

図1 大腿骨頸部骨折発生率 1987~2002 (折茂肇ら, 2004<sup>11)</sup>より改変引用)

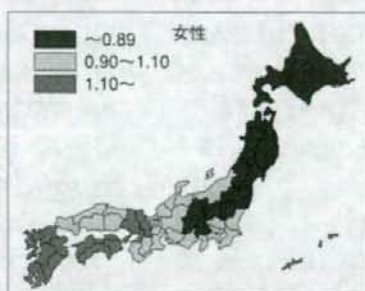
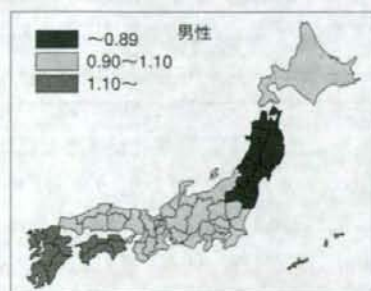


図2 大腿骨頸部骨折の標準化発生比 (折茂肇ら, 2004<sup>11)</sup>より改変引用)

生年別コホート研究が、一般住民を対象とした脊椎椎体骨折罹患率の唯一の調査であった<sup>13)</sup>。Fujiwaraらは、2年ごとに撮影された胸部X線写真を用いて、胸椎骨折の有無を診断し、出生コホート別に長期トレンドを推計した。その結果、女性においては、60歳以降に胸椎骨折の罹患率が急激に上昇していたこと、胸椎骨折の罹患率は近年に生まれた人ほど低くなり、10年出生が遅いと罹患率は約1/2に低下していたことを報告している。その後、Fujiwaraら<sup>14)</sup>は同コホートの参加者2,356人を4年間追跡し、脊椎椎体骨折の罹患率も推計した。これから脊椎椎体骨折の罹患率は女性に多く、加齢とともに著明な上昇を示すことが明らかになった。

これらの結果に加えて、筆者ら<sup>15)</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10年間の累積罹患率を報告した。ベースライン調査時に骨折が認められず、10年後に骨折が認められるものを脊椎椎体骨折発生と定義すると、10年間の

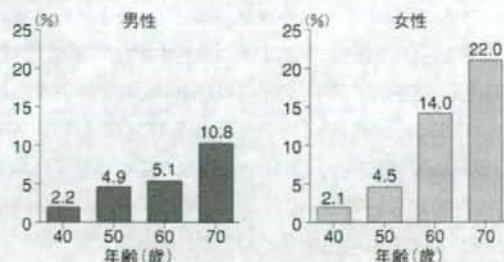


図3 新規脊椎椎体骨折の10年間の累積罹患率 (Yoshimura N et al, 2006<sup>15)</sup>より引用)

脊椎椎体骨折の累積罹患率は60歳代男性で5.1%、女性で14%、70歳代男性で10.8%、女性で22.2%であることがわかった(図3)。これは、現在脊椎骨折をもたない70歳代の男性で1割、女性では2割以上がその後の10年間に骨折を来すことを意味している。

## 3) そのほかの骨折

わが国における大腿骨頸部骨折、脊椎椎体骨折以外の部位の骨粗鬆症関連骨折の頻度についての報告としては、鳥取県における悉皆調査結果があげられる。Haginoら<sup>16)</sup>は、1986～1988年、1992年、1995年において鳥取県の橈骨遠位端骨折の発生数を調査し罹患率を推計した。1986年と1995年の性・年齢別橈骨遠位端骨折の罹患率をみると、橈骨遠位端骨折は女性において50歳代以降に多く発症し、年齢とともに上昇傾向にある、男女別にみると女性に多く、経年的には9年前の調査時よりも女性において上昇傾向にあることがわかる(図4)。

上腕骨近位端骨折の罹患率についてもHaginoら<sup>16)</sup>は橈骨遠位端骨折と同様、1986～1988年、1992年、1995年において鳥取県の上腕骨近位端骨折の発生数を調査し罹患率を推計した(図5)。これにより、上腕骨近位端骨折は60歳代以降に多く発症し、女性において年齢とともに上昇傾向であること、男女別には女性に多く、経年的には9年前の調査時よりも女性の65歳以降において上昇傾向にあることが明らかになった。

## 骨粗鬆症の罹患率の動向

骨粗鬆症による骨折の罹患率の調査が主として大腿骨頸部骨折の全国調査を中心として進行しているのに対し、骨粗鬆症そのものの罹患率についての報告はきわめて少ない。それは骨粗鬆症の診断に必須となる低骨量がほとんどの場合無症状で進行するため、医療機関での早期診断が困難であるからである。骨粗鬆症の罹患率を把握するためには、住民を対象とした集団検診などで骨量の評価を少なくとも2回おこなう必要があり、この困難さがわが国における骨粗鬆症の罹患率調査の壁となっている。

筆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罹患率を推計した(図6)。この結果、50歳以上の男性においては1年間に約2%、女性では約6%に新規骨粗鬆症が発生することが明らかになった<sup>17)</sup>。しかしこの推計は全体数が少ない一地域での結果であり、今後ほかのコホートでの検証が必要であると考えられる。

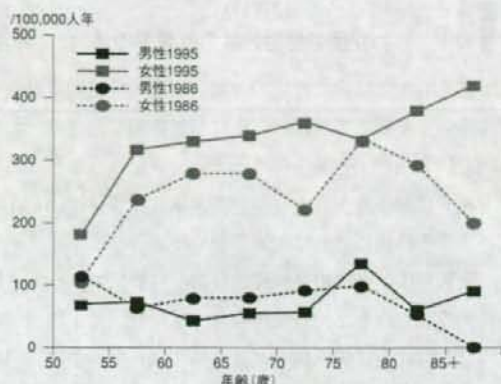


図4 橈骨遠位端骨折の発生率とその推移

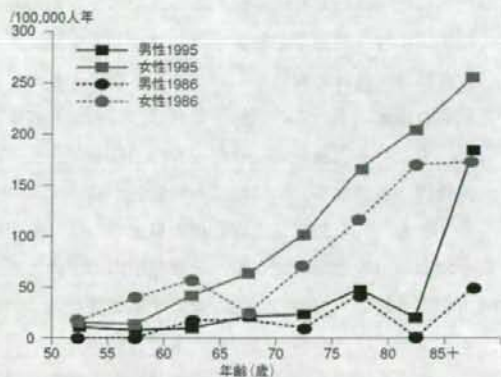
(Hagino H et al, 1999<sup>16)</sup>より引用)

図5 上腕骨近位端骨折の発生率とその推移

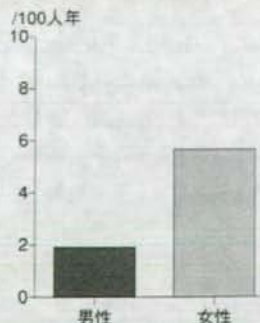
(Hagino H et al, 1999<sup>16)</sup>より引用)

