

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460788

研究課題名(和文)大規模男性コホート研究による骨粗鬆症性骨折リスク評価法FRAXの有効性評価と改良

研究課題名(英文)Validation and improvement of a prediction model for osteoporotic fractures, FRAX, in a large-scale cohort of Japanese elderly men.

研究代表者

由良 晶子 (YURA, Akiko)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：80142595

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：骨粗鬆症対策は検診が女性に限定される等、男性は捨て置かれている。そこで、WHOの骨折リスク予測モデルFRAXが日本人男性に適用できるかと椎体骨折を予測できるかを検討した。男性1805人を5年間追跡し、主要骨粗鬆症性骨折と椎体骨折を把握し、FRAXによる骨折確率等で骨折を予測するモデルを作成した。FRAXによる主要骨粗鬆症性骨折予測のROC曲線下面積は0.668で、FRAXが作成されたコホートでの値を上回った。椎体骨折予測の曲線下面積は0.628だったが、腰椎骨密度、年齢、BMIでより高い性能となった。FRAXは主要骨粗鬆症性骨折予測では有効だったが、椎体骨折では腰椎骨密度に及ばなかった。

研究成果の概要(英文)：To test the validity of a fracture risk prediction model, FRAX, in Japanese men, we analyzed the data from 1805 men who had been followed for 5 years. Major osteoporotic fractures (MOFx) and morphometric vertebral fractures (vFx) were identified in 22 and 41 men, respectively, during the follow-up. Area under ROC curve of FRAX at baseline for predicting the risk of MOFx was 0.668 and was improved to 0.720 by adding trabecular bone score (TBS) and serum pentosidine levels to the model. AUC of FRAX for predicting vFx was 0.682. A model incorporating BMD, age and BMI showed a significantly greater AUC, 0.783, than FRAX alone, and was recommended to use to assess vFx.

研究分野：医歯薬学

キーワード：リスク評価 骨折 骨粗鬆症 予防医学

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 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。我が国では健康増進法に基づく検診などが実施されているが、対象は女性のみである。しかし、男性においても骨粗鬆症有病者数は300万人と推計され<sup>1</sup>、大腿骨近位部骨折の21%は男性に起こり<sup>2</sup>、骨折後の死亡リスクは女性よりも男性で増大する<sup>3</sup>。にもかかわらず、骨粗鬆症対策については、男性はいわば捨て置かれているのである。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である。国際的には、Mr. OS Study<sup>4</sup>等男性を対象とした大規模な疫学研究が行われ、骨折リスク評価モデルFRAX<sup>®</sup><sup>5</sup>が提案され、治療開始基準として動き始めた。日本でも日本骨粗鬆症学会・日本骨代謝学会のガイドライン2011年版で治療開始基準に採用された。しかし、日本人におけるFRAX<sup>®</sup>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。さらに、もっとも頻度の高い骨粗鬆症性骨折である椎体骨折は、FRAX<sup>®</sup>の予測対象に含まれておらず、したがって、リスク評価法は確立していないどころか、我が国の男性においては発生率すら明らかではない。

(2) 近年の骨強度についての研究の進展はめざましく、多くの決定要因やその候補が明らかにされ、これらを利用することで骨折リスク評価は大きく改善される可能性がある。骨強度は骨量と骨質によって決定され、骨量は骨密度によって評価される。骨質には、骨の物質的特性に加えて、骨の粗大構造と微細構造、骨代謝回転、骨細胞間のシグナル伝達などが含まれ、物質特性は長期間の酸化と糖化の産物であるadvanced glycation end products (AGE)の量で<sup>6</sup>骨の粗大構造は大腿骨近位部ではhip structure analysis (HAS)、骨の微細構造についてはtrabecular bone score (TBS)で<sup>7</sup>、

