

where, for notational simplicity, we write the excess relative risk function $ERR(x)$ as ERR_x , ERR_z is similarly the excess relative risk for factor Z , $ERR_{x|z}$ is the excess relative risk for exposure to x given z , and AS represents *assigned shares*. In other words, calculating POC from basic principles is equivalent to using the more familiar AS formula when the disease risk (incidence or prevalence) is directly modelled using the relative risk. Similar formulae can be derived for the multiplicative and mixture models based on the ERR:

$$AF_{\text{mult}}(x|z) = \frac{ERR_x}{1 + ERR_x} = AS_x$$

$$AF_{\text{mix}}(x|z) = 1 - \frac{1 + ERR_z}{[(1 + ERR_x)(1 + ERR_z)]^\theta [1 + ERR_x + ERR_z]^{1-\theta}}.$$

In the case of cross-sectional studies estimating the disease prevalence via the odds, as was done in the present work, the attributable fraction is

$$AF^O(x|z) = \frac{P(D|x, z) - P(D|0, z)}{P(D|x, z)} = 1 - \frac{\left\{ \frac{f[P(D|0, z)]}{1 + f[P(D|0, z)]} \right\}}{\left\{ \frac{f[P(D|x, z)]}{1 + f[P(D|x, z)]} \right\}}$$

(the superscript 'O' on AF stands for 'odds'). One can always compute the POC directly using equation (A.2) once a model for $P(D|x, z)$ has been fitted. Alternatively, we can derive formulae for POC analogous to those based on the ERR by substituting the appropriate model for $f(P)$ and solving algebraically in terms of the excess relative odds, ERO. Writing $f[P(D|0, 0)]$ as f_0 , $ERO(x)$ as ERO_x and $ERO(z)$ as ERO_z , the equations for attributable fractions for the odds models become

$$AF_{\text{add}}^O(x|z) = 1 - \frac{\frac{1 + ERO_z}{1 + ERO_x + ERO_z} + f_0(1 + ERO_z)}{1 + f_0(1 + ERO_z)},$$

$$AF_{\text{mult}}^O(x|z) = 1 - \frac{\frac{1}{1 + ERO_x} + f_0(1 + ERO_z)}{1 + f_0(1 + ERO_z)},$$

and

$$AF_{\text{mix}}^O(x|z) = 1 - \frac{\frac{1 + ERO_z}{[(1 + ERO_x)(1 + ERO_z)]^\theta \times [1 + ERO_x + ERO_z]^{1-\theta}} + f_0(1 + ERO_z)}{1 + f_0(1 + ERO_z)}.$$

To evaluate these three formulae, we can write them generally as

$$AF(x|z) = 1 - \frac{a(x) + f_0(1 + ERO_z)}{1 + f_0(1 + ERO_z)},$$

where, assuming ERO_x is an increasing function of x , $a(x) \leq 1$. Furthermore, $AF = 0$ [$a(x) = 1$] when $x = 0$ ($ERO_x = 0$) and AF increases as ERO_x increases.

Statistical interaction terms may be appended to the additive (text equation (4)) and multiplicative (text equation (5)) models to examine departure from those specific models. The additive model with interaction is

$$f[P(D|x, z)] = f[P(D|0, 0)](1 + ERO_x + ERO_z + \Delta xz), \quad (\text{A.3})$$

and the multiplicative model with interaction is

$$f[P(D|x, z)] = f[P(D|0, 0)][(1 + ERO_x)(1 + ERO_z)]e^{\delta xz}, \quad (\text{A.4})$$

where, in the presence of HCV infection, Δ is the incremental difference in the excess relative odds per unit difference in dose and e^δ is the relative change in the odds ratio (δ is the logarithm of the relative change) for a unit difference in dose. The attributable fractions corresponding

to these two interaction models are easily derived and equivalent to those above, except that the $a(x)$ terms include the full joint-effect risk model with interaction:

$$AF_{\text{add,int}}^{\text{O}}(x|z) = 1 - \frac{\frac{1+ERO_z}{1+ERO_x+ERO_z+\Delta xz} + f_0(1 + ERO_z)}{1 + f_0(1 + ERO_z)},$$

and

$$AF_{\text{mult,int}}^{\text{O}}(x|z) = 1 - \frac{\frac{1}{(1+ERO_x) \times (1+ERO_z) \times e^{\delta xz}} + f_0(1 + ERO_z)}{1 + f_0(1 + ERO_z)}.$$

References

- [1] Greenland S 1999 Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodologic error that has become a social problem *Am. J. Public Health* **89** 1166–9
- [2] Robins J M and Greenland S 1989 Estimability and estimation of excess and etiologic fractions *Stat. Med.* **8** 845–59
- [3] Greenland S and Robins J M 1988 Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions *Am. J. Epidemiol.* **128** 1185–97
- [4] Mosteller F 1987 Compensating for radiation-related cancers by probability of causation or assigned shares *Bull. Int. Stat. Inst.* **52** 571–7
- [5] NIH/NCI 2003 Report of the NCI-CDC Working Group to Revise the 1985 NIH Radioepidemiological Tables *NIH Publication No. 03-5387* (Bethesda, MD: National Institutes of Health/ National Cancer Institute) p 118
- [6] Whittemore A S and McMillan A 1983 Lung cancer mortality among US uranium miners: a reappraisal *JNCI* **71** 489–99
- [7] Thomas D C, McNeill K G and Dougherty C 1985 Estimates of lifetime lung cancer risks resulting from Rn progeny exposure *Health Phys.* **49** 825–46
- [8] Lubin J H and Steindorf K 1995 Cigarette use and the estimation of lung cancer attributable to radon in the United States *Radiat. Res.* **141** 79–85
- [9] Little M P 2002 Comparisons of lung tumour mortality risk in the Japanese A-bomb survivors and in the Colorado Plateau uranium miners: support for the ICRP lung model *Int. J. Radiat. Biol.* **78** 145–63
- [10] Seiler F A and Scott B R 1987 Mixtures of toxic agents and attributable risk calculations *Risk Anal.* **7** 81–90
- [11] Luebeck E G, Heidenreich W F, Hazelton W D, Paretzke H G and Moolgavkar S H 1999 Biologically based analysis of the data for the Colorado uranium miners cohort: age, dose and dose-rate effects *Radiat. Res.* **152** 339–51
- [12] Hazelton W D, Luebeck E G, Heidenreich W F and Moolgavkar S H 2001 Analysis of a historical cohort of Chinese tin miners with arsenic, radon, cigarette smoke, and pipe smoke exposures using the biologically based two-stage clonal expansion model *Radiat. Res.* **156** 78–94
- [13] Land C E, Hayakawa N, Machado S G, Yamada Y, Pike M C, Akiba S and Tokunaga M 1994 A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. II. Interactions with radiation dose *Cancer Causes Control* **5** 167–76
- [14] Beyea J and Greenland S 1999 The importance of specifying the underlying biologic model in estimating the probability of causation *Health Phys.* **76** 269–74
- [15] Fujiwara S, Kusumi S, Cologne J, Akahoshi M, Kodama K and Yoshizawa H 2000 Prevalence of anti-hepatitis C virus antibody and chronic liver disease among atomic bomb survivors *Radiat. Res.* **154** 12–9
- [16] Wong F L, Yamada M, Sasaki H, Kodama K, Akiba S, Shimaoka K and Hosoda Y 1993 Noncancer disease incidence in the atomic bomb survivors: 1958–1986 *Radiat. Res.* **135** 418–30
- [17] Cologne J B, Tokuoka S, Beebe G W, Fukuhara T and Mabuchi K 1999 Effects of radiation on incidence of primary liver cancer among atomic bomb survivors *Radiat. Res.* **152** 364–73
- [18] Neriishi K, Akiba S, Amano T, Ogino T and Kodama K 1995 Prevalence of hepatitis B surface antigen, hepatitis B e antigen and antibody, and antigen subtypes in atomic bomb survivors *Radiat. Res.* **144** 215–21
- [19] Sharp G B, Mizuno T, Cologne J B, Fukuhara T, Fujiwara S, Tokuoka S and Mabuchi K 2003 Hepatocellular carcinoma among atomic bomb survivors: significant interaction of radiation with hepatitis C virus infections *Int. J. Cancer* **103** 531–7

