

〈原著論文〉

## 海綿骨スコアによる骨粗鬆症性椎体骨折の識別能： 日本人高齢女性における検討

田中 健祐

川崎医科大学放射線医学（核医学），〒701-0192 岡山県倉敷市松島577

**抄録** 海綿骨スコア（TBS）は二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA）の画像における各画素の濃度変動を表すテクスチャー指標で、骨強度の決定要因の一つである骨微細構造の簡便な評価法として期待されている。本研究では、日本人高齢女性において TBS と骨粗鬆症性椎体骨折の関係を調査し、TBS の骨折リスク評価における意義を検討した。研究デザインは後ろ向きの症例対照研究で、脆弱性の椎体骨折の既往を持つ65歳以上の女性76名（平均年齢74.8歳）を年齢を一致させた対照例152名と比較した。椎体骨折の有無は単純 X 線画像で確認した。骨代謝に影響を及ぼすような既往歴あるいは服薬歴のある症例は検討対象から除外した。腰椎および大腿骨近位部の骨密度は DXA により測定し、TBS は専用の解析ソフト（TBS iNsight<sup>®</sup> software v2, Medimaps, Geneva, Switzerland）を利用して求めた。各指標の相関係数はピアソンの相関係数、2群間の比較は Mann-Whitney の U 検定、TBS による椎体骨折の有無の識別能はロジスティック回帰分析にて評価した。骨折群の女性では TBS が腰椎や大腿骨の BMD とともに有意な低値を示した（ $P<0.001$ ）。TBS のオッズ比（OR）は若年成人データの1標準偏差（SD）あたりの減少に対して1.65（95%信頼区間 [CI]=1.27-2.13）であった。TBS は腰椎および大腿骨近位部 BMD と中等度の相関を示した（それぞれ  $r=0.443$ ,  $P<0.001$ ,  $r=0.291$ ,  $P<0.001$ ）。TBS と椎体骨折との関連は腰椎と大腿骨近位部 BMD を補正した後も統計学的に有意であった（OR=1.44, 95%CI=1.07-1.93,  $P=0.015$ ）。さらに、腰椎 BMD が正常または骨量減少域の値を示す女性では TBS が椎体骨折のリスクと有意に関連したのに対し（OR=1.66, 95%CI=1.14-2.43,  $P=0.001$ ）、腰椎 BMD と椎体骨折の間には有意な関連は認められなかった。これらの結果は、日本人高齢女性において TBS の低下が椎体骨折のリスクと関連することを示しており、特に骨密度の比較的高い症例での骨折リスク評価における臨床的意義を示唆している。

doi:10.11482/KMJ-J41(2)129（平成27年9月16日受理）

キーワード：海綿骨スコア，骨密度，椎体骨折，骨粗鬆症，海綿骨微細構造

### 緒言

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ている<sup>1)</sup>。骨粗鬆症による骨強度の低下は徐々

に起こり、骨折するまではほとんど症状を示さないため、以前は骨折を起こした後にはじめて骨粗鬆症と診断されることが一般的であった。その後、骨密度（bone mineral density, BMD）

別刷請求先  
田中 健祐  
〒701-0192 岡山県倉敷市松島577  
川崎医科大学放射線医学（核医学）

電話：086（462）1111  
ファックス：086（462）1199  
Eメール：k.tanaka82@med.kawasaki-m.ac.jp

の測定法が開発されると、BMDは骨強度とよく相関して骨折リスクを反映するため、骨折を起こす前に骨粗鬆症を診断して治療を始めることが可能になった。ところが、実際にはBMDのみでは骨折リスクの高い症例の抽出効率が十分とはいえず、BMDが骨粗鬆症のカットオフ値より高い値を示す症例の中にも無視できない比率で脆弱性骨折が発生する<sup>2)</sup>。このため、さらに正確に骨強度を評価出来るような方法の開発が望まれている。BMD以外の骨強度規定因子はまとめて骨質と総称されるが<sup>1)</sup>、現在、BMDと骨質を総合的に評価し、骨粗鬆症診断の精度を向上させる検討が進められている。

一般に、骨強度の約70%は骨密度によって説明することができ、残りの30%が骨質によって規定される<sup>1)</sup>。骨質は大きく構造特性と材質特性の2つに分けられ、前者には骨のマクロやミクロの構造、後者には骨代謝回転、骨内部の微細な損傷、石灰化の状態、コラーゲンの状態などがあてはまる。現在、骨粗鬆症の臨床診断では、二重エネルギーX線吸収測定法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)によるBMDの測定が標準とされ、精度の高さや低被曝線量等の利点から広く普及しているが<sup>3)</sup>、骨質の評価法についてはまだ十分に確立していない。

近年、腰椎DXAの骨画像を解析して海綿骨微細構造と関連する指標(海綿骨スコア, trabecular bone score, TBS)を求める方法が開発され、その臨床応用が検討されている<sup>4,5)</sup>。TBSはDXA画像における各画素の濃度変動を表すテクスチャー指標で、摘出骨のマикроCTなどを用いた検討で、海綿骨骨梁構造の指標と有意な相関を示す<sup>4,5)</sup>。さらに、臨床的検討でもTBSがBMDとは独立して骨折リスクを予測し、骨粗鬆症診断においてBMDを補足する意義が期待されている<sup>4,5)</sup>。一方、現在までの検討は白人女性を対象としたものが主体で、日本人での検討はまだ十分に行われていない。また、TBSと骨折評価部位との関連についても十分に検討されていない。骨粗鬆症は全身性の骨格疾患であり、骨強度の評価はどの骨

