

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：34419

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011年～2012年

課題番号：23659362

研究課題名（和文）骨折リスクから見た大腿骨近位部構造解析評価値の介入開始基準の設定

研究課題名（英文）Intervention threshold for hip geometric indices according to the risk of hip fractures in Japanese women

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（和文）：

大腿骨近位部の構造特性評価法 Hip structure analysis(HSA)が、日本人女性で大腿骨近位部骨折リスクを表すか否かを評価した。JPOS Cohort Study の baseline 時 40 歳以上で、baseline での DXA 画像から HSA 指標が抽出でき、15、16 年次までの骨折が問診、あるいは郵送アンケートで判明した 1438 人を分析した。大腿骨近位部骨折は 36 人確認され、年齢と推定体積骨密度を調整した最狭頸部断面係数のハザード比は 1 SD 低下当たり 1.92(95%信頼区間 1.17, 3.14)となった。HSA 指標を大腿骨近位部骨折リスクの予測に利用できる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

We evaluated whether the hip structure analysis (HSA), a geometric assessment of the proximal femur, could be used to predict hip fracture risk in subsequent 15 years in Japanese women. We analyzed 1438 women who were aged 40 years and older at the time of the JPOS baseline study, whose HSA values were extracted from their hip DXA image obtained at baseline, and whose incidence of hip fracture during the 15 years of follow-up was determined. 36 women suffered from hip fractures. The section modulus at the narrow neck of the femur was significantly associated with hip fracture risk independently of age and estimated volumetric bone density (adjusted hazard ratio: 1.92 (95% confidence interval: 1.17, 3.14)). HSA indices may be used as a risk assessment method for hip fractures.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：骨粗鬆症 大腿骨近位部骨折 骨構造解析 リスク評価

1. 研究開始当初の背景

2000年の米国 NIH コンセンサス会議は、

骨粗鬆症を骨密度の低下状態から「骨強度の低下による骨折リスクの増大を特徴とする

骨疾患」と変更した。骨密度一辺倒だった骨評価の大いなる転換ではあったが、骨強度をどう評価するかという大いなる問題も残した。骨強度を規定する3要素の内、骨量は骨密度、物質特性は骨代謝マーカーや加齢架橋物質で評価されるが、骨の構造評価が不十分であった。そんな中 Johns Hopkins 大学 Beck 博士らが開発した大腿骨近位部構造解析 (HSA, 右図)が登場し、骨強度評価を行う技術的基盤が整った。

申請者らは Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS)研究の baseline 時の全国調査の大腿骨近位部 scan data を HSA 解析し、HSA 指標の年齢別標準値を報告した。次なる課題は、HSA 指標が日本人においても本当に骨折リスクを表すか、さらに骨折リスク上昇の基準値を設定できるかで、これこそ HSA を実用化するためにキーとなる情報である。

2. 研究の目的

申請者らの最終目標は、骨密度のみに基づく現在の骨粗鬆症の介入開始基準を、骨強度評価による骨折リスクに置き換えることである。骨強度には、骨の量、物質特性、構造特性の各評価が必要だが、本研究では、構造特性として HSA を取り上げ、JPOS コホート研究の baseline 時の値がその後 15 年間に発生した大腿骨近位部骨折のリスクを表すかどうかを評価し、看過できないリスクから逆算して HSA 指標値の介入開始基準を設定する。

3. 研究の方法

(1) 調査対象

JPOS baseline 研究の参加地域 7 市町の内、5 市町の参加者で、2011、2012 年次調査時に同地域に在住することが住民基本台帳で確認できた者か、本人が死亡している場合には遺族が同地域に在住することが住民基本台帳で確認できた者、合計 2158 人を対象とした。内、4 市町の生存者 1826 人に対しては、下記の骨密度測定を含む健康調査を実施し、1 市 332 人については後述の郵送による骨折アンケート調査を実施した。