- [20] Sharp G B, Cologne J B, Fukuhara T, Itakura H, Yamamoto M and Tokuoka S 2001 Temporal changes in liver cancer incidence rates in Japan: accounting for death certificate inaccuracies and improving diagnostic techniques *Int. J. Cancer* **93** 751–8
- [21] Yoshizawa H 2002 Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future *Oncology* **62** (Suppl. 1) 8–17
- [22] Greenland S and Rothman K J 1998 Concepts of interaction *Modern Epidemiology* 2nd edn, ed K J Rothman and S Greenland (Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins) pp 329–42
- [23] Donato F *et al* 2002 Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women *Am. J. Epidemiol.* **155** 323–31
- [24] McCullagh P and Nelder J A 1989 *Generalized Linear Models* 2nd edn (London: Chapman and Hall)
- [25] Thomas D C 1981 General relative-risk models for survival time and matched case-control analysis *Biometrics* **37** 673–86
- [26] Preston D L, Shimizu Y, Pierce D A, Suyama A and Mabuchi K 2003 Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950–1997 *Radiat. Res.* **160** 381–7
- [27] Committee on Assessment of Centers for Disease Control and Prevention Radiation Studies from DOE Contractor Sites: Subcommittee to Review Radioepidemiological Tables, Board on Radiation Effects Research, Commission on Life Sciences, National Academy of Sciences 2000 *A Review of the Draft Report of the NCI-CDC Working Group to Revise the 1985 Radioepidemiological Tables* (Washington, DC: National Academy Press)
- [28] Yang Q, Khoury M J, Friedman J M and Flanders W D 2003 On the use of population attributable fraction to determine sample size for case-control studies of gene-environment interaction *Epidemiology* **14** 161–7
- [29] Seiler F A 1986 Assigned shares and combined insults *Risk Anal.* **6** 371–2

カレントセラピー

別刷

月刊カレントセラピー [別刷] 2004 VOL.22 NO.3 **3**月号

危険因子の民族差

藤原佐枝子*

abstract

骨密度は民族間に差があり、最も高いのが黒人で、次に白人、アジア人の順である。骨粗鬆症の危険因子として、年齢、性、体重、閉経、カルシウム摂取、運動、喫煙、カフェイン過剰摂取、アルコール過剰摂取など多くの因子が挙げられ、これらの危険因子は民族間で共通したものであり、頻度あるいは平均値は民族間で違う。しかし、民族間にみられる骨密度の差は、体重やライフスタイルなどを調整すると小さくなり、各危険因子が骨粗鬆症に寄与する割合は民族間でほぼ同じと考えられる。骨折発生率も民族間に差があるが、年齢、低骨密度、骨折既往は共通な危険因子である。骨密度、既存骨折は欧米白人と日本人においてほぼ同程度に将来の骨折を予測し、これらの危険因子の骨折予測能力には民族差はないと考えられる。

I はじめに

骨密度が最も高いのは黒人で、次に白人、アジア人の順である。骨折の頻度を比較すると、日本人の脊椎骨折の発生率は欧米白人に比べて約2倍高く¹⁾、大腿骨頸部骨折、上腕骨近位骨折、橈骨下端骨折の発生率は、北欧の約1/2程度であり、香港の中国人とほぼ同じである²⁾。このように、骨密度、骨折の発生率には民族差があることはよく知られているが、それに関与する危険因子に民族差があるのか、これらの危険因子が骨粗鬆症、骨折発症の予測能力に差があるのかについてレビューしていきたい。

II 骨粗鬆症の危険因子の民族差

骨粗鬆症の危険因子として、年齢、性、体重、閉経、カルシウム摂取、運動、喫煙、カフェイン過剰摂取、アルコール過剰摂取など多くの因子が報告されている。これらの危険因子は、どの民族においても共通に認められるものであり、各民族における平均値や頻度は異なっている。例えば、アジア人は白人に比べ体重、カルシウム摂取量は少ないなどである。

しかし、これらの危険因子が骨密度に寄与する割合に民族差はあるのであろうか。ヨーロッパ系、アフリカ系、ヒスパニック系、アジア系アメリカ人を対象にしたいくつかの調査で、体格あるいはライフスタイルを調整することで、人種間の骨密度の違いの一部あるいは大部分を説明できると報告されている^{3)~5)}。危険因子のなかで特に影響力が大きいのは

* 放射線影響研究所臨床研究部 副部長

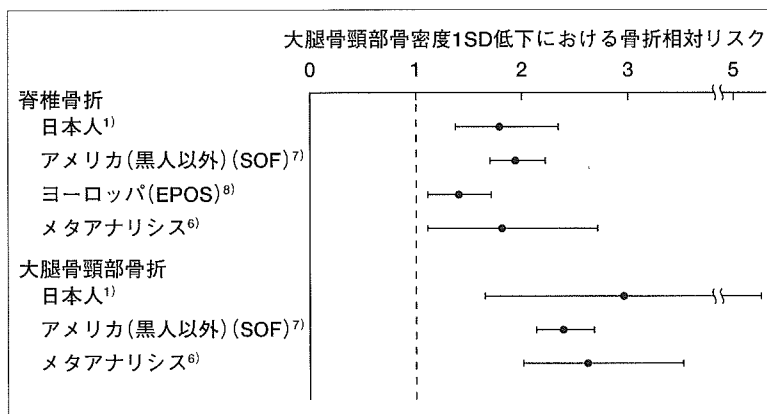


図1 骨密度による骨折リスク予測 (民族間の比較, 女性)
SOF : Study of Osteoporotic Fractures
EPOS : European Prospective Osteoporosis Study

