

機関番号：34419

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20790451

研究課題名（和文）男性骨折のリスク評価における骨質指標低カルボキシル化オステオカルシンの測定意義

研究課題名（英文） Measurement significance of bone quality index undercarboxylated osteocalcin in the risk evaluation of the male bone fracture

研究代表者

藤田 裕規 (FUJITA YUKI)

近畿大学・医学部・助教

研究者番号：10330797

研究成果の概要（和文）：血清低カルボキシル化オステオカルシン（ucOC）濃度が高い者は、低骨密度（若年成人平均値の1標準偏差以下）であるオッズ比が有意に高かった。症候的骨折を発生した者はベースライン時の骨密度が有意に低い値であり、低外力性骨折者はベースライン時の血清 ucOC 濃度が非骨折者よりも有意に高い値を示した。このように、血清 ucOC 濃度の上昇は骨折を予測する指標となる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Subjects with low external force fracture were higher serum ucOC level than subjects without low external force fracture. Thus, the present study showed that serum ucOC level may be bone quality index to predict fracture.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2009年度	100,000	30,000	130,000
2010年度	100,000	30,000	130,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：疫学

## 1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症は骨折を介して高齢者の生活の質(QOL)を低下させ、要介護の原因となる疾患として、公衆衛生上も医療経済上も極めて重要な対策課題である。骨粗鬆症の発症には閉経後の骨量減少が重要な役割を果たすことから、骨粗鬆症は女性の病気とされ、対策やその基盤となる研究は、ほとんど女性に対して実施されてきた。健康増進法による骨粗鬆症検診も女性のみを対象としている。患者調査で見ても、骨粗鬆症治療を受けている男性の数は女性の10分の1以下と少なく、男性の治療が進んでいない現状がある。しかし、骨粗鬆症性骨折の中でもっとも重篤な大腿骨近位部骨折の発生数は2002年で女性

91,000件、男性25,000件で、全体の22%を男性が占めており、骨粗鬆症は男性においても看過できない問題となっている。ところが、男性の骨粗鬆症に関する研究は決定的に不足しており、リスク要因の把握すらできておらず、そのため骨折リスクを評価して、だれにどのような対策を講じるべきかを判断するスキームがないのが現状である。骨粗鬆症は超高齢社会への大きな衝撃と考えると看過できない問題であるため、今後、男性のための有効な予防対策を立てる必要がある。男性における骨折対策を立案するためには各種の潜在的リスク要因を幅広くとらえ、骨折をアウトカムにした大規模なコホート研究が必要である。骨折リスクには骨密度が大き

な影響を与える。しかしながら、それだけでは不十分であり、骨質を評価する必要がある。国内外の研究で、治療による骨密度の増加と骨折防止効果が必ずしも一致しておらず、骨密度以外の骨折のリスク要因として骨質評価に注目が集まっている。骨質の評価にはマイクロCTを使った微細構造評価などがあるが、現実的な応用ははるか先の話であり、現段階で実用化できつつあるのは骨代謝マーカーによる評価である。骨代謝マーカーは骨の吸収・形成の状態を示すものであるが、骨代謝に関連があるとされている低カルボキシル化オステオカルシンはビタミンKの不足状態を通じて骨の基質特性を現わす指標であり、別の側面をみることもできるものと期待されているマーカーである。

## 2. 研究の目的

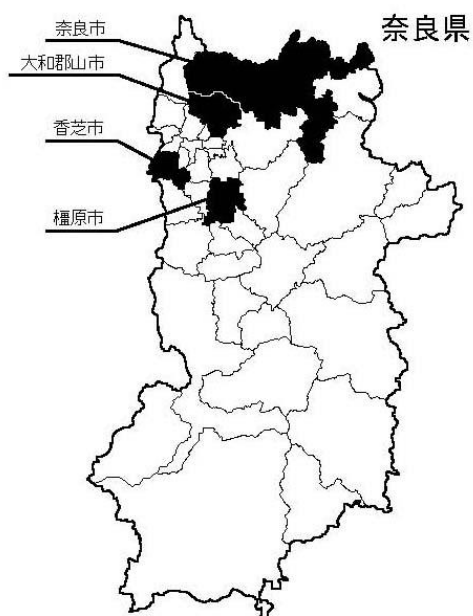
平成19年から実施された「高齢者のQOLと生活機能に関するコホート研究－藤原京スタディー」(主任研究者：奈良県立医科大学教授車谷典男)は、奈良県橿原市、奈良市、大和郡山市と香芝市に在住している65歳以上の独歩(杖歩行)可能な約5,000人の男女を対象とする大規模コホート研究である。本研究「男性骨折スタディー」は藤原京スタディーの男性のみを対象とする大規模コホート研究である。