(2) 調査方法

①大腿骨近位部骨折の把握

15,16 年次調査受診者については、一定の

様式に従って、これまでの骨折既往を保健師が聞き取った。骨折があった場合には、骨折時期、部位、状況、レントゲン撮影の有無などを詳細に聞き取った。骨折は「痛みを伴い、医療機関でレントゲン撮影を受けて医師によって診断された骨折」と定義した。この内、40 歳以上で、頭部、手指、膝から遠位の下肢を除く骨折で、交通事故や転落等の高度外力によらないものを骨粗鬆症性骨折と定義した。この内、大腿骨近位部、前腕骨遠位、上腕骨近位、椎体の各骨折を主要骨粗鬆症性骨折と定義した。この把握方法は過去の研究で広く用いられており、非椎体骨折であれば、十分精度良く把握できることが確認されている。

健康調査を実施しなかった 1 市の対象者、並びに他市町で死亡、入院・入所、病弱などのために健康調査を受診できなかった者については、ベースラインから調査時現在までの骨折既往について上記と類似の調査票を用い、郵送法によって調査した。無回答者には各調査地在住の保健師が電話で督促、あるいは聞き取り調査を実施した。

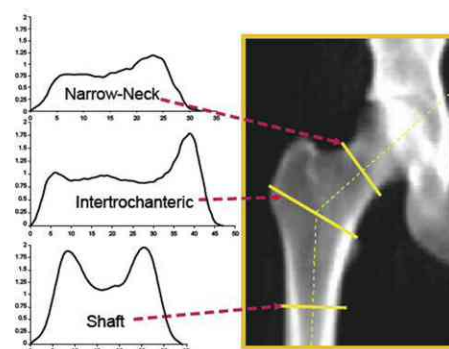


図 Hip structure analysis (HSA)

上記3断面の骨密度分布から骨の外径と内径、骨断面積 (CSA)、断面係数 (SM)、Buckling 比 (BR) 等の力学指標を算出

② HSA 解析

JPOS baseline 調査時の光ディスクに保存された大腿骨近位部骨密度測定のスキャンデータを取得し、Hologic 社製 APEX software (Version 2.3) を用いて HSA 解析した。HSA には図に示す 3 つの region of interest (ROI)、即ち、頸部径の最小部 Narrow neck (NN)、転子間部 Intertrochanter (IT)、骨幹部 Femoral shaft (FS) がある。この個々の ROI について、骨密度

(BMD)、断面積(CSA)、断面慣性モーメント(CSMI)、外径(PD)、内径(ED)、平均皮質厚(CT)、断面係数(SM)、座屈比(BR)を求めた。ただし、本報告書では大腿骨近位部骨折が起こる部位である NN と IT について主に解析し、また指標間の高い内部相関を考慮して、BMD、CSA、CSMI、SM、PD、BR について以下の分析を行った。また、BMD は通常の面積骨密度(aBMD)に加え、NN 部では円柱、IT 部では楕円柱であるとの仮定の下に体積骨密度(vBMD)を推定した。

③問診

調査用紙を事前に郵送し、記入を求めた上で、調査当日、保健師が修正補完した。前述の骨折歴の他、骨代謝や骨折に関連する病歴や薬剤への曝露、生活習慣、カルシウム摂取量を推定するための食品群別摂取頻度調査法などが含まれた。

④統計

統計解析には SAS (Version 9.2, SAS Institute Inc. USA)を用いた。各指標の代表値は平均値と標準偏差を用い、その 2 群間比較には student's t-test を、調整平均値の算出には一般線型モデルを、大腿骨近位部骨折のリスクの評価にはCox 比例ハザードモデルを用いた。得られたモデルのデータへの当てはまりの良さの指標として赤池情報量基準(AIC)を用いた。

4. 研究成果

(1) 受診者の基本的属性

対象 5 地域の内、健康調査を実施できたのは 4 地域で、1 地域は骨折アンケート調査のみの実施となった。前記 4 地域では、1790 人中、1304 人(71.4%)が受診した。この 4 地域の未受診者と残る 1 地域について骨折に関するアンケート調査を行い、715 人から回答をえた。計 2158 人中 2019 人(93.6%)が回答し、この内、baseline 時に 40 歳以上で骨折関連情報に不備がなく(1487 人)、baseline 時の大腿骨近位部の DXA イメージの HSA 解析が可能であった 1438 人を分析した。分析対象者の平均追跡期間は 15.7 年、相追跡人年数は 22,574 人年となった。

Table 1. Fractures occurred during the follow-up period. The JPOS Cohort Study.

