

## B. 研究方法

### 1. 対象

以下の適格条件に合致し、除外規準を除く症例を対象とした。

#### 適格条件

- 1)18 歳以上 25 歳以下の女性（健常人）ボランティアであること
- 2)研究に関する文章同意を取得しうること

#### 除外規準

- 1)骨量に影響を及ぼす疾患を有し治療中であること
- 2)食事・運動療法を実施中であること
- 3)質問への回答が不可能であること

### 2. 同意の取得

適格条件に合致し、除外基準を含まない対象者に対し、調査開始前に文章にて同意を取得した。なお未成年者の場合、保護者からも同意を取得した。

### 3. 調査

以下の項目に関する調査票を作成し、対象者自身による記入を行うとともに各検査値の集合測定を行った。

#### 1)背景情報

年齢、出生時体重・週数、初経年齢、現在の月経の状況の記入を依頼した。

#### 2)検査値

以下の項目を測定した。

##### ①身体測定：身長、体重

##### ②骨密度

使用機器として QDR4500 を使い、腰椎 L2-4 骨密度、大腿骨近位 total 骨密度を測定した。

##### ③運動量

使用機器として SUZUKEN LIFECORDER EX を使い、1 週間の装着によって歩数・運動強度を測定した。

##### ④採血

採血を実施し SRL によって Ca、P、アルブミン (ALB)、インタクトオステオカルシン (iOC)、および骨代謝マーカーのうち、形成

マーカーである骨型アルカリフォスファターゼ(BAP)、吸収マーカーである I 型コラーゲン N 末端テロペプチド(NTX)を測定した。またオステオプロテグリン(Osteoprotegerin : OPG)、可溶性 RANKL (soluble Receptor Activator of NFκB Ligand : sRANKL)、は大学内の ELISA 測定系により測定した。

### 3)対象者へのアンケート調査

以下の調査票を配布し、記入を依頼した。回収後、未記入項目に対して再調査を行った。

①栄養素摂取量（食習慣）調査：「自記式食事歴法質問表」<sup>1)</sup> (DHQ : (self-administered diet history questionnaire)) を使い、総エネルギーおよび各種栄養素の摂取量を調査した。

②身体活動量調査：Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Physical Activity Working Group が作成した「身体活動量質問紙」を一部改変し、現在の身体活動総エネルギー量および種目、過去の運動歴および種目を調査した。

### 4. 解析

#### 1)背景情報の分布

#### 2)背景、検査値、栄養素摂取量、身体活動量と骨密度の関係

Spearman の順位相関により評価した。

#### 3)重回帰分析

相関性の確認された項目を説明因子、骨密度を結果因子とする重回帰分析により、有意な影響因子を求めた。

#### 4)身体活動に関する詳細解析

運動の各要素と腰椎 L2-4、大腿骨の骨密度の関連について、変数間の相関を考慮した解析を行った

### 5. 倫理的事項

#### 1) インフォームド・コンセント

登録に先立って、施設の倫理審査委員会で承認が得られた説明文章を対象者に渡し、以下の内容を口頭にて説明した上で、文章による同意を

得た。

- ①この調査研究の目的は、摂取栄養素・日常生活量・リスクファクターと骨密度の関わりを確認すること
- ②調査研究における依頼事項は質問票への記入・採血・身体測定であること
- ③参加されなくてもなんら不利益を受けないこと
- ④プライバシーは保護されること

## 2) プライバシーの保護と対象者識別

施設外への情報のやりとりは、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とした。情報管理者の指示の下、集計担当者は集積された情報を連結可能匿名化し、作成した対応表は外部記憶装置に保存し、鍵のかかるキャビネットに保管した。鍵は情報管理者が管理した。上記の対応表や情報を廃棄する場合は、連結不可能匿名化し、焼却処分することとした。

## C. 研究結果

### 1. 対象者の背景

2003年10月から2004年2月の間に東京女子医科大学看護学部、同専門学校において研究説明を行った。ボランティアとして同意が取得され、調査に参加した対象者数は282例であった。対象者282例の背景・検査値情報を表-1に示した。

対象の平均年齢および標準偏差は $20.7 \pm 1.5$ 歳、BMIは $21.3 \pm 2.7 \text{kg/m}^2$ であり身長に比べ体重の分布の幅は広がった。初経年齢は $12.0 \pm 1.3$ 歳、出生時体重は $3150.3 \pm 443.9 \text{g}$ であった。また、月経の異常を訴える対象は57例(20.2%)であった。

腰椎L2-4および大腿骨totalの骨密度はそれぞれ $1.00 \pm 0.11$ および $0.90 \pm 0.10 \text{g/cm}^2$ であった。骨形成マーカーであるBAPは $22.6 \pm 6.5 \text{u/L}$ 、骨吸収マーカーであるNTXは $13.6 \pm 5.2 \text{nMBCE/L}$ であった。

### 2. 栄養素摂取量

対象の1日あたりの栄養素別摂取量を表-2に示

した。摂取総エネルギーは $1850.2 \pm 584.6 \text{kcal}$ 、カルシウムの摂取量は $520.8 \pm 257.6 \text{mg}$ 、リンは $962.1 \pm 388.0 \text{mg}$ 、ビタミンDは $12.4 \pm 8.2 \mu\text{g}$ であった。

### 3. 身体活動量

対象における過去・現在の身体活動の状況を表-3に示した。過去(小・中・高等学校)において運動(クラブ活動等)の履歴のある対象は、261例(92.6%)であり、現在まで運動が継続している対象は100例(35.5%)と低下傾向が顕著であった。また、質問紙から確認された現在の1日あたりの総消費エネルギーは $33.4 \pm 2.7 \text{MET-hr/day}$ であった。ライフコーダーにより測定された現在の総消費エネルギーは $1824.4 \pm 172.0 \text{kcal/day}$ であり、その中で運動が占める割合は12.3%であった。また1日あたりの歩数は $8893.0 \pm 2649.3$ 歩であった。

