

骨粗鬆症・骨折の高リスク者の判別に関する研究

研究分担者 藤原佐枝子 安田女子大学 薬学部 薬学科 教授

研究協力者 石井成幸 東京薬科大学 薬学部 薬事関係法規研究室

研究要旨 本年度は、1)骨粗鬆症・骨折の高リスク者のスクリーニングツールとして国際的に用いられている OSTA（Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians、FOSTA と同じ）、FRAX（Fracture Risk Assessment Tool）について文献レビューし、わが国における骨粗鬆症検診に用いることができるかどうか検討した。2) 日本の健康保険金請求データベース（NDB）を活用して、生活習慣病、ステロイドの治療者における骨折リスクの現状を明らかにした。

目的 1)について：OSTA は、アジア各国の共同で骨密度を判別するツールとして作成され、年齢と体重のみを用いた簡便なツールであり、広島コホートにおいて、その妥当性が証明されている。日本人（広島コホートの閉経後女性 1123 人）では、骨粗鬆症に対する判別の感度 88%、特異度 43%であった。

FRAX は、日本のコホートを含む世界のコホートの共同研究で作成され、11 の臨床危険因子を用いて 10 年間の骨折確率を求めるツールである。FRAX は国際的にもその妥当性が証明され、日本の FRAX は、日本人コホートにより妥当性が証明されている。

目的 2)について：日本の健康保険金請求データベース（NDB）を活用して、2 型糖尿病または慢性閉塞性肺疾患（COPD）および糖質コルチコイド（GC）の薬を服用している患者における骨折の発生率を調査した。大腿骨近位部骨折の発生率は、日本人全体に比較して糖尿病の治療を受けている患者で男女 1.7 倍、COPD の治療を受けている患者で男性 1.3 倍、女性 1.7 倍、ステロイド治療中で男女 1.7 倍であった。椎体骨折については、糖尿病で 1.3 倍、COPD で 1.7 倍、ステロイド治療中の男性 3.6 倍、女性 2.6 倍であった。

まとめとして、OSTA および FRAX は簡便であり、それぞれ、骨粗鬆症、骨折高リスク者のスクリーニングに使える。さらに、2 型糖尿病、COPD の治療中およびステロイド使用中の患者においては、骨折リスクが高く、骨折予防対策が必要であることが分かった。

A. 研究目的

現在、骨粗鬆症検診には、超音波を用いた QUS 法、中手骨の骨量を判定する Radiographic absorptiometry、Dual-energy X-ray absorptiometry(DXA) などが用いられている。

本年度は、1)危険因子用いて、骨粗鬆症・骨折の

高リスク者のスクリーニングツールとして国際的に使われている OSTA、FRAX についてのレビュー、2) 日本の健康保険金請求データベース（NDB）を用いて、レセプトデータから、2 型糖尿病、COPD で治療を受けている患者、ステロイドの治療者における骨折リスクの現状を求めた。

B. 研究方法

1) については、OSTA、FRAX についての論文をレビューした。

2) については、2017 年（平成 29 年）の健康保険金請求データベース（NDB）を用いた。2016 年（平成 28 年）10 月～2017 年（平成 29 年）12 月のレセプト情報（傷病名、入院、手術・処、薬剤）を用い集計表データ作成した。用いる情報は、性、年齢階層、疾患名（糖尿病、COPD、骨折）、ステロイド内服剤使用状況（継続 3 か月以上）である。骨折（2017 年 1 月～12 月の 1 年間）については、大腿骨近位部骨折、橈骨遠位端骨折、椎体骨折の傷病名の情報を使用した。疾患名（糖尿病、COPD、骨折）の診断の精度を上げるために、各疾患で使われる薬剤および入院、処置、手術情報および骨折の手術法の情報も用いた。

2 型糖尿病および COPD、ステロイド治療（継続 3 ヶ月以上）における年間の骨折発生率の実態を明らかにし、標準化発生率比を用いて日本人全体の骨折発生率と比較した。

（倫理面への配慮）

目的 1)については、文献レビューで個人情報を含んでいない。目的 2)については、安田女子大学倫理審査委員会の承認を得た（受付番号 190001、2019 年 6 月 19 日承認）。

C. 研究結果

1) 目的 1) に関して

① 骨粗鬆症自己評価ツール OSTA(Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians、FOSTA と同じ)

OSTA は、危険因子で骨粗鬆症の危険性が高い女性を判別するツールを作成するために、アジア 8 か国（シンガポール、台湾、韓国、香港、マレーシア、フィリピン、タイ、中国）から抽出された 860 人を対象とし、広島コホートで妥当性が評価された^{1,2)}。骨粗鬆症危険因子は、システマティック・レビューにより、年齢、身長、体重、カルシ

