

201217021A

厚生労働科学研究費補助金

(H24-長寿-一般-007)

尿マーカーを用いた骨粗鬆症検診の有用性の

検証と骨折予防効果に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新飯田 俊平

研究分担者 池田 義孝

田中 清

田中 伸哉

平成 25 (2013) 年 5 月

厚労省科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

尿マーカーを用いた骨粗鬆症検診の有用性の検証と
骨折予防効果に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新飯田俊平 ((独) 国立長寿医療研究センター・室長)

研究分担者 池田 義孝 (佐賀大学・教授)

田中 清 (京都女子大学・教授)

田中 伸哉 (埼玉医科大学・講師)

平成 24 年度 研究報告書 目次

1. 総括研究報告書		
尿マーカーを用いた骨粗鬆症健診の有用性の検証と 骨折予防効果に関する研究	7
(独) 国立長寿医療研究センター 遺伝子蛋白質解析室 室長 新飯田俊平		
2. 分担研究報告書		
1. 骨粗鬆症スクリーニングにおける患者検出率 向上のための新たな試み	17
埼玉医科大学講師 田中 伸哉		
2. 身長低下を指標とした骨粗鬆症スクリーニング	24
京都女子大学教授 田中 清		
3. γ -GTP 分泌に対するプロテインキナーゼ A 阻害剤の効果について	28
佐賀大学医学部教授 池田 義孝		
3. 研究成果の刊行に関する一覧表	31
4. 別刷り	33
5. 資料 検診で配布した説明書など		

1. 総括研究報告書

(平成24年度)

尿マーカーを用いた骨粗鬆症検診の有用性の検証と 骨折予防効果に関する研究

研究代表者 新飯田 俊平 ((独) 国立長寿医療研究センター)

前研究課題(H21-長寿-010)で、尿骨代謝マーカーは、骨粗鬆症の一次スクリーニングツールとして有効であることを明らかにした。今回、前課題で実施した尿 γ -グルタミルトランスアミナーゼ(uGGT)を用いた骨粗鬆症モデル検診参加者の動向調査を行った。uGGT 検診で要精査に区分された者のうち、33%が医療機関での二次検診を受検しており、その半数が骨粗鬆症または骨量減少症と診断されていた(正診率 50%)。uGGT 検査の正診率向上に役立つパラメーターを体組成計測定項目から探索を行ったが、有効なものは見出せなかった。そこで、体組成計の測定項目のみで、骨粗鬆症の判別が可能か試みた。その結果、判別分析により正診率 75%の計算式を得た。

この他、分担研究者らは FRAX[®]を改変した問診、あるいは最大身長差・身長膝高比等を利用した骨粗鬆症スクリーニング法について検討し、それぞれ有効な手段であることを示した。また、uGGT 検査の生化学的な意義についても検討を行った。これらの項目については、分担研究報告として掲載した。

キーワード: uGGT, 骨粗鬆症検診, 骨吸収マーカー, FRAX, 身長差

研究分担者

田中 清 京都女子大学教授
田中 伸哉 埼玉医科大学講師
池田 義孝 佐賀大学大学院教授

半田医師会健康管理センター

研究協力者

国立長寿医療研究センター
森脇佐和子
河合磨奈実
日野 優子
森 大気
愛知県健康づくり振興事業団健康科学総合
センター
愛知県東浦町保健センター

A. 研究目的

本研究では、骨粗鬆症検診(骨検診)の普及と受検率向上のための低コスト検診法を検証すること、および尿マーカー検診がもたらす骨折予防効果の費用対便益を推定することを目的としている。

わが国の大腿骨近位部骨折の年間推定発症件数は約 15 万件(日本医事新報, 2007)。高齢者の骨折は、常に寝たきりの原因の上位にランクされ(厚生労働省統計)、関連する財政負担額は年 1 兆円とも言われている。わが国の骨粗鬆症に

起因する骨折数が右肩上がりにある中、欧米では脆弱性骨折の発症率は低下に転じている(J Bone Mire Res, 2005など文献多数)。わが国においては、骨折予防の最前線となる骨検診の受検率がわずか約5%ときわめて低い状況にある。低受検率の原因について検診の実施主体となる自治体や住民にアンケート調査をおこなったところ、有料検診であること、検診コストがかかる、実施方法(5年ごとの節目検診制度)、依然として存在する骨粗鬆症への無理解にあることが示された(森脇ら, 2012)。

これらの問題点を解決する方法としては、骨検診を基本健診と同時に実施できる標準検診項目とすることであるが、現行の検診法ではコスト面で現実性がない。我々の開発したuGGT検診のコストは、骨密度(BMD)検査の1/10。受検率の高い職場健診・住民健診に容易に組み込める簡便且つ低コストの検診法である(特許取得済み)。さらに、これまでの調査・研究からBMD測定法より約5倍の費用対効果があることが示された。

