

平成 27 年 9 月 29 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790604

研究課題名(和文)骨折リスク評価ツール・FRAXを取り入れた効果的な骨粗鬆症検診システム構築の研究

研究課題名(英文)Usefulness of FRAX as a screening tool for osteoporosis

研究代表者

飯野 香理 (Iino, Kaori)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40568896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：FRAXとは2008年にWHOが開発した骨折発症リスクを評価するツールである。欧米では既に薬物治療を開始する基準となるカットオフ値が制定され臨床的に利用されている。今回、我々はFRAXの簡便性に着目し一般住民を対象とした集団検診におけるFRAXの有効性について検討した。本研究の結果より、一次スクリーニングとしてFRAXを用いる場合には、その評価が過小評価となる可能性を踏まえ、骨代謝マーカーなどの他の骨折危険因子を十分に考慮して行うことが望ましいと考えられた。しかし、FRAXを一次スクリーニングとして使用することは費用対効果の面からも有用と思われる。

研究成果の概要(英文)：FRAX was developed by WHO for the evaluation of fracture risk of patients based on individual patient model after integrating the risks associated with clinical risk factors. This study was to compare the fracture probabilities calculated by FRAX with actual fracture rates in the community. The 10-year probability of fracture calculated by FRAX and actual fracture rate were 4.31% and 4.12% for women aged 50-59 years old (N = 95), 8.23% and 14.26% for women aged 60-69 years old (N = 104), and 15.20% and 17.73% for women aged >70 years (N = 41), respectively. Fracture probability calculated from FRAX may be underestimated. Therefore, other risk factor (e.g. marker of bone metabolism) or bone density should be assessed when we use FRAX as a tool of osteoporotic screening.

研究分野：女性医学

キーワード：骨粗鬆症 FRAX 骨折リスク

### 1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症患者は人口の高齢化とともに増加し、我が国では約 1200 万人の患者がいると推定されている。平成 19 年度の厚生労働省の調査では、70 歳以上の女性における通院率の高い疾患として、高血圧症、目の病気、腰痛症に次ぐ疾患として骨粗鬆症が挙げられている。しかし、実際に治療されているのは約 20%に過ぎない。また、骨粗鬆症は予防が有効な疾患と言われ、検診による早期発見、早期治療が重要であるが検診率も平成 19 年度では 5.6%であり決して普及しているとは言えない現状である。2006 年度版の「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」では検診の骨量測定として DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) による骨密度測定と定量的超音波測定法 (quantitative ultrasound: QUS) を提示している。DXA は現在最も正確に骨量を評価できる方法だが検査に被曝を必要とし施設も限られる。一方、QUS は被曝せず、短時間で測定可能、機材も持ち運び可能ななどの利点があるが現在測定基準が明確に定められていない。そこで、我々は検診における個々の骨折リスク評価として FRAX を検討した。FRAX: Fracture Risk Assessment Tool とは 2008 年に WHO が開発した骨折リスク評価ツールである。インターネット上に計算ツールが公開されており、年齢、性別、体重などの骨粗鬆症性骨折に独立して寄与する 11 項目を入力すれば個人の 10 年以内の大腿骨近位部骨折の発症リスクと 10 年以内の主要な骨粗鬆症性骨折 (脊椎、上腕骨、前腕骨、大腿骨近位部) を算出することができる。また、FRAX を算出する電卓も開発されておりこれを用いれば場所を問わず個々の骨折リスク評価が可能である。欧米では既にカットオフ値が制定され臨床的に利用されている。本邦でもその簡便性から活用法について様々な検討がされているが、現在一定の見解には至っていない。

### 2. 研究の目的

約 1200 万人と推定されている骨粗鬆症患者を従来より多く抽出でき、なおかつ費用対効果の面からも優れた検診方法として本研究では FRAX の活用法を模索することを本研究の目的とする。

FRAX の骨折評価については日本人に多いとされる椎体骨折の全てを含まないなどの理由から単独では過小評価の可能性が指摘されている。そこで、本研究では FRAX と定量的超音波測定法 (以下 QUS) を併用した骨粗鬆症検診を提案し、その有効性について検討する。FRAX と QUS による骨評価は DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) による骨密度測定と比較し短時間で測定可能であり、被験者への被曝がなく、設備が安価であるという利点がある。このため、FRAX と QUS を併用した一次スクリーニングにより多くの治療対象者を抽出することが可能と

推定される。また、このことは高齢者の QOL 向上に貢献するのみならず、医療経済面からも多大な恩恵をもたらすと予想される。

### 3. 研究の方法

青森県弘前市岩木地区では 2005 年度より一般住民を対象とした集団検診を実施している。この検診では、毎回超音波法による踵骨 QUS (quantitative ultrasound) や聞き取り式のアンケート、身体測定、血清や尿サンプルの採取等を行っており、本研究ではこれらのデータ及びサンプルを使用した。なお、本研究の対象者は 50 歳以上の女性としたが、閉経の有無に関しては選別基準としておらず未閉経女性も含まれる。統計解析には統計ソフト SPSS version 19 を使用し、2 群間の検定には Mann-Whitney 検定及び X<sup>2</sup> 乗検定を用いた。研究 1 及び研究 2 の対象と方法を以下に示す。