骨代謝回転については骨代謝マーカーで評価できる。近年、AGEのデコイ受容体でAGE受容体と競合するesRAGEが測定可能になり、糖尿病患者では低骨折リスクに関連することが報告され、細胞間のシグナル伝達についてはsclerostinが重要な役割を担っていることが明らかになってきた<sup>8</sup>。このような骨強度の決定要因を包括的に評価することによって骨折リスク評価を大きく改善できる可能性がある。

(3) 報告者らはFORMEN研究のbaselineで、腰椎と大腿骨近位部の骨密度と、AGEとしては血清pentosidineを測定し、HSAとTBSは解析に必要なDXA画像を保存し、多数の骨代謝マーカーも測定した。本研究では椎体骨折の判定とTBSの解析、esRAGEの測定を行い、これらによる骨折リスク評価の改良を目指した。

## 2. 研究の目的

以上のように、骨強度評価のための武器は揃いつつあるにもかかわらず、日本人男性については、骨折リスク評価法が確立していない。これは我が国には、発生率の低い骨折を評価できるほど大規模なコホート研究が存在しなかったことによる。しかし、この男性骨粗鬆症疫学の惨状はFORMEN Cohort Studyの成功によって過去のものとしなければならない。そこで本研究では、エビデンスに基づく骨折予防対策を構築するために、FRAX<sup>®</sup>に加えて骨強度決定要因の包括的な評価に基づく骨折リスク評価法を樹立することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 調査対象

65歳以上の男女地域住民4,457人を対象に、平成19-20年度に既往歴・生活歴、食品・栄養摂取状況、体格・体力・運動能力、生活活動強度、認知機能、日常生活機能、健康関連QOL等を幅広く把握し、自治体照会による介

護認定と死亡、カルテ調査による死因と心血管疾患発症をアウトカムとして 25 年間追跡する「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)」(主任研究者:奈良県立医科大学教授車谷典男)が開始され、24、25 年度に満 5 年の追跡を完了した。

その部分研究である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)は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。2,012 人につきベースライン研究を完了し、骨粗鬆症性骨折の発生状況とそのリスク予測モデルの樹立とそれによる有効なハイリスクアプローチの策定を目標に、本体研究と同様 25 年間の追跡を予定している。本研究では、満 5 年の追跡調査を受診した 1539 人と受診しなかった 430 人を対象とした。

## (2) 調査方法

### 主要骨粗鬆症性骨折の診断

「50 歳以上で痛みを伴って発生した、高度外力によらない頭蓋、手指、下腿以遠を除く部位の骨折で、医師によって X 線写真を撮って診断されたもの」を骨粗鬆症性骨折と定義し、保健師、看護師が 5 年次追跡調査における問診で、同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、診断の方法、治療法を詳細に聞き取り、把握した。内、大腿骨近位部、脊椎、前腕遠位、上腕骨近位部の骨折を主要骨粗鬆症性骨折とした。5 年次調査未受診者については同様の内容をアンケート票を用いて郵送調査し、未回答者には電話で督促、ないし聞き取りを行った。

### 胸腰椎のデジタル画像解析

baseline と 5 年次調査で撮影した画像上で、半自動椎体計測ソフトウェア(SpineAnalyzer)

を用いて、第 4 胸椎から第 4 腰椎の前上縁、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、中央高を算出した。このいずれかがベースライン時より 20%以上低下し、かつ Genant の SQ 法<sup>9</sup>で Grade 2 以上である場合に、その椎体を骨折と判定した。

### 保存血清中の esRAGE 濃度の測定

baseline 時点から凍結保存している血清を用いて esRAGE を ELISA で測定した。

### Baseline 時の腰椎 TBS の計算

DXA による腰椎 image を専用ソフトウェア(TBS iNsight, Medimaps, France)で解析し、TBS を求めた。

### 骨粗鬆症性骨折発生リスク評価モデル FRAX®による骨折予測値の計算

FRAX®で必要な骨折のリスク要因 12 項目を FORMEN 研究のデータベースから抽出し、それを FRAX® 計算画面(<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=jp>)に入力して、主要骨粗鬆症性骨折の発生確率推定値を計算した。