部位でも可能であるが、同じ骨部位の方がより正確に評価出来る。例えば、一般的に脊椎圧迫骨折のリスク評価には腰椎BMDが、大腿骨近位部骨折のリスク評価には当該部位のBMDが適している<sup>6)</sup>。一方、TBSは腰椎DXA画像の解析指標のため、脊椎圧迫骨折との関連が特に強い可能性が考えられる。そこで、本研究にて、日本人女性におけるTBSと骨粗鬆症性椎体骨折との関係について調査し、骨粗鬆症診断、特に脊椎圧迫骨折のリスク評価におけるTBSの臨床的有用性を検討した。

## 対象と方法

### 研究デザイン

TBSによる骨粗鬆症性椎体骨折の有無の識別能をBMDと比較するために、後ろ向きの症例対照研究を実施した。

### 対象

2008年4月から2013年5月までに当院で腰椎DXA検査を受けた65歳以上の閉経後女性1,287例を対象とした。全症例のうち、骨粗鬆症治療薬、副腎皮質ステロイドまたは女性ホルモンを使用中の症例、甲状腺機能亢進症や副甲状腺機能亢進症の既往を有する症例は検討対象から除外した。また、当院でのDXA検査症例には下肢の変形性関節症の術前・術後患者が多く含まれており、これらの症例では腰椎の退行性変化などのためBMDが正確に評価出来ない症例が多く、該当症例は全て今回の検討対象から除外した。診療録に記載された情報が乏しく、既往歴が不明な症例についても検討対象から除外した。さらに、BMI(body mass index)が15-35 kg/m<sup>2</sup>の範囲から外れる症例はTBSの解析が正確に実施できないため、これらの症例についても検討対象から除外した。除外後の症例数は677例で、年齢は平均73.9歳(65~95歳)、身長は平均149.7cm(128.5~172.0cm)、体重は平均51.3kg(30.0~80.8kg)、BMIは平均22.9kg/m<sup>2</sup>(15.0~34.5kg/m<sup>2</sup>)であった。

尚、本研究は川崎医科大学の倫理委員会の承

認（受付番号1516）を得て実施した。

## 方法

DXA装置はHologic社製Discovery A (Bedford, MA, USA)を使用し、第2～第4腰椎のBMD (LBMD)と大腿骨近位部 (total hip 領域)のBMD (FBMD)を測定した。TBSは、過去のDXAスキャンデータをDXA装置より取り出し、専用の解析ソフト (TBS iNsight<sup>®</sup> software v2, Medimaps, Geneva, Switzerland)を用い、第2～第4腰椎について算出した。TBS算出の際にはファントムを用いてDXAスキャンデータの較正を行った。

検討対象の全症例677例から、X線画像と既往歴に基づいて、脆弱性骨折の既往を有する症例149例を抽出した。さらに、DXAスキャン部位であるL2～L4に椎体骨折を有する症例を除いた椎体骨折症例 (L2～L4以外の椎体骨折症例) 76例を骨折群とした。椎体骨折のX線判定は関連学会の合同委員会で定められた2012年度版の椎体骨折判定基準を使用した<sup>7)</sup>。対照群には、骨折なしと判定した症例 (非骨折群)の中から抽出した152例を用いた。骨折なしの判定は、過去の画像検査データと診療録の記載内容から判断した。このため、不顕性骨折や診療録に記載のない骨折については漏れている可能性が考えられる。対照症例の選定は、骨折群との年齢差が2歳以下、体重差が5 kg以下となるように選んだ集団から、骨折例の2倍の症例を任意抽出することにより行った。

## 統計学的解析

骨折群と対照群の2群間における比較にはMann-WhitneyのU検定を用い、2群間の相関関係の検討にはピアソンの相関係数を用いた。さらに、骨折識別能について、年齢、体格指標、TBSおよびBMDを説明変数とした単変量と多変量のロジスティック回帰分析およびROC (receiver operating characteristic) 解析で検討した。ROC曲線のAUC (area under the curve) はロジスティック回帰の予測確率を用いて算出し

た。多変量解析の説明変数は、多重共線性に問題がない組合せで用いた。さらに同集団のうちで、高骨密度群 (LBMD > 若年成人平均値の70%) と低骨密度群 (LBMD < 若年成人平均値の80%) に該当するサブグループで、同様にTBS、BMDの骨折識別能をロジスティック回帰分析とROC解析にて検討した。ロジスティック回帰分析とROC解析解析にはIBM SPSS Statics 19.0を用い、 $P < 0.05$ を統計学的有意と判定した。

## 結果

### 全症例を対象とした検討

骨折群と対照群の2群間の比較では、TBS、LBMD、FBMDのいずれも骨折群が対照群より有意な低値を示した (いずれも  $P < 0.001$ ) (表1 a)。年齢、体重、BMIには2群間に有意な差を認めなかったが、身長は骨折群の方が有意な低値を示した ( $P < 0.001$ )。

TBSとの相関係数はLBMDが0.443 ( $P < 0.001$ )、FBMDが0.291 ( $P < 0.001$ )であった (表2, 図1)。また、TBSと年齢との間には負の相関が、身長および体重との間には正の相関が認められた。

