

論文内容の要旨

氏 名 門脇英子

学位の種類 博士(医学)

学位記番号 医第1021号

学位授与の日付 平成22年3月23日

学位授与の要件 学位規程第4条第1項該当

学位論文題目 Prevalent vertebral deformity independently increases incident vertebral fracture risk in middle-aged and elderly Japanese women : The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study
(中高年期日本人女性の既存椎体骨折は独立して新規椎体骨折のリスクを高める : JPOS コホート研究)

論文審査委員 (主査) 教授 伊 木 雅 之
(副主査) 教授 奥 村 二 郎
(副主査) 教授 濱 西 千 秋

【目的】

既存椎体骨折による新規椎体骨折のリスク上昇に関するエビデンスは、中年期女性については不十分である。そこで、地域住民ベースの日本人女性コホートを用いてこのリスク上昇を明らかにするために本研究を行った。

【方法】

対象者は、日本の3つの市町村から無作為に抽出された50-79歳の女性712名で、それを6年間追跡した。X線吸収法によるデジタル画像上で椎体高を計測し、McCloskey-Kanis基準により椎体骨折を判定した。追跡時には、ベースライン時から椎体高が20%以上短縮し、かつ追跡時にMcCloskey-Kanis基準により骨折と判定された、もしくはGenant判定でgrade2以上と判定された椎体を新規骨折椎体とした。既存椎体骨折による新規椎体骨折のリスク上昇は、ポアソン回帰式を用いて発生率比として評価した。既存椎体骨折に関連する12因子を説明変数としたロジスティック回帰式により、既存椎体骨折の存在確率の期待値を求め、これを傾向スコアとした。この傾向スコアを用いて、新規椎体骨折発生の率比を調整した。

【結果】

対象者中、既存椎体骨折は77名(106椎体)に存在した。傾向スコアが0.1上昇することにより、既存椎体骨折の存在確率は2倍高まった。追跡期間中に73名(108椎体)に新規椎体骨折が発生し、その粗率比は、4.63(95%信頼区間(CI), 3.04-7.04)で、傾向スコアを調整すると2.96(95%CI, 1.77-4.94)に低下した。調整率比を年代別に求めると、50歳代では7.19(95%CI, 1.04-49.6)、60歳代では3.19(95%CI, 1.27-7.97)、70歳代では2.34(95%CI, 1.33-4.11)で、50歳代の率比は70歳代のそれよりも有意に大きかった。

【結論】

日本人女性において、既存椎体骨折は他のリスク要因とは独立して新規椎体骨折のリスクを約3倍に高めた。この関連性は、高齢女性よりも中年女性においてより強い傾向が認められた。

	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
博 士 論 文 の 印 刷 公 表	2009年11月19日 公 表	出版物名
	公 表 内 容	Osteoporosis International doi: 10.1007/s00198-009-1113-9
	全 文	2009年11月19日 発 行

論文審査結果の要旨

骨粗鬆症は骨折を介して高齢者の Activity of daily living (ADL)を障害し、Quality of life (QOL)を低下させ、さらに健康寿命を短縮する。併せて、その高い有病率は、高齢者の健康のみならず、医療経済上も極めて重要な問題となっている。骨粗鬆症が引き起こす骨折の中で、椎体骨折は最も頻度が高いものであるが、無症候性であることが多く、本人が骨折を自覚しないので、しばしば放置されている。しかし、椎体骨折は運動器に止まらない身体機能の障害を惹起し、QOLを低下せしめ、死亡のリスクを上げる。また、既存椎体骨折は年齢や骨密度とは独立して新規椎体骨折のリスクを上げ、さらに大きな問題を呈するとされている。しかし、椎体骨折を有する者は、通常多くのリスク要因を持つので、これらのリスク要因の影響を除かない限り、既存椎体骨折の新規椎体骨折発生リスクは過大評価されてしまう。また、これらの検討の多くは高齢者について行われており、中年者についてはわかっていなかった。

そこで、本学位申請者は日本人女性の代表性のあるコホート研究である The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study のデータを用いて、あらゆるリスク要因の影響を除いて既存椎体骨折の新規椎体骨折発生リスクを、しかも年齢階級別に評価しようと考えた。しかし、リスク要因の数は多く、限られた骨折数の集団でそれを調整するには統計モデル上の限界があった。そこで、学位申請者は各種のリスク要因から既存椎体骨折を持つ確率、即ち傾向スコア (propensity score) を求め、これに既存椎体骨折のリスク要因の影響を代表させ、新規椎体骨折の独立した影響を評価しようと考えた。