本研究では、uGGT検査の骨折予防による費用対便益を推定するのがゴールの一つであるが、本年度はその基盤情報収集のため、これまでuGGT検診を受けた受検者のフォローアップを行い、二次検診の受検状況、診断結果、投薬の開始の有無などを調査した。また、検診精度を評価するには、検診で「正常」と区分された者のBMDの確認が必要となる(正常に区分された者には、偽陰性が含まれている可能性がある)。そこで、任意の集団について、ゴールドスタンダードである腰

椎・大腿骨BMDを測定し、uGGT検診の最終評価に着手した。これらの評価は本研究の目的達成のみならず、同法の実用化に重要な知見を与えるものとする。

uGGT検診の弱点は擬陽性の検出が多い点である。そこで、これを改善する目的で、体組成計による体重、BMI、筋肉量などの測定値とuGGT検診を組み合わせた解析なども併せて実施した。

一方、研究分担者らは、簡易版FRAX、あるいは最大身長差・膝位高などを利用した骨検診評価を行った(分担研究報告書参照)。また、本検診法の生化学的な側面についても研究を行った(研究報告書参照)。

B. 研究方法

1) 追跡調査

前課題でuGGT検査によるモデル骨検診に参加し、要精査に区分された2,223人のうち、二次検診の受検者総数の集計を行った。二次検診で骨粗鬆症または骨量減少症と診断された受検者について、電話などによる聞き取り調査等を行った。

2) 骨検診対象者

uGGT検査の有効性を検証するため、愛知県東浦町保健センターの協力を得て、自治体主催の健診受検者のなかから同意を得た40才以上の女性ボランティア99人について骨検診を実施した。

3) 検診項目

検診受検者に対し、問診・踵骨超音波BMD測定(アロカ AOS-100NM)・体組成計(タニタ MC-980A)測定(脂肪量、筋肉

量、推定骨量)等を実施した。

さらに、愛知県健康づくり振興事業団が実施しているヘルスチェックに参加してもらい、DXA法による腰椎・大腿骨BMD測定(Hologic 9DR 4500)のほか、腰部X線撮影等を実施し、専門医による診断を行った。

尿検体は自宅で採取した早朝尿を持参してもらった。uGGTの測定は国立長寿医療研究センター遺伝子蛋白質解析室設置のBiOLiS 12i(ver.1.04)により行った。

4) 検診結果の評価

骨検診の評価は、厚生労働省の「老人保健法による骨粗鬆症予防マニュアル」(2000)の基準に従った。診断は「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011」に従い、専門医(田中班員)が判定した。集計されたデータについては、統計学的な解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究においては、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」に留意し、被験者サンプルについては提供者の同意を前提とし、個人情報の保護を徹底する。これらの実施については当該研究機関の倫理・利益相反委員会の承認のもとで行われた。

C. 研究結果

1) 前課題の追跡調査

前課題(H21-長寿-010)では、尿マーカーによる検診の方が、踵骨BMD検診よりもスクリーニング効率がよく、uGGT検査の場合は、費用対効果もきわめて高い

ことを証明した。今回、骨折予防効果を推定するための基盤情報収集を目的に、前課題で実施したuGGT検査で、要精査に区分された2,253者の動向調査を行った。その結果、742人(33%)が医療機関における二次検診を受検していた。このうち、全身DXA法による検査・診断を受けた人数は613人(83%)で、残りは再び簡易測定による診断を受けていることが明らかになった。

613人のうち骨粗鬆症と診断されたのは115人(19%)、骨量減少症と診断されたのは192人(31%)であった。uGGT検査では合計307人の罹患者とその予備軍を検出しており、前課題の途中集計の結果よりやや低下したが、その数はBMD検査の場合の3.5倍に達することが示された(ただし、医療機関での腕・踵の簡易検査で診断された数をいれると5倍であった)。現在服薬情報などについて情報を収集中である。

uGGT検査法の精度を検証する目的で、本年度は99人の被験者について、uGGT検査の他、大腿骨・腰椎のDXA、腰部X線撮影等を実施した。uGGT値と実際の診断との相関を検証した。これまでの結果では、uGGTは骨量減少症を拾い上げる効果を発揮することが示されている。

次に、尿マーカー検診以外の簡便な骨検査法の探索を開始した。中間報告時には、体組成計による推定骨量/筋肉量が腰椎BMDと相関することが示唆されていたが、例数を増した結果、相関性はなくなった。そこで、以下の解析を行った。

