

20030203

厚生科学研究補助金
長寿科学総合研究事業

骨粗鬆症における
テーラーメイド医療の確立に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 折茂 肇

平成16年3月31日

目次

I. 総括研究報告書

骨粗鬆症におけるテーラーメイド医療の確立に関する研究

(全体研究：骨粗鬆症のテーラーメイド医療確立を目的とするデータベースの構築を含む)

折茂 肇----- 1

II. 分担研究

① 骨粗鬆症における骨密度変化の個人差に関する研究

白木正孝-----15

② *in vivo* 骨梁構造評価法の検討

伊東昌子-----30

③ 若年成人女性の骨量の変動とカルシウム吸収の関係—安定同位体 ^{44}Ca を用いた検討—

上西一弘-----36

④ 若年女性における各種栄養摂取量・身体活動量・リスクファクターと
骨密度に関する研究

太田博明-----40

⑤ 骨芽細胞における新たな骨形成制御因子の同定

浦野友彦-----48

⑥ 骨粗鬆症の生化学マーカーの開発に関する研究

池田恭治-----53

⑦ 骨粗鬆症における遺伝子マーカーの開発

細井孝之-----56

⑧ 統計手法の基礎的検討

大橋靖雄-----61

⑨ 第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績

—2002年における新発生患者数の推定と15年間の推移—

坂田清美・折茂 肇-----64

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----68

厚生科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)

総括研究報告書

骨粗鬆症におけるテーラーメイド医療の確立に関する研究

主任研究者 折茂 肇 健康科学大学学長

研究要旨 骨粗鬆症の予防と治療において、個人レベルでの最適化をおこなうための総合的研究を行った。研究は大きく全体研究としての、骨粗鬆症のテーラーメイド医療確立を目的とするデータベースの構築と分担研究としての、①骨粗鬆症における骨密度変化の個人差に関する研究、②*in vivo*骨梁構造評価法の検討、③若年成人女性の骨量の変動とカルシウム吸収の関係、④若年女性における各種栄養摂取量・身体活動量・リスクファクターと骨密度に関する研究、⑤骨芽細胞における新たな骨形成制御因子の同定、⑥骨粗鬆症の生化学マーカーの開発に関する研究、⑦骨粗鬆症における遺伝子マーカーの開発、⑧統計手法の基礎的検討、⑨第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査、に分けられる。大腿骨頸部骨折の発生頻度は増加し続けており、本研究班で得られるこれらの研究により、高齢化社会における骨粗鬆症の実態を踏まえた総合的な診療指針が得られることが期待される。

A. 研究目的

骨粗鬆症は骨量の病的減少が骨微細構造を破綻させ、易骨折性をもたらす疾患である。とくに加齢にともなう骨量減少を背景として発症する退行期骨粗鬆症は高齢者人口の飛躍的な増加にともない、患者数の増加が著しい。脊椎圧迫骨折、前腕骨折、大腿骨頸部骨折などの骨折が本症の合併症であり、骨粗鬆症治療の目的はこれらを予防することである。近年、骨量、臨床所見や骨代謝マーカーなどを参考にした治療方針の決定、骨折発症の有無に関するフォローアップなどからなる骨粗鬆症診療の体系が構築されてきた。治療の方法は運動療法や食事療法からなる非薬物療法を基礎治療とし、それに薬物療法を加える。従来の治療効果の判定は、各治療を行った群間で比較され、個人差が存在することを考慮に入れていない。骨粗鬆症における治療効果には個人レベルでのばらつきが大きく、より効率のよい治療を進めるためにはテーラーメイド医療の

立場から、これまでの治療法を再評価し、再構築することが必要である。本研究では骨粗鬆症における食事療法、薬物療法について個人レベルでの最適化をおこない、より効率のよい治療を行うための新しい診療体系を確立することを目的とする。本研究の成果が高齢者一人一人のADLやQOLの向上にむすびつき、さらに骨粗鬆症診療における医療経済面の改善をもたらすことが期待される。

B. 研究方法

I. 全体研究—骨粗鬆症のテーラーメイド医療確立を目的とするデータベースの構築：骨粗鬆症治療の治療を開始するにあたり、個人ごとに、無治療で経過を見た場合の予後や、各種の治療を行なった際の効果について前もって予測し、患者ならびに主治医の臨床的判断の糧とすることが把握されることが望まれる。このような情報がテーラーメイド医療の基盤となるべきものである

が、現時点では確固たるデータベースが存在しない。わが国における骨粗鬆症治療の基盤となるデータベースを構築することが急務であり、本研究班で開発しつつある新しい臨床的指標を実用化するためにも必要なものである。そこで本年度の本研究班の全体研究として、「日本骨粗鬆症データベース」を構築することとした。

骨量測定がわが国の骨粗鬆症診療に取り入れられ、それに基づく診断基準が整備されてから、ほぼ10年が経過している。この間の診療で得られた骨粗鬆症の自然経過や薬物治療が行なわれた場合の経過を集大成し、骨粗鬆症におけるテーラーメイド医療を実現するためのデータベースを構築する。なお、本研究は、本研究班と、日本骨粗鬆症学会、A-TOP研究会(骨粗鬆症における至適療法研究会)、ならびに日本骨代謝学会との共同研究体制をとって進められた。

II. 分担研究：

①骨粗鬆症における骨密度変化の個人差に関する研究：骨粗鬆症に対する治療の個別化を行うテーラーメイド医療を実現するためには、個人が有する骨代謝における個人差が把握されている必要がある。このことにより、治療を行わなかった場合に予測される経過と治療を行った場合の反応性を規定する因子がとらえられるはずである。これらのことを明らかにするために、今年度においては主として変性変形が骨密度推移に与える影響を検討した。さらに骨粗鬆症治療が変性変形の程度そのものに与える影響についても検討した。成人病診療研究所において骨粗鬆症長期介入試験に登録されている閉経後女性集団(Nagano cohort)を対

象とした。脊椎レントゲン撮影と腰椎骨密度は1-2年間隔でくり返され、新規骨折の発生の有無と腰椎骨密度の推移にくわえ、脊椎変性変形の有無、および程度を半定量的に評価した(椎間板の狭小化 disc narrowing、終板の硬化 end plate sclerosis、骨棘形成 osteophyte formation)。これらの指標について、骨密度と変形性指標との関連を横断的なならび縦断的に検討した。