#### 【研究 1】

対象は検診に 2005 年と 2010 年共に参加した 50 歳以上の女性 240 名とした。

まず、観察期間 5 年間における骨粗鬆症性骨折を発症した集団を両年のアンケート結果から抽出し、これより年間骨折数を算出した。次に年間骨折数より累積罹患リスクを求める公式 ( $1 - \exp(-10 \times \text{incident rate})$ ) を用いて 10 年間に換算した。このように 10 年間に換算した実際の骨折率と対象者の 2005 年度における FRAX<sup>®</sup> による今後 10 年間の骨折予測率の比較を行った。FRAX<sup>®</sup> 算出に必要な臨床的危険因子 11 項目 (年齢、性別、体重、身長、骨粗鬆症性骨折の既往、両親の大腿骨骨折歴、現在の喫煙、ステロイド使用歴、関節リウマチの既往、続発性骨粗鬆症の既往、アルコール摂取量) は検診時のデータを用いて入力した。続発性骨粗鬆症は FRAX<sup>®</sup> で定める 6 疾患 (成人の骨形成不全症、性機能低下症、45 歳未満の早発閉経、<sup>2</sup>型糖尿病、未治療の甲状腺機能亢進症、慢性栄養失調あるいは慢性肝疾患) とした。アルコール摂取量に関しては 1 日 3 単位以上と FRAX<sup>®</sup> では定められており、これは 1 日 8~10g に相当する。本研究ではアンケート結果から参加者の個々の 1 日アルコール摂取量を算出しており、1 日 8g 以上をアルコール摂取「あり」と判定した。なお、骨粗鬆症性骨折は FRAX<sup>®</sup> の主要骨折部位として指定している前腕骨遠位部、上腕骨近位部、椎体及び大腿骨頸部の 4 か所とした。

#### 【研究 2】

対象は検診に参加した 50 歳以上の女性 516 名とした。まず、対象者 516 名の FRAX<sup>®</sup> による骨折予測率 (主要な骨折) を検診のデータより算出した。この際、臨床的危険因子 11 項目のうち、「両親の大腿骨頸部骨折歴」のデータが得られなかったためこの項目は「なし」として入力した。516 名の骨折予測率から FRAX<sup>®</sup> の対象年齢とカットオフ値を決定し

た。次に検診で測定した踵骨 QUS にて YAM 値 80%未満だった集団を低骨密度群とした。さらに、FRAX®のカットオフ値未満かつ低骨密度群、すなわち偽陰性と判定された集団の特徴を調べるために、カットオフ値未満かつ骨密度正常群との間で各リスク因子の比較を行った。リスク因子の1つとして凍結保存していた尿検体を用いて 516 名の尿中 NTX を EIA 法にて測定した。なお、踵骨 QUS 測定にはアロカ社の AOS-100 を使用しデータとして OSI (osteo sono-assessment index) の YAM 値をパラメータとして使用した。

#### 4. 研究成果

##### 1) 研究 1

研究 1 の対象者背景を表 1 に結果を表 2 に示す。

FRAX®による骨折予測は 50 歳代では実際の骨折率と近似したが、60 歳代、70 歳以上の群また全体においても 10 年間に換算した実際の骨折率が FRAX®の予測値を下回る結果となった。

##### 2) 研究 2

研究 2 の対象者背景を表 3 に示す。

対象者 516 名の各年齢層における、FRAX®による骨折予測率 10%以上、15%以上、20%以上の全体に占める割合を図 1 に示す。カットオフ値を 15%とした場合、65~69 歳で 9.0%、70~74 歳で 29.1%が該当し、10%と 20%に比べ検出率の点から適当と思われた。また、75 歳以上では 15%以上の該当者が多数となるため対象年齢は 75 歳未満とした。

次に、FRAX®の対象年齢とした 75 歳未満の女性 434 名をカットオフ値 15%で分類したところ、カットオフ値未満(low risk)は 408 名(94%)、カットオフ値以上(high risk)は 26 名(6%)であった(表 4)。また、カットオフ値未満と判定された集団 408 名のうち、45 名が低骨密度(YAM < 80%)であった。そこで、カットオフ値未満だった 408 名を低骨密度、骨密度正常(YAM 80%)の 2 群に分け、尿中 NTX を含めたりスクリーニングを 2 群間で比較した(表 5)。その結果、尿中 NTX は低骨密度の集団で年齢が有意に高く、BMI が有意に低い結果となった(P<0.01)。

表 1. 研究 1 の対象者 240 名の背景

	Mean±SD
年齢(歳)	61.8±7.4
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	23.5±3.3
既往骨折(%)	5.4
両親の大腿骨頸部骨折(%)	5.4
現在の喫煙(%)	4.6
ステロイド内服(%)	1.3
関節リウマチ(%)	0.4
続発性骨粗鬆症発症率(%)	2.5
アルコール摂取(%)	3.8

