

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390170

研究課題名(和文)骨折リスク評価を基盤に関連疾患の同時対策を目指す男性骨粗鬆症コホート5年次追跡

研究課題名(英文) A five-year follow-up of Japanese male cohort for prevention of osteoporotic fracture and its related diseases on the basis of fracture risk assessment

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) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：藤原京スタディ男性骨粗鬆症研究参加者を5年追跡して新規骨折を把握し、骨折リスク評価モデルFRAXの有用性を確認し、骨折と死亡、心血管疾患との関連を検討した。

主要骨粗鬆症性骨折(MOF)をFRAXの予測確率で予測した場合のROC曲線下面積は0.681だった。新規骨折は死亡のリスクをfrailty indicesを調整しても2.75倍に上げた。MOFを起こすとdefinite anginaのリスクが2.9倍になった。

日本人男性においてもFRAXはある程度の骨折予測性能を持つが、改良の余地があった。骨折は死亡のリスクを上げ、その一部は虚血性心疾患である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)： Among 1999 male participants who completed 5-year follow-up in the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men Study, we identify 111 fractures in 99 men including 23 major osteoporotic fractures (MOF) in 22 men, 138 deaths and 66 definite angina according to Rose Angina Questionnaire. The risk of MOF was calculated using clinical risk factors at baseline by FRAX.

The area under the receiver operating characteristics curve for MOF predicted by FRAX was 0.681 which was greater than that reported for the original cohorts where FRAX was developed. Incident fracture 2.75 times increased the risk of death even after adjustment for frailty indices. Participants with incident MOF showed insignificant but 2.9 times increased risk of angina compared to those without.

FRAX predicts the risk of MOF in Japanese men but its validity should be improved. Fracture appeared to increase the risk of death possibly and partly through increase in risk of coronary heart diseases.

研究分野：医歯薬学

キーワード：骨粗鬆症 骨折 心血管疾患 リスク評価

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症は大腿骨近位部骨折や椎体圧迫骨折を通じて、高齢者を要介護状態に至らしめ、死亡リスクも上昇させる。我が国では女性への対策は進んでいるが、大腿骨近位部骨折の21%は男性に起こり、骨折後の死亡リスクは男性でより増大するにもかかわらず、男性への骨粗鬆症対策は行われていない。この理由は男性を対象とした良質の研究が決定的に少ないことだ。国際的には、骨折リスク評価モデル FRAX®が治療開始基準として動き始め、日本でも昨年日本骨粗鬆症学会で内定した。しかし、日本人における FRAX®の有効性は、女性では申請者らの10年追跡研究で検証したが、男性では未だ確認されていない。

心血管疾患と骨粗鬆症は無縁に見えるが、病態のある部分での関連が示唆されている。動脈硬化の予防作用をもつスタチンが骨形成を促進し、骨吸収を抑制するビスフォスフォネートとラロキシフェンが心血管疾患の発症を抑制する。フラミンガム研究では骨量減少と腹部大動脈石灰化の進展が相関し、申請者らの研究でも女性骨粗鬆症患者では頸動脈内膜中膜厚が有意に厚かった。両疾患の接点として冠動脈疾患や脳卒中の発症リスクを高めるホモシステインが骨折リスクを上げる、動脈硬化に関わる全身性炎症反応を表す高感度CRP高値で骨折リスクが高まる、高血糖と酸化ストレスで生じるペントシジン等コラーゲンの加齢架橋物質が動脈硬化と骨の脆弱性を高める、などが想定される。

さらに、骨形成マーカーであるオステオカルシンがインスリン分泌を促進し、アディポネクチン分泌を介してインスリン抵抗性を抑制するという動物実験が報告され、FORMEN研究のベースラインデータでは血清オステオカルシンと空腹時血糖値、ヘモグロビンA1cが逆相関し、ヒトでも骨代謝と糖代謝が関連している可能性を支持した。

