

## Summary

## Epidemiology of osteoporosis, and its association with fatty acid

Shigeyuki Muraki\*, Noriko Yoshimura\*\*

As our population rapidly ages, osteoporosis has become a serious problem. The prevalence of osteoporosis is over 50% in women and over 30% in men in their 80's. The incidence of hip fractures, which are the most serious complication for osteoporosis patients, is increasing. There are over 100 thousands new osteoporosis patients a year. The incidence of vertebral fractures is still five times that of the number of hip fractures. The incidence of hip and vertebral fractures rapidly increases in those over 70 years of age. No symptoms are present with osteoporosis itself, however, osteoporotic fractures, especially hip fractures and vertebral fractures, are associated with high

mortality rates, up to five years after the occurrence of the fracture. Thus, therapy for osteoporosis in the elderly is quite important. Recently, prostaglandin (PG), which is synthesized from fatty acids, has become a hopeful new agent for osteoporosis therapy. Prostaglandin E<sub>2</sub> has an important role for both bone formation and absorption, and is associated with increasing bone mineral density under mechanical stress. However, PGE<sub>2</sub> cannot be used for osteoporosis therapy because of present side effects. Development of PGE<sub>2</sub> agents without side effects is on going.

**Key words** : osteoporosis, fatty acid, fracture, mortality, prostaglandin

\* Department of Clinical Motor System Medicine, \*\* Department of Joint Disease Research, 22nd Century Medical and Research Center, Faculty of Medicine, University of Tokyo

**FUSO** の人工腎臓透析用剤 キンダリーシリーズに  
粉末型製剤を加えさらに充実しました。

# キンダリー® 2E号・キンダリー® 3E号

	剤型	製品名	電解質組成 (mEq/L)							ブドウ糖 (mg/dL)	セット内容
			Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>++</sup>	Mg <sup>++</sup>	Cl <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>		
重碳酸型透析用剤	粉末型	キンダリー 2E号	140.0	2.0	3.0	1.0	110.0	8.0	30.0	100.0	(A 剤: 2,856g) (B 剤: 882g) ×3
		キンダリー 3E号	140.0	2.0	2.5	1.0	114.5	8.0	25.0	150.0	(A 剤: 3,120g) (B 剤: 735g) ×3

◇効能・効果、用法・用量及び使用上の注意についてはそれぞれの添付文書をご参照下さい。

〔資料請求先〕 扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 医薬情報部門  
〒536-8523 大阪市城東区森之宮2丁目3番30号

2005年3月作成

薬価基準収載品

 扶桑薬品工業株式会社

## 罹患率と有病率

吉村典子

YOSHIMURA Noriko

(東京大学医学部附属病院22世紀医療センター関節疾患総合研究講座)



### はじめに—疫学とは何か？

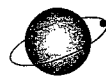
EBM(evidence-based medicine)の導入とともに、人間を対象とした臨床研究が増加し、疫学という名称もそう耳新しい言葉ではなくなってきた。しかしそれでも医療専門家においてさえ「疫学イコール統計」との連想から「疫学とはなにか小難しいもの」といった誤解があるように思われる。

疫学(epidemiology)の語源をたどると、epi(上に), demos(人々), logia(科学)の3つの言葉からなっていることから、疫学は人々の上に起こるさまざまな事柄について研究するサイエンスの一部門と考えることができる。国際疫学学会(International Epidemiological Association)が編纂した疫学事典では疫学を具体的に以下のように定義している：疫学とはある特定の間集団と対象とし、その健康に関連する状態あるいは事象の分布と決定要因を明らかにし、健康問題の解決に役立つ学問である(The study of the distribution and determinants of health related states or events in specified populations, and

the application of this study to control health problems.)。

疫学は統計学の一分野でもなければ、なにか小難しいことを扱っているわけでもない。それどころかほんのわずかな知識だけで、臨床研究の研究デザインを改善し、結果の解釈の質をアップさせる有益なツールであるといえる。

本稿では、疫学研究においてよく用いられる指標である罹患率と有病率について定義とその利用について概説する。



### 割合、比、率

人間集団を対象として健康に関連する要因の分布を明らかにするためには、まずその疾病の頻度を明確にする必要がある。この疾病の頻度を示す指標は、どの集団においても使用でき、比較可能な共通の指標でなければならぬ。このような共通の指標として罹患率や有病率があげられるのである(後述)が、このような指標は大きく分けて①割合(proportion)、②比(ratio)、③率(rate)のいずれかの形であらわされる。この頻度を示す指標の分類はつねに意識される必要があるため、罹患率や有病率の説明の前に、簡単に述べておくことにする。

まず割合とは、ある集団全体のなかで、特定の特徴をもつものが占める部分の大きさをいう。例としては集団のなかでの喫煙率などが割合に含まれる。割合は0~1のあいだに分布するが、これを100倍してパーセントであらわすこともある。

つぎに比とは異なる特徴をもつもの同士をわり算で比

#### 関連語

- ・割合、比、率
- ・疫学
- ・罹患率
- ・累積罹患率
- ・有病率

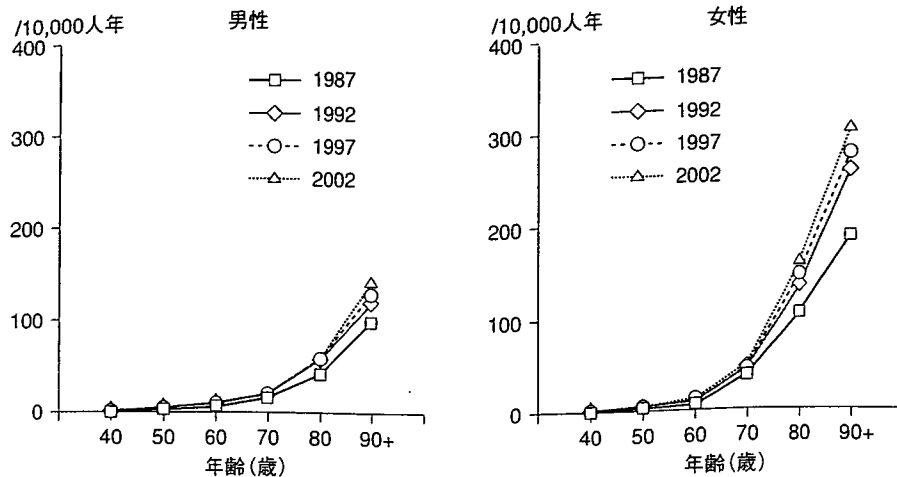


図1 大腿骨頸部骨折の罹患率，1987-2002

(折茂肇ほか，2004<sup>7)</sup>より改変引用)

較したもので，一例をあげれば性比(男性/女性)などがこれにあたる。比は0～無限大に分布する。

最後に率とは，比の特殊な形で，分母が時間となったものと考えると理解しやすい。例としては死亡率がこれにあたる。率は0～無限大に分布する。



## 罹患率と有病率

罹患率，有病率はともに人間集団における疾病異常の頻度を測定するための共通の物差しである。

### 1) 罹患率(Incidence, Incidence rate)

罹患率は発生率ともいい，集団における疾病発生の率を示す。これを式化すると

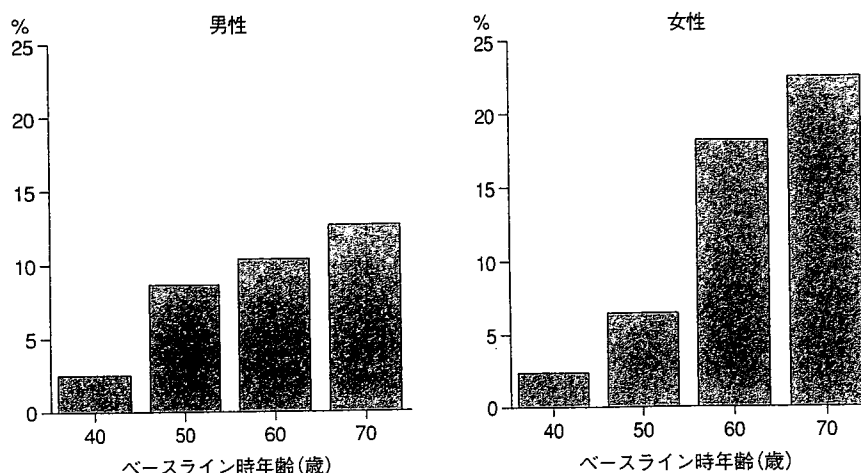
罹患率 =  $a/b$  [a: 疾病の発生数, b: その時点の対象集団のうち疾病にかかりうるリスクをもつ人口である危険曝露人口 (population at risk) の各人の観察期間の合計] で示される。延べ観察期間は観察対象になった者の1人を1年間観察した場合の観察期間を1単位とし，1人年 (person-year) とする。

