

厚生科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

生活習慣・環境要因・遺伝素因からみた
骨粗鬆症および脊椎骨折予防体制の確立

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 橋本 勉

平成13年(2001年)4月

目 次

1. 総括研究報告	3
生活習慣・環境要因・遺伝素因からみた 骨粗鬆症および脊椎骨折予防体制の確立 橋本 勉 (和歌山県立医科大学公衆衛生 学教室教授)	
II. 分担研究報告	
1. 長期追跡による中高年男女の骨密度変 化に関する研究	7
分担研究者 吉村典子(和歌山県立医科大 学公衆衛生学教室講師)	
分担研究者 坂田清美(和歌山県立医科大 学公衆衛生学教室助教授)	
2. 地域住民の骨密度変化とビタミンD受容 体遺伝子多型の関連	10
分担研究者 田原英樹(大阪市立大学大学 院医学研究科代謝内分泌病態内科学助手)	
分担研究者 西沢良記(大阪市立大学大学 院医学研究科代謝内分泌病態内科学教授)	
分担研究者 吉村典子(和歌山県立医科大 学公衆衛生学講師)	
3. 地域住民女性におけるレベル特異的脊椎 変形の評価についての基礎的研究	12
分担研究者 中塚喜義(大阪市立大学大学 院医学研究科代謝内分泌病態内科学助手)	
分担研究者 森井浩世 (藍野学院教授)	
(資料) 骨粗鬆症予防検診問診票	15

生活習慣・環境要因・遺伝素因からみた骨粗鬆症および 脊椎骨折予防体制の確立

主任研究者 橋本 勉（和歌山県立医科大学公衆衛生学教室教授）

研究要旨 和歌山県一山村に設定したコホートに10年目の骨密度追跡調査を行うとともに、同意を得て血液検査、胸腰椎X線検査を行い、一般住民における10年間の骨密度の変化や骨密度年代間格差（コホート影響）を明らかにした。さらにビタミンD受容体遺伝子多型について検討し、VDR遺伝子多型と骨密度、骨密度変化との関連を明らかにした。さらに、地域代表性を考慮してサンプリングされた住民にのエクソ線フィルムを用いてレベル特異的な脊椎骨折評価法にreferenceを与え、日本人の椎体形状を考慮したレベルごとの脊椎骨折評価法を構築するための基礎的検討を行った。

○橋本勉（和歌山県立医科大学公衆衛生学教授）
坂田清美（和歌山県立医科大学公衆衛生学助教授）
吉村典子（和歌山県立医科大学公衆衛生学講師）
西沢良記（大阪市立大学大学院医学研究科代謝内
分泌病態内科学教授）
田原英樹（大阪市立大学大学院医学研究科代謝内
分泌病態内科学助手）
中塚喜義（大阪市立大学大学院医学研究科代謝内
分泌病態内科学助手）
森井浩世（藍野学院教授）

A. 研究目的 骨粗鬆症の主体をなす骨量減少はほとんど無自覚に進行するため、医療機関での早期診断は困難である。また、骨粗鬆症に関連した骨折の中で、脊椎椎体骨折は最も頻度の高い骨折であるにも関わらず、症状が軽い場合も多い。このような疾病に対する予防方法を確立するには、疾病の頻度と分布を明らかにすることが疫学研究の第一歩である。そのためには疾病の性質上population surveyが必要で、発症要因解明のためには集団を長期に追跡するコホート研究が不可欠となる。

幸い和歌山県山間部のM村では地域住民の総合的健康管理を目標に、1988-89年に住民台帳に基づき40～79歳の全住民のコホートを設定することが出来、その後追跡調査を実施している。この40～79歳のコホートから男女各年代50名、計400名をランダムに選び、1990年Dual Energy X-ray

Absorptiometry (DXA) を用いて、対象者の同意を得て、腰椎、大腿骨近位部の骨密度を測定と胸腰椎側面エクソ線撮影を行い、脊椎骨折の有無を明らかにした。3年後、7年後にも同対象者への骨密度測定を行い、一般住民における骨密度変化のnatural historyを観察するとともに、病的に骨量が低下するfast bone loserの頻度も明らかにしてきた。一方、共同研究者の西沢ら大阪市大グループは、わが国の脊椎骨折の診断基準において、いずれの椎体高でも同じ減少率を用いるのは脊椎骨折診断の疑陽性を増加させると考え、人種及びレベル特異的な診断評価法を提唱してきた。さらに骨粗鬆症発症に関連すると思われる遺伝素因に着目し、遺伝子多型を同定することにより、骨粗鬆症予防にアプローチしてきた。

本研究の目的は、山村で骨密度調査と胸腰椎側面エクソ線撮影を行い10年間の変化を観察し、変化に影響を与える要因を究明することである。本年度は、初回測定後10年めの骨密度追跡調査を行い、一般住民における10年間の骨密度の変化を明らかにするとともに、初回調査から10年が経過し、初回時の40歳代対象者が50歳代に、50歳代対象者が60歳代に、60歳代対象者が70歳代になっていることから、初回時の50、60、70歳代の対象者と現在の50、60、70歳代対象者の間における骨密度および脊椎骨折の有病率の差異（コホート影響）を明らかにする。さらに、発症要因

