

- protein activities are enhanced by 3',5'-cyclic adenosine monophosphate through suppression of smad6 expression in osteoprogenitor cells. *Bone*. 38: 206-214, 2005
95. Tokuyama M, Ohashi H, Iwamoto H, Takaoka K, Okubo M: Individuality and reproducibility in high-speed motion of volleyball spike jumps by phase-matching and averaging. *J of Biomechanics*. 38: 2050-2057. 2005
  96. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eismans JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2004
  97. Hagino H, Fujiwara S, Nakashima E, Nanjyo Y, Teshima R. Case-control study of risk factors for fractures of the distal radius and proximal humerus among the Japanese population. *Osteoporosis Int* 2004 15:226-230.
  98. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eismans JA, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375-382.
  99. Taguchi A, Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G. Self-reported number of remaining teeth is associated with bone mineral density of the femoral neck, but not of the spine, in Japanese men and women. *Osteoporosis Int* 2004;15:842-846.
  100. Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, Mukai S, Yokoyama T, Kumagami T, Tsuda Y, Mishima K, Amemiya T, Nakashima E, Neriishi K, Hida K, Fujiwara S, Suzuki G, Akahoshi M. Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 80:339-345,2004
  101. Urano T, Shiraki M, Fujita M, Hosoi T, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S.: Association of a single nucleotide polymorphism in the lipoxigenase ALOX15 5' -flanking region (-5229G/A) with bone mineral density. *J Bone Mineral Metab* 23:226-230 2005.
  102. Matsumoto T, Miki T, Hagino H, Sugimoto T, Okamoto S, Hirota T, tanigawa Y, Hayashi Y, Fukunaga M, Shiraki M, Nakamura T. A new active vitamin D, ED-71, increases bone mass in osteoporotic patients under vitamin D supplementation: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocr Metab* 90:5031-5036, 2005.
  103. Uchida S, Taniguchi T, Shimizu T, Kakikawa T, Okuyama K, Okaniwa M, Arizono H, Nagata K, Santora AC, Shiraki M, Fukunaga M, Tomomitsu T, Ohashi Y, Nakamura T. Therapeutic effects of alendronate 35 mg once weekly and 5 mg once daily in Japanese patients with osteoporosis: a double-blind, randomized study *J Bone Miner Metab* 23: 382-388, 2005.
  104. Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, Kamao M, Tanaka K, Okano T. Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr* 83: 380-386, 2006.
  105. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1968-1998, 2004
  106. Cologne JB, Pawel D, Sharp G, Fujiwara S. Uncertainty in

- estimating probability of causation in a cross-sectional study: joint effects of radiation and hepatitis-C virus on chronic liver disease. *J Radiol Prot* 2004;24:131-145.
107. Fujiwara S, Sone T, Yamazaki K, Yoshimura N, Nakatsuka K, Masunari N, Fujita S, Kushida K, Fukunaga M Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women. *Osteoporosis Int* 16:2107-12, 2005
  108. Fujiwara S. Epidemiology of osteoporosis in Japan. *J Bone Miner Metab* 23:81-83, 2005.
  109. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eismans JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ, O'Neill, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:1185-1194.
  110. Nawada H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, Matsumoto T, Suzuki Y, Tanaka H, Fujiwara S, Miki T, Sagawa A, Nishizawa Y, Seino Y Guideline on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Metab* 2005;23:105-109.
  111. Hakoda M, Masunari N, Yamada M, Fujiwara S, Suzuki G, Kodama K, Kasagi F Serum uric acid concentration as a risk factor for cardiovascular mortality: A longterm cohort study of atomic bomb survivors. *J Rheumatol* 2005;32:906-12.
  112. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Tatsukawa Y, Suzuki G Smoking and alcohol habits as risk factors for benign digestive diseases in Japanese population: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Digestion* 2005;71:231-237.
  113. Wong FL, Yamada M, Tominaga T, Fujiwara S, Suzuki G Effects of radiation on the longitudinal trends of hemoglobin levels in the Japanese Atomic Bomb survivors. *Radiat Res* 2005;164:820-7.
  114. Hakoda M, Oiwa H, Kasagi F, Masunari N, Yamada M, Suzuki G, Fujiwara S. Mortality of rheumatoid arthritis in Japan: A longitudinal cohort study. *Annals Rheumatic Disease* 64:1451-1455, 2005
  115. Tada M., Inui K., Koike T., Takaoka K.: Use of local electroporation enhances methotrexate effects with minimum dose in adjuvant-induced arthritis *Arthritis Rheum* 52: 637-641, 2005
  116. Ito Y, Sakai T, Tomo H, Nakao Y, Inui K, Koike T, Nakatsuchi T, Takaoka K.: Computerized assessment of Bankart lesions under tension with magnetic resonance arthrography *J Shoulder Elbow Surg.* 14: 247-51, 2005
  117. Nakatsuchi T., Otani M., Osugi H., Koike T: The necessity of chest physical therapy for thoracoscopic oesophagectomy. *The Journal of International Medical Research* 33: 434-441, 2005
  118. H. Toyoda, Y. Ito, H. Tomo, Y. Nakao, T. Koike, K. Takaoka: Evaluation of rotator cuff tears with magnetic resonance arthrography *Clin Ortho Related Res* 439: 109-115, 2005
  119. 藤原佐枝子 危険因子の民族差  
カレントセラピー  
22:59-61, 2004
  120. 藤原佐枝子 脊椎骨折の発生率  
日本臨床増刊号  
62:201-204, 2004
  121. 藤原佐枝子 骨折リスクの予測