骨粗鬆症に関連して罹患率を求めた研究の例として，折茂ら<sup>7)</sup>の大腿骨頸部骨折全国調査がある。1988年，わが国における初めての大腿骨頸部骨折についての全国規模の疫学調査が厚生省シルバーヘルスサイエンス研究老人性骨粗鬆症の予防および治療法に関する総合的研究

班(1987: 班長 折茂肇)<sup>1)2)</sup>により実施された。その後，この全国調査は5年ごとに厚生省骨粗鬆症の予防に関する総合研究班(1992: 班長 折茂肇)<sup>3)4)</sup>，厚生省骨粗鬆症予防のための危険因子に関する研究班(1997: 班長 折茂肇)<sup>5)6)</sup>により引き継がれ，2004年には厚生労働科学研究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班(班長 折茂肇)による15年目の大腿骨頸部骨折全国頻度調査結果が報告された<sup>7)</sup>。この研究では，全国の整形外科を標榜する医療機関をその診療ベッド数により層化し，最も適切な割り付け法により抽出した対象施設に，1年間の各施設における大腿骨頸部骨折の新規罹患患者数とその年齢および性別を照会した。その回答から，2002年の大腿骨頸部骨折罹患数は117,900人(男25,300人，女92,600人)と推計され，初回(53,000人: 男13,500人，女39,600人)，第2回調査時(76,600人: 男18,700人，女57,900人)，第3回調査時(92,400人: 男20,800人，女71,600人)の患者数を大きく上回っていることがわかった。年代別で見ると，罹患率は年齢とともに上昇し，80歳代では1年に10,000人(すなわち10,000人年)あたり123人，90歳以上では1年に10,000人あたり271人が骨折をしていることがわかった(図1)。この結果，大腿骨頸部骨折はこの15年間で患者数が増加しておりその傾向に歯止めがかかっていないこと，80歳以上の高齢者では罹患率が上昇していることが明らかとなった。

Incidenceとよばれる指標には本来の罹患率のほかにも

ベースライン調査時に脊椎骨折がなかった場合



図② 脊椎椎体骨折の累積罹患率

(Yoshimura N *et al*, 2006<sup>9)</sup>より改変引用)

うひとつ、累積罹患率(cumulative incidence)がある。累積罹患率は、ある一定の観察期間中にpopulation at riskから何人が目的疾患に罹患するかを表す指標であり、罹患率と表現されているが割合である。累積罹患率は観察の開始と終了時の対象者の状態のみを問題とするため、罹患までの時間が考慮されないことや脱落者の扱いとその解釈において困難を伴うことが多い。しかしその一方、目的疾患が慢性疾患である場合、疾病の発生時を特定できず本来のincidenceが求められない。このような場合、研究の開始と終了のある一定の変化を発生と定義し、cumulative incidenceをincidenceの代わりにの指標とすることがある。

cumulative incidenceを求めた例として、筆者ら<sup>9)</sup>の脊椎椎体骨折に関する研究をあげる。脊椎骨折は骨粗鬆症に関連する骨折のなかでは最も頻度が高いが、軽症あるいは無症状で経過することが多い。よって一般住民における罹患率を知るためには、背景要因が明らかになっている特定の集団において、初回調査からある一定の期間において再度同条件でX線調査をおこなう必要がある。しかしながら一般住民において毎年X線調査をおこなうことはきわめてむずかしい。そこで筆者らは、山村に設定した一般住民コホートにおいて、初回調査として脊椎椎体X線調査をおこない、10年後再度同集団にX線調査を実施した。X線写真を同一の整形外科医が読影し、10年前には骨折がなかったが観察期間中に新たに脊椎骨折

が認められたものを新規脊椎骨折と定義し、脊椎椎体骨折の累積罹患率を計算した。その結果、脊椎椎体骨折の累積罹患率は女性に多く年齢とともに上昇を認めることがわかった(図②)。

## 2) 有病率(Prevalence)

有病率は、ある一時点における集団内の特定の特徴(ある種の疾患をもつなど)をもつ者の割合である。有病率は率と表現されているが、累積罹患率と同様、割合であることに注意すべきである。

有病率は、 $\text{有病率} = a / (a + b)$  ( $a$ : 一時点における患者数,  $a + b$ : population at risk)で表される。定義の式から明らかのように、有病率は0~1(0%~100%)のあいだのいずれかの数字をとる。

骨粗鬆症の有病率についての報告の例として、藤原ら<sup>9)</sup>は広島住民から抽出された疫学調査集団に、二重エネルギーX線吸収測定法(dual energy X-ray absorptiometry: DXA)を用いて骨密度を測定し、わが国の骨粗鬆症の有病率は、50歳以上の女性では24%であり、男性においては4%であったと報告している。これを現在の人口に換算すると、2005年10月1日現在の50歳以上の男性では97万人、女性では687万人が骨粗鬆症に罹患しているということになる。また山本<sup>10)</sup>も骨代謝学会診断基準を用いて性別年代別に骨粗鬆症の頻度を求め、40歳以上の骨粗鬆症の有病者数を西暦2000年人口で換算し、男性226万

人、女性783万人と報告している。この結果を年代別割合をもとに2005年の人口に換算してみると、40歳以上の男性では257万人、女性では898万人が骨粗鬆症に罹患していることになる。これらの結果から、もし有病率に変化がないと仮定した場合、現在のところわが国における骨粗鬆症有病者数はおおよそ800万人~1,200万人であると推定できる。



## おわりに—罹患率か有病率か？

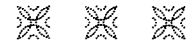
本稿において、疾病異常の頻度を測定するための共通の物差しである罹患率と有病率について、骨粗鬆症関連骨折や骨粗鬆症を例として概説した。では現実の臨床研究において、罹患率と有病率という指標をどのように使い分けられたいのであろうか？

病気がなぜ発生したか、その発病因子を研究し発生を予防することを目的とする場合(これが疫学研究の最も重要な目的であることが多いのであるが)、罹患率を指標とするのがふさわしい。有病率は、疾病発生予防の指標としての有用性は罹患率よりも劣る。なぜなら有病率は、疾病発生に関連する因子のほかに、病気の経過すなわち有病期間に関連する因子という、2つの因子により決定されるからである。

しかし、有病率は行政あるいは公衆衛生の立場から、ある社会にどのくらいの患者がいるかを知りたい場合などには有用な指標である。罹患率が同じであれば、有病期間の長い疾病のほうが短い疾病よりも社会に与える負荷が大きいのといえる。有病率は一回の調査で求めることが可能であるという利点を生かして、コホート研究のベースライン調査における疾病頻度の把握にも用いられる。ベースラインにおいて有病率を把握し、その後追跡をおこなって罹患率の推計をおこなうのである。さらに先天異常などの胎生期の異常については、出生時の有病率が罹患率の代用として用いられる。

したがって研究者は、まず何を目的とした臨床研究なのかをしっかりと定め、それにしたがって適切な研究デザインを組むことが重要である。それができれば、罹患率、有病率の使い分けは、研究の目的や条件により自然と決まるのである。

本稿を読んで疫学に興味のわいた方には「基礎から学ぶ楽しい疫学(中村好一著、医学書院)」を推薦したい。本書はわかりやすいのみならず実的であり、ここで述べた疫学指標も含め、疫学研究方法、交絡の制御、因果関係の解釈などについて明快な解説がなされており、疫学初心者ならずとも臨床研究を志すものにとって必ず参考になると確信している。



## 文 献

- 1) 折茂肇, 細田裕, 白木正孝ほか: 大腿骨頸部骨折全国頻度調査報告(昭和62年). 日本医事新報**3420**: 43-45, 1989
- 2) Orimo H, Hosoda Y, Fujiwara S *et al*: Hip fracture incidence in Japan. *J Bone Miner Metab* **9**(suppl): 15-19, 1991
- 3) 折茂肇, 橋本勉, 白木正孝ほか: 大腿骨頸部骨折全国頻度調査—1992年における新発生患者数の推定と5年間の推移—. 日本医事新報**3707**: 27-30, 1995
- 4) Orimo H, Hashimoto T, Yoshimura N *et al*: Nation-wide incidence survey of femoral neck fracture in Japan, 1992. *J Bone Miner Metab* **15**: 100-106, 1996
- 5) 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), 折茂肇, 橋本勉, 坂田清美ほか: 第3回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績—1997年における新発生患者数の推定と10年間の推移—. 日本医事新報**3916**: 46-49, 1999
- 6) Orimo H, Hashimoto T, Sakata K *et al*: Trend of incidence of hip fracture in Japan 1987-1997 -The third nation-wide survey-. *J Bone Miner Metab* **18**: 126-131, 2000
- 7) 折茂肇, 坂田清美: 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—. 日本医事新報**4180**: 25-30, 2004
- 8) Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H *et al*: Cumulative incidence and changes in prevalence of vertebral fractures in a rural Japanese community: a 10-year Follow-up of the Miyama cohort. *Archives Osteoporos*, DOI 10.1007/s11657-006-0007-0, 2006
- 9) 藤原佐枝子, 増成直美, 児玉和紀ほか: 腰椎・大腿骨骨塩量カットオフ値を使った骨粗鬆症有病率の検討. *Osteoporosis Jpn* **5**: 223-226, 1997
- 10) 山本逸雄: 骨粗鬆症人口の推計. *Osteoporosis Jpn* **7**: 10-11, 1999