としてはビタミンD受容体(VDR)の遺伝子多型について検討し、VDR遺伝子多型と骨密度の関連のみならず骨密度変化との関連も明らかにする。さらに、地域代表性を考慮してサンプリングされた住民に再度胸腰椎側面エックス線撮影を行うことにより、レベル特異的な脊椎骨折評価法に referenceを与え、日本人の椎体形状を考慮したレベルごとの脊椎骨折評価法を構築するための基礎的検討を行うことを目的とする。

B. 研究方法 和歌山県M村において1988-89年に40-79歳からなる全住民を対象としてコホートを設定し、既往歴、食生活、運動習慣、飲酒喫煙状況など130項目からなるベースライン調査をおこなった。この集団から40-79歳の男女各年代50人、計400人を選び、対象者の同意を得て1990年にDual energy X-ray absorptiometry (DXA; Lunar DPX)を用いて腰椎L2-4、大腿骨近位部の骨密度を測定し、胸腰椎X線撮影を行った。今回10年目の追跡調査として、同じDXAを用い、同対象者に対して、同部位の骨密度を測定し、変化率を求めた。さらに対象者の同意を得て血液調査を実施しVDR遺伝子多型を測定した。また脊椎骨折の有無をみるために胸腰椎側面エックス線撮影を行った。このうち女性のX線写真に、McCloskey-Kanisの判定基準法(McC法)を用いて日本人の椎体形状を考慮したレベル毎の脊椎骨折評価法を設定し、Digitizing tabletを用いた半自動診断システムを暫定的に構築し、地域集団女性における脊椎骨折の有病率を求めた。

C. 研究結果と考察

1. 骨密度変化と世代間格差

初回調査時における対象400人のうち、10年目の調査に参加したのは299人(男性137人、女性162人;参加率74.8%)であった。腰椎L2-4の骨密度変化率を年代別に見ると、この10年間の腰椎骨密度の低下率は、男性では40歳代から順に1.7%、5.5%、0.1%、-1.6%となり40-60歳代までは加齢によって骨密度の低下がみられず、70歳代でわずかに低下しているのみであった。女性では、腰椎骨密度の低下率は、40歳代から順に-8.7%、-8.4%、-4.8%、-4.8%となり、40、50

歳代の低下率が60、70歳代の2倍以上となっていた。一方大腿骨頸部の骨密度低下率をみると、男性では、この10年間で40歳代から順に-2.6%、-1.3%、-7.5%、-11.7%となり、いずれの年代でも低下を認め、特に70歳代での低下率は極めて大きかった。女性でも40歳代から順に、-5.3%、-5.4%、-5.0%、-11.6%となり、70歳代での低下率が大きかった。この傾向は大腿骨近位部の他の部位でも同様であり、骨密度の低下率は部位によって異なることが明らかになった。

次に10年前と今回において同世代の骨密度を比較した。男性の腰椎骨密度を10年前(初回)の世代と、今回の世代とで比較すると、腰椎L2-4の骨密度は50歳代で初回1.15g/cm²、今回1.21g/cm²、60歳代初回1.03g/cm²、今回1.21g/cm²、70歳代初回1.31g/cm²、今回1.38g/cm²となり、他の年代では差はみられなかったが、10年前の60歳代と今の60歳代では、骨密度は今の60歳代の方が有意に高かった(p<0.05)。一方女性では、腰椎L2-4の骨密度は50歳代で初回0.99g/cm²、今回1.08g/cm²、60歳代初回0.86g/cm²、今回0.90g/cm²、70歳代初回0.79g/cm²、今回0.82g/cm²となり、他の年代では差はみられなかったが、10年前の50歳代と今の50歳代では、骨密度は今の50歳代の方が有意に高かった(p<0.05)。この傾向は男女とも大腿骨近位部でも同様であった。この結果から骨密度には世代間格差がみられることが分かった。

2. VDR 遺伝子多型と骨密度の関連

骨密度調査に参加した400人中、今回ビタミンD受容体遺伝子多型結果が得られたのは、303人(男性140人、女性163人:75.6%)であった。ビタミンD受容体多型として、Bsm I多型の群別頻度を見ると、男性では、BB2.9%、Bb27.1%、bb70.0%であった。女性ではBB2.5%、Bb28.8%、bb68.7%であった。これから、和歌山県一山村におけるVDR多型は男女いずれもbb型が最も多く、BB型が最も少ないことがわかった。各群間における腰椎骨密度変化率をみると、男性ではBB3.3%、Bb2.3%、bb1.6%となった。女性ではBB-7.9%、Bb-3.7%、bb-8.4%となり、男女とも各群間で有意な差はみられなかった。

3. 地域住民女性におけるレベル特異的脊椎変形の 評価

脊椎骨折の有病率は、いずれの年代でも McC 法では骨代謝学会基準と比較して低かった。40 代では、有病率は McC 法では 6.7% であったが、骨代謝学会基準では 24.4% であり、50 歳代では各々 4 倍、1.5 倍、60 歳代では各々 5.8 倍、1.6 倍、70 歳代では各々 8.0 倍、2.8 倍であり、いずれの基準を用いても加齢により増加したが、McC 法で判定した骨折の有病率の増加が著しかった。また、70 歳代、80 歳代の McC で判定した有病率は、骨代謝学会基準でのそれより有意に低く、骨代謝学会基準ではこの年代間に 1.6 倍もの有病率の増加を認めた。この結果から、地域住民の有病率は、骨代謝学会基準での判定は McC 法のそれよりいずれの年代でも高く、ほとんど脊椎骨折を有しているとは考えにくい 40 歳代の女性でも 24% もの有病率があり、その差は疑陽性率の差を反映していると考えられた。