以上のように、日本人男性では骨折リスク評価という基本的な部分が確立しておらず、これは頻度の低い骨折を評価できる大規模コホート研究が存在しなかったことによる。一方、従来から男性で大きな問題だった心血管疾患と糖尿病について、骨粗鬆症や骨折がこれらの発症に関与することが報告され、日本人男性におけるこの関連の確認と機序の解明が重要な課題となっている。

2. 研究の目的

骨粗鬆症分野で我が国最大の男性コホートとしてベースライン研究を完了したFORMEN研究の5年次追跡調査を実現し、男性におけるFRAX®の有効性の検証と、椎体骨折を含む日本人男性用骨折リスク評価モデルの作成を目的とする。さらに、男性で

スクの大きい心血管疾患と糖尿病が骨折、骨粗鬆症と関連するという海外での所見が日本人でも認められるかどうかを検証し、これらの疾患を一挙に予防する可能性を探索する。

3. 研究の方法

(1) 調査対象

奈良市、大和郡山市、香芝市、及び橿原市在住で、「元気高齢者の元気の秘訣を探るコホート研究 - 藤原京スタディ -」の参加者の内、男性を対象とした。藤原京スタディは、奈良県立医科大学と上記3市の共同プロジェクトで、独歩可能な65歳以上の住民男女4,427人を対象とし、要介護化と死亡を主たるアウトカムとして長期間追跡する大規模コホート研究で、平成20年10月末までにベースライン研究を成功裏に完了した。本研究は藤原京スタディの部分研究で、藤原京スタディ男性骨粗鬆症研究(Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study)(主任研究者：近畿大学医学部教授伊木雅之)と呼称し、藤原京スタディの参加者の内、男性を対象に、アウトカムに椎体骨折と非椎体症候的骨折を、説明要因としてベースライン研究に骨密度、骨代謝指標、ホモシステイン、高感度CRP、ペントシジン等を追加した。FORMEN研究のベースライン研究を完了した65歳以上の男性2,012人の内、この5年間の死亡、転居、長期入院、施設入所を除く約1,900人を5年次調査に招聘した。(図1)

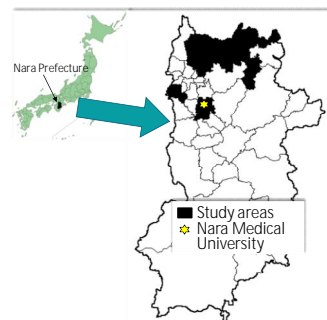


図1. 調査対象地域

(2) 方法

問診による新規症候的骨折の把握

症候的骨折、すなわち、「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」が追跡期間中にあったかどうか、その時期、その部位、骨折時の状況、治療方法を一定の様式に従い、問診にて聴取した。

胸腰椎のデジタル画像撮影による椎体骨折の診断

ベースライン調査で撮影した画像上で、現在の半自動morphometryソフトウェアを用いて、第4胸椎から第4腰椎、計13椎体の前

上縁、前下縁、後上縁、後下縁、天板中点、底板中点の計6点をポイントし、その座標から各椎体の前縁高、後縁高、中央高を算出して、McCloskey-Kanis基準とSemi-quantitative vertebral assessment法で骨折を診断した。

生存状況の調査

郵送調査に無回答の場合、生死、転出、並びに介護認定状況を市に照会することの承諾を全対象者から書面で受けているので、平成26年3月末時点で、無回答者について市に照会し、転出の有無と生死、並びにそれらの年月日を得た。

問診による新規心血管疾患発症の把握

5年次調査受診者に対して、問診時にRose angina問診票を用いて狭心症と心筋梗塞の発症を、Questionnaire for verifying stroke-free status (QVSFS)問診票を用いて脳卒中の発症を把握した。

未受診者を対象とする骨折、心血管疾患発症に関する補完郵送・電話調査

5年次調査未受診者についてアウトカムを補完する調査を実施した。地域毎の調査終了後、可及的速やかにアンケート票を送付し、未回答者に電話で督促、ないし聞き取りを行った。

