

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：34419

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19711

研究課題名（和文）大腿骨近位部3次元構造強度に基づく骨折リスクを基盤にした骨粗鬆症検診と診療の刷新

研究課題名（英文）Renovation of osteoporosis check-up and management according to fracture risk assessment using a novel three-dimensional structure index for the proximal femur

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） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：JPOS研究の20年間の追跡期間中に少なくとも1度、追跡調査に参加した延べ1906人につき、Baselineの大腿骨三次元構造指標が従来型の大腿骨頸部骨密度による大腿骨近位部骨折の予測性能を改善するかどうかを検討した。三次元構造指標の内、頸部海綿骨体積骨密度のROC曲線下面積（AUC）が最も大きく、同部面積骨密度のAUCよりもほぼ有意に大きかった。Net reclassification improvement（NRI）では頸部海綿骨体積骨密度が優れており、両者を組み合わせた予測モデルのNRIは高度に有意で、頸部海綿骨体積骨密度は同部面積骨密度の骨折予測性能を改善した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症診療の目的は骨折予防であるので、検診でも患者の経過観察でも指標となるものは骨折リスクである。現状では骨折リスク評価のためにDXAによる面積骨密度が使われているが、骨折予測性能、特に感度が不十分である。今回検討した大腿骨近位部三次元構造指標の内、頸部海綿骨体積骨密度が通常的面積骨密度による骨折リスク評価性能を改善することが示された。これにより骨折予測の感度が向上するので、日常診療や検診での高骨折リスク者の見落としを少なくできると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We have followed the JPOS cohort for 20 years, and assessed using these cohort data whether novel 3D bone architecture indices at the proximal femur at baseline improved the predictive ability of conventional areal bone mineral density (aBMD) for subsequent hip fracture risk. Trabecular volumetric BMD at the femoral neck showed the greatest area under ROC curve (AUC) among the 3D indices examined in this study, and nearly significantly greater AUC than AUC for aBMD at the femoral neck. Net reclassification improvement (NRI) indicated a significant improvement in predictive ability of hip fracture by aBMD at the femoral neck by adding the trabecular volumetric BMD at the femoral neck in the predictive model. These 3D indices can be used to improve the fracture risk assessment in clinical settings.

研究分野：医学

キーワード：骨折リスク 骨粗鬆症 3次元構造解析 骨粗鬆症検診 骨粗鬆症診療

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症対策の目的は骨折予防である。骨粗鬆症は骨折しない限り、大きな問題にはならない。骨密度が下がっても痛くもかゆくもない。しかし、ひとたび骨折すれば、QOLは大きく低下し、要介護に加えて、死亡のリスクも上昇する。したがって、骨粗鬆症対策の対象は低骨密度者よりも高骨折リスク者であるべきだが、臨床的な診断でも骨粗鬆症検診でも、我が国では低骨密度者一辺倒である。確かに骨密度は骨強度の60%程度を表現するので、最も大切な指標であることに疑いはない。しかし、大腿骨近位部骨折の半数以上が骨粗鬆症域でない骨密度の人に発生しているように、骨折リスク評価には骨密度だけでは決定的に不十分だ。骨強度の他の2要素、即ち骨の材質特性と構造指標を加える必要がある。材質特性指標としては骨代謝マーカーやペントシジン等の加齢架橋物質が骨折との関係が評価されている。問題は、骨構造指標で、現状では有効性が証明された簡便な指標が存在しない。

これまでのところ、有限要素解析法が骨強度をよく表すとされているが、大腿骨をQCTで撮影し、3次元構成した上で解析しなければならず、測定器械が大がかりで、移動できず、被曝量が大きく、費用もかかり、大規模な疫学調査での使用は難しい。DXA画像から構造指標を算出するHip Structure Analysis (HSA)が脚光を浴びたが、得られる指標は骨密度と極めて相関が高く、骨密度の骨折予測性能をほとんど改善しなかった。腰椎のDXA画像を再解析して海綿骨の微細構造を表すTrabecular Bone Score (TBS)は骨密度による骨折予測性能を改善するが、解析できるのは腰椎のみである。