- 因子 日本臨床 増刊号  
62:583-586,2004
122. 藤原佐枝子 腰椎変形と QOL  
骨粗鬆症治療 3:32-37,2004
  123. 藤原佐枝子 脆弱性骨折の背景  
因子 ホルモンと臨床  
52:279-283,2004
  124. 藤原佐枝子 脊椎骨折の位置付  
け 整形外科看護 9,17-19,2004
  125. 藤原佐枝子 骨折とEBM II 脊柱  
骨折 骨粗鬆症治療  
3:70(258)-73(261),2004
  126. 藤原佐枝子 骨粗鬆症の疫学  
性差と医療 1:295-299, 2004
  127. 藤原佐枝子 骨粗鬆症・骨折の疫  
学 Clinical Calcium  
11:13-18,2004
  128. 藤原佐枝子 骨粗鬆症による椎  
体・非椎体骨折リスクのEBM 医  
学のあゆみ 212:139-142, 2005
  129. 藤原佐枝子 骨粗鬆症による椎  
体・非椎体骨折リスクのEBM 医  
学のあゆみ 212:139-142, 2005
  130. 藤原佐枝子 QUS 使用の実際  
臨床応用 骨折のリスク評価  
Osteoporosis Japan 13:43-44,2005
  131. 藤原佐枝子 骨粗鬆症の疫学と  
危険因子 日本内科学会雑誌  
94: 614-618,2005.
  132. 藤原佐枝子 骨折の危険因子を  
知る ホルモンと臨床  
53:433-438,2005.
  133. 藤原佐枝子 骨粗鬆症性脊椎圧  
迫骨折の診断と治療  
Orthopaedics 181-5,2005
  134. 藤原佐枝子 WHO テクニカルレ  
ポート 骨粗鬆症の疫学
  135. 藤原佐枝子 骨粗鬆症と脊椎圧  
迫骨折 J Clinical Rehabilitation  
11:984-988, 2005.
  136. 藤原佐枝子 ステロイドによ  
る骨折リスク 骨粗鬆症治療  
5:22-26,2006
  137. 藤原佐枝子 骨量測定・骨粗鬆症  
検診の有効性 地域保健におけ  
るエビデンスに基づく骨折・骨粗  
鬆症予防ガイドライン (伊木雅  
之編) 日本公衆衛生協会 東京  
p68-72,2004
  138. 藤原佐枝子 骨粗鬆症検診・個別  
健康教育の進め方 地域保健に  
おけるエビデンスに基づく骨  
折・骨粗鬆症予防ガイドライン  
(伊木雅之編) 日本公衆衛生協会  
東京 p92-96,2004
  139. 藤原佐枝子 骨密度減少率 基  
礎から臨床まで 最新骨塩定量  
法 (福永仁夫監修) メデカル  
レビュー社 東京 p125-130、  
2004
  140. 藤原佐枝子 骨粗鬆症と骨折  
(松本俊夫監修) ファーマ・ナビゲ  
ーター メディカルレビュー社  
p42-49,2005.
  141. 藤原佐枝子、増成直美、鈴木元、  
福永仁夫 超音波骨量測定値に  
よる骨折予知 骨密度による予  
知との比較 Osteoporosis Japan  
12:73-75,200
  142. 白木正孝：骨粗鬆症の薬物療法  
(最新情報)：治療薬の骨折予防  
効果に関する多剤比較試験 日  
老医誌 43: 1-3, 2006.
  143. 小池達也、高岡邦夫：BMPs 薬理  
作用と生理作用-骨形成促進作用-  
日本臨床 63：426-430, 2005
  144. 小池達也：WHO テクニカルレポ  
ートをめぐって 運動についての  
評価 Clinical Calcium  
15: 673-677, 2005
  145. 小林千益：レッグ-カルベ-ペルテ  
ス病(単純性股関節炎を含む)  
Legg-Calve-Perthes Disease  
(including Simple Coxitis). 今日の  
治療指針 2005 年版(Volume 47),

- 山口 徹、北原光夫(総編集), pp749-50, 医学書院, 東京, 2005
146. 小林千益: ビスフォスフォネートと活性型ビタミン D3, ビタミン K2 との併用は可能でしょうか. 松本俊夫(監), 水沼英樹, 萩野 浩(編) ファーマナビゲーター: ビスフォスフォネート編. pp188-189, メディカルレビュー社, 東京, 2005
147. 小林千益: 各種人工股関節置換術の要点. 岩本幸英(監), 久保俊一(編) 股関節外科の要点と盲点. pp133-136, 文光堂, 東京, 2005
148. 小林千益: セメント人工股関節置換術のコツ. 岩本幸英(監), 久保俊一(編) 股関節外科の要点と盲点. pp242-248, 文光堂, 東京, 2005
149. 小林千益: 人工骨頭・人工股関節置換術: 合併症予防のコツ. 岩本幸英(監), 久保俊一(編) 股関節外科の要点と盲点. pp272-273, 文光堂, 東京, 2005
150. 小林千益: 股関節の機能解剖と疾患と外傷. 日本義肢装具学会誌 21(1):8-12, 2005
151. 小林千益、白木正孝、高岡邦夫: 骨粗鬆症の予防と管理: WHO テクニカルレポートをめぐって: 併用療法の効果. *Clinical Calcium* 15(4): 661-5, 2005
152. 小林千益: 人工関節置換術と骨質. *Clinical Calcium* 15(6): 970-6, 2005
153. 小林千益、久保俊一、高岡邦夫: 特発性大腿骨頭壊死症に対する人工関節置換術の成績: 人工骨頭置換術との比較. 別冊整形外科 48: 173-177, 2005
154. 堀内博志、五明広樹、中島滋郎、若林真司、斎藤直人、小林千益、
- 縄田昌司、橋本博史、津田裕士、深沢 徹、谷口俊一郎、高岡邦夫: 特発性大腿骨頭壊死症におけるグルココルチコイド受容体の遺伝子多型解析. 別冊整形外科 48: 51-53, 2005
155. 小林千益: EBM に基づく骨粗鬆症の薬物療法: ビスフォスフォネート製剤の使い方. 特集: 骨粗鬆症の薬物療法と予防. *Modern Physician* 35(11): 1368-1376, 2005
156. 渡邊具子、折戸芳紀、豊田宏光、洲鎌亮、多田昌弘、高岡邦夫、小池達也: ヒッププロテクターによる大腿骨頸部/転子部骨折の予防. *整形外科看護* 11: 298-304, 2006
157. 渡邊具子、折戸芳紀、豊田宏光、洲鎌亮、多田昌弘、高岡邦夫、小池達也: ヒッププロテクターによる腿骨頸部骨折の予防. *Osteoporosis Japan* 14: 88-90, 2006
158. 小池達也: ヒッププロテクターによる大腿骨頸部骨折の予防. *Geriatric Medicine* 44: 187-193, 2006
159. 小池達也、折戸芳紀、多田昌弘、洲鎌亮、豊田宏光、小林千益、高岡邦夫: ヒッププロテクターは大腿骨頸部骨折ハイリスク集団の頸部骨折を抑制する. *Osteoporosis Japan* 14: 42-45, 2006