## 骨代謝マーカーと骨折リスク評価

吉村 典子\*

骨形成と骨吸収の状態を反映する骨代謝マーカーは、骨粗鬆症の診断、骨粗鬆症の治療効果の判定、骨粗鬆症以外の骨代謝疾患の診断において効力を発揮する。骨粗鬆症による骨折のリスク評価においては、EPIDOS (epidémiologie de l'ostéoporose) study, OFELY (os des femmes de lyon) study などにおいて、骨吸収マーカーが有用であるとの報告があり、骨形成マーカーの中でも骨型アルカリホスファターゼ (BAP) は骨折リスク評価に有用である可能性がある。我が国においては骨代謝マーカー値から骨折を予測するのは困難であるとする報告と、閉経後婦人において骨吸収マーカーは骨粗鬆症の新規骨折を予測し得るとする報告がある。筆者らのコホート研究では、骨代謝マーカー、特にデオキシピリジノリン (DPD) は、将来の脊椎骨折の重要な予測要因であることが示唆された。しかしまだ母数が少なく、今後大規模なコホートでの検証が必要である。

---

### Absolute Risk for Fracture and WHO Guideline.

#### *Bone turnover markers as predictive factors for osteoporotic fractures.*

*The University of Tokyo Hospital, 22nd Medical and Research Center, Department of Joint Disease Research*

*Noriko Yoshimura*

Recently, various proteins and enzymes have been used as bone turnover markers to diagnose osteoporosis and diseases of bone metabolism, as well as indices of therapeutic alternatives. In addition to these important clinical roles, there is evidence that bone metabolic markers can be used to identify patients at risk of osteoporotic fractures. The EPIDOS (epidemiologie de l'ostéoporose) and OFELY (os des femmes de lyon) studies found a significant relationship between the values of bone resorption markers and the risk of osteoporotic fractures. We did a population-based cohort study in a mountainous area of Japan and found that bone resorption markers, especially deoxypyridinoline (DPD), were useful in predicting the risk of vertebral fractures. However, further epidemiological research is needed to facilitate the development of affordable strategies using bone turnover markers for the early identification of high-risk individuals.

---

\*東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター関節疾患総合研究講座・准教授 (よしまら・のりこ)

## はじめに

骨は破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成を絶えず繰り返す、ダイナミックな代謝を営む臓器である。骨吸収と骨形成の働きによる骨の再構築過程をリモデリングと呼ぶが、最近骨に特異性を持ち、骨代謝回転を反映する生化学的化合物の測定方法が各リモデリングの局面ごとに次々に開発され、臨床応用が進んできている。これらを総称して骨代謝マーカーと呼ぶ。これら骨代謝マーカーは骨形成と骨吸収の状態を反映することから、治療効果の二次的なゴールとして、新しい治療の臨床治験および臨床研究において広く使用されるようになってきている。

骨代謝マーカーは、骨形成マーカーと骨吸収マーカーの二つに大別される。骨形成マーカーは、骨形成の主役である骨芽細胞の発達の過程で分泌される化合物であり、酵素や産生物質、プロコラーゲン断片などからなる。骨吸収マーカーは、骨吸収を担当する破骨細胞の代謝過程において分泌される酵素や、骨基盤の破壊によって放出されるコラーゲン断片およびコラーゲン架橋などからなる。

現在、骨形成マーカーとして骨型アルカリホスファターゼ (BAP) が、骨吸収マーカーとして尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (cross-linked N telopeptide of type I collagen: NTX) やデオキシピリジノリン (deoxypyridinoline: DPD) 等のコラーゲン架橋が臨床の場で用いられている。また、新しい骨吸収マーカーである血中 NTX や尿中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (cross-linked C telopeptide of type I collagen: CTX) も保険診療で測定可能となった。さら

に新たに骨形成マーカーである I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド (N-terminal propeptide of type I procollagen: PINP)、骨吸収マーカーでは血清 CTX や血清酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b 型 (tartrate-resistant acid phosphatase 5b: TRACP5b) も将来の保険適用を目指した検討が進んでいる。

このような状況を受け、日本骨粗鬆症学会の骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会は、2001年にこれらのマーカーを適正使用するためのガイドライン<sup>1)</sup>を発表し、およびその後改訂を経て2004年版を出版した<sup>2)</sup>。このガイドラインの中では、これらの骨代謝マーカーについての基準値が設定されている。骨代謝マーカーの基準値は集団における骨代謝マーカー値の分布に、数値の日内変動、測定変動を加味したもので、異常値の識別に有効である。しかしその一方、骨粗鬆症やそれによる骨折のリスクの観点からみた予測因子としての骨代謝マーカーについてはまだ議論が多い。

本稿では、骨折リスク評価要因としての骨代謝マーカーの評価のために、まず骨代謝マーカーとその基準値に触れ、次に臨床現場における骨代謝マーカー測定の有効性について述べた後、それらの骨折予知力について筆者らが行った研究の結果の一端を紹介したい。

## 骨代謝マーカーの基準値と異常値

骨代謝マーカー測定値に性差が存在し、女性に高い傾向にある。さらに、女性においては年代間格差が存在し、閉経前後に上昇を認めその後高値で安定する (図 1)<sup>3) 4)</sup>。そのため、骨粗鬆症診療

BAP: 骨型アルカリホスファターゼ, CTX: cross-linked C telopeptide of type I collagen (尿中 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド), DPD: deoxypyridinoline (デオキシピリジノリン), NTX: cross-linked N telopeptide of type I collagen (尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド), PINP: N-terminal propeptide of type I procollagen (I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド), TRACP5b: tartrate-resistant acid phosphatase 5b (血清酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b 型)

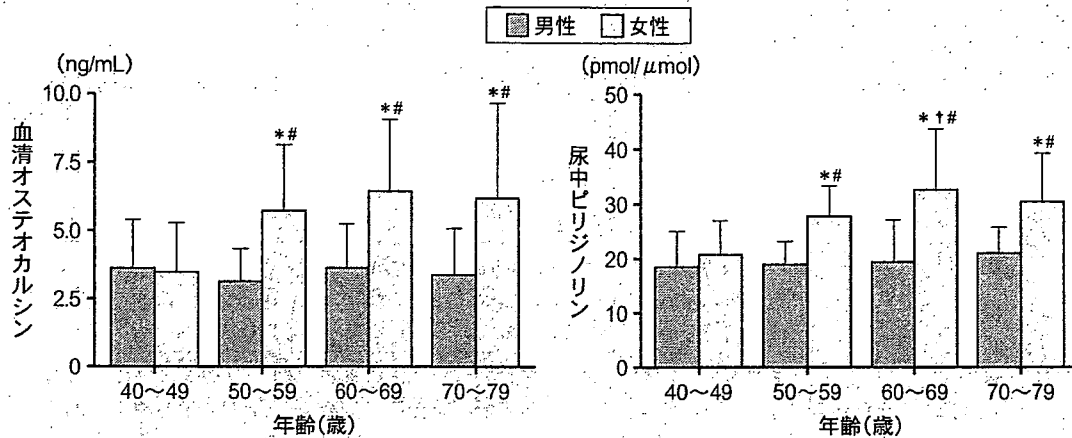


図1 骨代謝マーカー値の性・年代別分布

骨代謝マーカー値は、女性に高く、また女性においては50歳代に高値となり、その後高いままで安定する傾向にある。

\* 40歳代に比べて有意に高い ( $p < 0.05$ )

# 同年代の男性に比べて有意に高い ( $p < 0.05$ )

† 同年代の男性に比べて有意に低い ( $p < 0.05$ )

(文献4より)