②in vivo 骨梁構造評価法の検討：

骨強度には骨密度の他、骨梁構造をはじめとする骨質が関与していることが知られている。骨梁構造はin vitroには評価する方法は確立されているものの、in vivoには測定器の解像度の限界があり、確立された方法はない。臨床において骨破壊することなく骨強度を予測する方法として、骨密度が最も有用とされているが、感度が低いため、その有用性には限界がある。今年度はmulti-detector row CTを用いて、脊椎(第3腰椎)および踵骨の高解像度三次元画像を得て、そのデータ解析を行った。測定部位は第3腰椎と踵骨 MCDT (Siemens SOMATOM Plus4 VolumeZoom)の撮像条件は前年度に報告したように、最適条件120kV, 300mAsで500 micronでスキャンした。これらのデータは300 micronで再構成し、スキャン面では200 x 200 micronの解像度が得られている。三次元パラメーターは、RATOCシステムエンジニアリング社 TRI/BONを用いて解析した。それぞれのパラメーターの加齢変化と骨折例と非骨折例の分離能を検討した。第2-4腰椎骨密度はDual X-ray absorptiometry (DXA)で測定した。

③若年女性における各種栄養摂取量・身体

活動量・リスクファクターと骨密度に関する研究：高齢女性を中心に増加している骨粗鬆症を予防するためには、若年層での高骨密度獲得が効果的であると考えられる。しかしながら、そのために必要な明確な因子の選別がいまだ行われていない。本年度の研究では、若年女性における各種栄養素の摂取量および身体活動量と骨密度との関連を横断的に解析し、高骨密度獲得の方法論を明確化することを目的とした。

18歳以上25歳未満の健康人ボランティアを対象とし、身体測定、骨密度測定、運動量評価、骨代謝マーカーの測定、食生活調査、骨粗鬆症リスクファクター質問表を用いたリスクファクターの評価をおこない、総合的な解析を行った。

④若年成人女性の骨量の変動とカルシウム吸収の関係：骨粗鬆症の予防のためには若年時に最大骨量をできるだけ高めておくことが重要であり、この世代にカルシウム摂取の増加を推奨することが望まれる。しかし、日常のカルシウム摂取量が多いにもかかわらず、骨量の低い者も存在する。そこで本研究では、最大骨量獲得年齢である19～21歳の女子大学生を対象に1年間の骨量の変化と、それにかかわる要因を検討した。本研究ではカルシウム吸収を安定同位体 ^{44}Ca を用いてカルシウム吸収を推定した。被験者は健康な女子大学生(19～21歳)であり、調査について十分な説明を行い、積極的な同意を得たもの41名である。骨量はDXA法(Lunar社、DPX-L)にて全身の骨密度と骨塩量を1年の間隔をあけて測定した。早朝空腹時に採血、採尿を行い骨代謝関連物質を測定した。日常のカルシウム摂取量は

食物摂取頻度調査法により推定した。

⑤骨芽細胞における新たな骨形成制御因子の同定：骨粗鬆症における骨量減少は骨吸収量に骨形成能が追いつかない非共役状態が原因と考えられている。この治療においては積極的に骨形成を亢進させて骨量増加作用をおこすことが理想ではあるが現在まで強力な骨形成促進薬は存在していない。しかしながら、骨形成を主眼においた骨粗鬆症の病態解明ひいては骨形成に主眼をおいたテーラーメイド医療の確立において最も重要なステップであると考えた。

Wnt- β -カテニンシグナル伝達経路が様々な細胞の増殖と分化を制御している。特に骨芽細胞における骨形成のシグナル伝達においてはWntに対するレセプターとして機能するLDL receptor-related protein 5(LRP5)が注目されてきた。しかしながら骨におけるWnt- β -カテニンシグナル伝達因子の発現や骨代謝に与える影響に関してはLRP5遺伝子以外に検討、報告がなされていない。そこで本年度においてはWnt- β -カテニンシグナル伝達因子の遺伝子多型が骨量にあたる影響ならびにWnt- β -カテニンシグナル伝達因子の骨芽細胞や破骨細胞における発現パターンに関して検討を行った。

⑥骨粗鬆症の生化学マーカーの開発に関する研究：骨の脆弱性を規定する因子には骨密度で評価される骨量に加えて、骨の質的な加齢変化が注目されている。骨質を規定する因子はいまだ不明であるが、骨代謝回転の亢進そのものが、骨密度の低下とは独立に、骨折のリスクを高めるという調査結果もあり、骨吸収の亢進が持続することが、

単に骨量を低下させるだけではなく、骨の脆弱性に大きく寄与するものと考えられる。池田らは、最近 γ -GTPが破骨細胞の形成因子であることを見いだした(J Biol Chem 2004)。本研究では、尿中への γ -GTPの排泄動態を解析し、骨吸収の指標になりうるか否かについて、動物実験および臨床研究の両面から検討した。

Osteoprotegerin (OPG) 遺伝子を欠損したマウスのホモおよびヘテロマウスを飼育し、定期的に24時間尿を採取し、尿中DPD(デオキシピリジノリン)、 γ -GTP活性およびクレアチニン(Cr)濃度を測定した。OPG KOマウスにアレンドロネートを投与し、尿中DPDおよび γ -GTP排泄の変化を経時的に追跡調査した。骨粗鬆症患者の尿を採取し、 γ -GTP活性(IU/L)を測定した。尿中 γ -GTPはCr濃度で補正し、IU/g Crで計算した。尿中 γ -GTP排泄とDPDあるいはNTxとの相関について解析した。

⑦骨粗鬆症における遺伝子マーカーの開発：骨粗鬆症は多因子遺伝病のひとつとして考えられているが、未だ、蛋白質としての機能の多様性に結びつく遺伝子多型性と骨量との関連に関する情報が乏しい。

本研究ではビタミンK依存性 γ グルタミルカルボキシラーゼ(GGCX)のエクソン8にあるアミノ酸残基の置換をともなう遺伝子多型性と骨量との関連を検討した。

東京都老人医療センター骨粗鬆症外来受診を希望し、遺伝子解析を含む研究に文書によって同意を得た女性を対象とし、骨代謝に影響をもたらす疾患や薬剤を使用している者は除外した。骨量測定はDXA(DPX-L I Q)によって大腿骨近位部を測定

した。GGCXの遺伝子多型性はexon 8のmissense SNP(Gln325 → A r g)をdegenerative HPLC法でタイピングした。

⑧統計手法の基礎的検討：

骨折あるいは薬物の治療効果に関する個人間差は非常に大きく、既知の臨床因子のみで予後を正確に予測することには限界がある。昨今の遺伝子測定技術の進歩により、ゲノムワイドな遺伝子発現解析により絞り込まれた多くの関連遺伝子を用いた予後予測の検討が盛んに行われている。しかしながら、遺伝子を用いた予後予測モデル構築の際には、これまでの臨床因子による予測モデル構築の場合と異なり、候補となる変数(遺伝子)の数が非常に多いという問題が存在する。本研究の目的は、遺伝子発現データを用いた予後予測モデルを、クロスバリデーション法により構築する際の適切な説明変数の選択・縮約方法を検討することである。