体格で、体格のみ調整することで民族間の骨密度の差が消失したという報告もある⁴⁾。このことは、民族間で平均体重に差はあるが、単位当たりの体重が骨密度に与える影響は民族間でほぼ同じであることを示している。最近の報告³⁾では、アメリカに住む白人、フィリピン系、ラテンアメリカ系閉経後女性の骨密度の差は、体格、エストロゲン使用、カルシウムサプリメント使用、喫煙、飲酒、運動を調整すると小さくなり、これらの因子で骨密度の散らばりの20~40%が説明できるとしている。

III 骨折危険因子の民族差

1) 低骨密度

骨密度が将来の骨折の重要な予測因子であることは、多くのコホート調査から明らかになっている。橈骨下端、踵骨、椎体、大腿骨近位のどの部位の骨密度も、将来の骨折リスクを予測でき、ベースラインでの骨密度が1標準偏差 (SD) 低いと、脊椎骨折の相対リスク (relative risk : RR) は1.7~2.4、大腿骨頸部骨折のRRは1.6~2.6、橈骨下端骨折のRRは1.4~1.7、全骨折のRRは1.4~1.6である⁶⁾。これらの調査のほとんどは白人高齢女性を対象にしている。

アジア人を対象に、骨密度と骨折リスクを縦断的に検討した調査は、今のところ著者らの日本人コホートを約4年間追跡した調査¹⁾のみである。ベースライン腰椎骨密度が1SD低いと脊椎骨折は1.5倍となり、大腿骨頸部骨密度が1SD低いと脊椎骨折は1.8倍となった。大腿骨頸部骨折については、腰椎骨密度

が1SD低いと1.4倍、大腿骨頸部骨密度が1SD低いと2.9倍であった。図1に日本¹⁾、アメリカ⁷⁾、ヨーロッパ⁸⁾、メタアナリシス⁶⁾での骨密度による骨折リスク予測結果を比較している。どの調査も骨密度1SDの絶対量はほぼ同じ値を示していて、骨密度1SD当たりの骨折予測能力は、日本人と欧米白人に大きな差はないと考えられる。

2) 既存骨折

既存骨折も将来の骨折の決定因子である。1966年から1999年までに発表された文献のメタアナリシスの結果⁹⁾では、既存骨折があると、そうでない人に比べ将来の骨折リスクは約2倍、既存脊椎骨折があると将来の脊椎骨折は4倍であった。この解析結果は、骨密度は考慮に入れられていないが、最近の多くの調査から、骨密度を調整しても、既存骨折は将来の骨折の重要な危険因子となることが明らかになっている。これは、既存骨折は、単に低骨密度を反映しているだけでなく、骨の微細構造の欠陥、転倒しやすさ、転倒したときに骨折を防ごうとする反射的な行動能力の低下のサロゲートマーカーとなっていると考えられる。ヨーロッパで行われた調査 (European Prospective Osteoporosis Study : EPOS)⁸⁾で、年齢、性、腰椎骨密度を調整すると、既存脊椎変形がある人は、将来の脊椎骨折リスクは、2.9倍 (95%信頼区間 : 1.7~5.1) で、著者らの日本人集団においては、年齢、腰椎骨密度を調整すると、既存脊椎骨折があると将来の脊椎骨折のリスクは女性では2.9倍 (95%信頼区間 : 2.0~4.3) とほぼ同じRRを示した。既存骨折は、白人、日本人に共通した将来の骨折の大きな予測因子であり、その予測能

方に民族差はないと考えられる。

IV おわりに

多くの疫学調査から、骨密度や骨折頻度には民族間で差があることが明らかになり、その差を説明する危険因子の解明も進んでいる。骨密度に関しては、体重、体格が民族差を説明する重要な因子である。骨折の危険因子について、民族差を説明するために直接比較した調査はほとんどないが、低骨密度あるいは既存骨折は民族にかかわらず同じように骨折に寄与すると考えられている。民族間の骨折の発生率の差が、骨密度、既存骨折あるいはその他の危険因子でどの程度まで説明できるのかについての検討が進むことによって、今後は、どの民族にもグローバルに使うことのできる骨折高リスク者判定のための危険因子が確立していくであろう。

参考文献

- 1) Fujiwara S, et al : Fracture Prediction from Bone Mineral Density in Japanese Men and Women. *J Bone Miner Res* 18 : 1547~1553, 2003
- 2) Hagino H, et al : Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori prefecture, Japan. *Bone* 24 : 265~270, 1999
- 3) Morton DJ, et al : Bone mineral density in postmenopausal Caucasian, Filipina, and Hispanic women. *Int J Epidemiol* 32 : 150~156, 2003
- 4) Ross PD, et al : Body size accounts for most differences in bone density between Asian and Caucasian women. *Calcif Tissue Int* 59 : 339~343, 1996
- 5) Russell-Aulet M, et al : Bone mineral density and mass in a cross-sectional study of White and Asian women. *J Bone Miner Res* 8 : 575~582, 1993
- 6) Marshall D, et al : Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 312 : 1254~1259, 1996
- 7) Stone KL, et al : BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types : Long-term results from the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 18 : 1947~1954, 2003
- 8) The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group : The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *J Bone Miner Res* 17 : 2214~2221, 2002
- 9) Klotzbuecher CM, et al : Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures : A summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 15 : 721~739, 2000

日本臨牀 62 卷 増刊号 2 (2004 年 2 月 28 日発行) 別刷

骨粗鬆症学

—基礎・臨床研究の新しいパラダイム—

III. 疫学研究

脊椎骨折の発生率

藤原佐枝子

III. 疫学研究

脊椎骨折の発生率

Incidence of spine fracture

藤原佐枝子

Key words : 脊椎骨折, 骨粗鬆症, 有病率, 発生率, コホート

はじめに

脊椎骨折(spine fracture)は骨粗鬆症による骨折の中で最も頻度が高い骨折であるが, 疫学調査は難しい疾患であった. その理由の一つは, 脊椎骨折を起こしても症状が軽い場合も多く, 必ずしも医療施設を受診するとは限らないため, 病院調査ですべての患者数を把握することはできず, 頻度調査を行うには, 対象となる集団すべてにX線検査を行い骨折の判定をする必要があるからである. 更に, 従来から行われている脊椎骨折の定性的診断は, 読影者間の不一致が生じやすく, 疫学調査には適さなかった. しかし, 最近では, 標準化した診断法が設定され, 大規模集団における有病率あるいは発生率が次々と報告されている.

1. 脊椎骨折の有病率

客観的に脊椎骨折・変形を評価する方法として, 半定量的評価法(semiquantitative assessment)や椎体の高さを測定し評価する形態計測(morphometry)が使われる. 半定量的評価法は, 基準が設定, 図示され, 骨折変形が正常からgrade 3(severely deformed vertebra)まで5つに分類されている. morphometryは, 各椎体の前縁高, 中央高, 後縁高を測定し, その集団の平均値を求め, 基準範囲から一定の値以上減少

した場合を骨折として判定する方法で, 3標準偏差(SD), 20%など幾つかの判定基準が報告されている. しかし, 今のところ, 国際的に統一されたゴールドスタンダードはない.

