降圧薬は骨量低下を抑制するか
ー骨粗鬆症のリスク要因の解明をめざす
藤原京スタディ男性骨折コホート研究

近畿大学医学部公衆衛生学
准教授　玉置　淳子

(共同研究者)
近畿大学医学部公衆衛生学　教授　伊木　雅之

はじめに

骨粗鬆症有病率は加齢とともに増加し、男性でも70歳後半で18%、80歳以上では20%が骨粗鬆症であると推定されており、男性においても看過できない問題となっている。

これまで、サイアザイド系利尿薬が尿中へのカルシウム排泄を抑制する[1]ことにより、骨密度減少や骨折リスク低下に予防的効果があることが報告されてきた[2]。最近、主流降圧薬の一つであるβブロッカー[3]とACE阻害薬[4]も同様に効果があることが報告され、サイアザイド系利尿薬とβブロッカーの骨折予防効果については各々15%の骨折リスク減少がメタ分析で報告されている[5]。しかし、日本人男性の骨代謝に対するこれらの降圧薬の影響は十分検討されていない。一方、平成19年の国民健康・栄養調査によると、日本人男性で降圧薬の服薬者割合は、60歳代で約3割、70歳以上で約半数を占めており[6]、降圧薬治療の骨代謝に与える影響を明らかにすることは重要である。

そこで、本研究では、「高齢者のQOLと住居環境に関するコホート研究―藤原京スタディ」を本体研究とし、地域在住の65歳以上の男性を対象とした大規模コホート研究によって、日本人男性について、骨粗鬆症の予防的効果が期待される降圧薬の骨密度および骨代謝マーカーへの影響を検討することを目的とした。

対象と方法

１．対象

平成19年10月中旬から奈良県において実施された「高齢者のＱＯＬと住居環境に関するコホート研究－藤原京スタディー」（主任研究者 奈良県立医大教授車谷典男）の部分研究「藤原京スタディ男性骨粗鬆症コホート研究」で、平成20年度に2,012人のベースライン調査を完遂した。藤原京スタディは、奈良県立医科大学と奈良県内の４市の共同プロジェクトで、対象市在住で、調査時65歳以上の住民男女4,448人からなる大規模コホート研究である。藤原京スタディおよび男性骨粗鬆症コホート研究の詳細は、既に報告している［7]。解析対象者は、骨代謝に影響する疾患や治療の既往者を除いた1,695人のうち、服薬状況・ライフスタイル要因等の情報を収集できた1,632人とした。

藤原京スタディ及び本課題は、奈良県立医科大学、近畿大学医学部の倫理委員会から承認され、本研究の実施にあたっては、対象者に説明文書を配布し、文書によ

る参加承諾を得た。

２．骨密度の測定

二重エネルギーX線吸収法Hologic社QDR4500A車載型にて腰椎と大腿骨近位部の骨密度を測定した。再現性はいずれも in vivo で1.2%（CV）程度と良好であった[8]。

３．骨代謝マーカーの測定

対象者から採血し凍結保存した血清を試料として用いた。オステオカルシン(OC)はIRMA法（IRMA「ミツビシ」：三菱化学）により測定した。測定感度は1ng/ml であった[9]。測定の変動係数は6.1%(intra-assayおよびinter-assayの変動係数は各々4.9%, 3.7%）であった。酒石酸耐性酸性ホスファターゼ５(TRACP-5b)は、酵素法(Osteolinks-TRAP-5b, Nitto Boseki）により測定した。測定感度は19.2mU/dl であった[10]。測定の変動係数は8.8%(intra-assay および inter-assay の変動係数は各々4.9%, 7.3%）であった。

４．体格・血液検査・ライフスタイル要因・現病歴・服薬状況の把握

体重・身長は自動測定計（Tanita TBF-215, Tanita Inc.)により測定した。血清脂質は、空腹時採血した検体を用い測定した。ライフスタイル状況、現病歴、服薬状況は質問票を用いて収集し、面接にて回答を補完した。身体活動量は妥当性が確認された質問票を用いて算出した[11]。