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

本年度は無し

## II. 資 料

## 体格関連要因と大腿骨頸部骨折発生との関係-縦断的調査-

分担研究者 藤原佐枝子 放射線影響研究所臨床研究部・部長

### 研究要旨

ヒッププロテクターは、転倒時の衝撃を和らげ、骨折予防効果があることが報告されている。本調査は、一般住民を対象とするコホート調査から、臀部周囲の脂肪組織量を反映すると考えられる臀部周囲径、脂肪量、体重などの要因が、大腿骨頸部骨折発生を予知するかを検討した。対象者は放射線影響研究所の疫学調査集団3,323人（男1,097人、女2,226人、平均年齢67歳）である。この集団を2004年まで追跡し、体格関連因子と大腿骨頸部骨折との関係を検討した。追跡中に29人（男1人、女28人）に大腿骨頸部骨折が発生した。

年齢、性を調整した単変量解析で、大腿骨頸部骨折発生と統計的に有意に関連があったのは、大腿骨頸部骨密度と体重であった。Body mass index,10年前からの体重差、臀部周囲径、DXAで測定した体幹部脂肪量とは有意な関係は見られなかった。多変量解析で、体重、大腿骨頸部骨密度を変数として入れると、体重と骨折の有意性は消失し、大腿骨頸部骨密度のみ骨折を予知した。体重が骨折を予知するのは、骨密度を介して予知すると考えられた。

結論として、骨密度を考慮に入れない場合には、体重は大腿骨頸部骨折の予測因子となったが、骨密度を考慮に入れると、骨折との関係は見られなくなくなり、骨密度のみ骨折を予測した。臀部周囲径、脂肪量、10年間の体重変化は、大腿骨頸部骨折を予測しなかった。しかし、今回の調査では骨折発生数が少なく結論を得るためには、より長期の追跡が必要である。

### A. 研究目的

大腿骨頸部骨折後は、死亡率が高く、寝たきり、要介護の原因となり、高齢者のQOLを低下させることはよく知られている。本研究班では、ヒップ・プロテクターの骨折予防効果の検証を行っている。ヒップ・プロテクターは、転倒時の大腿骨頸部への衝撃を和らげ、骨折予防効果がある。本研究では、臀部周囲の脂肪組織量を反映する可能性のある因子として、臀部周囲径、脂肪量、体重などの要因が、大腿骨頸部骨折発生に影響を及ぼすか、一般住民を対象にしたコホート調査を使って検討した。

### B. 研究方法

対象は、放射線影響研究所の成人健康調査（AHS）対象者である。AHSは、原爆放射線被曝が健康に及ぼす影響を調査するために、1950年の国勢調査に基づき、広島市、長崎市およびその周辺地域住民から約2万人を抽出し、固定集団を設定して、1958年から2年に1回の健診を続け追跡調査を行っている。今回の対象者は、1994年から1995年の健診時に骨密度測定、脊椎X線検査、体格測定などを受け、2000年まで追跡された3,323人（男1,097人、女2,226人）であ

る。

1994年から1995年の健診時に体重、身長を測定した。体重差は、10年前の健診時に測定した体重と現在の体重差を求めた。臀部周囲径は、被験者に薄い下着をつけた状態で、立位で臀筋が最大に突出する部分の周囲径を測定した。

骨密度は二重エネルギーX線吸収法 (dual X-ray absorptiometry, DXA, QDR-2000, Hologic) を用いて、大腿骨頸部骨密度を測定した。対象者の一部651人 (男236人、女415人) については、DXAを用いて、全身脂肪量を測定し、頭部を除いた体幹部脂肪量を算出した。

大腿骨頸部骨折は、健診時に医師が病歴を聴取した。

解析はCox回帰分析を使った。

(倫理面への配慮)

この調査は、対象者に検査項目について同意を得て行った。得られたデータの解析においては、匿名化を行って集団として解析した。

### C. 研究結果

1994-95年における平均年齢は、男性 $65.2 \pm 10.0$ 歳、女性 $68.4 \pm 9.7$ 歳であった。1994-1995年における対象者の特性を表1に示した。2004年までの追跡期間中に新しく大腿骨頸部骨折を起こしたのは、男1人、女28人であった。

年齢、性を調整した単変量解析で、体重、大腿骨頸部骨密度が少ないほど、大腿骨頸部骨折リスクは有意に高かった (表2)。Body mass indexが小さいほど、10年前の体重差が大きいほど骨折リスクが高い傾向にあったが、有意ではなかった ( $p=0.13$ ,  $p=0.14$ )。臀部周囲径、体幹部脂肪量との関係は認められなかった。

