

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⁹⁾。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⁹⁾、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⁹⁾。

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題・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¹⁰⁾。日本骨粗鬆症学会骨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¹¹⁾。

■ 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) study¹²⁾¹³⁾、OFELY (os des femmes de lyon) study¹⁴⁾や、Rossらの報告¹⁵⁾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して述べている(表3)¹⁶⁾。

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¹⁷⁾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¹⁸⁾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¹⁹⁾。

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 ¹⁶⁾
	上位 1/4 群		閉経前群の上限以上				
	EPIDOS study ²⁾	OFELY study ¹⁴⁾	EPIDOS study ¹²⁾	OFELY study ¹⁴⁾	EPIDOS study ¹³⁾		
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 < -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: 遊離ア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 femmes de 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 β -isomerized cross-linked C-telopeptide of type I collagen (β -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** supple 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.



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

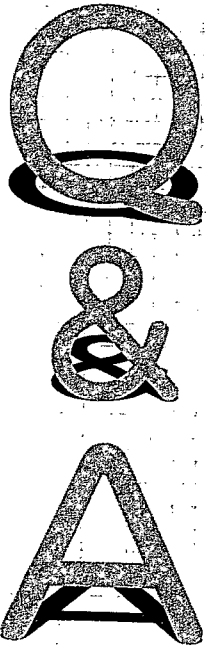
疾病の頻度を把握することは、疾病予防の第1歩であり、きわめて重要な手がかりとなります。その頻度を示す尺度には2つあり、1つは有病率(ある1時点における集団内の疾患をもつものの割合)であり、もう1つは発生率(集団内の疾病にかかりうるリスクをもつ人口(population at risk)から、発生した数を各人の観察期間の合計で除したもの)です。これらはいずれも重要な尺度ではありますが、発病因子を研究し発生を予防することを目的とする場合は発生率がより有益な指標であり、行政あるいは公衆衛生の立場からある社会にどのくらいの患者がいるか知りたい場合などには有病率が有用です。

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。

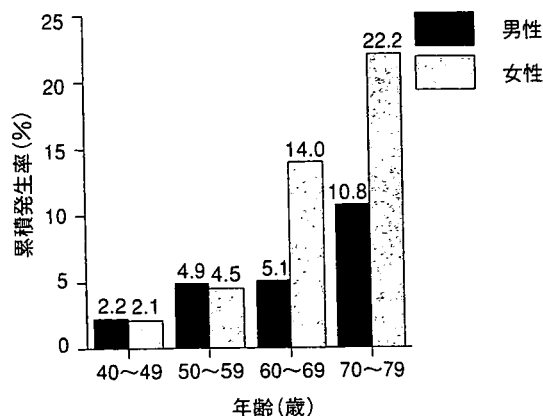
われわれ¹⁾²⁾は和歌山県の山村において設定した40~79歳の男女400人を10年間追跡し、脊椎椎体骨折の有病率の変化と、10年間の累積発生率を求めました。

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項目の間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%、



第21回



図① 脊椎椎体骨折の累積発生率(10年間の追跡)
(Yoshimura N *et al*, 2006²⁾ 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年度のがわ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関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間人集団を対象とし、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)¹⁾。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²⁾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)²⁾。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cohors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

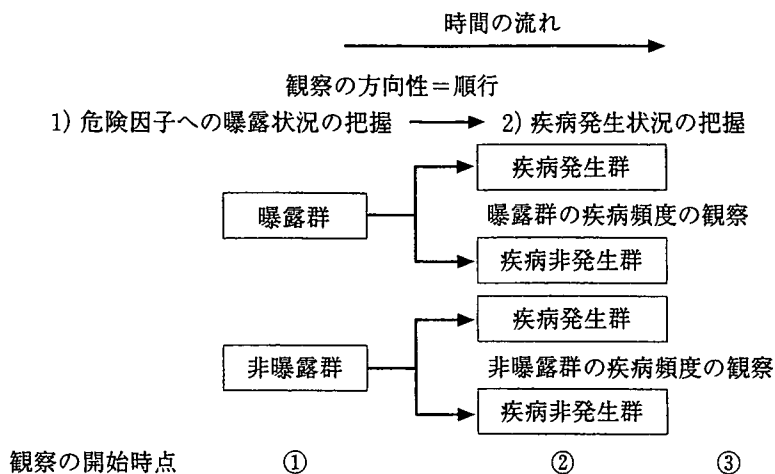


図1 コホート研究の流れ(文献²⁾より引用)