我が国において地域住民を対象に求められた脊椎骨折有病率を図1に示す¹⁻³⁾. 診断基準は, 広島調査は各椎体高の平均値から-3SD以下を示す椎体を骨折ありとし, 和歌山調査は日本骨代謝学会の診断基準, 山梨県調査は半定量法を用いているため, 地域の比較はできない. 脊椎骨折の有病率は年齢とともに増加し, 70歳以降に有病率は急増し, 80-84歳で40%を超す. また, 70歳以降になると, 2つ以上の脊椎骨折をもつ割合が増加した.

同じ診断基準(平均値から-3SD)を使った2つの報告^{1,4)}から, 日本人, 日系アメリカ人(ハワイ日系人), アメリカ白人(ミネソタ住人, 米国多施設骨粗鬆症性骨折研究参加者(SOF)), および北京の中国人女性の椎体変形(vertebral deformity)の有病率を比較すると, 広島の有病率が最も高く, 日系アメリカ人, 北京の中国人, アメリカ白人はほぼ同じであった.(図2). 日本人と日系アメリカ人は, 同じ遺伝的背景をもっているが, 有病率は日本人の方が高く, 日系アメリカ人の約1.8倍であった¹⁾. この有病率の差は, 骨密度と初経, 閉経年齢を調整すると, 認められなくなることから, 2つの集団の有病

Saeko Fujiwara: Department of Clinical Studies, Radiation Effects Research Foundation 放射線影響研究所臨床研究部

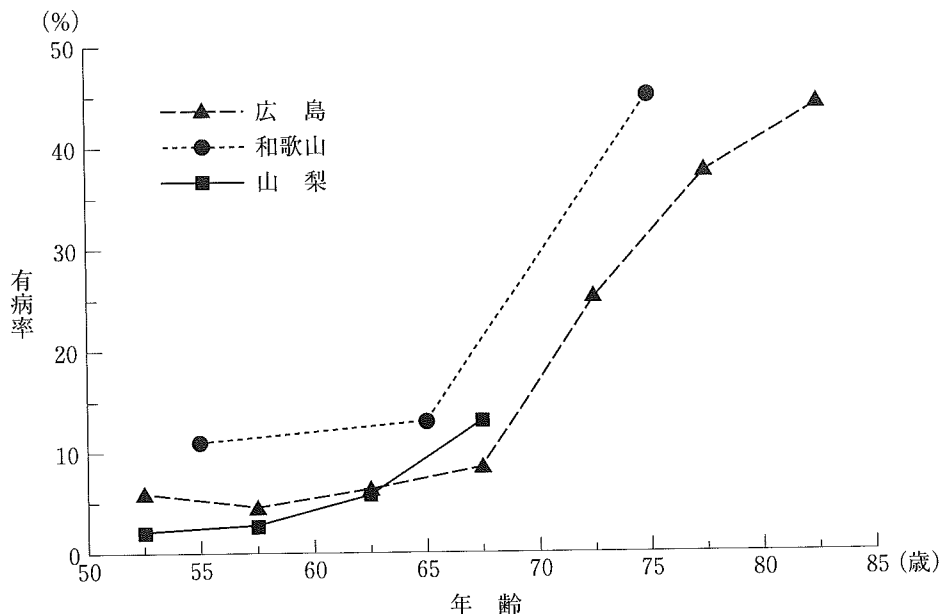


図1 脊椎骨折の有病率(女性)の地域比較(文献¹⁻³⁾から作図)
 広島, 和歌山, 山梨の住民を対象にした有病率調査。
 ただし, 診断基準は3集団とも異なる。

