討した。

年齢と PWV および BM にはそれぞれ $r=0.466$, $r=-0.487$ の有意な相関が認められた。ALP 高値群と低値群の2群間で年齢、PWV、BM について有意差はなかった。PWV と BM の関係の検討では ALP 高値群では $r=-0.728$ の有意な負相関が認められたが、低値群では相関は認められなかった。

ALP が比較的高値を示す群で PWV と BM に強い負相関が認められたが、低値群では相関はなかった。骨代謝上、ALP が比較的高値を示すような骨吸収および骨形成の回転率の高い状態にある老年女性では、大動脈硬化度と骨粗鬆症の程度の間に関連性があると考えられた。

Key words : 大動脈脈波速度, 骨粗鬆症, 血清アルカリフォスファターゼ, 動脈硬化

緒 言

老年者に大動脈石灰化および骨粗鬆症を同時に認めることは臨床上よく経験することである¹⁾。最近、カルシウム代謝の面からも両者間の関連性が示唆されるようになり、骨粗鬆症定量化の指標とされている骨量と大動脈硬化度の指標とされている大動脈脈波速度²⁾あるいは腹部大動脈石灰化像³⁾との間に有意な関係が存在するという報告がみられている。しかし、骨粗鬆症と大動脈硬化の間の病態については、我々が文献を検索した限り、未だ明らかではない。

骨粗鬆症では骨吸収と骨形成から成る骨代謝回転が亢進している場合が多く、このような場合には血清 ALP 値が比較的高値を示す傾向がある⁴⁾⁵⁾。我々は骨粗鬆症が多発するとされている老年女性を対象として、腰椎海綿骨骨量と大動脈脈波速度の関係を、骨形成の指標である血清アルカリフォスファターゼ値 (以

下、ALP) の高低により2群に分けて評価し、骨代謝と大動脈硬化の関連性について検討したので報告する。

方 法

対象は老年女性20例で、年齢は53～93歳、平均73.8歳である。血清 Ca 値および血清 ALP 値は全例正常であり、腎および肝機能障害例、骨折治療中の例、ステロイド使用中の例などは含まれていない。

血清 ALP の正常値 (当施設正常値: 88～270IU/l) の中央値180IU/l を境界として、症例を下記のように分類した。なお、血清 ALP 測定には Bessey Lowry 法を用いた。

1) ALP 高値群: ALP ≥ 180 IU/l : 11例

2) ALP 低値群: ALP < 180 IU/l : 9例

大動脈脈波速度 (以下、PWV) の計測はフクダ電子社製 PWV-200大動脈波速度計を用いて、仰臥位で行なった。血圧測定後、胸骨右縁第2肋間—右大腿動脈波測定部距離を計測し、心音図、右頸動脈波、右大腿動脈波を明瞭に同時記録して、PWV を求めた。なお、ここで求められた PWV は最小血圧80mmHg に圧補

H. Mori, S. Seto, Y. Oku, K. Hashiba : 長崎大学医学部第三内科

* S. Ochi, M. Seto, G. Mameya : 長崎北病院内科

受付日: 1990. 5. 17, 採用日: 1990. 8. 29

正されたものである。

腰椎海綿骨骨量(以下, BM)は仰臥位で, 被験者の腰部に京都科学標本社製骨量ファントムを置き, 日立CT-W400-10S 型全身用 X 線 CT 装置を用いて, 次の手順で算出した。①図 1 に示すように, ファントムに内蔵された 5 カ所のそれぞれ異なった CaCO_3 量を含む標準物質の CT 値を求め, これより一次回帰式を求めた。②第 3 腰椎海綿骨内に関心領域を設定し, 同部より得られた CT 値から, 先に求めた一次回帰式を用いて海綿骨内の CaCO_3 を算出し, これを BM とした。第 3 腰椎海綿骨が変形, 骨折, 化骨などのために関心領域の設定が困難な場合は第 2 腰椎を用いて計測を行った。