図6 骨粗鬆症の発生率(50歳以上)

(吉村典子ら, 2006<sup>17)</sup>より引用)



## おわりに 一わが国の骨粗鬆症の罹患率の動向

稿をおえるにあたり、わが国の将来の骨粗鬆症罹患率について考察してみたい。はたして将来に向けて、わが国では骨粗鬆症の発生は増えていくのだろうか？それとも減少に転じるのであろうか？大腿骨頸部骨折はどうだろうか？その他の骨折は増えていくのだろうか？

筆者らは、和歌山県に設定した一般住民コホートの10年間の観察から、一般住民の骨密度の推移を年代別に比較し、男性では60歳代、女性では50歳代が10年前の同じ年代よりも有意に骨密度が上昇していることを明らかにした<sup>18)</sup>。したがってこの結果だけから推測するならば、今後男性の60歳代、女性の50歳代以下の若い世代が骨粗鬆症の好発年齢になってくる10~20年後には骨粗鬆症の罹患率は低下に転じる可能性がある。ただし、高齢者数の増加により、罹患率が多少低下したとしても、罹患患者数自体はそれほど変化しないかもしれない。しかし骨粗鬆症の罹患率そのものが低下すれば、骨粗鬆症による骨折、すなわち大腿骨頸部骨折や脊椎椎体骨折、そのほかの骨折の罹患率も減少に転じる可能性が高い。

もっとも、骨粗鬆症による骨折の罹患率には、骨粗鬆症そのものの罹患だけでなく、骨粗鬆症の治療の効果や骨折を引き起こす転倒の影響も考慮する必要がある。そういう意味では、今現在進行中の大腿骨頸部骨折の罹患率に関する全国調査の結果も将来推計を占む重要な指標となるだろう。ビスフォスフォネート製剤やSERMなど新しい骨粗鬆症治療薬が本格的に使用されるようになってからはじめての罹患率調査となるからである(ビスフォスフォネート製剤のうち、アレンドロネートが発売されたのが2001年8月、リセドロネートが2002年5月であり、またSERMが発売されたのが2004年5月である)。わが国の大腿骨頸部骨折の罹患率が上げ止まりになるか、あるいはさらに上昇するかは今後の骨粗鬆症予防対策のみならず、介護予防の面からも大きな意味をもっていることは疑いない。



## 文 献

- 1) 内閣府：2006年度版高齢社会白書。http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2006/zenbun/18index.html
- 2) Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C *et al* : The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9 : 1137-1141, 1994
- 3) NIH Consensus Development Panel : Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285 : 785-795, 2001
- 4) 厚生労働省：2004年国民生活基礎調査の概況。http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa04/4-2.htm
- 5) 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
- 6) Orimo H, Hosoda Y, Fujiwara S *et al* : Hip fracture incidence in Japan. *J Bone Miner Metab* 9 (suppl) : 15-19, 1991
- 7) 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年における新発症患者数の推定と5年間の推移—。日本医事新報 3707 : 27-30, 1995
- 8) 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
- 9) 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：第3回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績—1997年における新発症患者数の推定と10年間の推移—。日本医事新報 3916 : 46-49, 1999
- 10) Orimo H, Hashimoto T, Sakata K *et al* : Trend of incidence of hip fracture in Japan, 1987-1997 -The third nation-wide survey-, in press, *J Bone Miner Metab* 1999
- 11) 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年における新発症患者数の推定と15年間の推移—。日本医事新報 4180 : 25-30, 2004
- 12) Yoshimura N, Suzuki T, Hosoi T *et al* : Epidemiology of hip fracture in Japan : Incidence and risk factors. *J Bone Miner Metab* 23 suppl : 78-80, 2005
- 13) Fujiwara S, Mizuno Sm Ochi Y, Sasaki H *et al* : The incidence of thoracic vertebral fractures in a Japanese population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-86. *J Clin Epidemiol* 44 : 1007-1014, 1991
- 14) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N *et al* : Fracture Prediction From Bone Mineral Density in Japanese Men and Women. *J Bone Miner Res* 18 : 1547-1553, 2003
- 15) 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
- 16) Hanigo H, Yamamoto K, Ohshiro H *et al* : Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures

in Tottori Prefecture, Japan. *Bone* **24** : 265-270, 1999

- 17) 吉村典子, 岡敬之, 村木重之ほか: 骨粗鬆症の有病率の推移と発生率の推定. *Osteoporosis Jpn* **14**, suppl1 : 149-149, 2006
- 18) Yoshimura N, Kinoshita H, Danjoh S *et al* : Bone loss at the lumbar spine and the proximal femur in a rural Japanese community, 1990-2000 : The Miyama study. *Osteoporos Int* **13** : 803-808, 20

---

よしむら・のりこ

---

吉村典子 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特任准教授

和歌山県生まれ。  
 専門は、疫学、予防医学。  
 研究テーマは、生活習慣病(とくに骨・関節疾患)の疫学。  
 趣味は、読書、観劇。  
 愛読書は、推理小説。とくに海外本格ものが好み。最近では、レジナルド・ヒルやポール・アルテなど。


---



生活習慣の改善と骨粗鬆症の予防に関する調査研究

—WHO 骨折リスク評価ツール (FRAX™) の日本版モデルの適用と  
骨粗鬆症診療における実用性についての検討—

藤原佐枝子 細井孝之 五來逸雄

 ライフサイエンス出版

TEL(03)3664-7900(代表)

【禁 無断転載・複製】

## 生活習慣の改善と骨粗鬆症の予防に関する調査研究

—WHO 骨折リスク評価ツール (FRAX™) の日本版モデルの適用と  
骨粗鬆症診療における実用性についての検討—

藤原佐枝子<sup>1)</sup> 細井孝之<sup>2)</sup> 五来逸雄<sup>3)</sup>

### 研究概要

WHO から公表された骨折リスク評価ツール (FRAX™) について、日本版 FRAX™ の適用、骨粗鬆症診療における実用性についての検討を行った。FRAX™ には、第 3 次米国国民健康栄養診断調査 (NHANESIII) から算出された T スコア、Z スコアが使われているため、日本人データベースに基づく T スコアや Z スコアを FRAX™ に適用すると差が生じる。この差は小さいものの、わが国で FRAX™ を適用する際には T スコアと Z スコアを NHANESIII などの国際参照値に基づくスコアに変換することが望ましい。