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)²⁾。

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’³⁾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⁴⁾、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)⁵⁻⁷⁾、The Canadian Multicentre Osteoporosis Study(CaMos: カナダ)⁸⁾、Rochester(米国)^{9,10)}、Rotterdam(オランダ)^{11,12)}、The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study(DOES: オーストラリア)¹³⁾、Gothenburg I, Gothenburg II(いずれもスウェーデン)^{14,15)}、Hiroshima(日本)^{16,17)}、Sheffield(英国)^{18,19)}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³³⁾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	— ^a	73	443	63	35-95
OPUS	2,155	100	4,161	6	100 ^b	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
SEMOP	6,721	100	18,712	73	581 ^b	75	70-91
WHI	61,014	100	439,296	915	6,250 ^b	66	50-79
totals	230,486	100	1,201,683	3,286	15,024	63	

^a症例対照研究, ^b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)²⁰⁾、The Study of Osteoporotic Fractures (SOF: 米国)²¹⁾、York (英国)²²⁾、Geelong I、Geelong II (いずれもオーストラリア)²³⁾、The Osteoporosis and Ultrasound Study (OPUS: ヨーロッパ5カ国)²⁴⁾、The Prospective Epidemiological Risk Factors Study (PERF: デンマーク)²⁵⁾、Epidemiologie de l'osteoporose (EPIDOS: フランス)²⁶⁾、The Miyama Study (日本)²⁷⁾、The Swiss Evaluation of the Methods of Measurement of Osteoporotic Fracture Risk Study (SEMOP: スイス)²⁸⁾、Women's Health Initiative (WHI: 米国)^{29,30)}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^{31,32)}、50歳以降の骨折の既往^{32,33)}、大腿骨頸部骨折の家族歴^{32,34)}、喫煙^{32,35)}、ステロイド使用³²⁾、関節リウマチ³²⁾、1日2ユニット以上のアルコール摂取^{32,36)}、大腿骨頸部あるいは total hip の骨密度^{32,37)}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³⁸⁾。

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³²⁾より引用)

リスクファクター	骨密度なし	骨密度あり
	リスク比(95%CI)	リスク比(95%CI)
BMI 20 vs 25 kg/m ²	1.95(1.71-2.22)	1.42(1.23-1.65)
BMI 30 vs 25 kg/m ²	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)

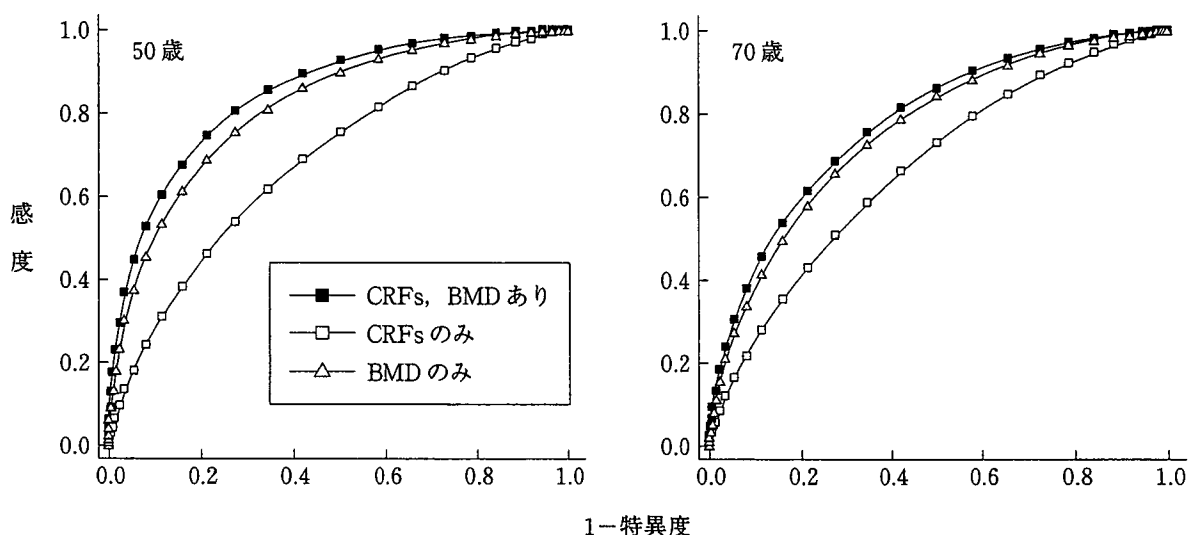


図2 大腿骨頸部骨折予測のROC曲線

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)³³⁾。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³⁹⁾。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