対象者は、地域住民から無作為抽出された 50-79 歳の女性 712 名で、X 線吸収法によるデジタル画像上で椎体高を計測し、McCloskey-Kanis 基準で既存椎体骨折を判定し、3年後、あるいは6年後の追跡調査時に椎体高が 20%以上短縮し、かつ McCloskey-Kanis 基準を満たす椎体を新規骨折と判定した。なお、椎体高が 20%以上短縮したが、McCloskey-Kanis 基準を満たさ

ない場合には Genant の semi-quantitative method を適用し、Grade 2 以上となる椎体を新規骨折と判定した。baseline 時に骨密度を含む 12 の既存椎体骨折関連要因を説明変数とした logistic 回帰により骨折の推定存在確率を求め、これを傾向スコアとした。この傾向スコアを Poisson 回帰式に投入して椎体骨折関連要因を調整し、既存椎体骨折による新規椎体骨折の調整発生率比を求めた。

その結果、追跡期間中に 73 名 (108 椎体) に新規椎体骨折が発生し、その粗発生率比は 4.63 (95%信頼区間, 3.04-7.04) で、年齢や骨密度で調整すると発生率比は順次低下し、傾向スコアを調整すると 2.96 (95%信頼区間, 1.77-4.94) となった。傾向スコアを導入することでモデルは安定し、信頼区間も狭まり、年齢階層別の解析も可能になった。その結果、50 歳代では 7.19 (95%信頼区間, 1.04-49.6) ともっとも大きく、60 歳代 3.19 (95%信頼区間, 1.27-7.97)、70 歳代 2.34 (95%信頼区間, 1.33-4.11) と高齢になるほど発生率比は小さくなり、50 歳代の率比は 70 歳代のそれよりもほぼ有意に大きいことが確認された。

日本人において既存椎体骨折による新規椎体骨折のリスク上昇を検討した研究はこれまで 2 件報告されている。1 つは広島と長崎の原爆被災者コホート、他方はハワイ在住日系人コホートである。前者は放射線の影響を調査するため長年にわたって厳しく医学的に管理されており、後者は生活習慣が時間経過と共にアメリカ型に変化している。そのため、いずれも日本人を代表する集団とは言い難く、そこから得られた結果を日本人に当てはめることは困難である。それに対して、申請者が検討した対象集団は日本人から無作為に抽出された女性からなる集団で、そこから得られた結果はまさに現日本人の結果と言ってよく、現実の予防対策を立案、更新する際に大きな価値を発揮すると考えられる。

これまで既存椎体骨折による新規椎体骨折のリスク上昇を検討した報告

はなかったが、申請者が発見した中年女性での大きなリスクの上昇は今後の骨粗鬆症対策を考える上で大きな示唆を与えている。一般に骨密度は1標準偏差低下することで骨折のリスクが1.6から2倍程度上昇することがわかっている。申請者が報告した50歳代女性の新規椎体骨折リスクの上昇は約7倍で、骨密度に換算すると3標準偏差以上の低下となる極めて大きなリスク上昇で、看過できないものと言わねばならない。現在の骨粗鬆症検診では骨密度の測定はするが、椎体骨折の検索はしておらず、既存椎体骨折による新規椎体骨折の大きなリスク上昇を見過ごしている。今後、この点を考慮した骨粗鬆症検診のあり方を検討していかねばならない。

以上、学位申請者は既存椎体骨折は他のリスク要因とは独立して新規椎体骨折のリスクを約3倍に高め、この関連は中年女性でより強い傾向を初めて報告した。この所見は新規骨折予防のために既存椎体骨折を検索する意義を示すもので、特に中年女性を含めた骨粗鬆症検診の実施内容を検討する重要な資料となる。よって、本論文は学位論文に値すると判断された。

以上をふまえ、主査と副主査は規定の各種審査試験、ならびに博士学位論文公聴会（平成22年2月9日）を実施し、慎重に審査した結果、本論文は博士（医学）学位論文に値すると判断した。

氏名	増野功一
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	医第1022号
学位授与の日付	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	Experimental Study on Preventive Effects of Statin and ARB for Metabolic Syndrome: Using a New Animal Model, Obese Stroke-prone Spontaneous Hypertensive Rats (メタボリックシンドロームに対するスタチン及びARBの発症抑制効果に関する実験的研究：新規動物モデル肥満型脳卒中易発症性高血圧自然発症ラットを用いて)
論文審査委員（主査）	教授 伊藤浩行
	（副主査） 教授 池上博司
	（副主査） 教授 東野英明