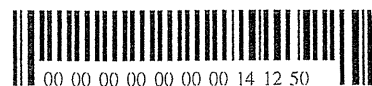



- Masi L, Becherini L, Gennari L, Amedei A, Colli E, Falchetti A, Farci M, Silvestri S, Gonnelli S, Brandi ML (2001) Polymorphism of the aromatase gene in postmenopausal Italian women: distribution and correlation with bone mass and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2263–2269
- Miyaura C, Toda K, Inada M, Ohshiba T, Matsumoto C, Okada T, Ito M, Shizuta Y, Ito A (2001) Sex and age-related response to aromatase deficiency in bone. *Biochem Biophys Res Commun* 280:1062–1068
- Olson SH, Bandera EV, Orlow I (2007) Variants in estrogen biosynthesis genes, sex steroid hormone levels, and endometrial cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 165:235–245
- Oz OK, Zerwekh JE, Fisher C, Graves K, Nanu L, Millsaps R, Simpson ER (2000) Bone has a sexually dimorphic response to aromatase deficiency. *J Bone Miner Res* 15:507–514
- Rinancho JA, Zarrabeitia MT, Valero C, Sanudo C, Hernandez JL, Amado JA, Zarabeitia A, Gonzalez-Macias J (2005) Aromatase gene and osteoporosis relationship of ten polymorphic loci with bone mineral density. *Bone* 36:917–925
- Shouzu M, Simpson ER (1998) Aromatase expression of human osteoblast-like cells. *Mol Cell Endocrinol* 139:117–129
- Somner J, McLellan S, Cheung J, Mak YT, Frost ML, Knapp KM, Wierzbicki AS, Wheeler M, Fogelman I, Ralston SH, Hampson GN (2004) Polymorphisms in the P450c17 (17-hydroxylase/17, 20-Lyase) and P450 c19 (aromatase) genes: association with serum sex steroid concentrations and bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 89:344–351
- Sowers MR, Wilson AL, Kardina SR, Chu J, Ferrell R (2006) Aromatase gene (*CYP19*) polymorphisms and endogenous androgen concentrations in a multiracial/multiethnic, multisite study of women at midlife. *Am J Med* 119:S23–S30
- Watanabe M, Simpson ER, Pathirage N, Nakajin S, Clyne CD (2004) Aromatase expression in the human fetal osteoblastic cell line SV-HFO. *J Mol Endocrinol* 32:533–545



全国的データベースを用いた  
骨粗鬆症性骨折の予防と治療に関する研究

細井孝之 黒田龍彦 中村利孝 白木正孝 太田博明  
原田 敦 森 聖二郎 大橋靖雄 折茂 肇

 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900 (代表)

【禁 無断転載・複製】

## 全国的データベースを用いた 骨粗鬆症性骨折の予防と治療に関する研究

細井孝之<sup>1)</sup> 黒田龍彦<sup>2)</sup> 中村利孝<sup>3)</sup> 白木正孝<sup>4)</sup> 太田博明<sup>5)</sup>  
原田 敦<sup>6)</sup> 森 聖二郎<sup>7)</sup> 大橋靖雄<sup>8)</sup> 折茂 肇<sup>9)</sup>

### 1 研究の背景

高齢者における骨折は疼痛や変形によって日常生活活動度 (ADL) を低下させ、生活の質 (QOL) を悪化させる、いわゆる「寝たきり」の主要な原因のひとつである。さらに、高齢者の骨折は生命予後にも影響を与える重大な疾患である。高齢者の骨折で頻度の高いものとして、椎体骨折、前腕骨遠位端骨折、上腕近位部骨折、大腿骨近位部骨折などがあげられるが、これらを予防するためには、骨粗鬆症対策が欠かせない。骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義され<sup>1)</sup>、脆弱性骨折は本疾患の合併症として位置付けられる。