### FRAX®の有効性評価と改良

FRAX®から得られた推定主要骨粗鬆症性骨折リスクが実測値と一致するかどうかを本対象者で検証した。さらに、FRAX®による同リスクと TBS、骨の物質特性指標(pentosidine と esRAGE)を加えた骨折予測モデルを、Logistic 回帰を用いて作成し、ROC 曲線解析によって最も有効なモデルを作成した。

### 椎体骨折発生リスク評価モデルの開発

本研究で把握された椎体骨折をアウトカムとして FRAX、骨密度等を用いた Logistic 回帰によって椎体骨折リスク評価モデルを作成した。

## 4. 研究成果

### (1) 対象者の基本的特性

ベースライン研究の受診者 2012 人中、FRAX に必要な予測要因、並びに TBS が評価でき、追跡期間中の骨折が把握できたのは

1805 人で、総追跡人年は 7844 人年、中央値 4.3 年であった。この追跡期間中に主要骨粗鬆症性骨折は 22 人に発症した。骨折者は非骨折者に比べて有意に低骨密度で、FRAX による予測骨折確率は有意に高かった。

### (2) FRAX による骨折予測の有効性

本対象者において FRAX による予測骨折発生率から得られた骨折の期待値と実測値を Table 1 に示した。FRAX®による主要骨粗鬆症性骨折予測発生率は実測値の 2 から 3 倍程度と高かった。ただし、期待値と実測値は有意な正の相関を示しており、FRAX によって骨折リスクの絶対値の予測は難しいが、骨折の High risk 者を抽出することは可能と考えられた。

Table 1. Concordance of observed number of participants with MOFs with expected number according to FRAX® in the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men Cohort Study

10-year risk of MOF by FRAX®	Number of participants	Number of participants with MOFs		P-value for difference <sup>a</sup>	P-value for trend
		Expected	Observed		
Lowest	4.0 +/- 1.2	579	10.2		
Intermediate	5.7 +/- 1.1	617	15.0	p<0.0001	0.0004
Highest	8.4 +/- 1.3	619	24.3		

MOF: Major osteoporotic fracture

<sup>a</sup>Difference between expected and observed numbers of MOFs

(3) FRAX®の予測発生率単独とTBS等を加えた場合のROC曲線下面積(AUC)を求め、Table 2 に示した。TBSを加えてもAUCに有意差はなかったが、モデルの有意性は格段に高まり、安定した予測性能を示すことがわかった。さらにPentosidineを加えることでAUCは0.720となった。

Table 2. Improvement in predictive performance of FRAX® with TBS, pentosidine and esRAGE for major osteoporotic fractures in the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men Cohort Study

Prediction models	P for model significance	AUC	P for AUC difference
FRAX alone	0.0359	0.668 (0.566, 0.770)	Reference
FRAX + TBS	0.0035	0.684 (0.568, 0.801)	0.9558
FRAX + TBS + Pentosidine	0.0020	0.720 (0.611, 0.831)	0.4120
FRAX + TBS + esRAGE	0.0145	0.668 (0.536, 0.800)	0.9955
FRAX + TBS + Pentosidine + esRAGE	0.0044	0.716 (0.605, 0.827)	0.4280

FRAX: 10-year probability for incident major osteoporotic fracture according to FRAX®

TBS: Trabecular bone score

esRAGE: endogenous soluble receptor for advanced glycation end-product

AUC: Area under the receiver operating characteristic curve

AUC is represented with the estimate and 95% confidence interval in parentheses.