表1 骨代謝マーカーの基準値

マーカーの種類	サンプル	マーカー名	単位	基準値(平均値 $\pm$ 1.96SD)	基準値設定の測定対象
骨形成マーカー	血清	BAP	U/L	7.9 ~ 29.0	30 ~ 44歳, 女性
		PINP	ng/mL	15.4 ~ 59.9	40 ~ 44歳, 女性
骨吸収マーカー	血清	NTX	nmol/BCE/L	7.5 ~ 16.5	40 ~ 44歳, 女性
		CTX	ng/mL	0.03 ~ 0.26	40 ~ 44歳, 女性
	尿	NTX	nmol/mmolCr	9.3 ~ 54.3	30 ~ 44歳, 女性
		CTX	microg/mmolCr	40.3 ~ 301.4	30 ~ 44歳, 女性
		DPD	nmol/mmolCr	2.8 ~ 7.6	30 ~ 44歳, 女性

\*平均値 $\pm$ 1 SD

BAP: 骨型アルカリホスファターゼ, PINP: I型プロコラーゲンN末端プロペプチド, NTX: I型コラーゲン架橋N-テロペプチド, CTX: I型コラーゲン架橋C-テロペプチド, DPD: テオキシビリジノリン, SD: 標準偏差 (文献2, 5より改変)

における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン(2004年度版)では、骨粗鬆症診療に用いられる骨代謝マーカー値の基準値を閉経前女性の確立された平均値 $\pm$ 1.96標準偏差(SD)の範囲と設定している。ガイドラインで報告されている骨代謝

マーカーの基準値に、筆者らの報告<sup>5)</sup>を加えて表1に示す。さらにこのガイドラインでは、男性、閉経前女性、閉経後女性においてそれぞれ年代別に分けた対象者の平均値をとり、その平均 $\pm$ 1.96SD以上については、骨・カルシウム代謝

SD: 標準偏差



表2 骨代謝マーカーの性・月経状況別異常高値

血清 CTX についてはまだ十分なデータがない。

マーカーの種類	サンプル	マーカー名	単位	男性	閉経前女性	閉経後女性	
骨形成マーカー	血清	BAP	U/L	44.0 <	29.0 <	75.7 <	
		PINP	ng/mL	78 <	59.9 <	106.5 <	
骨吸収マーカー	血清	NTX	nmolBCE/L	17.7 <	16.5 <	24.0 <	
		尿	NTX	nmol/mmolCr	66.2 <	54.3 <	89.0 <
			CTX	microg/mmolCr	346.1 <	301.4 <	564.8 <
		DPD	nmol/mmolCr	5.6 <	7.6 <	13.1 <	

BAP：骨型アルカリホスファターゼ，PINP：I型プロコラーゲンN末端プロペプチド，NTX：I型コラーゲン架橋N-テロペプチド，CTX：I型コラーゲン架橋C-テロペプチド，DPD：デオキシピリジリン，SD：標準偏差

(文献2より)

異常を検索すべき骨代謝マーカーの異常高値として別掲し，転移性骨腫瘍などの骨疾患や副甲状腺・甲状腺機能亢進症，腎不全などの存在が疑われるとして精査を勧めている（表2）。

### 骨代謝マーカー測定の臨床における有用性

日常診療において骨代謝マーカー測定が有意義な場合は大きく分けて3つある。①骨粗鬆症の診断時，②骨粗鬆症の治療効果の判定時，③骨粗鬆症以外の骨代謝疾患の診断時である。

#### 1. 骨粗鬆症の診断

骨代謝マーカーは，骨粗鬆症の診断基準に必要なとされるX線写真や骨密度値の代わりとはならないので，骨代謝マーカーの測定のみで骨粗鬆症の診断を下せるわけではない。しかし，原発性骨粗鬆症と診断がついた患者において骨代謝マーカー値を測定することは，患者の今現在の骨代謝回転の状況を把握することに役立ち，治療を開始するかどうか，開始するとすればどのような薬剤を選択すればよいかの良い手がかりとなる。

日本骨粗鬆症学会骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会では，骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年度版において，骨粗鬆症診断

時における骨代謝マーカー測定の意義について文献検索を行い，そのエビデンスレベルと臨床上の有用性のグレードを明らかにした<sup>6)</sup>。それによると，骨代謝マーカーは，完全ではないにせよ骨折リスクの有用な代用指標としての意義が認められる<sup>7)</sup>。すなわち骨代謝回転が高いことは骨粗鬆症治療開始の根拠の一つとも言える。さらに治療薬剤選択においては，骨吸収マーカーの測定値が基準以上である患者の薬剤選択時には，骨吸収抑制作用のある薬剤が推奨される。

これらを踏まえ，骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年度版において骨粗鬆症診断における骨代謝マーカー測定チャートが提案された（図2）<sup>6)</sup>。この提案では，原発性骨粗鬆症と診断され，骨代謝に影響する薬剤処方がないことを確認後，治療方針が確定されていない患者に骨代謝マーカーを測定することとなっている。

#### 2. 骨粗鬆症の治療効果の判定

骨代謝マーカー値の測定は，骨粗鬆症の治療モニター時においてより効果的である。骨粗鬆症の治療効果を個人レベルで評価する場合，骨折の減少率を比較することは不可能であるし，骨密度変化は変化率が小さすぎる。代用指標としての骨代

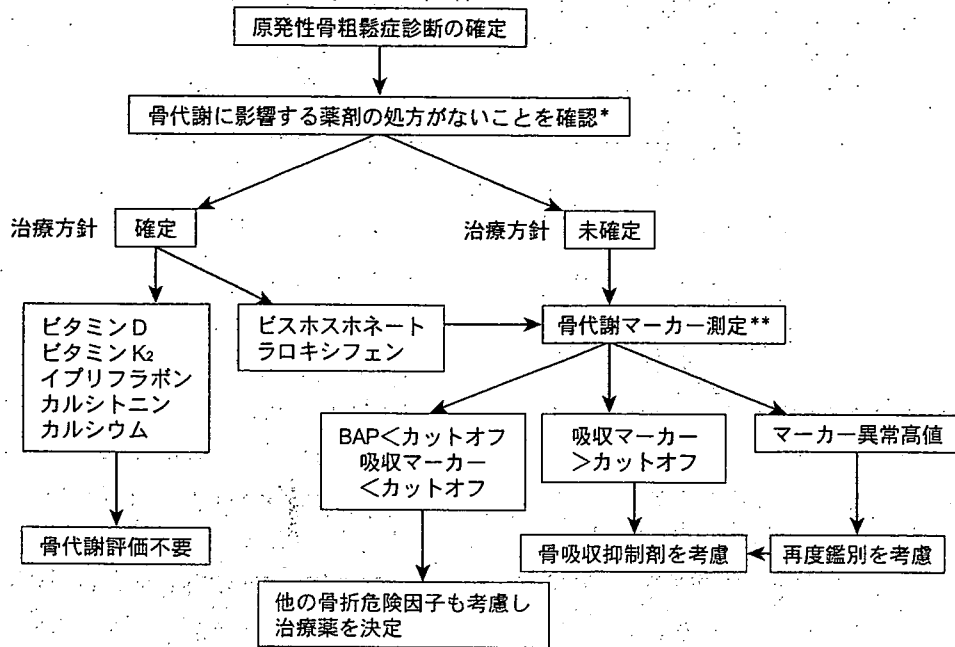


図2 骨粗鬆症診断時の骨代謝マーカー測定 (案)

骨粗鬆症診断における骨代謝マーカー測定チャートでは、骨代謝に影響する薬剤の処方がないことを確認後、治療方針が確定されていない患者に、骨代謝マーカーを測定することを推奨している。

\*ビスホスホネート服用者は少なくとも6カ月、その他の骨粗鬆症治療薬は1カ月間

\*\*骨吸収マーカーのいずれか1項目を測定する。長期ビスホスホネート治療予定者は、BAPも測定

BAP：骨型アルカリホスファターゼ

(文献6より)

謝マーカー値は変動幅が大きいいため、治療による変化が明らかになり、治療を行っている患者のモチベーションの維持にも有効である。前述の骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年度版では、骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症治療薬の治療効果判定のフローチャートを示した<sup>8)</sup>。このフローチャートでは、治療効果を判定するために、治療開始前に骨吸収マーカーと骨形成マーカーの測定を、さらに治療開始後3～6カ月後の骨吸収マーカーの測定を行い、その変化が最小有意変化 (minimum significant change : MSC) 以上であれば、効果を認めて現在の治療を継続することを

勧めている。MSCとは、閉経後骨粗鬆症患者における骨代謝マーカー値の日差変動の2倍をパーセントで表示したもので、MSCによる診断の誤りの危険率は8%以下とその信頼性は高いと言える。

