

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390180

研究課題名(和文)大規模無作為標本15年追跡によるWHO骨折リスク評価モデル日本人版の開発

研究課題名(英文)The model for fragility fracture predictions: a 15-year follow-up study of the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study.

研究代表者

玉置 淳子 (Tamaki, Junko)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：90326356

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円、(間接経費) 4,320,000円

研究成果の概要(和文)：JPOSコホートの15年追跡調査を行い検討した結果、椎体海綿骨の微細構造指標(TBS)が、WHO骨折リスク評価モデルFRAXスコアと独立して10年間の主要性骨粗鬆症性骨折発生リスクと有意に関連していることが明らかとなった。FRAXスコアと独立して骨折リスクに関連する骨代謝指標は認めなかった。椎体骨折発生については、腰椎骨密度、TBS、骨代謝指標、骨折既往、続発性骨粗鬆症が骨折リスクモデルに有用であることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We conducted the 15-year follow-up survey of JPOS Cohort Study. Bone microarchitecture assessed by trabecular bone score (TBS) could predict for 10-year risk of major osteoporotic fractures independently of FRAX score. Neither bone turnover markers were associated with the fracture risk independently of FRAX score. Lumbar spine bone mineral density, TBS, bone turnover markers, previous fragility fractures, and secondary osteoporosis were significantly associated with a risk of vertebral fractures.

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：骨折 骨粗鬆症 リスク評価 無作為標本

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 15年次追跡調査の意義

欧米では、骨粗鬆症性骨折が重大な健康問題であることに鑑み、骨折をアウトカムとした大規模コホート研究がいくつも行われ、骨折リスクの予測やリスク要因の同定と対策の立案等で成果を上げている。しかし、我が国のコホート研究には、広島の被爆生存者コホートという特殊な例しかなく、ROAD Study や FORMEN 研究は追跡が始まったばかりで、対象も volunteer である。JPOS コホート研究は住民台帳から無作為抽出した対象に、骨密度、骨代謝指標、遺伝子多型、各種ライフスタイル等を幅広く調査した研究で、既に三次の追跡で 12,623 人年観察した我が国では他に類を見ない研究である。

### (2) WHO 骨折評価モデル(FRAX)の重要性

2007 年、個々人の向こう 10 年間の大腿骨近位部骨折と主な骨粗鬆症性骨折のリスクを算出する世界共通の WHO 骨折リスク評価モデル (FRAX) が発表された。FRAX は、それまで骨密度で評価されてきた骨折リスクを、臨床的リスク要因を加えて評価するもので、リスク評価の正確度が改善される。また、各国の死亡率と骨折率を勘案した国別 FRAX も開発され、リスク評価に基づく薬物治療等の介入基準が世界規模で統一できることである。欧米では既に FRAX に基づく診療ガイドラインが公表され、我が国でも検討されている。

### (3) WHO 骨折評価モデル日本人版の開発の必要性

FRAX は世界共通を目指したために、日本人に特化して見ると、日本人では骨粗鬆症性骨折の中で最も多い椎体骨折がアウトカムに含まれていないことや、骨折リスクの予測要因に日本では一般的な骨代謝指標や遺伝子多型が含まれていないことが課題として挙げられる。最新の研究成果に基づく日本人版骨折リスク評価モデルの開発が望まれる。

## 2. 研究の目的

骨密度、臨床的リスク要因に骨代謝指標と遺伝子多型を含めた日本人女性のための改訂版 WHO 骨折リスクモデルおよび、椎体骨折に関する骨折リスクモデルを開発する。

## 3. 研究の方法

### (1) 本研究の対象

調査対象地域 15、16 年次調査は 1996 年に実施した初回調査の対象地域の内、香川県 S 市、北海道 M 町、新潟県 J 市、福島県 N 町、沖縄県 M 市を対象地域とした。

調査対象者 本体調査である JPOS コホート研究の 15、16 年次調査は、上記地域で初回調査を受診し、調査時現在、同地域に在住することが住民基本台帳上確認できた者で、ベースライン調査時 25 歳以上の者を対象とした(図 1)。なお、M 町、J 市については、15 年次調査が第 1 回目の追跡調査となった。M 市については、15、16 年次調査は、郵送調査によって実施した。

解析対象者 ベースライン調査時 25 歳以上で、15、16 年次追跡調査、または郵送調査で骨折発生に関する上表を収集できた 1541 人を解析対象者とした(図 1)。解析対象者 1541 人中、15、16 年次追跡調査受診者は 1171 人、郵送調査によって骨折発生状況を把握したのは 370 人であった。