ウム摂取、活動時間など多数の危険因子が選ばれ、骨密度との関連が解析された。これらの危険因子の中で、骨密度（大腿骨頸部骨密度）と関連が弱い危険因子を順にモデルから削除し、感度、特異度を比較し、最終的に、年齢と体重の 2 つの危険因子からなる下記の式が作成された。

$$\text{FOSTA} = [\text{体重(kg)} - \text{年齢(歳)}] \times 0.2$$

（小数点以下切り捨て）

- － 4 未満 高リスク:骨密度測定が必要
- － 1 ～－ 4 中リスク:骨密度測定を考慮する
- － 1 より大 低リスク:すぐに骨密度測定の必要なし

*脆弱性骨折歴がある人には、FOSTA のスコアに関わらず、骨密度測定が必要

一般的に、スクリーニング検査では、見逃しを減らすために感度を重視したカットオフ値が設定される。OSTA では、－1 をカットオフ値とすると、アジア人集団では、感度 91%、特異度 45%、AUC0.75 であった。日本人（広島コホートの閉経後女性 1123 人）では、大腿骨近位部骨密度を用いた骨粗鬆症診断基準を用いると、感度 88%、特異度 43%で、年齢と体重の 2 項目で、他の既存の多くの危険因子を用いたツール（ORAI、SOF SURF、SCORE）とほぼ同じ感度と特異度を示した^{1,2)}。高リスク群のうち、実際に骨粗鬆症と診断されたものは 4 4 %、中リスク群では 1 0 %、低リスク群では 1 %であった。腰椎骨密度を用いて骨粗鬆症（YAM70%以下）を判定しても、高リスク群の 43%、中リスク群の 24%、低リスク群の 5%が骨粗鬆症となり、有効性は変わらなかった²⁾。

② 骨折リスク評価ツール FRAX

FRAX^R (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) は、1 1 の臨床的危険因子のみ、あるいは、臨床危険因子と骨密度を用いて、10 年間の主要骨粗鬆症性骨折（大腿骨近位部、橈骨下端、上腕骨近位部、臨床椎体）および大腿骨近位部骨折の骨折確率（%）が算

出される。スクリーニングには、臨床的危険因子のみのFRAXが使用される。

FRAXが作成された背景は、1994年にWHOの骨粗鬆症の診断基準が発表されて以来、薬物治療は骨密度に基づき開始されてきたが、骨密度以外にも骨折リスクに影響を与える重要な因子が明らかになった。これらの危険因子を用いて総合的に骨折リスクを評価するツールが作成された。

作成方法は、危険因子は、広島コホートを含む世界の11コホートを使って、年齢、性、身長、体重、大腿骨頸部骨密度、既存骨折、両親の大腿骨近位部骨折歴、喫煙、飲酒、ステロイド使用、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症が選ばれた。各危険因子は、メタ解析によって、男女あるいは年齢別に骨折リスクに差があるか、危険因子間の交絡関係、例えば年齢によって危険因子の骨折発生への寄与の大きさが違うのかなどを検討し、各危険因子の重みづけがされた。さらに、各年齢の骨折発生率と平均余命を入れて10年間の骨折確率が計算された。その基本モデルをもとに、各国のFRAXはその国の発生率、死亡率を調整して作成された。妥当性は、作成に参加しなかった世界のコホートにおいても確認され、さらに、各国のFRAXはそれぞれの国で、妥当性が評価され、日本版FRAXも妥当性が報告された³⁾。

スクリーニングとしてFRAXを用いる場合は、骨密度なしのFRAXを行って骨折確率を求め、DXAによる骨密度測定に誘導することになる。ヨーロッパでは、まず、骨密度なしのFRAXを使い年齢依存性のカットオフ値で3つのリスクカテゴリー（低い、高い、非常に高い）に分け、高い群は骨密度測定に導き、次に骨密度ありのFRAXを用いてカテゴリーを再分類し治療開始に進む⁴⁾。危険因子のみのFRAXを骨折高リスク者のスクリーニングツールとして利用し、スクリーニングツールとして、有効であることがメタ解析によって

報告されている⁵⁾。

2) 目的2)に関して

NDBを用いると、2017年に発生した大腿骨近位部骨折の13.3%が糖尿病、5.5%がCOPD、7.2%がステロイド治療を受けていた。

大腿骨近位部骨折のリスクは、日本人全体に比較して糖尿病の治療を受けている患者で、男性、女性で1.7倍、COPD患者で男性1.3倍、女性1.7倍、ステロイド治療中で男性、女性で1.7倍であった。糖尿病患者では40歳代後半から、大腿骨近位部骨折のリスクは日本人全体に比較して有意に高くなった。

椎体骨折については、糖尿病で1.3倍、COPDで1.7倍、ステロイド治療中の男性3.6倍、女性2.6倍であった。橈骨骨折についても、同様に骨折リスクは高くなった。