高血圧者は、収縮期血圧140mmHgまたは拡張期血圧90mmHg、または降圧薬内服者とした。

５．解析

ACE阻害薬、βブロッカー、サイアザイド系利尿薬の降圧薬服用有無別にみた２群別の骨密度および骨代謝マーカーをt-test, Mann-Whitney U-testを用いて検討した。降圧薬服用有無別の骨密度および骨代謝マーカー値を共分散分析を用いて検討した。解析にはSPSS (version 14.0J; SPSS, Tokyo, Japan)を用いた。

結果

１．対象者の属性とライフスタイル要因の分布対象者1,632人の基本的属性とライフスタイル要因の分布を表１示す。高血圧者の割合は76.0%で、降圧薬服用者は692人(42.4%, 692/1632)であった。降圧薬の内訳で最も多かったのはカルシウム拮抗薬で42.4%(398/692)、次いでアンギオテンシンII受容体拮抗薬35.7%(247/692)であった。ACE阻害薬は9.0%(62/692)、βブロッカー5.9%(41/692)、サイアザイド系利尿薬は

表1 対象者の年齢階級別にみた属性、奈良藤原京study男性骨折コホート研究、2008

	全体 (N=1632)
年齢、歳	73.0 (5.1)
体重、kg	61.3 (8.5)
身長、cm	162.8 (5.7)
BMI、kg/m^2	23.1 (2.7)
総コレステロール、mg/dl	207.4 (32.8)
トリグリセリド、mg/dl	130.3 (72.6)
HDLコレステロール、mg/dl	55.3 (14.2)
LDLコレステロール、mg/dl	123.7 (29.7)
収縮期血圧、mmHg	145.7 (20.0)
拡張期血圧、mmHg	77.4 (11.4)
高血圧[c]、%	76.0%
腰椎骨密度、g/cm^2	1.032 (0.191)
大腿骨頸部骨密度、g/cm^2	0.885 (0.125)
血清オステオカルシン、	4.9 (1.5)
血清TRACP5b、mU/dl	208.3 (1.7)
非喫煙者、%	22.4%
現在の喫煙者、%	17.5%
禁煙者、%	60.1%
飲酒習慣 6回/週以上、%	48.7%
身体活動量、kcal/日	182 (80, 376)
牛乳摂取 200ml/日以上、%	51.8%

表内数値は平均(標準偏差)、オステオカルチンとTRACP5については幾何平均(幾何標準偏差)、身体活動量については中央値(四分位

TRACP5b: Tartrate resistant acid phosphatase isoenzyme 5b

[a] 収縮期血圧140mmHgまたは拡張期血圧90mmHg、または降圧薬内服者。

1.7%(12/692)であった。

２．降圧薬服用の有無と骨密度・骨代謝マーカー値との関連

降圧薬（ACE 阻害薬、βブロッカー、サイアザイド系利尿薬）の種類別にみた服用の有無別の 2 群間でみると、ACE 阻害薬服用群では、骨密度、骨代謝マーカーとも有意な差はなかった。βブロッカーについてみると、服用群で腰椎骨密度が有意に高く、血清 OC、TRACP5b のいずれも有意に低かった。サイアザイド系利尿薬については、服用群では、血清 OC が低い傾向にあり、TRACP5b 値は有意に低かった（表 2）。

年齢・体格・ライフスタイル要因・他の薬剤服薬状況で調整した骨密度と骨代謝マーカーの値をβブロッカー服用の有無別に示した結果を表３に示す。年齢、体重、身長で調整するといずれの骨密度値にも有意差は認められなかった。OC、TRACP5b については、年齢、身長、体重、およびライフスタイル要因で調整しても(モデル２、表３)、さらに骨代謝に影響する可能性のある脂溶性スタチン、塩酸ピオグリタゾン、ビタミンＫ抵抗性経口抗凝固剤および総コレステロール値を調整に加えても(モデル３、表３)、服用有りの群で有意に低かった。表 3 のモデル 3 と同様の解析を ACE 阻害薬について行ったが骨密度と骨代謝マーカーのいずれも有意な差はみとめられなかった。同様の解析をサイアザイド系利尿薬について行った結果では、骨密度に有意な差はなかったが、OC、TRACP5b 値(幾何平均[標準誤差])のいずれも服用群で値が低かった(OC,4.89[0.03] vs 4.07[0.32]ng/ml, p=0.066.TRACP5b, 208.91[0.03] vs 208.28[0.33]mU/dl, p=0.007）。