2) 検診項目の相関

今回実施した健診項目毎の相関を表1に示す。対象者は被験者99人のうち、全ての項目を受検し、且つ骨粗鬆症未治療者89人とした。

大腿骨および腰椎 YAM 値と高い相関を示した項目は、踵骨 YAM 値であった。大腿骨 YAM 値は、他に年齢と相関を示したが、大腿骨、腰椎 YAM 値ともに健診により代替できるような強い相関を示す項目はなかった。

また、体組成計では推定骨量が測定できるが、各筋肉量とは強い相関関係を示すものの、大腿骨や腰椎、踵骨 YAM 値と相関関係を示さなかった。

さらに、uGGT/Cre はいずれの項目とも相関性がなかった。

今回、骨のパラメーターを推定するために FRAX の計算には DXA パラメーターを使用せずに骨折率の予測を行った。その結果、FRAX は年齢や最大身長との差に強く相関した。

3) 大腿骨および腰椎 YAM 値に対する重回帰分析

大腿骨および腰椎 YAM 値の予測式の作成を試みた。重回帰分析の説明変数は表1に示した検査項目を用いた。

まず、大腿骨 YAM 値について踵骨 BMD 測定を実施したと想定して分析を行った。その結果、最適な説明変数は踵骨 YAM 値、年齢、体重であった (表2)。

$$\text{大腿骨YAM値} = 40.9234 + 0.5322 \times \text{踵骨YAM値} \\ + 0.2884 \times \text{年齢} + 0.2676 \times \text{体重(kg)}$$

また、踵骨 BMD 測定を加えず同様の分

析をした結果、最適な説明変数は年齢、体重、右脚筋肉量であった (表2)。

$$\text{大腿骨YAM値} = 114.0759 - 0.679 \times \text{年齢} \\ + 0.5433 \times \text{体重(kg)} - 2.9799 \times \text{右脚筋肉量}$$

さらに、腰椎 YAM 値についても同様の分析を行った。踵骨 BMD 測定を実施したと想定して分析を行った結果、最適な説明変数は踵骨 YAM 値、体重、最大身長との差であったが、踵骨 BMD 測定値を加えない場合、最適な重回帰式を得ることができなかった。(表2)。

$$\text{腰椎YAM値} = -9.4182 + 0.7768 \times \text{踵骨 YAM値} \\ + 0.5403 \times \text{体重(kg)} + 1.1253 \times \text{身長差(cm)}$$

4) 骨粗鬆症に対する判別分析

今回の健診結果を元に、今後の被験者が骨粗鬆症かどうか予測するための判別モデルを構築した。YAM 値 70%以下を骨粗鬆症とし、判別分析の説明変数に表1の検査項目を用い分析を行った。その結果、年齢、身長、体重、右脚筋肉量、FRAX(骨粗)および FRAX(骨折)の検査項目を用い、-0.2以上の値が出たものを骨粗鬆症群と判別できる式を得た。これは、今回の被験者に対し正診率75%(骨粗鬆症:83%、正常:73%)であった。

$$\text{骨粗鬆症(YAM} \leq 70) = 2 \times (0.431 \times \text{年齢} + 0.0741 \times \text{身長} - 0.05 \times \text{体重} \\ - 0.794 \times \text{右脚筋肉量} + 0.0103 \times \text{FRAX(骨粗)} \\ + 0.835 \times \text{FRAX(骨折)}) - 16.283$$

D. 考察

前課題でuGGTによるモデル骨検診を受検した被験者のうち、要精査に区分され

た人数は、2,253人に達したが、医療機関での二次検診を受けた人数は33%に相当する742人であった。二次検診の受検率については、生死にかかわる大腸がん検診の場合でさえ、53%程度（消化器がん検診学会 H23 調べ）であることを考えると、この数字は予想より多いというべきかもしれない。

この742人のうち、精度の高い大腿骨・腰椎 BMD 測定を受けた者の数は613人であった。残念ながら、残る129人の大腿骨・腰椎 BMD については不明のままである。医療機関側も、二次検診としての来院者には、精度の高い測定機器のある病院を紹介するなどの配慮が必要であろう。

613人のうち、骨粗鬆症と診断された者は115人（19%）、骨量減少症と診断された者は192人（31%）で、ほぼ半数（正診率50%）が罹患するという結果であった。BMD 検査を経由した罹患者の総数は89人と推定されており（正診率は72.5%と高い）、やはり uGGT 検査の方が多くの罹患者をスクリーニングしていることが明らかになった。

uGGT 検査のやや低い正診率を補完するパラメーターを、体組成計の測定項目から抽出することを試みた（89人全員のデータを用いた解析）。しかし、期待に反し、有効なパラメーターは検出されなかった。そこで、uGGT 値を除外し、独自の統計分析（重回帰分析・判別分析）を行った。分析においては、比較のため踵骨 YAM 値を用いた場合についても検討した。その結果は、前述したとおりで、大腿骨においては、適切な説明変数として、年齢・体重の他、右足筋肉量という結果