FRAX™ は、簡便で骨粗鬆症における薬物療法開始の意思決定に有効と思われた。薬物療法開始の判断が下された集団における骨粗鬆症性骨折の FRAX™ 値は、高齢者 (平均年齢 75 歳) においては約 16%、閉経後比較的早期の集団 (平均年齢 63 歳) では約 10% であった。今後、FRAX™ の閾値を求めるためには医療経済的な解析を含めた今後の検討が必要である。

### はじめに

2008 年 2 月に Kanis を中心とする WHO のワーキンググループから公表された FRAX™ (www.shef.ac.uk.FRAX) は、臨床的に得られる簡単な危険因子から、個人の 10 年間の骨折絶対リスクを算出し、治療介入の指標とするものである。このツールが開発された背景には、骨密度

検査を受けない人が多いこと、さらに、骨密度値だけでは骨折の高リスク者を効率よく判別できないことがわかってきたことがある。そこで、日本版 FRAX™ の適用 (藤原)、骨粗鬆症診療における実用性についての検討 (細井、五来) を行った。

### 1 日本版 FRAX™ の適用 (藤原佐枝子)

#### 1) 背景と研究目的

FRAX™ をわが国の臨床に適用するにはいくつか課題がある。FRAX™ では大腿骨頸部 BMD を測定し、NHANESIII に基づく Z スコアや T スコアを用いている。しかし、わが国では腰椎 BMD が利用されることが多い。またわが国では若年成人女性の平均 (YAM) BMD 値と年齢ごとの平均値から、DXA を用いて Z スコアや T スコアを算出している。この研究の目的は、

- ①日本人の大腿骨頸部 BMD データを FRAX™ に適用する際の問題点を調査する。
- ②大腿骨頸部 BMD と腰椎 BMD とで骨折確率予測能を比較する。
- ③FRAX™ からわが国の現行の治療開始閾値に対応した骨折確率を算出する。

#### 2) 対象と方法

目的②については、1994～95 年に DXA を用いて腰椎 BMD と大腿骨頸部 BMD を測定した広島コホート 2,596 人 (女性 69%、平均 65.1 歳) を対象にした。平均 4 年間の追跡期間中に、大腿骨

<sup>1)</sup> 財団法人放射線影響研究所臨床研究部部長 (研究代表者) <sup>2)</sup> 国立長寿医療センター先端医療部長 (共同研究者) <sup>3)</sup> 国際医療福祉大学熱海病院・産婦人科教授 (共同研究者)



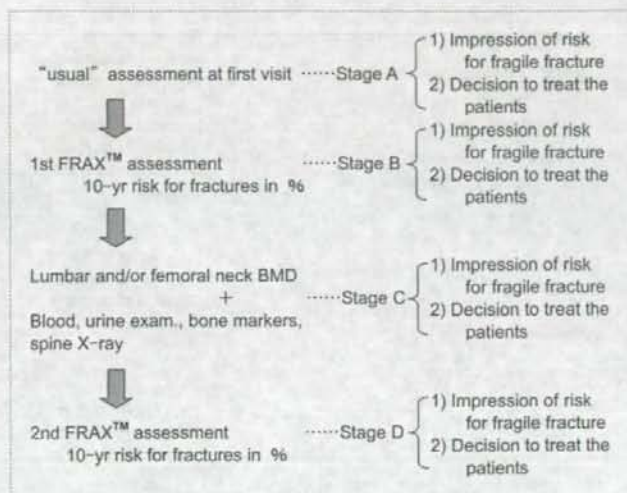


図 1 試験デザイン

近位部、橈骨遠位端、上腕骨近位部、臨床椎体骨折の情報を得たところ、186の骨折のうち、骨粗鬆症性骨折89、大腿骨近位部骨折31が確認された。

目的①については、日本骨代謝学会のデータベースを利用して日本人に特異的な T スコアおよび Z スコアと、NHANES III から算出したそれらとを比較した。

### 3) 結果と考察

#### ①腰椎 BMD と大腿骨頸部 BMD との比較

広島コホートのデータを用いた腰椎 BMD の骨折予測能は、すべての骨折、骨粗鬆症性骨折、大腿骨近位部骨折でほぼ同等となった。大腿骨頸部 BMD でも結果はほぼ同様であったが、大腿骨近位部骨折の 1 標準偏差低下あたりの相対リスク (RR/SD) は腰椎 BMD よりも有意に高くなった。

#### ②日本人参照値

NHANES III の参照データでは、20~29 歳女性の大腿骨頸部平均 BMD は  $0.858\text{g/cm}^2$  ( $2\text{SD} = 0.120\text{g/cm}^2$ ) で、日本人データの正常若年女性の平均 BMD は  $0.786\text{g/cm}^2$  ( $\text{SD} = 0.107\text{g/cm}^2$ ) である。用いるデータによって T スコアや Z スコア

が異なるため骨折確率にも差が生じた。この差は大きくはないものの系統的に差が生じた。

#### ③10 年間に生じる骨折リスク

日本骨代謝学会の骨粗鬆症診断基準における骨粗鬆症のカットオフ値を使うと、脆弱性骨折の既往がない場合は YAM の 70% (NHANES III 参照値では相当する T スコアは  $-2.7\text{SD}$ )、既存骨折がある場合は YAM の 80% (同一  $-1.8\text{SD}$ ) が用いられている。BMD が YAM70% で臨床的危険因子がない 60 代、80 代女性の 10 年間の骨粗鬆症性骨折確率はそれぞれ 8.7%、23% であった。BMD が YAM80% で既存骨折の他に臨床的危険因子がない 60 代、80 代の女性のそれは、それぞれ 10.5%、23.4% であった。50~80 歳代の各年齢における 10 年間の骨粗鬆症性骨折のリスクは二つのカットオフ条件で同等であった。しかし骨折リスクは年齢によって異なり、80 歳代は 50 歳代のほぼ 4 倍であった。

#### 4) 結 論

日本人の大腿骨頸部 BMD は NHANES III のデータよりも低いため、日本人データベースに基づく T スコアや Z スコアを FRAX™ に適用すると差が生じる。この差は小さいものの、わが国

