

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：34419

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670326

研究課題名（和文）非侵襲的腰椎海綿骨微細構造解析法の日本人への適用 椎体骨折リスクの予測性能評価

研究課題名（英文）Application of a non-invasive assessment method for lumbar spine trabecular bone microarchitecture to the Japanese population: its validity in vertebral fracture risk assessment

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

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）： 地域在住女性890人と男性855人の新規椎体骨折をベースライン時点でのtrabecular bone score (TBS)で予測できるかどうかを検討した。予測性能はROC曲線下面積で評価し、男女とも0.6代で、臨床的に用いるには予測性能は十分ではなかった。特に男性では追跡期間が短かったので、さらなる追跡を行い、検出力を高めた解析が必要と考えられた。また、骨密度とTBSだけでなく、他のリスク要因も加えた骨折リスク予測モデルを検討する必要がある。

研究成果の概要（英文）： We examined whether or not trabecular bone score (TBS) predicts the risk of incident vertebral fracture in community dwelling 890 women and 855 men. Prediction accuracy of TBS represented by area under ROC curve was 0.682 and 0.630 for women and men, respectively, which were significantly better than chance, but was not sufficient enough to use in clinical settings. The follow-up period was short in men and should be extended so as to be analyzed with a greater statistical power. In addition, prediction models incorporating risk factors other than TBS and bone density should be developed to improve their validity.

研究分野：医歯薬学

キーワード：骨粗鬆症 椎体骨折 Trabecular bone score 海綿骨微細構造 リスク評価

1. 研究開始当初の背景

我が国の骨粗鬆症患者は約 1300 万人、毎年 15 万人が大腿骨近位部骨折を起こし、それよりも多くの椎体骨折が発生している。前者の内、2 万人余が超過死亡し、要介護者の 11%が骨折によるものと推定される。骨粗鬆症とそれによる骨折は極めて高頻度で重大な疾患と言えよう 6)。

椎体骨折は最も頻度の高い骨粗鬆症性骨折で、円背、腰曲がり、肺活量低下、逆流性食道炎等の原因となる他、死亡のリスクを 6 倍にも上げる 7)。一般に大腿骨近位部骨折等の長管骨折は白人に多いが、椎体骨折は日本人に多い。ところが、椎体骨折の研究は少なく、骨折リスク予測法の開発も立ち後れている。WHO の研究グループが開発し、世界で利用が進んでいる骨折リスク評価法 FRAX®にも X 線検査で発見される椎体骨折は含まれない 8)。

骨密度は実験的には骨強度の 60%以上を表すことから、骨粗鬆症の診断基準の根幹をなしている。しかし、大腿骨近位部骨折の半数は骨粗鬆症域よりも高い骨密度の者から発生しており、骨密度だけで骨折を予測することは限界がある 1)。このため、骨密度と並んで骨強度を決定する重要な要素として骨の微細構造を評価する方法が求められていた。従来より骨生検や μ CT、MR microscopy 等が用いられたが、侵襲があり、複雑、高価であった。

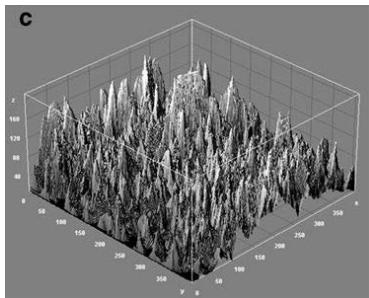


図 1. DXA のピクセル毎のイメージ濃度

2011 年、X 線写真や dual energy X-ray absorptiometry (DXA)等の二次元デジタル画像から算出される Trabecular bone score (TBS) が申請者らにも利用可能となった。海綿骨の 2 次元投影画像の各ピクセルの濃度 F を数値化し (F を縦軸にとったものが図 1)、任意の 2 つのピクセルを結ぶ 2 次元ベクトル r_0 の先端のピクセルの濃度を $F(r_0)$ 、それからベクトル r 離れたピクセルの濃度を $F(r_0+r)$ とし、両者の差の平方和をあらゆるベクトル r_0 と r について足し上げ、

