

2 老年女性の骨折発生率に関する臨床疫学的研究（非骨粗鬆症例および骨粗鬆症非介入例における新規骨折発生率の算出と脊椎骨折判定基準の作成）

研究代表者名： 白木正孝¹

共同研究者名： 中村利孝²、福永仁夫³、細井孝之⁴、太田博明⁵、折茂 肇⁴

施設名： 成人病診療研究所¹、産業医科大学整形外科²、川崎医科大学核医学³、東京都老人医療センター内分泌科⁴、東京女子医科大学産婦人科⁵

はじめに

骨粗鬆症は主として老年期の女性を侵す退行期の疾患である。本症の合併症である骨折は患者の ADL や QOL を障害し、合併症が生じた後は長い管理医療を必要とする。このため骨粗鬆症の治療目標は骨折予防であることが明らかである。しかし従来は骨折予防効果が、ある特定の治療法にあるか否かはあまり検討されてこなかった。なぜならば、第一に骨折の定義そのものが存在しなかったことがあげられる。第二に骨折の発生頻度調査が行われてこなかったため、特定の薬剤の骨折予防効果を検討したくとも、試験計画そのものが立案できないという事情もあった。

昨今の医療における EBM の利用という潮流は骨粗鬆症の世界にも敷衍され、欧米においてはビスフォスフォネート製剤^{1,2)} や SERM (Laroxiphenone)³⁾ などで次々と大規模骨折予防効果が検討されるにいたった。一方我が国においては活性型ビタミン D₃ 製剤^{4,5)} やビタミン K₂ 製剤⁶⁾ において小規模ながら骨折予防試験が報告されていた。しかし、これらの試験のみでこれらの薬剤の Evidence が確定したとはとてもいえる状態ではないと考えられている。さらに問題なのは、現在市販されている薬剤の骨折予防効果が確実とはなっていないにもかかわらず、調査によれば約 8 割の患者において骨粗鬆症治療薬の併用療法が行われているという現状である。併用療法が単剤使用よりも確実に有効性が高いのであれば、併用療法の意義はあるといえるが、もしも無意味な併用が安易に行われているとすれば、その無駄は膨大なものになると推定される。

このような現状を考慮し、日本骨粗鬆症学会は、骨粗鬆症治療薬の骨折予防効果を検証することを企画し、自主研究組織として A-TOP 研究会を立ち上げた。このような研究は企業の責任において行うべきとする意見もあるが、治療薬剤を処方するものとして、その有効性をより迅速に明らかにすることは重大な責務であると考えたからである。

この目的を果たすために、研究開始に先立って行わなければならない事項は多岐に渡った。研究会組織の社会的な位置付けおよび組織内容については他稿にゆずるとして、本稿においては主として研究遂行にあたって行わなければならない科学的確認事項についての研究遂行状況について報告する。

研究に用いたコホート

本研究の報告に先立ち、今回用いたコホートについて概説する。本研究では成人病診療研究所において 1993 年より収集された総症例数 1713 例のコホート (Research Institute and Practice for Involutional Diseases Osteoporosis Fracture Intervention Study: RIPID-OFIS) を用いた。本コホートは長野県安曇野に在住する女性からなり、登録時に同意を得た上で、長期経過について観察を続行している集団

である。登録時の平均腰椎骨密度の Z-Score は -0.15 ± 0.45 であり、このことは本コホートがほぼ平均的な日本人女性の腰椎骨密度をもった集団であることを示している。これらの症例は 1-2 年おきに脊椎レントゲン写真が撮影され、脊椎骨折の有無を検討した。また同時に腰椎骨密度の推移も検討した。経過を追えた例は 63.4% であり、ほぼ満足すべき経過観察率であった。

このコホートのうち骨粗鬆症であると診断された例は無作為に以下の群に振り分けられた。すなわちカルシウム摂取を推奨する、または少量のカルシウム (200 mg/day) を投与する対照群、結合型エストロゲン (CE) を投与する CE 群、活性型ビタミン D₃ を投与する VD 群、ビタミン K2 を投与する VK 群、およびビスフォスフォネート (EHDP またはアレンドロネート) を投与する BP 群の総計 5 群である。CE 群のみが同意の取得が困難で無作為化がくずれているがその他の 4 群については観察開始時の背景に差を認めず、無作為化は成立している。CE 群については他群と同時比較はできないものの Current active control 群として観察を継続している。

今回はこのコホートの中から無治療例で脊椎レントゲン写真を 2 年以内に 2 回撮影した症例を選択して以下の検討を行うと同時に全症例を対象として大腿骨頸部骨折および前腕骨遠位端骨折の頻度を求めた。