すでに遺伝子解析を行っている骨折データは十分に存在しないので、イベントデータの対象として、肝臓癌再発のデータを用いた。1998年9月から2002年1月の間にA大病院消化器外科で肝細胞癌切除手術を行った患者の内、StageIV-B以外かつ根治度C以外の肝細胞癌患者47人を対象とした。候補遺伝子の数は113個で、そのデータは腫瘍部位での遺伝子発現量であり、発現量は定量的RT-PCR法(TaqMan PCR法)により測定されたものである。

イベント発生予後予測の標準手法であるCox回帰によって再発予測モデルを構築する。予測モデル構築の際には、one-leave-outクロスバリデーション法を

用いた。説明変数の選択・縮約方法としては、一般的によく用いられる単変量解析と自動変数選択の2つの手法に加えて、候補遺伝子を事前にいくつかのクラスターに分類し、そのクラスターの代替変数（第1主成分）を新しい説明変数としてモデルに取りこむ方法を新たに考えた。予測モデルの当てはまりの良さは、デビアンズ残差プロットと一般化R2値により評価した。また、予測モデル（モデルに含まれる説明変数）が既知のもとで、3つの手法がどのような挙動を示すかを擬似データを発生させて比較・検討した。

⑨第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査

大腿骨頸部骨折は、脳卒中とともにわが国の寝たきりの主要な原因であり、高齢者の quality of life を著しく阻害する。急速に高齢化が進行しているわが国では、予防対策が急務となっている。骨折予防対策を確立するためには、まず実態を把握することが必要である。

わが国では、旧厚生省シルバーサイエンス研究老人性骨粗鬆症の予防及び治療法に関する総合的研究班（班長：折茂 肇）が1987年、初めて本疾患に関する全国規模の調査を行った。この時、全国の年間発生数を53,000人と推計した。5年後の1992年には、厚生省骨粗鬆症の予防に関する総合研究班（班長：折茂 肇）が初回調査に改良を加え再度全国調査を行い、年間発生数を76,600人と推計した。さらに5年後の1997年には、厚生省長寿科学総合研究事業骨粗鬆症予防のための危険因子に関する研究班（班長：折茂 肇）では、第2回調査と全く同様の方法を用いて、再々度全国調

査を行ったところ、年間発生数は92,400人と推計され、10年前よりも39,400人、5年前よりも15,800人増加していた。今回、第4回目の大腿骨頸部骨折の全国調査を実施した。第4回調査では、ブロック別の標準化発生比の精度をさらに高めるため、病院については全数調査を実施し、これまでの調査と比較できるようNeymanの最適割付法による全国調査用の抽出を合わせて行った。

今回の調査は全国の患者数推計については、第2回、第3回の調査に準拠して、全国の病院および有床診療所を病床数の規模により層化した。但し、20床以上50床未満についてはこれまで3区分にしていたが、病床数が少ないことから1区分にまとめ、全体で13層とした。200床以上の病院については全病院を対象とし、200床未満の病院および有床診療所については標準誤差が最も小さくなるNeymanの最適割付法により抽出率を決定し、対象施設を選定した。ブロック別推計には、病院については全病院を対象とし、有床診療所については全国の抽出率を用いた。全国およびブロック別の両方の推計を行うことにより、これまでの推計との比較を可能にしながら、より精度の高いブロック別の推計を可能にした。

調査項目は、2002年1月1日より12月31日までの各施設における大腿骨頸部骨折の新規患者の総数、性別、年齢および居住地（県内、県外）である。調査は郵送法により行った。新発生患者数の推計は各層における対象施設数に対する回答施設数の比を報告患者数の合計に乗じたものの総和を新発生患者数とした。発生率の地域差は、地域を国民栄養調査の分類に従い、全国を12のブロックに分け、標準化発生比を算

出した。

標準化発生比の算出は新発生患者数の推計値から性・年齢階級別発生率を算出し、ブロック別の性・年齢階級別人口との積で期待発生数を求め、推計値との比から標準化発生比を算出した。ブロック別の年齢階級別人口は、2000年の国勢調査人口を用いた。

C. 結果と考察

I. 全体研究—骨粗鬆症のテーラーメイド医療確立を目的とするデータベースの構築：各研究施設におけるこれまでのデータを有効活用するために、各施設のベースをもちより、共通のフォーマットを構築した。このデータベースに各施設からのデータを移行し、全国規模のデータベースに発展させる。わが国における治験で得られたプラシーボ群に関するデータについても倫理的側面が解決された場合に導入する予定である。第一期のデータ解析により、骨折のリスク因子などが明らかにされるものと思われる。これらの成果と、本研究班における研究成果を総合し、骨粗鬆症の総合的な診療指針をテーラーメイド医療の観点から構築していく。

II. 分担研究：

①骨粗鬆症における骨密度変化の個人差に関する研究：骨粗鬆症の出現頻度と変性変形はいずれも加齢とともにそれらの頻度が増した。個人レベルで経時的に検討したところ、各変性変形コンポーネントはいずれも60-70才代でその変化が悪化の方向に変動するが、80才代ではいずれも改善の方向に変化した。このことはある個人の変性変

形は年代により悪化と改善をみることを示して一度形成された変性変形が改善する可能性が示唆された。この傾向はbaselineの変性変形が強いものほど強く認められた。変性変形と骨密度との関連を検討したところ、椎間板間隙の狭小や骨棘形成が局所骨密度(LBMD)と全身骨密度(TBMD)の両者が変性変形の程度に比例しているのに対し、終板の硬化は局所の骨密度のみ変性変形の程度に比例し、全身の骨密度とは関連しなかった。これらのことから、変性変形のうち終板の硬化は骨粗鬆症診断に干渉し、これが存在する例では腰椎以外の部位で骨密度の判定を行わなければならないことを示している。一方、その他の変性変形は基本的には骨粗鬆症とは対極の病態を示すものと考えられた。つぎにBase lineにおける変性変形の程度と無介入で観察できた腰椎骨密度の変化を検討した。変性変形のあるものはどのような局所所見であっても骨密度の減少を抑制したが、特に抑制度が高かったものは終板の硬化所見と骨棘形成であった。

変性変形に影響を与える要因を解析するために、生活習慣との関連を検討したところ、食事摂取状況が最も大きな効果を示すものが骨棘形成であり、椎間板狭小化と終板硬化については食事効果が少ないと判断された。職業と変性変形の関係について検討した。加速度計つきライフコーダーでエネルギー消費を測定したところ、脊椎に対する圧負荷は日常的に農婦で家婦にくらべ大きいと推定された。農婦は家婦に比べ体脂肪率が低く、lean massが多かった。二群間では骨密度には全く差を認めなかった。同じ集団で変性変形の程度を比較したところ、