### 3. 骨粗鬆症以外の骨代謝疾患の診断

骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン (2004年度版) では前述のごとく、骨粗鬆症の診断治療効果の判定に用いられる血清 BAP, NTX, 尿 NTX, CTX, DPD などの骨代謝マーカー値が平均  $\pm 1.96SD$  以上のものについては、骨・カル

MSC : minimum significant change (最小有意変化), OC : オステオカルシン

シウム代謝異常として、転移性骨腫瘍などの骨疾患や副甲状腺・甲状腺機能亢進症、腎不全などの疾患を精査すべきとしている。このように、骨粗鬆症以外の骨代謝疾患の診断時にも骨代謝マーカーは有用である。

骨粗鬆症に保健適応のある骨代謝マーカー以外でも、オステオカルシン (OC) は続発性副甲状腺機能亢進症の手術適応の判定に用いられ、I型コラーゲンC-テロペプチド (ICTP) は乳がん、肺がん、前立腺がんの骨転移のマーカーとして<sup>9)</sup>、I型プロコラーゲンC-プロペプチド (PICP) も前立腺がんの骨転移の診断に有益な情報をもたらす<sup>9)</sup>。

転移性骨腫瘍などの骨疾患や副甲状腺・甲状腺機能亢進症以外に、骨代謝マーカーが診断に有用な骨代謝疾患として骨 Paget 病がある。骨 Paget 病は、局所での骨リモデリングの異常により骨微細構造の変化とともに骨の主軸・変形、疼痛などの症状を呈する原因不明の疾患であるが、欧米での高い発症頻度に比して我が国では極めて発症が少ないことが知られている<sup>10)</sup>。日本骨粗鬆症学会は、骨 Paget 病の診断と治療ガイドライン委員会は、骨 Paget 病診断手順を提案している。その診断手順では、診断と治療効果の判定にはアルカリホスファターゼ (ALP) が有用であるとされている<sup>11)</sup>。

#### ■ 骨折リスク評価における骨代謝マーカーの役割

骨代謝マーカーが骨粗鬆症による骨折を予知し得るかどうかを評価するためには、アウトカムとしての骨折の発生を待つ必要があるため、大規模で長期の追跡調査が必要となる。従って現在のところ、骨折予測因子としての骨代謝マーカーを評価した報告は極めて限定的であると言わざるを得ない。

青島らは、EPIDOS (epidemiologie de l'osteoporose) study<sup>12)13)</sup>、OFELY (os des femmes de lyon) study<sup>14)</sup> や、Ross らの報告<sup>15)</sup> の結果から、骨代謝マーカーによる骨折リスクの評価は骨吸収マーカーが有用であり、骨形成マーカーも BAP は骨折リスク評価に有用である可能性があると述べている (表3)<sup>16)</sup>。

我が国においては、骨代謝マーカーによって骨折の評価を行った報告はまだ極めて少ないが、骨代謝マーカー値から骨折を予測するのは困難であるとする報告<sup>17)</sup>と、閉経後婦人において、骨吸収マーカーは骨粗鬆症の新規骨折を予測し得るとする報告<sup>18)</sup>があり、まだ結論には至っていない。

筆者らは、1990年に和歌山県山村部のM村において骨粗鬆症予防のためのコホート集団を設定し、ベースライン調査において脊椎椎体X線検査を実施し、その後骨代謝マーカー測定を行い、10年後にさらに追跡調査として、再度脊椎椎体X線検査を実施した。初回調査時における40～79歳の男女400人のうち、骨代謝マーカー測定者256人において、初回調査時に脊椎椎体骨折がなかったが10年目に骨折を認めたもの、あるいは初回調査時に脊椎椎体骨折がみとめられたが10年目に骨折個数が増加していたものを、新規骨折と定義した。これから累積脊椎骨折発生の有無を目的変数に、骨代謝マーカーのうちtotal OC、PICP、ICTP、DPDを説明変数とし、年齢を補正して男女別にロジスティック回帰分析を行ったところ、女性におけるDPDのオッズ比が1.74 (95%CI [信頼区間] 1.21-2.50, p = 0.003) となり有意にリスクが上昇していた。すなわち骨代謝マーカー、特にDPDは、将来の脊椎骨折の重要な予測要因であることが示唆された<sup>19)</sup>。

筆者らの研究は、母数が少なく骨代謝マーカー

ALP：アルカリホスファターゼ，CI：信頼区間，ICTP：I型コラーゲンC-テロペプチド，PICP：I型プロコラーゲンC-プロペプチド

表3 骨代謝マーカーの骨折予測におけるリスク

	オッズ比 (95%CI)						ISD 高値 Rossらの報告 <sup>15)</sup>
	上位 1/4 群		閉経前群の上限以上				
	EPIDOS-study <sup>12)</sup>	OFELY-study <sup>14)</sup>	EPIDOS study <sup>12)</sup>	OFELY-study <sup>14)</sup>	EPIDOS study <sup>13)</sup>		
OC	1.1 (0.7 ~ 1.9)	1.5 (0.8 ~ 2.7)	1.0 (0.6 ~ 1.6)	1.5 (0.8 ~ 2.7)	-	-	-
BAP	0.9 (0.6 ~ 1.4)	2.4 (1.3 ~ 4.2)	1.1 (0.7 ~ 1.7)	1.9 (1.13 ~ 3.4)	-	1.45 (1.11 ~ 1.89)	-
NTX	1.1 (0.7 ~ 1.9)	1.7 (0.9 ~ 3.2)	1.4 (0.9 ~ 2.2)	1.7 (0.9 ~ 3.2)	-	-	-
CTX	2.1 (1.3 ~ 3.3)	2.3 (1.3 ~ 4.1)	2.2 (1.3 ~ 3.6)	2.3 (1.3 ~ 4.1)	1.67 (1.19 ~ 2.32)	1.39 (1.06 ~ 1.83)	-
fDPD	1.5 (0.9 ~ 2.5)	1.8 (1.0 ~ 3.4)	1.9 (1.1 ~ 3.2)	1.8 (0.9 ~ 3.6)	2.07 (1.49 ~ 2.9)	-	-
血中 CTX	-	2.1 (1.2 ~ 3.8)	-	1.9 (1.05 ~ 3.6)	1.86 (1.01 ~ 3.76)	-	-
大腿骨頸部 BMD* + CTX	-	-	4.8 (2.4 ~ 9.5)	-	-	-	-
大腿骨頸部 BMD* + fDPD	-	-	4.1 (2.0 ~ 8.2)	-	-	-	-

\*スコア &lt; -2.5 SD

OC : オステオカルシン, BAP : 骨型アルカリホスファターゼ, NTX : I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド, CTX : I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド, fDPD : 遊離オキシピリジノリン, BMD : 骨密度, SD : 標準偏差, EPIDOS : epidemiologie de l'osteoporose, OFELY : os des femmesde lyon (文献 16 より)

測定時期についても限界があるため、この結果のみをもって骨代謝マーカーの脊椎椎体骨折予知力の有無を断じることにはできない。しかしながら、限定的な調査結果からではあるが、骨代謝マーカーは将来の骨折を予測する要因となり得るということは言えるであろう。

## おわりに

筆者は本稿において、骨折リスクにおいて骨代謝マーカーの評価はまだ一定していないと述べたが、骨代謝マーカーの発展は日進月歩であり、我が国においても新しい骨代謝マーカーが既に出番を待っている。結語に代えて、近い将来登場してくるであろう骨代謝マーカーの特徴を簡単に紹介したい。

まず骨形成マーカーの中で血清 PINP は、まだ我が国の保険医療現場には導入されていないが、既に欧米で広く用いられており、国内でも現在臨床利用に向けての検討が進められている。PINP は PICP よりも骨代謝疾患での上昇率が高い傾向にあり、より鋭敏なマーカーである可能性がある。

骨吸収マーカーの中では、血清 CTX と TRACP5b も近い将来保険診療が認められることが期待される新しいマーカーである。血清 CTX は前述の OFELY study で骨折と有意な関連が認められたマーカーである。TRACP5b は破骨細胞の活性を示す指標であり、日内変動が少なく測定誤差が小さいという特徴がある。

これら新しい特徴を持つ骨代謝マーカーが従来のマーカーのラインナップに加わることにより、骨粗鬆症とそれによる脆弱性骨折の予測因子としての感度、特異度が向上することが期待される。

## 文 献

1) 日本骨粗鬆症学会：骨粗鬆症診療における骨代謝

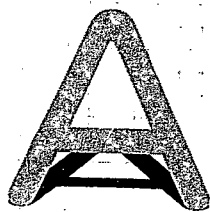
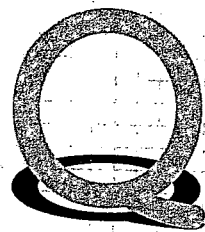
マーカーの適正使用ガイドライン（2001年度版）。「骨代謝マーカーの年齢・性別の基準値」。Osteoporos Jpn 9 : 255-271, 2001.

