

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18390201
 研究課題名 (和文) 大規模無作為標本コホート十年追跡による骨折の絶対リスクに基づく
 予防介入閾値の設定
 英課題名 (英文) Absolute fracture risk assessment and intervention threshold according
 to 10-year follow-up data of a large scale random sample cohort
 研究代表者
 伊木 雅之 (IKI MASAYUKI)
 近畿大学・医学部・教授
 研究者番号：50184388

研究成果の概要：骨粗鬆症性骨折のリスク評価法を確立するため、JPOS Cohort 1515 人を満 10 年追跡した。DXA による digital 写真で診断した新規椎体骨折のリスクを多重 logistic 回帰で評価すると、既存椎体骨折、年齢、大腿骨近位部骨密度、閉経、骨折既往・卵巣摘除・高血圧・高脂血症・骨粗鬆症の既往を独立変数としたモデルで ROC 曲線下面積が 0.752 となったが、実用化にはもう一段の改善が必要と考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	8,900,000	0	8,900,000
2007 年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	14,900,000	1,800,000	16,700,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学

キーワード：地域保健

1. 研究開始当初の背景

我が国では骨粗鬆症検診が法定検診として広く実施されている。そこでは骨密度を測定し、それが若年成人値の 80%未満の場合に要精検と判定される。しかし、この値は骨折リスク評価に基づいたものではない上に、そもそも骨折のリスク要因は低骨密度や骨密度を低下させる要因だけではない。転倒既往は骨密度とは全く独立した骨折のリスク要因であるし、喫煙や飲酒も独立して骨折リスクを上げる。地域で実施すべき検診は骨密度測定だけでなく、幅広いリスク要因に基づく個々人の骨折リスク評価であり、許容できない骨折リスク上昇が推定される、すなわち介入閾値を超える個人にはそのリスクプロファイルに対応した対策を提示するものでな

ければならない。しかし、現実にはそのような健診はいまだ実施されたことがない。その理由は、幅広いリスクプロファイルに基づく骨折リスク評価法が確立されていないことで、そのような評価法を提供できるコホート研究が実施されていないことである。

報告者らは、平成 7-8 年度に大規模無作為抽出標本調査を実施し、それを Baseline として、平成 10-11 年度、平成 14 年度に追跡調査を成功させ、それに引き続き、満 10 年の追跡となる 4 回目の調査を行った。本研究は無作為抽出標本を対象に、身体各部位の骨密度、骨代謝マーカー、遺伝子多型、各種ライフスタイル要因などを幅広く把握したコホート研究で他に類を見ないもので、10 年間の追跡により、椎体骨折のリスクについ

でも分析可能となった。

2. 研究の目的

本研究では、

- (1) 骨折、骨粗鬆症のリスク要因とベネフィシアル要因を遺伝子多型からライフスタイル・行動特性にいたる幅広い視野で同定する。
 - (2) リスク要因を除去、減弱し、ベネフィシアル要因を付加、増強する実行可能な対策を立案する。
 - (3) これらの要因によって骨折の絶対リスク評価法を確立し、骨折予防のための介入閾値を設定する。
- 以上を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象者

Baseline 研究の受診者 1866 人の内、10 年時点でも同市町で居住していた 1515 人を対象に以下の内容の追跡調査を案内した。

(2) 胸腰椎のデジタル画像撮影

椎体骨折は自覚症状が少なく、必ずしも本人が骨折と認識しないので、診断には X 線撮影が必要である。椎体骨折は治癒しても変形が残るので、陈旧性骨折も把握できる。問題は大きな X 線被曝と撮影装置が調査現場にないことである。そこで、50 歳以上の対象者 800 人について研究協力機関が管理する Hologic 社 QDR4500A 車載型を用い、単一エネルギー X 線吸収法により胸腰椎側面のデジタル画像を撮影した。骨折の診断は Hologic 社製骨形態計測ソフトウェアにて McCloskey-Kanis 基準を用いて行った。