農婦において家婦に比べ明らかな変性変形の進展が観察された。

さらに遺伝子解析による変性変形の予測をこころみた。LRP5 遺伝子の種々の多型は変性変形中骨棘形成に強く関連していた。従ってLRP5 遺伝子は骨系統疾患の発現形質を予測する有力な候補遺伝子であると考えられた。

今年度の研究により、変性変形が影響を与える骨粗鬆症診療の局面が明らかになった。変性変形例では骨粗鬆症に対する治療効果が過剰判断が下されている可能性が、一方変性変形が存在しない例では過少評価されている可能性が示唆された。

② in vivo 骨梁構造評価法の検討：

in vivo 骨梁構造評価指数は加齢変化を検出するには良好な感度であった。骨折リスク評価として、骨折群と非骨折群の分離能をみると、脊椎パラメーターは両群を良好に分離できたが、踵骨パラメーターでは十分ではなかった。試験的ではあるが、これらの三次元骨梁構造データに基づき、有限要素解析を適用することにより、骨強度を予知できる可能性が示唆された。脊椎パラメーターの中で有用な候補として、BV/TV, fractal dimension, SMI, T.Nd/TV, N.Tm/TV, TSL/TV が挙げられた。一方、Tb.Th, Tb.Sp, DA の有用性は認められなかった。

有限要素解析プログラムはまだ改良が必要だが、将来骨折リスク評価に使える可能性は十分ある。

③ 若年女性における各種栄養摂取量・身体活動量・リスクファクターと骨密度に関する研究：身体測定因子のなかでは、身長、体重、BMI、出生時体重、身体活動調査にお

ける総エネルギー、消費エネルギー、栄養調査におけるコレステロールとリンが骨密度の高低と関連していた。特に低骨密度に関連する要因としては、ロジスティック回帰分析によってBMI、初経年齢、出生時体重が抽出された。また過去の運動歴も独立した因子として抽出され、若年女性における生活習慣改善にむけた指針の一助が得られた。

④ 若年成人女性の骨量の変動とカルシウム吸収の関係：41名の平均カルシウム摂取量は有意に増加したにもかかわらず、骨密度(BMD)はわずかではあるが有意に減少していた。骨塩量(BMC)は平均値では有意な変動は見られなかったが、増加した者と減少した者がいた。

カルシウム摂取量が多いにもかかわらず、骨量が減少した対象者では、安定同位体⁴⁴Caを用いて推定したカルシウム吸収が低かった。このような対象者にはカルシウム摂取を勧めるだけでなく、ビタミンDの摂取、身体活動量の増加などを勧める必要があると思われた。

⑤ 骨芽細胞における新たな骨形成制御因子の同定：Kremen1 のイントロン1に存在するSNPに関して、Tアレルを持つ群(TT+CT; n=336)では持たない群(CC; n=43)に比べ有意に骨密度が高いことを見出した。また、Secreted Frizzled Related Protein 4 (sFRP4)エクソン内のArg262のSNP(CGC→CGT)に関して、Tアレルを持つ群(CT+TT; n=246)では持たない群(CC; n=133)に比べ有意に腰椎骨密度が低いことを認めた。

骨芽細胞分化に伴うLRP5、sFRP4ならび

に Kremen1 の mRNA レベルでの発現は培養開始後 16 日以降でピークを迎えることが明らかとなった。これは骨芽細胞の分化マーカーであるアルカリホスファターゼ (ALP) 遺伝子の発現ピークとほぼ一致していた。一方、破骨細胞でのこれらの遺伝子の発現は骨芽細胞に比して劇的に低下していた。これらのことから、sFRP4 や Kremen1 といった Wnt- β -カテニンシグナルを負に制御する因子が骨形成に大きく関与している可能性が考えられる。またこれら因子が初代培養骨芽細胞の系において分化のステージによって Wnt- β -カテニンシグナルの活性が変化していることが示唆された。また、Wnt- β -カテニンシグナル伝達因子は骨形成特異的な遺伝子マーカーを開発するにあたって有用な遺伝子群であることが示唆され、今後の骨粗鬆症のテーラーメイド医療の発展において重要な因子であろう。

⑥骨粗鬆症の生化学マーカーの開発に関する研究： OPG を欠損し、RANKL-RANK シグナルの亢進から骨吸収の亢進を示すホモノックアウトマウスにおいて、対照のヘテロマウスと比較して、尿中 DPD 排泄の増加が認められた。これに伴って尿中 γ -GTP の排泄も増加していた。骨吸収の選択的な抑制薬であるアレンドロネートを投与すると、尿中 DPD 排泄は投与後数日以内に減少した。尿中 γ -GTP 排泄も、数日から 1 週間以内にほぼ対照群レベルにまで減少した。以上から、尿中 γ -GTP は生体内の骨吸収活性と相関するものと考えられた。

数十例の検討であるが、骨粗鬆症患者においても、尿中 γ -GTP 排泄量と DPD あるいは NTx 排泄量に有意な正の相関が認められ

た。またアレンドロネートによる治療によって、DPD あるいは NTx と並行して、尿中 γ -GTP 排泄量も減少したことから、ヒトにおいても尿中 γ -GTP 排泄量が骨吸収活性を反映するものと考えられた。尿中 DPD あるいは NTx 排泄の増加によって診断される骨吸収の亢進状態を、尿中 γ -GTP 排泄量によって診断する場合の感度と特異度を勘案した場合、48 IU/g Cr がひとつの cut-off 値になることがうかがわれた。骨吸収が亢進した際の尿中 γ -GTP の由来と排泄増加のメカニズムは現在のところまったく不明であるが、破骨細胞が分泌する何らかの因子が γ -GTP の shedding を促進する可能性が示唆される。

尿中 γ -GTP 排泄は、骨粗鬆症に対するテーラーメイド医療を施すにあたって、一次スクリーニングに応用できる可能性がある。

⑦骨粗鬆症における遺伝子マーカーの開発：対象は 113 名であり、アレル型に従って、AA11 名、AG54 名、GG48 名の 3 群に分けられ、平均年齢、身長、体重、BMI には有意差がなかった。femoral neck の BMD は %young adult mean (YAM)、T score、Z score において AA 群で有意に高く、絶対値についても高い傾向が認められた。同様の結果は femoral の total scan でも認められ、AA 型が高骨密度に関連することが示唆された (data not shown)。これらの関連は A アレルについて、gene-dosage effect が見られた。