骨粗鬆症診療に関する全国的データの収集・解析を行うことにより、実際の診療現場での診断や治療の成果を解析することが欠かせない。このことを通じて、既存ガイドラインの客観的評価に役立つことも期待される。現在 1500～1600 億円ともいわれている骨粗鬆症治療薬に対する医療費の適正化に資する臨床研究は、社会的ニーズに即したものと考えられる。さらに骨折に関連する医療・介護費としては、薬剤費以外にも腰痛に対する外来・入院治療費、手術関連の医療費、リハビリテーションの費用、さらに長期療養にかかる費用も考えなければならず、これらの総額は 1 兆円にもものぼることが推定されている。また、骨折や転倒予防に対する

介入は全身の健康づくりにも寄与するものであることを考え合わせると、日常診療に基づくデータベースを用いた研究は骨折予防の総合的対策立案に重要な情報をもたらす、国民の保健・医療・福祉の全般的な向上にも結びつくことが期待される。

世界保健機構 (WHO) が作成した fracture risk assessment tool (FRAX<sup>®</sup>) は、前向き 10 年間の骨折発生確率 (主要骨粗鬆症性骨折と大腿骨近位部骨折について) を算定するツールである<sup>2)</sup>。これは地域住民に関する疫学データをもとに作成されたものであり、その臨床的意義を検証する研究が求められている。

### 2 研究目的

本研究では日常の骨粗鬆症診療におけるデータを全国規模で収集し、骨粗鬆症性骨折の発症要因、骨粗鬆症治療薬の選択に及ぼす因子、骨粗鬆症の薬物治療による骨折予防効果などについて検討することを目的とする。

### 3 研究計画・方法

#### 1) 研究の概要

平成 18 年から 20 年の厚生科学研究長寿科学総合研究で構築された骨粗鬆症診療の全国的データベースを用いる<sup>3)</sup>。データベース研究は前向きコホート研究であり、原発性骨粗鬆症または骨量減少の女性を対象とする。2 年おき経過情報

<sup>1)</sup> 国立長寿医療研究センター臨床研究推進部, <sup>2)</sup> パブリックヘルスリサーチセンター, <sup>3)</sup> 産業医科大学整形外科, <sup>4)</sup> 成人病診療研究所, <sup>5)</sup> 国際医療福祉大学, <sup>6)</sup> 国立長寿医療研究センター, <sup>7)</sup> 東京都健康長寿医療センター, <sup>8)</sup> 東京大学公共健康科学, <sup>9)</sup> 公益財団法人骨粗鬆症財団; 研究協力者は論文末に記載

表1 登録情報

---

- ・登録番号
- ・研究者名
- ・登録データ入力年月日
- ・生年月日
- ・身長, 体重
- ・疾患名
- ・脆弱性骨折
- ・椎体部位・グレード
- ・非椎体: 大腿骨近位部, 上腕近位, 上腕遠位, 骨盤, 肋骨, その他
- ・骨密度: 測定日, 部位, 機種, 測定値, 単位, Tスコア, Zスコア
- ・マーカー: 測定日, 種別, キット名, 測定値, 単位, 依頼測定機関
- ・臨床検査: 測定日, Ca, P, ALP, ALB, uc-OC, i-PTH, 25OHVD
- ・合併症: RA, 糖尿病, 高血圧, 高脂血症, 虚血性心疾患, 脳血管障害, 悪性腫瘍, 認知症, パーキンソン病など神経疾患, 不眠症, うつ病
- ・アンケート: 喫煙, 飲酒, 納豆・牛乳の摂取, 日常生活活動, 骨折の家族歴, ステロイド服用, 腰背部痛, 月経, 身長低下
- ・介護度
- ・骨粗鬆症に関する薬剤名

---

を取集し, 骨折の発生等をイベントとして登録する。

研究分担者による症例登録に加えて日本骨粗鬆症学会の下部組織である骨粗鬆症至適療法研究会(A-TOP研究会)に参加している医療機関にも研究協力者として積極的に参加を呼びかける。