$$V(r) = \iint [F(r_0) - F(r_0+r)]^2 dr_0$$

で、 $V(r)$ を得る。 $V(r)$ は r 離れたピクセルの濃度が異なるほど大きく、逆に構造が一様で濃

淡に差が少ないと小さくなる。 $V(r)$ の対数の r の絶対値の対数に対する回帰直線の傾きが TBS となる。

TBS は μ CT で得られる骨構造指標と高い相関があり 2)、症例対照研究では椎体骨折を持つ白人女性の TBS は骨折のない者より有意に低いと報告され 3)、非椎体の症候的骨折についても白人女性のコホート研究で、TBS 低値は高い骨折リスクにつながる事が発表された 9)。本研究は TBS の椎体骨折リスク評価における性能を世界で初めて検証するものであり、もちろん日本では最初の研究となる。

2. 研究の目的

10 年間の椎体骨折を把握済みの女性コホート研究と平成 25 年に 5 年次追跡を実施し、新規椎体骨折を把握する男性コホート研究で、それぞれ baseline 時の TBS を求め、その骨折予測性能を評価する。満足できる性能であれば、予防介入のための基準値の設定を試みる。

3. 研究の方法

(1) 調査対象

①Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study

香川県さぬき市、福島県西会津町、沖縄県宮古島市住民から無作為抽出した JPOS 研究対象者の内、baseline 時 40 歳以上で、その後 10 年間の椎体計測による椎体骨折発生を把握している 890 人を対象とする。

②Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study

奈良市、大和郡山市、香芝市、及び橿原市在住で、FORMEN 研究に参加した 65 歳以上で独歩可能な男性 2,159 人の内、ベースライン研究を完了した 2012 人を対象とする。

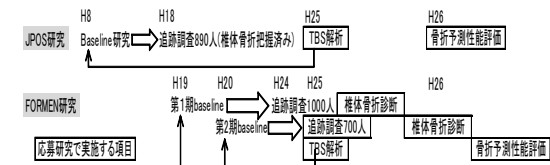


図 2. 調査計画

(2) 方法

①TBS の算出

JPOS 研究、ならびに FORMEN 研究のそれぞれベースラインで撮影された腰椎の DXA イメージ(QDR4500A, Hologic)が保存されているので、これを TBS iNsight software (Med-Imaps, France)で解析した。

DXA の精度を測定するために、男性 5 人、女性 5 人の健常ボランティアを対象に 1 日 1 回、計 5 回撮影し、保存された DXA イメー

ジを TBS 解析し、TBS の変動係数を算出した。
②胸腰椎のデジタル画像撮影による椎体骨折の診断

ベースライン調査で撮影した画像上で、現
有の半自動 morphometry ソフトウェアを用い
て、第 4 胸椎から第 4 腰椎、計 13 椎体の前
上縁、前下縁、後上縁、後下縁、天板中点、
底板中点の計 6 点をポイントし、その座標か
ら各椎体の前縁高、後縁高、中央高を算出
して、追跡期間中にそのいずれか 20%以上減
高し、かつ McCloskey-Kanis 基準(McCloskey
1993)か Semi-quantitative vertebral assess
ment 法(Genant 2001)を満たす椎体を骨折と
診断した。

③統計

JPOS コホート研究、並びに FORMEN コ
ホート研究で確認された新規椎体骨折をア
ウトカムとして、その予測モデルを logistic
回帰分析を用いて作成する。モデルには BMD
単独と BMD+TBS、さらに年齢、身長、体
重等を加えた多変量モデルを評価する。こ
れらのモデルの骨折予測能の評価は ROC 曲
線下面積と Reclassification improvement
measures である Integrated discrimination
improvement (IDI) と Net reclassification
improvement (NRI)(Stat Med 27:157)を用
いて比較した。