(3) 症候的骨折の把握

椎体骨折以外の骨折は治癒するので、調査時に X 線撮影を行ってもすべての骨折が把握できるわけではない。そこで、追跡期間中の骨折罹患については問診で把握する。これを症候的骨折(Clinical fracture)と言い、「痛みを伴い、医療機関で X 線撮影を受けて医師によって診断された骨折」と定義した。この方法は海外の研究で広く用いられており、非椎体骨折は十分精度良く把握できるとされている。

(4) 骨密度の測定

過去 3 回の調査と同一部位を同一機器で測定した。すなわち、二重エネルギー X 線吸収法(DXA)Hologic 社 QDR4500A 車載型にて第 2-4 腰椎正面と大腿骨近位部の骨密度を、現有の Norland/Stratec 社製 pDXA にて橈尺骨遠位部の骨密度を測定した。本機は定期的に校正され、再現性はいずれも in vivo で 1% (CV) 程度と良好であった。また平成 10-11 年度の調査で追加された定量的超音波骨評

価法(QUS)Hologic 社製 Sahara による腫骨の測定も併せて実施した。

(5) 体格、筋力の測定

椎体骨折を生じると身長が短縮が起き、低体重は低骨密度を引き起こすので、体格の計測は重要な項目である。本研究では自動身長体重計(竹井機器工業 TK-11868h)によって Baseline 時点から極めて精度良く測定されている。本研究でも同じ機器を用いて測定した。筋力はストレインゲージ握力計(竹井機器工業 TKK5101)で握力を測定した。

(6) 既往歴、家族歴、ライフスタイルについての面接調査

骨折や骨密度の変化に影響する要因として、家族の骨折の発生状況、食生活、喫煙・飲酒歴、運動習慣、労働状況などのライフスタイル項目を、特に追跡期間中の変化に注意しつつ詳細に対象市町の保健師が聴取した。カルシウム摂取量は有効性が確認された食品群別摂取頻度調査法によって推定した。この聞き取りは管理栄養士が行った。

(7) 骨代謝マーカーの測定

Baseline 時に測定可能であったものは全て測定済みだが、新規マーカーの測定用に本研究では血清を -80°C で冷凍保存していたので、それを用いた。ただし、10 年の冷凍保存に耐えるものでなければならないので、I 型コラーゲン C 末端テロペプチド(CTX)と同 N 末端テロペプチド(NTX)測定した。また、骨代謝に特異的なマーカーではないが、コラーゲン代謝を介して骨強度に影響する可能性のある homocysteine、高感度 CRP、pentosidine を測定した。

(8) 統計解析

骨折の相対リスク評価法の確立のために、追跡期間中の椎体骨折に対して各部位の骨密度と骨折既往、転倒既往、体格、ライフスタイル要因が持つ寄与の大きさをロジスティック回帰分析で求め、骨折の相対リスク評価モデルを構築した。次に骨代謝マーカーの追加によるリスク評価モデルの改善を追求した。

4. 研究成果

(1) 受診者数と受診率

受診者は 1040 人で、受診率は 68.6%であった。年齢階級別に見た受診率を表 1 に示す。若年者でやはり追跡率はやや低く、今回の調査時の年齢が 80 歳代となった者の受診率も 41.0%と低かった。その他の年代では 80%前後で、目標としていた受診率が確保できた。

表 1. 年齢階級別に見た受診者数と受診率

年齢	対象者数	受診者数	受診率
25-39	216	129	59.7
40-49	266	191	71.8
50-59	282	219	77.7
60-69	273	230	84.2
70-79	261	182	69.7
80-89	217	89	41.0
計	1515	1040	68.6

