

厚生科学研究費補助金

21 世紀型医療開拓推進研究事業（EBM 分野）

骨粗鬆症検診の有効性に関する研究

腰椎骨密度の低下は骨折リスクの上昇を
どの程度反映するか

課題番号（H13-21EBM-016）

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

近畿大学医学部公衆衛生学 伊木 雅之

平成14（2002）年 4月

目 次

I. 総括研究報告書

骨粗鬆症検診の有効性に関する研究	-----	1
------------------	-------	---

腰椎骨密度低下は骨折リスクの上昇をどの程度反映するか

伊 木 雅 之 (近畿大学医学部公衆衛生学教室)

II. 分担研究報告書

1. 骨折リスク評価のための医学情報データベースの構築	-----	13
-----------------------------	-------	----

三 宅 吉 博 (近畿大学医学部公衆衛生学教室)

- (資 料)
- 1 市町村宛調査協力依頼文
 - 2 骨折既往アンケート票
 - 3 市町村と研究者側との委託契約書
 - 4 骨折既往調査の対象者向け説明書
 - 5 対象者用承諾書

2. 骨粗鬆症検診受診者のライフスタイルによる骨折リスク評価	----	32
--------------------------------	------	----

久 保 田 恵 (岡山県立大学保健福祉学部栄養学科)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	53
---------------------	-------	----

I. 総括研究報告書

骨粗鬆症検診の有効性に関する研究

腰椎骨密度低下は骨折リスクの上昇をどの程度反映するか

伊 木 雅 之

近畿大学医学部公衆衛生学教室

骨粗鬆症検診の有効性に関する研究

腰椎骨密度低下は骨折リスクの上昇をどの程度反映するか

主任研究者 伊木雅之 近畿大学医学部公衆衛生学 教授

本研究では、骨粗鬆症検診の有効性を検討するために何が必要な項目についてのフレームワークを行うと共に、骨密度の低下が骨折リスクをどの程度表現するかを文献的に考察した。その結果、

1. 白人では、骨密度は骨折リスクと関連し、1標準偏差の低下毎に骨折リスクはおおむね2倍となった。
2. 骨密度による骨折リスクの予測には部位特異性があり、大腿骨頸部骨折リスクを同部の骨密度で評価する際には同リスクは3程度になった。
3. 日本人のデータは2002年4月1日現在、PubMed 掲載の雑誌には論文としては出版されていなかった。
4. 骨折リスクの評価を行うためには、骨強度を表す骨密度に加え、転倒リスクの評価を実施する必要がある、その有効性を明らかにする必要があった。
5. 骨強度と転倒リスクに直接、間接に影響する要因を明らかにし、それらが実際に骨折リスク評価に有効であるかどうかを明らかにする必要があった。

以上より、日本人においても骨密度と骨折リスクの定量的な関係を明らかにする研究を早急に実施しなければならない。また、骨折予防を効果的、効率的に行うためには、現状の対策を見直し、科学的に有効性が確立された方法を中心に対策を組み替えると共に、現場で利用できる骨折予防ガイドラインの作成が必要と結論された。

A. 研究目的

1. 研究の背景

我が国は未曾有の早さで未曾有の超高齢社会を迎えようとしている。それへの対応は21世紀初頭のもっとも重要な課題と言わねばならない。この対応の1つとして要介護老人対策がある。もちろん介護保険などによって要介護状態に立ち至った高齢者を支援することは当然必要であるが、もっと積極的に高齢者が要介護状態に至ることをこそ予防しなければならない。そのために必要な対策の1つが、骨折を介して要介護老人の原因となる骨粗鬆症の予防である。我が国では、老人保健法による骨粗鬆症検診が市町村の責任で広く行われている。しかし、骨

粗鬆症は骨折を起こさなければ問題は少なく、骨粗鬆症対策は必然的に骨折予防でなければならない。したがって、骨粗鬆症検診でも骨折リスクをこそ評価しなければならないが、現状では骨密度を測定し、その高低を論じているだけである。