Fracture site	Number of participants with fractures	Incidence rate per 1000 person-year	Number of fractures
Hip fractures	36	1.59	41
Spine fractures	31	1.37	32
Forearm fractures	63	2.79	65
Proximal upperarm fractures	9	0.40	9
Major osteoporotic fractures	131	5.80	147
Osteoporotic fractures	159	7.04	185
Any fractures	296	13.11	361

Table 1 に追跡期間中に発生した骨折の件数と発生率を示す。骨折は 296 人に 361 件発生し、発生率は 1,000 人年当たり 13.11、骨粗鬆症性骨折は 7.04、主要骨粗鬆症性骨折は 5.80 であった。大腿骨近位部骨折は 36 人に 41 件発生し、発生率は 1.59 であった。

Table 2. Characteristics at baseline of the participants with and without incident hip fractures. The JPOS Cohort Study.

Variables at baseline	Total (N=1438)		Incident hip fractures				p value
	Mean	SD	Present (N=36)		Absent (N=1402)		
Age (year)	57.6	10.5	70.1	7.8	57.3	10.4	<0.0001
Weight (kg)	54.5	8.3	51.8	9.0	54.5	8.2	0.0522
Height (cm)	151.0	5.9	146.2	5.7	151.2	5.8	<0.0001
BMI	23.9	3.4	24.2	3.8	23.9	3.4	0.5531
LS BMD (g/cm ²)	0.900	0.167	0.793	0.142	0.902	0.167	0.0001
TH BMD (g/cm ²)	0.807	0.131	0.687	0.108	0.810	0.130	<0.0001
FN BMD (g/cm ²)	0.711	0.120	0.603	0.086	0.713	0.119	<0.0001

N: number of participants, SD: standard deviation, BMI: body mass index, LS: lumbar spine, BMD: bone mineral density, TH: total hip, FN: femoral neck

(2) 大腿骨近位部骨折の有無別に見た特性値

Table 2 に年齢、体格、旧来型骨密度を示す。大腿骨近位部骨折者では有意に高齢で、低体重、低身長で、骨密度が低かった。

Table 3. Hip structure indices at baseline in the participants with and without incident hip fractures. The JPOS Cohort Study.

Variables at baseline	Total (N=1438)		Incident hip fractures				p value
	Mean	SD	Present (N=36)		Absent (N=1402)		
NN							
aBMD	0.855	0.164	0.705	0.123	0.859	0.163	<0.0001
vBMD	0.372	0.082	0.306	0.070	0.374	0.082	<0.0001
CSA	2.39	0.45	1.98	0.31	2.40	0.44	<0.0001
CSMI	1.69	0.41	1.41	0.32	1.69	0.41	<0.0001
SM	1.03	0.23	0.83	0.16	1.03	0.23	<0.0001
PD	2.95	0.21	2.97	0.23	2.95	0.21	0.6778
BR	10.47	2.86	13.15	2.99	10.40	2.82	<0.0001
IT							
aBMD	0.810	0.161	0.655	0.128	0.814	0.160	<0.0001
vBMD	0.290	0.062	0.233	0.049	0.291	0.062	<0.0001
CSA	3.93	0.78	3.20	0.62	3.95	0.78	<0.0001
CSMI	9.58	2.28	8.04	1.89	9.62	2.27	<0.0001
SM	3.30	0.70	2.74	0.58	3.32	0.70	<0.0001
PD	5.11	0.29	5.13	0.29	5.11	0.29	0.3008
BR	8.84	2.19	11.13	2.50	8.78	2.15	<0.0001
FS							
aBMD	1.387	0.201	1.258	0.197	1.390	0.200	0.0059
vBMD	0.648	0.111	0.585	0.102	0.649	0.110	0.0003
CSA	3.62	0.54	3.30	0.54	3.63	0.54	0.1100
CSMI	2.63	0.60	2.47	0.54	2.63	0.60	0.0478
SM	1.85	0.31	1.74	0.29	1.85	0.31	0.8317
PD	2.75	0.19	2.75	0.18	2.75	0.19	0.0016
BR	2.80	0.70	3.16	0.71	2.79	0.69	0.1359
Neck-Shaft angle	127.5	5.8	128.9	6.5	127.4	5.8	0.1359
Hip axis length	98.4	5.7	97.2	4.8	98.4	5.7	0.2102