が出た。この右足筋肉量とは、利き足のことを示しているのではないかと考えており、H25年度の検診では、利き足の間診を加えることとした。また、判別分析においては、多少複雑ではあるが、結果に記載の式で、高い正診率をもつ判別式が得られた。この数式は、検診実施時点で罹患しているかどうかを判別するので、FRAXのように、10年後の骨粗鬆症または骨折するリスクという曖昧な精度ではない点で有用と考えられる。今後は、さらに精査して、より簡便な方法を探る予定である。

E. 結論

uGGT 検査でもたらされる骨折予防効果（費用対便益）を推定するための基礎情報収集を行った結果、この検査に参加した人数のうち、骨粗鬆症または骨量減少症と診断された人数は307人（正診率50%）で、BMD 検査の場合の3.5倍の人数であった。体組成計の測定項目を利用した骨粗鬆症の推定法について検討し、判別分析法から正診率75%となる数式を得た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

新飯田俊平: 尿マーカーによる骨粗鬆症検診の課題と展望. 公衆衛生, 76(11): 866-870, 2012

新飯田俊平: 加齢性疾患へのmicroRNA標

的薬の可能性. 日本臨床, 70(増刊号8):
383-887, 2012

2. 学会発表

田中伸哉, 森脇佐和子, 上西一弘, 田中
清, 池田義孝, 新飯田俊平: 骨粗鬆症患者
のスクリーニングにおける骨折リスク
質問票の検出能. 第14回日本骨粗鬆症学
会 2012年9月28日, 新潟

Tanaka S, Moriwaki S, Uenishi K, Tanaka K,
Niida S: "Osteoporosis Questionnaire"
constituted of Age and 6 Clinical Risk

Factors of FRAX is Useful as a Screening
Item for Osteoporosis Patients. 3rd
Asia-Pacific Osteoporosis Meeting. 13-16
December, 2012, Kuala Lumpur, Malaysia.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 各検査項目間の相関(FRAXはDXAパラメータを使用しない)

Correlation Coefficients Matrix																				
Sample size : 89	大腿骨YAM	腰椎YAM	踵骨YAM	年齢	身長	身長差	体重	体脂肪率	体脂肪量	推定骨量	筋肉量	体幹筋肉量	右脚筋肉量	左脚筋肉量	BMI	FRAX 骨粗	FRAX 骨折	uCre	uGGT	GGT/Cre
大腿骨YAM	1.																			
腰椎YAM	0.3836	1.																		
踵骨YAM	0.5599	0.4645	1.																	
年齢	-0.4104	-0.204	-0.485	1.																
身長	0.2519	0.272	0.287	-0.4998	1.															
身長差	-0.2067	0.0531	-0.2797	0.6428	-0.4734	1.														
体重	0.2136	0.3368	0.122	0.0461	0.3223	0.2428	1.													
体脂肪率	0.095	0.1739	-0.0211	0.2733	-0.1802	0.4357	0.8034	1.												
体脂肪量	0.1238	0.253	0.0189	0.2089	0.0192	0.3971	0.9373	0.9517	1.											
推定骨量	0.2466	0.3696	0.2025	-0.2763	0.7715	-0.1173	0.6541	0.164	0.3817	1.										
筋肉量	0.2697	0.3745	0.2154	-0.2862	0.777	-0.1335	0.6501	0.1607	0.3755	0.9943	1.									
体幹筋肉量	0.2527	0.2891	0.1498	-0.2429	0.8112	-0.234	0.4284	0.0105	0.1709	0.8641	0.8764	1.								
右脚筋肉量	0.2143	0.3464	0.2598	-0.3334	0.6059	-0.0809	0.6438	0.1784	0.3985	0.8786	0.8766	0.5507	1.							
左脚筋肉量	0.244	0.3508	0.2408	-0.3153	0.591	-0.0652	0.6254	0.159	0.3781	0.8746	0.8746	0.5517	0.9736	1.						
BMI	0.0485	0.1931	-0.0441	0.3376	-0.2273	0.5227	0.832	0.9054	0.9384	0.2294	0.2189	-0.0391	0.321	0.3131	1.					
FRAX 骨粗	-0.3742	-0.1447	-0.3686	0.7807	-0.3887	0.5084	-0.0404	0.1176	0.0738	-0.237	-0.2504	-0.2032	-0.2793	-0.2798	0.188	1.				
FRAX 骨折	-0.3815	-0.1355	-0.3775	0.8232	-0.4465	0.5175	-0.109	0.0904	0.0272	-0.3245	-0.3359	-0.294	-0.3421	-0.3339	0.1455	0.8583	1.			
uCre	0.0845	-0.0291	0.0924	-0.2554	0.0775	-0.0546	0.0084	-0.0011	-0.016	0.0719	0.0804	0.0757	0.0568	0.1114	-0.0463	-0.1542	-0.121	1.		
uGGT	0.1122	-0.0101	0.0979	-0.3701	0.1237	-0.1791	0.0126	-0.0274	-0.0262	0.104	0.1098	0.0763	0.1209	0.155	-0.0497	-0.2386	-0.2307	0.681	1.	
GGT/Cre	0.116	-0.0385	0.0226	-0.2999	0.1243	-0.2594	-0.0513	-0.1262	-0.0986	0.0488	0.044	0.0249	0.0841	0.0621	-0.0896	-0.233	-0.2575	-0.0951	0.314	1.