統計学的検討には t-検定を用い, $p < 0.05$ をもって有意とした。

成 績

1) 表 1 に PWV, BM および血清 ALP の結果を示した。ALP が 180 IU/L 以上の ALP 高値群が 11 例, 180 IU/L 未満の ALP 低値群が 9 例で, $m \pm \text{SD}$ はそれぞれ $224.3 \pm 28.1 \text{ IU/L}$, $150.2 \pm 20.2 \text{ IU/L}$ であった。

2) PWV と年齢の間には $r = 0.466$ ($p < 0.05$) の正相関が認められ, 加齢とともに PWV は増加して大動脈壁の硬化が進行していることが示唆された。一方, BM は年齢との間に $r = -0.487$ ($p < 0.05$) の負相関が認められ, 加齢とともに BM は減少して腰椎海綿骨の脱灰が進行することが示唆された(図 2)。

3) ALP 高値群の年齢は 72.9 ± 7.7 歳, ALP 低値群では 74.8 ± 10.4 歳で, 両者間に有意差はなかった。次に, PWV は ALP 高値群では $12.7 \pm 2.3 \text{ m/sec}$, また ALP 低値群では $12.7 \pm 2.9 \text{ m/sec}$ で, ほぼ同一の値を示

図 1 骨量 (BM) 測定法

表 1 老年女性 20 例の成績

	N	成績	$m \pm \text{SD}$
大動脈波速度 (PWV) m/sec	20	8.5~17.9	(12.7 ± 2.6)
腰椎海綿骨骨量 (BM) mg/cm ³	20	15.9~116.1	(46.6 ± 26.8)
アルカリフォスファターゼ (ALP) IU/L	20	110~263	(191.0 ± 44.9)
高値群 (≥ 180)	11	182~263	(224.3 ± 28.1)
低値群 (< 180)	9	110~178	(150.2 ± 20.2)

図 2 大動脈波速度 (PWV) および骨量 (BM) と年齢との関係

図3 血清アルカリフォスファターゼ (ALP) の高値群と低値群における年齢、大動脈脈波速度 (PWV)、骨量 (BM) の検討

図4 血清アルカリフォスファターゼ (ALP) の高値群と低値群における大動脈脈波速度 (PWV) と骨量 (BM) の関係

した。BM は ALP 高値群で $51.2 \pm 31.0 \text{ mg/cm}^3$ 、ALP 低値群では $41.1 \pm 21.1 \text{ mg/cm}^3$ で、有意差は認められなかった (図3)。

4) ALP 高値群と ALP 低値群に分けて、BM と PWV の関係を検討すると、ALP 高値群では $r=-0.728$ ($p<0.02$) の有意の負相関が認められ、BM が減少するものほど PWV が増加するという傾向が有意であった。しかし、ALP 低値群では両者間に一定の関係は認められなかった (図4)。

考 察

加齢とともに PWV は増大し、BM は減少するという所見は、すでにこれまでも多くの報告がなされており^{3)6)~8)}、今回の検討でも同様の結果が得られた。一方、骨代謝が比較的亢進していると考えられる ALP 高値群では PWV と BM の間にも負の相関が認められ、骨代謝の亢進状態では、大動脈硬化度は骨粗鬆度の程度に関連性を有する可能性が示唆された。

PWVは主に壁弾性率により規定され、この壁弾性率に影響を与える最も重要な因子は動脈壁の石灰化であると考えられている⁹⁾。浅井ら¹⁰⁾は大動脈弓部あるいは腹部大動脈などのX線上の石灰化像が加齢とともに多発することを報告しており、Yuら¹¹⁾は病理組織学的にも動脈壁のCa含量が加齢とともに増加することを報告している。一方、人体における最大のCa蓄積部位は骨組織であり、ここで骨吸収と骨形成が常に行われ、血中と骨組織の間でCaは盛んに移動している。このCaのバランスが主に加齢に基づく内分泌異常などで崩壊し、骨のCaが負のバランスになることにより骨粗鬆症が発症すると考えられている。特にエストロゲン分泌の減少がみられる閉経後老年女性では骨粗鬆症が多発し、骨組織からの脱灰現象が起きて、骨のCa含有量つまりBMが減少するといわれている³⁾⁴⁾⁷⁾¹²⁾。