2) 調査対象

登録の対象は医療機関を受診した女性の原発性骨粗鬆症もしくは骨量減少の患者であり, かつ研究に関する文書同意を取得した患者とする。

3) 調査項目

調査担当医師は登録時の情報および2年後との定期観察時に情報をデータベースに登録するとともに, イベント(骨折)の発生時に, 情報を追加登録する(表1)。

①登録時の収集情報

生年月日・体格: 身長, 体重・既存骨折の状況・骨密度・骨代謝マーカー・合併症の有無・患者アンケート(生活習慣, 介護度など)・血液検査(Ca, P, ALP, ALB, Uc-OC, i-PTH, 25OHVDのうち, 施設で測定が実施されているもの)・治療薬剤

②定期観察時の収集情報

来院継続・脱落の区分・死亡の有無・治療薬剤: 骨粗鬆症治療の継続・切替状況, コンプライアンス, 副作用・骨密度検査・骨代謝マーカー・介護度の評価: 非該当, 要支援1・2, 要介護1・2・3・4・5度の区分

③イベント(新規脆弱性骨折)発生時

椎体骨折の場合: 部位およびグレード  
非椎体骨折の場合: 部位および発生年月

④対象の追跡

2年おきの調査時に再来院のない対象患者は, 電話にて調査担当医師により来院を依頼する。その上で来院のない患者は調査から除外する。

4) データベースへの登録方法

専用の登録システム(Satellite®: 電助システムズ社)が組み込まれたUSBを用いて登録を行う。

5) 倫理面の配慮

本研究は疫学研究に関する倫理指針およびヘルシンキ宣言に準拠して実施する。対象者には書面による説明と同意を得た。研究内容は国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会で審議され承認された。

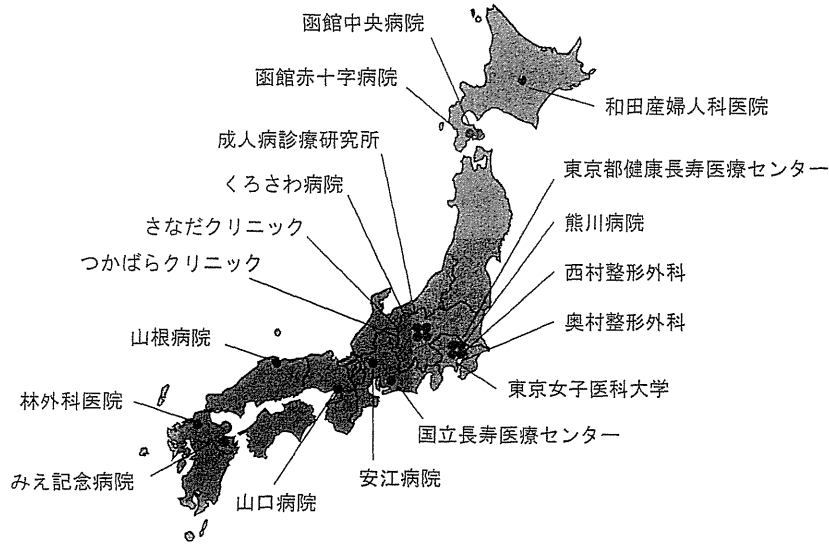


図 1 登録地域と参加施設名

表 2 背景情報：年齢, BMI, BMD

	Mean±SD	n
年齢 (歳)	72.8±9.3	1482
身長 (cm)	149.0±6.8	1472
体重 (kg)	48.2±7.5	1470
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.7±3.2	1470
BMD : T-score	-2.58±1.16	1079
BMD : Z-score	-0.45±1.19	1079