D. 結論

地域代表性のある一般住民を対象とした長期縦断研究から、若い世代で骨量が高い傾向にあること、すなわちコホート影響が初めて明らかになった。

ビタミン D 受容体多型として Bsm I 多型別に骨密度変化を比較したが、骨密度変化率と VDR 多型の間には有意な関連は認めがたい結果となった。

また X 線フィルムを用いて行ったレベル特異的脊椎変形評価法の基礎的検討により、形状のレベルによる違いを考慮せず、同一の判定基準を用いる現行の基準は脊椎骨折の偽陽性率が高いことが示唆された。

E. 研究発表

1) .学会発表

1. 吉村典子, 滝尻知子, 玉置淳子, 坂田清美, 橋本 勉: 地域住民の骨密度変化—和歌山県美山村 10 年間の追跡調査— 第 59 回日本公衆衛生学会総会 2000.10. 前橋市
2. 吉村典子, 滝尻知子, 坂田清美, 橋本 勉. 中高年女性の骨密度変化—10 年間の追跡— 第 2 回日本骨粗鬆症学会 2000.10. 秋田市

長期追跡による中高年男女の骨密度変化に関する研究

分担研究者 吉村典子（和歌山県立医科大学公衆衛生学教室講師）

分担研究者 坂田清美（和歌山県立医科大学公衆衛生学教室助教授）

研究要旨 地域住民の骨密度の経年変化を把握し、骨量変化に影響を及ぼす要因を明らかにすることを目的として、和歌山県一山村に設定したコホートに10年目の骨密度追跡調査を実施した。地域在住の男女の腰椎骨密度は男性ではほとんど低下していないが、女性ではすべての年代で低下し、特に40-50歳代に大きな骨密度低下を認めることがわかった。一方大腿骨頸部においては、男女とも骨密度は低下し、特に高齢群である70歳代の骨密度低下率が極めて大きいことから、骨密度の低下の割合は、部位により異なることが明らかになった。世代間の格差をみると、腰椎、大腿骨近位部ともに、男性では60歳代に、女性では50歳代に有意な世代間格差を認めた。

A. 研究目的 近年多くの自治体で骨粗鬆症検診が実施されるなど、骨粗鬆症に対する社会的関心はますます高まってきている。骨粗鬆症は一旦罹患すると、その低下した骨量を回復するのは大変困難なため、骨粗鬆症に進展する危険が大きいと考えられる骨量低下予備群の段階で早期発見し、骨量の喪失を予防することが必要である。しかしながら骨量低下は多くの場合無症状で進行するため、骨量低下予備群を同定するためには、一般住民を対象とした縦断調査をおこない、正常の骨量の加齢変化をまず把握することが重要となる。

今回著者らは、地域住民の骨密度の経年変化を把握し、骨量喪失の危険要因を明らかにすることを目的として、和歌山県一山村に設定したコホート集団の中高年男女を対象に10年目の骨密度追跡調査を実施したので報告する。

B. 研究方法 和歌山県M村において1988-89年に40-79歳からなる全住民を対象としてコホートを設定し、既往歴、食生活、運動習慣、飲酒喫煙状況など130項目からなるベースライン調査をおこなった。この集団から40-79歳の男女各年代50人、計400人をランダムに選び、1990年にDual energy X-ray absorptiometry (DXA; Lunar DPX) を用いて腰椎L2-4、大腿骨近位部の骨密度を測定した。さらにその追跡調査として1993年、1997年にも同様の調査をおこなった。今回は10年目の追跡調

査として、同じDXAを用い、同対象者に対して、再度腰椎L2-4、大腿骨近位部の骨密度を測定し、変化率を求め、これを測定部位間、各世代間において比較した。

（倫理面への配慮）

対象者には、本研究の趣旨をよく説明し、文書による同意書を用意した。さらに参加者の氏名の名簿は主任研究者（橋本）のみが管理するものとし、分担研究者は主任研究者が新たに付与したID番号を持ってデータの交換を行った。

C. 研究結果 回調査時における対象400人のうち、10年目の調査に参加したのは299人（男性137人、女性162人；参加率74.8%）であった。不参加者101人の内訳は、死亡55人（男37人、女18人）、転出16人（男8人、女8人）、体調不良13人（男4人、女9人）、その他（多忙、不在、拒否など）17人（男14人、女3人）であった。

腰椎L2-4骨密度を年代別にみると、男性では40歳代初回1.19g/cm²、10年後にあたる今回1.21g/cm²、50歳代初回1.15g/cm²、今回1.21g/cm²、60歳代初回1.03g/cm²、今回1.04g/cm²、70歳代初回1.03g/cm²、今回1.02g/cm²となった。女性の腰椎L2-4の骨密度は40歳代から初回、今回の順に1.18、1.08g/cm²、50歳代0.99、0.90g/cm²、60歳代0.86、0.82g/cm²、70歳代0.79、0.75g/cm²となった。これを変化率で見ると、この10年間の