GGCX の 375 番目のアミノ酸を Gln から Arg に置換する SNP が高齢女性において骨量との関連が認められた。この SNP によ

でもたらされる2種類のGGCXが酵素化学的な差異を現在検討している。

⑧統計手法の基礎的検討：

47人の対象者全例を用いたCox回帰の結果、各説明変数に対するハザード比の95%信頼区間は、最もその幅が広がった変数で、単変量解析では(0.36, 2.19)、自動変数選択では(4.91, 98.34)、クラスター分析による変数縮約法では(0.41, 1.17)となり、自動変数選択によって構築されるモデルが不安定であることが示唆された。クラスター分析による方法において、7個のクラスター間相関係数の値は、最小で-0.38、最大で0.75であった。また、各クラスターにおける第1主成分の寄与率は、最小で0.48、最大で0.88であった。

クロス・バリデーションの各過程において、単変量解析と自動変数選択ではともに、選択される予測モデルが毎回異なり、単変量解析では選択される遺伝子の数が多くなる傾向を示した。デビアンズ残差の絶対値の分布(平均値、メディアン、最大値)は、単変量解析で(3.8, 1.4, 100)、自動変数選択で(9.4×10¹², 1.2, 4.3×10¹⁴)、クラスター分析による方法で(0.9, 0.7, 2.9)であった。単変量解析と自動変数選択では、予測が大きく外れている対象者が存在したのに対して、クラスター分析による方法では、大きく予測が外れている対象者は存在しなかった。擬似データによる検討においても同様の傾向が確認された。一般化R²値では、単変量解析(平均0.47)、クラスター分析による方法(平均0.27)、自動変数選択(平均0.18)の順にモデルの予測力が大きいという結果になった。

単変量解析、自動変数選択は、実行が容易であり、一般的によく用いられる解析方法であるが、不安定な予測モデルを導いている可能性が示唆された。一方、クラスター分析による変数の縮約方法では、比較的安定した予測モデルを構築できることがわかった。擬似データの解析からも、同様の傾向が確認できた。しかしながら、クラスター分析による方法では、イベント発生に寄与する遺伝子を同定できず、モデルを臨床の場で適用する場合に、113個の遺伝子すべてを測定しなければならないという問題が生じる。また、全対象者を用いた解析の結果、クラスターの境界が明確でないこと、予後への影響の小さなクラスターの存在が示唆され、今後クラスター分析の手法に改善を加えることが課題である。一般化R²値による3つの手法の検討では、単変量解析が最も大きな値を示した。しかしながら、一般化R²値は取り込まれた変数の数に依存した指標でモデルに多くの変数が取り込まれるほど高い値を示す。単変量解析では平均的に最も多くの変数が選択されたことがその理由と考えられる。

今回用いたAllenのクロス・バリデーション法は、もともと事前にくつか用意された候補モデルから最終モデルを選択するために提案された。本研究では、その方法を説明変数選択の安定性に関する問題へ応用した。そのような試みは初めてである。しかしながら、本研究の目的は変数選択手法の比較であったので、最終的な予測モデルの決定までには至らなかった。解析結果の臨床応用を考えると、最終的な予測モデルをひとつに決定する必要がある。クロス・バリデーションによって得られた複数の変

数をもつ異なるモデルから最終的なモデルを選ぶにはどうすればよいかは今後の課題である。

⑨第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査

全国で整形外科を標榜する 9,422 施設のうち、対象として全国推計用に抽出されたのは、4,500 施設、ブロック別推計に抽出されたのは 5,919 施設であった。最終的に 3,723 施設より回答があり、回収率は 62.9% であった。

1987 年の推計では、抽出方法の限界から、95%信頼区間を計算することができなかったが、3 県の全数調査から 200 床以上の病院受診率を 50%と仮定して全国推計を行い、年間発生数は 53,200 人(男 13,500 人、女 39,700 人)と推定された。1992 年以降は 95%信頼区間の計算も可能となった。1992 年には総数 76,600 人(男 18,700 人、女 57,900 人)、1997 年には 92,400 人、2002 年には 117,900 人と推計された。男では、1997 年には 5 年前に比べ 2,100 人増え 20,800 人、2002 年にはさらに 4,500 人増え 25,300 人と推計された。女では 1997 年には 5 年前に比べ 13,700 人増え 71,600 人、2002 年にはさらに 21,000 人増え 92,600 人と推計された。男女とも増加率が上昇しており、増加傾向に歯止めが掛かっていない結果となった。

これを性・年齢別にみると、年間発生率(対 1 万人)は、40 歳未満 0.21 (男 0.30、女 0.12)、40 代 0.71 (男 0.84、女 0.58)、50 代 2.11 (男 1.82、女 2.41)、60 代 7.27 (男 5.26、女 9.11)、70 代 30.99 (男 17.49、女 41.07)、80 代 123.37 (男 58.61、女 156.10)、90 歳以上 271.70 (男 141.39、女 315.52) となった。前 2 回に比べ、男では 90 歳以上

で、女では 80 歳以上で高くなっていた。

地域差を標準化発生比で見ると、全国平均よりも 10%以上高かった地域は、男では四国、南九州、北九州で、女では北九州、南九州、近畿、四国であった。

本調査は、5 年ごとに基本的に同じ方法論を用いてわが国の大腿骨頸部骨折の発生頻度を推計しており、疾病予防戦略を立てる上できわめて貴重な資料といえる。今回は、第 4 回目の調査として、第 2 回、第 3 回調査と同様に Neyman の最適割付法を用いて精度の高い推定を行った。また、ブロック別の推計用として、これまでよりもさらに精度を上げるために、病院については全数調査を実施した。これにより、これまでの調査と比較可能性を保ちながら、ブロック別の推計においてもこれまでよりもさらに精度を上げることが可能となった。その結果、40 代までは男性の方が高い傾向にあり、60 歳以降は女性が男性の 2 倍以上高率に発生する傾向はこれまでの結果と同様であった。しかし、患者数では初回に比べ、第 2 回 1.4 倍、第 3 回 1.7 倍、今回は 2.2 倍まで増加した。性別にみると、15 年間で男は 1.9 倍の増加に対し、女では 2.3 倍増加し、総数で女性が男性の約 3.7 倍となり、格差は拡大した。

発生率をみると、男では 90 歳以上、女では 80 歳以上の高齢者で増加しており、患者総数の増加には、人口の高齢化の影響と共に 80 歳以上の高齢者の発生率自体の上昇が関与していることがわかった。

80 歳よりも若い世代においては、今回もこれまでとほぼ同じ発生率となっており、骨粗鬆症検診の普及や転倒予防の啓蒙、環境改善がこの世代の増加防止に寄与してい

るものと考えられる。しかしながら、80歳以上で前回よりもさらに上昇傾向がみられたことには注目する必要がある。80歳以上の高齢者に対しては、消極的な転倒予防や環境改善だけでなく、積極的な筋力の増強、家庭でできる運動の普及などこれまでよりももっと積極的な予防介入方策を導入する必要があると考える。