4. 研究成果

(1) TBS の変動係数

TBS の変動係数は男性では 1.5%、女性
では 1.75%で、BMD のそれよりもやや大
きいが、特に問題のないレベルであった。

(2) JPOS 研究における TBS による椎体骨折 リスク予測

分析対象者の基本的属性は表 1 の通り
である。椎体骨折を起こした者は起こさな
かった者より有意に高齢で、身長が低く、
脆弱性骨折の既往と既存椎体骨折を多く
持ち、腰椎 BMD と TBS が低かった。

表 1. JPOS 研究の対象者の基本的特性

	Total	With incident vertebral fractures	Without incident vertebral fractures	p Value for difference
No. of subjects	665	92	573	
Age (years)	64.1 ± 8.1	68.2 ± 7.5	63.5 ± 8.0	<0.0001
Height (cm)	148.5 ± 5.5	146.5 ± 5.8	148.8 ± 5.4	<0.0001
Weight (kg)	53.5 ± 8.6	52.6 ± 9.6	53.7 ± 8.4	0.2730
BMI (kg/m ²)	24.2 ± 3.5	24.5 ± 4.0	24.2 ± 3.4	0.5128
Current smokers (%)	2.3%	2.2%	2.3%	1.0000
Habitual drinkers (%)	3.3%	5.4%	3.0%	0.3640
Habitual exercisers (%)	27.7%	31.5%	27.1%	0.4489
Dietary intake of calcium (mg/day)	684 ± 257	682 ± 281	685 ± 254	0.9309
History of fragility fractures (%)	16.5%	29.4%	14.5%	0.0006
Prevalent vertebral deformity (%)	8.7%	19.6%	7.0%	0.0002
Treatment of osteoporosis (%) at baseline ^a	1.7%	5.4%	1.1%	0.0087
Initiation of treatment of osteoporosis (%) during follow-up ^b	5.1%	10.9%	4.2%	0.0145
aBMD at the spine (g/cm ²)	0.802 ± 0.142	0.729 ± 0.126	0.814 ± 0.141	<0.0001
TBS	1.190 ± 0.100	1.132 ± 0.110	1.200 ± 0.095	<0.0001

BMI = body mass index; aBMD = areal bone mineral density; TBS = trabecular bone score.

^aTreatment of osteoporosis at baseline mainly included activated vitamin D and/or calcium.

^bTreatment of osteoporosis during follow-up was defined as taking bisphosphonates for ≥6 months or taking activated vitamin D or other drugs for ≥2 years.

Values denote mean and SD or prevalence rate (%).

腰椎 BMD により対象者を骨粗鬆症、骨減
少症、並びに正常と分類し、さらにそれぞれ

の層で TBS の三分位で分類した椎体骨折発
生率を図 3 に示す。BMD が低いほど、また
TBS が低いほど骨折率は高くなることがわ
かる。

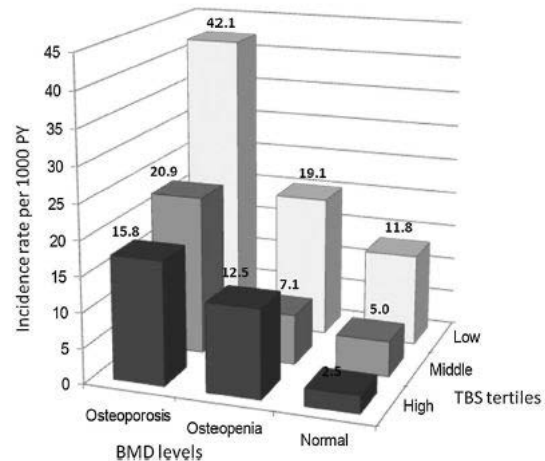


図 3. BMD と TBS の組合せによる椎体骨折
発生率

TBS を含む椎体骨折リスク予測モデルと
BMD 単独との予測性能比較を表 2 に示す。
BMD 単独の Model 1 に比べて、TBS を加
えた Model 3 は AUC には有意差はなかつた
が、IDI と NRI では有意に予測能が改善し
たことがわかった。