そこに登場したHumbertらの方法<sup>1)</sup>では、骨粗鬆症の診断に用いられるDXAによる骨密度画像の再解析により3次元構造指標が極めて簡便に得られ、しかも、その指標とQCTによる実測値との相関係数が海綿骨体積骨密度で0.86、皮質骨体積骨密度で0.93、平均皮質骨厚で0.91という驚異的な高さとなっている。現状では骨折リスクとの関連は報告されておらず、この3次元構造指標で骨折リスクを正確に表現できれば、骨強度の3要素を組み入れた骨折リスク評価法を確立できる可能性がある。

### 2. 研究の目的

現在、広く普及している骨密度画像を再解析して得られる大腿骨近位部3次元構造強度指標で、その後の骨折リスクを予測できるかどうかを明らかにし、それを基盤に骨粗鬆症検診と診療を刷新することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象

報告者らが実施中のコホート研究の参加者を対象とした。JPOS コホート研究<sup>2)</sup>では、Baseline時40歳以上で20年間の追跡期間中に追跡調査に1度以上参加した約2000人を対象とした。また、FORMEN コホート研究<sup>3)</sup>では、65歳以上の約2000人を対象に10年追跡調査を実施したが、受診者は900人で、大腿骨近位部骨折は20人に満たず、分析には至らなかった。

#### (2) アウトカム

アウトカムは大腿骨近位部骨折の発生とした。「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」を臨床骨折と定義し、追跡期間中の有無、時期、部位、骨折時の状況、診断の方法を保健師が問診で聴取し、強い外力によらない大腿骨近位部の骨折をアウトカムとした。

#### (3) 大腿骨近位部3次元構造指標

Baseline時と10年次追跡調査時に撮影済みのDXA画像からHumbertらの方法<sup>1)</sup>により算出した。この方法は、図1に示したように、QCT(定量的CT)による多数の大腿骨近位部の3次元画像から様々な形の大腿骨を表現できる3次元数理モデルを作成しておく、

それから得られる2次元の正面画像が被検者の骨密度用DXA画像に最も近似するように数理モデルのパラメーターを調節してその被検者の大腿骨の3次元画像を再構成し、

その3次元再構成画像から3次元構造指標を算出する。

本研究では、DXA画像ファイルを個人番号管理し、暗号化した上で、Humbert博士の研究室に送り、3次元構造指標値を計算して返却された。3次元構造指標値の内、大腿骨近位部総体積骨密度(TH-ivBMD)、大腿骨頸部総体積骨密度(FN-ivBMD)、大腿骨近位部海綿骨体積骨密度(TH-tvBMD)、大腿骨頸部海綿骨体積骨密度(FN-tvBMD)、大腿骨近位部皮質骨体積骨密度(TH-cvBMD)、大腿骨頸部皮質骨体積骨密度(FN-cvBMD)を用いた。