腰椎L2-4骨密度の変化率は、男性では40歳代から順に1.7%、5.5%、0.1%、-1.6%となり40-60歳代までは加齢によって骨密度の低下がみられず、70歳代でわずかに低下しているのみであったが、女性では40歳代から順に-8.7%、-8.4%、-4.8%、-4.8%となり、いずれの年代でも低下を認め、40、50歳代の低下率は60、70歳代よりも大きかった。一方大腿骨頸部の骨密度変化率をみると、男性では、この10年間で40歳代から順に-2.6%、-1.3%、-7.5%、-11.7%となり、いずれの年代でも低下を認め、特に70歳代での低下率は極めて大きかった。女性でも40歳代から順に、-5.3%、-5.4%、-5.0%、-11.6%となり、70歳代での低下率が大きかった。この傾向は大腿骨近位部の他の部位でも同様であった。

次に10年前と今回において同世代の骨密度を比較した。男性の腰椎骨密度を10年前（初回）の世代と、今回の世代とで比較すると、腰椎L2-4の骨密度は50歳代で初回1.15g/cm²、今回1.21g/cm²、60歳代初回1.03g/cm²、今回1.21g/cm²、70歳代初回1.03g/cm²、今回1.04g/cm²となり、10年前の60歳代と今の60歳代では、骨密度は今の60歳代の方が有意に高かった(p<0.05)。一方女性では、腰椎L2-4の骨密度は50歳代で初回0.99g/cm²、今

回1.08g/cm²、60歳代初回0.86g/cm²、今回0.90g/cm²、70歳代初回0.79g/cm²、今回0.82g/cm²となり、10年前の50歳代と今の50歳代では、骨密度は今の50歳代の方が有意に高かった(p<0.05) (図)。この傾向は大腿骨近位部でも同様であった。

D. 考察 著者らはこれまで骨量低下の異常をとらえるためには、一般住民を対象とした縦断調査から、正常の骨量変化の自然史をまず把握することが必要との観点から、和歌山県の山村と漁村にコホートを設定し、骨量変化を追跡してきた。

今回の山村における中高年女性の10年間めの骨密度追跡調査の結果、腰椎骨密度は40歳代以上のすべての年代で低下し、特に40-50歳代に大きな骨密度低下を認めることがわかった。一方、大腿骨近位部においても骨密度はすべての年代で低下していたが、その割合は高齢群である70歳代の骨密度低下率が極めて大きかった。これらのことから、骨密度の低下の割合は、部位により異なることが明らかになった。

世代間の格差をみると、腰椎、大腿骨近位部ともに、50歳代に有意な世代間格差を認めた。10

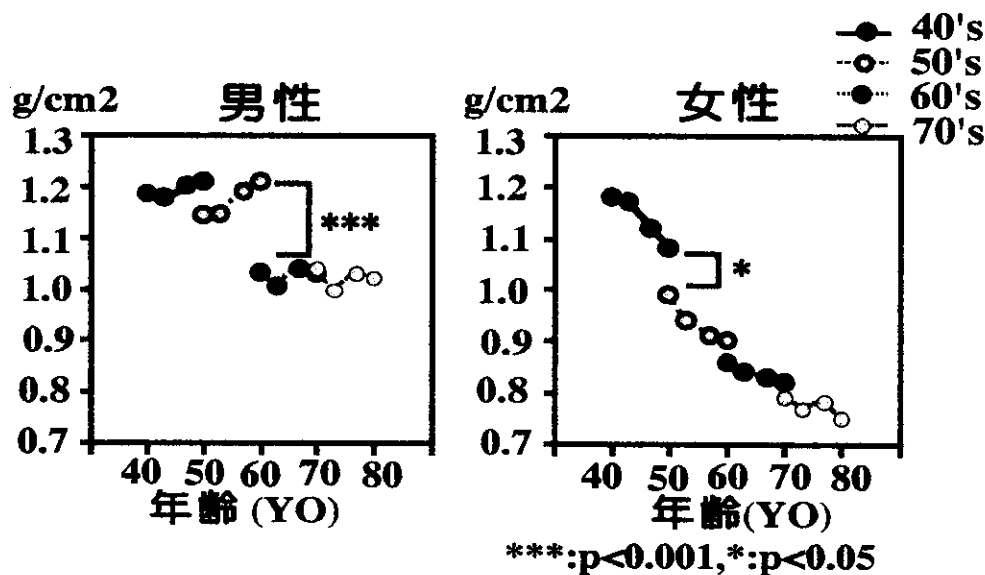


図 腰椎骨密度の性、年代別変化

年前の50歳代女性と現在の50歳代女性における大きな骨密度格差の原因についてはこれから詳細な検討が必要となるが、現在の50歳代はほぼ戦後世代にあたることから、栄養状態の改善による体格の伸張、それに伴う peak bone mass の増加、あるいは閉経年が高齢にシフトしていることによる有経期間の延長などが考えられる。このように比較的若い世代で骨量が高い傾向にあることが明らかになったことから、今後の骨粗鬆症発生の増加に歯止めがかかる可能性もあると考えられる。

E. 結論 地域在住の男女の骨密度を10年間追跡した結果、腰椎骨密度は男性ではほとんど低下していないが、女性ではすべての年代で低下し、特に40-50歳代に大きな骨密度低下を認めることがわかった。一方大腿骨頸部においては、男女とも骨密度は低下し、特に高齢群である70歳代の骨密度低下率が極めて大きいことから、骨密度の低下の割合は、部位により異なることが明らかになった。世代間の格差をみると、腰椎、大腿骨近位部ともに、男性では60歳代に、女性では50歳代に有意な世代間格差を認めた。