- 2) 日本骨粗鬆症学会：骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン（2004年度版）。Osteoporos Jpn 12 : 191-207, 2004.
- 3) Yoshimura N, Hashimoto T, Kasamatsu T, et al : Bone metabolic marker levels in residents of a rural community in Japan. J Bone Miner Metab 14 : 39-42, 1996.
- 4) Yoshimura N, Hashimoto T, Sakata K, et al : Biochemical markers of bone turnover and bone loss at the lumbar spine and femoral neck. The Taiji study. Calcif Tissue Int 65 : 198-202, 1999.
- 5) 吉村典子, 岡 敬之, 中塚喜義, et al : 一般住民における血清  $\beta$ -isomerized cross-linked C-telopeptide of type I collagen ( $\beta$ -CTX) 及び total osteocalcin (total OC) の性・年齢別変化からみた基準値設定の試み。Osteoporos Jpn 13 : 759-765, 2005.
- 6) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (代表 折茂 肇) : 骨代謝マーカー測定。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年度版。ライフサイエンス社, 東京。p25-27, 2006.
- 7) Miller PD, Hochberg MC, Wehren LE, et al : How useful are measures of BMD and bone turnover? Curr Med Res Opin 21 : 545-553, 2005.
- 8) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (代表 折茂 肇) : 骨代謝マーカー。骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年度版。ライフサイエンス社, 東京。p56-58, 2006.
- 9) 福永仁夫 : 骨代謝マーカーの基準値。実践骨代謝マーカー (福永仁夫編)。メディカルレビュー社, 東京。p93-102, 2003.
- 10) Hashimoto J, Ohno I, Nakatsuka K, et al : Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. J Bone Miner Metab 24 : 186-190, 2006.
- 11) Takata S, Hashimoto J, Nakatsuka K, et al : for the Japanese Committee on Clinical Guideline of Diagnosis and Treatment of Paget's Dis-

- ease of Bone in Japan Osteoporosis Society : Guidelines for diagnosis and management of Paget's disease of bone in Japan. *J Bone Miner Metab* **24** : 359-367, 2006.
- 12) Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al : Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women : the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* **11** : 1531-1538, 1996.
- 13) Chapurlat RD, Garnero P, Breart G, et al : Serum type I collagen breakdown product (serum CTX) predicts hip fracture risk in elderly women ; the EPIDOS study. *Bone* **27** : 283-286, 2000.
- 14) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al : Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and risk of fractures in postmenopausal women : the OFELY study. *J Bone Miner Res* **15** : 1526-1536, 2000.
- 15) Ross PD, Kress BC, Parson RE, et al : Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures : a prospective study. *Osteoporos Int* **11** : 76-82, 2000.
- 16) 青島宏枝, 串田一博: 骨代謝マーカーによる骨折の予知. 実践骨代謝マーカー (福永仁夫編). メディカルレビュー社, 東京. p229-235, 2003.
- 17) 串田一博: 骨折リスクと骨代謝マーカー. *Osteoporos Jpn* **9** : 279-282, 2001.
- 18) 白木正孝: 閉経後婦人の骨折予後判定における骨代謝マーカーの意義. *Osteoporos Jpn* **11** supplement 1 : s65-s65, 2003.
- 19) 吉村典子, 中塚喜義: 骨代謝マーカーによる骨粗鬆症及び骨粗鬆症性骨折の予測 (報告). *Osteoporos Jpn* **13** : 903-910, 2005.



## 骨粗鬆症



## 第21回

# Q.41 脊椎骨折はどのくらいの頻度で起こるのでしょうか。

解答者

吉村典子

YOSHIMURA Noriko

(東京大学医学部附属病院22世紀医療センター関節疾患総合研究講座)

## A.41

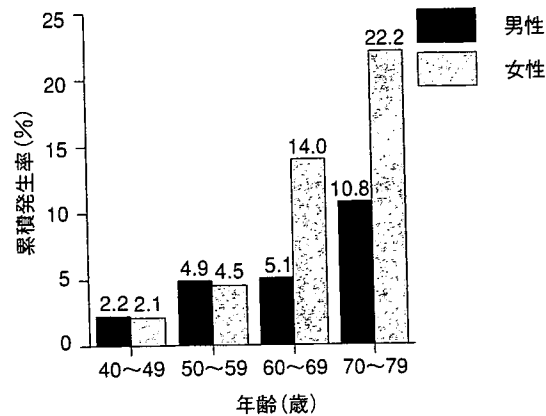
疾病の頻度を把握することは、疾病予防の第1歩であり、きわめて重要な手がかりとなります。その頻度を示す尺度には2つあり、1つは有病率(ある1時点における集団内の疾患をもつものの割合)であり、もう1つは発生率[集団内の疾病にかかりうるリスクをもつ人口(population at risk)から、発生した数を各人の観察期間の合計で除したもの]です。これらはいずれも重要な尺度ではありますが、発病因子を研究し発生を予防することを目的とする場合は発生率がより有益な指標であり、行政あるいは公衆衛生の立場からある社会にどのくらいの患者がいるか知りたい場合などには有病率が有用です。

さて、脊椎骨折は骨粗鬆症に関連する骨折のなかでは最も頻度が高いといわれていますが、軽症あるいは無症状で経過することが多いため、有病率や発生率を知るためには一般住民を対象としたX線調査をおこなわなければなりません。さらに発生率を知るためには、初回調査からある一定の期間をおいて再度同条件でX線調査をおこなう必要があります。このような煩雑さのため、わが国における脊椎骨折の疫学調査の報告はきわめて少なく、そのため患者数の推定もほとんどなされていない現状です。

われわれ<sup>1)2)</sup>は和歌山県の山村において設定した40~79歳の男女400人を10年間追跡し、脊椎椎体骨折の有病率の変化と、10年間の累積発生率を求めました。

和歌山県の山村部に位置するM村において1989年に40~79歳の全住民1,543人(男性716人、女性827人)を対象にコホートを設定し、既往歴、食生活、運動習慣、飲酒、喫煙、女性の月経に関する事項などからなる125項目の問診票調査をおこない、総合的健康管理に役立てています(ベースライン調査)。この集団から1990年に40~79歳の男女各年代50人、計400人をランダムに選び、骨密度調査および脊椎側面X線調査を実施しました。今回10年目の追跡調査として、初回調査に参加した400人を対象として再度脊椎側面X線調査を実施しました。骨折の判定は日本骨代謝学会の診断基準を用い、初回に骨折が認められても、追跡時に骨折数の増加が認められた場合には新規骨折ありとしました。整形外科医の診断をもとに、1990~2000年の10年間における住民の脊椎椎体骨折の累積発生率を推定しました。

40~79歳の対象者400人のうち、X線調査参加者は390人(男性194人、女性196人:97.5%)でした。初回調査における脊椎椎体骨折の有病率は男性では40歳代4.3%、50歳代14.6%、60歳代22.0%、70歳代24.5%となり、女性では40歳代2.1%、50歳代10.2%、



図① 脊椎椎体骨折の累積発生率(10年間の追跡)  
(Yoshimura N *et al*, 2006<sup>2)</sup> より引用)

60歳代14.0%、70歳代44.9%となり、70歳代女性の有病率がきわめて高くなっていました。つぎに10年目の追跡調査に参加した299人(男性137人、女性162人)において、脊椎椎体骨折の有病率を求めると、男性では50歳代2.9%、60歳代10.3%、70歳代13.2%、80歳代25.0%となり、女性では50歳代2.1%、60歳代9.1%、70歳代20.5%、80歳代54.2%となり、50~70歳代の結果を10年前の同年代と比較すると脊椎椎体骨折の有病率は減少傾向にあることがわかりました。しかしこれを2005年度のわが国の人口にあてはめてみますと、脊椎骨折をもっているものの数は50~89歳の男女で、638万人(男性220万人、女性418万人)と推定され、きわめて多い数であることがわかります。