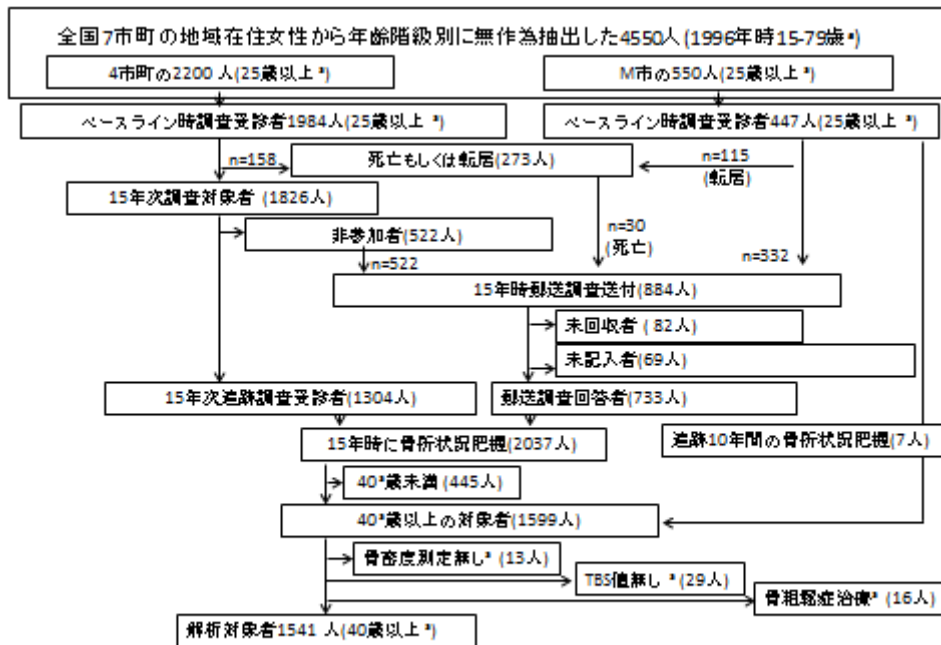


図1. 対象者のフロー図 TBS: trabecular bone score \*ベースライン調査時

(2) 調査内容

脆弱性骨折発生、形態計測による椎体骨折発生の把握

症候的骨折は「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」の定義を用い、本課題に用いたアウトカムは、「ベースライン時に降に発生した、強い外力によらない肩・上腕骨、臨床的椎体骨折、前腕骨遠位端、大腿骨頸部のいずれかに発生した骨折」とした。ベースライン時と追跡時の胸腰椎側面のデジタル画像を比較して、20%以上の椎体高の短縮を認め、Macloskey-Kanis 基準を満たす、または、Genant 法でグレード2または3と判定された場合を、無症候性椎体骨折発生有りとした。FRAX®では10年骨折確率を算出するため、調査開始から10年間の骨折発生の有無を解析に用いた。

骨密度の測定 ベースライン時の骨密度は、二重エネルギーX線吸収法により、腰椎正面と大腿骨頸部の骨密度測定(アメリカ合衆国ホロジック社製車載型QDR4500A)を行っ

た。腰椎は第1から第4腰椎の平均骨密度を測定した。再現性はin vivoで腰椎1.2%、大腿骨頸部で1.6%(CV)であった。

Trabecular bone score (TBS) の算出 海面骨の微細構造指標である Trabecular bone score (TBS) は、調査開始時の腰椎(L1-4)骨密度(QDR4500A, Hologic) と同部位で算出した(TBS insight v2.0, Med-Imaps)。TBSの変動係数は1.75%。

骨代謝指標 ベースライン時に測定可能であった(BAP)、トータルデオキシピリジノリン(tDPD)、フリーデオキシピリジノリン(fDPD)、については既に測定済みの結果を用いた。新規マーカーの測定用に-80℃で冷凍保存した血清を用い、別途費用負担で測定した。今回新たに測定したのは、Ⅰ型コラーゲンC末端テロペプチド(CTX)、Ⅰ型コラーゲンN末端テロペプチド(NTX)、Ⅰ型プロコラーゲンN末端プロペプチド(PINP)、ペントシジンである。PINPは、パイロット検査で安定性を確認後、測定した。