多変量解析で、年齢、性調整後、体重、大腿骨頸部骨密度を変数とすると、体重

の骨折との関係の有意性は消失し、大腿骨頸部骨密度のみ骨折を予知した (表3)。

### D. 考察

高齢者における体重、BMI、あるいは体重変化と骨折との関係を検討した報告は多い。体重と大腿骨頸部骨折リスクとの関係は、骨密度を調整した場合にも見られるという報告<sup>1)</sup>もあるが、骨密度を調整すると有意差は見られなくなるという報告<sup>2)</sup>もある。本調査においては、体重は、大腿骨頸部骨折リスクを予知したが、骨密度を調整すると有意差は見られなくなった。我々の以前の報告では、4573人を1978年から1992年まで追跡した調査から、BMIが1低下すると大腿骨頸部骨折の相対リスクは1.1になることを報告した<sup>3)</sup>。この報告では、骨密度は考慮していなかったが、ベースラインで骨密度を測定し、4年間の追跡した結果において、年齢、既存骨折、骨密度を調整すると、体重、BMIは骨折との関係は認められないという結果を得ている<sup>4)</sup>。骨密度と体重は非常に強い関係があり、体重が骨折を予知するのは、骨密度を介して予知すると考えられる。

体重減少と骨折リスクについては、地域居住の女性2180人を22年間追跡したコホート研究<sup>5)</sup>では、最大体重から、10%以上の体重減少があった場合に大腿骨頸部骨折の相対リスクが上昇することが報告されている。本調査では、10年前の体重差が大きいほど骨折リスクが高い傾向にあったが、統計的に有意ではなかった。

体重が少ないと大腿骨頸部骨折リスクが高くなる理由の1つとして、体重が多い人では臀部周囲部の脂肪が大腿骨頸部のプロテクターの役割をすると考えられている。そこで、本調査は、大腿骨周囲径、体幹部脂肪量は臀部の脂肪を反映している可能性があると考え検討したが、有意な関係は見られな

かった。

本調査は、約3000人を4年間追跡した大規模調査であるが、大腿骨頸部骨折発生数が少なく有意な関係を認められなかったのかもしれない。特に体幹部脂肪量を測定したのは全集団の20%であり、検出力不足の可能性がある。確認のためには長期の追跡が必要であろう。

## E. 結論

体格に関連している要因と大腿骨頸部骨折との関係を検討した。骨密度を考慮に入れない場合には、体重は大腿骨頸部骨折の予測因子となったが、骨密度を考慮に入れると有意性は消失した。臀部周囲径、DXAで測定した体幹部脂肪量、10年間の体重変化と大腿骨頸部骨折リスクとは統計的に有意な関係は認められなかった。今回の調査では骨折発生数が少なく結論を得るためには、より長期の追跡が必要であると考えられる。

## 参考文献

1. Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, et al. Risk factors for hip fracture in white men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Bone Miner Res* 13:918-24,1998.
2. Margolis KL, Ensrud KE, Schreiner PJ, et al. Body size and risk for clinical fractures in older women. Study of Osteoporotic Fracture Research group. *Ann Inter Med* 133:123-7,2000.
3. Fujiwara S, Kasagi F, Yamada M, et al Risk factors for hip fracture in Japanese cohort. *J Bone Mineral Res*, 12;998-1004, 1997
4. Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, et al. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese

men and women. *J Bone Min Res* 18:1547-1553,2003

5. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporosis Fractures Research Group. *Am J Med* 103:274-80,1997.

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表 雑誌

1. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eismans JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2004
2. Hagino H, Fujiwara S, Nakashima E, Nanjyo Y, Teshima R. Case-control study of risk factors for fractures of the distal radius and proximal humerus among the Japanese population. *Osteoporosis Int* 2004 15:226-230.
3. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eismans JA, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375-382.



4. Taguchi A, Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G. Self-reported number of remaining teeth is associated with bone mineral density of the femoral neck, but not of the spine, in Japanese men and women. *Osteoporosis Int* 2004;15:842-846.
5. Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, Mukai S, Yokoyama T, Kumagami T, Tsuda Y, Mishima K, Amemiya T, Nakashima E, Neriishi K, Hida K, Fujiwara S, Suzuki G, Akahoshi M. Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 80:339-345,2004
6. 藤原佐枝子, 増成直美, 鈴木元, 福永仁夫 超音波骨量測定値による骨折予知 骨密度による予知との比較 *Osteoporosis Japan* 12:73-75,2004
7. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 161, 1968-1998, 2004
8. Cologne JB, Pawel D, Sharp G, Fujiwara S. Uncertainty in estimating probability of causation in a cross-sectional study: joint effects of radiation and hepatitis-C virus on chronic liver disease. *J Radiol Prot* 2004;24:131-145.
9. 藤原佐枝子 危険因子の民族差 *カレントセラピー* 22:59-61,2004
10. 藤原佐枝子 脊椎骨折の発生率 *日本臨床 増刊号* 62:201-204,2004
11. 藤原佐枝子 骨折リスクの予測因子 *日本臨床 増刊号* 62:583-586,2004
12. 藤原佐枝子 腰椎変形とQOL 骨粗鬆症治療 3:32-37,2004
13. 藤原佐枝子 脆弱性骨折の背景因子 ホルモンと臨床 52:279-283,2004
14. 藤原佐枝子 脊椎骨折の位置付け *整形外科看護* 9,17-19,2004
15. 藤原佐枝子 骨折とEBM II 脊柱骨折 骨粗鬆症治療 3:70(258)-73(261),2004
16. 藤原佐枝子 骨粗鬆症の疫学 性差と医療 1:295-299, 2004
17. 藤原佐枝子 骨粗鬆症・骨折の疫学 *Clinical Calcium* 11:13-18,2004
18. 藤原佐枝子 骨粗鬆症による椎体・非椎体骨折リスクのEBM 医学のあゆみ212:139-142, 2005

#### 著書

1. 藤原佐枝子 骨量測定・骨粗鬆症検診の有効性 地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン (伊木雅之編) 日本公衆衛生協会 東京 p68-72,2004
2. 藤原佐枝子 骨粗鬆症検診・個別健康教育の進め方 地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン (伊木雅之編) 日本公衆衛生協会 東京 p92-96,2004
3. 藤原佐枝子 骨密度減少率 基礎から臨床まで 最新骨塩定量法 (福永仁夫監修) メデカル レビュー社 東京 p125-130, 2004