ロジスティック回帰分析では、TBS、LBMD、FBMDのいずれも有意な識別指標となり (いずれも  $P < 0.001$ )、TBSのオッズ比 (OR) は若年成人データの1標準偏差 (SD) あたりの減少に対して1.65 (95% 信頼区間 [CI]=1.27-2.13)であった (表3 a)。TBSとLBMDの両者を説明変数とした多変量解析のモデルでも、TBSとLBMDともに有意な識別指標となり (それぞれ  $P = 0.016$ ,  $P = 0.005$ )、TBSのオッズ比は1SD減少あたり1.41 (95% CI=1.07-1.86)、BMDのオッズ比は1SD減少あたり1.53 (95% CI=1.14-2.06)であった。一方、TBS、LBMD、FBMDを説明変数としたモデルでは、TBSとFBMDが有意な識別指標となり (それぞれ  $P = 0.015$ ,  $P = 0.001$ )、TBSのオッズ比は1SD減少あたり1.44 (95% CI=1.07-1.93)、FBMDのオッズ比は1SD減少あたり1.95 (95% CI=1.32-2.88)であった。さらに、体格指標を含めたモデルでは、FBMD

表1 骨折群と対照群における年齢、体格指標、TBS、BMDの比較\*

## a. 全症例

	対照群 (n=152)	骨折群 (n=76)	P 値
年齢 (歳)	75.3 (5.1)	74.8 (5.5)	0.515
身長 (cm)	150.3 (5.4)	146.4 (6.0)	<0.001
体重 (kg)	51.0 (6.3)	50.0 (8.3)	0.255
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.5 (2.0)	23.3 (3.5)	0.169
TBS	1.206 (0.075)	1.160 (0.090)	<0.001
LBMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.782 (0.129)	0.703 (0.136)	<0.001
FBMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.714 (0.100)	0.638 (0.100)	<0.001

## b. 低骨密度群 (YAM&lt;80%)

	対照群 (n=91)	骨折群 (n=58)	P 値
年齢 (歳)	75.4 (5.2)	75.0 (5.8)	0.693
身長 (cm)	150.1 (5.5)	146.2 (6.4)	<0.001
体重 (kg)	50.3 (6.3)	48.6 (8.4)	0.096
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.3 (2.0)	22.8 (3.6)	0.660
TBS	1.187 (0.073)	1.141 (0.086)	0.002
LBMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.697 (0.075)	0.647 (0.099)	0.001
FBMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.687 (0.090)	0.618 (0.097)	<0.001

## c. 高骨密度群 (YAM&gt;70%)

	対照群 (n=110)	骨折群 (n=34)	P 値
年齢 (歳)	74.8 (5.1)	74.7 (4.9)	0.908
身長 (cm)	151.2 (5.4)	147.8 (5.1)	0.002
体重 (kg)	52.6 (5.6)	54.3 (6.9)	0.233
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 (1.9)	24.9 (3.5)	0.001
TBS	1.220 (0.070)	1.179 (0.090)	0.012
LBMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.840 (0.098)	0.821 (0.081)	0.380
FBMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.736 (0.096)	0.691 (0.076)	0.010

BMI: body mass index, TBS: trabecular bone score, LBMD: lumbar bone mineral density, FBMD: femoral bone mineral density, YAM: young adult mean

\*値は平均値±標準偏差を示す。

表2 TBSとBMD、年齢、体格指標との相関 (n=228)

	TBS	LBMD	FBMD	年齢	身長	体重	BMI
TBS	1						
LBMD	0.443**	1					
FBMD	0.291**	0.612**	1				
年齢	-0.240**	-0.090	-0.308**	1			
身長	0.231**	0.310**	0.419**	-0.411**	1		
体重	0.148*	0.483**	0.516**	-0.297**	0.565**	1	
BMI	0.023	0.376**	0.334**	-0.087	0.004	0.825**	1

TBS: trabecular bone score, LBMD: lumbar bone mineral density, FBMD: femoral bone mineral density,

BMI: body mass index

\*P=0.026, \*\*P<0.001

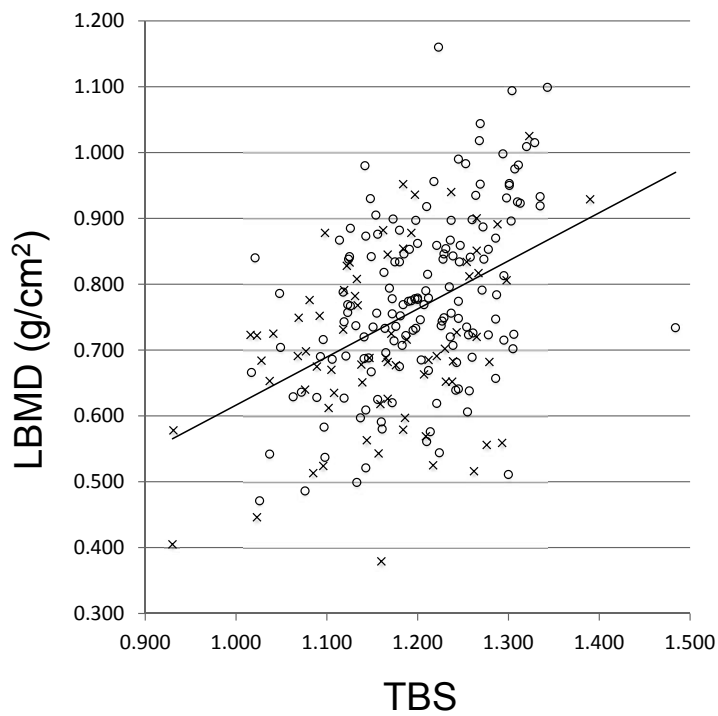


図1 TBS と LBMD の関係を示す散布図

×は骨折例 (n=76), ○は対照例 (n=152) で, 直線は全症例を対照とした場合の TBS と LBMD の回帰直線を示す. TBS: trabecular bone score, LBMD: lumbar bone mineral density