NN: narrow neck region IT: intertrochanter region FS: femoral shaft region
aBMD: areal bone mineral density (g/cm²)
vBMD: estimated volumetric bone mineral density (g/cm³) CSA: cross-sectional area (cm²)
CSMI: cross-sectional moment of inertia (cm⁴) SM: section modulus (cm³)
PD: subperiosteal diameter (cm) BR: buckling ratio

Table 3 は HSA 指標を見たものである。NN 部と IT 部では PD 以外の全ての指標で大腿骨近位部骨折の有無により有意差が認められた。FS 部では有意差のある指標は少なくなった。各部位の PD は有意差が見られなかった

こと、FS は大腿骨近位部骨折の部位でないの
で、これ以降の分析からは除外した。

Table 4. Comparisons of adjusted mean values of hip structure indices at baseline between participants with and without incident hip fractures. The JPOS Cohort Study.

Variables at baseline	Adjustments	Incident hip fractures				p value
		Present (N=36)		Absent (N=1402)		
		LSM	SE	LSM	SE	
NN	CSA	2.27	0.06	2.40	0.01	0.0406
	Age and vBMD	2.31	0.05	2.40	0.01	0.0613
CSMI	Age	1.55	0.07	1.69	0.01	0.0415
	Age and vBMD	1.56	0.07	1.69	0.01	0.0548
SM	Age	0.95	0.04	1.03	0.01	0.0228
	Age and vBMD	0.96	0.03	1.03	0.00	0.0397
BR	Age	11.20	0.39	10.45	0.06	0.0609
	Age and vBMD	10.85	0.16	10.46	0.03	0.0154
IT	CSA	3.69	0.11	3.94	0.02	0.0290
	Age and vBMD	3.83	0.07	3.94	0.01	0.1466
CSMI	Age	8.87	0.37	9.60	0.06	0.0497
	Age and vBMD	9.06	0.35	9.60	0.05	0.1258
SM	Age	3.07	0.11	3.31	0.02	0.0318
	Age and vBMD	3.16	0.10	3.31	0.01	0.1226
BR	Age	9.63	0.30	8.82	0.05	0.0076
	Age and vBMD	9.21	0.15	8.83	0.02	0.0125

LSM: least square mean SE: standard error
 NN: narrow neck region IT: Intertrochanter region
 CSA: cross-sectional area (cm²) CSMI: cross-sectional moment of inertia (cm⁴)
 SM: section modulus (cm³) BR: buckling ratio
 vBMD: estimated volumetric bone mineral density (g/cm³)

(3) 大腿骨近位部骨折の有無別に見た HSA 指標の調整平均値

Table 4 は、NN 部と IT 部で、Table 3 の解析で有意差のあった指標について、年齢と各部位の推定体積骨密度を調整して求めた最小二乗平均値を、大腿骨近位部骨折の有無で比較したものである。年齢で調整することによって多くの指標で有意水準は低くなり、推定体積骨密度を加えることにより、さらに有意性は低くなった。しかし、NN 部の SM と BR、並びに IT 部の BR はなお有意であり、これらの指標は年齢・骨密度とは独立して大腿骨近位部骨折のリスクに関与する可能性が示された。

Table 5. Comparisons of validity among prediction models for hip fractures incorporating conventional aBMD at the femoral neck and hip structure indices. The JPOS Cohort Study.