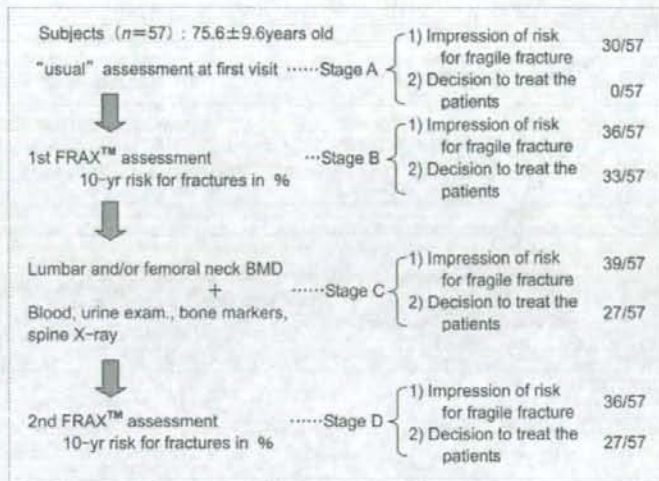


図 2 各ステージにおける脆弱性骨折リスクの印象と薬物療法開始の決定状況

で FRAX™ を適用する際には T スコアと Z スコアを NHANES III などの国際参照値に基づくスコアに変換することが望ましい。FRAX™ の活用方法および治療介入の基準については、わが国の医療および医療経済などを考慮した検討が必要である。FRAX™ は骨密度が得られない場合でも骨折確率を求めることができるので、潜在化している骨折高リスク者を判別し高齢者の骨折予防に大いに役立つものと期待される。

(この結果は、Osteoporos Int 2008;19:429-35.に発表した。)

## 2 FRAX™ の骨粗鬆症診療における実用性についての検討

### 1 骨粗鬆症外来患者を対象とした検討 (細井孝之)

#### 1) 背景および臨床的意義

FRAX™ の国内での普及を目的として、その簡便性・実用性などにつきわが国において初めて初期評価を行った。

#### 2) 研究目的

骨粗鬆症検診目的に来院されたか、あるいは骨密度測定に同意する新患外来患者について骨密度を主とした従来の診断基準に基づく診断法と、

FRAX™ を用いた骨折リスクの評価を行い、脆弱性骨折発症に関するリスクの印象と薬物療法開始の必要性に関する印象を比較検討した。

### 3) 研究対象

- ・本試験の参加について本人より同意の得られた骨粗鬆症外来通院患者。
- ・50歳以上の女性。50名を目標とする。
- ・骨粗鬆症に関する薬剤治療歴がないことを原則とする。

### 4) 研究方法 (図 1)

①骨粗鬆症外来新患者 (連続症例) に対し通常の診察、問診 (WHO リスクファクターを含む) を行う (A 段階)。

②次に FRAX™ による骨折リスク評価を行う (BMI を用いる) (B 段階)。

入力項目: 年齢, 性, 身長, 体重, 50 歳以降の骨折既往, 親の大腿骨頭部骨折の既往, 現在の喫煙, ステロイド使用歴の有無, アルコール摂取 (1 日 2 単位を超える), 関節リウマチなどの続発性骨粗鬆症の原因疾患の有無, 大腿骨 (neck または total hip) 骨密度または BMI (骨密度が得られない場合)。

③当日あるいは次回診察時に骨密度測定 (必



表1 第1回と第2回のFRAX™値の平均(主要4骨折)

	Impression of risk for fragile fracture		Decision to treat the patients	
	+	-	+	-
1st FRAX™	13.8	6.2	15.9	5.9
2nd FRAX™	15.4	5.4	16.1	7.0

数値は%

須)。それに加えて医師の判断で、採血、検尿、骨代謝マーカー、胸腰椎レントゲンなどの補助検査を実施する(C段階)。

④得られたBMDの値を用いて再度FRAX™評価を行う(D段階)。

⑤評価項目:それぞれの段階で医師が「患者さんが脆弱性骨折のリスクが高い」との印象をもつか、「患者さんに薬物治療が必要」との印象をもつか。

#### 5) 結果と考察

57名、平均年齢75.6歳の対象者について、各ステージにおける脆弱性骨折リスクの印象と薬物療法開始の決定状況を検討した(図2)。研究に関わった医師は骨粗鬆症診療について15年以上のキャリアを有する内科医1名(本分担研究者)である。ステージA、すなわち臨床データを得ていない段階でも、脆弱性骨折リスクの印象が57名中30名に認められた。これは平均年齢75.6歳と対象者の年齢が高いことが要因であると考えられる。しかしながら薬物療法開始の決定には至っていない。これは骨評価に基づく骨粗鬆症の診断プロセスがまだふまされていないことが大きな要因であると思われた。一方、骨量測定前であってもFRAX™の計算をすることによって薬物療法開始の意思決定に進むことが観察された(ステージB)。この意思決定状況はその後に骨量測定を加えても大きくは変更されなかった。さらに生化学データなどが加わることによって薬物療法の対象者がさらに絞り込まれたと考えられ(ステージC)、この状況は第2回目のFRAX™によって変わらなかった(ステージD)。

脆弱性骨折リスクの印象の有無と薬物療法開

始決定の有無について、第1回と第2回FRAX™計算値を比較してみた(表1)。その結果、薬物療法開始の判断が下された集団におけるFRAX™値(主要4骨折)は16%前後、薬物療法開始の判断が下されなかった集団については6~7%であり、3倍近くの差が認められた。

以上のことから、FRAX™は骨粗鬆症における薬物療法開始の意思決定に有効かと思われたが、その閾値を求めるためには医療経済的な解析を含めた今後の検討が必要である。

#### 2 婦人科外来を受診した患者を対象とした検討

(五木逸雄)

背景および臨床的意義、研究目的は「2-1 骨粗鬆症外来患者を対象とした検討」に準ずる。

#### 1) 方法

本研究の対象は、婦人科外来を骨粗鬆症ではなく子宮がん検診などを目的として受診した比較的健康的な女性である。初診時、文書による同意のもと、危険因子として年齢、体重、身長、50歳以降の骨折既往(R1)、親の大腿骨頭部骨折の既往(R2)、現在の喫煙(R3)、ステロイド使用歴の有無(R4)、関節リウマチの有無(R5)、他の続発性骨粗鬆症(R6)、アルコール摂取(1日2単位以上)(R7)を問診した後に、脆弱性骨折の高リスクの印象、薬物治療の必要性を評価し(A段階)、危険因子を入力し、骨粗鬆症性骨折(clinical spine, hip, proximal humerus, forearm)の10-year probabilityを算出し(FRAX™)、脆弱性骨折の高リスクの印象、薬物治療の必要性を評価した(B段階)。再診来院時(骨密度測定後)に危険因子と骨密度値から脆弱性骨折の高リスクの印象、薬物治療の必要性を評価し(C段階)、危険因子とDXAによる大腿骨頭部(FN)骨密度