表4 評価コホートにおけるCRFsを用いた場合のgradient of risk
(1SD当たりのリスク比の変化):骨密度の有無による比較
(文献³⁹より引用)

評価コホート	大腿骨頸部骨折		他の骨粗鬆症による骨折	
	骨密度なし	骨密度あり	骨密度なし	骨密度あり
Geelong I	1.88(1.07-3.29)	1.71(0.74-3.96)	1.34(1.12-1.61)	1.57(1.31-1.88)
Geelong II	1.50(1.05-2.13)	3.40(1.99-5.80)	1.30(1.14-1.48)	1.54(1.36-1.76)
OPUS	2.48(1.26-4.91)	2.09(0.98-4.47)	1.32(1.08-1.62)	1.38(1.15-1.65)
York	2.05(1.13-3.72)	—	1.74(1.37-2.21)	—
PERF	1.28(1.01-1.62)	2.72(1.43-5.16)	1.14(1.05-1.23)	1.19(1.05-1.35)
SOF	1.58(1.34-1.87)	2.21(1.79-2.73)	1.24(1.15-1.34)	1.31(1.20-1.42)
THIN	1.54(1.45-1.63)	—	1.29(1.26-1.32)	—
EPIDOS	1.70(1.18-2.44)	2.89(1.98-4.21)	1.41(1.11-1.78)	1.47(1.17-1.86)
Miyama	2.87(0.98-8.37)	3.07(0.97-9.64)	3.50(2.42-5.07)	2.80(2.06-3.80)
SEMOP	1.76(1.03-3.01)	2.18(1.27-3.74)	1.32(1.10-1.58)	1.44(1.16-1.79)
WHI	1.54(1.43-1.66)	2.44(1.85-3.21)	1.26(1.23-1.29)	1.46(1.35-1.58)
Original cohorts	1.84(1.65-2.05)	2.91(2.56-3.31)	1.55(1.48-1.62)	1.61(1.54-1.68)

表5 男性における非脊椎骨折のCRFsのリスク比
(ハザード比(95%信頼区間))(文献⁴⁵より引用)

危険因子	骨密度なし	骨密度あり
大腿骨近位部骨密度(g/cm ²)*	—	1.53(1.34-1.74)
50歳以降の骨折	2.35(1.85-2.99)	2.07(1.62-2.65)
80歳以上	1.51(1.14-1.99)	1.33(1.01-1.76)
前年の転倒	1.56(1.21-2.02)	1.59(1.23-2.05)
三環系抗うつ剤の服用	2.39(1.27-4.51)	2.36(1.25-2.34)
狭路の歩行困難	1.80(1.31-2.47)	1.70(1.23-2.34)
抑うつ状態	1.98(1.17-3.35)	1.72(1.00-2.95)

他のCRFsおよび人種、民族、医療機関を調整。

* BMD/1SD(0.139 g/cm²)低下。

女の胸腰椎側面X線写真結果を讀影したところ、脊椎椎体骨折の有病率は60歳代までは男性の方が高いこと⁴⁰、脊椎椎体骨折の10年間の累積発生率は男性で8.2%、女性で12.2%であることがわかった⁴¹。骨折の予後については、女性より男性の方が悪いことが報告されており^{42,43}、女性同様男性においても骨粗鬆症は早急に予防されるべき疾患であるとの認識が広がりつつある。

MrOSは米国Birmingham, Minneapolis, Palo Alto, Portland, San Diego在住の65歳以上の男性5,995人を対象として2000-02年に設立され、男性骨粗鬆症を予防目的とした世界最大規模のコホートである⁴⁴。MrOSでは2002

年以後同様の方法での研究をスウェーデン、オーストラリア、香港でも行っており、MrOS Internationalとしてその参加者を拡大させている。著者らも和歌山コホートとして、和歌山県日高川町、太地町に新たに設定したコホートが2005年より共同研究に参加し、男性骨粗鬆症の危険因子の解明に貢献している。

MrOSによると、男性骨粗鬆症による非椎体骨折の危険因子は、大腿骨頸部骨密度、および80歳以上の高齢、抑うつ状態、三環系抗うつ剤の服用、50歳以降の骨折の既往、狭路の歩行困難、前年の転倒があげられた⁴⁵(表5)。

おわりに

2006年10月に我が国の骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年度版が出版され⁴⁾、骨粗鬆症の診断、治療、予防についてエビデンスに基づいた指針が示されることとなり、骨粗鬆症患者および予備軍を取り巻く医療環境は更に大きく進歩した。

