

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：34419

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19698

研究課題名（和文）大腿骨近位部3次元構造強度指標を含む骨折リスク評価による骨粗鬆症検診と診療の刷新

研究課題名（英文）Innovation of osteoporosis screening and treatment by fracture risk assessment including 3D structural strength indices of 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） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：大腿骨近位部の二重X線吸収法(DXA)による骨密度2次元画像から求めた3次元骨指標の骨折リスク評価性能を検証した。

JPOSコホート研究のBaseline時点で40歳以上の1872人を対象とし、繰り返し測定によって延べ3004人を分析した。大腿骨近位部3次元骨指標は3D-Shaper（3D-Shaper Medical）で求めた。追跡期間中、76人に大腿骨近位部骨折が発生した。大転子部総体積骨密度のROC曲線下面積は0.723で基準の大腿骨頸部面積骨密度(0.680)よりも有意に大きかった。

DXA画像から求めた3次元骨指標の大腿骨近位部骨折予測性能は元になった面積骨密度よりも優れていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症は骨強度の低下を特徴とする。骨強度を規定するのは骨量、骨の材質、骨構造の3要素で、骨量は骨密度、材質は血中骨代謝指標や加齢架橋物質濃度で評価されるが、構造に簡便な評価法がなかった。最近、Humbertらは大腿骨近位部の二重X線吸収法(DXA)による骨密度2次元画像を3次元に再構築し、それから構造強度指標を算出する手法を開発した。これで骨折リスクを正確に表現できれば、骨強度の3要素を考慮した骨折リスク評価法が確立でき、骨折リスク評価に基づく骨粗鬆症検診や診療が実現できる。

研究成果の概要（英文）：The performance of a 3D bone index derived from 2D bone density images of the proximal femur by dual X-ray absorptiometry in assessing fracture risk was tested.

A total of 1872 subjects aged 40 years or older at baseline of the JPOS cohort study were included, and a total of 3004 subjects were analyzed by repeated measurements of predictors. 3D bone indices at the proximal femur were obtained with 3D-Shaper (3D-Shaper Medical). During the follow-up period, 76 patients developed a hip fracture. The area under the ROC curve of the integral volumetric bone density of the greater trochanter for predicting hip fracture (0.723) was significantly greater than that of the reference femoral neck areal bone density (0.680).

The predictive performance of the 3D bone indices obtained from proximal femur areal bone density images was superior to that of the original areal bone density.

研究分野：骨粗鬆症の疫学研究、臨床疫学、公衆衛生学

キーワード：fracture risk assessment hip fracture 3D bone strength index osteoporosis screening

### 1. 研究開始当初の背景

「骨密度が下がっても痛くもかゆくもない。問題は骨折だ。」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する骨疾患」に定義し直した(1)。実際、大腿骨近位部骨折の半数以上が骨粗鬆症域より高い骨密度の人に発生している(2)。骨密度一辺倒だった骨評価の大いなる転換だったが、骨強度をどう測るかという大いなる課題を残した。

骨強度を規定するのは骨量、骨の材質、骨構造の3要素で、骨量は骨密度、材質は血中骨代謝指標や加齢架橋物質濃度で評価されるが、構造に簡便で有効な評価法がなかった。骨密度画像から構造指標を算出する Hip Structure Analysis (HSA)は骨密度と極めて相関が高く(3)、骨密度の骨折予測性能をほとんど改善しなかった(4)。腰椎の骨密度画像から得られ、海綿骨の微細構造を表す Trabecular Bone Score は骨密度による椎体骨折予測性能を改善するが(5)、大腿骨近位部は解析できない。現状では、有限要素解析法が骨強度をもっともよく表すとされているが(6)、大腿骨を QCT で撮影し、3次元構成して解析する必要があり、測定機械が大がかりで、移動できず、被曝量が大きく、費用と時間がかかり、大規模な疫学調査での使用は難しい。そのため、大規模な調査が必要な骨折予測性能評価は行われていない。本研究で検討する Humbert らの方法(3D-Shaper, 3D-Shaper Medical, Spain)(7)では、一般的に骨粗鬆症診療で用いられる DXA による2次元骨密度画像の再解析により大腿骨近位部の3次元構造モデルを構築し、それから3次元構造指標を算出する。それらの指標と 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を誇る(7)。これで骨折リスクを正確に表現できれば、骨強度の3要素を考慮した骨折リスク評価法が確立でき、骨折リスク評価に基づく骨粗鬆症検診や診療が実現できる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、広く普及している大腿骨近位部骨密度の2次元画像を3次元に再構築し、それから算出した3次元構造強度指標で、その後の骨折を精度高く予測できるかどうかを、筆者らのコホート研究で検証することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象者

Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study (8)は1996年に開始された骨粗鬆症に関するコホート研究で、全国7市町在住の15~79歳の女性から5歳階級別に各50人、1市町650人、全体で4550人を無作為抽出して Baseline 研究が実施され、5次にわたる追跡調査が実施されて現在に至っている。本研究では、Baseline 研究調査時に40歳以上で、その後20年間の追跡を完遂した者に加え、15年次追跡調査を新たな Baseline とし、25年次追跡調査まで約10年の追跡を完遂した参加者と、15年次未受診で20年次に受診し、25年次まで追跡できたものを対象とした。

#### (2) 説明指標

初回調査と15年次追跡調査時に DXA (Model QDR4500A, Hologic, USA)で撮影した大腿骨近位部の骨密度2次元画像を3D-Shaper (7)で3次元に再構築し、3次元構造指標を測定する。測定原理は図1の通りである。

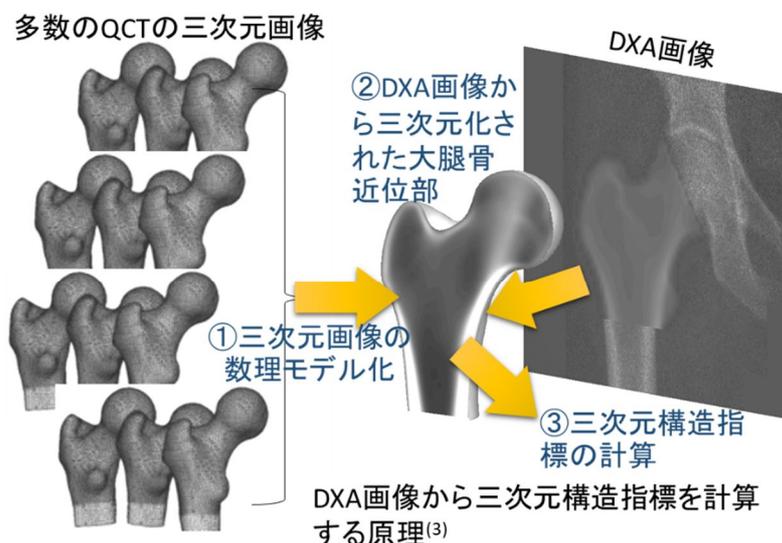


Figure 1. Measurement method of 3D bone structure strength indices from DXA images

### (3) 結果指標

結果指標は大腿骨近位部骨折の発生とした。骨折は症候的骨折とし、訓練された保健師が詳細な問診で追跡期間中の発生の有無、時期、部位、骨折時の状況、診断の方法を聴取した。25 年次追跡調査の未受診者に対しては、郵送・電話調査にて同様の内容を聞き取った。本研究の症候的骨折の定義は「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」とし、問診での情報を元に立位からの転倒以下の外力によって生じた大腿骨近位部の骨折を本研究の結果指標とした。

一般に椎体骨折以外の骨折は治癒するので、調査時に全身の X 線撮影を行ってもすべての骨折既往が把握できるわけではない。そこで、追跡期間中の骨折は、問診で確認した。この方法はカルテ調査で裏付けられ、内外の研究で広く用いられている(9)。

### (4) 実施経過

JPOS 研究の 15 年次追跡調査は 4 市町について 2011 年から 2012 年に、20 年次追跡調査は 5 市町について 2015 年から 2016 年に、25 年次追跡調査は 2 市町について 2022 年から 2023 年に実施された。本研究では 15 年次追跡調査を Baseline、1 市については 20 年次追跡調査を Baseline とし、25 年次追跡調査を Outcome の確認時点とした。

### (5) 統計解析

初回調査からの 10 年追跡データと 15 年次調査からの 10 年追跡データを併合して解析する。予測変数の繰り返し測定を含む Cox 比例ハザードモデルで 3 次元構造指標が有意な骨折予測性能を持つことを確認した。次いで、ROC 曲線解析と Net reclassification improvement (NRI)(10)で 3 次元構造指標が現在骨粗鬆症の診断と骨折リスクの半手に標準的に用いられている DXA による大腿骨頸部面積骨密度 (aBMD) を基準として骨密度の骨折予測性能を有意に上回るかどうかを検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 参加者の概要

Baseline 調査時点で 40 歳上の参加者中、追跡調査を受診したか、未受診者対象の郵送・電話調査に回答し、大腿骨近位部骨折以外の骨折を起こした者を除外した分析対象の実人数は 1872 人、繰り返し測定によって分析できた述べ人数は 3004 人であった。