F: 研究発表

1. 学会発表

1. 吉村典子, 滝尻知子, 玉置淳子, 坂田清美, 橋本 勉: 地域住民の骨密度変化—和歌山県美山村10年間の追跡調査—.第59回日本公衆衛生学会総会 2000.10. 前橋市
2. 吉村典子, 滝尻知子, 坂田清美, 橋本 勉. 中高年女性の骨密度変化—10年間の追跡—. 第2回日本骨粗鬆症学会 2000.10. 秋田市

地域住民の骨密度変化とビタミンD受容体遺伝子多型の関連

分担研究者 田原英樹（大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学助手）

分担研究者 西沢良記（大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学教授）

分担研究者 吉村典子（和歌山県立医科大学公衆衛生学講師）

研究要旨 地域住民の骨密度の経年変化を把握し、骨量変化に影響を及ぼす要因を明らかにすることを目的として、和歌山県一山村に設定したコホートに10年目の骨密度追跡調査を実施した。地域在住の男女の腰椎骨密度は男性ではほとんど低下していないが、女性ではすべての年代で低下し、特に40-50歳代に大きな骨密度低下を認めることがわかった。一方大腿骨頸部においては、男女とも骨密度は低下し、特に高齢群である70歳代の骨密度低下率が極めて大きいことから、骨密度の低下の割合は、部位により異なることが明らかになった。世代間の格差をみると、腰椎、大腿骨近位部ともに、男性では60歳代に、女性では50歳代に有意な世代間格差を認めた。

A. 研究目的 地域住民の骨密度の経年変化を明らかにし、骨量変化とビタミンD受容体（VDR）遺伝子多型との関連を明らかにすることを目的として、和歌山県一山村に設定したコホートに10年目の骨密度追跡調査を実施した。

B. 研究方法 和歌山県M村において1989年に40-79歳からなる全住民を対象としてコホートを設定し、既往歴、食生活、運動習慣、飲酒喫煙状況など130項目からなるベースライン調査をおこなった。この集団から40-70歳代の男女各年代50人、計400人をランダムに選び、1990年にDual energy X-ray absorptiometry（DXA；Lunar DPX）を用いて腰椎L2-4、大腿骨近位部（大腿骨頸部、Ward三角、大転子）の骨密度を測定した。今回10年目の追跡調査として、同じDXAを用い、同対象者に対して、再度腰椎L2-4、大腿骨近位部の骨密度を測定し、変化率を求めた。さらに、今回の参加者には、文書による同意を得て血液を採取し、制限酵素Bsm Iを用いてVDR遺伝子多型解析を行った。（倫理面への配慮）

対象者には、本研究の趣旨をよく説明し、文書による同意書を用意した。さらに参加者の氏名のみが管理するものとし、分担研究者は主任研究者が新たに付与したID番号を持ってデータの交換を行った。

C. 研究結果 骨密度調査に参加した400人中、今回VDR遺伝子多型結果が得られたのは、303人（男性140人、女性163人：75.6%）であった。VDR遺伝子多型として、Bsm I多型の群別頻度を見ると、男性では、BB2.9%、Bb27.1%、bb70.0%であった。女性ではBB2.5%、Bb28.8%、bb68.7%であった。これから、和歌山県一山村におけるVDR遺伝子多型は男女いずれもbb型が最も多く、BB型が最も少ないことがわかった。各群間における骨密度および骨密度変化率を表に示す。骨密度変化率は、男女とも各群間で有意な差はみられなかった。

D. 考察 VDR遺伝子多型は、骨粗鬆症の遺伝的素因を表すとしてEisman, Morrisonらにより報告された。Morrisonらの報告によれば、白人閉経前女性においてBB群は、bb群に比して10%骨密度が低いと報告されている。日本人におけるVDR遺伝子多型と骨密度の関連については、BB群において低いという報告と、そうとはいえないという報告がみられるが、これほど長期のコホートにおいて、関連をみた報告はない。今回の結果では、Bsm I多型の群別にみると骨密度、骨密度変化率とも差が認められなかった。これは各群間における対象者数に大きな差があるためなのかもしれない。日本人においてはBB群が著しく少ないことは諸家

らの報告にもみられており、群間の対象者数の不均衡が結果に影響を及ぼした可能性がある。

VDR 遺伝子多型と骨密度変化の関連については、閉経や生活習慣との関連を含めて今後さらに検討をすすめる予定である。

E. 結論 ビタミンD受容体多型として Bsm I 多型別に骨密度変化を比較したが、骨密度変化率と VDR 多型の間には有意な関連は認めがたい結果となった。

表 VDR 多型別骨密度および骨密度変化率

VDR多型	男性 (人)	%	L24BMD (g/cm ²)	L24変化率 (%)	大腿骨頸部BMD (g/cm ²)	大腿骨頸部変化率 (%)
総数	140	100.0	1.098	1.84	0.738	-7.43
BB	98	70.0	1.101	1.62	0.741	-6.80
Bb	38	27.1	1.08	2.29	0.720	-9.25
bb	4	2.9	1.182	3.27	0.851	-5.23