表2

●大腿骨YAM値に対する重回帰分析(踵骨骨密度測定あり)

$$\text{大腿骨 YAM値} = 40.9234 + 0.5322 \times \text{踵骨 YAM値} - 0.2884 \times \text{年齢} + 0.2676 \times \text{体重}$$

回帰係数			<i>t Stat</i>	<i>p-level</i>
重相関 R	0.60545	踵骨 YAM値	4.39516	0.00003
重決定 R ²	0.36657	年齢	-2.05986	0.04247
補正 R ²	0.34422	体重	1.93297	0.05657

●大腿骨YAM値に対する重回帰分析(踵骨骨密度測定なし)

$$\text{大腿骨 YAM値} = 114.0759 - 0.6790 \times \text{年齢} + 0.5433 \times \text{体重} - 2.9799 \times \text{右脚筋肉量}$$

回帰係数			<i>t Stat</i>	<i>p-level</i>
重相関 R	0.48517	年齢	-4.46926	0.00002
重決定 R ²	0.23539	体重	2.58685	0.01139
補正 R ²	0.2084	右脚筋肉量	-1.19148	0.23678

●腰椎YAM値に対する重回帰分析(踵骨骨密度測定あり)

$$\text{腰椎 YAM値} = -9.4182 + 0.7768 \times \text{踵骨 YAM値} + 0.5403 \times \text{体重} + 1.1253 \times \text{身長差}$$

回帰係数			<i>t Stat</i>	<i>p-level</i>
重相関 R	0.55528	踵骨 YAM値	4.8829	4.85E-06
重決定 R ²	0.30833	体重	2.628	0.01019
補正 R ²	0.28392	身長差	1.25809	0.2118

2. 分担研究報告書

1. 骨粗鬆症スクリーニングにおける患者検出率 向上のための新たな試み

研究分担者 田中 伸哉(埼玉医科大学・講師)

2011年版「骨粗鬆症の診断と治療ガイドライン」では薬物治療開始基準としてFRAXが取り入れられた¹⁾。そこで、今研究では、FRAXの骨粗鬆症患者の検出能、また、FRAXの概念を普及しスクリーニングに役立てるため簡素化した質問票(骨粗鬆症チェック票)の患者検出能を明らかにすることを目的とした。腰椎および大腿骨近位部骨密度測定と胸椎および腰椎X線撮影、踵骨骨密度(QUS)測定、体組成測定、FRAXの施行、骨粗鬆症チェック票の記載を評価項目とし、2012年度版原発性骨粗鬆症診断基準に基づき骨粗鬆症診断をおこなった。踵骨QUSおよびFRAXは高い患者検出能をしめしたが、骨粗鬆症チェック票の感度62.1%、特異度60.3%であり運用については検討の余地があった。

キーワード: 骨粗鬆症、FRAX、骨検診

A. 研究目的

骨粗鬆症による大腿骨近位部骨折および椎体骨折による日常生活活動性(activity of daily living: ADL)、生活の質(quality of life: QOL)、を著しく損なうばかりか、生命予後も悪化させることが明らかである^{2,3)}。さらに両骨折はさらなる別の部位の骨折を引き起こし相乗的にADL、QOLの低下をもたらす⁴⁾。50歳女性の約20%が生涯のうちに大腿骨近位部骨折に罹患⁵⁾、約50%が椎体骨折を罹患するといわれているにも関わらず⁶⁾、70%以上の骨粗鬆症患者は未治療の状態にあり、安価に施行できるスクリーニング検査の拡充が必要である。われわれはこれまでに尿中 γ -GTPを始め、骨検診における骨粗鬆症スクリーニングについて検討し、

骨折リスク評価ツール(fracture risk assessment tool: FRAX)が有用であるという結論にいたった。2012年度研究では検診時に腰椎および大腿骨頸部BMD測定、胸椎および腰椎X線撮影、および問診により骨粗鬆症診断とFRAXおよびFRAXより作成した簡易質問票(骨粗鬆症チェック票)による評価をおこない、それぞれの方法による骨粗鬆症患者の検出能を明らかにすることを目的として施行した。