### 4. 年齢と骨密度の関係

対象の年齢層における腰椎L2-4および大腿骨totalの骨密度の変化を図-1に示した。この年齢層において、骨密度は一定であった。

### 5. 年齢と骨代謝マーカーの関係

この対象における骨の微視的な動態として、骨代謝マーカーと年齢および初経後期間との関係を図2、3に示した。BAPは年齢・初経後期間とともに、NTXは初経後期間とともに有意な低下を示した。

### 6. 骨密度との相関関係の解析

骨密度の規定因子を明確化するために、背景、検査値、栄養素摂取量および身体活動量(過去の運動歴・総エネルギー量、現在の総エネルギー・歩数)と骨密度の全ての完備されたデータ(254例)を用い、相関を確認した。その結果、身長、体重(、BMI)、出生時体重、iOC、コレステロール摂取量、過去の運動歴、現在の総エネルギーと骨密度に有意な相関関係が認められた(表-4)。BMIおよび現在の総エネルギーと骨の関係を図-4、5に示した。

### 7. 重回帰分析

相関関係から選出された項目および過去の研究から骨密度との関係が想定される項目として、背景：BMI、出生時体重、初経年齢、身体克同僚：質問表の現在の総エネルギー、過去の運動歴、栄養素

摂取量:カルシウム、コレステロール、ビタミンD、  
ビタミンK、カリウム、リン、マグネシウムを投入  
因子として選出した。なお栄養素は、総摂取エネル  
ギーで除した値を投入した。

これらの因子と骨密度との重回帰分析から、BMI、  
過去の運動歴、現在の活動総エネルギーが骨密度へ  
有意に影響していることが判明した(表-5)。

#### 7. 身体活動量に関する詳細解析

身体活動と骨密度が把握された 282 例における  
過去・現在の身体活動状況を平均強度、1回あたり  
の平均時間、月あたりの回数に区分した結果を表-6  
に示した。現在の身体活動強度、時間、期間のい  
ずれもが過去と比較して33%以下に低下していた。

腰椎 L2-4 骨密度と身体活動強度、時間、回数と  
の関係を表-7 に示した。骨密度は過去の運動にお  
ける1回あたりの時間と有意な相関を示した。また、  
過去の運動種目の評価から、バスケットボール、ダ  
ンス、バレエと腰椎 L2-4 骨密度が、陸上(中・長  
距離)、バスケットボール、卓球、ダンスと大腿骨  
total 骨密度が相関することが確認された(図-6)。

#### D. 考察

骨粗鬆症とは骨強度が著明に低下し、骨折リスク  
が増大する骨疾患であり、骨強度は骨密度と骨質の  
両側面を総合的に反映して現れるものである<sup>2,3)</sup>。  
そして最終的な治療の endpoint は骨折の防止にあ  
ることは周知のこととなっている。しかしながら、  
高齢者における骨折の発生頻度は低く、年間あたり  
5~10%の発生しか認められない。そのため  
surrogateの endpoint として骨密度が診断や治療の指  
標に用いられている<sup>4)</sup>。さらに最近の研究によって、  
新規に発生する骨折に対し年齢、既存骨折、骨代謝  
マーカーも独立して影響していることが判明して  
いる<sup>5)</sup>。

近年開発された治療薬によって、骨密度および骨  
代謝マーカー値は有意に改善することが可能な時  
代となった。その結果、危険率の高い患者の新規骨  
折を未然に救う手段が見出されつつある。しかしな  
がらこれは、あくまでも完成した骨粗鬆症に対する

介入手段である。

今後、患者数の増加が確実視される骨粗鬆症に関  
しては、医療費の抑制の面からその発症予防を進め  
なければならない。その際、骨密度が20歳前後ま  
での若年期にピークを迎えること、骨の代謝が栄養  
素の摂取量や身体活動等のライフスタイルに依存  
する可能性があること、が対処のポイントとなる。

これまでの海外での報告では、成人後18歳以降  
の女性を対象とした調査により、22歳まで運動の  
励行によって骨密度が増加する可能性が示唆され  
ている<sup>6)</sup>。また、栄養素摂取に関しては、カルシウ  
ム補充と大腿骨骨密度の相関や<sup>7)</sup>、ビタミンD摂取  
とカルシウムの腰椎骨密度の相関が報告されてい  
る<sup>8)</sup>。しかしながら、栄養素と身体活動量を直接比  
較した場合、カルシウム摂取が効果がなく、身体活  
動のみが有効であるとの報告もある<sup>9)</sup>。

我々の研究の結果、20歳未満に骨密度のピーク  
値があるものの、微視的な骨の代謝を観察すると決  
して完全な休止状態にはなっていないことが判明  
し、介入によっては20歳から25歳の期間でも骨密  
度増加の可能性が示唆された。また骨密度に対する  
影響因子としては、栄養素摂取量でなく、BMI、過  
去の運動歴、現在の活動総エネルギーであることが  
明確化され、これはこれまでの報告と一致するもの  
であった。また、身体活動に関する細解析において  
は、過去の運動において一回あたりの実施時間が骨  
密度に影響すること、また種目としてはバスケット  
ボール等の過重負荷の発生する種目が効果的であ  
ることが判明した。2004年にアメリカスポーツ医  
学会のワーキンググループより、身体活動と骨の健  
康との強い関連性が報告されており、20歳を区分  
点とした若年者に対する活動の指針が提示されて  
いる<sup>12)</sup>。これによると、走行やジャンプを含む運  
動(例としてサッカー・バスケットボール)を反復  
的に、3日/週以上、10-20分以上の実施が提案され  
ている。また、本邦に若年者を対照とする数少ない  
横断研究においても、中学・高校時代を通じた連続  
的な運動の実施、特にハイインパクトな運動と骨密  
度の相関性が報告されており<sup>10)</sup>、その結果を再現

するものとなった。その他海外の報告では、20 歳以降の運動の継続有無がその後の骨密度の変化に影響するとの報告もあり<sup>11)</sup>、20 歳で休止することなく、その後も連続して運動を実施する重要性が示唆される。