表 2. 椎体骨折リスク予測モデルの TBS 追加
による改善の程度

Predictors	OR	AUC estimate (95% CI)	AIC	IDI	NRI (%)	
Model 1	aBMD	1.69 (1.39, 2.05)	0.673 (0.614, 0.732)	507.9	Reference	Reference
Model 2	TBS	1.98 (1.56, 2.51)	0.682 (0.621, 0.743)	502.7 ¹	0.014 (-0.012, 0.040)	-11.9 (-33.7, 9.9)
Model 3	Model	1.89 (1.52, 2.29)	0.700 (0.614, 0.732)	497.0 ^{1,2}	0.024 (0.006, 0.041)	23.5 (1.5, 54.4)
	aBMD	1.36 (1.09, 1.70)				
	TBS	1.64 (1.25, 2.15)				
Model 4	Model	2.00 (1.62, 2.46)	0.718 (0.662, 0.773)	493.0 ^{1,2,3}	0.031 (0.015, 0.048)	36.8 (15.1, 58.4)
	aBMD	1.27 (1.02, 1.59)				
	TBS	1.54 (1.17, 2.02)				
	Age	1.23 (1.04, 1.44)				
Model 5	Model	1.96 (1.60, 2.39)	0.729 (0.675, 0.784) ^{1,2,3}	491.9 ^{1,2,3,4}	0.031 (0.012, 0.050)	28.3 (6.4, 50.2)
	aBMD	1.23 (0.98, 1.55)				
	TBS	1.52 (1.16, 2.00)				
	Age	1.21 (1.02, 1.43)				
	Prevalent vertebral deformity	1.84 (0.95, 3.54)				

ROC = receiver operating characteristic; OR = odds ratio; aBMD = areal bone mineral density at the spine; TBS = trabecular bone score; AUC = area under the receiver operating characteristic curve; AIC = Akaike's information criterion; IDI = integrated discrimination improvement; NRI = net reclassification improvement.

The odds ratio of incident vertebral fracture was estimated for each SD decrease in aBMD and TBS, 5-year increase in age, and SD increase in the estimated risk from multivariate models, ie, models 3, 4, and 5.

^{1,2,3,4}Significantly different from the statistic of the model designated by the number.

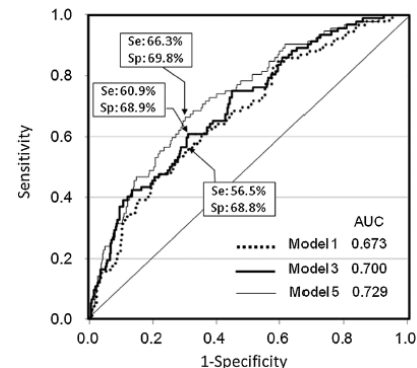


図 4. Model 1、3、5 の ROC 解析

図4には表2に示したModel 1,3,5のROC曲線をYoden indexによるカットオフを設定し、その感度と特異度を示した。Model 5でも70%に達せず、さらに改良の余地があることがわかった。

(3) FORMEN 研究における TBS による椎体骨折リスク予測

FORMEN 研究では椎体骨折の解析が完了した 855 人の追跡期間の中央値は 4.5 年で、その間に発生した新規椎体骨折は 34 人、37 椎体であった。BMD 1 SD 低下毎の骨折の OR は 2.38 (95%CI: 1.59, 3.58)、AUC は 0.694 であった。また、TBS 1 SD 低下毎の骨折の OR は 1.5、AUC は 0.630 だったが、BMD を加えると TBS は有意でなくなった。

(4) TBS による FRAX による骨折リスク予測の改善

WHO 研究班が開発した骨折リスク評価モデル FRAX の骨折予測性能を TBS が改善するかどうかを検討した。FRAX による予測確率と TBS で分類した参加者の主要骨粗鬆症性骨折発生率は、FRAX の予測確率が高いほど高く、TBS が大きいほど低かった(図5)。