B. 研究方法

【対象】東浦町在住の40歳～74歳の女性で、骨粗鬆症検診受検者のボランティア。骨検診は2012年7月～12月までおこなった。

【評価項目】第2-4腰椎骨密度(BMD)測

定、左大腿骨頸部 BMD 測定および胸椎・腰椎 2 方向の単純 X 線撮影、踵骨骨密度 (QUS) 測定、FRAX®(10 年間の主要骨粗鬆症骨折確率)、骨粗鬆症チェック票採点、身長、体重の他、体組成計 (タニタ社製 MC-980A) による体脂肪率、全身の推定筋量、左下肢の推定筋量、右下肢の推定筋量。

【判定基準】骨粗鬆症診断は原発性骨粗鬆症の診断基準 2012 年度版⁷⁾に準じ、第 2-4 腰椎骨密度 (BMD) 測定、左大腿骨頸部 BMD 測定および胸椎・腰椎 2 方向の単純 X 線撮影および骨折歴の問診よりおこなった。

【統計学的解析】それぞれの測定値、評価値による骨粗鬆症患者検出能について単回帰解析をおこなった。また、単回帰解析の結果 $p < 0.15$ となった項目を用いて重回帰解析をおこなった。単回帰解析で有意だった項目 ($p < 0.05$) については ROC 解析をおこない、曲線下面積 (area under the curve) を用いて、それぞれの項目の骨粗鬆症患者検出能を比較した。また、感度および特異度から至適なカットオフ値を求めた。また、骨粗鬆症チェック票についても感度と特異度から適当なカットオフ値を求めた。

C. 研究結果

【患者背景】調査をおこなったボランティアは 45 歳から 75 歳までの女性 99 名であったが、対象を 50 歳以上 75 歳以下の 95 名として検討をおこなった。平均年齢は 60.94 ± 7.12 歳 (50~75 歳) であった。

【単回帰解析】骨粗鬆症の有無を目的因

子として単回帰解析をおこなった結果、身長、全身の推定筋量、左下肢の推定筋量、右下肢の推定筋量、FRAX (10 年間の主要骨粗鬆症骨折確率)、踵骨 QUS、骨粗鬆症チェック票得点数が有意であった。年齢、体重、体脂肪率は有意ではなかった (表 1)。

【多重回帰解析】FRAX (10 年間の主要骨粗鬆症骨折確率) および踵骨骨密度、および全身の推定筋量、左下肢推定筋量のぞき、単回帰解析の結果、 $p < 0.15$ であった、年齢、身長、体重、右下肢の推定筋量、骨粗鬆症チェック票得点数をもちいて解析をおこなったが、骨粗鬆症の予測因子は明らかにできなかった (表 2)。

【ROC 解析】身長の AUC は 0.604 であり、感度を 77.4%、特異度を 40.5%としたときにカットオフ値は 151.0cm となった。右下肢の推定筋量の FRAX (10 年間の主要骨粗鬆症骨折確率) の AUC は 0.669 で感度を 79.4%、特異度を 48.0%に設定するとカットオフ値は 6.3 kg であった。FRAX (10 年間の主要骨粗鬆症骨折確率) の AUC は 0.748、感度を 78.4%、特異度を 62.3%に設定するとカットオフ値は 7%となった。踵骨 QUS の AUC は 0.753 であり、感度を 84.3%、特異度を 60.4%に設定した場合カットオフは若年成人平均の 86%となった (図 1)。

骨粗鬆症チェック票については感度を 62.1%、特異度を 60.3%とした時、カットオフは 3 点であった (図 2)。

D. 考察

骨粗鬆症の検出能について検討をおこなった結果、身長、推定筋量 (全身、右

下肢、左下肢)、骨粗鬆症チェック票得点数が有意である可能性があった。しかし、多重回帰解析の結果、これらの計測値を用いて骨粗鬆症を予測できなかった。また、FRAX (10年間の主要骨粗鬆症骨折確率)、踵骨 QUS は高い骨粗鬆症検出能を示した。

一方、FRAX (10年間の主要骨粗鬆症骨折確率)、踵骨骨密度に関しては少ないデータ数での解析にかかわらず、高い患者検出能を示しておりスクリーニングに用いることができると判断された。FRAX については、骨粗鬆症の診断と治療 2011 年度版¹⁾において FRAX の 10年間の主要骨粗鬆症骨折確率が 15%以上、且つ骨密度が 80%未満 70%以上の場合に薬物治療を開始することが定められている。この 15%というカットオフ値と我々の提案する 7%には大きな隔たりがあるが、この 15%という値は骨粗鬆症治療中の患者を対象とした調査の結果に基づき、確実に骨粗鬆症患者であることを前提に求められており⁸⁾、一般住民を対象にスクリーニングとして適当な値を求めた 7%とは異なって当然である。