#### 学会発表

1. 藤原佐枝子 日本の骨粗鬆症の疫学 第1回アジア・パシフィック骨形態学会 (2004年6月25-26日; 高松)
2. 藤原佐枝子, 福永仁夫 QUSによる骨折リスクの評価 第22回日本骨

代謝学会学術集会（2004年8月4-7日：大阪）

3. 藤原佐枝子、曾根照喜、山崎薫、吉村典子、中塚喜義、増成直美、串田一博、福永仁夫 定量的超音波踵骨骨量測定値は女性と同様男性の非脊柱骨折を予知する 第26回アメリカ

骨ミネラル学会年次総会（2004年10月1-5日：アメリカ、シアトル）

4. 藤原佐枝子 高齢者の身長低下、脊柱骨折と健康関連QOL 第6回日本骨粗鬆症学会（2004年11月17-20日：大宮）

表1 対象者の特性

|                                  | 男           | 女           |
|----------------------------------|-------------|-------------|
| 基盤調査時(1994-95年)                  |             |             |
| 人数                               | 1097        | 2226        |
| 年齢 (歳)                           | 65.2±10.0   | 68.4±9.7    |
| 身長 (cm)                          | 163.0±6.2   | 149.5±6.1   |
| 体重 (kg)                          | 60.3±9.4    | 51.8±9.1    |
| 10年前の体重 (kg)                     | 59.9±8.6    | 55.0±9.1    |
| 10年前からの体重差 (kg)                  | -0.4±5.1    | 0.5±4.9     |
| BMI                              | 22.7±3.0    | 23.0±3.5    |
| 臀部周囲径 (cm)                       | 89.6±5.7    | 90.1±7.0    |
| 大腿骨頸部骨密度<br>(g/cm <sup>2</sup> ) | 0.725±0.118 | 0.598±0.106 |
| 体幹部脂肪量 (kg)                      | 13.4±5.1    | 17.0±6.6    |
| 大腿骨頸部骨折発生数                       | 1           | 28          |

表2 体格関連要因と大腿骨頸部骨折発生  
単変量解析 (性、年齢調整)

| 因子                              | Parameter Estimate | Standard Error | P値    |
|---------------------------------|--------------------|----------------|-------|
| 体重 (1kg)                        | -0.047             | 0.025          | 0.06  |
| Body mass index (1)             | -0.090             | 0.060          | 0.13  |
| 10年前からの体重差 (-1kg)               | 0.061              | 0.041          | 0.14  |
| 臀部周囲径 (1cm)                     | -0.033             | 0.030          | 0.27  |
| DXA測定体幹部脂肪量 (1kg)               | 0.040              | 0.087          | 0.64  |
| 大腿骨頸部骨密度(0.1g/cm <sup>2</sup> ) | -0.744             | -0.265         | 0.005 |

表3 体格関連要因と大腿骨頸部骨折発生  
多変量解析 (性、年齢調整)

| 因子                              | Parameter Estimate | Standard Error | P値    |
|---------------------------------|--------------------|----------------|-------|
| 体重 (1kg)                        | -0.012             | 0.029          | 0.65  |
| 大腿骨頸部骨密 (0.1g/cm <sup>2</sup> ) | -0.685             | -0.294         | 0.019 |

## 大腿骨頸部骨折の病前特徴

分担研究者 白木正孝 成人病診療研究所所長

### 要旨

高齢女性の骨折発生に関して前向き研究を行い、その危険因子解析を行うことで、病前の臨床的特徴を骨折部位別に明らかにした。骨折の発生には低骨密度（骨粗鬆症）、高代謝回転、ビタミン D 不足、コラーゲン代謝の異常および脊椎変性の違いがそれぞれの骨折に関与していた。これらの病前特徴を考慮することにより各骨折発生の予知がなしうる可能性があり、今後各骨折の予測アルゴリズムの開発に有効である項目が抽出できた。

### A. 研究目的

骨粗鬆症に伴う骨折は骨粗鬆症の合併症であり、このものが発生すると、完全な意味での治癒は期待しがたく、骨折後に各種の後遺症を残し、結果的に患者の ADL や QOL が障害される。骨粗鬆症の骨折の発生部位は頻度順に脊椎、前腕骨遠位端、大腿骨頸部などが知られている。しかし、これら骨折の発生頻度を前向きに検討した報告は少なくとも我が国においてはなく、このことが、骨折に対する介入試験の試験デザインの設定や骨折予防治療方法の開発に関しおおきな障害となっている。もしも各種の脆弱性骨折の病前特徴が明らかにされれば、各種骨折発生リスクの予測がなしうるばかりでなく、一つ一つの骨折発生に対する効果的予

防治療法の開発にも大きく資することになると予想される。そこで今年度においては、Nagano cohort 研究参加者を用い、新規に脆弱性骨折を発生した患者の病前背景につき検討することにした。検討した項目は身体計測値、骨密度、脊椎変性変形、膝関節変性変形、栄養因子、コラーゲン代謝、遺伝子多型など多岐にわたり、これらの解析を介して最終的には骨折発生を予知するためのアルゴリズムを作成することを目的としている。

### B. 研究対象および方法

研究対象は成人病診療研究所骨粗鬆症観察研究(Nagano cohort)に登録した3024例の女性集団(Nagano cohort)より、以下の基準に合致する例を選択した。

- 1) 一年以上の経過観察が行われ

た例。

- 2) 閉経後婦人
- 3) 二次性骨粗鬆症を除外
- 4) 代謝性骨疾患を除外
- 5) 治療の有無を問わず。

以上の選択基準で選択された例は 1617 例であり、そのうち 409 例に何らかの新規骨折が見い出された。ここで新規脊椎骨折の判定は Genant らの方法による半定量法により行われ、判定が困難な例は morphometry により判定した。Morphometry の判定基準は Fukunaga らにより報告された方法に従って判定した。その他の部位の骨折は骨折を疑わせる event がある度に当該部位のレントゲン撮影を行い確認するか、または他診療施設による判定をもって骨折が発生したと考えた。すなわち self-reported fracture ではなく、あくまでも客観的に骨折が確認できたもののみを新規骨折と判定した。