D. 考察

臨床危険因子を用いて骨粗鬆症・骨折の高リスク者を判別する方法は、簡便であり、かつ日本人および国際的にも妥当性が評価されており、わが国における骨粗鬆症検診に用いることができると考えられた。

健康保険金請求データベース(NDB)を用いた研究からは、年間に発生した大腿骨近位部骨折患者の13.3%が糖尿病、5.5%がCOPD、7.2%がステロイド治療を受けていた。骨折発生は日本人全体の発生率に比べ、2型糖尿病、COPD、ステロイド治療を受けていると、骨折は1.7倍から3倍高かった。2型糖尿病、COPD、ステロイド治療を受けている人には、より積極的に、骨粗鬆症検診を勧めていく必要があると考えられた。

文献

1. Koh LT, Sedrine WB, Torralba TP et al. A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001 12:699-705.
2. Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G et al. Performance of osteoporosis risk indices in a

Japanese population. *Current Therapeutic Res* 2001 62:586-93.

3. Tamaki J, Iki M, Kadowai Y et al. Fracture risk prediction using FRAX®: a 10-year follow-up survey of the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2011 22:3037-3045
4. Kanis JA, Harvey N, McCloskey E et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020 31:1-12
5. Merlijn T, Swart1 KMA, van der Horst1 HE et al. Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2020 31:251-257

E. 結論

OSTA およびFRAXは、簡便に利用でき、それぞれ、骨粗鬆症、骨折高リスク者のスクリーニングツールとして国際的に妥当性が評価されている。骨粗鬆症、骨折の高リスク者のスクリーニングとしてわが国の骨粗鬆症検診に使えると考えられる。日本のほぼ全体をカバーする NDB から、2型糖尿病、COPD の治療中およびステロイド使用中の患者においては、骨折リスクが高く、これらの患者には、積極的に検診を勧め、骨粗鬆症・骨折リスクを評価して、骨折予防対策が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujiwara S, Ishii S, Hamasaki T, Okimoto N Incidence of fractures among patients receiving medications for type 2 diabetes or chronic obstructive pulmonary disease and glucocorticoid users according to the National Claims Database

in *Japan Archives of Osteoporosis* (2021) 16:106 <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00968-9>

2. Tatsukawa Y, Cordova K, Yamada M, Ohishi W, Imaizumi M, Hida A, Sposto R, Sakata R, Fujiwara S, Nakanishi S, Yoneda M Incidence of Diabetes in the Atomic Bomb Survivors: 1969-2015. *J Clin Endocrinol Metab* 107(5): e2148-e2155, 2022, doi: 10.1210/clinem/dgab902.
3. Fujii N, Tsukamoto M, Okimoto N, Mori M, Ikejiri Y, Yoshioka T, Kawasaki M, Kito N, Ozawa J, Nakamura R, Takano S, Fujiwara S. Differences in the effects of BMI on bone microstructure between loaded and unloaded bones assessed by HR-pQCT in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Sarcopenia* 7(2): 54-62, 2021, doi: 10.1016/j.afos.2021.05.002.
4. Nakamizo T, Cologne J, Cordova K, Yamada M, Takahashi T, Misumi M, Fujiwara S, Matsumoto M, Kihara Y, Hida A, Ohishi W. Radiation effects on atherosclerosis in atomic bomb survivors: a cross-sectional study using structural equation modeling. *European Journal of Epidemiology* 2021 36(4):401-414 doi: 10.1007/s10654-021-00731-x. Epub 2021 Mar 19.

2. 学会発表

1. 藤原佐枝子 骨粗鬆症検診の現状と課題 シンポジウム骨粗鬆症検診のあり方 第23回日本骨粗鬆症学会学術集会 神戸 2021年10月8日(金)～10日(日)
2. 藤原佐枝子 骨粗鬆症予防普及への取り組み～一次骨折予防の視点から～ 骨粗鬆症財団・日本骨粗鬆症学会合同企画シンポジウム :骨粗鬆症の予防・治療の普及と継続への取り組み～健康長寿社会における使命～ 第23回日本骨粗鬆症学会学術集会 神戸 2021年10月8日(金)～10日(日)

3. Beudart C, Silverman S, Paskins Z, Boonen A, Kaux JF, Fujiwara S, Hiligsmann M. Improving communication of fracture risk: insights from qualitative interviews with patients WCO-IOF-ESCEO 2021 26-29 Aug 2021-
4. Leroy S, Saunders-Hastings P, Eusebi P, Taieb V, Abrahamsen B, McCloskey EV, Fujiwara S, Libanati C, Moayyeri A. Treatment gap among patients with primary osteoporosis: A systematic

literature review and meta-analysis.WCO-IOF-ESCEO 2021 26-29 Aug 2021

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