表 2. FRAX®による骨折率と実際の骨折率の比較

	N=	骨折数	年間骨折発症率(%)	10年間に換算した実際の骨折発症率(%)	FRAX <sup>TM</sup> による主要な骨折予測率(%)	
					平均値	95%信頼区間
50代	95	2	0.42	4.1	4.3	4.0-4.7
60代	104	8	1.54	14.3	8.2	7.7-8.8
70代以上	41	4	1.95	17.7	15.2	13.4-17.1
全体	240	14	1.17	11.0	7.9	7.2-8.5

Kanis らによって開発された FRAX®は日本を含む 9 つのコホートを元に作成された、個人の 10 年間の骨折率を評価する計算ツールであり、9 か国のモデルが設定されている。ウェブ上に計算ツールが公開されていることに加え、骨密度を測定しなくても他の比較的簡単な 11 の骨折危険因子を入力することで計算が可能であり利便性に優れている。しかし、FRAX®によって算出される骨折率については特に若年層において過小評価の可能性を示唆する報告もある。その原因として FRAX®は骨代謝マーカーや転倒危険因子といった他の危険因子が含まれていないことが挙げられ、Kaniz らも FRAX®の限界として指摘している。

本研究では、FRAX の利便性に着目し一般住民を対象とした集団検診における FRAX®の一次スクリーニングとしての有用性を検討した。後方視的に FRAX®の骨折率の正確性を評価した研究 1 では他の報告と同様に FRAX®の骨折率が過小評価である可能性が示唆された。また、研究 2 の結果からは FRAX®のカットオフ値を 15%とした場合、精査該当者が若年層で極端に少なく、75 歳以上の高齢者では大多数を占めるといった年齢による偏りが顕著であった。したがって、カットオフ値を 15%とする際には 75 歳以上では適応すべきではない。2011 年度版の「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」でも、同様の理由で FRAX®の適応を 75 歳未満に限定しており、本研究の結果と一致する。このため、FRAX®による骨折率をスクリーニングで用いる場合には英国でのガイドラインのように年齢による異なるカットオフ値の設定が適切と思われる。有意ではなかったが、FRAX®による骨折率がカットオフ値以下であっても骨量が低い集団は尿中 NTX が高い傾向があった。このことは、スクリーニングの補助として骨代謝マーカーが有用であることを示唆している。

本研究の限界として、研究 1 では後方視的検討であり 5 年間の観察期間における骨折率を 10 年間に換算して検討しているため、実際の骨折率とは差異が生じる可能性があることが挙げられる。また、研究 2 では骨量測定に超音波法を用いており、DXA 法に比べて骨量の評価が不正確であるが、簡便性の点から本研究で超音波法を用いた。

一次スクリーニングとして FRAX®を用いる場合には、その評価が過小評価となる可能性を踏まえ、骨代謝マーカーなどの他の骨折危険因子を十分に考慮して行うことが望まれる。しかし、骨密度測定を必要とせずその場で評価可能な簡単な危険因子を入力することで個々の骨折リスクを評価できる FRAX®を一次スクリーニングとして使用することは費用対効果の面からも有用と思われる。

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 4 件)

- 飯野香理, 阿部和弘, 柞木田礼子, 谷口稜亮, 水沼英樹, 中路重之, 一般住民を対象とした集団検診における FRAX の検討, Osteoporosis Japan, 19 巻, 3 号, 473 - 475, 2011 (査読無)
- 飯野香理, 水沼英樹, 骨粗鬆症の疫学と診断, 産科と婦人科, 第 79 巻, 12 号, 1469-1474, 2012 (査読無)
- 飯野香理, 柞木田礼子, 阿部和弘, 谷口稜亮, 三崎直子, 樋口毅, 水沼英樹, 中路重之, FRAX の骨粗鬆症一次スクリーニングの有用性に関する検討, 日本女性医学学会雑誌 20 巻 3 号, 386-390, 2013 (査読有)
- 飯野香理, 水沼英樹, 女性と骨代謝, HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY, Vol. 20, No. 3, 195-199, 2013 (査読無)

〔学会発表〕(計 5 件)

- 飯野香理, 一般住民を対象とした集団検診における FRAX の検討, 第 58 回日本産科婦人科学会北日本連合地方部会学術講演会, 2010.9.19, 金沢
- 飯野香理, 一般住民を対象とした集団検診における FRAX の検討, 第 25 回更年期医学会学術集会, 2010.10.3, 鹿児島
- 飯野香理, 集団検診における FRAX 有効性の検討, 第 21 回婦人科骨粗鬆症研究会学術集会, 2010.11.13, 東京
- 飯野香理, 一般住民を対象とした集団検診における FRAX の検討, 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2011.8.29, 大阪
- 飯野香理, 骨粗鬆症 1 次スクリーニングにおける FRAX の有効性と欠点に関する研究, 第 13 回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診文科会, 2011.11.3, 神戸市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：

権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯野香理 (IINO, Kaori )  
弘前大学大学院医学研究科・助教  
研究者番号：40568896

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：