ベースライン時脆弱性骨折既往の把握

脆弱性骨折は、低外力によって成人以後発生した症候的骨折とし、問診で把握した。症候的骨折は、「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」と定義する。この方法は海外の研究で広く用いられており、非椎体骨折は十分精度高く把握できるとされている。無症候性椎体骨折の有無については、ベースライン時の胸腰椎側面のデジタル画像を行い、Hologic社製骨形態計測ソフトウェアを使用し、Macloskey-Kanis基準を用いて判定した。

既往歴、家族歴、ライフスタイルについての面接調査 動脈硬化に影響する要因として、既往歴、現病歴、薬剤服薬状況、食生活、喫煙・飲酒歴、運動習慣などのライフスタイル項目を調査した。

#### FRAX®による骨折リスクの算出

JPOS コホート対象者の危険因子を日本版FRAX®(v.3.8)に入力し、脆弱性骨折の10年確率を求めた。身長および体重は、自動測定計(TK-11868h, Takei Kagaku, Tokyo, Japan)による測定結果を用いた。月経歴、既往歴、喫煙・飲酒習慣については質問票の回答を、ベースライン調査時に専任の保健師または看護師が面接調査で補充し収集した。骨折歴は、「ベースライン時以前で成人以降に発生した、強い外力によらないで発生した骨折」

とした。両親の大腿骨近位部骨折については、実母の骨折歴で「50歳以降で大腿骨近位部骨折歴あり」を該当者とした。アルコール摂取については、ベースライン時調査では、飲酒頻度で「毎日飲む」と回答したものを、アルコール摂取(1日3単位以上)該当者とした。

なお、JPOS コホート研究は、1996年、各追跡調査において、近畿大学医学部倫理委員会の承認を得ており、対象者に説明文書を配布し、文書による参加承諾を得て実施した。

## 4. 研究成果

### (1) 脆弱性骨折発生の有無別にみた対象者の基本的属性

主要骨粗鬆症性骨折者は67名(前腕骨遠位端骨折42例、臨床的椎体骨折13例、大腿骨頸部骨折11例、肩・上腕骨部位の骨折1例)、発生率は4.38/1000人年であった。脆弱性骨折発生の有無別にみた対象者の基本的属性を表1に示す。脆弱性骨折発生では、TBS値が有意に低く、骨密度を算出に用いた場合と用いない場合のFRAX®スコアのいずれも有意に値が高かった。続発性骨粗鬆症有りの者が高い傾向にあったが(p=0.052)、それ以外の臨床的骨折リスク要因については有意な差を認めなかった。

表1. 主要骨粗鬆症性骨折の発生有無別にみた対象者の基本的属性, 1996-2006 (N=1541).

	合計		骨折の発生有り (n=67)		骨折の発生無し (n=1474)		P-値
年齢 (歳), mean (SD)	58.1 ± 10.6	64.2 ± 9.8	57.8 ± 10.6	<0.001			
体重 (kg), mean (SD)	54.5 ± 8.4	54.1 ± 8.4	54.5 ± 8.4	0.715			
身長 (cm), mean (SD)	151.0 ± 5.8	149.2 ± 6.1	151.1 ± 5.8	0.007			
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	23.9 ± 3.4	24.3 ± 3.2	23.9 ± 3.5	0.341			
大腿骨頸部骨密度 (g/cm <sup>2</sup> ), mean (SD)	0.707 ± 0.121	0.636 ± 0.099	0.710 ± 0.121	<0.001			
腰椎骨密度 (g/cm <sup>2</sup> ), mean (SD)	0.846 ± 0.167	0.769 ± 0.152	0.850 ± 0.166	<0.001			
現在の喫煙 (%)	61 (4.0%)	2 (3.0%)	59 (4.0%)	0.999			
飲酒習慣有り (%)	61 (4.1%)	3 (4.5%)	61 (4.1%)	0.755			
続発性骨粗鬆症 <sup>a</sup> (%)	89 (5.8%)	8 (11.9%)	81 (5.5%)	0.052			
関節リウマチ (%)	11 (0.7%)	0 (0.0%)	11 (0.7%)	0.999			
ステロイド使用歴 <sup>b</sup> (%)	2 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)	0.999			
脆弱性骨折既往 (%)	139 (9.0%)	9 (13.4%)	130 (8.8%)	0.191			
母親の大腿骨頸部骨折 (%)	40 (2.6%)	2 (3.0%)	38 (2.6%)	0.692			
骨密度を算出に用いたFRAX®スコア (%)	6.9 ± 6.2	10.8 ± 8.4	6.7 ± 6.0	<0.001			
骨密度を算出に用いないFRAX®スコア (%)	7.1 ± 6.6	10.8 ± 8.2	6.9 ± 6.5	<0.001			
TBS	1.184 ± 0.117	1.122 ± 0.098	1.187 ± 0.117	<0.001			