今回の研究により、骨粗鬆症の発症を予防するためのライフスタイルの改善目標として、第一には、中学・高校の時点でのクラブ活動を通じたスポーツの励行が推奨された。特にその中でも実施時間の長い種目または加重的な種目への取り組みが高骨密度の獲得により効果的であると推測された。また 20 歳以降では、骨密度は一見して平常状態のごとく推移するが、形成・吸収とも動的な状態にあるため、スポーツの継続は推奨されるものと考えられる。しかしながら今回の検討は、横断的研究であり、20 歳以降の介入の可能性に関しては明確な評価が得られない。今後、具体的な種目や時間・期間の提案のため、縦断的な調査を実施することが必須と考えられた。E. 結論

若年期の骨密度に対する影響因子を明確化するため、ボランティア女性を対象に、栄養素摂取量・身体活動と骨密度・代謝の状態を確認した。

その結果、骨密度は 20 歳以前にピークを迎えるもののその代謝は動的であること、および身体活動が中心となって骨密度を規定していることが判明した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

第 6 回日本骨粗鬆症学会 (埼玉)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### \* 参考文献

- 1) Sasaki S, Ushio F, Amano K, Morihara M, Todoriki T, Uehara Y, Toyooka T: Serum biomarker-based validation of a self-administered diet history questionnaire for Japanese subjects. *J Nutr Sci Vitaminol* 59: 285-96, 2000
- 2) Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94: 646-650, 1993
- 3) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. *JAMA* 285: 785-795, 2001
- 4) 折茂 肇, 太田博明, 岸本英彰, 白木正孝, 鈴木隆雄, 高岡邦夫, 中村利孝, 西沢良記, 萩野 浩, 林泰史, 広田孝子, 福永仁夫, 細井孝之, 松本俊夫, 三木隆己, 楊 鴻生, 和田誠基: 骨粗鬆症の治療 (薬物療法)に関するガイドライン 2002 年度改訂版. *Osteoporosis Japan* 10(4):637-709, 2002
- 5) 西山 智, 白木正孝, 中村利孝: 骨密度階層別にみた新規椎体骨折発生率. *Osteoporosis Japan* 11(2): 2215-218, 2003
- 6) Drake AJ et al. Bone mineral density and total body bone mineral content in 18-to- 22 year-old women. *Bone* 34(6): 1037-43, 2004
- 7) Matkovic V. et al., Nutrition influences skeletal development from childhood to adulthood: a study of hip, spine, and forearm in adolescent females. *J Nutr.* 134(3): 701S- 705S, 2004
- 8) Neville CE et al., The effect of nutrient intake on bone mineral status in young adults: the Northern Ireland young hearts project. *Calcif Tissue Int.* 70(2): 89-98, 2002
- 9) Mein AL. et al., Lifestyle influences on 9-year changes in BMD in young women. *J Bone Miner Res.* 19(7): 1092-8, 2004
- 10) Hara S. et al., Effect of physical activity during teenage years, based on type of sport and duration of exercise, on bone mineral density of young, premenopausal Japanese women. *Calcif Tissue Int.* 68(1): 23-30, 2001
- 11) Nordstrom A. et al., Bone loss and fracture risk after reduced physical activity. *J Bone Miner Res.* 20(2): 202-7, 2005
- 12) Kohrt WM. Et al. American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc.* 36(11): 1985-96, 2004

表-1 対象者背景

	項目		mean	SD	n
背景	年齢	(歳)	20.7	1.5	282
	身長	(cm)	158.7	5.1	282
	体重	(kg)	53.7	7.6	282
	BMI	(Kg/m <sup>2</sup> )	21.3	2.7	282
	Weist	(cm)	71.3	6.6	282
	Hip	(cm)	89.3	5.4	282
	初経年齢	(歳)	12.0	1.3	280
	出生時体重	(g)	3150.3	443.9	268
	出生週数	(週)	39.2	1.6	110
	月経異常	あり	57例		
	なし	225例			
骨密度	腰椎L2-4	(g/cm <sup>2</sup> )	1.00	0.11	282
	大腿骨Total	(g/cm <sup>2</sup> )	0.90	0.10	282
血中濃度	Ca	(mg/ml)	9.5	0.3	282
	P	(mg/dl)	3.7	0.4	282
	ALB	(g/dl)	4.9	0.3	282
	iOC	(ng/ml)	8.4	2.8	282
	BAP	(nMBCE/L)	22.6	6.5	282
	NTX	{U/l}	13.6	5.2	282
	OPG	(pmol/l)	3.7	2.4	278
	sRANKL	(pmol/l)	0.33	0.28	270

表-2 1日あたりの栄養素別摂取量

(n=282)

項目		mean	SD
総エネルギー	(kcal)	1850.2	584.6
蛋白質	(g)	62.2	23.5
脂質	(g)	61.0	27.1
炭水化物	(g)	249.0	74.5
カルシウム	(mg)	520.8	257.6
鉄	(mg)	7.4	3.0
ナトリウム	(mg)	3381.2	1534.8
ビタミンA	(micro g)	737.4	459.0
ビタミンB1	(mg)	0.84	0.35
ビタミンB2	(mg)	1.4	0.5
ビタミンC	(mg)	122.8	76.9
窒素	(g)	1.3	0.9
アルコール	(g)	6.2	12.7
脂肪酸	(g)	51.2	23.4
SFA	(g)	17.1	7.9
MUFA	(g)	20.7	10.1
PUFA	(g)	13.5	6.6
n-3	(g)	2.5	1.5
n-6	(g)	12.2	6.0
コレステロール	(mg)	276.2	133.6
カリウム	(mg)	2274.4	1004.7
レチノール	(micro g)	254.8	186.5
カロテン	(micro g)	2875.6	2235.7
水ファイバー	(g)	3.2	1.5
不ファイバー	(g)	9.1	4.1
総ファイバー	(g)	12.5	5.5
リン	(mg)	962.1	388.0
ナイアシン	(mg)	15.0	6.8
ビタミンD	(micro g)	12.4	8.2
マグネシウム	(mg)	240.4	99.8
亜鉛	(micro g)	1007.5	694.7
銅	(micro g)	33.2	21.8