TBS 追加による FRAX の骨折予測性能の改善は AUC では確認できなかったが、IDI と NRI ではいずれも有意に改善された。

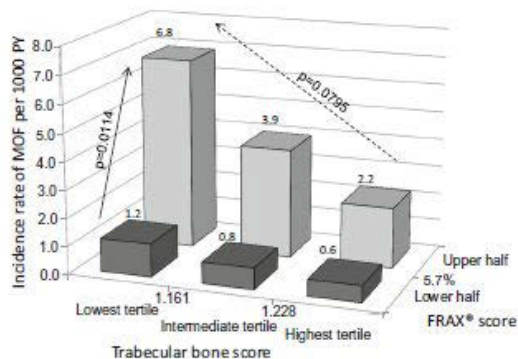


図5. FRAX と TBS の組み合わせで見た主要骨粗鬆症性骨折発生率

(5) TBS への牛乳摂取の影響

TBS が骨折予測に有用であることは示唆されたが、TBS に影響を及ぼす要因はほとんど検討されていない。そこで、FORMEN 研究のベースラインデータで Lifestyle 要因との関連を検討したところ、BMD と同様に牛乳摂取が多い群ほど TBS は高値となった。この関連は年齢、体格、喫煙、飲酒、身体活動度を調整しても見られたが、栄養素摂取量、中でもカルシウム摂取量を調整すると有意でなくなった。(表3)

表3. 牛乳摂取量別に見た BMD と TBS

Variables	Habitual milk intake				p value for trend
	Less than 1 glass/week	Several glasses/week	1 glass/day	2 glasses/day or more	
Adjusted for age, height, and weight					
aBMD at LS (g/cm ²)	1.004±0.009	1.015±0.010	1.014±0.007	1.018±0.017	0.4774
aBMD at TH (g/cm ²)	0.874±0.006	0.880±0.006	0.890±0.004	0.904±0.010	0.0027
aBMD at FN (g/cm ²)	0.737±0.005	0.740±0.006	0.751±0.004	0.755±0.010	0.0167
Trabecular bone score	1.185±0.004	1.191±0.005	1.198±0.003	1.202±0.008	0.0059
Adjusted for potential confounders ^a					
aBMD at LS (g/cm ²)	1.001±0.009	1.015±0.010	1.016±0.007	1.019±0.017	0.2635
aBMD at TH (g/cm ²)	0.871±0.006	0.880±0.006	0.891±0.004	0.905±0.010	0.0007
aBMD at FN (g/cm ²)	0.736±0.010	0.752±0.004	0.740±0.006	0.735±0.005	0.0052
Trabecular bone score	1.185±0.004	1.191±0.005	1.198±0.003	1.202±0.008	0.0050
Adjusted for potential confounders ^a and nutrient intake variables ^b					
aBMD at LS (g/cm ²)	0.999±0.010	1.014±0.010	1.016±0.007	1.022±0.018	0.2417
aBMD at TH (g/cm ²)	0.875±0.006	0.881±0.006	0.890±0.005	0.900±0.011	0.0297
aBMD at FN (g/cm ²)	0.738±0.006	0.742±0.006	0.750±0.004	0.751±0.010	0.1082
Trabecular bone score	1.187±0.005	1.192±0.005	1.198±0.003	1.198±0.008	0.0867

Values are expressed as means and SE.

aBMD Areal bone mineral density, LS lumbar spine, TH total hip, FN femoral neck

^aPotential confounders included age, height, weight, smoking status, physical activity, and ethanol intake, which were significantly associated with milk intake, as shown in Table 1

^bNutrient intake variables comprise energy, protein, and calcium intake

^cSignificantly different from "Less than 1 glass/week" group by Dunnett's multiple comparison test

(6) 日本人女性における TBS の年齢階級別標準値

JPOS Baseline Study の対象集団は全国に分布する 7 地域の女性住民からの無作為抽出標本なので、日本人女性の特性を最もよく集団となっている。この集団の baseline 時点での腰椎骨密度測定イメージを TBS 解析し、日本人女性における TBS の標準値を求めた(図6)。