TBS: trabecular bone score <sup>a</sup> 45歳未満での閉経、1型糖尿病、治療無しの甲状腺機能亢進症を含めた。<sup>b</sup> プレドニゾン5 mg/dayを3ヵ月以上に該当する者

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

(2) FRAX® スコアと TBS を用いた主要骨粗鬆症性骨折に関するモデルの検討

主要骨粗鬆症性骨折に関する TBS と FRAX® スコアをモデルに用いた結果を表 2 に示す。TBS は、FRAX® スコアと独立して骨折発生リスクに関連していた。FRAX® スコア単独をモデルに用いた場合に比べ、TBS を加えたモデルで、データの適合度を示す AIC 値の値が有意に低くなっていた(モデル 1 対モデル 3、モデル 2 対モデル 4、5)。なお、追跡期間中に骨粗鬆症治療を行った 124 名を除く 1414 人で解析した結果も同様であった。

表 2. 主要骨粗鬆症性骨折に関する TBS と FRAX® スコアのオッズ比 (N=1541)。

モデル	OR	AIC
モデル 1 骨密度を用いた FRAX®	1.56 (1.30, 1.85)	532.7
モデル 2 骨密度を用いない FRAX®	1.51 (1.26, 1.81)	536.3
モデル 3 骨密度を用いた FRAX®	1.35 (1.09, 1.67)	528.6
TBS	1.46 (1.08, 1.98)	
モデル 4 骨密度を用いない FRAX®	1.30 (1.04, 1.61)	530.3
TBS	1.53 (1.14, 2.06)	
モデル 5 骨密度を用いない FRAX®	1.26 (0.997, 1.59)	531.8
腰椎骨密度	1.14 (0.79, 1.63)	
TBS	1.44 (1.02, 2.03)	

TBS: trabecular bone score AIC: Akaike information criterion

OR: オッズ比; FRAX® スコアについては 1 標準偏差増加毎、TBS と腰椎骨密度については 1 標準偏差減少毎のオッズ比の値を示す。

(3) FRAX® スコアと骨代謝指標を用いた主要骨粗鬆症性骨折に関するモデルの検討

骨代謝指標を用いた骨粗鬆症性骨折発生に関する検討で、年齢、BMI、骨密度、椎体骨折の既往と独立して、骨形成指標である型プロコラーゲン N プロペプチド (P1NP)、骨吸収マーカーであるデオキシピリジノリン (tDPD) は、各々骨折のリスクと有意に関連していたが、他の臨床的リスク要因を調整に加えると有意性は消失した。主要骨粗鬆症性骨折に関する骨代謝指標と FRAX® スコアをモデルに用いた結果を表 3 に示す。骨密度を用いないで算出した FRAX® スコアのモデルについては、骨代謝指標をモデルに投入した方がデータ適合度を示す AIC が有意に低い値を示していたが、P1NP、tDPD のいずれも、骨折発生と有意な関連を認めなかった。

表 3. 主要骨粗鬆症性骨折に関する FRAX® スコアと骨代謝指標のオッズ比 (N=836)。

モデル	OR	AIC
モデル 1 骨密度を用いた FRAX®	1.63 (1.32, 2.00)	335.5
モデル 2 骨密度を用いない FRAX®	1.57 (1.25, 1.97)	339.2
モデル 3 骨密度を用いた FRAX®	1.56 (1.25, 1.94)	335.4
P1NP	1.27 (0.92, 1.76)	
モデル 4 骨密度を用いない FRAX®	1.50 (1.19, 1.89)	338.1
P1NP	1.33 (0.97, 1.82)	
モデル 5 骨密度を用いた FRAX®	1.58 (1.26, 1.97)	335.3
tDPD	1.24 (0.93, 1.75)	
モデル 6 骨密度を用いない FRAX®	1.53 (1.22, 1.92)	338.0
tDPD	1.33 (0.97, 1.82)	