#### (4) 統計解析

JPOS コホート研究では対象者の約4割が10年次追跡調査を受診し、大腿骨近位部の骨密度

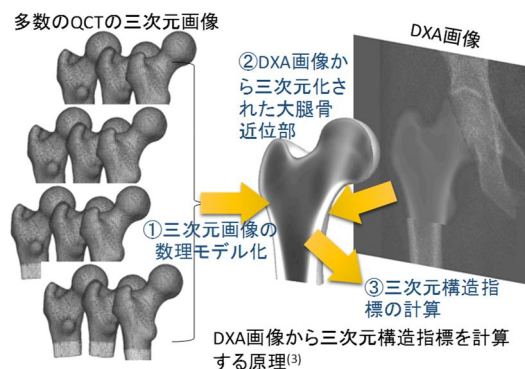


Figure 1. Calculation of 3D bone architecture indices at the proximal femur

測定を受けているので、DXA 画像の繰り返し測定を含めてモデル化した。すなわち、一般化推定式(Generalized estimation equation, GEE)を用い、リンク関数をロジット、分布を二項分布として、繰り返し測定の内部相関を調整し、各対象者の骨折予測確率を推定した。モデルのデータへの当てはまりの良さは Quasi-likelihood under the independence model criterion (QIC)で評価した。QIC は値が小さいほど当てはまりが良いモデルであることを示している。GEE で得られた予測確率を用いて、Receiver operating characteristics (ROC)解析を行い、大腿骨頸部面積骨密度(FN-aBMD)を基準とし、各 3 次元構造指標の大腿骨近位部骨折予測性能を ROC 曲線下面積(AUC)で比較した。また、FN-aBMD 単独と FN-aBMD に各体積骨密度を組み合わせた予測モデルの AUC を比較した。また、FN-aBMD に各体積骨密度を組み合わせることで骨折予測性能が向上するかどうかを Net reclassification improvement (NRI)で評価した。NRI 算出にあたっては、骨粗鬆症診断に用いられる骨密度 T-score のカットオフ値である-1 (骨減少症)と-2.5 (骨粗鬆症)に相当する骨折予測確率をカットオフ値とした。GEE と ROC 解析には SAS (Release 9.4)を、NRI の計算には Kennedy らの SAS Macro を用いた。

#### 4 . 研究成果

##### (1) 対象者の大腿骨近位部骨折発症の有無別に見た Baseline 時の基本的特性

JPOS 研究の Baseline study を完遂し、当時 50 歳以上で、その後 20 年間に行われた追跡調査に少なくとも一度参加した 1746 人から 68 人が大腿骨近位部骨折を発症し、358 人がそれ以外の骨折を経験していた。大腿骨近位部骨折以外の骨折を発症した 358 人を除く、1388 人を分析した。この内、518 人が 10 年次調査で大腿骨近位部の DXA 検査を受けており、のべ 1906 人について繰り返し測定を調整して Baseline の骨指標と大腿骨近位部骨折リスクとの関係を検討した。

Variables	Hip fracture	No fracture	P-value for difference
N (%)	68 (3.6%)	1838 (96.4%)	-
Age (year)	73.6 ± 7.7	60.7 ± 11.0	p<0.001
Height (cm)	145.3 ± 6.4	150.1 ± 6.1	p<0.001
Weight (kg)	49.9 ± 9.6	53.8 ± 8.6	p<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5 ± 3.7	23.9 ± 3.5	0.415
TH-aBMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.638 ± 0.120	0.790 ± 0.134	p<0.001
FN-aBMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.566 ± 0.090	0.691 ± 0.122	p<0.001
TH-Integral vBMD (mg/cm <sup>3</sup> )	203.8 ± 50.4	277.1 ± 65.6	p<0.001
FN-Integral vBMD (mg/cm <sup>3</sup> )	236.4 ± 57.9	320.2 ± 78.8	p<0.001
TH-Trabecular vBMD (mg/cm <sup>3</sup> )	97.4 ± 35.0	149.8 ± 47.0	p<0.001
FN-Trabecular vBMD (mg/cm <sup>3</sup> )	125.7 ± 44.3	195.0 ± 62.8	p<0.001
TH-Cortical vBMD (mg/cm <sup>3</sup> )	726.3 ± 57.5	785.7 ± 63.6	p<0.001
FN-Cortical vBMD (mg/cm <sup>3</sup> )	682.9 ± 81.2	773.2 ± 94.3	p<0.001
Values are represented by mean±SD.		FN: femoral neck	
N: number of participants		LS: lumbar spine	
BMI: body mass index		TH: total hip	
aBMD: areal bone mineral density		vBMD: volumetric bone mineral density	