表2　種類別降圧薬の服用毎別にみた骨密度及び骨代謝マーカー、N=1632、奈良藤原京study男性骨折コホート研究、2008

	服用無し	服用有り	P値[b]
ACE阻害薬	(n=1570)	(n=62)	
腰椎骨密度、g/cm²	1.033 (0.191)	1.004 (0.190)	0.267
大腿骨頸部骨密度、g/cm²	0.886 (0.125)	0.871 (0.117)	0.360
血清オステオカルシン、ng/ml	4.90 (1.52)	4.61 (1.53)	0.289
血清TRACP5b、mU/dl	208.3 (1.7)	208.2 (1.6)	0.721
βブロッカー	(n=1591)	(n=41)	
腰椎骨密度、g/cm²	1.030 (0.191)	1.096 (0.158)	0.034
大腿骨頸部骨密度、g/cm²	0.884 (0.125)	0.910 (0.116)	0.201
血清オステオカルシン、ng/ml	4.91 (1.52)	4.08 (1.46)	0.002
血清TRACP5b、mU/dl	210.0 (1.7)	151.2 (1.9)	＜0.001
サイアザイド系利尿薬	(n=1620)	(n=12)	
腰椎骨密度、g/cm²	1.031 (0.191)	1.095 (0.203)	0.265
大腿骨頸部骨密度、g/cm²	0.885 (0.125)	0.921 (0.133)	0.317
血清オステオカルシン、ng/ml	4.90 (1.52)	4.07 (1.41)	0.073
血清TRACP5b、mU/dl	208.9 (1.7)	140.0 (1.7)	0.005

表内数値は平均(標準偏差)、オステオカルチンとTRACP5については幾何平均(幾何標準偏差)を示す。

TRACP5b: Tartrate resistant acid phosphatase isoenzyme 5b

[a] スタチンの内訳は、アトルバスタチン(n=48)、シンバスタチン(n=21)、ロバスタチン(n=21)、ピタバスタチン(n=12)、フルババスタチン(n=8)。

[b] P-値は、t-test、Mann-Whitney U-testにより求めた。

[c] 収縮期血圧140mmHgまたは拡張期血圧90mmHg、または降圧薬内服者。

表3　βブロッカー内服の有無別にみた骨密度と骨代謝マーカー, N=1632

	服用無し（ n = 1591 ）				服用有り（ n = 41 ）				P値[a]
腰椎骨密度、g/cm^2									
モデル1（年齢、体重、身長で調整）	1.031	(	0.005	)	1.068	(	0.029	)	0.204
モデル2[b]	1.030	(	0.005	)	1.067	(	0.029	)	0.211
モデル3[c]	1.030	(	0.005	)	1.074	(	0.029	)	0.145
大腿骨近位部骨密度、g/cm^2									
モデル1（年齢、体重、身長で調整）	0.885	(	0.003	)	0.876	(	0.018	)	0.602
モデル2[b]	0.885	(	0.003	)	0.878	(	0.018	)	0.706
モデル3[c]	0.885	(	0.003	)	0.880	(	0.018	)	0.771
血清オステオカルシン、ng/ml									
モデル1（年齢、体重、身長で調整）	4.91	(	0.03	)	4.08	(	0.165	)	0.017
モデル2[b]	4.91	(	0.03	)	4.08	(	0.172	)	0.024
モデル3[c]	4.91	(	0.03	)	4.08	(	0.175	)	0.039
血清TRACP5b、mU/dl									
モデル1（年齢、体重、身長で調整）	210.02	(	0.03	)	151.23	(	0.17	)	0.002
モデル2[b]	209.98	(	0.03	)	151.23	(	0.18	)	0.006
モデル3[c]	209.98	(	0.03	)	151.23	(	0.18	)	0.009