AIC: Akaike information criterion P1NP: I 型プロコラーゲン N プロペプチド

tDPD: トータルデオキシピリジノリン

OR: オッズ比; FRAX® スコア、ペントシジンについては 1 標準偏差増加毎のオッズ比の値を示す。

(4) TBS と骨代謝指標を用いた椎体骨折に関するモデルの検討

調査開始時 50 歳以上の 820 人中、椎体骨折発生は 69 名であった。椎体骨折発生者では、有意に年齢が高く、骨密度値が低く、脆弱性骨折既往、続発性骨粗鬆症の割合が高かった。そこで、腰椎骨密度をこれらの変数を変数減少法にてモデルに投入した結果を表 4 に示す。BAP、tDPD、fDPD は有意に骨折発生に関連していた。椎体骨折については、腰椎骨密度に加え、TBS と骨代謝指標が骨折リスクモデルに有用であることが明らかとなった。

結果指標として骨粗鬆症性骨折に無症候性の椎体骨折を含めると、骨形成指標である骨型アルカリフォスファターゼ (BAP) 及び型プロコラーゲン N プロペプチド (P1NP)、骨吸収マーカーであるデオキシピリジノリン (tDPD、fDPD) は、他の要因を調整しても有意に骨折発生に関連していた。

表 4. 椎体骨折発生に関するオッズ比 (N=820).

	OR	AIC
年齢	1.04 (1.004, 1.09)	
腰椎骨密度T-スコア	0.76 (0.55, 1.06)	
TBS	1.56 (1.01, 2.40)	344.7
BAP (1SD 増加毎)	1.49 (1.04, 2.13)	
脆弱性骨折既往	2.38 (1.24, 4.59)	
続発性骨粗鬆症	2.67 (0.98, 7.28)	
年齢	1.05 (1.01, 1.09)	
腰椎骨密度T-スコア	0.75 (0.54, 1.03)	
TBS	1.57 (1.02, 2.42)	343.7
tDPD (1SD 増加毎)	1.50 (1.08, 2.09)	
脆弱性骨折既往	2.42 (1.25, 4.67)	
続発性骨粗鬆症	3.15 (1.14, 8.68)	
年齢	1.04 (1.004, 1.09)	
腰椎骨密度T-スコア	0.71 (0.52, 0.97)	
TBS	1.50 (0.98, 2.30)	343.2
fDPD (1SD 増加毎)	1.49 (1.09, 2.05)	
脆弱性骨折既往	2.18 (1.12, 4.23)	
続発性骨粗鬆症	3.08 (1.12, 8.47)	
TBS: trabecular bone score BAP: 骨型アルカリフォスファターゼ		
tDPD: トータルデオキシピリジノリン fDPD: フリーデオキシピリジノリン		
AIC: Akaike information criterion		
TBSについては1標準偏差減少毎のオッズ比の値を示す。		

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

Iki M, Tamaki J, Sato Y, Morita A, Ikeda Y, Kajita E, Nishino H, Akiba T, Matsumoto T, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H, Cohort Profile: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study, International Journal of Epidemiology, 査読有, 2014 DOI:10.1093/ije/dyu084.

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, Journal of Bone and Mineral Research, 査読有, 29, 2014, 399-407 DOI:10.1002/jbmr.2048.

Tamaki J, Iki M, Kadowaki E, Sato Y, Chiba Y, Akiba T, Matsumoto T, Nishino H, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H; JPOS Study Group, Biochemical markers for bone turnover predict risk of vertebral fractures in postmenopausal women over 10 years: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study, Osteoporosis

International, 査読有, 24, 2013, 887-897 doi:10.1007/s00198-012-2106-7.

[学会発表](計3件)

玉置淳子、無作為抽出標本の15年間追跡データを用いたFRAX®の有用性の検討-JPOS Cohort Study、第24回疫学会総会、2014年1月24日、仙台

冬海、体脂肪分布パターンと糖尿病および心血管疾患のリスク要因との関連：二重エネルギーX線吸収法による検討、第23回日本疫学会学術総会、2013年1月26日、吹田市

玉置淳子、閉経女性における体組成と骨密度の関連-JPOS Study 15年次調査による閉経後年数別検討、第71回日本公衆衛生学会、2012年10月26日、山口市

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

JPOS 研究のホームページを作成した (<http://www.med.kindai.ac.jp/pubhealth/jpos/index.html>)

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

玉置 淳子 (TAMAKI, Junko)  
大阪医科大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：90326356

(2)研究分担者

伊木 雅之 (IKI, Masayuki)  
近畿大学・医学部・教授  
研究者番号：50184388

佐藤 裕保 (SATO, Yuho)  
仁愛大学・生活科学学科・教授  
研究者番号：10337115