骨粗鬆症性骨折発生リスク評価モデル

FRAX®の有効性の検証

FRAX®を用いて主要骨粗鬆症性骨折のリスクを推定し、実測値と一致するかどうかを検証した。

椎体骨折発生リスク評価モデルの開発

本研究で把握される椎体骨折をアウトカムにして骨密度、既存椎体骨折、骨代謝マーカー等を用いたロジスティック回帰によって、男性における骨折リスク評価モデルを作成した。

心血管疾患発症に対する既存椎体骨折、骨代謝の影響評価と機序の探索

追跡期間中に発生した虚血性心疾患と脳卒中の発症をアウトカムにし、これへのベースライン時の既存椎体骨折、新規骨折、骨密度、骨代謝マーカー等の影響を、Cox比例ハザード回帰モデルを用い、交絡要因を調整して明らかにした。

藤原京スタディ本体計画については奈良県立医科大学医の倫理委員会の、男性骨粗鬆症研究については近畿大学医学部倫理委員会の承認を受けた。

4. 研究成果

(1) 対象者の基本的特性

ベースライン調査を完了した2012人の内、5年次追跡調査と未受診者調査によって1999人について、中央値4.5年、8686人年の追跡を完了した。

追跡期間中に、99人に111件の新規骨折を確認し、内、骨粗鬆症性骨折は人、主要骨粗

鬆症性骨折は22人に発生した。

新規椎体骨折は851人の椎体計測の結果、34人、37椎体に確認した。

評価できた1935人中、RoseのAngina questionnaireを用いたdefinite anginaが66例あり、脳血管疾患はQVFSFに該当し、医師から脳梗塞と診断された者は112人であった。死亡は138人に確認された。

Baseline指標をFRAXに入力し、主要骨粗鬆症性骨折確率を計算した。

(2) FRAX®の有効性の検証

主要骨粗鬆症性骨折をFRAXの予測確率で予測すると、ROC曲線下面積(AUC)は0.681となり(図2)、FRAXのoriginal cohortでの0.63より大きく、使用可能と考えられた。

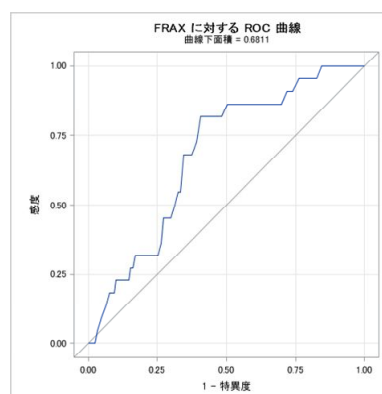


図2. FRAXによる主要骨粗鬆症性骨折リスクで同骨折を予測した場合のROC解析

(3) 椎体骨折発生リスクモデルの構築

椎体骨折の新規発生リスクは腰椎骨密度1SD低下毎に2.4倍となり、AUCは0.694、年齢、BMIを加えた予測モデルのAUCは0.729となった。(図3)