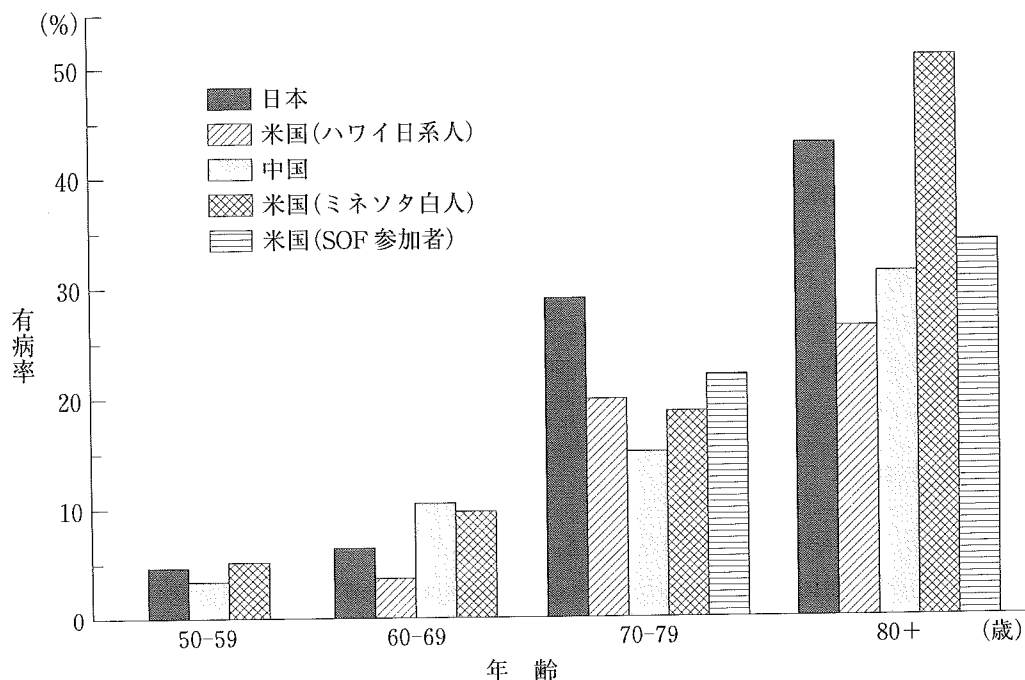


図2 脊椎骨折の有病率(女性)の国際比較(文献^{1,4)}から作図)
 診断基準は同じ。

率の差は, 日本人と日系アメリカ人の骨密度および初経, 閉経年齢の差によって生じていると考えられる⁵⁾。

2. 脊椎骨折の発生率

発生率は, 一定期間内に発生する新しく骨折を起こした人の単位人口に対する割合で, 骨折の発生を直接示す。脊椎骨折の発生率を求める

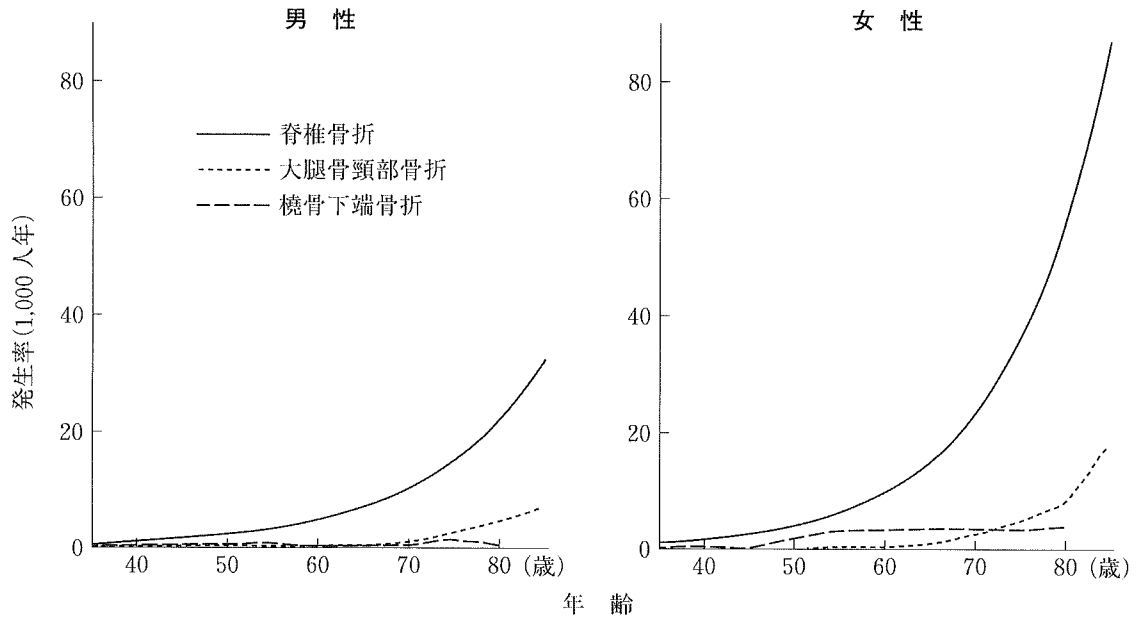


図3 骨粗鬆症性骨折の発生率の比較(日本人)(文献^{6,7)}から作図)

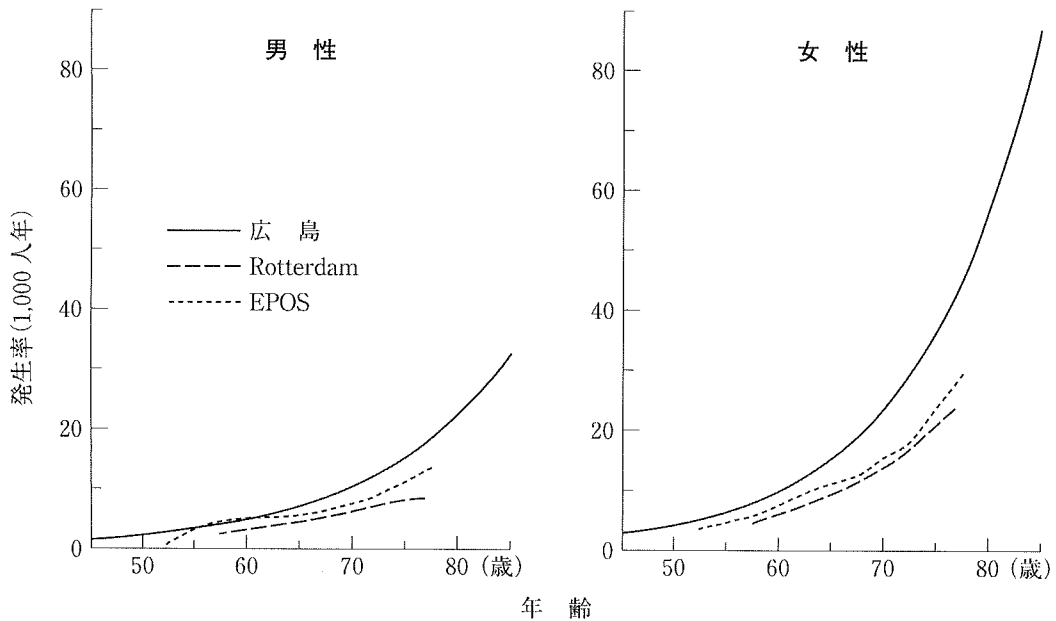


図4 脊椎骨折の発生率の国際比較(文献^{6,8,9)}から作図)

ためには、一定集団に、継続的に脊椎 X 線検査を行わなければならないため、発生率の報告は国際的にみても少ない。

日本人において発生率を求めた報告は、著者らの広島のコホート(cohort)について求めた調査のみである⁶⁾。図3は、脊椎骨折発生率と大腿骨頸部骨折と橈骨下端骨折の発生率²⁾を重ねたものである。脊椎骨折発生率は、70歳代の女

性では、大腿骨頸部骨折の5倍以上であり、脊椎骨折は骨粗鬆症性骨折の中で最も頻度の高い骨折である。

日本人とヨーロッパのコホートにおける発生率の比較を図4に示す。日本人コホートおよびヨーロッパ多施設研究(European Prospective Osteoporosis Study: EPOS)⁸⁾は、追跡前後の椎体高を比較して20%以上低下していると骨折

の新規発生とし、Rotterdam 研究⁹⁾は、15%以上低下をカットオフ値として使っている。異なる診断基準を使っているが、Rotterdam 研究と EPOS の発生率は近い値を示し、日本人集団に比べると発生率は低い。EPOS では、50-79 歳の脊椎骨折発生率は、女性で年間 1.1%、男性で 0.6% で、ヨーロッパ各国の発生率を比較すると、スカンジナビアで高く、特にスウェーデンで高かった。

脊椎骨折の発生率は、いずれのコホートにおいても、女性は、男性に比べ高い。しかし、同じ骨密度における骨折発生率は性差がなく、発生率の性差は、骨密度を調整すると認められなくなる事が報告されている^{6,9,10)}。

おわりに

標準化された診断基準を使って、各国において、脊椎骨折の有病率・発生率が明らかになってきた。有病率、発生率は、日本人は、日系アメリカ人、ヨーロッパ、米国の白人、北京の中国人に比べ高く、どの集団においても女性が低い。しかし、男女あるいは日本人と日系アメリカ人の脊椎骨折の頻度の差は、骨密度の差によって説明できることがわかってきた。今後は、アジアの国における脊椎骨折の有病率、発生率の調査が望まれるとともに、国間の頻度の差に影響している骨密度以外の因子があるのかについての検討が進むであろう。

■ 文 献

- 1) Ross PD, et al: Japanese women in Hiroshima have greater vertebral fracture prevalence than Caucasians or Japanese in the US. *Int J Epidemiol* 24: 1171-1177, 1995.
- 2) Yoshimura N, et al: Prevalence of vertebral fractures in a rural Japanese population. *J Epidemiol* 5: 171-175, 1995.
- 3) Kitazawa A, et al: Prevalence of vertebral fracture in a population-based sample in Japan. *J Bone Miner Metab* 19: 115-118, 2001.
- 4) Ling X, et al: Vertebral fractures in Beijing, China: The Beijing Osteoporosis Project. *J Bone Miner Res* 15: 2019-2025, 2000.
- 5) Huang C, et al: Determinants of vertebral fracture prevalence among native Japanese women and women of Japanese descent living in Hawaii. *Bone* 18: 437-442, 1996.
- 6) Fujiwara S, et al: Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 18: 1547-1553, 2003.
- 7) Hagino H, et al: Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori prefecture, Japan. *Bone* 24: 265-270, 1999.
- 8) The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group: Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 17: 716-724, 2002.
- 9) Van Der Klift M, et al: The incidence of vertebral fracture in men and women: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 17: 1051-1056, 2002.
- 10) The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group: The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *J Bone Miner Res* 17: 2214-2221, 2002.