本研究の目的は、男性骨折スタディーにおいて、骨代謝に関連があるとされている骨質指標低カルボキシル化オステオカルシンの男性骨折おける測定意義について検討することである。

## 3. 研究の方法

### (1) ベースライン調査

#### i) 対象



対象は65歳以上で奈良県橿原市、奈良市、大和郡山市と香芝市に在住の独歩可能な男性。対象者の募集は地域の自治体や老人会の協力を得て藤原京スタディーの事務局によって行われた。

#### ii) 骨密度の測定

二重エネルギーエックス線吸収法 Hologic社 QDR 4500A 車載型にて腰椎(L2-4)、大腿骨近位部と大腿骨頸部の骨密度を測定した。再現性はいずれも in vivo で1.2%(CV)程度と良好であった。

#### iii) 骨代謝マーカーの測定

対象者から採血し凍結保存した血清を試料として用いた。オステオカルシン(OC)は免疫放射定量法で測定した。酒石酸耐性酸性ホスファターゼ5(TRACP-5b)は酵素法を用いて測定した。低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)は電気化学発光免疫測定法で測定した。

#### iv) 体格・ライフスタイル要因・既往歴

身長・体重は自動測定計により測定した。既往歴、ライフスタイル状況、身体活動状況は自記式調査票を用いて収集し、その後、面接を行い、回答を補完した。

### (2) 追跡調査

藤原京スタディーでは、ベースライン調査を受診したものを対象とし、平成20、21年にQOLや生活機能等を中心とした郵送アンケート調査が行われた。そのアンケートには骨折の有無に関する質問が含まれた。

本研究「男性骨折スタディー」では、藤原京スタディーで行われた郵送アンケート調査において①骨折のイベントがあった者②アンケートの中で骨折に関する質問に無回答であった者③アンケートを返却しなかった者④ベースライン調査以降に死亡した者、を対象として、①骨折した年月日②骨折部位③骨折の原因、または状況④病院に行ったかどうか⑤レントゲン撮影の有無、について、さらなる郵送アンケート調査を行った。死亡者については遺族に回答を求めた。アンケートの返却期限を過ぎても未返却であった者には督促状を送った。さらに、アンケートに無回答であった場合、不明な点があった場合、督促状の返却期限を過ぎても未返却であった場合は電話により回答を補完した。

## 4. 研究成果

### (1) ベースライン調査

ベースライン調査を完遂した者は2,012人であった。その内、骨代謝に影響を及ぼす疾患や治療の既往歴があった者は321人であつ

た。加えて、血清 ucOC 濃度が測定できなかった者は 37 人であった。対象者の平均年齢は  $73.1 \pm 5.2$  歳であった。

## (2) 骨密度と血清 ucOC 濃度

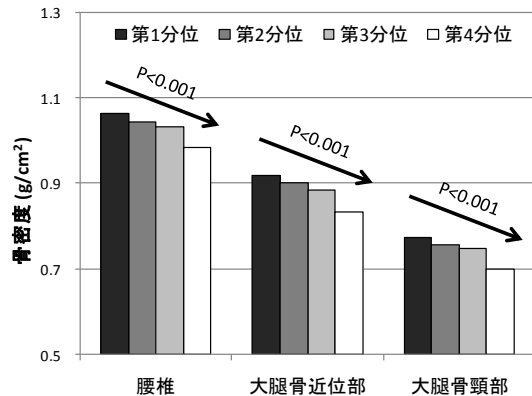


図1 血清 ucOC 濃度による四分位別の骨密度平均値

血清 ucOC 濃度を四分位数により四群（第1分位, 0.38-2.01 ng/ml; 第2分位, 2.02-2.89 ng/ml; 第3分位, 2.9-4.3 ng/ml; 第4分位; 4.31 ng/ml 以上）に分け、群間での腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部の骨密度の比較を行った（図1）。腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部の骨密度は共に血清 ucOC 濃度が高くなるにつれて低下することが示された（P for trend, < 0.001）。