Table 1 は、分析した述べ 1906 人の大腿骨近位部骨折発症の有無別に見た Baseline 時の基本的特性値である。骨折者は非骨折者に比べて、有意に高齢で、小柄で、aBMD、vBMD 共に低かった。

##### (2) 大腿骨近位部面積骨密度を基準にした大腿骨近位部体積骨密度指標の大腿骨近位部骨折予測性能

Table 2 に、FN- aBMD と大腿骨近位部各種 vBMD の大腿骨近位部骨折予測性能を示した。表の左半には各指標の性能を示し、右半では FN-aBMD 単独と FN-aBMD に vBMD 指標を加えたモデルとの性能を比較した。

各指標の中で QIC が最も小さかったのは FN-tvBMD で、AUC は最も大きかった。従来型の FN-

Table 2. Validity for predicting incident hip fracture by areal BMD at the femoral neck and volumetric BMDs

Predictor	Univariate				FN-aBMD alone vs FN-aBMD+one of vBMDs							
	QIC	AUC	(95% CI)	P-value <sup>A</sup>	QIC	AUC	(95% CI)	P-value <sup>A</sup>	NRI	(95% CI)	P-value <sup>A</sup>	
FN-aBMD	515.0	0.793	(0.744, 0.842)	reference	515.0	0.793	(0.744, 0.842)	reference	-	-	reference	
TH-Integral vBMD	498.5	0.809	(0.762, 0.856)	0.297	499.9	0.810	(0.763, 0.856)	0.199	0.097	(-0.012, 0.207)	0.082	
FN-Integral vBMD	502.8	0.810	(0.760, 0.859)	0.267	504.4	0.810	(0.762, 0.859)	0.172	0.129	(0.034, 0.225)	0.009	
TH-Trabecular vBMD	493.6	0.813	(0.766, 0.860)	0.236	495.4	0.814	(0.768, 0.860)	0.172	0.154	(0.038, 0.269)	0.010	
FN-Trabecular vBMD	494.7	0.820	(0.774, 0.866)	0.059	496.7	0.820	(0.774, 0.866)	0.057	0.167	(0.059, 0.275)	0.003	
TH-Cortical vBMD	532.3	0.754	(0.700, 0.811)	0.094	514.2	0.795	(0.746, 0.844)	0.746	0.076	(-0.015, 0.168)	0.107	
FN-Cortical vBMD	526.5	0.765	(0.710, 0.820)	0.143	514.5	0.795	(0.745, 0.844)	0.809	0.031	(-0.057, 0.119)	0.494	
FN: femoral neck					AUC: area under receiver-operating characteristics curve							
TH: total hip					95% CI: 95% confidence interval							
aBMD: areal bone mineral density					NRI: net reclassification improvement							
vBMD: volumetric bone mineral density					<sup>A</sup> : P-value for difference in AUC or NRI from an estimate for FN-aBMD as a reference							
QIC: quasi-likelihood under the independence model criterion												

aBMD と比較するとデータへの当てはまりは FN-tvBMDの方が有意に優れており、AUCでは FN-tvBMDがほぼ有意に優れていた(p=0.059)。

FN-aBMD 単独と FN-aBMD に vBMD 指標を加えたモデルとの比較では、QICでは FN-aBMD+TH-tvBMD がもっとも当てはまりがよく、次いで FN-aBMD+FN-tvBMD が良く当てはまった。AUCでは FN-aBMD+FN-tvBMD が最大で、Figure 2 に示したように FN-aBMD 単独よりもほぼ有意に大きかった(p=0.057)。NRIで見ると、FN-aBMD に FN-tvBMD を追加することによって、骨折予測性能が有意に改善していた。しかし、FN-aBMD と FN-tvBMD の相関は強く(r=0.9)、FN-aBMD+FN-tvBMD のモデルでは FN-aBMD は有意にならなかった。