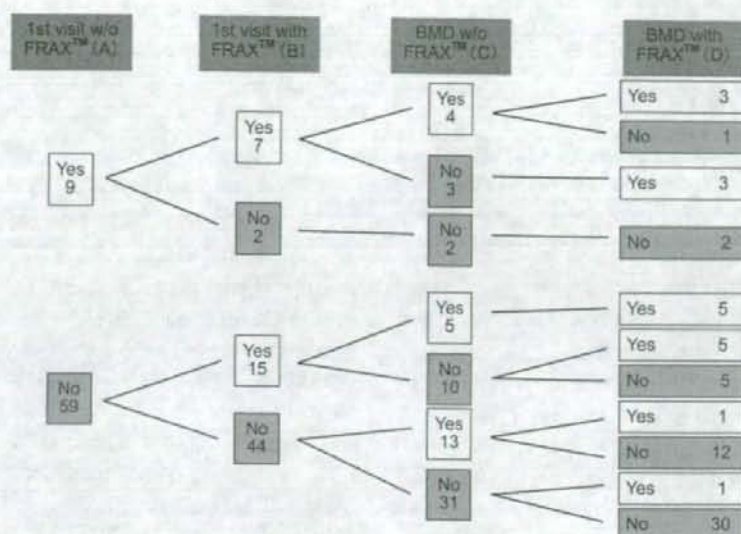


図 3 各ステージにおける脆弱性骨折リスクの印象

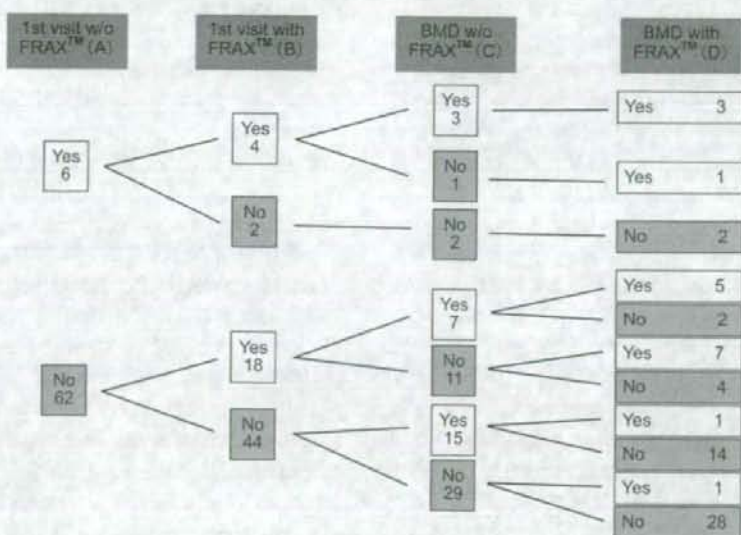


図 4 各ステージにおける薬物療法開始の決定

Z-score を入力し 10-year probability を再度算出し (FRAX™-BMD), 脆弱性骨折の高リスクの印象, 薬物治療の必要性を再度評価した (D 段階)。

## 2) 結果と考察

対象は閉経後日本人女性 68 名 (年齢  $63.3 \pm 9.3$  歳, 体重  $53.3 \pm 8.5$ kg, 身長  $154.2 \pm 5.5$ cm, BMI  $22.4 \pm 3.3$ kg/m<sup>2</sup>) で, 骨代謝に影響を及ぼす薬剤



服用の既往はなかった。リスク因子の分布は R1: 5.9%, R2: 7.4%, R3: 11.8%, R4: 7.4%, R5: 4.4%, R6: 0%, R7: 2.9%であり、リスク因子を有する割合は比較的少なかった。これは対象が比較的若年で健康な女性であったためと考えられた。初診時骨密度測定前の FRAX™ 入力による 10-year probability の平均は  $10.5 \pm 8.6\%$  であった。脆弱性骨折の高リスク群および薬物治療必要の群を 10-year probability が 10%以上と想定すると、A 段階で主治医の臨床的判断から脆弱性骨折は低リスクとされた 59 名のうち B 段階 (FRAX™ 後) 15 名が高リスクとなり、一方、高リスクとされた 9 名のうち FRAX™ 後 2 名が低リスクと判定された (図 3)。再来時 (C 段階) (骨密度測定後) 低リスクの 46 名のうち D 段階 (FRAX™-BMD) 後 9 名が高リスクとなり、高リスクの 22 名のうち 13 名が低リスクと判定された。初診時 (A 段階) 薬物治療不必要とされた 62 名のうち FRAX™ 後 (B 段階) 18 名が治療必要、薬物治療必要の 6 名のうち 2 名が不必要とされた (図 4)。対象全体

の骨密度値は、腰椎骨密度  $0.822 \pm 0.158 \text{ g/cm}^2$ 、大腿骨頸部骨密度  $0.631 \pm 0.118 \text{ g/cm}^2$ 、総大腿骨骨密度  $0.752 \pm 0.136 \text{ g/cm}^2$  であり、日本骨代謝学会の診断基準からは正常あるいは骨量減少とされるものが対象の大部分を占めた。C 段階で、薬物治療不必要とされた 43 名のうち D 段階 (FRAX™-BMD) 後 9 名が必要、必要の 25 名のうち 16 名が不必要と判定された (図 4)。本研究の対象は比較的若年でかつ骨粗鬆症の危険因子を有する割合が低かったため 10-year probability の算出においては主として骨密度値の影響が大きかった。FRAX™ による骨折リスクの予想は患者に比較的容易に理解された。入力には約 5 分を要した。これらの結果より FRAX™ はわが国でも有用である可能性が示唆された。現在、薬物治療を開始する 10-year probability の閾値が、英国、米国、スウェーデン、カナダ、ドイツなどで提案されているが、今後はわが国でも対経済効率を考慮した治療介入の閾値を検討する必要があると思われた。

# 骨粗鬆症治療

別刷

---

発行：株式会社 先端医学社

〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 KDX浜町ビル



## 骨粗鬆症の疫学と成因・危険因子の考え方

藤原佐枝子\*

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2006年版)では、従来の診断基準とは別に、脆弱既存骨折がある場合には骨密度の値を問わず治療を開始し、脆弱既存骨折がなく骨密度が70~80%未満で、閉経後女性、50歳以上の男性において、アルコール摂取、喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴があれば、治療開始する基準を設定した。治療開始基準に、定性的に危険因子が考慮されることになった。

**Key words** 骨粗鬆症人口、大腿骨頸部骨折発生率、危険因子

### はじめに

骨粗鬆症治療の目的は骨折予防であり、骨折高リスク者を効率的に判別し治療介入することは、非常に重要である。骨粗鬆症人口は、骨密度を基準に約780~1,100万人と推定された。しかし、骨密度が骨粗鬆症域の人のすべてが骨折するわけではなく、また、骨密度が骨粗鬆症域でなくても骨折する人がいる。骨密度は、将来の骨折リスクを最もよく予測する因子であるが、唯一の骨折リスク決定因子ではなく、骨密度以外に多くの危険因子の関与が知られている。

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2006年版)には、骨粗鬆症治療介入の目安として、骨密度だけでなく危険因子が考慮された。