表3 ロジスティック回帰分析およびROC解析による骨折識別能の比較\*

## a. 全症例

		OR (95% CI)	P 値	AUC (95% CI)	P 値
単変量モデル	TBS	1.65 (1.27, 2.13)	<0.001	0.649 (0.572, 0.727)	<0.001
	LBMD	1.75 (1.33, 2.30)	<0.001	0.665 (0.589, 0.741)	<0.001
	FBMD	2.21 (1.60, 3.05)	<0.001	0.703 (0.632, 0.774)	<0.001
TBS+ 体格補正	TBS	1.54 (1.17, 2.01)	0.002	0.717 (0.645, 0.788)	<0.001
LBMD+ 体格補正	LBMD	2.08 (1.47, 2.93)	<0.001	0.748 (0.681, 0.815)	<0.001
FBMD+ 体格補正	FBMD	2.62 (1.75, 3.92)	<0.001	0.776 (0.713, 0.839)	<0.001
TBS+LBMD	TBS	1.41 (1.07, 1.86)	0.016	0.690 (0.616, 0.765)	<0.001
	LBMD	1.53 (1.14, 2.06)	0.005		
	FBMD	1.95 (1.32, 2.88)	0.001		
TBS+LBMD+FBMD	TBS	1.44 (1.07, 1.93)	0.015	0.728 (0.660, 0.796)	<0.001
	LBMD	1.09 (0.76, 1.55)	0.648		
	FBMD	1.30 (0.96, 1.77)	0.088	0.790 (0.728, 0.852)	<0.001
TBS+BMD+ FBMD+ 体格補正	TBS	1.40 (0.93, 2.09)	0.105		
	LBMD	2.15 (1.38, 3.36)	0.001		
	FBMD				

## b. 低骨密度群 (YAM&lt;80%)

		OR (95% CI)	P 値	AUC (95% CI)	P 値
単変量モデル	TBS	1.72 (1.24, 2.38)	0.001	0.653 (0.560, 0.745)	0.002
	LBMD	2.21 (1.37, 3.57)	0.001	0.660 (0.570, 0.750)	0.001
	FBMD	2.23 (1.49, 3.33)	0.000	0.691 (0.605, 0.777)	<0.001
TBS+ 体格補正	TBS	1.62 (1.16, 2.25)	0.004	0.715 (0.631, 0.799)	<0.001
LBMD+ 体格補正	LBMD	2.93 (1.54, 5.56)	0.001	0.742 (0.661, 0.823)	<0.001
FBMD+ 体格補正	FBMD	2.36 (1.45, 3.85)	0.001	0.747 (0.668, 0.826)	<0.001
TBS+LBMD	TBS	1.60 (1.14, 2.25)	0.006	0.707 (0.623, 0.790)	<0.001
	LBMD	1.99 (1.20, 3.30)	0.007		
	FBMD	1.65 (1.16, 2.37)	0.006	0.729 (0.648, 0.809)	<0.001
TBS+LBMD+FBMD	TBS	1.24 (0.68, 2.28)	0.481		
	LBMD	1.98 (1.22, 3.23)	0.006		
	FBMD	1.56 (1.08, 2.26)	0.017	0.782 (0.709, 0.856)	<0.001
TBS+LBMD+ FBMD+ 体格補正	TBS	1.85 (0.92, 3.75)	0.086		
	LBMD	2.00 (1.18, 3.41)	0.011		
	FBMD				

## c. 高骨密度群 (YAM&gt;70%)

		OR (95% CI)	P 値	AUC (95% CI)	P 値
単変量モデル	TBS	1.66 (1.14, 2.43)	0.001	0.643 (0.526, 0.759)	0.012
	LBMD	1.31 (0.78, 2.19)	0.308	0.550 (0.441, 0.659)	0.378
	FBMD	1.80 (1.13, 2.89)	0.014	0.645 (0.542, 0.748)	0.011
TBS+ 体格補正	TBS	1.38 (0.93, 2.04)	0.109	0.758 (0.657, 0.860)	<0.001
LBMD+ 体格補正	LBMD	1.34 (0.75, 2.38)	0.323	0.765 (0.668, 0.862)	<0.001
FBMD+ 体格補正	FBMD	1.99 (1.13, 3.52)	0.018	0.786 (0.693, 0.879)	<0.001
TBS+LBMD	TBS	1.67 (1.10, 2.52)	0.001	0.643 (0.526, 0.760)	0.012
	LBMD	0.99 (0.55, 1.77)	0.970		
	FBMD	1.65 (1.08, 2.52)	0.020	0.686 (0.583, 0.789)	0.001
TBS+LBMD+FBMD	TBS	0.79 (0.42, 1.49)	0.471		
	LBMD	1.77 (1.06, 2.94)	0.028		
	FBMD	1.37 (0.89, 2.12)	0.158	0.785 (0.690, 0.881)	<0.001
TBS+LBMD+ FBMD+ 体格補正	TBS	0.85 (0.43, 1.70)	0.651		
	LBMD	2.04 (1.10, 3.78)	0.024		
	FBMD				

YAM: young adult mean, OR: odds ratio, CI: confidence interval, AUC: area under the curve, TBS: trabecular bone score, LBMD: lumbar bone mineral density, FBMD: femoral bone mineral density  
 OR は TBS および BMD が 1 標準偏差変化したときの値, AUC は各ロジスティックモデルにおける値を示す.