しかしまだ骨粗鬆症については、疫学の面だけでも多くの解決されるべき課題が残されている。稿を終えるにあたって、骨粗鬆症の疫学の今後の課題について述べたい。

まず、骨粗鬆症の定義に大きな影響を及ぼす骨質の概念の合理的な指標化が重要な課題である。骨粗鬆症において骨質を客観的に無侵襲にそして効率的に判定するための多くの指標が提案され、それにより骨折予測が可能かどうかについて検討がなされてきている。それらの指標はいずれも貴重な成果を生んでいるが、どれもまだgold standardとはなりえていないようである。

骨粗鬆症の頻度については、骨粗鬆症の発生率、および脊椎椎体骨折の発生率については報告が少なく、観察研究の結果から得られた新しい報告が待たれるところである。更に骨粗鬆症に伴う骨折のうち、上腕骨近位端、大腿骨頸部以外の大腿骨、肋骨、骨盤、鎖骨・肩甲骨・胸骨、下腿骨(脛骨、腓骨)の骨折の頻度も十分な検討がなされているとは言い難い。

骨粗鬆症の危険因子については、基礎研究や診断方法のめざましい進歩による新しい危険因子の出現が期待される。骨代謝マーカーの測定は骨折の高危険群の絞り込みの指標として既に実用化が進んでいる。これに加えてゲノム疫学の進展により、新たな遺伝子多型や変異が疾病の早期発見につながる可能性がある。これらのエビデンスの蓄積により、新しい危険因子が骨密度やCRFsに付加され、更に効率的に将来の骨粗鬆症および骨折を予測できることができるようになれば、骨粗鬆症予防の進歩と骨粗鬆症患者の抑制につながることを期待できる。

■ 文 献

- 1) International Epidemiological Association: The Dictionary of Epidemiology, Oxford University Press; 4 Sub, UK, 2001.
- 2) 中村好一: 基礎から学ぶ楽しい疫学, 医学書院, 2002.
- 3) Kanis JA, et al: The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9: 1137-1141, 1994.
- 4) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285(6): 785-795, 2001.
- 5) O'Neill TW, et al: The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 11: 1010-1017, 1996.
- 6) Felsenberg D, et al: Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 17: 716-724, 2002.
- 7) Ismail AA, et al: Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 13: 565-571, 2002.
- 8) Kreiger N, et al: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study CaMos: background, rationale, methods. *Can J Aging* 18: 376-387, 1999.
- 9) Melton LJ III, et al: Relative contributions of bone density, bone turnover and clinical risk factors to long-term fracture prediction. *J Bone Miner Res* 18: 312-318, 2003.
- 10) Melton LJ III, et al: Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 13: 1915-1923, 1998.
- 11) Hofman A, et al: Determinants of disease and disability in the elderly: The Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 7: 403-422, 1991.
- 12) De Laet CE, et al: Hip fracture prediction in elderly men and women: validation of the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 13: 1587-1593, 1998.
- 13) Jones G, et al: Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporos Int* 4: 277-282, 1994.