PWVとBMの関連性について、Fujitaら¹³⁾は山村の住民では海岸の住民に比べBMが有意に少なく、大動脈弓部石灰化が有意に多いことなどから、山村におけるCa摂取不足や日照時間の減少が骨粗鬆症の成因と関係し、骨粗鬆症が動脈壁石灰化と関連する可能性も示唆している。杉原ら³⁾も70、80歳代の老年女性でBMと腹部大動脈石灰化との間に負の相関を認め大動脈石灰化と骨粗鬆症の関連性を報告し、大内ら²⁾はPWVとBMの間に年齢の影響を除いても、統計学的に有意な相関を認め、BMの減少が大動脈硬化の危険因子になることを示唆している。さらに、折茂ら¹⁴⁾は骨に集積させた⁴⁵CaがビタミンDの多量投与2週間後に、大動脈の軟部組織に移動することをラットを用いて証明することにより、骨粗鬆症と動脈硬化の直接的な関連性を明らかにしている。また、Dimtrovskyら¹⁵⁾は成人大動脈のブラックから分離証明されたhydroxyapatiteが骨のCa基質であるhydroxyapatiteと同じ組成であり、動脈壁に沈着するCaは骨代謝と密接に関連することを示唆した。

我々は大動脈硬化度の指標としてPWV、骨粗鬆症の指標としてBMを用い、両者の関連を骨代謝の面から検討を加えるために血清ALP値の高低によって2群に分けて検討を行った。ALPは骨由来と肝由来のアイソエンザイムから成り、骨ALPは骨芽細胞に多く存在し、骨形成の指標として考えられている。骨ALPは骨成長期に高値を示し、その後低下して平坦で有意な変動なく経過するが50歳を過ぎてから、女性では骨ALPが再度上昇するようになり、この時期の女性に骨

粗鬆症が多発することに関係があると考えられている¹⁶⁾。一方、肝ALPは主に肝疾患により影響をうけるほか、有意な変動はみられず¹⁷⁾、肝機能に異常がなければ、今回のように血清ALPを用いて、骨ALPについて検討することが可能と考えられた。Delmasら⁴⁾は30～94歳の女性174例において、血清ALPが加齢とともに増加していることを報告しているが、大部分の骨粗鬆症において血清ALP値が正常範囲にとどまることが知られており、ALP値の上昇といっても病的な上昇を意味しているわけではない。今回の成績でも血清ALP値は全例正常域にあった。

本研究で、PWVとCMの関連性においてALP高値群で有意な負相関がみられたが、ALP低値群で相関は認められなかったことより、ALP値が比較的高値を示す状態では大動脈硬化度は骨粗鬆症の程度と関連性を有することが考えられた。しかし、PWVとBMのそれぞれの値がALP高値群と低値群の2群間で有意差が存在しなかったことから、ALPのみが動脈壁の石灰化や骨粗鬆症の程度を規定する因子とは考えられず、さらに、今後の検討が必要と思われた。

今後、老年人口の増加とともに骨粗鬆症や動脈硬化がさらに重大な問題となり、また老年者がより良いquality of lifeを送るためにも、これらの疾患の予防および治療が重要と考えられる。

尚、本論文の要旨は第31回日本老年医学会総会で発表した。

文 献

- 1) 折茂 肇：老人性骨粗鬆症の診断と治療。日本医事新報 3250：3—11, 1986.
- 2) 大内尉義, 折茂 肇：老年疾患とカルシウム, マグネシウム代謝。日老医誌 26：216—222, 1989.
- 3) 杉原伸幸, 松崎益徳, 加藤由紀子：高齢者における腹部大動脈石灰化と腰椎骨量との関係。日老医誌 26：256—264, 1989.
- 4) Delmas PD, Stenner D, Wahner HW, Mann KG：Increase in serum bone γ -carboxyglutamic acid protein with aging in women. Implications for the mechanism of age-related bone loss. J Clin Invest 71：1316—1321, 1983.
- 5) Nordin BEC, Peacock M, Aaron J, Crilly RG, Heuburn PJ, Horsman A, Marshall D：Osteoporosis and osteomalacia. Clin Endocrinol