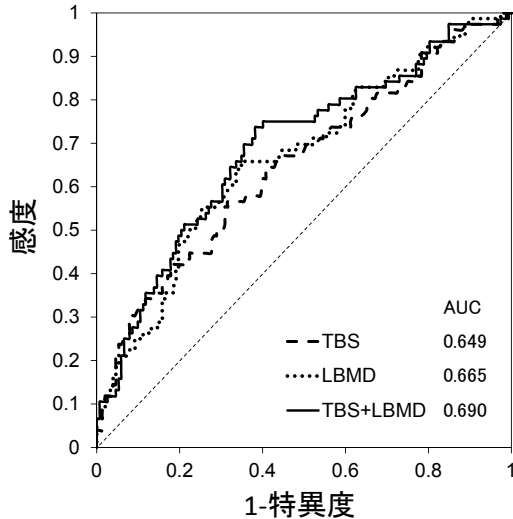


図2 TBS, LBMD およびそれらを組み合わせた場合の骨折識別能の比較

TBS: trabecular bone score, LBMD: lumbar bone mineral density, AUC: area under the curve

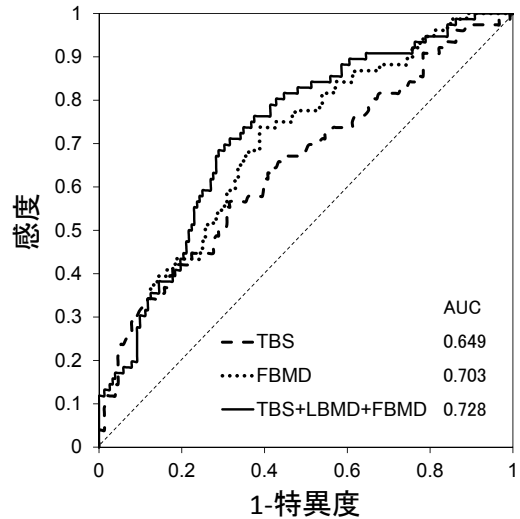


図3 TBS, FBMD および TBS, LBMD, FBMD の 3 指標を組み合わせた場合の骨折識別能の比較

TBS: trabecular bone score, FBMD: femoral bone mineral density, LBMD: lumbar bone mineral density, AUC: area under the curve

のみが有意な識別指標となり ( $P=0.001$ ), TBS は有意な識別指標とはならなかった ( $P=0.088$ ).

ROC 解析では, TBS, LBMD, FBMD をそれぞれ説明変数とした単変量のロジスティックモデル, これら全てを説明変数とした多変量のロジスティックモデルにおいて, AUC がそれぞれ, 0.649, 0.665, 0.703, 0.728 の値を示し, BMD 単独よりも BMD と TBS を組み合わせた場合の骨折識別能の方が高い値を示した (表 3 a) (図 2, 3).

#### 低骨密度群と高骨密度群のサブグループでの検討

低骨密度群と高骨密度群のそれぞれのサブグループで, 骨折群と対照群の 2 群間比較を行った結果, 低骨密度群では, TBS, LBMD, FBMD, および身長が有意な差を示した (表 1 b). 一方, 高骨密度群では TBS, FBMD, 身長および BMI が有意な差を示し, LBMD には有意な差は認められなかった (表 1 c). TBS と LBMD または FBMD の相関係数は低骨密度群でそれぞれ 0.230 ( $P=0.005$ ), 0.161 ( $P=0.049$ ), 高骨密度群でそれぞれ 0.389 ( $P<0.001$ ), 0.213

( $P=0.010$ ) であった.

TBS, LBMD, FBMD をそれぞれ説明変数, 骨折の有無を目的変数とした単変量のロジスティック回帰分析では, 低骨密度群では TBS, LBMD, FBMD のいずれも有意な識別指標となった (それぞれ  $P=0.001$ ,  $P=0.001$ ,  $P<0.001$ ). 一方, 高骨密度群では TBS と FBMD が有意な識別指標となったのに対し, LBMD は有意な識別指標とはならなかった (表 3 b, c). さらに, TBS と LBMD を説明変数としたロジスティックモデルでも, 低骨密度群では TBS, LBMD のいずれも有意な識別指標となった (それぞれ  $P=0.006$ ,  $P=0.007$ ) のに対し, 高骨密度群では TBS のみが有意な識別指標となった ( $P=0.001$ ).

ROC 解析では, TBS, LBMD, FBMD をそれぞれ説明変数とした単変量のロジスティックモデル, これら全てを説明変数とした多変量のロジスティックモデルの AUC は, 低骨密度群ではそれぞれ 0.653, 0.660, 0.691, 0.729, 高骨密度群ではそれぞれ 0.643, 0.550, 0.645, 0.686 であった (表 3 b, c).

## 考 察

胸腰椎の圧迫骨折は骨粗鬆症性骨折の中でも発生頻度が高く<sup>9-14)</sup>、骨折後の疼痛、脊柱の不安定化、QOL (quality of life) の低下<sup>14-16)</sup>、さらには死亡率の増加とも関連し<sup>17)</sup>、大腿骨近位部骨折とともに臨床的な重要度が高い。骨の強度には骨密度とともに骨の構造が関係するが、椎体では海綿骨の比率が高いため、その脆弱化には海綿骨の構造劣化が大きく関与する<sup>18)</sup>。骨微細構造の評価法としては、古くから腸骨生検による組織形態計測が用いられているが、侵襲性を有し、さらに、腸骨の骨微細構造から椎体や大腿骨近位部の骨構造を推定することの限界も存在する。また、最近ではHR-pQCT (high resolution peripheral quantitative CT)<sup>19, 20)</sup>、HR-MRI (high resolution MRI)<sup>21, 22)</sup>などの医療用画像機器を用いた解析も可能になってきているが、コストや煩雑性などの問題があり、実臨床での普及は難しい。一方、X線写真などの二次元投影像から海綿骨の三次元構造を間接的に評価する試みも古くから行われており、フーリエ変換、フラクタル解析、ランレンクス法などの報告がみられる<sup>23-25)</sup>。ただし、いずれも海綿骨微細構造との有意な関連は示されているが、臨床的な有用性が確立されるまでには至っていない。