### 骨粗鬆症の疫学

骨粗鬆症の診断基準は、現在、わが国では、日本骨代謝学会の診断基準が広く使われている。日本骨代謝学会の基準は、脆弱性骨折がない場合には、若年成人女性[young adult mean(YAM)]の骨密度70%未満を骨粗鬆症とし、脆弱性骨折がある場合には80%未満を骨粗鬆症としている。骨密度測定部位は、腰椎、大腿骨、橈骨または中手骨骨密度(BMD)が使われている。

日本骨代謝学会の診断基準を用いて各年代別の有病率を用い、2004年の人口を当てはめると、わが国の骨粗鬆症人口は約780~1,100万人と推定された。

骨粗鬆症による骨折の発生率は、脊椎骨折の発生率は近年低下しているが、大腿骨頸部骨折の発生率は増加している。大腿骨頸部骨折の発生数は、高齢者人口の増加と発生率の増加で、近年増えつづけ、2002年の全国調査

\*FUJIWARA Saeko/放射線影響研究所臨床研究部

では、大腿骨頸部骨折の推定発生数は、117,900人(男25,300人、女92,600人)であった。

## 骨粗鬆症の成因

骨表面では、生涯、骨吸収と骨形成がくり返されている。これを骨改変(リモデリング)という。リモデリングは、骨の表面に骨質の劣化などを感知して破骨細胞が誘導されることから開始される。骨吸収期が数週間つづいた後に、吸収部分に骨芽細胞が誘導され数ヶ月にわたって骨形成が営まれ、新しい骨によって欠損部が埋められる。吸収部分が完全に埋められなかったら骨量は減少し骨粗鬆症の状態となる。すなわち、骨粗鬆症は、骨リモデリング部における骨吸収と骨形成のアンバランスによって起こる。

閉経後骨粗鬆症はエストロゲン欠乏によって、骨吸収が亢進して、失った骨量を骨形成によって十分に埋めることができず、急激な骨量減少を招く。加齢が進むと性ホルモンの低下に加え、カルシウムの吸収が低下し、カルシウムやビタミンD欠乏となり、その結果として副甲状腺ホルモンの作用過剰などが関与してくる。男性の骨粗鬆症においても、エストロゲンやアンドロゲンなどの性ホルモンの低下が発症に関与する。

骨粗鬆症は従来は、閉経後(I型)と老人性(II型)骨粗鬆症に分類されていたが、最近では、I型とII型を区別しないで一括して閉経後骨粗鬆症として、男性の骨粗鬆症を別に扱う案が提唱されている。

## 危険因子の考え方

骨粗鬆症は、多因子疾患であり、遺伝要因と生活習慣が発症に大きく影響している。骨粗鬆症は、骨密度にもとづいて診断され、骨密度は骨折の重要な決定因子である。しかし、骨密度以外に、白人、女性、既存骨折、母親あるいは父親の大腿骨頸部骨折歴、低体重、喫煙、過度の飲酒、低身体活動性、エストロゲン欠乏、健康状態不良、くり返しの転倒、薬剤(グルココルチコイド、抗癌薬など)、疾患(副甲状腺機能亢進症、糖尿病など)などが骨折の危険因子として知られている。

骨粗鬆症の治療の目的は、骨折予防であり、骨折高リスク者を骨密度だけでなく危険因子も考慮して判別しようという流れが数年前から主流になってきた。2000年のNIHコンセンサス会議では、骨折の重要な予備因子として骨密度は確立しているが、転倒に関連する危険因子も考慮すべきと述べられている。このような国際的動向のなかで、Kanisら<sup>1)</sup>を中心としたWHOグループは、骨折危険因子を使って、10年間の骨折絶対リスクを求め、それを骨粗鬆症治療介入の基準とする作業を進めた。骨折リスクを評価する危険因子は、住民を対象にした世界の十数コホート調査のメタ解析から求められた。その結果、ツールに入る因子は、年齢、性、大腿骨頸部骨密度<sup>2)</sup>(骨密度がない場合にはbody mass index(BMI)<sup>3)</sup>、50歳以降の骨折既往<sup>4)</sup>、両親の大腿骨近位部骨折の家族歴<sup>5)</sup>、現在喫煙<sup>6)</sup>、アルコール飲酒<sup>7)</sup>、ステロイドを使用したことがある<sup>8)</sup>、二次性骨粗鬆症(関節リウマチなど)となった。

わが国において、コホート調査によって、骨密度や危険因子と骨折との関係を検討した報告は2つある。1つは、筆者らのおこなっている広島コホート2,356人を約4年間追跡した調査で、年齢、骨密度、既存脊椎骨折は、独立して脊椎骨折、大腿骨頸部骨折を予測することが報告された(表1)<sup>9)</sup>。医療施設受診者のA-TOP研究からも、年齢、低骨密度、既存骨折、尿DPDは独立した骨折危険因子であることが報告された(表2)<sup>10)</sup>。

WHOのメタ解析には、アジアからは広島コホートが加わり、危険因子と骨折リスクの関係は日本人、欧米人の各コホートにおいて、差がほとんどないことが証明された。また、骨折リスクツールの評価には、日本からは、美山コホート調査が加わり評価した<sup>11)</sup>。

WHOのメタ解析の結果では、現在喫煙している人の大腿骨頸部骨折リスクは1.8倍、骨粗鬆症性骨折は1.3倍であった(図1)<sup>6)</sup>。アルコール1日2単位(UK2単位は日本酒で約1合)以上の飲酒で、大腿骨頸部骨折は1.7倍、骨粗鬆症骨折リスクは1.4倍、いずれかの骨折は1.2倍であった(図2)<sup>7)</sup>。アルコール1日4単位以上では、大腿骨頸部骨折は2.3倍、骨粗鬆症骨折リスクは1.7倍、いずれかの骨折は1.5倍で量依存性にリスクは高くなった。家族歴については、女性の大腿骨頸部骨折リスクは、両親



表① 骨折の危険因子 広島コホート

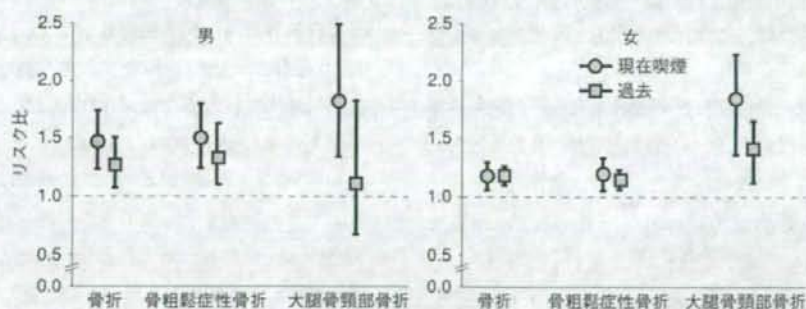
因子	脊椎骨折 相対リスク	大腿骨頸部骨折 相対リスク
年齢(10歳)	1.7~2	2~3
骨密度(1SD)	1.6	1.8
既存脊椎骨折	男4.4 女3.0	女5.2
体重	N.S.	—
身長	N.S.	—
BMI	N.S.	—
閉経年齢	N.S.	—