表内数値は、骨密度については平均（標準誤差）, オステオカルシン、TRACP5については幾何平均（標準誤差）。
TRACP5b: Tartrate resistant acid phosphatase isoenzyme 5b
[a] P-値は、共分散分析により求めた。
[b] 年齢、体重、身長、現在の喫煙者(yes/no)、禁煙者(yes/no)、牛乳200ml/日以上(yes/no)、飲酒頻度6回/週以上(yes/no)、身体活動量(kcal/日)にて調整した。身体活動量については、最低四分位をreferenceとし四分位の各々をダミー変数としてモデルに投入した。
[c] モデル2の説明変数に加え、脂溶性スタチン、塩酸ピオグリタゾン、ワルファリンの内服の有無にて調整した。

考察

今回、藤原京男性骨粗鬆症研究のベースライン研究結果を用い地域在住の 65 歳以上の男性 1,632 人について解析した結果、ACE 阻害薬、βブロッカー、サイアザイド系利尿薬のいずれの服用の有無別でも腰椎と大腿骨近位部の骨密度に有意な差はみられなかった。しかし、βブロッカーとサイアザイド系利尿薬については、年齢、体格、ライフスタイル要因や他の薬剤服薬状況で調整しても服用群で骨形成マーカーであるオステオカルシンと、骨吸収マーカーTRACP5b が低下の傾向にあることが明らかとなった。特に、βブロッカー服用では骨代謝マーカーの有意な低下が認められ、骨密度低下に対する抑制効果の可能性が示唆された。

βブロッカーの骨代謝に関するメカニズムの全ては解明されていないが、βブロッカー受容体が骨芽細胞と破骨細胞に存在しアドレナリン作動性調節が骨代謝に関与することがヒト細胞で示されている[12]。既知の報告によると、少なくとも3カ月以上のβブロッカー服用で骨密度の低下抑制効果が観察されており[13]、今回の我々の検討では、βブロッカー服用の有無で骨密度値に差がみとめられなかったのは、βブロッカー服用者が41人と少なく服用期間の短い者を除外していないことが関与している可能性は考えられる。サイアザイド系利尿薬服用についての今回の結果についても同様な可能性が考えられる。ACE阻害薬については、広島コホートでの観察研究でも、服用者で逆に骨減少の度合いが大きかったことが報告されており[14]、今回の結果は、我が国での報告[14]と矛盾していなかった。

今回の解析に用いた地域在住の高齢男性の降圧薬処方の内訳で最も多かったのは第一選択薬として高齢者にも適応となるカルシウム拮抗薬で約 4 割が占めていた。ついで、副作用が比較的少ないアンギオテンシン II 受容体拮抗薬が 3 割強を占めてお

り、処方薬の約1割を占めていたACE阻害薬は、今回の検討結果でも我が国における既知の報告でも骨代謝に対する効果は認められなかった。今回の検討結果で骨代謝に対する影響が示唆されたβブロッカーは、高齢者で併発する可能性が高い心機能低下例や糖尿病合併例では適応とならない薬剤であり、今日の検討結果でも降圧薬服薬者中約 6%が服用しているに過ぎなかった。しかし、今後、β ブロッカーやサイアザイド系利尿薬の骨代謝に対する効果がより明らかとなれば、降圧薬処方の際のベネフィットの一つに骨代謝に対する効果が加えられ総合的に検討される可能性はあると考える。

今回、ACE 阻害薬、βブロッカー、サイアザイド系利尿薬服用の有無別で骨密度に有意な差はみられなかったが、β ブロッカーとサイアザイド系利尿薬については降圧薬治療者で骨代謝マーカーの有意な低下が認められ、骨密度低下に対する抑制効果の可能性が示唆された。本研究は、コホート研究のベースライン調査結果を検討したため、今回の結果は断面的あるいは回顧的なものである。今後は、縦断研究によって骨代謝マーカー、骨密度変化、もしくは骨折発生とこれらの降圧薬内服との関連を検討する予定である。