- 14) Svanborg A: 70 year old people in Gothenburg. A population study in an industrialized Swedish city. II. General presentation of social and medical conditions. *Acta Medica Scand Suppl* 611: 5, 1977.
- 15) Johansson C, et al: Bone mineral density is a predictor of survival. *Calcif Tissue Int* 63: 190-196, 1998.
- 16) Fujiwara S, et al: Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 18: 1547-1553, 2003.
- 17) Fujiwara S, et al: Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. *J Bone Miner Res* 12: 998-1004, 1997.
- 18) Johansson H, et al: Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment. A test analysis. *J Bone Miner Res* 19: 906-913, 2004.
- 19) McCloskey EV, et al: Clodronate reduces the incidence of fractures in community-dwelling elderly women unselected for osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. *J Bone Miner Res* 22: 135-141, 2007.
- 20) Walley T, Mantgani A: The UK General Practice Research Database. *Lancet* 350: 1097-1099, 1997.
- 21) Cummings SR, et al: Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 332: 767-773, 1995.
- 22) Birks YF, et al: Randomized controlled trial of hip protectors among women living in the community. *Osteoporos Int* 15: 701-706, 2004.
- 23) Sanders KM, et al: The exclusion of high trauma fractures may underestimate the prevalence of bone fragility fractures in the community. The Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 13: 1337-1342, 1998.
- 24) Gluer CC, et al: Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res* 19: 782-793, 2004.
- 25) Bagger YZ, et al: Risk factors for development of osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal Danish women: the PERF study. *J Bone Miner Res* 16: 396, 2001.
- 26) Schott AM, et al: How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* 8: 247-254, 1998.
- 27) Yoshimura N, et al: Characteristics and cause of bone mineral densities among fast bone losers in a rural Japanese community: the Miyama study. *Osteoporos Int* 15: 139-144, 2004.
- 28) Krieg MA, et al: Role des ultrasous osseux pour la prediction de fracture de la hanche chez la femme agees 70 ans ou plus: resultants de l' etude SEMOF et comparaison avec les donnees de la litterature. *Rev Med Suisse Romande* 124: 59-62, 2004.
- 29) Hayes J, et al: The Women's Health Initiative recruitment methods and results. *Ann Epidemiol* 13: S18-S77, 2003.
- 30) Anderson GL, et al: Implementation of the Women's Health Initiative Study design. *Ann Epidemiol* 13: S5-S17, 2003.
- 31) De Laet C, et al: Body mass index as a predictor of fracture risk. A meta-analysis. *Osteoporos Int* 16: 1330-1338, 2005.
- 32) Kanis JA, et al: Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 16: 581-589, 2005.
- 33) Kanis JA, et al: A meta-analysis of previous fracture and fracture risk. *Bone* 35: 375-382, 2004.
- 34) Kanis JA, et al: A family history of fracture and fracture risk. *Bone* 35: 1029-1037, 2004.
- 35) Kanis JA, et al: Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16: 222-228, 2005.
- 36) Kanis JA, et al: Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 16: 737-742, 2005.
- 37) Johnell O, et al: Predictive value of bone mineral density for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 20: 1185-1194, 2005.
- 38) Kanis JA, et al: The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 18: 1033-1046, 2007.
- 39) 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年における新発患者数の推定と15年間の推移—. *日本醫事新報* 4180: 25-30, 2004.
- 40) Yoshimura N, et al: Prevalence of vertebral fractures in a rural Japanese population. *J Epidemiology* 5: 171-175, 1995.

- 41) Yoshimura N, 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 (online), DOI 10.1007/s11657-006-0007-0, 2006.
- 42) Muraki S, et al: Factors associated with mortality following hip fracture in Japan. J Bone Miner Metab 24: 101-104, 2006.
- 43) Center JR, et al: Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 353: 878-882, 1999.
- 44) Orwoll E, et al: Design and baseline characteristics of the osteoporotic fractures in men (MrOS) study—a large observational study of the determinants of fracture in older men. Contemp Clin Trials 26: 569-585, 2005.
- 45) Lewis CE, et al: Predictors of non-spine fracture in elderly men: the MrOS study. J Bone Miner Res 22: 211-219, 2007.
- 46) 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): 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006, ライフサイエンス出版, 2006.

わが国の骨粗鬆症と骨折の疫学

吉村典子*

はじめに

わが国の高齢化は世界に類のない早さで進行し続けており、平成18年度には、高齢化率（総人口に占める65歳以上の高齢者の割合）が20.04%と初めて20%を越え¹⁾、今後平成27年（2015年）に26.0%、62年（2050年）には35.7%となると予測されている。

高齢化に伴い増加が懸念される疾患の1つに骨粗鬆症がある。

原発性骨粗鬆症とは、「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きたした疾患」²⁾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³⁾、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とする定義が一般的となりつつある。

骨粗鬆症による骨量の低下は無症状で進行することが多いが、そ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⁴⁾。骨粗鬆症に伴う骨折の中でも、患者のQOLをもっとも阻害すると思われる大腿骨頸部骨折の発生は加齢とともに指数関数的に増加する

ことが明らかになってきている⁵⁾。

したがって、超高齢化社会が目前に迫るわが国にとって、骨粗鬆症とそれに伴う骨折の予防は焦点の課題であるといえる。骨粗鬆症の予防対策をたてるためには、まず本疾患の頻度を明らかにし危険因子を解明すること、すなわち疫学的検証が必要となる。幸い2006年に骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会により骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインが出版された⁶⁾。このガイドラインにおいてはEvidence Based Medicineに基づき、国際的な多くの疫学研究の成果にも言及している。そこで本稿においてはガイドラインに掲載された疫学研究結果についても紹介しながら、わが国の骨粗鬆症および骨折の疫学について述べることにする。

1 骨粗鬆症の疫学

1) 骨粗鬆症の頻度：有病率と発生率

骨粗鬆症の診断に必須である低量の有病者はほとんどの場合無症状であるため、医療機関での早期診断は困難であり、住民を対象とした集団検診などで診断することが必要となってくる。その調査の困難さのためわが国における骨粗鬆症についての疫学調査結果の報告は多いとは言えないが、藤原らは広島住民から抽出された疫学調査集団に、Dual energy X-ray absorptiometry (DXA)を用いて骨密度を測定し、日本骨代謝学会の診断基準^{7,8)}にてらして、本邦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