日本臨牀 62 卷 増刊号 2 (2004 年 2 月 28 日発行) 別刷

骨粗鬆症学

—基礎・臨床研究の新しいパラダイム—

XI. 骨折予防

骨折リスクの予測因子

藤原佐枝子

XI. 骨折予防

骨折リスクの予測因子

Predictors for osteoporotic fracture

藤原佐枝子

Key words : 骨折リスク, 予測因子, 骨密度, 骨質, DXA

はじめに

骨折の発生は、主に‘骨の強さ’と‘外力(転倒など)’によって規定される。骨の強さは、骨密度(bone mineral density), 骨質, 骨の微細構造などによって決まるが、骨の質, 骨の微細構造を簡便かつ客観的に測定する方法が今のところないため、骨密度で代表される。大腿骨頸部, 上腕骨近位, 橈骨下端の骨折は、転倒して発生することが多いので、転倒しやすさに影響を与える因子の関与も大きい。更に、大腿骨頸部骨折については、大腿骨頸部軸長など解剖学的構造も骨折の予測因子となる。

1998年の国際骨粗鬆症財団による骨粗鬆症に関する文献レビューでは、臨床的に有用な骨折の危険因子として、骨密度, 40歳以降の骨折の既往, 大腿骨頸部, 橈骨, 脊椎骨折の家族歴, 体重が少ない, 現在の喫煙の5つを選んでいる¹⁾。本稿では、骨折リスクの予測因子として、骨密度, 骨折既往を中心に述べていきたい。

1. 骨量による骨折リスク予測

a. 骨密度

骨密度は、骨折リスクの最も重要な予測因子である。骨密度の測定は、単一X線吸収法(single X-ray absorptiometry: SXA)あるいは二重X線吸収法(dual X-ray absorptiometry: DXA)で

測定した橈骨下端, 踵骨, 椎体, 大腿骨近位のどの部位の骨密度も、将来の骨折を予知する。1985-94年までに発表された論文のメタアナリシス²⁾および2002年までのシステマティック・レビュー³⁾では、女性では、骨密度が1標準偏差(SD)低いと脊椎骨折のリスクは1.7-2.4倍, 大腿骨頸部骨折のリスクは1.5-2.6倍, 橈骨下端骨折のリスクは1.4-1.8倍, 全骨折で1.4-1.6倍であった(表1)。大腿骨頸部骨折を最も予知する部位は、大腿骨頸部骨密度であったが、他の部位の骨折については、どの部の骨密度もほぼ同じ程度に各骨折を予測した。

上記のメタアナリシスやシステマティック・レビューに含まれる報告の多くは、65歳以上の高齢女性を対象にしているが、閉経周辺期あるいは閉経後早期の女性においても、骨密度は骨折を予知した。75-80歳以上の高齢女性においては、骨密度1SD低下当たりの相対リスク(relative risk)は低下するが、発生率自体が高くなるため絶対リスクは高くなり、骨密度は有効な骨折の予知因子である。

予測が可能な期間として、1回の骨密度測定によって、少なくとも8-11年後においても骨折を予知するという報告があるが、骨密度の予知力は、追跡期間が長くなると低下した⁴⁾。

男性においても、いずれの部位の骨密度も骨折を予知した。男性は女性に比べ、脊椎骨折の

Saeko Fujiwara: Department of Clinical Studies, Radiation Effects Research Foundation 放射線影響研究所臨床研究部

表 1 骨密度, 踵骨超音波測定値の骨折リスク予測^{2,3)}

骨密度 測定部位	骨密度 1 標準偏差当たりの骨折相対リスク					
	手 首	大腿骨頸部		脊 椎		全 体
	文献 2	文献 2	文献 3	文献 2	文献 3	文献 2
大腿骨頸部	1.4	2.6	2.4	1.8	1.9	1.6
腰 椎	1.5	1.6	1.5	2.3	1.9	1.5
遠位橈骨	1.7	1.8	1.5	1.7	1.7	1.4
近位橈骨	1.8	2.1		2.2		1.5
踵 骨	1.6	2.0	1.8	2.4	1.7	1.5
全 体	1.6	2.0		2.1		1.5
踵骨超音波		2.2	1.6	1.8		1.5

発生率は低いが, 同じ骨密度における発生率はほぼ同じで^{5,6)}, 一定の単位当たりの骨密度に対する脊椎骨折の相対リスクは男女同じであった。

著者らの日本人のコホート調査⁶⁾では, 女性では, 腰椎骨密度が 1SD 低下すると脊椎骨折は 1.5 倍, 大腿骨頸部骨密度が 1SD 低下すると 1.8 倍になった。大腿骨頸部骨折は, 腰椎骨密度が 1SD 低下すると 1.4 倍, 大腿骨頸部骨密度が 1SD 低下すると約 3 倍になった。この結果は, 骨密度の骨折予知力は, 日本人と白人に差はないことを示している。また, 日本人男性においても, 骨密度の骨折リスク予知力は女性と変わらなかった。

b. 超音波による骨量評価測定値

超音波による骨量測定(quantitative ultrasound: QUS)は, 骨に超音波を当てることで, 超音波伝播速度(speed of sound: SOS), 広帯域超音波減衰係数(broadband ultrasound attenuation: BUA)を得て, これを骨量評価に使っている。システムティック・レビューによると, BUA, SOS 1SD 低下に対する大腿骨頸部骨折の相対リスクはそれぞれ 1.7-2.0 であった⁷⁾。骨密度を調整しても, 相対リスクは変わらず, BUA や SOS は, 骨密度とは独立して, 骨折を予知した。このことから, 超音波測定値は, 骨質を評価しているのではないかと考えられている。ただし, 一般に, QUS の測定精度は, DXA に比べて劣るとされている。また, 我が国においては, 縦断的に QUS 測定値の骨折リスクを評価した報告はなく, QUS 機種別の検討を含

表 2 既存骨折と将来の骨折リスクとの関係(女性, meta-analysis)⁸⁾

既存 骨折部位	将来の骨折の相対リスク			
	手 首	椎 体	大腿骨頸部	全 体
手 首	3.3	1.7	1.9	2.0
椎 体	1.4	4.4	2.3	1.9
大腿骨頸部	—	2.5	2.3	2.4
全 体	1.9	2.0	2.0	2.0