## (3) 血清 ucOC 濃度と低骨密度

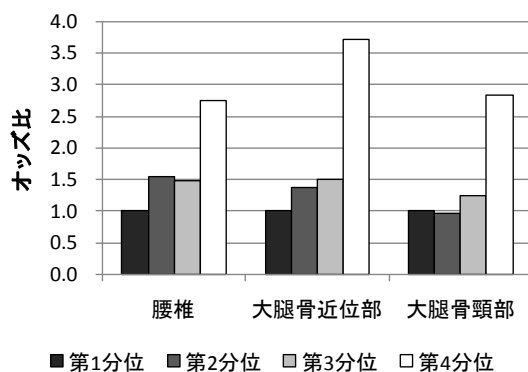


図2 血清 ucOC 濃度による四群の低骨密度の粗オッズ比

血清 ucOC 濃度を四分位数により四群（第1分位, 0.38-2.01 ng/ml; 第2分位, 2.02-2.89 ng/ml; 第3分位, 2.9-4.3 ng/ml; 第4分位; 4.31 ng/ml 以上）に分け、第1分位を参照として低骨密度（若年成人平均値の1標準

偏差以下）であるオッズ比を示した（図2）。腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部ともに第4分位（最も血清 ucOC 濃度が高い群）で低骨密度であるオッズ比が統計学的に有意に高かった（腰椎、2.7; 大腿骨近位部、3.7; 大腿骨頸部、2.8）。

この関連に対する年齢、BMI、納豆摂取、牛乳摂取、喫煙、飲酒、身体活動の影響を除くために、これらを共変量とした多重ロジスティック回帰分析をおこなった場合においても、第4分位で低骨密度であるオッズ比は統計学的に有意に高いままであった（図3）。

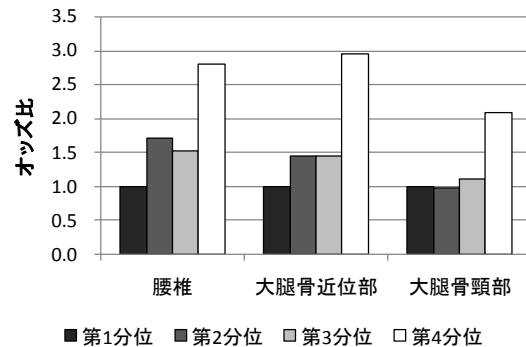


図3 血清 ucOC 濃度による四群の低骨密度の調整オッズ比

## (4) 新規骨折

男性対象者 2,012 人名の内、骨折アンケート送付対象者は 332 人であった。その内、締め切りまでに返却した者は 204 人、督促により返却した者は 40 人、督促でも未返却で電話により回答した者は 75 人、その他が 1 人で回収率は 96.4% であった。12 人は住所や電話番号が不明のために回収できなかった。ベースライン以降に新規の骨折を発生した者は平成 20 年で 9 人、平成 21 年で 20 人の合計 29 人であった。その内、ベースライン調査で骨密度の測定や飲酒、喫煙等の生活習慣に関するアンケートのデータのある者は 22 人であった。22 人のうち 5 人は低外力性骨折であった。

## (5) 症候性骨折発生者と非発生者の骨密度の比較

症候性骨折発生群と非発生群でベースライン時の骨密度を比較した（図4）。腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部ともに骨折発生群で有意に低い骨密度を示した。