つぎに、ベースライン調査に参加した390人のうち、ベースラインで脊椎骨折と診断された67人(男性32人、女性35人)を除いた323人(男性162人、女性161人：82.8%)において、10年間における脊椎骨折の累積発生率をみてみますと、40~79歳の男性では5.6%、女性では9.9%となりました。これは今は骨折を認めない40~79歳の男女が10年間で脊椎骨折を発生すると推定される率です。これを年代別にみますと、男性では40歳代2.2%、50歳代4.9%、60歳代5.1%、70歳代10.8%となり、女性では40歳代2.1%、50歳代4.5%、60歳代14.0%、70歳代22.2%となり、年齢とともに上昇し、60歳代以降では女性に多いことがわかりました(図①)。一方すでに骨折を認める40~79歳の男女が10年間でさらに脊椎骨折を発生する率は男性で21.9%、女性で25.7%であり、骨折をきたしていないものよりも有意に高くなっていました。すなわちすでに脊椎骨折をきたしているものは、きたしていないものよりもつぎの脊椎骨折をきたしやすいことがわかりました。



#### 文 献

- 1) Yoshimura N, Kinoshita H, Danjoh S *et al* : Prevalence of vertebral fractures in a rural Japanese population. *J Epidemiology* 5 : 171-175, 1995
- 2) Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H *et al* : Cumulative Incidence and Changes in Prevalence of Vertebral Fractures in a Rural Japanese Community : A 10-year Follow-up of the Miyama Cohort. *Archives Osteoporos*, DOI 10.1007/s11657-006-0007-0, 2006 (on line)



## IV. 疫学研究

## 骨粗鬆症に関するコホート調査の疫学研究最新動向

Progress of the international cohort studies for the prevention of osteoporosis

吉村典子

**Key words** : 骨粗鬆症, 疫学, コホート研究, メタ分析, 男性骨粗鬆症

## はじめに

## —コホート研究とは何か?—

医療現場への evidence-based medicine の導入とともに, 人間を対象とした臨床研究が増加し, 疫学という名称もそう耳新しい言葉ではなくなってきた。また, 疫学の研究手法の一つであるコホート研究についても最近ではしばしば耳にする。しかしそれでも医療専門家の中においてさえ, ‘疫学イコール統計’との直感的連想から, 有病率や発生率, 症例対照調査やコホート研究といった疫学関連用語を聞いただけで勘が高いものとする誤解がまだまだ散見される。

国際疫学学会 (International Epidemiological Association) が編纂した疫学事典では, 疫学 (epidemiology) を具体的に以下のように定義している: The study of the distribution and determinants of health related states or events in specified populations, and the application of this study to control health problems. (疫学とはある特定の人間集団を対象とし, その健康に関連する状態あるいは事象の分布と決定要因を明らかにし, 健康問題の解決に役立てる学問である)<sup>1)</sup>。これを受けて, 著者は, 疫学とは集団を対象として健康関連の諸問題の解決を目的とした一連の活動を包含するサイエンスの一分野であると考えている。

表1 疫学研究デザインの分類  
(文献<sup>2)</sup>より引用)

- |  |
|--|
| I. 観察疫学研究 (observational epidemiology)   |
| a. 記述疫学研究 (descriptive studies)          |
| b. 生態学的研究 (ecologic studies)             |
| c. 横断研究 (cross-sectional studies)        |
| d. コホート研究 (cohort studies)               |
| e. 症例対照研究 (case-control studies)         |
| II. 介入疫学研究 (interventional epidemiology) |
| a. 個人割付介入研究 (individual intervention)    |
| b. 集団割付介入研究 (group intervention)         |

疫学の研究手法には大きく分けて2つある (表1)<sup>2)</sup>。一つは観察疫学研究, もう一つは介入疫学研究である。コホート研究は, 観察疫学研究の範疇に入り, 疫学研究の中心となる重要な疫学手法である。

ではそもそもコホートとはいかなる意味あいであろうか? 前述の疫学事典によると, コホート (cohort) とはもともと 300-600 人からなる戦闘集団を指すラテン語である cohorts に由来している。ここから転じて疫学におけるコホートは, 追跡されることを前提とした人間集団というような意味で用いられている。疫学におけるコホート研究とは, コホート, すなわち追跡されることを前提とした人間集団を設定し, 求めたい要因について曝露と非曝露を区別したうえで, その追跡, 観察を行い, 時系列に従って両

Noriko Yoshimura: Department of Joint Disease Research, 22nd Medical and Research Center, The University of Tokyo Hospital 東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 関節疾患総合研究講座

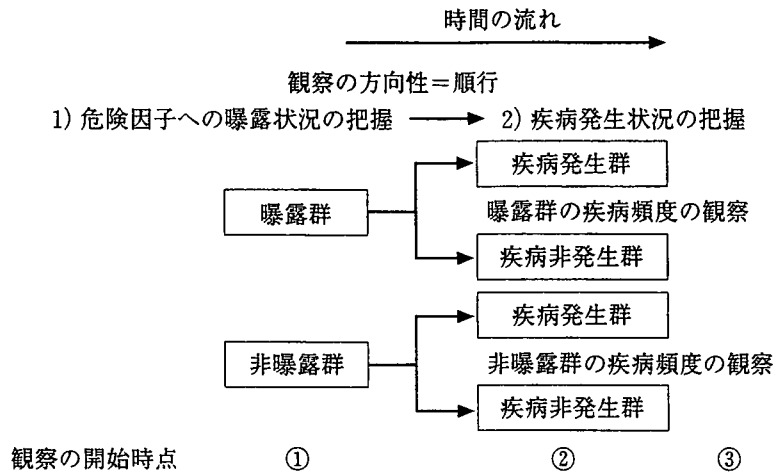


図1 コホート研究の流れ(文献<sup>2)</sup>より引用)

群における疾病の発生頻度を比較して、目的とする要因の関連の強さを判定する研究方法である(図1)<sup>2)</sup>。

原発性骨粗鬆症は、‘骨量の低下、骨組織の微細構造の変化を特徴とし、骨の脆弱化とその結果、骨折の危険の増大を来した疾患’<sup>3)</sup>と定義されてきた疾患であるが、最近ではこれに骨質の概念を加え<sup>4)</sup>、骨強度が低下することにより骨折のリスクが高くなる骨の障害であると認識されるようになってきた。骨粗鬆症の合併症である骨折は、高齢者の生活の質(quality of life: QOL)を著しく阻害するため、その予防は我が国のみならず世界的にみても焦眉の課題である。

骨粗鬆症の診断に必須である低骨密度を有する患者はほとんどの場合無症状であるため、医療機関を受診する機会は少ない。そのため医療機関調査のみで患者を把握することは困難であり、骨粗鬆症の発生患者数の把握のためには、ある集団を設定して、検診を行い、更にこれを追跡することが必要となってくる。これを考えると骨粗鬆症の予防のための研究デザインとしては、コホート研究がふさわしいといえる。実際、骨粗鬆症研究の分野では、個別のコホート研究のみにとどまらず、最近WHOが中心となって世界のコホート研究を抽出し、データを集約してmeta-analysisを行い、骨粗鬆症の危険因子を同定する動きが出てきている。

本稿においては、このWHO報告をもとに、骨粗鬆症に関連するコホート研究の最新動向に

ついて概説する。

## 1. 骨粗鬆症に関する観察疫学研究

WHO collaborating centre for metabolic bone diseasesではJohn Kanis教授を中心として、世界で代表的な9つのコホートの結果を集め、46,000人以上の個別データをそろえてmeta-analysisすることにより、骨粗鬆症による骨折の統合された危険因子を明らかにしてきた。この研究で取り上げられた代表的なコホート(primary cohorts)とは、The European Vertebral Osteoporosis Study、およびそれに引き続くThe European Prospective Osteoporosis Study (EVOS/EPOS: ヨーロッパ19カ国)<sup>5-7)</sup>、The Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos: カナダ)<sup>8)</sup>、Rochester (米国)<sup>9,10)</sup>、Rotterdam (オランダ)<sup>11,12)</sup>、The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES: オーストラリア)<sup>13)</sup>、Gothenburg I, Gothenburg II (いずれもスウェーデン)<sup>14,15)</sup>、Hiroshima (日本)<sup>16,17)</sup>、Sheffield (英国)<sup>18,19)</sup>のコホート研究である。この研究には、我が国からも広島 Adult Health Study コホート(主任: 藤原佐枝子)が参加し、危険因子を定め、その評価を行うことに大きな貢献をしている。

更に、Kanisらは、このprimary cohortsのmeta-analysisの結果を評価するために、危険因子を同定する研究に参加しなかったコホートから再度代表的なコホート研究を選んで評価群とし、23万人の個別データを集計してこれら

表2 WHOのmeta-analysisに用いられたコホートの特徴(文献<sup>30)</sup>より引用)