表-3 身体活動量

(n=282)

項 目		mean	SD
質問紙による現在の 総消費エネルギー	(MET-hr/day)	33.4	2.7
ライフコーダーによる現在の 総消費エネルギー	(kcal/day)	1824.4	172.0
ライフコーダーによる現在の 運動エネルギー	(kcal/day)	224.6	76.4
歩数	(steps/day)	8893.0	2649.3

図-1 年齢と骨密度の関係

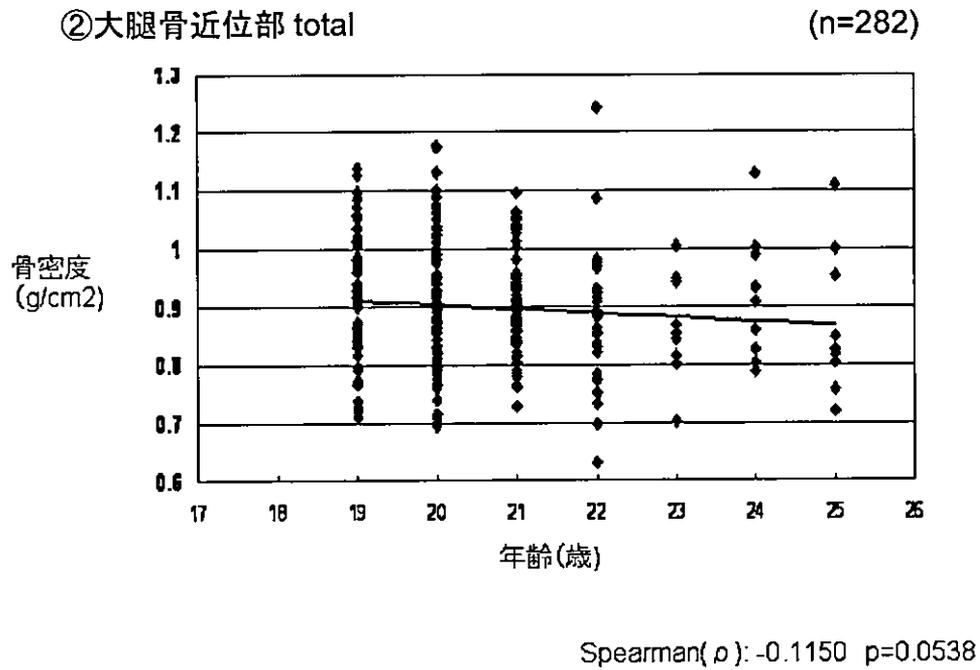
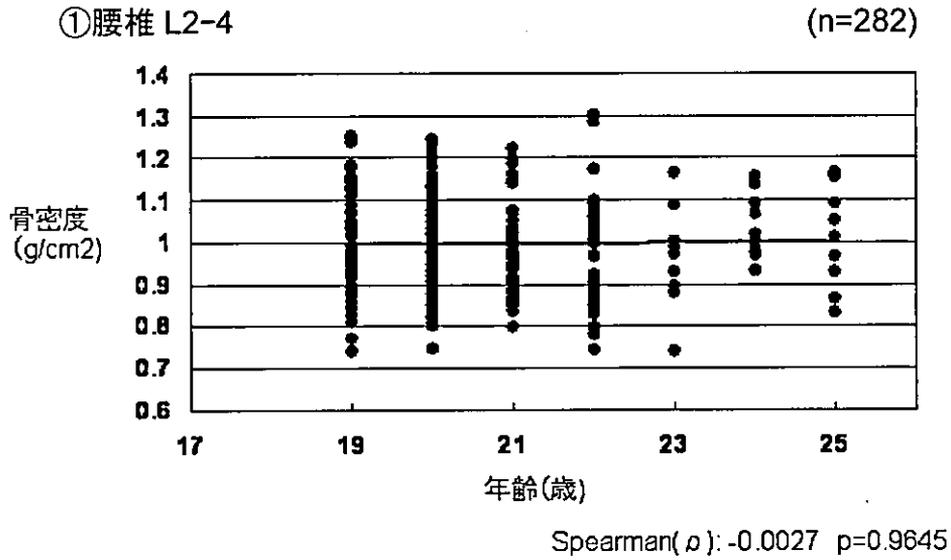


図-2 年齢と骨代謝マーカースの関係 (n=282)

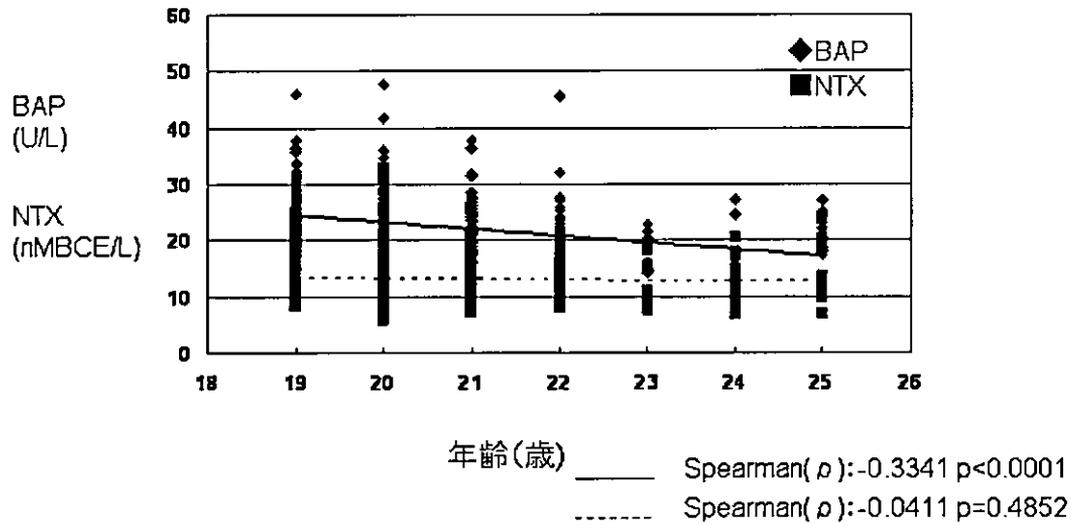


図-3 初経後期間と骨代謝マーカースの関係 (n=282)