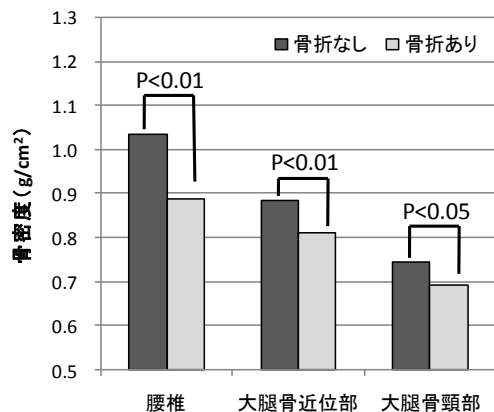


図 4 症候性骨折発症者と非発症者の骨密度の平均値

(6) 低外力性骨折発症者と非発症者の骨密度の比較

低外力性骨折発症群と非発症群でベースライン時の骨密度を比較した (図 5)。腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部ともに骨折発症群で低い骨密度を示したが、統計学的な有意性を示さなかった。

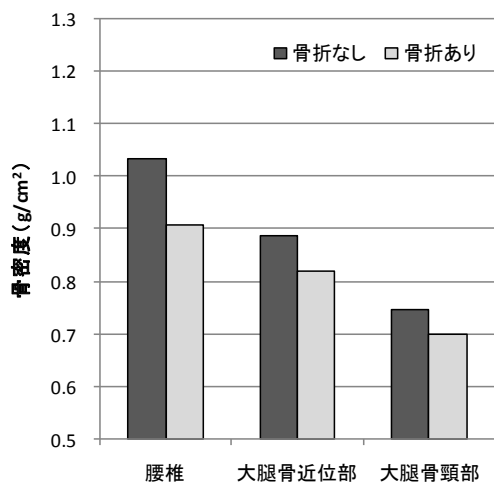


図 5 低外力性骨折発症者と非発症者の骨密度の平均値

(7) 骨折と血清 ucOC 濃度

症候性骨折者のベースライン時の血清 ucOC 濃度の平均値は 3.5ng/ml、非骨折者では 2.9ng/ml であり、骨折者の血清 ucOC 濃度は非骨折者よりも高い値を示したが、統計学的に有意な値ではなかった。しかしながら、低外力性骨折者のベースライン時の血清 ucOC 濃度の平均値は非骨折者よりも有意に高い値を示した (P<0.05) (図 6)。

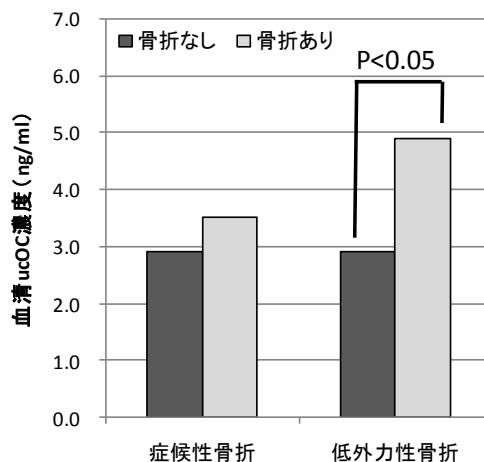


図 6 骨折有無による血清低 ucOC 濃度の平均値

(8) 結論

血清 ucOC 濃度の上昇は、骨密度が低い状態である可能性が高く、また将来に骨折が起こる可能性が高いことが示唆された。また、血清 ucOC 濃度が高い場合、骨密度の低下が認められなくとも低外力により骨折を起こす可能性が高いことが示され、このことは ucOC が骨質指標として機能すると言えるのかもしれない。

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 2 件)

- ① Tamaki J, Iki M, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Impact of smoking on bone mineral density and bone metabolism in elderly men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study. *Osteoporos Int.* 査読有 2011;22:133-141.
- ② 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. 査読有 2009;10:165.

〔学会発表〕(計1件)

- ① 藤田裕規、伊木雅之、玉置淳子、甲田勝康、由良晶子、門脇英子、佐藤裕保、文鐘聲、富岡公子、岡本希、車谷典男、納豆摂取による骨密度低下の予防効果～藤原京スタディ男性骨粗鬆症コホート研究～、第68回日本公衆衛生学会総会、2009年10月23日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤田 裕規 (FUJITA YUKI)

近畿大学・医学部・助教

研究者番号：10330797