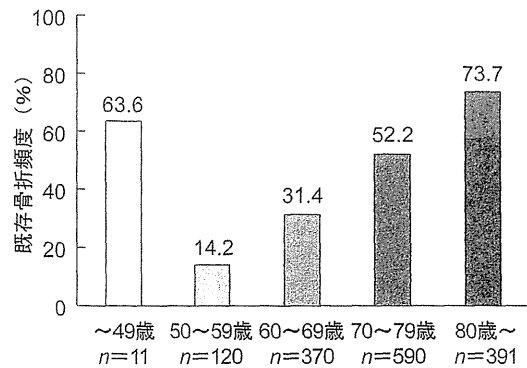


図 3 背景情報：年齢と既存脆弱性骨折

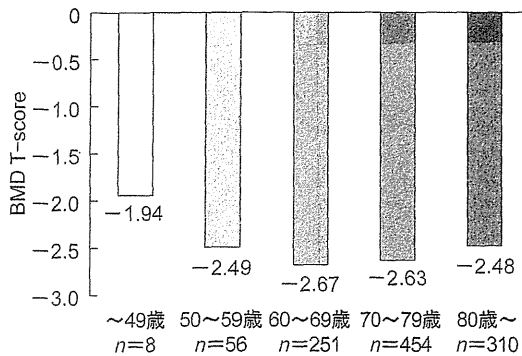


図 2 背景情報：年齢と BMD (T-score)

#### 4 研究結果

##### 1) 登録地域と例数

全国の 18 医療機関が研究に参加し総登録数は 1482 例であった (図 1)。

##### 2) 年齢と骨密度の分布

登録症例の平均年齢は 72.8 歳であった。身長は 149±6.8cm, 体重は 48.2±7.5kg, BMI は 21.7±3.2 であった (表 2)。骨密度 (BMD) の平均値は T スコアで -2.58±1.16, Z スコアで -0.45±1.19 であり, T スコアの年齢分布は図 2 に示すとおり, 年齢依存性の差異は認めなかった。49 歳以下の症例は 8 例ときわめて少なかった。

##### 3) 既存骨折の頻度と種類

脆弱性骨折をすでに有する者の割合は年齢依存性に増加する傾向が認められた (図 3)。ただし 49 歳以下の集団では約 64% に達しており, 若年者における骨粗鬆症の薬物治療例は既存骨折

表 3 背景情報：既存骨折

骨折区分	例数	頻度
脆弱性骨折あり	736/1482	49.7%
椎体	727/1482	49.1%
大腿骨近位部	8/1482	0.5%
上腕近位	6/1482	0.4%
上腕遠位	1/1482	0.1%
骨盤	1/1482	0.1%
その他	11/1482	0.7%