今回検討したTBSは、最近、欧州で開発された新しい指標で、DXA画像における画素間の濃度のばらつきを実験的バリオグラムという方法で計算して得られる<sup>27)</sup>。例えば、骨梁が密に分布した海綿骨と所々で骨梁が欠けている海綿骨とでは、それらを2次元に投影した画像(DXA画像など)において、濃度変動のパターンが異なるため、TBSによって海綿骨微細構造の違いが間接的に評価出来る。DXAのスカンデータから計算するため、追加の検査が必要ないことが大きな利点である。一方、TBSはあくまでも海綿骨微細構造の間接的な指標であり、DXA画像で骨梁を識別して直接計測している訳ではないという限界も有する。また、BMIが15未満や35以上など症例では軟部組織

量の影響が大きく、正確な値が得られない<sup>4)</sup>。

欧米では既に臨床応用が検討されており、国内でも最近検討が始められた。我々の施設では、2013年に国内で最初にTBSの解析ソフトを導入し、日本人を対象とした検討を進めている。

先行研究では、白人女性を対象とした検討で、脆弱性骨折既往のある女性ではTBSが有意に低値を示し、骨折群と非骨折群の識別指標としてBMDとは独立した意義を示すことが報告されている<sup>26-30)</sup>。今回の日本人女性を対象とした検討でも同様の結果を確認することができた。すなわち、TBSはLBMDやFBMDによる補正後も、椎体骨折の有無の識別に有意な予測変数となった。オッズ比も1SDの減少に対して1.65 (95%CI=1.27-2.13)で、白人女性を対象とした横断調査の結果と同様の値を示した。

次に、BMDのレベルとの関係を明らかにするために、LBMDが70%以上の群(高骨密度群)とLBMDが80%未満の群(低骨密度群)のサブグループで、TBSによる骨折識別能を検討した。高骨密度群ではLBMDは骨折群と非骨折群との間に有意差を示さなかったのに対し、TBSは高骨密度群でも有意な骨折識別能を示した。一方、低骨密度群では全症例を対象とした場合とほぼ同様の結果が得られた。70%と80%は原発性骨粗鬆症の診断基準で用いられるカットオフ値で、70%を越えるLBMDは骨粗鬆症の診断基準で骨量減少あるいは正常域の値に相当する<sup>31)</sup>。また、ガイドラインでは、BMDが80%~70%の場合は、薬物治療の介入基準の決定に既存骨折や他の危険因子の利用が推奨されている<sup>32)</sup>。今回示された結果は、この領域での治療対象者をより正確に抽出するためにTBSが利用できる可能性を示しており、臨床的な意義が高い。

高骨密度群で骨折群と非骨折群との間の有意差にTBSとLBMDの間に乖離がみられた原因としては、いくつかの可能性が挙げられる。まず、65歳以上の高齢者を対象としているため、椎体骨折を有する症例でも、変形性脊椎症による骨硬化性変化が混在し、骨粗鬆症性変化の

程度に比し LBMD が高めの値を示していることが考えられる。他方、TBS は変形性脊椎症による影響を受けにくいことが報告されている<sup>33,34)</sup>。次に、比較的 BMD が高いにもかかわらず脆弱性骨折を起こす症例の中には、骨微細構造の劣化が骨量低下に比べて著しい可能性も考えられる。海綿骨骨梁の菲薄化や連結性の消失は応力集中の原因となり、骨強度の低下に繋がる<sup>35)</sup>。Manitoba コホート<sup>36)</sup>や OFELY コホート<sup>37)</sup>などの白人女性を対象とした検討でもほぼ同様の結果が得られており、特に、OFELY コホートの結果では高骨密度で TBS の有用性が示されており、今回の結果と一致する。

骨粗鬆症では骨量の低下と骨微細構造の劣化のいずれもみられるが、その程度には個体差が予想される。両者がほぼ並行して進行するような場合は、BMD に骨微細構造の指標を追加しても診断能向上への寄与が少ないと思われる。今回の検討で対象とした全症例における TBS と LBMD の相関係数は 0.443 で、これまでの白人女性を対象とした報告 (0.2~0.3 程度)<sup>4,5)</sup>と比べてやや高い値を示している。相関係数の値は対象例の選択方法によって異なるため比較は難しいが、人種差を反映している可能性もあり、今後の検討が必要である。

今回の検討には研究デザイン上の制約などによるいくつかの限界が存在する。まず、本検討は後ろ向きに行ったが、TBS の骨折リスクとしての意義を明確にするためには前向き研究が必要である。前向き研究の結果としては、過去数年の間に白人女性を対象としたものがいくつか報告されており<sup>4,5)</sup>、日本人女性における検討も地域住民のデータベースを利用した結果が報告されている<sup>38)</sup>。今回の結果では、骨密度群が比較的高い症例における TBS の意義が示された点が特徴で、今後、前向き研究でも確認が必要である。次に、症例数が比較的に少ないため、特に多変量解析では統計学的な検出力が十分でない可能性が考えられる。また、今回の検討では年齢や体重による交絡を少なくするために、それらをほぼ一致させた症例の中から対照