骨粗鬆症の判定は日本骨代謝学会診断基準により判定した。骨密度は DXA 法にて行い、骨代謝マーカーとして尿中 pyridinoline および deoxypyridinoline を HPLC 法にと測定した。PTH は Nichols 社製 intact PTH IRMA キットにより測定した。25-hydroxyvitamin D は HPL 法により精製後、CPB 法にて測定した。コラーゲン変性の指標としてコラーゲンの過酸化物である pyrraline および pentosidine を測定した。

## C 結果

### 1) 対象症例の背景

対象の背景につき表 1 に示した。

表 1 対象の背景

| 項目        | 平均±SD     |
|-----------|-----------|
| 年齢(才)     | 65.8±9.1  |
| 体重(Kg)    | 50.1±7.8  |
| 身長(cm)    | 149.9±6.2 |
| 閉経後期間(年)  | 16.4±9.5  |
| 平均観察期間(日) | 1227±862  |
| 骨粗鬆症有病率   | 54.9%     |

### 2) 新規骨折発生のまでの期間

これらの例において新規骨折が発生するまでの期間を調査した。

表 2 各骨折の発生までの観察期間

| 骨折種類      | N   | 平均観察期間(日)±SD |
|-----------|-----|--------------|
| 脊椎        | 306 | 1034±823     |
| Colles    | 41  | 1139±916     |
| 大腿骨<br>頸部 | 28  | 1374±1032    |
| その他       | 32  | 800±609      |

骨折までの期間は症例によりばらつきが大きかったが、大腿骨頸部骨折発生までの期間が他の骨折に比べ長い傾向にあった。

この骨折までの期間を骨粗鬆症の有無別に比較したものが表 3 である。

表 3 骨密度および骨折種類別にみた新規骨折発生までの期間

| 骨折種類   | 骨粗鬆症 | N   | 平均日数 | P       |
|--------|------|-----|------|---------|
| 脊椎     | +    | 230 | 834  | <0.0001 |
|        | -    | 76  | 1641 |         |
| 大腿骨頸部  | +    | 15  | 988  | 0.0041  |
|        | -    | 13  | 1819 |         |
| Colles | +    | 19  | 717  | 0.0002  |
|        | -    | 22  | 1505 |         |
| その他    | +    | 21  | 643  | ns      |
|        | -    | 11  | 1099 |         |

表から明らかなように、全ての骨折部位において非骨粗鬆症例は骨粗鬆症例に比べ、骨折に至る期間が約 1.5-2 倍長くかかることが明らかであった。このことはこれらの骨折の発生に骨密度依存性および罹病期間依存性が存在することを示している。しかし、一方では非骨粗鬆症であるにもかかわらず骨折を生じている例は脊椎骨折で 306 例中 76 例 (24.8%)、大腿骨頸部骨折では 28 例中 13 例 (46.4%)、Colles 骨

折で 41 例中 22 例 (53.7%)存在している。非骨粗鬆症の大腿骨頸部骨折例中、大腿骨頸部骨密度測定が行えた 7 例中 4 例は大腿骨頸部骨密度が骨粗鬆症領域にあった。すなわちこれらの例を脊椎骨密度で評価すると骨粗鬆症の見のがしが発生することを示している。見のがしの最大の要因は脊椎変性変形の存在であった。従って、脊椎変性変形が強く骨密度が骨粗鬆症領域にないものについては大腿骨頸部骨密度を測定しなければならない。

### 3) 骨折種類別臨床背景

まず各骨折の臨床的特徴を知るため骨折部位別の臨床背景を検討した。表 4 は検討した臨床背景のうち、身体諸計測値についてまとめた。これらの値は全て観察開始時の値である。表中の比較は全て新規骨折を認めない群(No)と新規骨折発生例との統計学的差を検討したものである。

表 4 骨折部位別身体計測値の特徴

| 項目                   | No     | VF     | FA     | HIP    | Others | P         |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------|
| Age                  | 64.4±  | 70.5±  | 66.0±  | 75.2±  | 65.7±  | a,b vs No |
| (yo)                 | 0.3    | 0.5a   | 1.5    | 2.0b   | 1.7    | <0.0001   |
| BW                   | 50.4±  | 49.3±  | 51.0±  | 46.9±  | 48.4±  | a=0.0227  |
| (Kg)                 | 0.2    | 0.4a   | 1.0    | 1.8b   | 1.4    | b=0.0176  |
| BH                   | 151±   | 148±   | 151±   | 148±   | 149±   | a<0.0001  |
| (cm)                 | 0.2    | 0.4a   | 1.0    | 1.6    | 1.1    |           |
| LBMD                 | 0.888± | 0.781± | 0.881± | 0.855± | 0.807± | a<0.0001  |
| (g/cm <sup>2</sup> ) | 0.005  | 0.009a | 0.026  | 0.044  | 0.029b | b=0.0098  |
| TBMD                 | 0.970± | 0.911± | 0.962± | 0.881± | 0.903± | a<0.0001  |
| (g/cm <sup>2</sup> ) | 0.003  | 0.006a | 0.015  | 0.024b | 0.023c | a<0.0001  |
|                      |        |        |        |        |        | c=0.0007  |
| FNBMD                | 0.732± | 0.711± | 0.745± | 0.612± | 0.676± | a=0.0054  |
| (g/cm <sup>2</sup> ) | 0.005  | 0.010  | 0.015  | 0.035a | 0.036  |           |

No: 骨折無、VF;脊椎骨折、FA; Colles 骨折、HIP;大腿骨頸部骨折、Others; その他骨折、LBMD;腰椎骨密度、TBMD;全身骨密度、FNBMD; 大腿骨頸部骨密度