(2) 追跡期間中の骨密度変化

10年間の追跡期間中に骨密度は、腰椎では50歳代を中心に、大腿骨では50歳以降直線的に低下した(図1)。

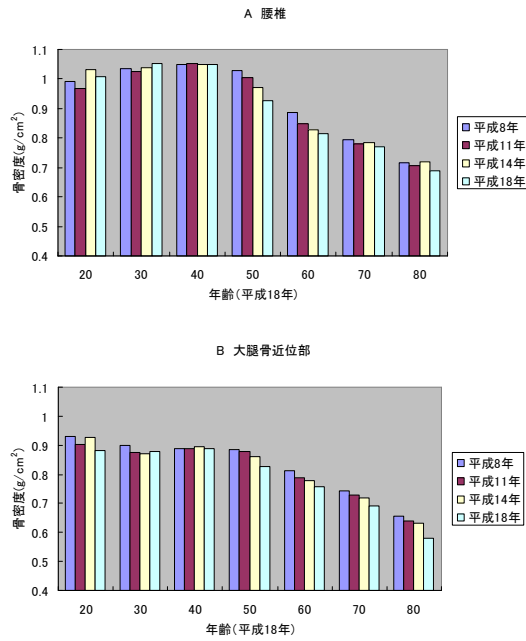


図 1. 追跡期間における骨密度の変化

骨密度の年間変化率で見ると、腰椎では閉経年齢である50歳前後で、大腿骨近位部では70歳代で大きく低下した。(図2)

(3) 既存椎体骨折のリスク要因

baseline時に50歳以上で、3年時か6年時の少なくとも1度の追跡調査を受診した712人について既存椎体骨折と追跡期間中の新規椎体骨折の発生状況、並びにそれぞれのリスク要因を検討した。

対象者中 baseline 時点で椎体骨折を持っていたのは77人(10.8%)で、その有無で特性を比較したのが表2である。既存椎体骨折群は高齢で、体格が小さく、骨密度が低く、卵巣摘除術を高頻度を受け、高血圧が多く、ホルモン治療を受けておらず、日常生活の活動強度が高い傾向にあった。

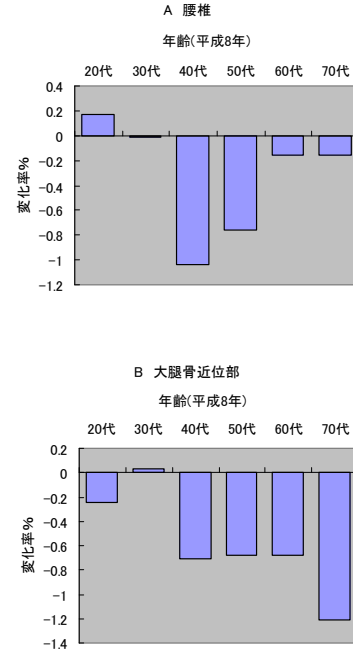


図 2. 10年間における骨密度の変化率

表 2. 既存椎体骨折の有無による特性の比較

	With deformity (n = 77)	Without deformity (n = 635)	p-value
Age (year)	69.4 ± 6.7	63.5 ± 8.1	<0.001
Height (cm)	144.5 ± 6.0	148.9 ± 5.3	<0.001
Weight (kg)	51.2 ± 10.3	53.8 ± 8.2	0.012
BMI (kg/m ²)	24.5 ± 4.3	24.2 ± 3.3	0.534
Lumber spine BMD (g/cm ²) [*]	0.730 ± 0.123	0.816 ± 0.136	<0.001
Total hip BMD (g/cm ²)	0.671 ± 0.133	0.754 ± 0.115	<0.001
Femoral neck BMD (g/cm ²)	0.592 ± 0.104	0.662 ± 0.099	<0.001
Age at menarche (year)	15.7 ± 1.9	15.5 ± 1.9	0.353
Age at menopause (year) ^{**}	48.8 ± 3.4	49.9 ± 3.3	0.009
Postmenopause	76 (98.7 %)	579 (91.2 %)	0.022
History and status at baseline of diseases			
Non-vertebral fracture	21 (27.3 %)	124 (19.5 %)	0.111
Thyroid disease	4 (5.2 %)	24 (3.8 %)	0.546
Parathyroid disease	0 (0.0 %)	3 (0.5 %)	0.546
Collagen disease	2 (2.6 %)	21 (3.3 %)	0.793
Malignancy	2 (2.6 %)	17 (2.7 %)	0.967
Infertility, ovarian dysfunction	0 (0.0 %)	5 (0.8 %)	0.435
Bilateral oophorectomy	5 (6.5 %)	15 (2.4 %)	0.038
Asthma	2 (2.6 %)	8 (1.3 %)	0.346
Diabetes mellitus	6 (7.8 %)	31 (4.9 %)	0.277
Hypertension	28 (36.4 %)	149 (23.5 %)	0.013
Hyperlipidemia	2 (2.6 %)	37 (5.8 %)	0.240
Osteoporosis	6 (7.8 %)	10 (1.6 %)	0.001
Estrogen replacement therapy	0 (0.0 %)	9 (1.4 %)	0.293
Other hormone therapies	0 (0.0 %)	23 (3.6 %)	0.090
Lifestyle factors			
Physically active lifestyle	30 (39.0 %)	180 (28.3 %)	0.054
Habitual exercise (≥ 2 times/week)	17 (22.1 %)	169 (26.6 %)	0.392
Ever-smoking	3 (3.9 %)	14 (2.2 %)	0.359
Alcohol drinking (≥ 1 drink/week)	7 (9.1 %)	76 (12.0 %)	0.457
Coffee drinking (≥ 1 cup/day)	30 (39.0 %)	306 (48.2 %)	0.126
Milk drinking (≥ 1 glass/day)	54 (70.1 %)	410 (64.6 %)	0.333
Dietary calcium intake (mg/day)	663 ± 282	686 ± 260	0.464
Rate of incident vertebral fracture during foll	25 (32.5 %)	48 (7.6 %)	<0.001