VDR多型	女性	%	L24BMD (g/cm ²)	L24変化率 (%)	大腿骨頸部BMD (g/cm ²)	大腿骨頸部変化率 (%)
総数	163	100.0	0.978	-7.01	0.760	-6.30
BB	112	68.7	0.989	-8.38	0.761	-6.28
Bb	47	28.8	0.945	-3.74	0.752	-6.63
bb	4	2.5	1.067	-7.91	0.806	-3.07

地域住民女性におけるレベル特異的脊椎変形の評価についての
 基礎的研究

分担研究者 中塚喜義（大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学助手）
 分担研究者 森井浩世（藍野学院教授）

研究要旨 ヨーロッパ脊椎骨折研究 (EVOS、EPOS)や塩酸ラロキフエンの臨床試験 (MORE study)などで用いられてきたMcCloskey-Kanisの判定基準法(McC法)を応用し、日本人の椎体形状を考慮したレベル毎の脊椎骨折評価法を設定し、Degitaizing tabletを用いた半自動診断システムを暫定的に構築し、地域集団女性における脊椎骨折の有病率を求めた。脊椎骨折の有病率は、いずれの年代でも McC法では骨代謝学会基準と比較して低かった。またいずれの基準を用いても加齢により増加したが、McC法で判定した骨折の有病率の増加が著しかった。

A. 研究目的 脊椎骨折の診断はこれまで、胸・腰椎の側面X線写真像を用い、椎体の高さの減少（絶対値や比）により様々な定義が用いられており、用いる診断基準により有病率や薬剤の効果について異なる結果が得られる。椎体の形状は人種やそのレベルで異なるため、脊椎骨折診断の感度を維持し偽陽性を少なくするためには椎体の形状を考慮したレベル特異的で人種に特異的な方法を用いるべきと考えられる。今回、ヨーロッパ脊椎骨折研究 (EVOS、EPOS)や塩酸ラロキフエンの臨床試験(MORE study)などで用いられてきたMcCloskey-Kanisの判定基準法(McC法)を応用し、日本人の椎

体形状を考慮したレベル毎の脊椎骨折評価法を設定し、Degitaizing tabletを用いた半自動診断システムを暫定的に構築し、地域集団における脊椎骨折の有病率をもとめ、その応用について検討した。

B. 研究方法

1. 脊椎形態計測と骨折の判定

骨量測定で正常と判定された40歳代女性102名の胸腰椎側面X線写真より第4胸椎(Th4)～第5腰椎(L5)までの椎体後縁高(P)と椎体中央高(C)あるいは椎体前縁高(A)および上下隣接4椎体より算出した predicted P(PP)を計測し(表1)、A/P また

表1. 各椎体レベルのA/P、C/P、P/PP比の平均と標準偏差(SD)

Levels	A/P	SD	C/P	SD	Posterior heights (mm)	P/PP	SD
T ₄	0.917	0.046	0.919	0.036	22.04	0.998	0.051
T ₅	0.907	0.044	0.915	0.032	22.84	1.000	0.038
T ₆	0.899	0.044	0.917	0.032	23.33	1.000	0.031
T ₇	0.885	0.048	0.921	0.034	23.81	0.999	0.032
T ₈	0.900	0.045	0.922	0.035	24.22	0.998	0.032
T ₉	0.931	0.045	0.938	0.036	24.61	0.997	0.036
T ₁₀	0.940	0.042	0.944	0.030	25.69	0.998	0.032
T ₁₁	0.910	0.050	0.924	0.038	27.62	1.003	0.042
T ₁₂	0.890	0.055	0.913	0.043	30.46	1.002	0.045
L ₁	0.905	0.048	0.921	0.035	32.70	0.999	0.036
L ₂	0.938	0.040	0.932	0.039	33.11	0.997	0.026
L ₃	0.974	0.048	0.964	0.030	33.19	0.979	0.018
L ₄	0.996	0.055	1.014	0.047	33.19	0.979	0.018
L ₅	1.082	0.066	1.055	0.058	29.36	1.073	0.039

はA/PP、C/PまたはC/PP、P/PPのいずれかが平均より3SD以下を脊椎骨折とするMcC法の判定基準（表1）による診断プログラム（microsoft Q basic）を構築した。図1には、椎体レベルにおける各比の骨折閾値を示す。

脊椎の椎体の形態計測は、Th4～L5まで、透過型 digitizing tablet（Kontron Digikon Digitizing, 英国 Prism 社）を用いて行い、McC法により wedge、central collapse、crushと変形タイプ別に判定した。X写真情報とともに計測値および判定結果はデータベース（microsoft access）に自動的に保存した。計測はすべて同一観察者が行った。骨代謝学会基準による判定も、McC法で用いたものと同じのポイントを用い椎体高を計測して行い、C/A、C/Pがどちらかが0.8未満かA/Pが0.75未満、判定椎体の上位あるいは下位のA、C、Pよりも各々が20%以上減じている、のいずれかの場合骨折と判定した。

2. 基礎検討

同一観察者で、同一の胸・腰椎側面X線フィルムを同時に5回計測を行い、A/P、C/P、P/PPを算出し、測定者内の同時再現性を検討した。同様に同一フィルムを測定日を替えて計測し、A/P、C/P、P/PPの日差再現性を検討した。また、5人の測定者により同一フィルムを計測し、A/P、C/P、