確かに、骨組織の密度の低下に伴い強度も低下することが実験的に証明され、臨床的にも大腿骨頸部患者の骨密度は健康人より低いことが報告されているので、低骨密度が骨折のリスクを上げると考えられる。また、白人については、大規模なコホート研究から、骨密度が若年健康成人の平均値より1標準偏差低下する毎に骨折リスクは2倍になるとの調査結果があり、これに基づいて骨密度の測定結

果から骨折リスクの大きさを知ることができる。ところが、日本人では白人に比べて骨密度が低いにも関わらず、骨折頻度も低い、いわゆる Kanis のパラドックスが知られている。この事実は、日本人の骨密度と骨折リスクの関係が白人のそれとは明らかに異なり、したがって、白人の調査結果をそのまま日本人に当てはめることはできないことを示している。しかしながら、我が国では、骨密度のどの程度の低下がどの程度の骨折リスクの上昇に結びつくかを明らかにした研究はいまだ皆無である。この理由は、骨折の発生頻度が、たとえば、大腿骨頸部骨折で10万人対80件程度と低く、このような検討をするためには膨大な人数からなるコホートの骨密度を測定し、しかも長期に追跡しなければならないためと思われる。

近年、科学的根拠に基づく医療が提唱され、予防医学の分野でも癌検診の有効性の評価など多くの議論が行われている。骨粗鬆症検診も当然このような評価を受けねばならないが、そもそも我が国では、骨密度のどの程度の低下がどの程度の骨折リスクの上昇に結びつくかが明らかではない。世界のどの国よりも骨粗鬆症検診を広く、しかも法定検診として実施している我が国がこのような状態を長らく続けていることは世界の潮流から取り残されることに他ならない。

2. 本研究の目的

そこで、本研究では、骨粗鬆症検診で検査、または調査されている骨密度の低下や生活習慣の現状が惹起する骨折リスクの増大を、それぞれ定量的に明らかにする。骨粗鬆症検診を評価するにあたっての極めて基本的なこれらの情報を得ることによって、骨粗鬆症検診の Screening level を、想定される許容できない骨折リスクの大きさから逆

算して求め、同検診に科学的根拠の第1歩を与えることを目的とする。

B. 研究方法

1. 骨粗鬆症検診評価のフレームワーク

「骨粗鬆症検診は有効か」という命題にEBM的に答えるには、これから research questions を抽出しなければならない。一般に検診では、住民から対象者を募り、何らかのスクリーニング検査をして、予め設定した screening level を越える者を high risk group として抽出し、これらの人々に何らかの対策を講じて、その結果、何らかの outcome が目的の方向に有意に変化することを期待している。このような検診の効果を測定するためにはいくつかの項目の定義を必要としている。それを列挙すると、

- (1) 何を endpoint とするか
- (2) 対象の性別、年齢をどのように設定するか
- (3) どのようなスクリーニング検査を用いるか
- (4) screening level をどこに設定するか
- (5) どのような対策を講じるか

である。以下、骨粗鬆症検診についてこの5点を検討する。

2. 医学文献情報の検索方法

(1) 医学情報データベース

もっとも広範に医学文献情報を収載しているデータベースとして Medline が挙げられる。今回は、米国医学図書館が公開している PubMed を使用した。

(2) 検索の方法

検診でもっともひろく使われている2重エネルギー吸収法(DXA)が一般化し始めた1990年1月1日以降出版の医学文献

で、英文の抄録がついているものを英文と和文に分けて検索した。検索では、まず、

human

all adult (19 years and over)

で絞り、検索用語は

bone density (MeSH term) AND

fracture risk (all fields) AND

prevent* (all fields)