骨折例は非骨折例に比べ表 4 に示すような特徴が明らかであった。第一に FA 群と Others 群を除き、他の新規骨折発生例は高齢であった。VF 群と HIP 群は体重が小さく、VF 群では身長も低下もみられた。骨密度においては VF 群が大腿骨頸部骨密度を除きその他のいずれの骨密度において非骨折群に比べ低値であった。この傾向は年齢と体重を調整した指標である Z Score で比較しても同様であった。これらの指標のうち最も注目

すべきは骨密度であって、各骨折が発生する部位の骨密度が最も低値を示すという部位特異性を示した。脊椎骨折の予知には恐らく大腿骨頸部骨密度の測定はあまり適切ではなく、逆に大腿骨頸部骨折の予知には腰椎骨密度の測定は効率的ではないと想定できた。一方もっとも予知が困難なのは前腕骨骨折(Colles)であり、この骨折はどの骨部位の測定でも予知が困難であると推定できる。

4) 骨折部位別骨代謝マーカー値

表 5 各骨折部位別にみた骨代謝動態

| マーカー                         | No           | VF            | FA           | HIP            | Others        | p                                |
|------------------------------|--------------|---------------|--------------|----------------|---------------|----------------------------------|
| Al-P, IU                     | 185±<br>2    | 196±<br>4a    | 179±<br>9    | 178±<br>12     | 201±<br>11    | a=0.0038                         |
| BAP, U                       | 31.3±<br>0.6 | 34.8±<br>1.4a | 31.1±<br>2.1 | 35.2±<br>6.0   | 35.8±<br>4.5  | a=0.0120                         |
| Pyridinoline,<br>nM/mMcr     | 32.6±<br>0.4 | 39.2±<br>0.7a | 34.6±<br>1.7 | 45.8±<br>4.3b  | 38.0±<br>2.1c | a<0.0001<br>b<0.0001<br>c=0.0165 |
| Deoxypyridinoline<br>nM/mMcr | 7.2±<br>0.1  | 8.3±<br>0.2a  | 7.8±<br>0.4  | 9.4±<br>0.9b   | 8.0±<br>0.5   | a<0.0001<br>b=0.0002             |
| NTX, nM/mMcr                 | 52.4±<br>1.3 | 57.4±<br>2.8  | 55.9±<br>4.4 | 74.5±<br>12.0a | 63.3±<br>9.6  | a=0.0126                         |
| Osteocalcin, ng/ml           | 12.8±<br>0.2 | 12.7±<br>0.3  | 12.2±<br>0.5 | 13.6±<br>1.4   | 13.5±<br>1.1  | ns                               |

表から明らかのように VF 群は非骨折群に比べ骨代謝マーカー値は殆どの項目で有意の高値を示した。HIP 群もまた高値を示したが、主として骨吸収マーカー値が高値であった。Others 群はいずれのマーカーも高値を示す傾向はあったが、ばらつきが大きく有意差までは示さなかった。これはこの群における代謝動態の不

均一性によるものかもしれない。一方 FA 群はいずれのマーカーも対照群とは差を示さなかった。従って FA 群は骨代謝動態上の異常はないものと推定された。

5)各骨折部位別にみたカルシウム代謝  
各群のカルシウム代謝指標を比較した結果を表 6 に示す。



表 6 骨折部位別にみたカルシウム代謝

| 指標               | No            | VF            | FA            | HIP            | Others        | p        |
|------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|----------|
| s-Ca,<br>mg/dl   | 9.15±<br>0.01 | 9.17±<br>0.02 | 9.10±<br>0.06 | 9.04±<br>0.07  | 9.09±<br>0.08 | ns       |
| s-P,<br>mg/dl    | 3.48±<br>0.01 | 3.47±<br>0.03 | 3.45±<br>0.08 | 3.29±<br>0.08a | 3.45±<br>0.08 | a=0.0399 |
| PTH,<br>pg/ml    | 36.6±<br>0.5  | 36.6±<br>1.1  | 39.0±<br>3.0  | 49.0±<br>3.7a  | 39.1±<br>3.1  | a=0.0002 |
| 25-OHD,<br>ng/ml | 21.2±<br>0.3  | 20.9±<br>0.4  | 19.9±<br>1.2  | 16.5±<br>1.2a  | 19.2±1.4      | a=0.0010 |

骨折部位別のカルシウム代謝は明らかに HIP 群においてのみ障害されており、低ビタミン D 血症、高 PTH 血症および低 P 血症であった。この三つの異常は互いに矛盾するものではなく、恐らくはわずかなビタミン D 不足が根底に存在し、二次性副甲状腺機能亢進症が惹起され、低 P 血症が発生したものと推定できる。従って、PTH もしくは血中ビタミン D 濃度は大腿骨頸部骨折発生の予知因子

となりうるものと推定できる。

6) 各種骨折部位別にみた脊椎変性変形の程度。

骨粗鬆症による骨折発生と脊椎変性変形の程度との間の関連は従来あまり検討されなかった。しかし最近、OFLEY 研究や Rotterdam 研究などにより、脊椎や膝関節の変性変形が骨折の危険因子となりうることが報告されており、我々もその点を検討した。表 7 にその結果を示す。

表 7 骨折部位別に見た脊椎変形

| 変性変形          | No            | VF             | FA            | HIP           | Others        | p        |
|---------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------|
| Narrowing     | 1.97±<br>0.08 | 1.73±<br>0.13  | 1.57±<br>0.28 | 2.82±<br>0.51 | 1.55±<br>0.31 | ns       |
| Sclerosis     | 0.29±<br>0.03 | 0.34±<br>0.06  | 0.22±<br>0.15 | 0.29±<br>0.17 | 0.30±<br>0.13 | ns       |
| Osteophytosis | 5.21±<br>0.14 | 6.42±<br>0.28a | 5.87±<br>0.83 | 6.47±<br>0.90 | 4.85±<br>0.73 | a<0.0001 |

Narrowing: Disc space narrowing, Sclerosis: endplate sclerosis, 数字はいずれもそれらの所見がみとめられる椎体数をあらわす。