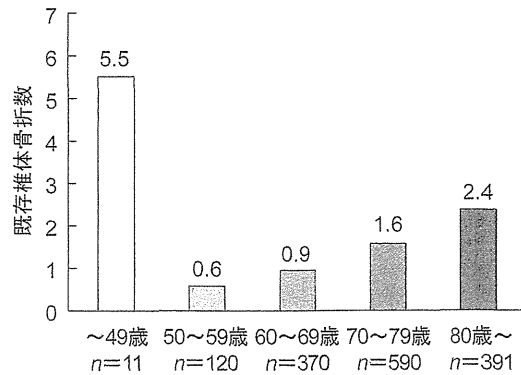


図 4 背景情報：年齢と既存椎体骨折数

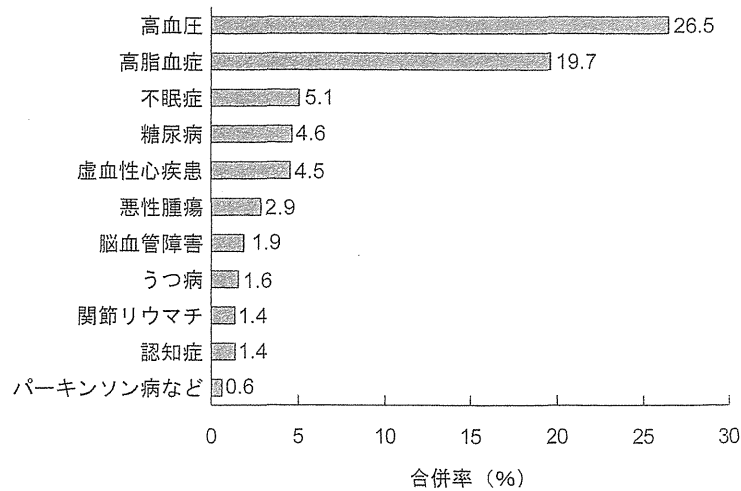


図 5 背景情報：合併症

を有する割合が多く、骨折リスクが高いことがより注目されている結果であった。対象者全体での既存骨折の頻度は 49.7%であり、ほとんどが椎体骨折であった(表 3)。椎体骨折の個数は年齢とともに増加する傾向がみられた(図 4)。

4) 併発症の頻度と既存骨折との関連

高血圧の併発率が 26.5%、高脂血症の併発率が 19.7%と、他の疾患に比べて高かった(図 5)。併発症の有無で既存骨折の頻度を比較したところ、糖尿病と高血圧を有する場合と有さない場合との間で統計的な有意差を認めた(Student の *t* 検定)(表 4)。認知症の有無についても統計的には有意差があったものの、認知症の症例数は極めて少なく、今回は臨床的意義を見出しか

ねるものと判断された。

5) 骨粗鬆症治療薬の選択状況

対象者に対する薬物治療は、ビスホスホネート単独が最も多く、それにビスホスホネートと活性型ビタミン D の併用、SERM 単独、SERM と活性型ビタミン D の併用、活性型ビタミン D 単独、と続いた(図 6)。それぞれの薬剤について既存骨折を有する者の割合を比較したところ、ビスホスホネート単独とビスホスホネートと活性型ビタミン D の併用群では既存骨折を有する者が上回っていた。一方、SERM においてはこの関係は逆転していた(図 7)。

治療開始薬と FRAX®による 10 年間の主要骨粗鬆症性骨折発生確率との関連をみると、ビス

表 4 背景情報：合併症有無別の脆弱性骨折頻度

種類	区分	脆弱性骨折			p
		無	有	%	
RA	無	737	724	49.5	0.490
	有	9	12	57.1	
糖尿病	無	722	692	48.9	0.011
	有	24	44	64.7	
高血圧	無	586	503	46.2	<0.001
	有	160	233	59.3	
高脂血症	無	598	592	49.8	0.895
	有	148	144	49.3	
虚血性心疾患	無	716	700	49.4	0.417
	有	30	36	54.6	
脳血管障害	無	737	717	49.3	0.052
	有	9	19	67.9	
認知症	無	742	720	49.3	0.006
	有	4	16	80.0	
うつ病	無	736	723	49.6	0.507
	有	19	13	56.5	

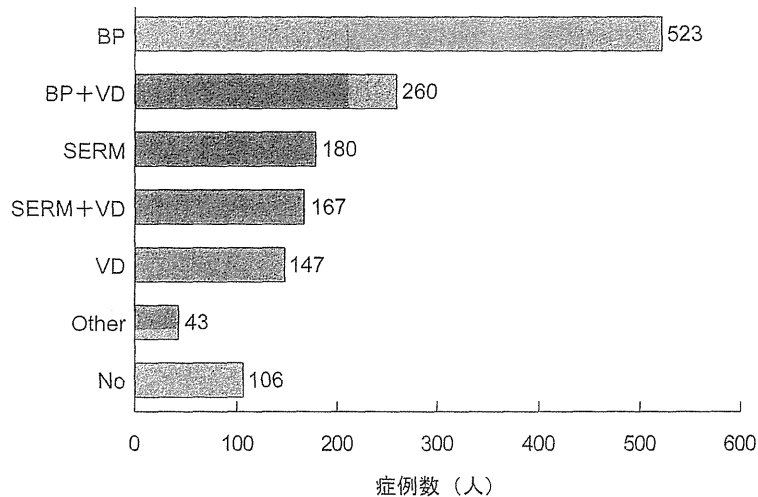


図 6 薬物治療

ホスホネート単独，ビスホスホネートと活性型ビタミン D の併用，活性型ビタミン D 単独の 3 群については，主要骨粗鬆症性骨折の確率，大腿骨近位部骨折の確率ともほぼ同等であった (図 8)。