また、踵骨 QUS に関しては、このたび診断基準から外れたものの、やはり高い検出能であることが明らかになった。スクリーニングとして用いるには若年成人平均の 86%程度がふさわしく、これまで診断に使用されてきた機器をスクリーニングに用いることも検討すべきかもしれない。

筋力が骨量と相関があることはすでに報告されている⁹⁾。今研究でも骨量と明らかであったが骨粗鬆症の検出能に関して

はスクリーニングとして十分とはいえない難かった。ただし、いずれのボランティアもサルコペニアの診断基準と比較するとはるかに多い筋量であることから一般住民に適応できるデータと考えられる¹⁰⁾。筋力量を推定できる環境にあり、低い筋量の症例と遭遇した場合には骨粗鬆症診断をうけるよう促すべきだ。また、骨粗鬆症は身長低下の一因となるが、若年期の身長を正確に記憶されていないこともありこれについては調査ができなかったが、低身長であればやはり骨粗鬆症の危険性があることがわかった。

FRAX は有能なスクリーニングツールであるが、ネットや特殊な計算器を必要とするため高齢者の興味をひくことが困難なことが、普及しない一因と考えられ、そこでわれわれは骨粗鬆症チェック票を作成した。骨粗鬆症の検出能は得点数 3 点で感度、特異度とも 60%程度となっており、スクリーニングツールとしては十分ではないことが明らかになった。ただ、書面で記載されていることから、対象者が容易にスクリーニングに参加しやすいという利点がある。さらに、この質問票の内容はそのまま FRAX の計算にも用いることもできることから、単にそのままスクリーニングツールとして使用するばかりでなく、主治医に手渡すことで精査の必要性について検討するきっかけにもなりうる。

FRAX (10年間の主要骨粗鬆症骨折確率) は高い骨粗鬆症患者検出能を示し、7% をカットオフとすることが適当であった。また FRAX をもとに作成した骨粗鬆症チェック票は得点数を 3 と約 60%の感度

と特異度であり、運用方法について検討する余地があった。

E. 参考文献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：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，東京，64-67，2011
- 2) Hagino H, Nakamura T, Fujiwara S, et al: Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fracture: a prospective study. *Osteoporos Int*, 20(5): 955-961, 2009
- 3) Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al: risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*, 11(7): 556-561, 2000
- 4) Klotzbeucher CM, Ross PD, Landsman PB, et al: Patients with prior fracture have an increase risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*, 15(4): 721-739, 2000
- 5) Hagino H, Katagiri H, Okano T, et al: Increasing incidence of hip fracture in Tottori Prefecture, Japan: trend from 1986 to 2001. *Osteoporos Int*, 16(12): 1963-1968, 2005
- 6) Cooper C, Melton LJ: Vertebral fractures. *BMJ*, 304(6830): 793-794
- 7) 原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会：原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）. *Osteoporosis Japan*, 21(1): 9-21, 2013
- 8) 藤原佐枝子，細井孝之，五來逸雄：生活習慣の改善と骨粗鬆症予防に関する

る調査研究（その 2）. *Osteoporosis Japan*, 17(4): 681-688, 2009

- 9) Rikkonen T, Sirola J, Salovaara K, et al: Muscle strength and body composition are clinical indicator of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 91: 131-138, 2012
- 10) 葛谷雅文：サルコペニアの疫学，診断. *日老医誌*, 48: 44-46, 2011

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

田中伸哉，田中清，宮島剛，織田弘美：骨折および身長低下と生命予後の関連. *治療* 94(12): 2046-2051, 2012

田中伸哉：痛みの強弱と痛みの発生状況をもとにした疼痛評価とQOLおよび心理状態との関連に関する研究. *Osteoporosis Japan* 20(1): 62-65, 2012

Izuka H, Takahashi K, Tanaka S, Kawamura K, Okano Y, Oda H: Predictive factors of cervical spondylotic myelopathy in patients with lumbar spinal stenosis. *Arch Orthop Trauma Surg*, 26 January, 2012, Published online

2. 学会発表

田中伸哉，森脇佐和子，上西一弘，田中清，池田義孝，新飯田俊平：骨粗鬆症患者のスクリーニングにおける骨折リスク質問票の検出能. 第 14 回日本骨粗鬆症学会 2012 年 9 月 28 日，新潟

Tanaka S, Yoshida A, Suzuki H, Ito M: Effects of Calcitonin on Pain, WOL, and Bone Marker in Osteoporosis Patients Suffering Vertebral Compression Fracture. The American Society for Bone and Mineral Research 2013 Annual Meeting, 12-15 October, 2012, Minneapolis, Minnesota.