P/PPの測定者間再現性を検討した。検討には撮影条件が比較的良好なフィルムと悪いフィルムを用いた。

3. 脊椎骨折の有病率

和歌山県M村住民女性178名（年齢 59.2 ± 11.1 （40-78）歳）において、1990年に同意を得て撮影された胸・腰椎側面X線写真を用い、各々2486椎体の脊椎骨折をMcC法により判定し、脊椎骨折の10歳毎の年代毎の有病率を骨代謝学会基準による判定により検討した。また、各椎体レベル毎における骨折の有病率と骨折型の分布についても検討した。

4. 脊椎骨折判定の一致度と各椎体レベルの骨折頻度

McC法と骨代謝学会基準での脊椎骨折を有するとの診断の一致について検討した。

C. 研究結果

1. 再現性

A/P、C/PまたはP/PPの同一測定者内で、同時再現性は、条件の良いフィルムと悪いフィルムともいずれの椎体レベルでも変動係数(CV)で5%以内であった。日差再現性は条件の良いフィルムでは、CVは7%以内であったが、悪いフィルムでは上位

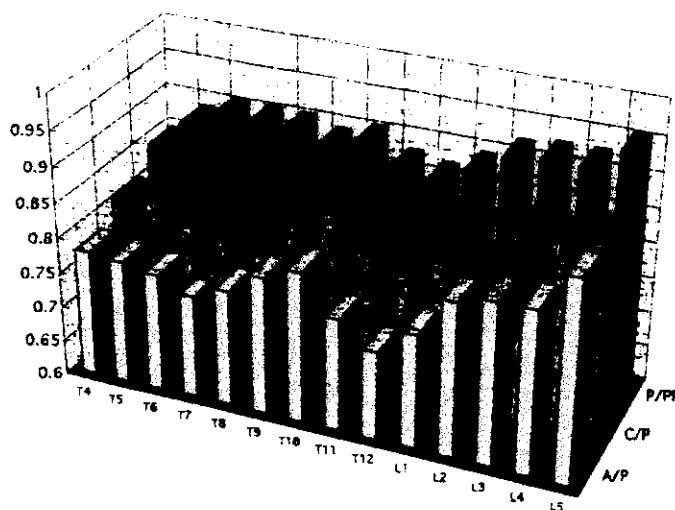


図1. 椎体レベルの骨折カットオフ値

胸椎では10%を越える変動が見られたが、その他のレベルでは、約10%であった。測定者間の変動は、ファイル条件の善し悪しにかかわらず、10%以上のものが椎体レベルとは関係なく認められた。

2. 地域住民の有病率

脊椎骨折の有病率は、いずれの年代でもMcC法では骨代謝学会基準と比較して低かった(図2)。40代では、有病率はMcC法では6.7%であったが、骨代謝学会基準では24.4%であり、50歳代では各々4倍、1.5倍、60歳代では各々5.8倍、1.6倍、70歳代では各々8.0倍、2.8倍であり、いずれの基準を用いても加齢により増加したが、McC法で判定した骨折の有病率の増加が著しかった。また、70歳代、80歳代のMcCで判定した有病率は、骨代謝学会基準でのそれより有意に低く、骨代謝学会基準ではこの年代間に1.6倍もの有病率の増加を認めた。

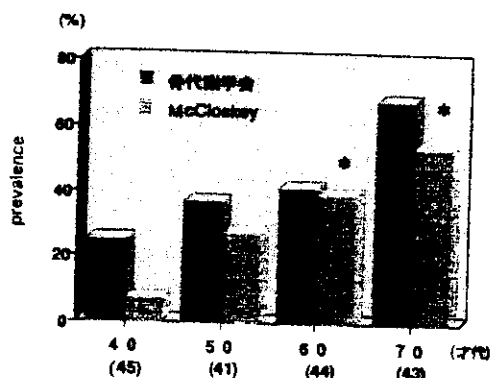


図2. 地域住民女性の脊椎骨折有病率の比較

3. 脊椎骨折判定の一致度と椎体レベルの脊椎骨折頻度

脊椎骨折を有するとの判定は、地域住民で一致度23%と低く、評価方法により判定が異なる例が多かった。

D. 考察 脊椎骨折の判定にはゴールドスタンダードはなく、判定基準の有用性については、重症度、臨床症状や治療結果との関連で試されるべきである。McC法は、他の判定方法と比較し骨密度の減

少や腰背痛の程度の相関に優れているのが特徴であり、偽陽性率が少なくその特異度から集団研究や臨床試験に適していることが確立されている。本研究で示されたように、地域住民の有病率は、骨代謝学会基準での判定はMcC法のそれよりいずれの年代でも高く、ほとんど脊椎骨折を有しているとは考えにくい40歳代の女性でも24%もの有病率があり、その差は疑陽性率の差を反映していると考えられる。また骨折のリスクの高い集団では、基準値を基にしたレベル特異的なMcC法と基準値を基にしない非特異的な骨代謝学会基準の一致率は高いが、地域住民のように骨折のリスクの低い集団での一致率は低いという結果も疑陽性による骨折の差を反映したものと考えられる。このように変形が明らかである場合は、いかなる基準を用いても診断は一致するものの、わずかな変形とレントゲン撮影からの計測により生じる疑陽性を識別するにはレベル非特異的な基準を用いることには限界があると思われる。したがって、厳密な脊椎骨折の疫学調査および骨粗鬆症治療薬の臨床試験などの研究的な用途にはレベル特異的で正常範囲を用いた基準の使用が求められ、さらに骨折の判断にはMcC法のようにいくつかの基準を満たすことにより感度を失うことなく特異度を改善することができ有利である。