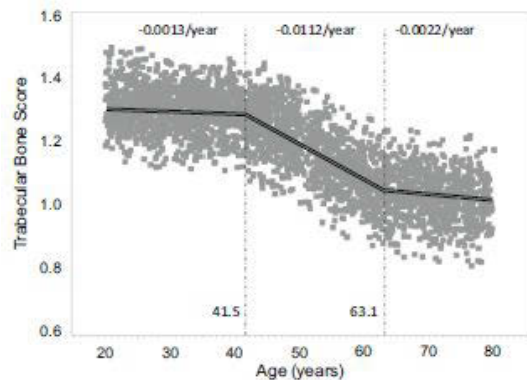


図6. TBS の年齢分布と折線回帰直線

(7) まとめ

地域在住の日本人男女を追跡し、その間に発生した椎体骨折をベースライン時点の TBS で予測できるかどうかを検討した。男女とも予測は可能だったが、予測性能は十分ではなく、さらなる改良が必要と考えられた。特に男性では追跡期間が 5 年足らずと短かったので、さらなる追跡を行い、検出力を高めた解析が必要と考えられた。また、BMD と TBS だけでなく、他のリスク要因を加えた骨折リスク予測モデルも検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

- ① Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Sato Y, Moon JS, Winzenrieth R, Okamoto N,

Kurumatani N. Trabecular bone score may improve FRAX® prediction accuracy for major osteoporotic fractures in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. *Osteoporos Int.* 2015 Mar 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25752623. (査読あり)

② Sato Y, Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Moon JS, Winzenrieth R, Iwaki H, Ishizuka R, Amano N, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Greater milk intake is associated with lower bone turnover, higher bone density, and higher bone microarchitecture index in a population of elderly Japanese men with relatively low dietary calcium intake: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Osteoporos Int.* 2015 Jan 28. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25627112. (査読あり)

③ Iki M, Tamaki J, Sato Y, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Age-related normative values of trabecular bone score (TBS) for Japanese women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) study. *Osteoporos Int.* 2015 Jan;26(1):245-52. doi: 10.1007/s00198-014-2856-5. Epub 2014 Aug 23. PubMed PMID: 25149857. (査読あり)

④ Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H. Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014 Feb;29(2):399-407. doi: 10.1002/jbmr.2048. PubMed PMID: 23873699. (査読あり)

[学会発表] (計4件)

① Iki M, Fujita Y, Tamaki J, et al. Trabecular Bone Score Improves Prediction accuracy of FRAX® for Major Osteoporotic Fractures in Elderly Japanese Men: The Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. American Society of Bone and Mineral Research Annual Meeting 2014, Sep 12-15, 2014, George R. Brown Convention Center, Houston, Texas, USA

② Tamaki J, Iki M, Sato Y, et al. Dose Trabecular Bone Score (TBS) Improve the Predictive Ability of FRAX®? The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. American Society of Bone and Mineral Research Annual Meeting 2014, Sep 12-15, 2014, George R. Brown Convention Center,

Houston, Texas, USA

③ 伊木雅之、玉置淳子、佐藤裕保、Renaud Winzenrieth、鏡森定信、香川芳子、米島秀夫. 日本人女性における海綿骨微細構造指標 Trabecular bone score (TBS) の標準値とその国際比較. 第32回日本骨代謝学会, 2014年7月23-26日, 大阪国際会議場, 大阪

④ 伊木雅之、玉置淳子、佐藤裕保、Renaud Winzenrieth、鏡森定信、香川芳子、米島秀夫. 日本人女性における海綿骨微細構造指標 Trabecular bone score (TBS) の標準値. 第34回日本骨形態計測学会, 2014年6/12-6/1, さっぽろ芸文館, 札幌

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kindai.ac.jp/pubheal/jpos/>

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

玉置 淳子 (TAMAKI Junko)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：90326356

佐藤 裕保 (SATO Yuhu)

仁愛大学・人間生活学部・教授

研究者番号：10337115

文 鐘聲 (MOON Jong-Song)

畿央大学・健康科学部・准教授

研究者番号：50460960