治療薬の選択と年齢との関連をみると，高齢者ほどビスホスホネート単独または併用群，活

性型ビタミン D 単独群が増加し，SERM 単独または併用群が減少する傾向が観察された (図 9)。

6) 新規骨折の発生状況

2 年間の経過を終え，現時点でデータが回収された 1031 例について新規骨折の発生状況を検討したところ，1031 例中 124 例 (12%) で新規骨折の発生が認められた (表 5)。椎体骨折が多く

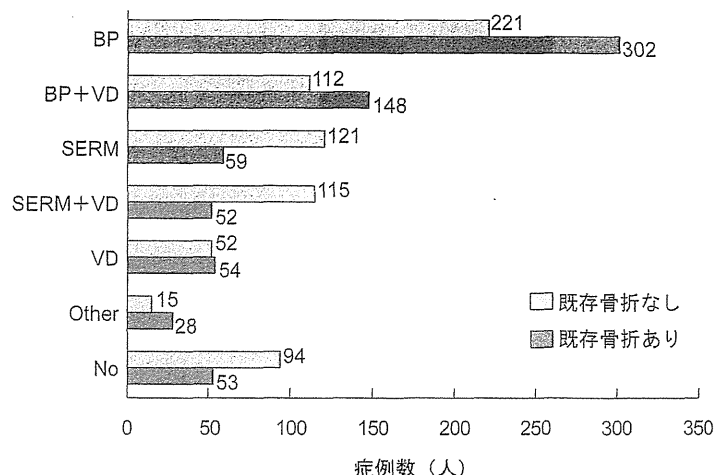


図 7 既存骨折と薬物治療

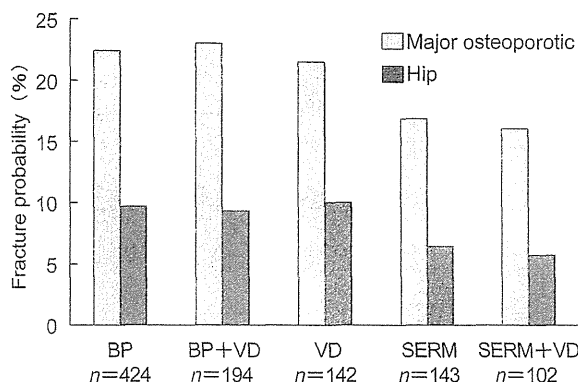


図 8 治療開始薬と FRAX®

の部分を含め、四肢の骨折は 3 例のみだった。

新規脆弱性骨折の発生頻度は加齢とともに上昇した (図 10)。一方、登録時の既存脆弱性骨折の有無は新規骨折の発生に大きな影響を及ぼしていることがわかった (図 11)。

7) 新規骨折の発生頻度と治療薬との関連

今回の集計においては年齢や骨折危険因子などによる補正などを行っていないが、治療薬別の新規骨折発生頻度を比較した (データ未公表)。ビスホスホネートや SERM に対する活性型ビタミン D の併用効果が示唆された。

5 考 察

今回の参加施設は日本骨粗鬆症学会の A-TOP

研究会の参加施設でもあり、骨粗鬆症の診療に積極的に取り組まれている施設であると考えられる。研究デザインはこれらの施設における日常診療の結果を追跡するものであり、薬物の選択についてもそれぞれの担当医の判断に委ねられたものである。これらのことを踏まえると、このたび得られた結果は、わが国における骨粗鬆症診療に関する情報を十分に得ている担当医のプラクティスの現状を反映したものであると考えられる。このため、この結果をわが国の骨粗鬆症診療全体に外挿することには注意を払う必要がある。