* 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

Noriko Yoshimura, MD PhD: Epidemiology of osteoporosis in Japan

Associate Professor

Department of Joint Disease Research 22nd Century Medical Center, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

は4%であったと報告している⁹⁾。これを現在の人口に換算すると、平成17年の50歳以上の男性では97万人、女性では687万人が骨粗鬆症であるということになる。

また山本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、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¹⁰⁾。この結果を年代別割合を元に平成17年の人口に換算してみると、50歳以上の男性では257万人、女性では898万人もの人数が骨粗鬆症であると推定される。また山本は骨粗鬆症有病率の性・年代別分布から、男女とも年齢とともに有病率が増加し、男性より女性の方がほぼ3倍頻度が高いと報告している。

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~1,100万人であると推定できる。骨粗鬆症の有病者数は、高齢化率の上昇からみて今後も加速的に増加することは容易に推察され、近づきつつある超高齢化社会を前にして骨粗鬆症予防が急務の課題であることを示唆している。

しかし、その一方で、疾病予防のための重要な疫学指標である骨粗鬆症の発生率については、一般住民の骨密度の評価を二回以上行わなければならないという煩雑さからほとんど報告がない。著者らは和歌山県の山村での10年間における継続的な調査から、腰椎骨密度で診断した骨粗鬆症の発生率を計算し、50歳以上の男性においては1年間に1.9%、女性では5.7%に新規骨粗鬆症が発生すると推定した¹¹⁾が、全体数が少ない一地域での結果であり、今後他のコホートでの検証が必要であると考えられる。発生率が明らかでない場合には、発生患者数の推定が出来ないために予防対策上大きな問題があるだけでなく、発生に関連する要因の強さが推定できないことが効果的な予防策を講ずるための大きな障害となっている。発生率の確定が今後の骨粗鬆症疫学研究の課題のひとつであるといえよう。

2) 骨粗鬆症の危険因子

この項では骨粗鬆症の一次予防、すなわち骨粗鬆症にならないようにするための健康指導の面からみた危険因子についてEBMに基づき述べる。

一次予防からみた骨粗鬆症の危険因子については、骨粗鬆症の定義から、二つのアプローチの仕方がある。ひとつは「低骨量」の予防を目的として危険因子を明らかにすることであり、もうひとつは「骨量低下」を予防目的として、危険因子を解明することである。

(1) 低骨量の危険因子

平成14年度厚生労働科学研究医療技術評価総合研究事業班(班長 伊木雅之)(E14-医療-041)は、科学的根拠に基づく医療(Evidence-based Medicine; EBM)の立場から、骨折・骨粗鬆症予防対策のエビデンスを集めて報告した^{12, 13)}。伊木らは骨折・骨粗鬆症のリスクファクターとされている要因を取り上げ、Pubmedを用いて定義された方法により文献の抽出を行い、抽出された論文をシステマティックにレビューし、エビデンスの強さをI~Vにランク付けした。さらにランク付けしたエビデンスの強さにより、危険因子に対する対策を、A:行うように強く勧められる、B:行うよう勧められる、C1:行うことを考慮しても良いが十分な科学的根拠がない、C2:科学的根拠がないので勧められない、D:行わないように勧められるの5段階に分類した。

地域住民を対象とした疾病の一次予防においては、その予防目標は対象者の性別や年代によって異なる。すなわち若年者における骨粗鬆症の予防の大きな目標は、なるべく大きな最大骨量を獲得し維持することであり、閉経周辺期女性の骨粗鬆症の予防は、骨量減少をなるべく少なくおさえることにある。そして、高齢者における骨粗鬆症の予防は、骨粗鬆症に伴う骨折の予防を主眼とすべきである。伊木らはこの点を考慮にいれ、骨折・骨粗鬆症のリスクファクターを若年者、閉経周辺期、高齢者に分けて評価した。その結果、根拠が強いと思われる危険因子は、どの年代においても