コホート	参加者数	女性の割合 (%)	観察人年	大腿骨頸部骨折発生数	他の骨粗鬆症による骨折発生数	年齢 (平均)	年齢幅
(a) primary cohorts							
EVOS/EPOS	13,490	52	40,681	50	719	64	40-95
CaMos	9,101	69	25,834	40	307	62	25-103
Rochester	1,001	65	6,227	42	244	57	21-94
Rotterdam	6,851	59	39,593	220	646	69	55-106
DOES	2,089	61	15,994	103	407	71	57-96
Gothenburg II	1,970	59	15,201	271	350	78	20-89
Hiroshima	2,603	70	9,825	32	90	65	47-95
Sheffield	2,170	100	6,894	63	243	80	74-96
Gothenburg I	7,065	100	29,603	29	312	69	59-86
totals	46,340	68	189,852	850	3,318	65	
(b) 評価コホート							
THIN	135,695	100	606,822	1,336	4,802	60	50-116
SOF	5,251	100	57,388	523	1,313	71	65-99
York	3,409	100	5,927	35	195	77	48-99
Geelong I	1,173	100	7,315	32	143	62	35-95
Geelong II	1,865	100	— <sup>a</sup>	73	443	63	35-95
OPUS	2,155	100	4,161	6	100 <sup>b</sup>	67	55-80
PERF	5,415	100	39,096	58	511	64	43-81
EPIDOS	7,435	100	19,820	228	642	81	70-100
Miyama	353	53	3,173	7	44	59	40-79
SEMOF	6,721	100	18,712	73	581 <sup>b</sup>	75	70-91
WHI	61,014	100	439,296	915	6,250 <sup>b</sup>	66	50-79
totals	230,486	100	1,201,683	3,286	15,024	63	

<sup>a</sup>症例対照研究, <sup>b</sup>すべての骨粗鬆症による骨折.

の結果を評価した。評価群として選ばれたのは、The Health Improvement Network (THIN) database (英国)<sup>20)</sup>、The Study of Osteoporotic Fractures (SOF: 米国)<sup>21)</sup>、York (英国)<sup>22)</sup>、Geelong I, Geelong II (いずれもオーストラリア)<sup>23)</sup>、The Osteoporosis and Ultrasound Study (OPUS: ヨーロッパ5カ国)<sup>24)</sup>、The Prospective Epidemiological Risk Factors Study (PERF: デンマーク)<sup>25)</sup>、Epidemiologie de l'osteoporose (EPIDOS: フランス)<sup>26)</sup>、The Miyama Study (日本)<sup>27)</sup>、The Swiss Evaluation of the Methods of Measurement of Osteoporotic Fracture Risk Study (SEMOF: スイス)<sup>28)</sup>、Women's Health Initiative (WHI: 米国)<sup>29,30)</sup>である。著者らの和歌山県美山コホートも評価群として危険因子の検証の一助となった。これら primary, および評価群のコホートの特徴を表2に示す。

## 2. 骨粗鬆症に関する観察疫学研究の最新動向

まず primary cohorts の meta-analysis の結果、骨粗鬆症による骨折の危険因子は、高齢、性別(女性)、低BMI<sup>31,32)</sup>、50歳以降の骨折の既往<sup>32,33)</sup>、大腿骨頸部骨折の家族歴<sup>32,34)</sup>、喫煙<sup>32,35)</sup>、ステロイド使用<sup>32)</sup>、関節リウマチ<sup>32)</sup>、1日2ユニット以上のアルコール摂取<sup>32,36)</sup>、大腿骨頸部あるいは total hip の骨密度<sup>32,37)</sup>であることが明らかになった。これら危険因子の強さをリスク比を指標として表3に示す<sup>38)</sup>。

これら骨密度以外の危険因子、すなわちBMI、50歳以降の骨折の既往、大腿骨頸部骨折の家族歴、喫煙、ステロイド使用、関節リウマチ、1日2ユニット以上のアルコール摂取の7つを Kanisらは臨床的危険因子 (Clinical Risk Factors:

表3 骨密度の有無別にみた臨床的危険因子(CRFs)の  
リスク比(文献<sup>32)</sup>より引用)

リスクファクター	骨密度なし リスク比(95%CI)	骨密度あり リスク比(95%CI)
BMI 20 vs 25 kg/m <sup>2</sup>	1.95(1.71-2.22)	1.42(1.23-1.65)
BMI 30 vs 25 kg/m <sup>2</sup>	0.83(0.69-0.99)	1.00(0.82-1.21)
50歳以降の骨折の既往	1.85(1.58-2.17)	1.62(1.30-2.01)
大腿骨頸部骨折の家族歴	2.27(1.47-3.49)	2.28(1.48-3.51)
喫煙	1.84(1.52-2.22)	1.60(1.27-2.02)
ステロイド使用	2.31(1.67-3.20)	2.25(1.60-3.15)
関節リウマチ	1.95(1.11-3.42)	1.73(0.94-3.20)
1日2ユニット以上のアルコール摂取	1.68(1.19-2.36)	1.70(1.20-2.42)

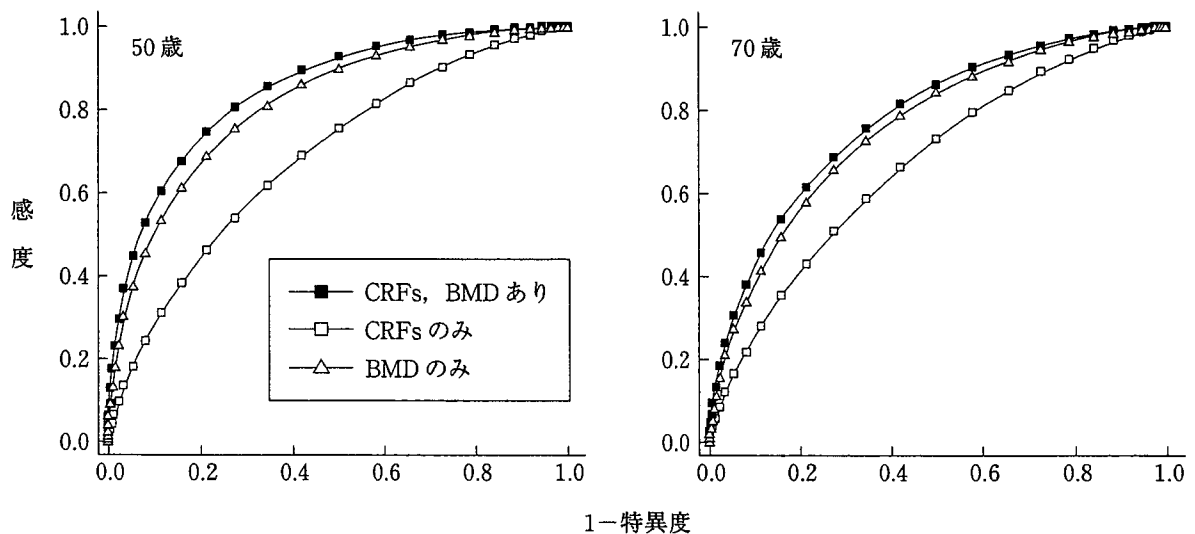


図2 大腿骨頸部骨折予測のROC曲線

CRFs)と名付けた。そしてCRFsのみでの大腿骨頸部骨折の予測能力を、感度を縦軸に、(1-特異度)を横軸にとった receiver operating characteristic curve (ROC 曲線) に示した(図2)<sup>39)</sup>。この結果からみるとCRFsのみでは将来の大腿骨頸部骨折を予測するには十分ではないが、CRFsに骨密度を加えると、その予測能力は大きく改善され、その改善度は年齢が若いほど大きいことがわかった。

この結果を評価コホートをを用いて検証してみると、表4のごとく大腿骨頸部骨折の予測能力はいずれのコホートにおいても骨密度を加えると改善することがわかった。

### 3. その他の骨粗鬆症に関する観察疫学 研究の動向—男性骨粗鬆症—

骨粗鬆症の頻度には性差がみられ、いうまでもなく女性に多い疾患である。そのため骨粗鬆症についての疫学調査は、女性に焦点を当てたものが多く、前述のコホート研究も多くが女性をターゲットとしたもので、男性の研究結果は極めて少ない。しかし我が国の最新の全国調査の結果によると、大腿骨頸部骨折の新規骨折患者は年間117,900人、そのうち男性は25,300人であり、決して無視できるほど低い数字ではない<sup>39)</sup>。骨粗鬆症による骨折の中で最も頻度が高い骨折である脊椎椎体骨折については、前述の著者らの美山コホートにおいて40-79歳の男