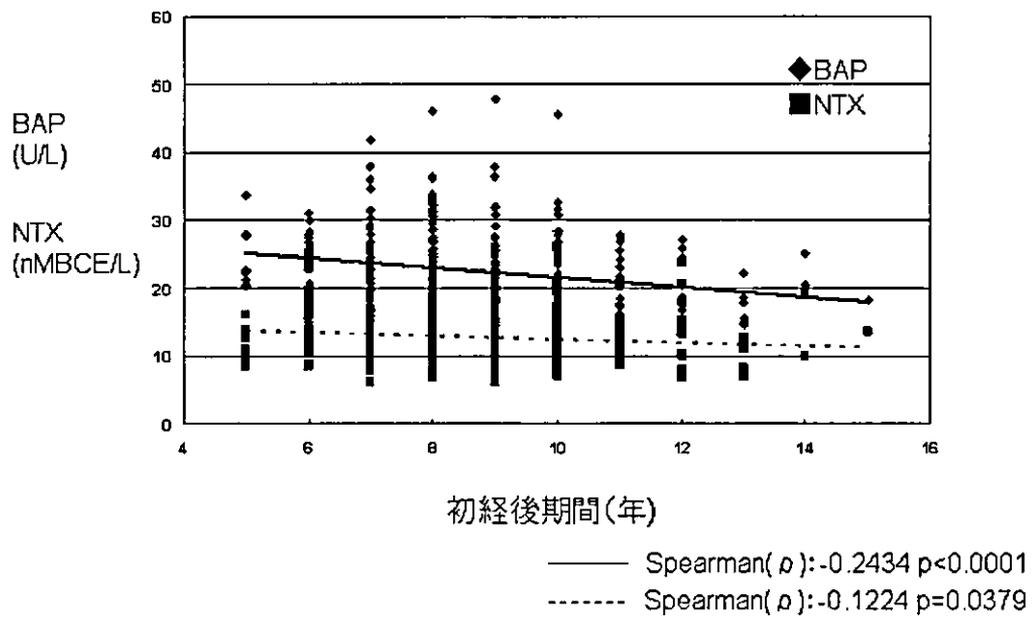


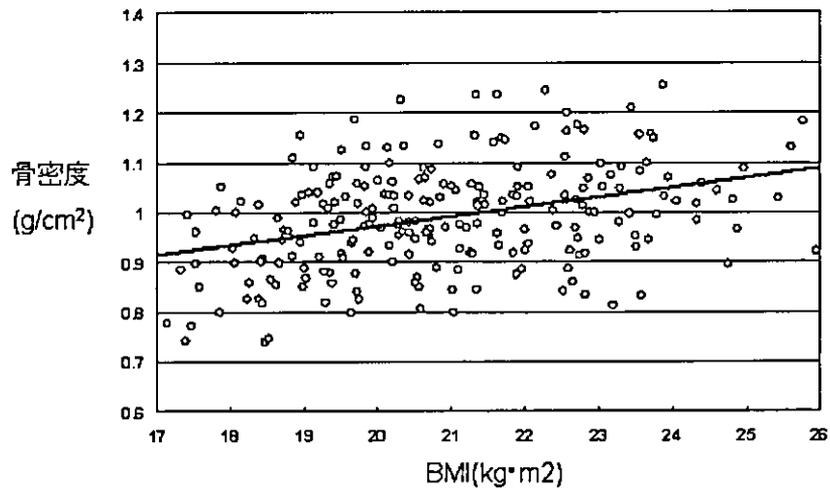
表-4 腰椎 L2-4 骨密度と各因子の相関関係

(n=254)

	項目		相関係数	p
背景	年齢	(歳)	0.008	0.895
	身長	(cm)	0.18	0.004
	体重	(kg)	0.479	<0.0001
	BMI	(Kg/m <sup>2</sup> )	0.444	<0.0001
	初経年齢	(歳)	-0.122	0.053
	出生時体重	(g)	0.181	0.005
	出生時週数	(週)	0.056	0.531
血中濃度	Ca	(mg/ml)	-0.041	0.52
	P	(mg/dl)	-0.064	0.309
	iOC	(g/dl)	-0.294	<0.0001
	NTX	(ng/ml)	-0.06	0.338
	BAP	(nMBCE/L)	-0.132	0.036
	ALB	(U/l)	-0.02	0.757
	OPG	(pmol/l)	0.006	0.932
	sRANKL	(pmol/l)	0.101	0.117
栄養素摂取量	蛋白質	(g)	0.065	0.3
	脂質	(g)	0.022	0.723
	炭水化物	(g)	-0.044	0.481
	カルシウム	(mg)	0.061	0.333
	アルコール	(g)	0.013	0.842
	脂肪酸	(g)	0.007	0.916
	コレステロール	(mg)	0.172	0.006
	カリウム	(mg)	0.061	0.332
	レチノール	(micro g)	0.054	0.39
	リン	(mg)	0.095	0.133
	ビタミンD	(micro g)	0.059	0.348
身体活動量	質問表総エネルギー	(MET-hr/day)	0.184	0.003
	ライフコーダー総消費エネルギー	(kcal/day)	-0.3	<.0001
	ライフコーダー運動時間	(min/day)	0.034	0.587
	ライフコーダー歩行数	(steps/day)	0.021	0.74