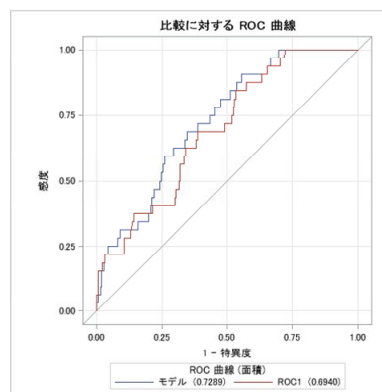


図3. 腰椎骨密度と年齢・BMIを加えた予測モデルにより椎体骨折を予測した場合のROC解析

(4) 新規骨折の総死亡への影響

追跡期間中の累積死亡率を新規の全骨折の有無で比較した場合、骨折者は非骨折者よ

りも有意に死亡率が高かった(図4)。しかし、表1に示したように、死亡者は生存者に比べて、有意に高齢で、やせが多く、運動機能が低かった。

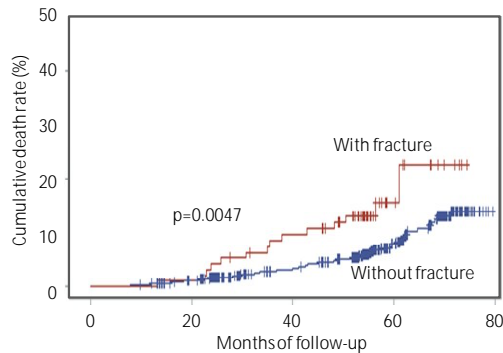


図4. 新規全骨折の有無別に見た累積死亡率

表1. 死亡者と生存者の基本的特性

Variable	Unit	Total (1999)		Deceased (138)		Survived (1861)		P-value
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age	year	73.2 ± 5.3		76.6 ± 6.3		73.0 ± 5.1		<0.0001
Height	cm	60.9 ± 8.6		58.9 ± 9.1		61.1 ± 8.5		0.1311
Weight	kg	162.8 ± 5.7		162.1 ± 5.2		162.9 ± 5.8		0.0036
BMI	kg/m ²	22.9 ± 2.8		22.4 ± 3.2		23.0 ± 2.7		0.0326
Physical activity ^A	Mets · min/day	204 (102.0, 372.0)		175.3 (87.4, 375.0)		207.4 (105.7, 372.0)		0.2191
Handgrip strength	kg	34.7 ± 6.1		32.4 ± 6.1		34.9 ± 6.1		<0.0001
One foot balance ^A	sec	37.0 (15.0, 60)		16.0 (5.7, 37.1)		38.5 (16.1, 60)		<0.0001
Timed 10 m walk ^A	sec	5.3 (4.7, 6.0)		5.9 (5.1, 6.9)		5.3 (4.7, 6.0)		<0.0001
TMIG score ^A		13 (12, 13)		13 (12, 13)		13 (12, 13)		0.2212
Serum levels of								
Albumin	g/dl	4.5 ± 0.3		4.4 ± 0.4		4.6 ± 0.3		<0.0001
Total protein	g/dl	7.3 ± 0.5		7.3 ± 0.6		7.3 ± 0.4		0.7256
HbA1c ^B	%	5.3 ** 1.1		5.4 ** 1.1		5.3 ** 1.1		0.1824
Creatinine ^B	mg/dl	0.9 ** 1.2		1.0 ** 1.3		0.9 ** 1.2		<0.0001
eGFR ^B	ml/min/1.73 m ²	65.7 ** 12		57.8 ** 14		66.3 ** 12		<0.0001
HDL-C ^B	mg/dl	53.9 ** 13		52.3 ** 13		54.0 ** 13		0.1550
LDL-C ^B	mg/dl	119.0 ** 13		112.1 ** 13		119.5 ** 13		0.0051
Total cholesterol ^B	mg/dl	203.9 ** 12		192.8 ** 12		204.7 ** 12		<0.0001
High-sensitivity CRP ^B	mg/ml	645.1 ** 3.2		993.9 ** 3.5		625.5 ** 3.2		<0.0001
Incident fracture	N (%)	95 (4.8%)		14 (10.1%)		81 (4.4%)		0.0090

A: Median and 25 and 75 percentiles in parentheses B: Geometric mean and SD
 BMI: Body mass index
 TMIG score: Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence score
 HbA1c: Glycated hemoglobin A1c LDL-C: low density lipoprotein cholesterol
 eGFR: estimated glomerular filtration rate CRP: C-reactive protein
 HDL-C: high density lipoprotein cholesterol

表2. 新規骨折の死亡への影響

Model	Independent variables	Unit for HR	HR	95% confidence interval		
Model 1	Fracture		3.58	2.05	6.25	
Model 2	Fracture		3.57	2.05	6.24	
	Age	5-year increase	1.73	1.51	1.99	
Model 3	Fracture		3.54	2.03	6.20	
	Age	5-year increase	1.71	1.49	1.97	
	BMI	SD increase	0.91	0.77	1.08	
Model 4	Fracture		2.75	1.51	5.03	
	Age	5-year increase	1.40	1.18	1.66	
	BMI	SD increase	0.85	0.72	1.02	
	Handgrip strength	Upper two thirds	Reference	-	-	
		Lowest tertile	1.14	0.78	1.66	
	One-foot balance	Upper two thirds	Reference	-	-	
		Lowest tertile	1.64	1.10	2.45	
	Timed 10 m walk	Lowest tertile	Reference	-	-	
		Middle tertile	1.53	0.89	2.63	
		Highest tertile	2.09	1.23	3.54	
Model 5	Fracture		3.99	2.27	6.99	
	Age	5-year increase	1.46	1.26	1.70	
	BMI	SD increase	0.86	0.72	1.02	
	Albumin	SD increase	0.81	0.67	0.98	
	LDL-C	SD increase	0.94	0.79	1.11	
	eGFR	SD increase	0.69	0.60	0.79	
	Hs-CRP	SD increase	1.28	1.10	1.50	