脊椎骨新規骨折の診断基準の作成

- a) 目的：骨粗鬆症治療薬の有効性評価において、脊椎骨新規骨折の評価は欠かせない評価項目である。この骨折は骨粗鬆症の骨折中でも最も多く発生し、かつ患者の ADL や QOL 障害度も大きいからである。今回の検討では日本人女性の新規脊椎骨折の診断基準を作成し、その頻度を求めることとした。
- b) 対象と方法：対象は RIPID-OFIS 参加者中から無治療例を選択した。このコホート中脊椎レントゲン写真が 2 年以内に 2 回撮影された閉経後女性 280 例を選択した。選択された対象の内訳を表 1 に示した。

表 1 新規脊椎骨折診断基準作成に供した集団

項目	症例数
総計	280
平均年齢	64.4 才
診断 正常	117
骨減少	77
骨粗鬆症	86
総観察椎体数/理論的椎体数	3640/3920 (92.9%)
既存骨折数	207 椎体/85 例

これらの例について半定量的脊椎骨折判定 (Semiquantitative analysis: SQ) と定量的骨形態計測による脊椎骨折判定 (Morphometrical quantitative analysis: MQ) の二つの方法により脊椎新規骨折 (Incident vertebral fracture) の発生頻度を求めた。

まず熟練した三人の医師により 208 例のレントゲン写真を経時的に観察し、Genant の分類⁷⁾に従って骨折を分類した。次に三者の骨折判定が一致した例を標準骨折例とし、それらを基準として不一致例を再検討した。結果的に三者の意見が一致した最終骨折判定を確定し、次にこの骨折例と非骨折例について脊椎形態計測を行い、どの程度の椎体計測値をもって骨折としているかを検討することとした。

今回までに終了したのは、直視判定 (SQ) までで、形態計測 (MQ) は現在進行中である。

脊椎骨折以外の新規脆弱性骨折発生率の推定

上記の RIPID-OFIS 参加者 1713 例中、一年以上経過観察が可能であった 1096 例について前腕骨遠位端骨折 (Colles' fracture) と大腿骨頸部骨折の新規発生を三年間にわたり観察した。発生率は単年度あたりで算出した。新規骨折の発生はレントゲン写真または病歴聴取にて確認した。

結果

1) 新規脊椎骨折判定について。

三人の読影者が一致して新規骨折と判定した例は 280 例中 31 例、42 椎体にみられた。その内訳を表 2 に示す。椎体ベースで計算すると全観察椎体中 1.2% に新規骨折が見られた。

表 2 椎体ベースでみた場合の新規脊椎骨折発生率

Base line Grade	Follow up Grade				No of incident	rate
	0	1	2	3		
0	3398	23	7	5	35	1.0%
1		122	4	1	5	3.9%
2			61	2	2	3.2%
3				17	0	0
Total	3398	145	72	25	42	1.2%

新規骨折発生率を既存骨折数との関連で集計してみたところ、新規骨折発生数および率ともに既存骨折数に強い依存性があることが判明した。(表 3)

表 3 新規骨折発生率の既存骨折依存性

Incident fracture	Number of prevalent fracture					total
	0	1	2	3	4-	
+	184	34	18	4	9	249
-	11	3	5	3	9	31
Total number	195	37	23	7	18	280
Incident fracture rate, %	5.6	8.1	21.7	42.9	50.0	11.1

さらに新規骨折発生率は観察開始時骨密度によっても強く規定されていた。(表 4)

表 4 観察開始時骨密度分類と新規脊椎骨折発生率

Incident fracture	BMD category			Total
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	
-	101	72	76	249
+	6	4	21	31
Total	107	76	97	280
Incident fracture rate, %	5.6	5.3	21.6	11.1

同様の観察を年齢階層別にみたものが表 5 である。ここでも新規骨折発生率に強い年齢依存性があった。

次に Incident fracture の有無別に観察開始時骨、カルシウム代謝マーカーの値を比較した。ここで各パラメータの表示は T-Score 化して表示した。結果を表 6 に示す。カルシウム代謝マーカーは新規骨折の発生に寄与しないのに対し、特に骨吸収マーカーである尿 deoxypyridinoline の T-Score が高い程新規骨折が発生しやすいことが示された。

以上の検討から、新規脊椎骨折の発生には幾つかの因子が関与していることが明らかとなった。

表 5 年齢階層別にみた新規骨折発生率

Incident fracture	Age					Total
	-49	50	60	70	80	
-	20	70	75	75	9	249
+	0	3	8	14	6	31
Total	20	72	83	89	15	280
Incident fracture rate, %	0	4.1	9.6	15.7	40.0	11.1

表 6 骨・カルシウム代謝マーカーと新規脊椎骨折

Markers (T-Score)	Incident fracture		P
	-	+	
T-Al-P	0.51±0.90	0.91±1.27	0.034
T-Osteocalcin	0.78±1.03	1.09±1.34	0.153
T-DPD	0.35±0.61	0.85±0.77	0.0000
T-PTH	0.37±0.97	0.41±1.16	Ns
T-25-OH vitamin D	0.34±1.20	0.21±1.15	Ns