図-4 BMI と腰椎 L2-4 骨密度との相関

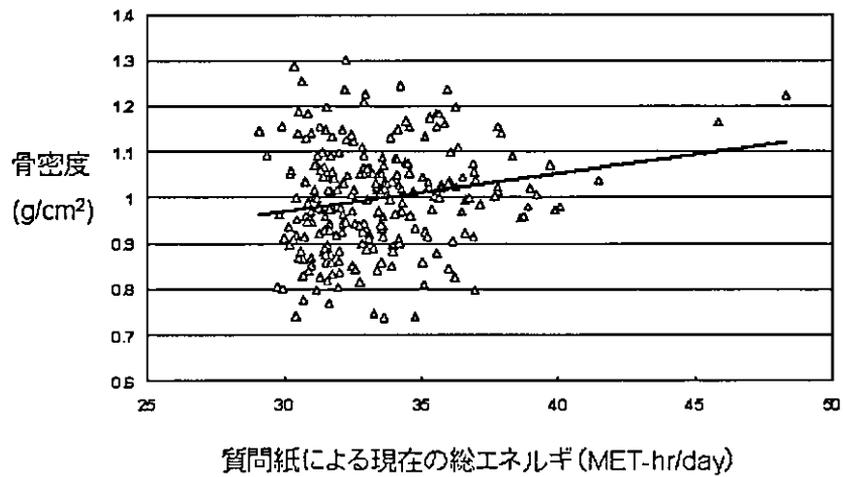
(n=282)



Spearman( $\rho$ ): 0.4359  $p < .0001$

図-5 現在の総エネルギーと腰椎 L2-4 骨密度との相関

(n=282)



Spearman( $\rho$ ): 0.4049  $p < .0001$

表-5 重回帰分析結果

項 目		Parameter Estimate	Pr >  t	Standardized Estimate
BMI	1kg/m <sup>2</sup>	0.01813	<.0001	0.45201
過去の運動歴	yes/no	0.06236	0.0059	0.15034
現在の総エネルギー	1MET-hr/day	0.00500	0.0329	0.11667
コレステロール	Mg/kcal	0.22200	0.0667	0.09963

表-6 過去/現在の身体活動の状況

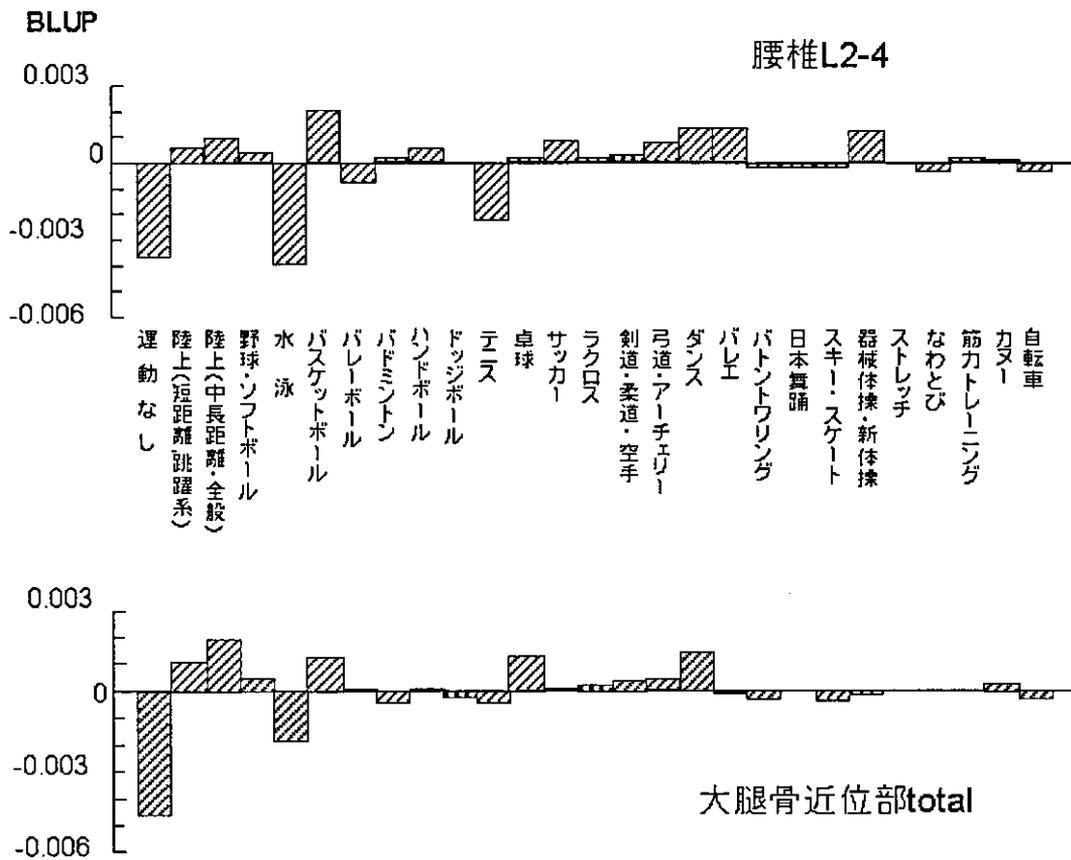
(n=282)

項目		mean	SD
平均強度 (METs)	過去	5.2	2.1
	現在	1.2	1.8
1回あたり平均時間 (min)	過去	118.8	55.7
	現在	16.5	35.5
月あたり日数 (day)	過去	14.0	8.3
	現在	4.7	10.3

表-7 骨密度に関連する変数の検討

	項目	推定量	p-value
過去	部位 (腰椎)	0.08232	0.06
	運動強度	0.00051	0.86
	1回あたり時間	0.00034	0.007
	月実施回数	0.00097	0.24
	ハイインパクト (無)	-0.01175	0.24
現在	運動強度	0.00114	0.80
	1回あたり時間	-0.00020	0.39
	月実施回数	-0.00007	0.90
	エネルギー摂取	0.00002	0.02
	BMI	0.01619	<.0001