表 1a 骨粗鬆症予防のための体重管理, 食生活・栄養摂取に関する要因

		若年成人女性の最大骨量獲得		閉経後女性の骨量減少予防		高齢者の骨折予防		備 考
		勧告	推奨の強さ	勧告	推奨の強さ	勧告	推奨の強さ	
体重管理		適正体重の維持	C1	適正体重の維持	B	適正体重の維持	B	
食 品	牛乳・乳製品	できるかぎり摂取	C1	少なくとも毎日コップ1杯	B	摂取習慣のないものには毎日コップ1杯以上	C1	
	大豆製品	根拠は不十分だが継続した摂取により可能性あり	C1	大豆豊富食が有効	B	根拠不十分だが大豆低摂取群では骨折多い可能性あり	C1	
栄養素	カルシウム	食事から800mg/日以上	B	食事から800mg/日以上	A	食事から800mg/日以上	男C1, 女B	総量で1.5gを越えないようにする.
	カルシウムサプリメント	1g/日	A	1g/日	B	1g/日	男C1, 女A	カルシウムの食事からの摂取が不十分な場合.
	ビタミンD	400IU/日以上	C1	400IU/日以上	B	十分なカルシウムに加えて800IU/日以上	B	過剰な日光浴は勧められない.
	ビタミンK	根拠は不十分だが300microg/日以上の摂取で可能性あり.	C1	300microg/日以上	C1	250microg/日以上	C1	納豆摂取にも骨粗鬆症予防の可能性あり
	ビタミンC	100mg/日以上	C1	少なくとも100mg/日以上, 500mg/日以上を推奨	C1	100mg/日以上	C1	
	ビタミンA	5000IU/日以下	C1	1800IU/日以上, 5000IU/日以下	C1	男性では5000IU/日以下, 女性では4167IU/日以下. サプリメントは使用しない.	C1	
	マグネシウム	根拠は不十分だが適度な摂取で可能性あり.	C1	100-300mg/日 習慣的な摂取	B	女性では過剰摂取は骨折発生率をむしろ上昇.	C1	
	イソフラボン	根拠は不十分だが継続的な摂取で可能性あり.	C1		B	根拠を示す文献はない.	—	

(文献13) p.85-86 より引用)

低いBMI, 喫煙, 運動しないことであることがわかった. さらに中~高年においてはカルシウムやビタミンDを補充することが重要であることも明らかとなった(表1ab). この研究においては, 生活習慣におけるリスクファクターのみならず,

骨粗鬆症検診の有益性や転倒予防に必要な項目についても評価されている(表1cd). その結果, 骨粗鬆症検診は高齢男女の骨粗鬆症予防に有益であり, その部位は腰椎, 大腿骨近位部でDXAでの撮影が望ましいことが明らかになった. 転倒予

表 1b 骨粗鬆症予防のための運動, 嗜好品に関する要因

		若年成人女性の最大骨量獲得		閉経後女性の骨量減少予防		高齢者の骨折予防		備考
		勧告	推奨の強さ	勧告	推奨の強さ	勧告	推奨の強さ	
運動習慣		衝撃の強い運動を奨励	B	衝撃の強い運動を奨励	A	日常生活を活発に 背筋強化	A C1	
禁煙	非喫煙者	喫煙しない	B	喫煙しない	A	喫煙しない	A	
	喫煙者							
飲酒	大量飲酒者							
	一般飲酒者	特に制限する必要はない	C1	中年では特に制限する必要はない 高齢者では節酒	C1 C1	高齢者では日常量以下に節酒	C1	日常量とは1日ビール中瓶1本
コーヒー				1日2杯程度に	C1	1日2杯程度に	C1	
炭酸飲料		過剰の摂取は避ける	C1					

(文献 13) p.85-86 より引用)

表 1c 骨粗鬆症予防のための骨粗鬆症検診の評価

骨密度測定を推奨する対象	65歳以上の女性	B
	65歳未満でリスクある閉経女性	C1
	75歳以上の男性	C1
	75歳未満でリスクある中高年男性	C1
推奨する骨密度測定法	腰椎, 大腿骨近位部のDXA	B

(文献 13) p.85-86 より引用)

防については, 運動の重要性が明らかになり, さらに行動変容や居住環境改善のための助言もまた予防に有益であることが明らかとなった。

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年度版でも, 骨粗鬆症の予防の項目は若年者と中高年者とを別だてにしてそれぞれエビデンスのある危険因子を明らかにしている。まず若年者においては運動することに最大骨量増加のエビデンスがあると報告し, 運動の種類としてはジャンピングなどの high impact な運動が大腿骨頸部や加重部位の骨密度を増加させると述べている。さらに比較

表 1d 転倒予防要因の評価

予防対策	推奨の強さ 転倒を防ぐ 骨折を防ぐ	
転倒既往がある高齢者への対策	C1	
全身的な運動, 特にバランス運動を含んだ運動を少なくとも週3回	A	C1
危険因子を検討した行動変容に関する指導・助言	B	C1
居住環境の改善のための助言・指導	B	
ヒッププロテクターの装着	B	