結果的に脊椎体における骨棘形成が多くの椎体にみられる例で、その後脊椎体の新規骨折がみられることが観察された。この所見は従来報告がないものであり、新しい知見であると考えられる。骨棘形成は椎体に対する応力変形と考えられるが、応力変形が数多くの椎体で起っているということはとりもなおさず、それらの椎体に過大な圧ストレスが負荷されていることの反映とも考えられ、そのような場合、椎体に十分な強度がないと骨折に至るものと推定される。このような現象は従来のように椎体の骨量のみで骨折発生を予測しようとするものの限界を示しているのかもしれない。なぜならば骨棘形成が起った椎体の骨密度は一般に高値となるからであり、骨棘形成による骨量の増加が応力に対応しきれていない、換言すれば骨棘形成の起った椎体の骨強度が低下している、す

なわち骨の質の劣化が起っている可能性を考慮すべきである。HIP 群でも同様の傾向がみられたが観察数が不足しているため有意の差には至らなかった。いずれにせよ今後、変性変形の骨強度が本当に低下しているか否かを検討しなければならない所見と考えられる。

#### 7) 折部位別にみたコラーゲン変性の程度

上記の観察結果から骨折の予測には骨の量や代謝回転ばかりでなく、骨の質を考慮した検討が必要と考え、その一つの可能性としてコラーゲンの過酸化の問題を取り上げた。ここでコラーゲン劣化の指標として、pyrraline と pentosidine を測定した。前者はコラーゲンの架橋部分の糖化された変性コラーゲン代謝産物であり、後者はコラーゲンの架橋部分が過酸化された変性コラーゲン代謝産物である。

表 8 各種骨折部位別にみた変性コラーゲン代謝産物尿中濃度

| 変性コラーゲン     | No    | VF    | FA       | HIP      | Others | p                    |
|-------------|-------|-------|----------|----------|--------|----------------------|
| Pyrraline   | 23.2± | 19.4± | 14.8±2.9 | 11.1±1.7 | 16.0±  | ns                   |
| nM/mgCr     | 1.4   | 1.8   |          |          | 4.8    |                      |
| Pentosidine | 42.7± | 53.2± | 69.6±    | 65.0±    | 46.1±  | a=0.0025             |
| pM/mgCr     | 1.2   | 3.1a  | 19.9b    | 11.7c    | 4.1    | b=0.0002<br>c=0.0364 |

Pyrraline は非酵素的 glycation により生成される過酸化コラーゲンであり、

一方 pentosidine は種々の酸化ストレスにより生成される過酸化コラーゲ

ンである。従って前者は特に糖尿病や過剰栄養摂取により産生されると想定される。今回の検討では有意の差はないものの骨折群で低値を示す傾向にあった。骨折の発生には種々の栄養障害が関与すると思われるので、今回の pyrraline が骨折発生群で低い傾向にあったことの説明としてこれらの低栄養状態を反映したものかもしれない。Pentosidine の尿中排泄は加齢とともに高まることが知られており、今回の検討でも年齢との間に強い正相関を認めた。従って例えば VF や HIP 群で高値を示したのは加齢の影響であると片付けられる可能性があった。VF 群や HIP 群のように高齢者で多発する骨折に関しては pentosidine の骨折群における高値は実は年齢による効果を観察しているのみで、骨折との間の関連は加齢を通してみた結果であるともいえる。しかし FA 群における高値は明らかに脊椎骨折や大腿骨頸部骨折とは条件が異なる。この FA 群は他の骨折発病者に比べると年齢は高くないので前腕骨骨折における pentosidine の高値は特異的な上昇であるといってもよいかもしれない。FA 群は骨密度的にもマーカー的にもまたカルシウム代謝上も No 群との臨床上的差が見い出されていない特異な骨折である。ここではじめてコラーゲンの異化亢進

という特徴が示された。

#### D 考案

今回の研究の目的は骨粗鬆症における骨折発生の危険因子を抽出し、将来の骨折発生予測アルゴリズムの作成に資することであった。その前提として骨粗鬆症による骨折がどの部位であれ同一の基盤で発生するかどうかを検討した。結果的に骨粗鬆症による骨折発生の基盤は骨折部位により大きく異なり、それぞれの骨折において危険因子の関与は異なっていた。脊椎骨折においては、脊椎骨密度の低下、年齢、高代謝回転、脊椎骨棘形成およびコラーゲンの異化亢進がリスクとしてとりあげられた。また大腿骨頸部骨折リスクとしては、年齢、大腿骨頸部骨密度低下、高骨吸収、コラーゲン異化亢進が関与していると推定された。その他の骨折に関しては骨折種が様々であるためか、特異的なリスクが抽出しにくかった。最も特徴的な骨折は前腕骨骨折であり、この骨折は比較的若年で発生し、骨密度、骨代謝回転、カルシウム代謝、変性変形のいずれもが関与を否定された。しかし唯一コラーゲンの異化亢進のみがリスクとして抽出できた。コラーゲンの異化は加齢とともに亢進し、また糖代謝異常などによっても亢進する。今回は糖化コラーゲンの代表的産物である

pyrraline と過酸化コラーゲンの代表である pentosidine をとりあげ検討したが、この両者間では penntosidine の関与がより明確に示された。このような過酸化コラーゲンは変性関節や皮膚など骨以外の組織にもみられるため、骨における臓器特異性に欠ける可能性がある。今回の結果は従って、全身のコラーゲン繊維の過酸化を反映しているとも考えられるため、今後、骨における特異性が検討されなければならないであろう。現在のところこの点の検討が不足しているので、今回の結果は原因と考えるよ

りは association と考えておいたほうがより正確な考え方であろうと思われる。今後はさらに過酸化コラーゲン産生を高める病態を解析し、そのような病態で骨折が多いか否かを検討することにより、全身のコラーゲン異化の骨折への寄与のありかたが明確になるであろう。

**F.健康危険情報：**特になし。

**G.研究発表：**次年度各種学会にて発表予定。

**H.知的財産権の出頭・登録状況：**とくになし。