図-6 運動の種類（変量効果）に対する良線型不偏予測値（BLUP）



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 16 年度分担研究報告

骨粗鬆症における介入ポイントの決定と骨折危険因子の解析

分担研究者 白木正孝 成人病診療研究所所長

研究要旨

骨粗鬆症の治療介入の是非を個人レベルで決定することはかならずしも容易ではない。一般には日本骨代謝学会診断基準を満足してから介入が行われることが多いが、診断基準のカットオフ値よりも高い骨密度で骨折する例も多くみられる。今年度においては Nagano cohort 研究のサブグループを用いて新規脊椎骨折発生状況からみた骨折予防介入ポイントの推定を行うとともに、骨折発生の危険因子としてどのような要因を検討したらよいかを検討した。結果的に閉経後女性の新規脊椎骨折発生に対する危険因子として、年齢、既存骨折の存在、基礎骨密度および基礎骨代謝マーカー高値が有意な要因として抽出された。とくに既存骨折の存在はそれだけで骨密度にも年齢にも依存することなく新規骨折発生率を押し上げた。骨密度からみた新規脊椎骨折発生率は基礎腰椎骨密度-2.0SD(若年女性骨密度平均値-2.0SD 値)付近から急激に上昇し、このことは各年代に共通であった。従って、現在の診断基準(-2.6SD)では骨折発生予防のための介入基準としてはやや低すぎる可能性が示唆された。ここに新しい介入基準として-2.0SD を提案したい。

A. 研究目的

骨粗鬆症は最近のコンセンサスにより骨強度の低下した全身性の骨格異常と定義された。骨強度とは骨の量(骨密度)と骨の質からなるといわれ(1)、従来骨量でほとんど説明されてきた骨折発生機序にあらたに骨の質が付け加えられた。しかし、骨の質を具

体的に測定する手段は骨代謝マーカーのみであり、その他の要因については、今のところ臨床応用できているものはない。従って現在に至も、骨粗鬆症の診断は骨密度を主体とする診断方法にたよらざるを得ない。この診断方法を用いて診断された骨粗鬆症による骨折発生はビスフォスフォネー

ト(BP)製剤やラロキシフェン製剤により効率的に予防しうるようになった(2-7)。これら薬剤の介入を行うべきか否かの判断には骨密度測定が広く用いられている(8)。なぜならば、骨密度の T Score が 1 低下すると新規骨折リスクは約 2 倍となるからである。しかし最近、骨密度による骨粗鬆症介入基準に関して新しい議論が沸き起きている。米国骨粗鬆症リスク評価試験(NORA study)において新規骨折を起こした多くの患者の観察開始時骨密度は WHO 基準である -2.5SD を上回っていたのである(10,11)。本研究は骨密度測定が末梢骨でなされており、観察した新規骨折は長管骨で観察されている。すなわち、骨粗鬆症においてもっとも高頻度に発生する脊椎骨折を対象とした試験ではない。さらに我が国と米国ではそもそも骨折の発生部位と頻度に差があることが知られている(12,13,14)。従って、新規脊椎骨折からみた介入ポイントの検索を日本人で行うことは我が国における骨粗鬆症治療指針の策定上極めて重要なことと考えられる。介入ポイントをより高い骨密度におくことは、しかしながら骨粗鬆症治療費の高騰を招く可能性はある。もしもこのことにより骨粗鬆症による骨折が減少したにしても、そのことによる川下費用の減少と、治療必要患者の数の増大、すなわ

ち川上における医療コストがバランスしうるか否かは今後の検討をまたなければならない。しかし、昨今の医療経済状況からみて介入必要患者数の増加が許容できるか否かは明らかではないがより焦点をしばった介入が行われるべきであることは明白である(15)。我が国における骨粗鬆症医療費は年間約 1000 億円の薬剤費が支払われている。にもかかわらず、大腿骨頸部骨折の発生頻度は 1987 年において 53,000 例と推定されたのに対し、2002 年度においては 120,000 例に増加している。このような事実はいまだに十分な介入が我が国の骨粗鬆症患者になされていないことを意味するのかもしれない。このような事情から今年度においては新規脊椎骨折の発生頻度からみてどの程度の骨密度レベルから介入を行うべきかを検討した。

## 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 3500 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。登録時には年令、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。

- 1) この Nagano cohort より無治例、観察開始時尿中 DPD の測定がなされている例 555 例を選択し今回の検討に供した。
- 2)尿中 DPD は尿サンプルを加水分解後 HPLC にて測定した。腰椎骨密度は DPX-L または DPX-IQ にて測定した。DXA 法による変動係数は 0.5%であった(18)。脊椎レントゲン撮影を 1-2 年間隔で行い、脊椎骨折の有無を観察開始時および観察中において判断した。ここで脊椎骨折の有無は Genant らの半定量法(19)にて行い、もしも骨折の有無が判断困難な場合には Fukunaga らの方法に準じた定量法にて判断した(20)。
- 3)統計学的検討：すでに脊椎骨折の危険因子はいくつか報告があり、骨密度、年齢、既存骨折、ステロイド治療、高代謝回転、家族歴、視力低下、低体重、神経筋機能異常、喫煙などが知られている(21)。しかし、これらのうちデータセットが完備し、

かつ統計的パワーが十分にあった危険因子は年齢、既存骨折、体格(BMI)、および尿中 DPD であったので、これらのみを危険因子解析に用いた。今回の検討では脊椎新規骨折に焦点をあてたので、その他の骨折についてはそれが存在しても無視して、脊椎新規骨折例のみを新規骨折例として解析した。新規骨折率の計算は総骨折数を観察期間で除した年人法で計算し、Byar らの方法に準じた 95%CI を個々の例で計算した(22)。Cox 非礼ハザードモデルを危険因子の新規骨折に対する効果の確認に用いた。カトオフ値の検定には diagnostic test の検定に用いる標準的な方法を用いた(23,24)。すなわち、感度、特異度を ROC 解析にて検討した。統計解析は SAS にて行った。

- 4)倫理的配慮：研究プロトコルは成人病診療研究所倫理委員会にて審査を受け、全ての対象者において説明に基づく文書同意をえた。

## B. 結果

- 1) 症例の基本的属性  
症例の基本属性を表 1 に示した。

ここで骨粗鬆症(OP)と診断されたものは 124 例(22.3%)、骨減少(PN)と診断されたものは 283 例(51.0%)、骨密度正常(NR)と診断されたものは 148 例(26.7%)であった。診断は WHO 基準に従い行った。すなわち、腰椎骨密度の T Score が-2.5 を下回ったものを OP、-2.5 から-1.0 のものを PN とし、-1.0 以上のものを N とした。これらの診断において日本人女性の若年性常人の腰椎骨密度値として  $1.192 \pm 0.146 \text{g/cm}^2$  を採用した(26)。OP, PN および NR の平均年齢はそれぞれ 68, 7, 64.1 および 60.5 才であり骨密度とは負の相関関係を示した。平均 BMI もまた BMD とは正の相関を示し、平均観察期間も骨密度とは正の相関を示した。この理由については考察の項で述べる。表 2 には今回の主たる検討領域である骨減少(PN)をさらに骨密度 T-score で細分化した群わけを示す。既存骨折はこのように細分化してもなお骨密度が低下するほど既存骨折有病率が高まった。