地域差でみると、ブロックの推計精度を上げて、これまでで調査と同様に西高東低の傾向がみられた。男女とも北海道、東北、関東の骨折数が少なく、四国、九州、近畿の骨折数が多い。各地域に特有な食生活やライフスタイルが関与しているものと考えられる。今後、栄養調査等のデータをさらに検討することにより要因の解明をすすめる予定である。

〔謝辞〕 今回の調査にあたって、ご多忙中にもかかわらず多大のご協力をいただいた全国の医療機関の先生方に深く感謝の意を表す。また、本研究の一部は骨粗鬆症財団研究助成金を受けて実施致した（共同研究者：福島靖正（熊本市）、橋本勉（和歌山県赤十字血液センター）、吉村典子（和歌山県立医科大学））。

D. 結論

骨粗鬆症の予防と治療において、個人レベルでの最適化をおこなうための総合的研究を行なった。本年度は複数のサブテーマに関する基礎検討が行なわれ、次年度からの研究の基盤が得られた。

E. 健康危険情報

今年度の研究においては健康危険情報は

得られなかった。

F. 研究発表

原著論文

1. Iwasaki H, Emi M, Ezura Y, Hosoi T, et al. Association of a Trp16Ser variation in the gonadotropin releasing hormone signal peptide with bone mineral density, revealed by SNP-dependent PCR typing. *Bone* 32・185-90, 2003
2. Kazama H, Usui S, Okazaki M, Hosoi T, et al. Effects of bezafibrate and pravastatin on remnant-like lipoprotein particles and lipoprotein subclasses in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 59・181-9, 2003
3. Araki A, Ito H, Majima Y, Hosoi T, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and asymptomatic cerebral infarction or leukoaraiosis in elderly diabetic patients *Geriatrics and Gerontology International* 3・15-23, 2003
4. Honma N, Sakamoto G, Akiyama F, Hosoi T et al. Breast carcinoma in women over the age of 85: distinct histological pattern and androgen, oestrogen, and progesterone receptor status. *Histopathology* 42・120-127, 2003
5. Hosoi T, Yoda T, Yamaguchi M et al. Elderly women with oral exostoses had higher bone mineral density. *J Bone Miner Metab* 21・120-2, 2003
6. Feng D, Ishibashi H, Yamamoto S, Hosoi T, et al. Association between bone loss and promoter polymorphism in the IL-6 gene in elderly Japanese women with hip fracture *J Bone Miner Metab.* 21・

- 225-228, 2003
7. Ishida R, Emi M, Ezura Y, Hosoi T, et al. Association of a haplotype (196Phe/532Ser) in the interleukin-1-receptor-associated kinase (IRAK1) gene with low radial bone mineral density in two independent populations. *J Bone Miner Res* 18 • 419-23, 2003
 8. Hirano H, Ezura Y, Ishiyama N, Hosoi T, et al. Association of natural tooth loss with genetic variation at the human matrix Gla protein locus in elderly women. *J Hum Genet* 48 • 288-92, 2003
 9. Omasu F, Ezura Y, Kajita M, Hosoi T, et al. Association of genetic variation of the RIL gene, encoding a PDZ-LIM domain protein and localized in 5q31.1 with low bone mineral density adult Japanese women. *J Hum Genet* 48 • 342-345, 2003
 10. Araki A, Ito H, Majima Y, Hosoi T, Orimo H. Plasma homocysteine and cognitive function in elderly patients with diabetes mellitus. *Geriatrics and Gerontology Int* 3 • 86-92, 2003
 11. Hoshino S, Hosoi T, Shiraki M, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S. Association of tumor necrosis factor receptor 1 gene polymorphism with bone mineral density. *Geriatrics and Gerontology Int* 3 • 101-105, 2003
 12. Hirano H, Ezura Y, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Emi M. Association of natural tooth loss with genetic variation at the SRC locus in elderly women in Japan. *Geriatrics and Gerontology Int* 3 • 101-105, 2003
 13. Ezura Y, Nakajima T, Kajita M, Ishida R, Inoue S, Yoshida H, Suzuki T, Shiraki M, Hosoi T, Orimo H, Emi M. Association of molecular variants, haplotypes, and linkage disequilibrium within the human vitamin D-binding protein (DBP) gene with postmenopausal bone mineral density. *J Bone Miner Res* 18 • 1642-1649, 2003
 14. Ishida R, Ezura Y, Emi M, Kajita M, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Ito H, Orimo H. Association of a promoter haplotype (-1542/-525C) in the tumor necrosis factor receptor associated factor-interacting protein gene with low bone mineral density in Japanese women. *Bone* 33 • 237-241, 2003
 15. Kajita M, Ezura Y, Iwasaki H, Ishida R, Yoshida H, Kodaira M, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Orimo H, Emi M. Association of the -381T/C promoter variation of the brain natriuretic peptide gene with low bone-mineral density and rapid postmenopausal bone loss. *J Hum Genet* 2003
 16. Song QH, Kobayashi T, Hosoi T, Cyong JC. Effects of traditional Chinese medicines on murine bone metabolism in a microgravity environment. *Am J Chin Med* 31:739-749, 2003
 17. Urano T, Shiraki M, Ezura Y, Fujita M, Sekine E, Hoshino S, Hosoi T, Orimo H, Emi M, Ouchi Y, Inoue S. Association of a single nucleotide polymorphism in low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene with bone mineral density. *J Bone and Mineral Metabolism* (in press)
 18. Fujita M, Urano T, Shiraki M, Momoeda M,

- Tsutsumi O, Hosoi T, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S Association of a single nucleotide polymorphism in the secreted frizzled related protein 4 (sFRP4) gene with bone mineral density Geriatrics and Gerontology international (in press)
19. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Kazama H, Hosoi T, Yamanouchi H, Murayama S
Lewy-body-related-synucleinopathy in aging (in press)
20. Kawado M, Hinotsu S, Matsuyama Y, Ohashi Y, et al: A Comparison of Error Detection Rates Between the Reading Aloud Method and the Double Date Entry Method. Controlled Clinical Trials 2003;24:560-569.
21. Urano T, Shiraki M, Ezura Y, Fujita M, Sekine E, Hoshino S, Hosoi T, Orimo H, Emi M, Ouchi Y, Inoue S. Association of a single nucleotide polymorphism in low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene with bone mineral density. J. Bone Miner. Metab. (in press)
22. Takahashi S, Urano T, Tsuchiya F, Fujimura T, Kitamura T, Ouchi Y, Muramatsu M, Inoue S. EBAG9/RCAS1 expression and its prognostic significance in prostatic cancer. Int. J. Cancer 2003; 106: 310-315.
23. Horie K, Urano T, Ikeda K, Inoue S. Estrogen-responsive RING finger protein controls breast cancer growth. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2003; 85: 101-104.
24. Aoki T, Inoue S, Imamura H, Fukushima J, Takahashi S, Urano T, Hasegawa K, Ogushi T, Ouchi Y, Makuuchi M. EBAG9/RCAS1 expression in hepatocellular carcinoma: Correlation with tumour dedifferentiation and proliferation. Eur. J. Cancer 2003; 39: 1552-1561.
25. Niida S, Kawahara M, Ishizuka Y, Ikeda Y, Kondo T, Hibi T, Suzuki Y, Ikeda K, Taniguchi N: γ -Glutamyltrypsinase stimulates receptor activator of nuclear factor- κ B ligand expression independent of its enzymatic activity and serves as a pathological bone-resorbing factor. J Biol Chem 279: 5752-5756, 2004