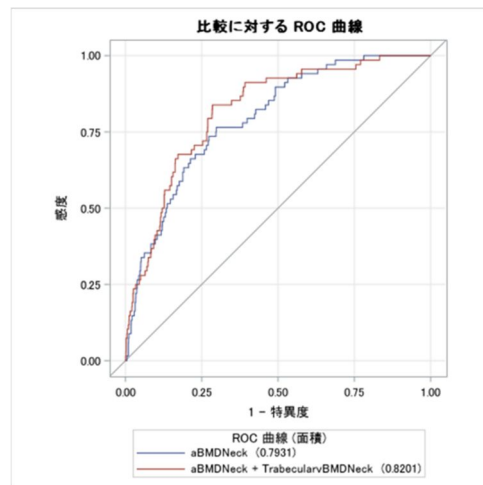


Figure 2. Comparison of ROC curves for prediction of hip fracture between FN-aBMD alone and FN-aBMD plus FN-tvBMD model.

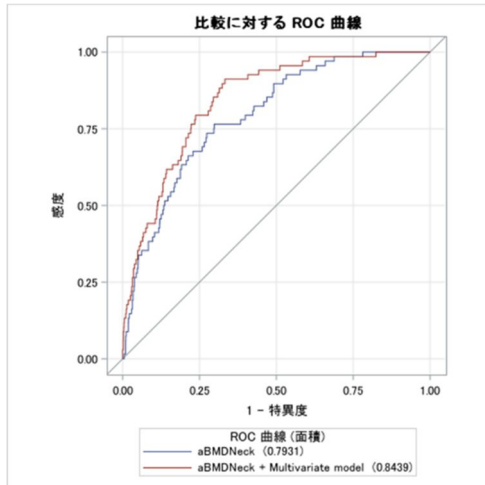


Figure 3. Comparison of ROC curves for prediction of hip fracture between FN-aBMD alone and a multivariate model.

### (3) 年齢と BMI を加えた多変量モデルの大腿骨近位部骨折予測性能

Table 2 の解析で得られた FN-aBMD+FN-tvBMD モデルに年齢と BMI を加えた多変量予測モデルの大腿骨近位部骨折予測性能を Table 3 に示した。BMI と FN-aBMD の係数は有意ではなかったが、モデルとしては FN-aBMD 単独を基準にすると、QIC は明らかに小さく、AUC は有意に大きく、NRI も高度に有意となった。また、Figure 3 に示したように、AUC 0.844 は実用に値する大きさと言えることができる。

Table 3. Validity for predicting incident hip fracture by areal BMD at the femoral neck and a multivariate model selected

Models	Variables	Regression coefficient	P-value	QIC	AUC	(95% CI)	P-value <sup>A</sup>	NRI	(95% CI)	P-value <sup>A</sup>	
Reference model	FN-aBMD	-10.02	p<0.001	515.0	0.793	(0.744, 0.842)	reference	-	-	reference	
Multi-variate model	Age	0.081	p<0.001	480.2	0.844	(0.803, 0.885)	0.002	0.251	(0.145, 0.358)	p<0.001	
	BMI	0.021	0.605	-	-	-	-	-	-	-	
	FN-aBMD	0.707	0.782	-	-	-	-	-	-	-	
	FN-Trabecular vBMD	-0.016	0.005	-	-	-	-	-	-	-	
FN: femoral neck				AUC: area under receiver-operating characteristics curve							
aBMD: areal bone mineral density				95% CI: 95% confidence interval							
vBMD: volumetric bone mineral density				NRI: net reclassification improvement							
QIC: quasi-likelihood under the independence model criterion				<sup>A</sup> : P-value for difference in AUC or NRI from an estimate for FN-aBMD as a reference							