今後、今回検討したMcCの基準でフォローアップされた脊椎レントゲン写真を検討し実際の疑陽性率を明らかにし、一般集団から脊椎レントゲン写真を収集して、男女の診断基準の確立し、海外の施設とのクロス補正を行うことで、疫学調査結果の国際比較も可能と考えられる。

E. 結論 椎体形状のレベルによる違いを考慮せず、同一の判定基準を用いる骨代謝学会の基準は脊椎骨折の偽陽性率が高いと考えられる。わが国においても、精密な疫学調査や骨折抑制効果を効果的に明らかにするための脊椎骨折をエンドポイントする臨床試験にはより特異度に優れたレベル特異的な判定基準を構築し、採用すべきと考えられる。

資料)

骨粗鬆症予防検診問診票

1. 1990年にはじめて骨密度検診を受けた方へ
2. 1997年にはじめて骨密度検診を受けた方へ
3. はじめて骨密度検診を受ける方へ

骨密度検診質問票 (1990年にはじめて骨密度検診を受けた方へ)

この度は調査についてお話しする機会をいただきどうもありがとうございます。骨粗鬆症は骨の量が減ってくることによって、骨がおれやすくなる疾患です。骨折は寝たきりの原因となるため、ご本人のみならず、ご家族や社会全体にとっても大きな問題となってまいります。

美山村では骨折の予防を目的として、全国にさきがけ1990年、93年、97年に骨密度検診を行いました。今年は初回検診後10年目の節目の年となり、皆様のご健康状態、特に骨の状態がいかがかと伺いたい時期となりました。

前回(3年前)と比べ、食生活や健康状態に変化はございませんでしょうか。骨折の予防のため、どのようなことに気をつければいいかの調査にご協力ください。

プライバシーの保持には万全を期しております。あなた様にご迷惑がかかるようなことは絶対にございませんので、どうぞよろしく願いいたします。

生年月日：明治・大正・昭和（ ）年（ ）月（ ）日

性別： 男 女

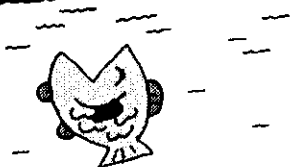
お名前：（ ）

ご住所：（ ）

今日の日付：平成（12）年（ ）月（ ）日

和歌山県立医科大学 公衆衛生学教室

美山村役場 保健福祉課



- 7) そのときの明るさは
1. 昼間のような明るさで
 2. 薄明かりで
 3. 暗闇で

- 8) そのときの服装は
1. 和服
 2. 洋服
 3. その他 (具体的に)

- 9) そのときの履き物は
1. くつ
 2. げた
 3. ぞうり、サンダル
 4. スリッパ
 5. くつした、たび
 6. はだし
 7. その他 (具体的に)

10) そのときになにか別の病気や次に当てはまることがありましたか? (いくつ○を付けても結構です。)

1. 脳卒中
2. 心臓の病気
3. ふらつき、めまい
4. 膝などが固く動きにくい
5. 興奮していた
6. ゆううつだった
7. 目がかすんでいた
8. その他 ()
9. 特になし

11) そのとき、次の薬や飲み物を飲んでいましたか? (いくつ○を付けても結構です。)

1. 精神安定剤・睡眠薬
2. 降圧剤
3. くしゃみ止めや風邪薬
4. アルコール
5. その他 (具体的に)

12) 今も痛いなど骨折の影響は今もありますか?

1. はい → 具体的に ()
2. いいえ

13) 3年前の調査から今までに、骨粗鬆症 (骨が弱い、もろい) といわれましたか。

1. はい
2. いいえ
9. 不明

14) 3年前から今までに骨粗鬆症の治療 (骨が強くなる) をしたことがありますか。

1. はい (1. 筋注 2. 静注 3. 服薬)
2. いいえ
9. 不明

8) そのときの服装は？

- 1.和服
- 2.洋服
- 3.その他（具体的に _____ ）

9) そのときの履き物は？

- 1.くつ 2.げた 3.ぞうり、サンダル 4.スリッパ
- 5.くつした、たび 6.はだし 7.その他（具体的に _____ ）

10) そのときなにか別の病気や次に当てはまることがありましたか？（いくつ○を付けても結構です。）

- 1.脳卒中 2.心臓の病気 3.ふらつき、めまい 4.膝などが固く動きにくい
- 5.興奮していた 6.ゆううつだった 7.目がかすんでいた
- 8.その他（ _____ ） 9.特になし

11) そのとき、次の薬や飲み物を飲んでいましたか？（いくつ○を付けても結構です。）

- 1.精神安定剤・睡眠薬
- 2.降圧剤
- 3.くしゃみ止めや風邪薬
- 4.アルコール
- 5.その他（具体的に _____ ）

12) 3年前からいままでに1ヶ月以上続けて入院したことはありますか？

- 1.はい 2.いいえ 9.不明

13) 1.はい の場合それはいくつぐらいの時ですか？（2回以上の場合全部お答えください）

- （ _____ ） 歳ぐらいの時 （ _____ ） ヶ月
- （ _____ ） 歳ぐらいの時 （ _____ ） ヶ月
- （ _____ ） 歳ぐらいの時 （ _____ ） ヶ月