Tanaka S, Moriwaki S, Uenishi K, Tanaka K, Niida S: "Osteoporosis Questionnaire" constituted of Age and 6 Clinical Risk Factors of FRAX is Useful as a Screening Item for Osteoporosis Patients. 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting. 13-16 December, 2012, Kuala Lumpur, Malaysia.

Yoshida A, Tanaka S, Suzuki H: Usefulness of Bisphosphonate Therapy Combined with Calcitonin in Osteoporosis Patients With

Pain. 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting.13-16 December, 2012, Kuala Lumpur, Malaysia.

Tanaka S, Yoshida A, Ito M: Pain-Improving and Bone Resorption-Inhibitory Effects of Calcitonin in Osteoporosis Patients Suffering Vertebral Compression Fracture. 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting.13-16 December, 2012, Kuala Lumpur, Malaysia.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 単回帰解析

	p	Odds ratio	95% CI
Age	0.0874	1.060	0.992~1.132
Body height	0.0302	0.904	0.826~0.990
Body weight	0.0550	0.937	0.876~1.001
Body fat percentage	0.6298	0.980	0.902~1.064
Muscle volume (total body)	0.0194	0.817	0.689~0.967
Muscle volume (rt LE)	0.0090	0.328	0.142~0.757
Muscle volume (lt LE)	0.0110	0.355	0.160~0.788
FRAX (10-y probability of major osteoporotic fractures)	0.0007	1.230	1.092~1.385
Calcaneal BMD	0.0002	0.862	0.797~0.932
Osteoporosis Questionnaire	0.0157	1.902	1.129~3.205

表2 ロジスティック重回帰解析

	p	Odds ratio	95% CI
Age	0.862	-	-
Body height	0.373	-	-
Body weight	0.750	-	-
Muscle volume (rt LE)	0.698	-	-
Osteoporosis Questionnaire	0.100	1.853	0.887~3.865

図1

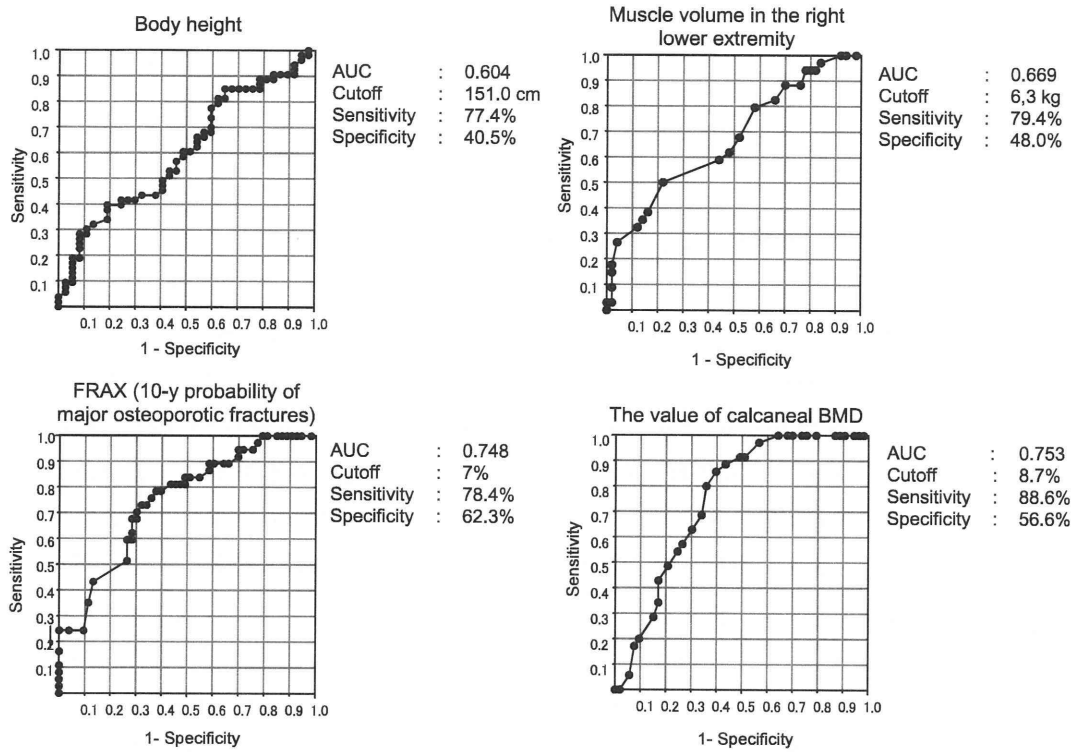


図2 骨粗鬆症チェック票