表3には既存椎体骨折のリスクを上げる傾向にあった要因のオッズ比(OR)を示した。すべてを調整したモデルでは、高齢、低骨密度、高血圧の治療歴が有意に既存椎体骨折のリスクを上げていた。この logistic 回帰式から対象者個々について求めた推定確率は、各対象者の既存椎体骨折の起こしやすさを示す指標、いわゆる Propensity score で、10%上昇につき、既存椎体骨折は約2倍となった。

表 3. 既存椎体骨折のリスク要因とそれから導かれた Propensity score の寄与

Variables	Crude OR (95%CI)	Full-adjusted OR (95%CI)
Demographic variables		
Age (5-year increase)	1.60 (1.36 - 1.88)	1.26 (1.02 - 1.56)
Weight (5-kg increase)	0.82 (0.71 - 0.96)	1.05 (0.88 - 1.26)
Total hip BMD T-score (1SD increase)	0.60 (0.51 - 0.72)	0.67 (0.53 - 0.84)
Postmenopause	7.35 (1.00 - 53.87)	1.70 (0.21 - 13.79)
History and status at baseline of diseases		
Non-vertebral fracture	1.55 (0.90 - 2.65)	1.25 (0.70 - 2.23)
Bilateral oophorectomy	2.87 (1.01 - 8.13)	2.38 (0.70 - 8.10)
Diabetes melitus	1.65 (0.66 - 4.08)	1.89 (0.71 - 5.01)
Hypertention	1.86 (1.13 - 3.07)	1.83 (1.04 - 3.22)
Hyperlipidemia	0.43 (0.10 - 1.82)	0.31 (0.07 - 1.41)
Osteoporosis	5.28 (1.86 - 14.96)	2.96 (0.94 - 9.31)
Lifestyle factors		
Physically active lifestyle	1.61 (0.99 - 2.63)	1.68 (0.99 - 2.84)
Coffee drinking	0.69 (0.42 - 1.11)	0.89 (0.52 - 1.50)
Propensity score (0.1 increase)*		2.09 (1.72 - 2.56)

* Propensity score was defined as the predicted propensity yield from the logistic equation including all the variables listed in Table 3.

(4) 新規椎体骨折発生のリスク評価

過去の研究から既存椎体骨折は新規椎体骨折の重要なリスク要因とされている。この

理由は椎体が骨折により楔状になることによってその近傍の椎体にかかる荷重が不均一になり、加重の強くかかる部分の骨折リスクを上げる可能性と、その可能性以外の椎体骨折のリスク要因をその対象者は将来にわたって持ち続けることが挙げられる。既存椎体骨折の propensity score は謂わば後者の及ぼすリスクを表すことになる。