(Fujiwara S et al, 2003<sup>6)</sup> より改変引用)

表② 脊椎骨折発生のリスク要因 A-TOP研究

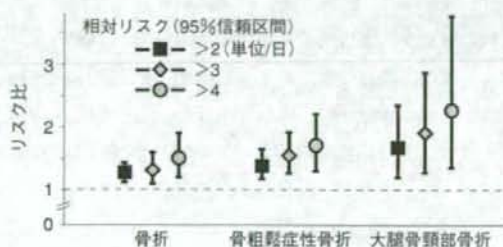
因子	ハザード比 (95%信頼区間)	p value
年齢(10歳増)	1.84 (1.44-2.35)	<0.001
身長(10cm増)	0.78 (0.55-1.10)	0.158
体重(10kg増)	1.31 (0.99-1.73)	0.061
既存骨折数(1個増)	1.28 (1.17-1.40)	<0.001
腰椎BMD (0.1g/cm <sup>2</sup> 増)	0.79 (0.71-0.88)	<0.001
尿DPD (T score of $\geq 1.0$ )	1.18 (1.03-1.35)	0.016

(Shiraki M et al, 2006<sup>60)</sup> より引用)



図① 喫煙と骨折リスク

(Kanis JA et al, 2005<sup>7)</sup> より改変引用)



図② アルコール飲酒と骨折リスク

(Kanis JA et al, 2005<sup>7)</sup> より改変引用)

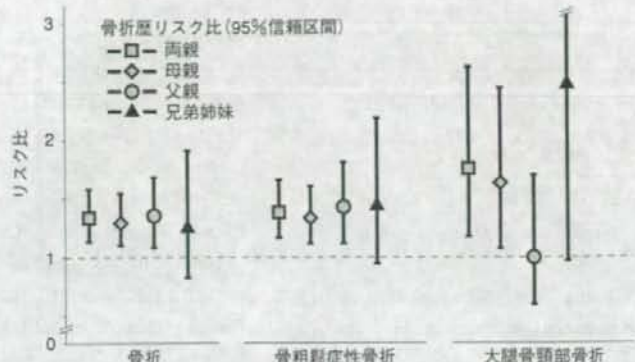


図3 大腿骨頸部骨折家族歴と骨折リスク 女性

(Kanis JA et al, 2004<sup>9)</sup> より改変引用)

が大腿骨頸部骨折していると1.8倍、母親では1.6倍、骨粗鬆症骨折は、両親が大腿骨頸部骨折していると、1.4倍、母親では1.3倍であった(図3)<sup>9)</sup>。WHOの骨折リスク評価ツールは、これらの危険因子の有無あるいは数値をツールに入力して大腿骨頸部骨折および骨粗鬆症性骨折の10年間の骨折確率(10 year probability)を算出するツールを作成した。ツールのモデルの詳細は明らかになっていないが、各危険因子の相互作用などもモデルに組み込まれ、骨折確率が定量的に算出される。

わが国のガイドラインは、従来の診断基準とは別に、脆弱既存骨折がある場合には骨密度の値を問わず治療を開始し、脆弱既存骨折がなく骨密度が70~80%未満で、閉経後女性、50歳以上の男性において、アルコール摂取、喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴があれば、治療を開始する基準を設定した。ただし、これらの危険因子は定性的な扱いになっていることに注意が必要である。たとえば、年齢の条件として「閉経後女性」が入れられているが、同じ骨密度、危険因子をもっている、閉経直後の55歳の女性と80歳高齢者女性では骨折のリスクは当然違い、高齢になるほどリスクが高くなる。骨密度についても同じことがいえる。すなわち、同じ年齢で同じ骨粗鬆症域の骨密度を示しても、低値であるほど、リスクはより高くなる。ガイドラインでは年齢、骨密度の数値自体を考慮するわけではないので、危険因子で振り分けられ、同じ治療基準のカテゴリーに入っても、リスクに差が生じる。個人の値に応じて骨折リスクを算出するには、統計的な

式にデータを入力する方法をとるしかない。今回のわが国のガイドラインでは、多忙な臨床家が使いやすい現実的な方法として、定性的な危険因子の考え方が取り入れられた。

ガイドラインに入れられた危険因子のなかで、喫煙、飲酒はコントロール可能な危険因子である。国民健康栄養調査によれば、男性喫煙者は50歳代で54%、60歳代で37%、女性は、50歳代で約10%であった。週3回1日日本酒1合以上飲んでいる男性は、50~69歳までは60%前後で、女性50歳代で約10%であった。喫煙、飲酒はよくみられる生活習慣であり、自分でコントロールできる危険因子である。WHOメタ解析の結果では、喫煙者より禁煙者が骨折リスクが低く、アルコールは量依存性に骨折リスクが高まっている。喫煙、飲酒の危険因子をもつ人に対して、とくに若い人に対しては、まず、禁煙、アルコール量を減らす生活指導が必要であると考えられる。

## おわりに

骨粗鬆症治療介入においては、骨密度だけでなく臨床的危険因子を考慮することが国際的な動向であり、わが国のガイドラインにもこれらの危険因子を定性的に考慮するように組み入れられた。





## 文 献

- 1) Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C *et al* : Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* **16** : 581-589, 2005
- 2) Johnell O, Kanis JA, Oden A *et al* : Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* **20** : 1185-1194, 2005
- 3) De Laet C, Kanis JA, Oden A *et al* : Body mass index as a predictor of fracture risk : A meta-analysis. *Osteoporos Int* **16** : 1330-1338, 2005
- 4) Kanis JA, Johnell O, De Laet C *et al* : A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* **35** : 375-382, 2004
- 5) Kanis JA, Johansson H, Odell A *et al* : A family history of fracture and fracture risk : a meta-analysis. *Bone* **35** : 1029-1037, 2004
- 6) Kanis JA, Johnell O, Oden A *et al* : Smoking and fracture risk : a meta-analysis. *Osteoporos Int* **16** : 155-162, 2005
- 7) Kanis JA, Johansson H, Johnell O *et al* : Alcohol intake as a risk factor. *Osteoporos Int* **16** : 737-742, 2005
- 8) Kanis JA, Johansson H, Oden A *et al* : A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* **19** : 893-899, 2004
- 9) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N *et al* : Fracture Prediction from Bone Mineral Density in Japanese Men and Women. *J Bone Miner Res* **18** : 1547-1553, 2003
- 10) Shiraki M, Kuroda T, Nakamura T *et al* : The sample size required for intervention studies on fracture prevention can be decreased by using a bone resorption marker in the inclusion criteria : prospective study of a subset of the Nagano cohort, on behalf of the Adequate treatment of Osteoporosis (A-TOP) research group. *J Bone Miner Metab* **24** : 219-225, 2006
- 11) Kanis JA, Oden A, Johnell H *et al* : The use of clinical risk factors enhanced the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* **18** : 1033-1046, 2007