総説

1. 大橋靖雄：「市販後臨床試験」と「市販後の臨床試験」。薬剤疫学 2003 ; 8(1) : 45 - 50.
2. 黒田龍彦, 丹澤和雅, 木内貴弘, 大橋靖雄, 他：医師主導研究における多施設臨床データ収集方法の開発。- A・T・O・P研究会の事例より - 医療情報学 2003 ; 23(4) : 325-331
3. 細井孝之 骨粗鬆症とLRP 5の臨床 Molecular Medicine 40・658-663, 2003
4. 細井孝之 骨粗鬆症と遺伝子多型性 Pharma Medica 21・29-34, 2003
5. 細井孝之 運動器科学の基礎と臨床 新しい臨床医学-運動器科学の構築に向けて 骨粗鬆症 カレントセラピー 21・53-56, 2003
6. 細井孝之 EBM概論-骨粗鬆症との関連から- 骨粗鬆症治療 2・664-667 2003

学会発表

1. Masako Ito, Jun Kono, Akifumi Nihida, et al. In vivo using multi-detector row CT analysis of trabecular microstructure. Fourth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis 2003, 11,14

Nice, FRANCE

2. 伊東昌子。シンポジウム「骨粗鬆症」“骨梁構造、皮質骨、骨ミネラルと骨力学特性”第30回日本臨床バイオメカニクス学会 2003. 11. 27 宇部
3. Urano T, Fujita M, Hoshino S, Shiraki M, Ezura Y, Hosoi T, Emi M, Ouchi Y, Inoue S: Association of Single Nucleotide Polymorphisms in *Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5* Gene with Bone Mineral Density (2003. 11. 24-28)_The 7th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology (Tokyo, Japan)
4. 浦野友彦、星野真二郎、白木正孝、江面陽一、江見充、細井孝之、大内尉義、井上聡：骨粗鬆症における LRP5 遺伝子の関与 (2003. 6. 18-20) 第45回日本老年医学会 (名古屋)
5. Fujita M, Urano T, Horie K, Ikeda K, Tsukui T, Fukuoka H, Tsutsumi O, Ouchi Y, Inoue S: Estrogen Activates Cyclin-Dependent Kinases 4 AND 6 through Induction of Cyclin D in Rat Primary Osteoblasts (2003. 6. 3-7) 1st Joint Meeting of International bone and mineral society (IBMS) and the Japanese society for bone and mineral Research (JSBMR) 2003 (Osaka, Japan)
6. 藤田雅代、浦野友彦、堀江公仁子、池田和博、津久井通、大内尉義、井上聡：骨芽細胞におけるエストロゲンの分子標的の探索と機能解析 (2003. 6. 18-20) 第26回日本分子生物学会年会 (神戸)
7. Niida S, Kondo T, Ishizuka Y. and Ikeda K.: γ -Glutamyl transpeptidase as a novel bone resorbing factor 第1回国際骨代謝学会-日本骨代謝学会合同会議 6月6日、大阪
8. 池田恭治：骨粗鬆症の病態と治療、第23回日本老年学会総会、6月19日、名古屋
9. Takasu H, Okazaki M, Sugita A, Uchiyama Y, Makishima F, Kubodera N, Ogata E, Ikeda K: c-Fos protein as a target of vitamin D receptor-mediated suppression of osteoclast development and bone resorption. 12th Workshop on Vitamin D, July 6-10, Maastricht, The Netherlands
10. Ikeda K: Bone resorption as a target of osteoporosis therapy. UK-Japan Conference: Horizons in Ageing and Health- New targets for therapies. July 14-16, New Castle, UK
11. Niida S, Kondo T, Hibi T. and Ikeda K.: Gamma-glutamyl transpeptidase as a novel bone resorbing factor 第25回国際骨代謝学会 9月21日、ミネアポリス, ミネソタ州, USA.

骨粗鬆症における骨密度変化の個人差に関する研究

分担研究者 白木正孝 成人病診療研究所所長

研究要旨

骨粗鬆症治療の現場においてはその診断と治療効果の判定にとって重要な骨部位である腰椎にしばしば変性変形が合併しており、このことが骨粗鬆症診療の精度を減弱させている。従って今年度の研究においては変性変形が骨粗鬆症診療のどのような局面に影響を与え、かつ変性変形が発生する要因について検討を加えた。変性変形は軟骨にその病変の主座が存在する椎間板狭小、椎体終板に病変が存在する終板硬化および椎体被殻に病変が存在する骨棘形成に分類できる。これらの病変は単独で存在する場合もあるが、多くは互いに合併し、また骨粗鬆症にも合併する。これらの変化は加齢とともに増加し、個人の経時的観察からは増悪するものと自然に改善するものおよび短時間では変化しないものなど経過は単純ではなかった。これは骨粗鬆症のように経時的に増悪する一方である病態とは傾向を異にした。変性変形の存在は骨密度を高めたが、その傾向は特に骨棘形成例で全身的にみられた。すなわち変性変形のある形質の基本には骨形成の亢進がみられる。このためか、変性変形例では経時的な骨密度の減少が抑制されており、このことから骨粗鬆症治療薬の反応性の判断は変性変形例では過剰判断が下されている可能性が考えられ、一方変性変形が存在しない例では過少評価されている可能性が考えられた。変性変形の発生に関与する要因として栄養摂取、職業および遺伝が重要であることが判明した。変性変形の存在の評価は骨粗鬆症治療の個別化にとって重要であると考えられた。

A. 研究目的

高齢化社会の到来をひかえ、種々の退行期疾患の効率的治療方法の開発が望まれている。骨粗鬆症は老年期の女性に主として表れる退行期疾患疾患

であり、骨折を介して患者の生活の質(QOL)を低下させる疾患である。現在では骨粗鬆症治療薬が種々開発され日常診療で幅広く利用されている。しかし、現在に至るも、各種治療薬でど