### (2) Baseline 時点での対象者の特性

Table 1 に大腿骨近位部骨折の有無別に見た Baseline 時点の基本的特性を示した。追跡期間中に大腿骨近位部骨折が 76 人 (4.1%) に発生した。骨折者は非骨折者より有意に高齢で、低身長、低体重で、骨密度が低かった。

Table 1. Basic characteristics of participants with and without incidence hip fracture.

	without hip fracture N=1796		with hip fracture N=76		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Age (years)	59.7	11.6	71.8	7.1	0.0000
Height (cm)	151.2	6.2	146.6	5.6	0.0000
Weight (kg)	53.8	8.4	51.1	8.8	0.0068
BMI	23.5	3.5	23.7	3.5	0.5906
aBMD at total hip (g/cm <sup>2</sup> )	0.797	0.132	0.663	0.097	0.0000
aBMD at femoral neck (g/cm <sup>2</sup> )	0.696	0.122	0.584	0.083	0.0000
aBMD at trochanter (g/cm <sup>2</sup> )	0.590	0.112	0.478	0.071	0.0000

aBMD: areal bone mineral density

Table 2 には代々骨近位部骨折の有無別に見た 3 次元骨指標の値を示した。いずれの指標も大腿骨近位部骨折のある者で、ない者より有意に低値を示した。

Table 2. 3D bone indices of participants with and without incidence hip fracture.

	without hip fracture		with hip fracture		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Integral vBMD at total hip	283.0	61.0	224.0	42.1	0.0000
Integra lvBMD at femoral neck	319.2	78.9	250.7	53.8	0.0000
Integral vBMD at trochanter	222.3	57.6	165.1	38.3	0.0000
Trabecular vBMD at total hip	157.1	43.1	115.9	27.9	0.0000
Trabecular vBMD at femoral neck	195.2	63.5	139.0	39.4	0.0000
Trabecular vBMD at trochanter	128.6	41.7	88.1	28.2	0.0000
Cortical vBMD at total hip	784.8	101.4	705.9	83.3	0.0000
Cortical vBMD at femoral neck	768.5	92.0	696.0	73.2	0.0000
Cortical vBMD at trochanter	660.5	95.6	579.1	71.5	0.0000
Cortical sBMD at total hip	138.1	24.4	114.8	18.0	0.0000
Cortical sBMD at femoral neck	117.2	23.6	98.0	17.4	0.0000
Cortical sBMD at trochanter	143.8	28.4	117.5	20.2	0.0000

vBMD: volumetric bone mineral density (mg/cm<sup>3</sup>)sBMD: surface bone mineral density (mg/cm<sup>2</sup>)

## (3) 3次元骨指標の骨折リスク評価性能

Baseline 時点の3次元骨指標でその後の大腿骨近位部骨折リスクの評価性能を従来型の大腿骨頸部面積骨密度と比較した結果を Table 3 に示した。大腿骨頸部面積骨密度の AUC は 0.680 で、これより有意に高い AUC を示したのは、Integral vBMD at total hip、Integral vBMD at trochanter、Trabecular vBMD at total hip、および Trabecular vBMD at trochanter であった。皮質骨の指標の予測性能はいずれも大腿骨頸部面積骨密度を上回らなかった。有意な NRI を呈した指標も同じであった。Figure 2 には最も大きな AUC を実現した Integral vBMD at trochanter の ROC 曲線を示した。

Table 3. Comparisons of predictive ability of 3D bone indices with areal BMD for incident hip fracture

	AUC	95% CI	p for AUC difference	NRI	p for NRI
aBMD at femoral neck	0.680	(0.625, 0.735)	reference	-	reference
Integral vBMD at total hip	0.717	(0.663, 0.771)	0.003	0.143	0.007
Integral vBMD at femoral neck	0.698	(0.644, 0.751)	0.098	0.083	0.113
Integral vBMD at trochanter	0.723	(0.671, 0.775)	0.001	0.134	0.015
Trabecular vBMD at total hip	0.715	(0.663, 0.768)	0.007	0.120	0.017
Trabecular vBMD at femoral neck	0.702	(0.65, 0.754)	0.042	0.056	0.208
Trabecular vBMD at trochanter	0.717	(0.664, 0.769)	0.006	0.134	0.011
Cortical vBMD at total hip	0.646	(0.587, 0.705)	0.052	-0.089	0.121
Cortical vBMD at femoral neck	0.652	(0.593, 0.71)	0.057	-0.050	0.406
Cortical vBMD at trochanter	0.670	(0.614, 0.726)	0.552	-0.029	0.614
Cortical sBMD at total hip	0.694	(0.638, 0.751)	0.241	0.045	0.358
Cortical sBMD at femoral neck	0.666	(0.609, 0.723)	0.181	-0.082	0.093
Cortical sBMD at trochanter	0.693	(0.637, 0.748)	0.275	0.022	0.682