Models 1, 2 and 3 were derived from 138 deceased and 1861 survived men, Model 4 was from 131 and 1845, and Model 5 was from 132 and 1849, respectively.

HR: hazard ratio
 BMI: Body mass index
 LDL-C: low density lipoprotein cholesterol
 eGFR: estimated glomerular filtration rate
 Hs-CRP: high sensitivity c-reactive protein

そこで、新規骨折の死亡への影響を年齢や運動機能などの所謂 frailty indices を調整する

ためにCox 比例ハザードモデルで検討した。その結果、調整前、骨折は死亡のリスクを3.58倍にあげていたが、運動機能を調整すると2.75倍に下がるものも有意であった。また、血清生化学検査値を調整すると、骨折ハザード比は3.99でまったく下がらず、骨折の影響はこれらと独立していることが明らかになった。

(5) 新規骨折のCVD 発症への影響

新規主要骨粗鬆症性骨折を起こした者は起こさなかった者に比べて definite angina となるリスクが有意ではなかったものの2.9倍になった。脳血管疾患については骨折と有意な関連はなかった。

(6) まとめ

本研究の対象となった FORMEN 研究は、骨粗鬆症分野では我が国最大であるだけでなく、心血管疾患や糖尿病等のリスク要因を幅広く捉えた男性コホート研究となっている。本研究はこのようなコホート研究があつて初めて実現したもので、同様な研究を国内各所で推進すべきであると考えられる。

地域在住高齢男性に生じる新規主要骨粗鬆症性骨折のリスク評価モデルとしてFRAX が利用できると考えられるが、AUC は十分に高いとは言えず、なお改良の余地がある。また、椎体骨折では腰椎骨密度を含むモデルが使用可能であることが示唆された。これはさらに年齢とBMIの追加でAUCは実用領域まで上がったが、さらなるAUCの向上と適切なカットオフの設定が次なる課題である。また、新規骨折は frailty を調整後も死亡のリスクを有意に上げ、その一部は虚血性心疾患が関与していることが示唆された。しかし、虚血性心疾患の罹患数が少なかったため、今後、追跡期間を10年に延長し、検出力を改善した上で、再検討する必要がある。また、骨折と虚血性心疾患との関連のメカニズムなどを明らかにしていく必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計8件)

1. Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Sato Y, Moon JS, Winzenrieth R, Okamoto N, Kurumatani N. Trabecular bone score may improve FRAX® prediction accuracy for major osteoporotic fractures in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. Osteoporos Int. 2015 Mar 10. [PubMed PMID: 25752623]. (査読あり)
2. Sato Y, Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Moon JS, Winzenrieth R, Iwaki H, Ishizuka R, Amano N, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Greater milk intake is associated with lower bone turnover, higher bone density, and higher bone

microarchitecture index in a population of elderly Japanese men with relatively low dietary calcium intake: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Osteoporos Int.* 2015 Jan 28. PubMed PMID: 25627112. (査読あり)

3. Iki M. Epidemiology of bone and joint disease - the present and future - . Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fracture in Japan. *Clin Calcium.* 2014 May;24(5):657-64. doi: CliCa1405657664. Review. Japanese. PubMed PMID: 24769675. (査読なし)