追跡期間中に新規椎体骨折は 73 人に発生した。既存椎体骨折のある群では 32.5%、ない群では 7.6% で高度に有意な差が認められた。既存椎体骨折の有無と Propensity score を用いて、新規椎体骨折を評価したのが表 4 である。年齢や低骨密度も椎体骨折のリスクを上げるが、既存椎体骨折と propensity score はいずれも有意に椎体骨折のリスクを上げていた。

表 4. 新規椎体骨折発生のリスク評価

Variables	Crude OR (95%CI)	OR ^{*1} (95%CI)	OR ^{*2} (95%CI)	OR ^{*3} (95%CI)
Prevalent vertebral fracture	5.88 (3.36 - 10.30)	4.28 (2.39 - 7.65)	3.94 (2.17 - 7.14)	3.86 (2.10 - 7.09)
Age (5-year increase)	1.54 (1.31 - 1.81)	1.43 (1.21 - 1.70)	1.34 (1.10 - 1.63)	-
Total hip BMD T-score (1SD increase)	0.67 (0.57 - 0.80)	-	0.87 (0.71 - 1.07)	-
Propensity score (0.1 increase)	1.72 (1.42 - 2.08)	-	-	1.50 (1.22 - 1.84)
AUC	-	0.743 (0.683 - 0.804)	0.748 (0.690 - 0.807)	0.752 (0.694 - 0.809)

*¹ Adjusted for age

*² Adjusted for age and total hip BMD T-score

*³ Adjusted for propensity score

(5) 骨代謝マーカーによる椎体骨折発生リスク評価の改良

Baseline 時点で測定した骨代謝マーカーは血清 osteocalcin と骨型 ALP、尿中 CTX、Pyridinoline、Deoxypyridinoline で、今回新たに血清 CTX、NTX を追加し、さらに骨代謝マーカーではないが、骨代謝に影響する可能性がある高感度 CRP と homocysteine を測定した。Table 4 に示したリスク評価モデルにこれらの骨代謝マーカーを 1 つずつ投入してモデルの改良を試みたが、統計学的に有意な係数を得たマーカーはなく、モデルの改良にはつながらなかった。

(6) 新規椎体骨折のリスク評価モデル

以上の解析から、以下のように新規椎体骨折のリスク評価モデルを構築した。

① Propensity score (Ps) の算出

$$\log(\text{Ps}/(1-\text{Ps})) = 0.2343 \times f_1 + 0.047544774 \times f_2 - 0.4008 \times f_3 + 0.5316 \times f_4 + 0.2200 \times f_5 + 0.8688 \times f_6 + 0.6372 \times f_7 + 0.6064 \times f_8 - 1.1805 \times f_9 + 1.0858 \times f_{10} + 0.5162 \times f_{11} - 0.1219 \times f_{12} - 7.1130$$

ここで、 f_1 : 年齢 (歳)、
 f_2 : 体重 (kg)、

f_3 : 大腿骨近位部骨密度 (g/cm^2)、
 f_4 : 月経 [閉経(1)、有経(0)]、
 f_5 : 非椎体骨折既往 [有(1)、無(0)]、
 f_6 : 両側卵巣摘除 [有(1)、無(0)]、
 f_7 : 糖尿病治療歴 [有(1)、無(0)]、
 f_8 : 高血圧治療歴 [有(1)、無(0)]、
 f_9 : 高脂血症治療歴 [有(1)、無(0)]、
 f_{10} : 骨粗鬆症治療歴 [有(1)、無(0)]、
 f_{11} : 生活活動強度 [強、やや強(1)、やや強未満(0)]、
 f_{12} : コーヒー飲用頻度 [1杯/日以上(1)、それ未満(0)]

② 今後 6 年間の新規椎体発生の予測確率(P)

$$\log(\text{P}/(1-\text{P})) = 1.3504 \times f_0 + 0.4038 \times \text{Ps} - 2.9514$$

ここで、 f_0 : 既存椎体骨折 [有(1)、無(0)]

この P により新規椎体骨折を診断する際の ROC 曲線下面積は 0.752 となり、高度に有意であった。

(7) 結論

Baseline の測定値から新規椎体骨折の発生確率を推計するモデルを構築した。もっとも重要な要因は既存椎体骨折の有無で、ついで、年齢、体重、骨密度などであった。ただし、