ベースラインデータにおいては年齢依存性に既存脆弱性骨折の頻度や椎体骨折の数が上昇す



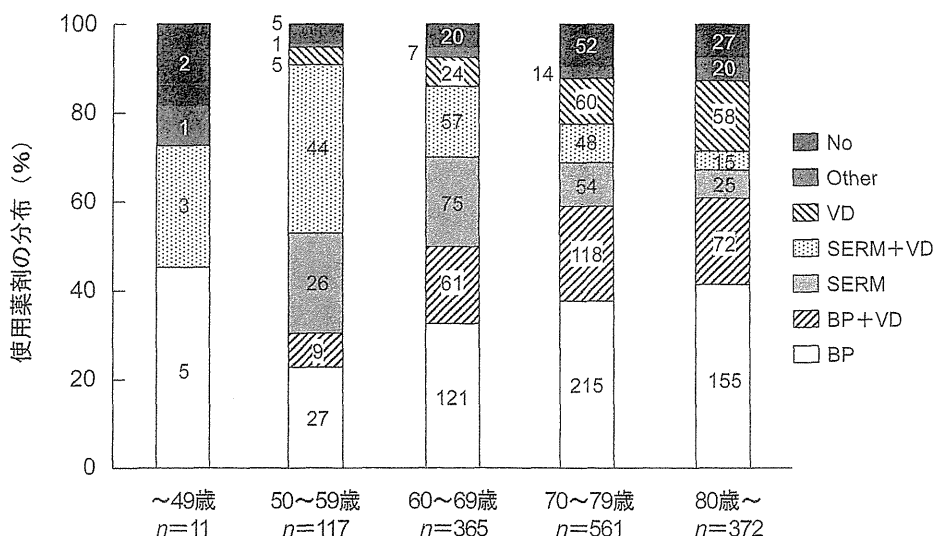


図 9 年齢と薬物治療

表 5 2 年間の観察期間中の新規骨折の発生状況

脆弱性骨折あり	124/1031	12.0%
発生部位 (既に収集されたもの)		
・椎体	92 例	
・左大腿骨転子部	1 例	
・左脛骨近位端	1 例	
・脊骨	1 例	
・大腿骨近位部	1 例	
・椎体+肋骨	1 例	
・肋骨	1 例	

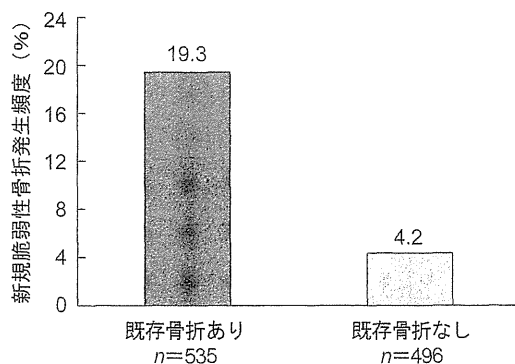


図 11 既存骨折の有無と新規脆弱性骨折

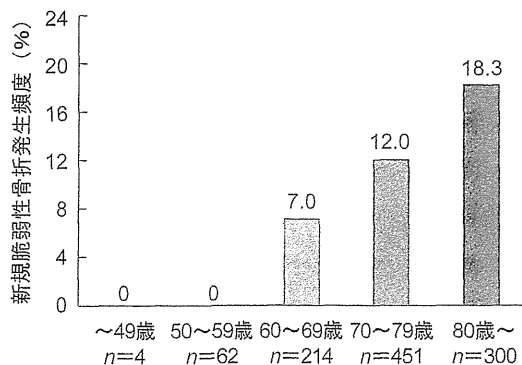


図 10 年齢と新規脆弱性骨折

ることが認められ、対象者の集団が日本人骨粗鬆症集団を代表している面を有していることがうかがわれた。一方、49 歳以下の集団は症例数が少なかったために他の年齢群とは直接的な比