症例を選定した。身長については症例数の関係から一致させることが出来なかったため多変量解析にて補正したが、補正が十分でないことも考えられる。さらに、後ろ向き研究のため、骨折の評価は過去の画像検査データや診療録に基づいて行っており、骨折数を過小評価している可能性がある。最後に今回調査対象とした症例には、乳癌術前検査の症例や糖尿病症例が比較的多く含まれている。乳癌患者では高エストロゲン環境のため、骨密度がやや高い傾向がみられ<sup>39,40)</sup>、糖尿病患者では骨量低下以外の要因による骨強度の低下機序が想定されている<sup>41-43)</sup>。したがって、一般的な原発性骨粗鬆症を対象とした検討結果とは、やや傾向が異なる可能性も否定できない。

## 結 語

- 1) 65歳以上の日本人高齢女性を対象として、骨粗鬆症性椎体骨折の有無の識別における TBS の有用性を評価した。
- 2) TBS は、LBMD、FBMD とそれぞれ  $r=0.443$ 、 $0.291$  の相関を示した。
- 3) TBS は LBMD や FBMD と同様に骨折群で有意な低値を示し、さらに、LBMD や FBMD とは独立した骨折識別能を示した。
- 4) サブグループ解析の結果、高骨密度群では LBMD が骨折群と対照群との間に有意差を示さなかったのに対し、TBS は有意な骨折識別能を示した。
- 5) TBS は骨粗鬆症性椎体骨折のリスク評価において、BMD とは独立した意義を持ち、特に LBMD が比較的高い症例での有用性が示唆された。

## 謝 辞

本論文の作成にあたりご指導頂いた、放射線医学（核医学）教室の曾根照喜教授ならびに脊椎・災害整形外科の大成和寛講師に深く感謝致します。また、本研究のデータ収集に際しご協力頂いた川崎医科大学附属病院中央放射線部の皆様、研究の実施および分析にあたりご協力頂いた放射線医学（核医学）教室の皆様から感謝致します。

## 引用文献

- 1) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement. 17: 1-45, 2000
- 2) Siris ES, Brennan SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen YT, Sherwood LM, Abbott TA: Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and Older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). J Bone Miner Res 19: 1215-1220, 2004
- 3) Cummings SR, Bates D, Black DM: Clinical use of bone densitometry: scientific review. JAMA 288: 1889-1897, 2002
- 4) Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B: Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. Osteoporos Int 23: 1489-1501, 2012
- 5) Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP: Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. J Bone Miner Res 29: 518-530, 2014
- 6) Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR: BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res 18: 1947-1954, 2003
- 7) 森論史, 宗圓聰, 萩野浩, 他: 椎体骨折評価基準 (2012 年度改訂版): Osteoporosis Jpn 21: 25-32, 2013
- 8) Fujiwara S, Mizuno S, Ochi Y, Sasaki H, Kodama K, Russell WJ, Hosoda Y: The incidence of thoracic vertebral fractures in a Japanese population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-86. J Clin Epidemiol 44: 1007-1014, 1991
- 9) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M: Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. J Bone Miner Res 18: 1547-1553, 2003
- 10) Davies KM, Stegman MR, Heaney RP, Recker RR: Prevalence and severity of vertebral fracture: the Saunders County Bone Quality Study. Osteoporos Int 6: 160-165, 1996
- 11) O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ: The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 11: 1010-1018, 1996
- 12) Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, *et al.*: Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res 17: 716-724, 2002
- 13) Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Hofman A, Pols HA: The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. J Bone Miner Res 17: 1051-1056, 2002
- 14) Genant HK, Cooper C, Poor G, *et al.*: Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. Osteoporos Int 10: 259-264, 1999
- 15) Greendale GA, DeAmicis TA, Bucur A, Bretsky P, Rowe JW, Reuben DB, Seeman T: A prospective study of the effect of fracture on measured physical performance: results from the MacArthur Study--MAC. J Am Geriatr Soc 48: 546-549, 2000
- 16) Lyles KW, Gold DT, Shipp KM, Pieper CF, Martinez S, Mulhausen PL: Association of osteoporotic vertebral compression fractures with impaired functional status. Am J Med 94: 595-601, 1993
- 17) Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D: Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporos Int 11: 556-561, 2000
- 18) Aaron JE, Shore PA, Shore RC, Beneton M, Kanis JA: Trabecular architecture in women and men of similar bone mass with and without vertebral fracture: II. Three-dimensional histology. Bone 27: 277-282, 2000
- 19) Boutroy S, Buxsein ML, Munoz F, Delmas PD: In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. J Clin Endocrinol Metab 90: 6508-6515, 2005
- 20) MacNeil JA, Boyd SK: Accuracy of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. Med Eng Phys 29: 1096-1105, 2007
- 21) Majumdar S, Genant HK, Grampp S, Newitt DC, Truong VH, Lin JC, Mathur A: Correlation of trabecular bone structure with age, bone mineral density, and osteoporotic status: in vivo studies in the distal radius using high resolution magnetic resonance imaging. J Bone Miner Res 12: 111-118, 1997
- 22) Wehrli FW: Structural and functional assessment of trabecular and cortical bone by micro magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging 25: 390-409, 2007
- 23) Benhamou CL, Poupon S, Lespessailles E, Loiseau S,