の程度の骨密度改善が期待できるかについての報告はない。このような基礎検討が存在しないと、治療現場において患者の治療薬に対する反応性を検討できないので、例え無効であっても漫然たる治療継続がなされる可能性があり、医療経済に対する損失も発生する可能性がある。さらにもしも反応性を規定する因子があらかじめ明らかであるならば、治療前にそれら因子を検討することにより、より効率的に治療を実施することが可能となる。このような作業が真のテーラーメイド医療であり、このような観点から骨密度推移に関するより詳細な検討を企図するに至った。今年度においては主として変性変形を伴った際にどのような影響を骨密度推移に与えるかを検討した。これは一般的にいて、変性変形が存在する場合、当該部位の骨密度は正確性に欠け、利用できないとされるからである。このような場合は脊椎骨密度の測定に代わって大腿骨頸部の測定が利用されるが、この部位は代謝が活発ではないので、脊椎骨に比べ、その変動が認知されにくい。従って脊椎骨の骨密度から治療効果を判定するほうが変動を認識しやすい。もしも骨粗鬆症治療が変性変形の程度そのものに影響を与え、骨密度の変化に過剰判定もしくは過小判定をもたらすのであれば問題は大きい。今

年度においてはこれらの諸点も検討した。

B 研究方法

- 1) 研究機関：成人病診療研究所をその機関とした。本研究所においては1993年度より現在まで骨粗鬆症長期介入試験が行われており、現在までに3227名の閉経後婦人が同意取得ののちに研究に登録されている(Nagano cohort)。登録された骨粗鬆症患者は無作為に各種治療に割り付けられ、一方非骨粗鬆症患者は介入なしに経過観察されている。登録時には年齢、身長、体重、骨密度(腰椎)が測定され、脊椎レントゲン撮影が行われ、脊椎既存骨折の有無が検討されている。脊椎レントゲン撮影と腰椎骨密度は1-2年間隔でくり返され、新規骨折の発生の有無と腰椎骨密度の推移が検討されている。
- 2) このNagano cohortより962例の閉経後婦人をランダムに選択し、これらの症例の脊椎変性変形の有無、および程度を半定量的に評価した。ここで変性変形の評価はまず三つの成分に分類された。すなわち椎間板の狭小化(Disc narrowing)、終板の硬化(end plate sclerosis)および骨棘形成(osteophyte formation)の三成分

である。これら個々の成分は定量することができないので、目視判定にて、その有無を確認し、それが存在する椎体の数を数えることにより半定量化した。すなわち、ここで言う変性変形の重症度とは変性変形の広がりを表すものであり、必ずしも個々の成分の局所における重症度を反映したものではない。

- 3) 変性変形の加齢変化について。一般に、変性変形は骨粗鬆症と同様、加齢とともにその頻度をますことが知られている。今回の検討では、変性変形を三つのコンポーネントに分類して検討するという新しい試みを行ったので、まず、これら三つのコンポーネントが加齢とともにどのような頻度で出現するかを検討した。
- 4) 変性変形の経時的変化。つぎに前述の 962 例からさらに無介入により経過を観察した 150 例を選択し、変性変形の程度が経時的にどのように変化するかを検討した。ここで個々の症例のレントゲンフィルムは患者情報を与えられないまま、複数の整形外科医により個別に評価されたのち、個々の医師の評価基準のかたよりが合議により調整された。これらのレントゲンフィルムの評価は研

究協力機関である産業医大整形外科において行われた。

- 5) 変性変形の骨密度に対する影響。前述の 962 例について変性変形の程度がどの程度骨密度に影響を与えるかを検討した。すなわち、変性変形の三つのコンポーネントをさらに重症度(病変のひろがり)から変性変形を伴わないもの(0-2 椎体)、わずかに(3-5 椎体)伴うもの、中程度に伴うもの(6-8 椎体)および高度に伴うもの(9 椎体以上)の 4 群に分類し、各群の腰椎骨密度および全身骨密度を ANOVA にて比較検討した。
- 6) 観察開始時変性変形の程度と骨密度の経時的変化。無介入で経過を検討できた 241 例を OA なし(0-5 椎体)とし、中程度から重度のものを OA ありに二分しその骨密度の変化を検討した。

B. 結果

- 1) 変性変形の加齢変化について。
図 1 に三つのコンポーネントに分類した場合のそれぞれの変性変形の出現頻度の年齢変化を示した。同じ集団の骨粗鬆症の出現頻度も示した。図から明らかなようにこれらの変化はいずれも加齢とともにそれらの頻度が増した。問題はそれぞれのコンポーネ

ントの出現頻度の高さであり、このことからこれらの形質は互いに合併しあってひとりの患者に存在することが考えられる。従って、骨粗鬆症における変性変形の存在は特に骨密度の判定において無視できないことが分かる。

- 2) 変性変形の経時的変化。加齢とともに変性変形の出現頻度がますますことは前述の横断研究で判明した。このことを個人レベルで経時的に検討した。無治療で経過を観察した 150 例の閉経後婦人において平均 3.0 ± 0.1 年間経過観察した前後の脊椎レントゲンフィルムにおいて、椎間板狭小化、終板硬化、および骨棘形成がみられる椎体数をカウントし、観察終了時のカウントから開始時のカウントを減じ、観察年数で除した。これによりある集団の単位観察年数あたりの進行した変性変形椎体数が算出できる。図 2 はこの検討結果を示している。興味深いことに、各変性変形コンポーネントはいずれも 60-70 才代でその変化が悪化の方向に変動するが、80 才代ではいずれもマイナスの方向、すなわち改善の方向に変化した。このことはある個人の変性変形は年代により悪化と改善をみることを示している。これは予想

外のことで、とくに一度形成された変性変形が改善する可能性があることは驚きであった。80 才代を除けば年間に約 0.1-0.2 椎体が所見を悪化させていることになる。変性変形の経時的変化は baseline の変性変形の程度に強く関連していた。すなわち baseline の変性変形が強いものほどその後改善がみられた (表 1—3)。

- 3) 変性変形の骨密度に対する効果。従来から変性変形においては全身的に骨密度が高いのではないかと、換言すると、変性変形は加齢に伴い骨密度が増加する疾患であり、一方骨粗鬆症は全身の骨密度が減少する疾患であり、両者は対極の疾患であるとする意見がしばしばみられる。しかしこのことを明らかにした報告はなく、印象のレベルにとどまっていた。今回の検討の結果を図 3—5 に示す。一般に終板の硬化は局所の骨密度が高く観察されるので、全身の骨密度も高いかのように印象付けられるが、事実は逆で、椎間板間隙の狭小や骨棘形成が局所骨密度 (LBMD) と全身骨密度 (TBMD) の両者が変性変形の程度に比例しているのに対し (図 3、5)、終板の硬化は局所の骨密度