AUC: area under receiver operating characteristics curve

95% CI: 95% confidence interval for AUC

NRI: net reclassification improvement

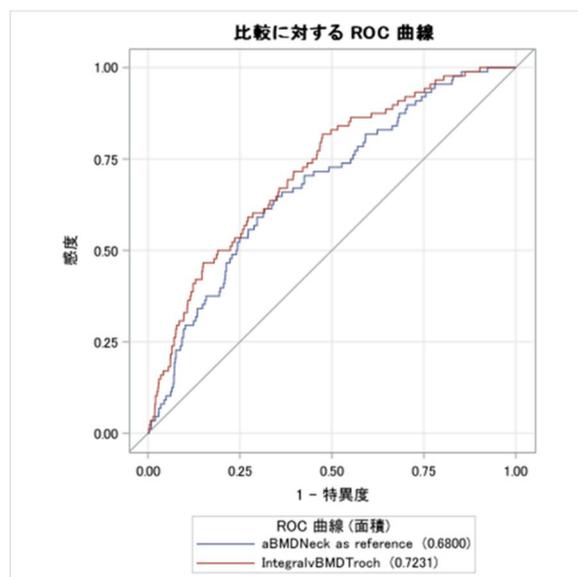


Figure 2. Predictive performance of integral volumetric bone mineral density (BMD) at the greater trochanter for incident hip fracture compared with areal BMD at the femoral neck.

#### (4) まとめ

JPOS コホート研究の 25 年にわたる追跡データを用いて、大腿骨近位部の(DXA による骨密度 2 次元画像から求めた 3 次元骨指標の骨折リスク評価性能を検証した。三次元骨指標は主に体積骨密度で、総体積骨密度(integral vBMD)と海綿骨体積骨密度(trabecular vBMD)が面積骨密度よりも優れた大腿骨近位部骨折予測性能を示した。皮質骨に関する指標については有意な結果が得られなかった。これは筆者らの予想に反した結果であった。その理由は、一般に骨強度は海綿骨よりも皮質骨でより大きく規定されると言われているからである(11)。しかし、閉経後の骨量減少は皮質骨よりも海綿骨でより強く起こることがこの結果をもたらしているのかも知れない。

これまでも DXA の二次元骨密度画像から三次元骨指標を推定する試みは行われてきた。HSA が代表的なものだが、得られた多くの指標は骨密度と極めて相関が高く(3)、骨密度の骨折予測性能をほとんど改善しなかった(4)。今回検討した 3D-Shaper による三次元骨指標は大腿骨近位部骨折予測性能において、現在骨粗鬆症の診断に用いられている大腿骨頸部面積骨密度よりも有意に優れていたことは特筆すべきである。このソフトウェアは DXA による骨密度測定データをほぼ自動的に短時間で解析する。過去の測定データも解析できるので、vBMD の変化を過去に遡って追跡することもできるので、過去の測定データを無駄にすることがない。しかも、追加的な放射線被曝を伴わない。DXA では面積骨密度しか計算できないのは常識だが、それは過去のものとなるかも知れない。この技術によって日常的な骨粗鬆症診療においても面積骨密度が体積骨密度に置き換わる可能性があると考えられた。

#### (5) 引用文献

- (1) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000;17:1-45.
- (2) Johnell O, et al. JBMR 2005;20:1185.
- (3) Iki M, et al. Osteoporos Int 2011;22:1987.
- (4) Iki M, et al. Annual Meeting of ECTS 2017, P-OPEV-3.
- (5) Iki M, et al. JBMR 2014;29:399.
- (6) vanden Munckhof, et al. Clin Biomechanics. 2014;29:373.
- (7) Humbert L, et al. IEEE Trans Med Imaging 2017;36:27.
- (8) Iki M. Int J Epidemiol 2015;44:405.
- (9) Ismail AA, et al. Osteoporos Int 2000;11:248.
- (10) Pencina MJ, et al. Stat Med 2008;27(2):157-172; discussion 207-112.
- (11) Werner C, et al. Scand J Clin Lab Invest 1988;48(5):457-460.

論文発表 なし  
 学会発表 なし  
 特許権獲得 なし

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〕

-

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	玉置 淳子  (Tamaki Junko)  (90326356)	大阪医科薬科大学・医学部・教授    (34401)	
研究分担者	梶田 悦子  (Kajita Etsuko)  (50135373)	中京学院大学・看護学部・教授    (33706)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関