- Jennane R, Siroux V, Ohley W, Pothuau L: Fractal analysis of radiographic trabecular bone texture and bone mineral density: two complementary parameters related to osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 16: 697-704, 2001
- 24) Chappard C, Brunet-Imbault B, Lemineur G, Giraudeau B, Basillais A, Harba R, Benhamou CL: Anisotropy changes in post-menopausal osteoporosis: characterization by a new index applied to trabecular bone radiographic images. *Osteoporos Int* 16: 1193-1202, 2005
- 25) Durand EP, Rueggsegger P: Cancellous bone structure: analysis of high-resolution CT images with the run-length method. *J Comput Assist Tomogr* 15: 133-139, 1991
- 26) Lespessailles E, Gadois C, Kousignian I, Neveu JP, Fardellone P, Kolta S, Roux C, Do-Huu JP, Benhamou CL: Clinical interest of bone texture analysis in osteoporosis: a case control multicenter study. *Osteoporos Int* 19: 1019-1028, 2008
- 27) Pothuau L, Barthe N, Krieg MA, Mehnen N, Carceller P, Hans D: Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitom* 12: 170-176, 2009
- 28) Winzenrieth R, Dufour R, Pothuau L, Hans D: A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int* 86: 104-109, 2010
- 29) Rabier B, Heraud A, Grand-Lenoir C, Winzenrieth R, Hans D: A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture. *Bone* 46: 176-181, 2010
- 30) Krueger D, Fidler E, Libber J, Aubry-Rozier B, Hans D, Binkley N: Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women. *J Clin Densitom* 17: 60-65, 2014
- 31) 宗圓聰, 福永仁夫, 杉本利嗣, 他: 原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版). *Osteoporosis Jpn* 21: 9-21, 2013
- 32) 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. 東京. ライフサイエンス出版, 2011
- 33) Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehnen N: Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. *Osteoporos Int* 24: 2837-2846, 2013
- 34) Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Armbrrecht G, Felsenberg D, Gluer CC, Eastell R, Roux C: TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis. *Osteoporos Int* 25: 1759-1764, 2014
- 35) Seeman E, Delmas PD: Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 354: 2250-2261, 2006
- 36) Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD: Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res* 26: 2762-2769, 2011
- 37) Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilaythiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R: Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int* 24: 77-85, 2013
- 38) Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H: Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res* 29: 399-407, 2014
- 39) Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vogt MT, Browner WS, Cummings SR: Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the study of osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* 276: 1404-1408, 1996
- 40) van der Klift M, de Laet CE, Coebergh JW, Hofman A, Pols HA: Bone mineral density and the risk of breast cancer: the Rotterdam Study. *Bone* 32: 211-216, 2003
- 41) Räkel A, Sheehy O, Rahme E, LeLorier J: Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 34: 193-205, 2008
- 42) Saito M, Marumo K: Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 21: 195-214, 2010
- 43) Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H: Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 22: 1317-1328, 2007

〈Original Article〉

## Discriminatory ability of trabecular bone score for osteoporotic vertebral compression fractures in elderly Japanese women

Kensuke TANAKA

*Department of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical School,  
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan*

**ABSTRACT** The trabecular bone score (TBS) is a texture analysis parameter that evaluates pixel gray-level variations in dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) images of the lumbar spine and allows the assessment of bone microarchitectural status, which is one of the determinants of bone strength. This retrospective, case-control study sought to determine the association between TBS and vertebral compression fracture, and to explore the significance of TBS for fracture risk assessment in elderly Japanese women. The study population comprised 76 Japanese postmenopausal women aged 65 years and older (mean, 74.8 years) who had a history of vertebral fragility fracture confirmed by a spine X-ray. Women with illnesses or taking medications known to affect bone metabolism were excluded. The control group consisted of 152 age-matched women with no evidence of osteoporotic fracture either by self-report or spine X-ray. Bone mineral density (BMD) at the lumbar spine and the proximal femur was measured by DXA (Hologic Discovery A, Bedford, MA). TBS was analyzed by TBS iNsight<sup>®</sup> software v2 (Med-Imaps, Geneva, Switzerland). Correlations between parameters were calculated using Pearson correlation coefficients, and intergroup comparisons were done using Mann-Whitney's U test. Discriminatory ability of TBS for vertebral fractures was assessed by logistic regression analysis. Women with fractures had significantly lower values for TBS as well as lumbar and femoral BMD compared with those without fractures ( $P < 0.001$ ). Each 1 standard deviation decrease in TBS was associated with a 65% increase in the odds of fracture (odds ratio [OR]=1.65, 95% confidence interval [CI]=1.27-2.13,  $P < 0.001$ ). Correlation between TBS and BMD was moderate ( $r=0.443$ ,  $P < 0.001$  and  $r=0.291$ ,  $P < 0.001$  for the lumbar spine and proximal femur, respectively). After adjusting for lumbar spine and proximal femoral BMD, the association between TBS and fracture risk was still statistically significant (OR=1.44, 95% CI=1.07-1.93,  $P=0.015$ ). Moreover, among women whose BMD was in the normal or osteopenic range, lower TBS was significantly associated with an increased risk for fracture (OR=1.66, 95% CI=1.14-2.43,  $P=0.001$ ), although lumbar BMD did not show a significant contribution to fracture discrimination. These results show that lower TBS is associated with an increase in fracture risk in elderly Japanese women, and suggest that TBS may be clinically useful in the determination of fracture risk, especially in osteopenic elderly women.

*(Accepted on September 16, 2015)*

Key words : Trabecular bone score, Bone mineral density, Vertebral fracture, Osteoporosis,

### **Trabecular microarchitecture**

---

Corresponding author

Kensuke Tanaka

Department of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical  
School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1199

E-mail : k.tanaka82@med.kawasaki-m.ac.jp