(4)椎体計測ができたのは1634人で、椎体骨折は41人の46椎体に発生し、発生率は5.34/1000人年であった。骨折者は非骨折者より有意に高齢、軽量、低骨密度で、FRAXによる予測骨折リスクが高かった。

(5)この発生をベースライン指標で予測するモデルを Table 3 に示した。

Table 3. Prediction models for incident vertebral fracture in the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men Cohort Study

Prediction models	P for model significance	AUC	P for AUC difference
FRAXwithBMD	0.0006	0.682 (0.611, 0.754)	Reference
IFRAXwithBMD + TBS	0.0013	0.682 (0.611, 0.754)	0.9981
IFRAXwithoutBMD	0.0059	0.626 (0.533, 0.718)	Reference
IFRAXwithoutBMD + LS-aBMD	<0.0001	0.760(0.686, 0.833)	0.0333
IFRAXwithoutBMD + LS-aBMD + TBS	<0.0001	0.759 (0.686, 0.833)	0.0340
LS-aBMD	<0.0001	0.744 (0.667, 0.821)	Reference
LS-aBMD + age	<0.0001	0.774 (0.708, 0.839)	0.0753
LS-aBMD + age + BMI	<0.0001	0.783 (0.719, 0.847)	0.0348
LS-aBMD + age + BMI + TBS	<0.0001	0.781 (0.718, 0.844)	0.0359

LS-aBMD: areal bone mineral density at the lumbar spine

BMI: body mass index

TBS: Trabecular bone score

FRAXwithBMD: 10-year probability for incident major osteoporotic fracture according to FRAX® with femoral neck aBMD

IFRAXwithoutBMD: 10-year probability for incident major osteoporotic fracture according to FRAX® without aBMD

AUC: Area under the receiver operating characteristic curve

AUC is represented with the estimate and 95% confidence interval in parentheses.

骨密度を用いない FRAX の AUC は低かったが、骨密度を用いる FRAX の AUC は主要骨粗鬆症性骨折と同程度となった。いずれも TBS の追加では AUC は増大せず、腰椎骨密度を加えることで有意に増大した。しかし、FRAX を用いず、腰椎骨密度、年齢、BMI からなるモデルが最も大きな AUC を示したことから、椎体骨折リスクについては FRAX を使わず、腰椎骨密度を中心とするリスク評価モデルを用いることが妥当と考えられた。

### <引用文献>

Yoshimura N, et al. J Bone Miner Metab. 27, 2009, 620-8.

Orimo H. et al. Arch Osteoporos. 4, 2009, 71-7.

Takayama S. et al. Environ Health Prevent Med. 5, 2001, 160-6.

Orwoll E. et al. Contemp Clin Trials 26, 2005, 569-85.

Kanis JA. et al. Osteoporos Int. 18, 2007, 1033-46.

Saito M, Marumo K. Osteoporos Int. 21, 2010, 195-214.

Hans D. et al. J Clin Densitom. 14, 2011, 302-12.

Rossini M. et al. Calcif Tis Int. 93, 2013, 121-32.

Genant HK. et al. J Bone Miner Res. 8, 1993, 1137-48.

O'Neill TW. et al. J Bone Miner Res. 11, 1996,

1010-8.

Ismail AA. Osteoporos Int. 11, 2000, 248-54.

Hans D. J Bone Miner Res. 26, 2011, 2762-9.

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Fujita Y. (他 34 名、12 番目), Iki M. (15 番目) A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. Journal of Bone and Mineral Research, 査読有, 31, 2016, 940-948

DOI: 10.1002/jbmr.2734

Iki M., Fujita Y., Tamaki J, Kouda K, Yura A. (他 5 名) 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 査読有, 26, 2015, 1841-1848

DOI 10.1007/s00198-015-3092-3

〔学会発表〕(計2件)

伊木雅之、藤田裕規、玉置淳子、佐藤裕保、Renaud Winzenrieth、甲田勝康、由良晶子、Jong-Seong Moon、岡本希、車谷典男 . 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 による骨折リスク評価能を改善する - 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総会 2014年10月23-25日、京王プラザホテル(東京)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

由良 晶子 (YURA, Akiko)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号 : 8 0 1 4 2 5 9 5

### (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 : 5 0 1 8 4 3 8 8

藤田 裕規 (FUJITA, Yuki)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号 : 1 0 3 3 0 7 9 7