めて, 今後の検討が必要であろう。

2. 骨折既往と骨折リスク

骨折既往は, 骨密度とともに, 将来の骨折の重要な予知因子である。Klotzbuecher ら⁸⁾の文献的検討によれば, 女性においてどの部位の既存骨折も将来の骨折の予知因子になり, 骨折既往がある女性は, そうでない女性に比べ, 約 2 倍, 将来の骨折を起こしやすい(表 2)。既存脊椎骨折は, 将来の脊椎骨折を最もよく予知し, 既存脊椎骨折のある人は, 将来の脊椎骨折リスクは 4 倍であった。この関係は, 骨密度を調整しても認められた。脊椎骨折数が多いほどリスクは高く, 臨床的な脊椎骨折でも, 形態学的に判定した脊椎骨折でも, 予知力は変わらなかった。

日本人においても同様の結果が得られ, 骨密度を調整後, 脊椎骨折既往があると男女とも, 将来の脊椎骨折リスクは 3-4 倍になった。また, 脊椎骨折既往があると大腿骨頸部骨折の発生率は 3-5 倍になった⁶⁾。

骨折既往が、骨密度と独立して、将来の骨折を予知する理由として、骨折既往は骨の微細構造の欠陥や、転倒しやすさ、転倒したときに骨折を防ごうとする反射的な行動能力の低下などを間接的に示している可能性がある。特に、既存脊椎骨折が、脊椎骨折を強く予知するのは、上記の理由以外に、いったん脊椎骨折を起こすと、姿勢の変化が生じ、脊柱周辺の筋肉の緊張が起こって、新たな脊椎骨折を起こしやすくなる可能性が考えられている。

3. その他の予測因子

a. 家族歴

家族歴は骨折を予知し、特に母親の骨折歴をもつ人は、骨粗鬆症性骨折のリスクが高い。骨密度を調整しても、母親の家族歴をもつ人は、骨折リスクが1.5-2倍に高まった⁹⁾。

b. 体重

体重が多い人は骨量が高く、大腿骨頸部骨折の発生に予防的に働くことは多くの報告で認められている。体重が多いと骨に対する直接的な負荷になること、体重は栄養状態が良いこと、カルシウムの摂取が多いことを間接的に示している可能性があり、更に、大腿骨頸部骨折においては、転倒など外力が加わったとき、脂肪組織が厚いことがパットとしての役割をしている可能性が考えられる。

一方脊椎骨折については、最近、European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)で、50-79歳の男女各3,000人について、縦断調査から危険因子が検討された¹⁰⁾。BMIが大きいこと、体重が多いことは、脊椎骨折発生に予防的ではあったが、統計学的には有意ではなかった。著者らの調査⁶⁾でも、骨密度を調整すると、体重、BMIは脊椎骨折の予測因子にならなかった。これは、体重が脊椎骨折発生に及ぼす影響は、骨密度を介したもので、骨密度とは独立しては、脊椎骨折に影響を与えないことを示している。

c. 初経・閉経年齢

初経・閉経年齢などの女性ホルモンに関係す

る因子は、骨量や骨折に影響を与える。初経年齢が遅いこと、閉経年齢が早いことは、骨密度を低下させ、脊椎骨折のリスクを高める。しかし、大腿骨頸部骨折に関しては、初経・閉経年齢の影響は必ずしも一致していない。

d. ライフスタイル、その他の因子

大腿骨頸部骨折は、転倒によって起こることが多いので、転倒に影響する因子、例えば、麻痺、睡眠薬、長時間作用ベンゾジアゼパム、抗けいれん薬、飲酒、視力低下、全身衰弱、筋力低下などが危険因子となる。骨量に影響を与えることで、間接的に大腿骨頸部骨折に影響を与える因子としては、多量のコーヒー摂取、身体活動性低下、低栄養状態、喫煙、飲酒、カルシウム摂取などである。

脊椎骨折についても、骨量に影響を与えるライフスタイルは危険因子になり得るが、前述のEPOS調査¹⁰⁾では、喫煙、アルコール摂取、身体活動性、牛乳摂取などライフスタイルと脊椎骨折発生との関係は認められなかった。

ライフスタイル因子に関して、多くの報告があるが必ずしも同じ結果が得られていないのは、骨折の発生は、多くの因子の影響を受け、ライフスタイル因子の一つ一つは、骨折発生に寄与する割合は小さいためと考えられる。

おわりに

骨粗鬆症に関連する骨折の予測因子のうち、年齢、骨密度、骨折既往は、どの調査においても認められ、どの部位の骨折にも共通する予測因子である。骨密度が同じであっても、年齢が高いあるいは既存骨折があると、将来の骨折リスクは高いことから、年齢、既存骨折は、骨質、骨の微細構造のサロゲートマーカーとなると考えられる。骨質、骨の微細構造の客観的かつ簡便な評価方法が開発されれば、これらを組み合わせることで、骨折予知が更に向上されるであろう。

■ 文 献

- 1) National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the Evidence for Prevention, Diagnosis and Treatment and Cost-Effective Analysis. *Osteoporos Int* 8(Suppl 4): S47-S80 1998.
- 2) Marshall D, et al: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312: 1254-1259, 1996.
- 3) Cummings SR, et al: Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 16: 1889-1897, 2002.
- 4) Huang C, et al: Short-term and long-term fracture prediction by bone mass measurements: a prospective study. *J Bone Miner Res* 13: 107-113, 1998.
- 5) The European Prospective Osteoporosis Study(EPOS) Group. The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *J Bone Miner Res* 17: 2214-2221, 2002.
- 6) Fujiwara S, et al: Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 18: 1547-1553, 2003.
- 7) Gregg EW, et al: The epidemiology of quantitative ultrasound: A review of the relationship with bone mass, osteoporosis and fracture risk. *Osteoporos Int* 7: 89-99, 1997.
- 8) Klotzbuecher CM, et al: Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: A summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 15: 721-739, 2000.
- 9) Fox KM, et al: Family history and risk of osteoporosis fracture. *Osteoporos Int* 8: 557-562, 1998.
- 10) Roy DK, et al: Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study(EPOS). *Osteoporos Int* 14: 19-26, 2003.