2) 新規脊椎骨折: 既存骨折の有無別に新規脊椎骨折の発生率を骨密度階層別、また年齢階層別に示したものが表 3 である。表からあきらかなよ

うに、既存骨折を有する群では新規脊椎骨折発生率はもたない群に比べて高く、かつ年齢および観察開始時骨密度と相関しなかった。一方、既存骨折がない群においては新規脊椎骨折の発生率には明らかな骨密度依存性と年齢依存性が観察され、骨密度階層別にみると -2.0~-2.5SD 領域から、また年齢階層別にみると 65~69 才代から急激な骨折率の増加を観察した。この現象を Kaplan-Meier plot でみたものが図 1 および 2 である。ここで既存骨折があるものは年齢や骨密度にかかわらず一括して表示した。これらの例では新規脊椎骨折発生リスクは極めて高く、新規骨折発生にいたる期間の中央値は 3~4 年であった。既存骨折がない群においては OP 群と PN(L)群の骨折発生率が他群にくらべ高値であった。

3) 骨折危険因子解析: 既存骨折をもたない群において新規脊椎骨折の発生に寄与する危険因子解析を Cox 回帰にて検討した。Cox 回帰で有意な危険因子であると抽出さ

れたものは年齢、基礎骨密度、および対数変換した尿中 DPD 値であった。表 4 には最終モデルに選択された変数を示した。ここで回帰係数が負であるのは、大きい値ほど骨折リスクが小さくなることを示している。

- 4) 時間を加味した新規骨折発生予測；同様の検討を時間変数を考慮できる Weibull モデルにて検討した。全く同様の危険因子が抽出された。また Weibull Scale が 1 よりも小さいということは、骨折リスクが時間依存性に高まることを示している。Weibull モデルが便利な点は将来の骨折予測率を計算することができる点にある。表 5 で得られたモデルにより 3 年以内に骨折が発生する確率を求め図示したものが図 3 である。ここでは骨密度に対する骨折発生予測率を年齢別に示しているが、尿中 DPD はその中央値である  $7.1\text{nmM/mMcr}$  に固定した場合を示している。図からも明らかなように、骨密度の新規骨折予測率に対する効果はより高年齢で増幅される傾向があった。こ

れは大腿骨頸部骨折の発生率においても同様の観察がなされている(26)。図 4 では骨密度を連続量ではなくアナログスケールで示した場合の新規脊椎骨折発生予測値を示した。骨密度のスケールは各階層の中央値をもってプロットした。ここまでの検討で骨密度の骨折に対する危険度は直線性が棄却されなかったが、図 4 では明らかににより低骨密度領域で新規骨折発生率はかえって低下する傾向を示した。この点については考案の項で討論したい。図より明らかなように新規脊椎骨折発生率は  $-2.0\sim-2.5\text{SD}$  の領域で急速に立ち上がり、特に高齢者ほどその傾向は顕著であった。

- 5) 介入ポイントの感度と特異度：今回の検討における我々の目標は治療されるべき介入ポイントをどのように決定するかであった。骨粗鬆症治療に関する我が国のガイドラインでは既存脆弱性骨折がある場合は治療介入を行うことになっている(27)ので、既存骨折がない症例においてどの程度の骨密度から

介入を行うべきかを検討した。ROC 解析による AUC は年齢が 0.793、骨密度が 0.769、対数変換 DPD が 0.800 であった。従ってどの要因も介入ポイント決定に対し同程度の有効性を有すると考えられた。骨密度と年齢を同時にロジスティック解析したところ AUC は 0.844 となり、3つのパラメータを同時に用いた場合には AUC は 0.874 であった。従って 3つのパラメータを同時に代入すればより有効な骨折介入ポイントが決定しうるものと考えられた。骨密度の介入に関するカットオフ値を求めるため、-2.0 T score および -2.5 T score をそれぞれカットオフ値として ROC 解析を行った結果を図 5 に示す。カットオフ値を -2.0 t score とした場合の感度と特異度はそれぞれ 0.80 と 0.68 であり、それを -2.5 T score に引き下げても感度が 0.3 低下し、特異度が 0.17 上昇したに留まった。同様の検討を年齢と logDPD で行ったところ、年齢のカットオフ値は 70 才であり、logDPD のそれは 2 であった。

## C 考案

骨粗鬆症の骨折発生を予防するためにはその正確な診断とどの時点から介入を行うかの判断が極めて重要である。というのも最近の骨粗鬆症治療の進歩により脊椎骨折のみならず大腿骨頸部骨折の予防すらも視野に入ってきたからである。骨粗鬆症の診断基準としては WHO の提唱した基準が世界的に用いられている。しかし介入基準に関しては最近の NORA 研究 (10,11)により、混乱が生じている。すなわち、この研究においては、短期間の新規骨折の発生状況からみて、介入ポイントは明らかに診断基準とは異なっていたと報告しているからである。彼等は介入は -1.8 T score から開始されるべきであると提唱している (28)。すでに報告されているように新規骨折リスクは年齢、骨折部位、および他の骨折リスクにより異なり、骨密度に無関係にこれらリスク依存性に介入ポイントを決定しなくてはならないとされる。この点を考慮して現在 WHO では新規骨折を予測するアルゴリズムを開発中である。しかし、このアルゴリズムは各人種ごとに検証されなければならない。なぜならば骨折リスクは人種により異なることが予測されるからである。

脊椎骨折はその他の骨粗鬆症に起因した骨折に比べ約 10 倍の発生頻度