本モデルのROC曲線下面積は0.752で十分に高いとは言えなかった。そこで、骨代謝マーカーを用いてこのモデルを改善しようとしたが、マーカー値はこのモデルに寄与せず、現段階ではこれ以上の改善はできなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

① Abe K, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Morita A, Komatsu M, Takeuchi S, Kajita E, Iki M. Use of anthropometric indicators in screening for undiagnosed vertebral fractures. BMC Musculoskeletal Disorders. 2008; 9(157): 1-10. 査読あり

② Tamaki J, Iki M, Hirano Y, Sato Y, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. Osteoporos Int. 2009;20:53-60. 査読あり

③ Iki M, Morita A, Ikeda Y, Sato Y, Akiba T, Matsumoto T, Nishino H, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Biochemical markers of bone turnover may predict progression to osteoporosis in osteopenic women: the JPOS Cohort Study. J Bone Miner Metab. 2007;25:122-9. 査読あり

④ Iki M, Morita A, Ikeda Y, Sato Y, Akiba T, Matsumoto T, Nishino H, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Biochemical markers of bone turnover predict bone loss in perimenopausal women but not in postmenopausal women-the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. Osteoporos Int. 2006;17:1086-95. 査読あり

⑤ Ikeda Y, Iki M, Morita A, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Intake of fermented soybeans, natto, is associated with reduced bone loss in postmenopausal women: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study. J Nutr. 2006;136:1323-8. 査読あり

[学会発表] (計8件)

① 玉置淳子、他. ビタミンD受容体の遺伝子多型と頸動脈エコーによる動脈硬化性病変の関連の検討-JPOS Studyによる満10年追跡調査. 第19回日本疫学会学術総会, 2009.1.24 金沢市

② 玉置淳子、他. 若年女性、特に低体重女性の喫煙は低骨量に関連する-JPOS Cohort Study. 第67回日本公衆衛生学会総会, 2008.11.6, 福岡市

③ 門脇英子、他. 低握力は椎体骨折のリスクを高める-JPOS Cohort Study. 第67回日本公衆衛生学会総会, 2008.11.6, 福岡市

④ Iki M, et al. Ten-year Change in Bone Mineral Density in a Representative Sample of Japanese Women -JPOS Cohort Study-. 30th Annual Meeting of American Society of Bone and Mineral Research, 2008.6.30, Montreal, Canada

⑤ Tamaki J, et al. Effects of parity on bone mineral density in premenopausal women: JPOS Cohort Study, 30th Annual Meeting of American Society of Bone and Mineral Research, 2008.6.30, Montreal, Canada

⑥ 伊木雅之、他. 日本人女性の無作為抽出コホート10年追跡研究で見た骨密度への年齢効果とコホート効果-JPOS Cohort Study-. 第66回日本公衆衛生学会, 2007年10月25日, 松山市

⑦ 玉置淳子、他. 若年女性での適正体重の獲得は最大骨量を高めるか-JPOS Cohort Study-. 第66回日本公衆衛生学会, 2007年10月24日, 松山市

⑧ 玉置淳子、他. 骨粗鬆症と頸動脈エコーによる動脈硬化性病変の関連の検討-JPOS Studyによる満10年追跡調査, 第17回日本疫学会, 2007年1月26日, 広島市

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊木 雅之 (IKI MASAYUKI)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号: 50184388

(2)研究分担者

甲田 勝康 (KOUDA KATSUYASU)
近畿大学・医学部・准教授
研究者番号: 60273182

玉置 淳子 (TAMAKI JUNKO)
近畿大学・医学部・講師
研究者番号: 90326356

池田 行宏 (IKEDA YUKIHIRO)
近畿大学・医学部・講師
研究者番号: 20638294

佐藤 裕保 (SATO YUHO)
仁愛女子短期大学・生活科学科・准教授
研究者番号：10337115

森田 明美 (MORITA AKEMI)
独立行政法人国立健康・栄養研究所・栄養教育プログラム・生活習慣病予防プロジェクト・プロジェクトリーダー
研究者番号：40262638

(3) 連携研究者
なし