#### (4) 結果の解釈

大腿骨近位部三次元構造指標の内、大腿骨頸部海綿骨体積骨密度は従来型の大腿骨頸部面積骨密度より大腿骨近位部骨折予測において有意に優れていた。しかし、両者の相関は強く、両者を投入したモデルでは面積骨密度が有意な係数をもたなかった。これは三次元構造指標と言っても大腿骨頸部海綿骨体積骨密度は密度であるので、構造よりは骨量を表しているからと考えられる。今後、体積骨密度だけでなく、皮質骨厚、断面積や断面係数といった密度と無関係な指標についての検討が必要と考えられた。とは言い、現状の体積骨密度だけでも従来型面積骨密度よりも優れており、骨粗鬆症診療の質を高め、検診の有効性の改善に寄与するものと考えられる。

#### (5) 結論

大腿骨近位部三次元構造指標の内、大腿骨頸部海綿骨体積骨密度は大腿骨頸部面積骨密度より大腿骨近位部骨折予測において有意に優れており、従来型の大腿骨頸部面積骨密度による大腿骨近位部骨折予測性能を改善することが可能である。

#### < 引用文献 >

Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.* 2000;11(7):556-61.

Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005 Jul;20(7):1185-94.

Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2010 Feb;21(2):195-214.

van den Munckhof S, Zadpoor AA. How accurately can we predict the fracture load of the proximal femur using finite element models? *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2014 Apr;29(4):373-80.

Iki M, DongMei N, Tamaki J, Sato Y, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H; Japanese Population-based Osteoporosis Study Group. Age-specific reference values of hip geometric indices from a representative sample of the Japanese female population: Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. *Osteoporos Int.* 2011 Jun;22(6):1987-96.

Iki M, DongMei N, Tamaki J, Sato Y, Tachiki T, Kouda K, Kajita K, Kagamimori S. DXA-image based hip geometry may improve prediction of hip fracture risk based on bone density: The Japanese Population-based Osteoporosis Cohort Study. Annual Meeting of ECTS 2017, P-OPEV-3, Salzburg, Austria, May 13-16, 2007.

McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJM, Fujita Y, Glüer CC, Goltzman D, Iki, M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Mellström D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco JA, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, Kanis JA. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016 May;31(5):940-8.

Humbert L, Martelli Y, Fonolla R, Steghofer M, Di Gregorio S, Malouf J, Romera J, Barquero LM. 3D-DXA: Assessing the Femoral Shape, the Trabecular Macrostructure and the Cortex in 3D from DXA images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2017 Jan;36(1):27-39.

Iki M, Tamaki J, Sato Y, Morita A, Ikeda Y, Kajita E, Nishino H, Akiba T, Matsumoto T, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H, Matsukura T, Yamagami T, Kitagawa J; JPOS Study Group. Cohort Profile: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2015 Apr;44(2):405-14. Cf. <http://www.med.kindai.ac.jp/pubheal/jpos>.

Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Okamoto N, Kurumatani N; Study Group for Functioning Capacity and Quality of Life in Elderly Japanese (Fujiwara-kyo Study Group). Design and baseline characteristics of a prospective cohort study for determinants of osteoporotic fracture in community-dwelling elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009 Dec 24;10:165.

Kennedy KF, Pencina MJ. A SAS macro to compute added predictive ability of new markers predicting a dichotomous outcome. In: Southeast SAS Users Group Annual Meeting Proceedings 2010; <http://analytics.ncsu.edu/sesug/2010/SDA07.Kennedy.pdf>.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

The JPOS Study <a href="https://www.med.kindai.ac.jp/pubheal/jpos/index.html">https://www.med.kindai.ac.jp/pubheal/jpos/index.html</a> 藤原京スタディ 男性骨粗鬆症(FORMEN)研究 <a href="https://www.med.kindai.ac.jp/pubheal/FORMEN/index.html">https://www.med.kindai.ac.jp/pubheal/FORMEN/index.html</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤田 裕規  (FUJITA Yuki)  (10330797)	近畿大学・医学部・講師    (34419)	
研究分担者	立木 隆広  (TATIKI Takahiro)  (10734650)	中京学院大学・看護学部・准教授    (33706)	
研究分担者	由良 晶子  (YURA Akiko)  (80142595)	近畿大学・医学部・講師    (34419)	