そこで各因子の独立性について多変量解析を用いて検討した。表 7 はロジスティック解析を用いて各因子の新規骨折に対する独立性とその Odds ratio を求めた結果を示す。

表 7 新規骨折発生に関与する因子の独立性と Odds ratio

Parameters	P in Chi Sq	Point estimate for Odds ratio	95% CI
Number of prevalent fracture	0.0608	1.229	0.991-1.539
Lumbar BMD	0.0451	0.054	0.003-0.983
Age	0.0068	1.080	1.022-1.143
T-DPD	0.0406	2.012	1.030-3.927

既存骨折の存在を除き、他の因子はいずれも独立の因子として新規骨折発生に有意に関与していた。既存骨折は有意ではなかったものの症例数が増加すれば有意の規定因子となりうる事が明らかであった。これらの検討から、脊椎新規骨折が骨粗鬆症で発生する確率は平均観察期間 1.5 年で 21.6% (年率 13.2%) であった。この値は各種報告値に比べやや高いので、さらに症例数を増して検討する必要があると考えられた。

2) その他の脆弱性骨折発生頻度について。

一般に、脊椎新規骨折は多発するものの、その他の新規骨折発生率は極めて少なく、従って、それらの骨折発生予防効果の検討に際しては多数の症例の集積が必要と考えられている。今回、我々は RIPID-OFIS 集団において治療の有無にかかわらず 1 年間の経過観察を終了した例で大腿骨頸部骨折や前腕骨骨折について観察しえた 1406 例につき大腿骨頸部骨折発生率、および前腕骨骨折発生率を予備的に検討した。各年度により症例数が異なるので、各単位年度当たりの発生率を骨密度階層別に示した。現在までに RIPID-OFIS 参加者中大腿骨頸部骨折新規発生例は総計 18 例であり、そのうち 3 年以内に骨折を起こした例は 10 例であった。またいわゆる COLLES' 骨折発生例は 29 例であり、そのうち 3 年以内の骨折例は 22 例であった。

以上の結果はこれら骨折もまた骨密度依存性にまた観察期間依存性に発生率が高まることを示している。しかし予想したごとくこれらの骨折発生については極めて頻度が低く、これら骨折を対象とした予防試験には数千人規模の試験が必要と推察された。

表 8 骨密度階層別にみた大腿骨頸部骨折および前腕骨遠位端骨折の発生率

年度	大腿骨頸部骨折(%)		前腕骨遠位端骨折(%)	
	骨粗鬆症	非骨粗鬆症	骨粗鬆症	非骨粗鬆症
1	0.4	0	1.3	0.2
2	0.6	0.24	0	0.2
3	0.9	0	2.7	0

考案

以上より今回までの検討において、骨粗鬆症にみられる脆弱性骨折の発生率がある程度求められた。この検討の最大の弱点は観察期間の不均一であり、観察期間が長引くほど Event induced bias が大きくなることが推察された。従って、長期間の観察結果にはある程度の Over estimate があることが予想される。今後、もう少し大きな集団での徹底した検討が必要である。RIPID-OFIS コホートにおいては 2002 年 1 月現在、680 例の無治療観察例が集積できたので、現在このより大きな集団において今回の検討が再現されるか否かを検討中である。また MQ の結果も近日中に可能となるので、これらの結果を総合して脊椎新規骨折発生率を計算してみる予定である。いずれにせよ、脊椎新規骨折発生予防効果の検討に際しては、症例選択基準に年齢、既存骨折の有無、尿中骨吸収マーカー値などを考慮すれば、より効率的な試験計画が立案しうるものと考えられた。現段階ではこれらを理想的に考慮し、ある薬剤が非介入例に比べ骨折を半減させると仮定すると一群の検討症例数は約 200 例で十分であろうとの予測をたてている。これらの基礎条件を考慮することなく骨粗鬆症を集めた試験の場合は一群 600 例の集団で骨折予防率 50% を証明しうると思われる。

文献

- 1) Lieberman UA, Weiss SR, Broll J et al Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 333:1437-1443, 1995.
- 2) Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. JAMA 282: 1344-1352,1999.
- 3) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. JAMA 282:637-645, 1999.
- 4) Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y et al Effect of 1 α -hydroxy vitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 54: 370-376, 1994.
- 5) Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, Nakamura T. Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1 α -hydroxy vitamin D3. Bone Miner 3: 47-52, 1987.
- 6) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C and Miura M. Vitamin K2 (Menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. J Bone Miner Res 15:515-521,2000.
- 7) Genant HK, Jergas M, Palermo L, et al Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. J Bone Miner Res 11: 984-996, 1996.