- Metab 9 : 177—205, 1980.
- 6) Kogure S, Hayashi R, Sakaibori K, Kurihara S, Murata K : Aortic pulse wave velocity in atherosclerotic diseases. *Am J Med* 85 : 739, 1988.
 - 7) 丹野宗彦, 山田英男, 遠藤和夫, 林田興一, 井手宏, 栗原教光, 間島寧興, 千葉一夫 : CT による腰椎の骨塩の分布パターンとその加齢の影響について—ヒストグラム法による分析—. *日老医誌* 26 : 334—339, 1989.
 - 8) 小田修爾, 松下 哲, 高橋龍太郎, 井藤英喜, 江崎宏典, 服部明德, 戸田源二, 岡部紘明, 野間昭夫, 杉浦昌也, 蔵本 築, 豊倉康夫 : 老年者の大動脈脈波速度に関する研究. *動脈硬化* 13 : 1231—1236, 1985.
 - 9) 吉村正蔵 : 動脈硬化度の定量的測定と病理, 臨床との関連. *日内会誌* 58 : 58—63, 1969.
 - 10) 浅井幹一, 内藤通孝, 葛谷文男 : 動脈硬化とカルシウム代謝. *循環器科* 17 : 543—550, 1985.
 - 11) Yu SY, Blumenthal HT : The calcification of elastic fibers. I. Biochemical studies. *J Gerontol* 18 : 119—126, 1963.
 - 12) Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, Mazess RB, Offord KP, Melton LJ : Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging. Relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest* 67 : 328—335, 1981.
 - 13) Fujita T, Okamoto Y, Sakagami Y, Ota K, Ohta M : Bone changes and aortic calcification in aging inhabitants of mountain versus seacoast communities in the Kii Peninsula. *J Am Geriatr Soc* 32 : 124—128, 1984.
 - 14) 折茂 肇 : 加齢とカルシウム代謝. *日老医誌* 8 : 167—172, 1971.
 - 15) Dmitrovsky E, Boskey AL : Calcium-acid phospholipid-phosphate complexes in human atherosclerotic aortas. *Calcif Tissue Int* 37 : 121—125, 1985.
 - 16) 桑名友美, 杉田 収, 屋形 稔 : レクチン親和電気泳動法による血清アルカリホスファターゼ(ALP) アイソザイムの分画と意義. *臨床病理* 35 : 1264—1268, 1987.
 - 17) Schiele F, Henny J, Hitz J, Petitclerc C, Gueguen R, Siest G : Total bone and liver alkaline phosphatases in plasma : Biological variations and reference limits. *Clin Chem* 29 : 634—641, 1983.

Abstract

The Relationship Between the Aortic Pulse Wave Velocity and Osteoporosis in Elderly Women

Hideki Mori, Shinji Seto, Yasuhiko Oku, Kunitake Hashiba, Shizuka Ochi*,
Makiko Seto* and Genichirou Mameya*

The relationship between arteriosclerosis and osteoporosis (OP) was assessed in 20 elderly women. The aortic pulse wave velocity (PWV) was used as the index of arteriosclerosis and bone mineral content (BM) of the vertebral body, which was measured by quantitative computed tomography, was used as an index of OP. PWV and BM showed a significant correlation with aging (PWV and age: $r=0.466$, $p<0.05$, BM and age: $r=-0.487$, $p<0.05$). In the group in which the serum

alkaline phosphatase (ALP) was higher than 180 IU/l ($n=11$), there was a significant inverse correlation between PWV and BM ($r=-0.728$, $p<0.02$). On the other hand, there was no correlation between PWV and BM in the group in which ALP was lower than 180 IU/l ($n=9$). These results suggest that in cases with OP and high levels of ALP, calcium (Ca) seems to be released from the bone system and transferred to the wall of the aorta. The mechanism and pathogenesis of this Ca transference is unknown and should be investigated.

key words: *aortic pulse wave velocity, osteoporosis, serum alkaline phosphatase, arteriosclerosis*
(*Jpn J Geriatr* 28: 200-204, 1991)

The Third Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

* Department of Internal Medicine, Nagasaki Kita Hospital