較は困難ではあるものの、特殊な背景を備えている可能性が示唆された。

近年、生活習慣病による骨折リスクの上昇が注目されているが<sup>4)</sup>、本研究においても糖尿病や高血圧の存在が骨粗鬆症性骨折と関連することが示唆され興味深い。

骨粗鬆症治療薬の選択においては、既存骨折の有無や骨折リスクの高さ、年齢などが考慮されていることがうかがわれた。骨折リスクの上昇において年齢は大きく寄与するものであり、薬剤選択における他の要因との関連をさらに検討すべきであろう。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版」<sup>5)</sup>では、骨粗鬆症の薬物治

療対象として、骨粗鬆症と診断された患者以外にもそれと同等かそれ以上の骨折リスクを有する患者が含まれている。

2 年間の観察期間中、12%で新規骨折が認められた。本研究の対象者はすべて薬物治療を行った者であることを前提にこの数値を考察する必要がある。プラセボ群がないために、発生頻度の絶対値を議論することは困難であるが、ビスホスホネートに対する活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤の併用効果がうかがわれた。A-TOP 研究会の JOINT-02 研究では、椎体骨折を複数もつ例や椎体骨折による変形程度が強い例において併用療法の有用性が認められたが<sup>9)</sup>、今回の調査ではこのような層別解析をしなくても併用療法の有用性が検出される可能性があり、さらなる解析が待たれる。また、SERM に対しても活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤を併用することの有用性がうかがわれた。これらのことは、本データベースに登録された患者集団の特性を反映していることも考えられる。

現在 2 年間の経過観察データの回収が最終段階にあり、最終的なデータセットについて詳細な検討を加えたうえでの報告を行う予定である。

【謝 辞】本研究は下記の研究協力者による多大なるご協力によって遂行することができた。ここに謹んで感謝申し上げたい。なお、本研究は公益財団法人骨粗鬆症財団指定課題としての補助、国立長寿医療研究センター長寿医療研究開発費、厚生労働省長寿科学総合研

究費によって行われた。

研究協力者：奥村栄次郎（奥村整形外科）、下田順一（みえ記念病院）、黒澤一也（くろさわ病院）、岡田恭司（藤原記念病院）、山口眞一（山口医院）、山根雄幸（山根病院）、重信恵一（函館中央病院）、小島達自（行田総合病院）、西村和博（西村整形外科）、田坂哲哉（熊川病院）、牧野秀紀（牧野産婦人科）、林裕章（林外科医院）、鈴木敦詞（藤田保健衛生大学）、和田博司（和田産婦人科）、福井直仁（NPO-JCRSU）

## 文 献

- 1) Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH consensus Statement 2000;17:1-45 ([http://consensus.nih.gov/cons/111/111\\_statement.htm](http://consensus.nih.gov/cons/111/111_statement.htm)).
- 2) Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, Hosoi T, Gorai I, Oden A, et al. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX-TM) Osteoporosis Int DOI 10.1007/s00198-007-0544-4 2008.
- 3) 細井孝之, 原田敦, 福永仁夫ほか. 骨粗鬆症診療の標準的調査項目および全国的データベース構築の検討. Osteoporosis Jpn 2008;16(2):323-9.
- 4) 生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド. 2011 年. ライフサイエンス出版, 東京.
- 5) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版. ライフサイエンス出版, 東京.
- 6) Orimo H, Nakamura T, Fukunaga M, et al. A-TOP (Adequate Treatment of Osteoporosis) research group. Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT)-02. Curr Med Res Opin 2011 Jun;27(6):1273-84.

\* \* \*