4. Iki M., Kurumatani N.; Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men Study Group. Applicability of homeostasis model assessment of insulin resistance to patients with hyperglycemia: reply to Kawada. *Osteoporos Int.* 2013 Oct;24(10):2735. doi: 10.1007/s00198-013-2360-3. Epub 2013 Jul 17. PubMed PMID: 23860957. (査読あり)

5. Fujita Y., Iki M., Tamaki J., Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y. Moon JS, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Renal function and bone mineral density in community-dwelling elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Bone.* 2013 Sep;56(1):61-6. doi: 10.1016/j.bone.2013.05.004. Epub 2013 May 15. PubMed PMID: 23684959. (査読あり)

6. Morikawa M, Okamoto N, Kiuchi K, Tomioka K, Iwamoto J, Harano A, Saeki K, Fukusumi M, Hashimoto K, Amano N, Hazaki K, Yanagi M, Iki M., Yamada F, Kishimoto T, Kurumatani N. Association between depressive symptoms and metabolic syndrome in Japanese community-dwelling older people: a cross-sectional analysis from the baseline results of the Fujiwara-kyo prospective cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 Dec;28(12):1251-9. doi: 10.1002/gps.3950. Epub 2013 Mar 22. PubMed PMID: 23526542. (査読あり)

7. Minematsu A, Hazaki K, Harano A, Iki M., Fujita Y., Okamoto N, Kurumatani N. A screening model for low bone mass in elderly Japanese men using quantitative ultrasound measurements: Fujiwara-Kyo Study. *J Clin Densitom.* 2012 Jul-Sep;15(3):343-50. doi: 10.1016/j.jocd.2012.02.001. Epub 2012 Jun 6. PubMed PMID: 22677197. (査読あり)

8. Iki M. [Epidemiology of osteoporosis in Japan]. *Clin Calcium.* 2012 Jun;22(6):797-803. doi: CliCa1206797803. Review. Japanese. PubMed PMID: 22653016. (査読あり)

[学会発表](計7件)

1. Iki M., et al. Incident clinical fractures were

associated with increased risk of death after adjustment for frailty indices in community-dwelling elderly Japanese men: a cohort study. Mar 26-29, 2015, WCO-IOF-ESCEO 2015, Mico-Fiera Milano Congressi, Milan, Italy

2. Iki M., et al. Incident osteoporotic fracture increases the risk of death independently of frailty indices in elderly Japanese men. JEA Annual Meeting 2015, Jan 22-23, 2015, ウィンク愛知, Nagoya

3. 伊木, 他. 日本人高齢男性において海綿骨微細構造指標 Trabecular Bone Score (TBS)はFRAXの骨折リスク評価性能を改善する - 藤原京男性骨粗鬆症研究 FORMEN Cohort Study, 第16回日本骨粗鬆症学会, 2014/10/23-25, 京王プラザホテル, 東京

4. Iki M., et al. Trabecular Bone Score Improves Prediction accuracy of FRAX® for Major Osteoporotic Fractures in Elderly Japanese Men: The Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Cohort Study. Annual Meeting of ASBMR Sep 12-15, 2014. George R. Brown Convention Center, Houston, USA

5. 伊木. 骨粗鬆症疫学研究に基づく骨折リスク評価. 第30回長崎県骨粗鬆症研究会, Jan 8, 2014. 長崎県医師会館, 長崎

6. Iki M. Trabecular Bone Score (TBS) and risk of osteoporotic fractures. The 25th Korean Society for Bone and Mineral Research Autumn Scientific Congress. Nov 8, 2013. The Catholic University of Korea, School of Medicine, Seoul, Korea

7. 伊木, 他. 骨折リスク予測法 FRAX に基づく骨粗鬆症検診のシミュレーション. 第72回日本公衆衛生学会総会, 2013/10/23-5, 三重県総合文化センター, 津, 三重

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kindai.ac.jp/pubheal/jpos/>

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

車谷 典男 (KURUMATANI Norio)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号: 10124877

玉置 淳子 (TAMAKI Junko)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号: 90326356

藤田 裕規 (FUJITA Yuki)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：10330797

佐藤 裕保 (SATO Yuhu)

仁愛大学・人間生活学部・教授

研究者番号：10337115