Models	ROI	Variables	Units	Hazard ratio	95% confidence interval	AIC
Reference	FN	aBMD	1 SD decrease	1.57	(0.97 , 2.54)	455.4
		Age	5-year increase	1.80	(1.40 , 2.31)	
Model 1	NN	SM	1 SD decrease	1.92	(1.23 , 2.99)	450.2
		Age	5-year increase	1.82	(1.45 , 2.30)	
Model 2	NN	SM	1 SD decrease	1.92	(1.17 , 3.14)	452.2
		vBMD	1 SD decrease	1.00	(0.61 , 1.64)	
Model 3	NN	Age	5-year increase	1.82	(1.42 , 2.33)	457.2
		BR	1 SD increase	1.22	(0.92 , 1.62)	
Model 4	NN	Age	5-year increase	1.89	(1.48 , 2.40)	459.1
		BR	1 SD increase	1.12	(0.56 , 2.28)	
Model 5	IT	vBMD	1 SD decrease	1.15	(0.39 , 3.45)	455.0
		Age	5-year increase	1.87	(1.46 , 2.40)	
Model 6	IT	BR	1 SD increase	1.36	(1.01 , 1.83)	455.0
		Age	5-year increase	1.82	(1.42 , 2.31)	
Model 6	IT	BR	1 SD increase	0.96	(0.47 , 1.96)	455.8
		vBMD	1 SD decrease	1.78	(0.61 , 5.18)	
Model 6	IT	Age	5-year increase	1.78	(1.39 , 2.28)	

AIC: Akaike' information criterion ROI: region of interest
 FN: femoral neck NN: narrow neck region IT: Intertrochanter region
 aBMD: conventional areal bone mineral density (g/cm²)
 SM: section modulus (cm³) BR: buckling ratio
 vBMD: estimated volumetric bone mineral density (g/cm³)

(4) HSA 指標と大腿骨近位部骨折リスク

Table 4 の解析で、年齢・推定体積骨密度と独立して大腿骨近位部骨折のリスクに関連すると考えられた SM と BR について、大腿

骨近位部骨折の新規発生リスクとの関連を見たのが Table 5 である。SM は 1SD 低下当たりのハザード比を、BR は 1SD 上昇当たりのハザード比を表示してある。BR は推定体積骨密度を調整すると、いずれの ROI でも有意な骨折リスクを示さなかったが、NN 部の SM は年齢を調整し、それに推定体積骨密度を加えても、なお有意な骨折リスクを示した。また、現状では大腿骨近位部骨折リスクをもっともよく表すとされている通常型の大腿骨頸部骨密度と年齢を標準同骨折リスク評価モデルとし、データへの当てはまりの良さを比較すると、AIC は model 1 と 2 で標準リスク評価モデルより 1 以上小さく、有意に当てはまりがよいことが示された。

本集団の 10 年間の大腿骨近位部骨折累積発生率 0.25% と SM の粗ハザード比 1SD 低下当たり 3.08 からアメリカ骨粗鬆症協会が治療を推奨する 3% になる SM の値を逆算すると平均値より 2.2SD 低下した値となった。

本研究の強みは 5 つの地域で日本をほぼカバーし、対象者を住民基本台帳から無作為に抽出し、我が国最長の 16 年の追跡を 93.6% という高い追跡率で実施したことである。一方、限界は 1438 人が分析できたと言えども大腿骨近位部骨折の発生は 36 人と少なく、詳細な分析は難しかったこと、医療記録で骨折を確認していないこと、少ないとはいえ、脱落者があり、その中に大腿骨近位部骨折が含まれている可能性があることである。また、看過しがたい骨折リスクをどう定めるかには医療経済学的な議論が必要で、アメリカ基準を日本に適用することは必ずしも正しくない。日本の医療制度上での検討が必要である。

以上、JPOS Cohort 研究で測定された HSA 指標が、その後 15 年間に発症した大腿骨近位部骨折リスクを表すかどうかを検討した結果、NN 部の SM が年齢や骨密度と独立して、同骨折リスクを表現し、そのモデルは現行では標準的なリスク評価指標とされている通常の大腿骨頸部骨密度よりも優れていた。HSA 指標の SM は大腿骨近位部骨折リスク評価に用いることができる可能性が示され、SM 値が平均の 2.2SD 低下するとアメリカ骨粗鬆症協会が治療を推奨する骨折リス

クに達し、介入開始基準の条件の1つと
うると考えられた。

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)

特になし。

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

佐藤 裕保 (SATO YUHO)

仁愛大学・生活学部・准教授

研究者番号：10337115

(3)連携研究者

なし