## ふじわら・さえこ

---

藤原佐枝子 放射線影響研究所臨床研究部 部長。

広島市出身。  
研究興味 骨粗鬆症の疫学。

---

特集 ● 骨粗鬆症とスポーツ

## 骨減少および骨折の危険因子

藤原佐枝子\*

臨床**スポーツ医学** 第25巻 第3号 別刷

(平成20年3月)



## 骨減少および骨折の危険因子

藤原佐枝子\*

### はじめに

平成18年簡易生命表によると男性の平均寿命は79歳、女性は85.8歳で、75歳まで生存する割合は男70.3%、女85.9%であり、男性の20.6%、女性の43.9%が90歳まで生存する時代となっている。高齢者の増加に伴って、骨粗鬆症および骨折者人口は増加することが予想される。

骨粗鬆症人口は、骨密度を基準に約780~1,100万人と推定されている。しかし、骨密度が骨粗鬆症域の人のすべてが骨折するわけではなく、また、骨密度が骨粗鬆症域でなくても骨折する人がいる。骨粗鬆症治療の目的は骨折予防であり、骨折高リスク者を効率的に判別し治療介入することは、非常に重要である。そこで、WHOは、骨折危険因子を考慮に入れた治療介入評価を提唱している。この流れを受けて、日本においても、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2006年度版)には、骨粗鬆症治療介入の目安として、骨密度だけでなく危険因子が考慮された。

### 骨減少の危険因子

骨減少は、遺伝的因子、身体的因子、生活習慣に関する因子など多くが関与して発症する(表-1)。骨量にとくに強く影響を与える因子は、女性、加齢、閉経、体重である。生活習慣に関する

因子は、その1つ1つの関与は小さいが、自分でコントロールできる因子であり、一次予防(骨粗鬆症にならないよう予防する)に役立つ。骨減少の危険因子は骨折危険因子と重なるので、個々の危険因子については後述する。

### 骨折の危険因子

#### 1. 低骨密度

低骨密度は、脆弱性骨折の背景因子として最も重要な因子である。骨密度が骨折を予測することは、多くのコホート調査から認められている。メタ・アナリシスの結果<sup>1)</sup>では、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

表-1 骨量減少の危険因子

コントロールできない因子	コントロール可能な因子
年齢、性	ライフスタイル 栄養(カルシウム、ビタミンD、K)
遺伝的因子	活動性、不動
人種	喫煙
家族歴	飲酒
遺伝子	カフェイン
	薬剤
身体的因子	日照
内的ホルモン	
初経、閉経	身体的因子
骨折既往	体重

\* 放射線影響研究所臨床研究部

表-2 骨密度1標準偏差低下における骨折リスク女性、メタ・アナリシス(文献1より引用)

骨密度測定部位	骨折部位			
	手首	大腿骨頸部	椎体	全体
遠位桡骨	1.7(1.4-2.0)	1.8(1.4-2.2)	1.7(1.4-2.1)	1.4(1.3-1.6)
大腿骨頸部	1.4(1.4-1.6)	2.6(2.0-3.5)	1.8(1.1-2.7)	1.6(1.4-1.8)
腰椎	1.5(1.3-1.8)	1.6(1.2-2.2)	2.3(1.9-2.8)	1.5(1.4-1.7)
踵骨	1.6(1.4-1.8)	2.0(1.5-2.7)	2.4(1.8-3.2)	1.5(1.3-1.8)
全体	1.6(1.5-1.7)	2.0(1.7-2.4)	2.1(1.9-2.3)	1.5(1.4-1.6)

骨折リスクを予測し、骨密度が1標準偏差(SD)低いと、脊椎骨折は1.7~2.4倍、大腿骨頸部骨折は1.6~2.6倍、橈骨下端骨折は1.4~1.7倍、全骨折は1.4~1.6倍であった(表-2)。

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部位の骨折を予測した。筆者らは、日本人コホートを約4年間追跡した結果からも、骨密度1標準偏差低下に対する骨折相対リスクは、欧米の白人から得られたそれと差はないこと、男女ほぼ同じであることを報告した(図-1)<sup>2)</sup>。骨密度1標準偏差低下に対する骨折相対リスクに性差がないことは、他の報告でも認められている<sup>3)</sup>。

骨量低下が骨折発生に寄与している割合を計算すると、WHOの骨粗鬆症診断基準であるT-scoreが2.5標準偏差(SD)以下を使うと、大腿骨頸部骨折の28%、脊椎骨折の39%しか低骨量(骨粗鬆症)に寄与せず、骨量減少の判定基準であるT-scoreが1.5SD以下を使っても、大腿骨頸部骨折の51%しか低骨量(骨量減少症)に寄与していない(表-3)<sup>4)</sup>。この結果は、骨折発生の背景因子として骨量低下が寄与するのは半分以下で、低骨量以外の因子が半分以上を占めていることを示している。

## 2. 既存骨折

骨折の既往は、骨密度とともに、将来の骨折の重要な予知因子である。骨密度が同じであっても、骨折既往があると、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倍になる(表-4)<sup>5)</sup>。この関係は、骨密度を調整しても認められた。

日本人集団においても、年齢、骨密度を調整しても、脊椎骨折既往があると将来の脊椎骨折のリスクは女性で2.9倍、男性で4.4倍であった<sup>2)</sup>。女性において脊椎骨折既往があると大腿骨頸部骨折リスクは5.2倍であった<sup>2)</sup>。

WHOのメタ・アナリシスでは、既存骨折があると骨粗鬆症性骨折、大腿骨頸部骨折、骨折全体のリスクは約1.8倍になった<sup>6)</sup>。既存骨折があると同じ骨密度を示しているが、骨折リスクは高い。既存骨折は骨密度低下と関連しているが、骨密度を調整しても相対リスクは約10%低下しただけであった。既存骨折の骨折相対リスクは、骨密度1.32SD低下に相当し、既存骨折は骨密度1SD低下を上回る影響があった。年齢が若い人で既存骨折があると、高齢者で既存骨折のある人より大腿骨頸部骨折の相対リスクは高かったが、その他の骨折については、年齢によるリスク差は認められなかった。既存骨折の骨折予測力は男女で差はなかった。

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、転倒した時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考えられている。とくに、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