要旨

「高齢者のＱＯＬと住居環境に関するコホート研究―藤原京スタディ」を本体研究とし、地域在住の 65 歳以上の男性を対象とした大規模コホート研究によって、日本人男性について、骨粗鬆症の予防的効果が期待される降圧薬の骨密度および骨代謝マーカーへの影響を検討することを目的とした。解析対象者は、骨代謝に影響する疾患や治療の既往者を除いた 1,695 人のうち、服薬状況等の情報を収集できた 1,632 人とした。骨代謝への効果が期待される降圧薬は ACE 阻害薬、β ブロッカー、サイアザイド系利尿薬で、腰椎と大腿骨近位部の骨密度、骨形成マーカーであるオステオカルシン(OC)、骨吸収マーカーである酒石酸耐性酸性ホスファターゼ５(TRACP-5b)との関連を断面的に検討した。降圧薬服用者は 692 人（42.4%）で、最も多かったのはカルシウム拮抗薬で 42.4%、ACE 阻害薬は 9.0%、βブロッカー5.9%、サイアザイド系利尿薬は 1.7%であった。ACE 阻害薬服用群では、骨密度、骨代謝マーカーとも有意な差はなかった。β ブロッカー服用群では、腰椎骨密度が有意に高く、血清 OC、TRACP5b のいずれも有意に低かった（いずれも $p<0.05$)。骨代謝マーカーについては年齢・体格・ライフスタイル要因・他の薬剤服薬状況で調整しても有意な差が認められた。サイアザイド系利尿薬服用群では、OC 値が低い傾向にあり($p=0.073$)、TRACP5b 値は有意に低く、調整変数を加えても同様な結果であった。今回の検討で、β ブロッカーとサイアザイド系利尿薬については、骨密度低下に対する抑制効果の可能性が示唆された。今後は、縦断研究によって骨代謝マーカー、骨密度変化、もしくは骨折発生とこれらの降圧薬内服との関連を検討する予定である。

謝辞

本研究に対しまして研究助成を賜りました財団法人　大和証券ヘルス財団に深謝いたします。

文献

[1] Ellison DH, Velazquez H, Wright FS：Thiazide-sensitive sodium chloride cotransport in early distal tubule, Am J Physiol *,* 253(3 Part 2): F546–54, 1987

[2] Schoofs MW, Van Der Klift M, Hofman A et al：Thiazide diuretics and the risk for hip fracture, *Ann Intern Med,* 139: 476–82, 2003

[3] Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR：Use of beta-blockers and risk of fractures, JAMA, 292:1326-32, 2004

[4] Lynn H, Kwok T, Wong SY, Woo J, Leung PC：Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese, Bone, 38:584-8, 2006

[5] Wiens M, Etminan M, Gill SS, Takkouche B：Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies, J Intern Med, 260:350-62, 2006

[6] 健康・栄養情報研究会編　国民健康・栄養の現状―平成18年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より―　第一出版株式会社、東京、2009

[7] Iki M, Fujita Y, Tamaki J, et al：Design and baseline characterisitcs of a prespective cohort study for determinants of osteoporotic fracture in community-dwelling elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study, BMC Musculoskeletal Disorders, 10:165, 2006

[8] Iki M, et al：Bone mineral density of the spine, hip and distal forearm in representative samples of the Japanese female population: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study, Osteoporos Int, 12:529-37, 2001

[9] 川口　浩、松本　俊夫、黒川　高秀、et al：Monoclonal 抗体を用いた two-site immunoradiometric assay (IRMA) による血清 BGP 濃度の測定、ホルモンと臨床 38、1291–1296、1990

[10] 西沢　良記、稲場　雅章、石井　光一、et al：　新規に開発された血中骨型特異的酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ　(TRACP-5b)　測定の検討、医学と薬学 54、709-17、2005

[11] Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P：International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity, Med Sci Sports Exerc, 35:1381-95, 2003

[12] Arai M, Nagasawa T, Koshihara Y, Yamamoto S, Togari A：Effects of beta-adrenergic agonists on bone-resorbing activity in human osteoclast-like cells, *Biochim Biophys Acta,* 1640:137-42, 2003

[13] Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, Kotowicz MA, Seeman E, Nicholson GC：Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study, J Bone Miner Res, 19:19-24, 2004

[14] Masunari N, Fujiwara S, Nakata Y, Furukawa K, Kasagi F：Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor and benzodiazepine intake on bone loss in older Japanese, Hiroshima J Med Sci, 57:17-25, 2008