骨粗鬆症治療

別刷

腰椎変形とQOL

藤原佐枝子*

臨床的な椎体骨折だけでなくX線像を形態計測で判定された椎体変形があっても、死亡率・入院率は高い。臨床的な椎体骨折を起こした人の約半数は臥床が必要となり、臥床日数、日常生活の制限される日数は大腿骨頸部骨折より長い。多くの報告から、椎体骨折、椎体変形をもつ人は、日常生活動作(ADL)、生活の質(QOL)の低下が認められ、変形の程度が強いほど、変形椎体の数が多いほど低下していた。さらに、椎体変形に身長短縮や後弯など脊柱変化を伴うとよりQOLは低下した。新規骨折・変形は痛み、身体機能をより悪化させ、骨折後経過時間もこれらに影響を与える重要な因子である。椎体骨折、椎体変形は高齢者のQOLに与える影響を考慮に入れた予防対策・治療選択が必要である。

Key words 腰椎変形, QOL, ADL, 死亡率, 臨床的椎体骨折

はじめに

高齢社会の到来とともに、わが国では寝たきり、高齢者の介護が問題となっている。骨折は寝たきりの原因として脳卒中について多く、要介護者の原因疾患の12%を占める。大腿骨頸部骨折後は死亡率が高まり、歩行困難など日常生活動作(activities of daily living: ADL)低下につながることはよく知られている。脊椎骨折は、数年前までは、骨折後の一次的な痛みは問題になるが、その後のADLや生活の質(quality of life: QOL)についてはそれほど問題にされていなかった。しかし、脊椎骨折は、骨粗鬆症に伴う骨折のなかで最も頻度が高く、50歳女性の椎体骨折のライフタイムリスク(一生のうち骨折を起こす可能性)は約40%で、高齢者のQOLを考えるうえで、無視できないものである。椎体骨折・変形が長期の

ADLやQOLに対する影響について調査がおこなわれ、ADL、QOLに及ぼす影響が明らかになりつつある。

椎体骨折・椎体変形後の死亡率

腰背痛があって医療機関を訪れた臨床的な椎体骨折患者の生存率は低く、5年間で生存率が20%低下することが報告されている¹⁾。臨床的な椎体骨折だけではなく、脊椎X線検査で椎体の形態計測をおこない判定した椎体変形をもつ人の死亡率も高い。ヨーロッパの追跡調査EPOS (European Prospective Osteoporosis Study)では、男女6480人(年齢50~79歳)を対象にして、2.3年間追跡し死亡率を比較したところ、椎体変形をもつ人の死亡率は女性で1.9倍、男性で1.3倍であった²⁾。65歳以上の米国人9575人を8.3年間追跡した調査³⁾でも、椎体変形をも

* FUJIWARA Saeko/放射線影響研究所臨床研究部

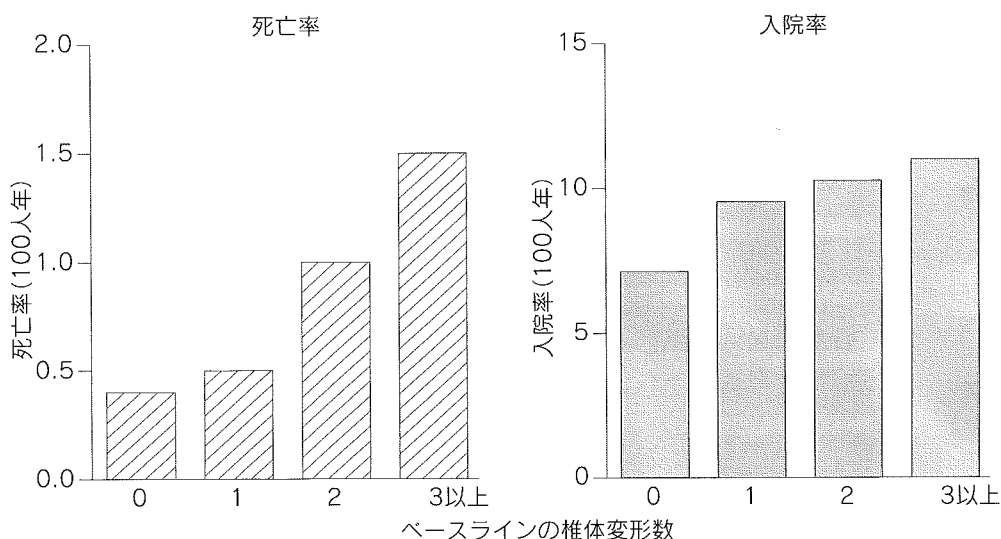


図1 椎体骨折後の死亡率・入院率，女性
追跡期間は平均4.2年で年齢，治療を調整している。(Ensrud KE *et al*, 2000⁴⁾より改変引用)

つ人は死亡率が高く，死亡の原因として，癌および肺疾患による死亡率が高かった³⁾。55歳～81歳までの低骨量を示す米国人女性約6500人を平均2.9年間追跡した調査FIT (Fracture Intervention Trial)においても，椎体変形がある人はない人に比べ死亡率，入院率が高く，喫煙，身体活動性，高血圧，冠動脈疾患，閉塞性肺疾患，50歳以降の骨折，健康状態，大腿骨頸部全体の骨密度，body mass indexを調整してもその結果はかわらなかった(図1)⁴⁾。死亡率，入院率はベースラインの椎体変形の数が増えるほど高かった⁴⁾。

椎体変形・骨折だけでなく，骨密度自体が独立した因子として，生存率の予知因子であるという報告もある。年齢，性，疾患を調整しても骨密度は70歳以上の人の生存率を予知するという報告⁵⁾，女性においては骨密度と死亡率は関係がなかったが，男性においては骨密度と死亡率に非線形の関係性を認めた報告がある⁶⁾。

椎体骨折・変形とQOL

前述のFIT調査では，追跡期間に骨折を起こした909人について，骨折部位別に骨折後の臥床日数，活動性が制限された日数を調査している⁷⁾。大腿骨頸部骨折を起こした人の94%，臨床的椎体骨折を起こした人の約半数(腰椎骨折53%，胸椎骨折47%)が臥床を必要とし，大腿

骨頸部骨折は他の骨折にくらべ臥床率は最も高かった(図2)。しかし，平均臥床期間，生活活動性が制限された日数は，大腿骨頸部骨折より腰椎骨折が長かった(図3)。

QOLの評価は，症状，健康状態，身体機能，社会的活動，精神機能などから構成される質問票によって評価される。骨粗鬆症あるいは椎体骨折患者についてのQOLの評価は，骨粗鬆症あるいは椎体骨折患者をターゲットとしてつくられた質問票や一般的なQOLの評価として開発された方法を使って報告されている。QUALEFFO(Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis)は，ヨーロッパ骨粗鬆症財団が骨粗鬆症患者のQOLを評価するためにつくったもので，この調査票を使って椎体骨折をもつ低骨量患者のQOLを評価すると，QUALEFFOスコアは椎体骨折数，とくに腰椎椎体骨折が増えるほど高くなった(図4，カラーアトラス&レビュー参照)⁸⁾。椎体骨折，Pluijmら⁹⁾は，椎体変形数と，5cm以上の身長短縮，ADL困難性，3日以上の臥床，3日以上の活動制限と関連があったと報告している。一般的なADL・QOL評価として使われているSF-36を用いても，身体機能，精神面ともに，椎体骨折患者のスコアが低かった¹⁰⁾。

中等度あるいは高度の椎体変形をもっている人には，慢性的腰痛，全般的あるいは背部に特異的な機能障害，腰痛による行動の制限，背中への形に対する不満が多い