(文献 13) p.85-86 より引用)

的重い負荷によるトレーニングや週3~5回の持久性トレーニングの持続により骨密度が増加したとする報告が多いことを明らかにしている¹⁴⁾。さらに若年者におけるカルシウム摂取についても骨量を高めるために有効であるとし, その関連は閉経後女性よりも若年女性において強いと報告している。中高年者における骨粗鬆症の予防, 特に閉経後骨粗鬆症の予防要因として, 前述のガイドラインでは, 標準体重の維持^{14, 15)}, 食事・栄養摂取

の適性化¹⁶⁾，運動習慣の維持¹⁷⁾があげられている。

(2) 骨量低下の危険因子

多くの報告やガイドラインにおいて，低骨密度および骨折の危険因子について言及されているにもかかわらず，骨量低下の危険因子については明らかになっていない部分が多い。本邦および欧米の調査でも，骨量減少と関連する因子の関与が解明されておらず，また結果も必ずしも一致していないために，まだエビデンスの蓄積は十分ではない。著者らは山村と漁村に設置したコホートを追跡した結果，骨量減少には，女性であること，やせ，体重減少，高身長，身長低下，閉経周辺期，牛乳小魚の摂取が少ないこと，トランキライザーの服用，低骨量などの要因が関与していると報告した^{18, 19)}。しかしわが国におけるコホート研究が少ないことから，これらの要因が他の研究にて確認されるまでには至っていない。今後長期間追跡した他のコホートにおいて骨量減少の危険因子の一致性を確認する作業が必要となると思われる。

2 骨粗鬆症に伴う骨折の疫学

1) 骨粗鬆症に伴う骨折の頻度：発生率

骨粗鬆症に伴う骨折は，脊椎椎体，大腿骨頸部に好発するが，その他の発生部位として，橈骨遠位端，上腕骨近位端があげられ，大腿骨頸部以外の大腿骨，肋骨，骨盤，鎖骨・肩甲骨・胸骨，下

腿骨（脛骨，腓骨）にも認められる。ここでは，これら骨折の中で疫学研究結果の蓄積が行われている大腿骨頸部骨折，脊椎椎体骨折，橈骨遠位端，上腕骨近位端の頻度について述べる。

(1) 大腿骨頸部骨折

前述のごとく，骨粗鬆症に関連する骨折の中で，寝たきりの原因となり高齢者のQOLを著しく阻害する大腿骨頸部骨折について，わが国では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及び治療法に関する総合的研究班（1987：班長 折茂肇^{20, 21)}，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^{22, 23)}，1997厚生省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^{24, 25)}，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^{5, 26)}により，過去5年ごとに4回の全国規模の調査が行われてきた。最新の調査である2002年の結果からは，大腿骨頸部骨折発生数は117,900人（男25,300人，女92,600人）となり，初回（53,000人：男13,500人，女39,600人），2回目（76,600人：男18,700人，女57,900人），3回目（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報告された。年代別でも大腿骨頸部骨折の発生率は年齢とともに上昇していた（図1）。さらに女性は

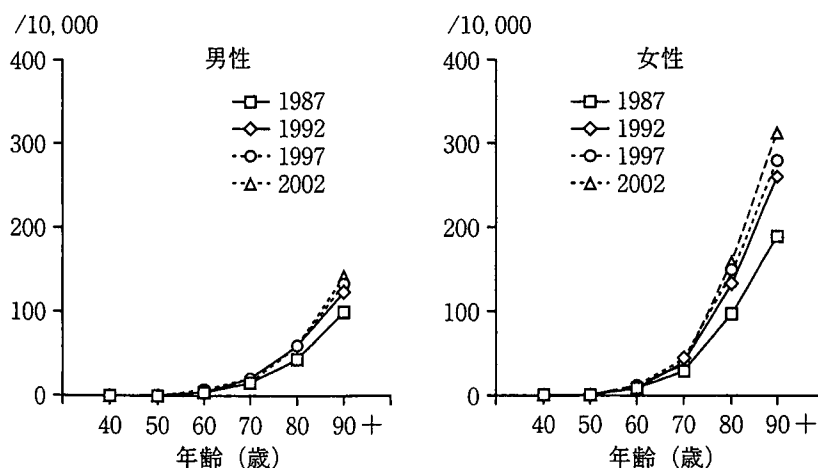


図1 大腿骨頸部骨折発生率 1987-2002 (文献5) より引用改変)