とした。

（3）文献の抽出と批判的吟味の方法

まず、Medline の検索結果を Download し、そのタイトルと抄録から内容を特定し、以下のように各文献を分類した。

- ①無作為割付比較試験(RCT)、あるいはその meta-analysis
- ②非無作為割付比較試験、あるいはその meta-analysis
- ③前向きコホート研究、あるいはその meta-analysis
- ④患者－対照研究、あるいはその meta-analysis

ついで、Abstract を精読し、読む価値があると判断した文献を取り寄せ、精読し、評価した。

C. 結果

1. 骨粗鬆症検診評価のフレームワーク

（1）何を endpoint とするか

骨粗鬆症は、低骨量と骨の微細構造の破綻によって骨強度が低下し、易骨折性を呈する全身性疾患と定義される。このように骨粗鬆症は骨強度が低下して骨折することが問題なのであり、骨量が減少するだけでは大きな問題にはならない。最近の骨粗鬆症患者の予後の検討では、大腿骨頸部骨折では死亡のリスクが20%増加し、約半数の患者のADLが骨

折前より低下するとされ、脊椎圧迫骨折では、骨折数が2個以上になると、健康関連QOLが非骨折者に比べて有意に低下すると報告されている。したがって、骨粗鬆症対策の目的は、骨折予防でなくてはならない。代用の endpoint として骨量増加、あるいは減少の防止を想定することもありうるが、それは骨量の増加や減少防止によって明らかに骨折リスクが低下する、という前提の下である。

endpoint 設定の原則はもっとも患者によって重要なものを選択することである。その意味では、大腿骨頸部骨折になることは明らかである。しかし、検診の効果を判定する研究デザインを検討すると、分担研究者の三宅がその研究報告書で詳細に検討しているとおおり、罹患率が低い場合相当な大きな標本数が必要になり、多大な困難を強いられる。したがって、頻度が比較的高い、椎体骨折か非椎体骨折全体を primary endpoint とし、患者にとってより重大な抱いた骨頸部骨折は secondary endpoint とすることが相当であろう。

（2）対象の性別、年齢をどのように設定するか

骨粗鬆症検診の対象は、老人保健法によれば、40歳、50歳の女性となっている。実際に骨粗鬆症を発症するのはこの対象者より平均的には10年ないし20年後であり、この年齢は骨折リスクは明らかに高くない。このような比較的 Low risk 群を対象にしたのは、閉経後の骨密度の大きな減少を予防するには、それが起こる前に対策を講ずべきである、高齢で骨粗鬆症になってしまったからでは有効な対策がない、といった推測に基づく判断と思われる。しかし、このような比

較的リスクの低い集団を対象にして、骨折の high risk 集団を抽出するのは技術的に相当困難である。さらにはその有効性を判断するための研究は、分担研究者の三宅が検討しているように、困難を極めるであろう。また、近年の新薬剤の開発状況とその効果を検討した研究によれば、すでに脊椎圧迫骨折を持つ骨粗鬆症患者や骨折はなくとも骨量が相当低下した者で、新たな骨折の発生を50%抑制する薬剤が登場している。この事実は骨粗鬆症対策を高齢者で実施しても、効果的な対策が存在していることを示している。

（3）どのようなスクリーニング検査を用いるか

骨粗鬆症による骨折を予防することを目的とする場合でも、どの部位の骨折のリスクを評価するかによって screening test が変わる。現状では、2重エネルギー吸収法(DXA)が標準法であるが、腰椎、大腿骨近位部（頸部）、橈骨遠位1/3、橈尺骨超遠位などの測定部位がある。定量的コンピュータ断層撮影(QCT)も腰椎と橈尺骨超遠位で利用しうる。近年ではX線を使わない方法として定量的超音波骨評価法(QUS)も普及しており、腫骨を測定する。さらには、血液や尿中の骨代謝マーカーを用いようという試みもある。しかし、現状では、分担研究で三宅が検討しているように、QUSは測定誤差が大きく、検査室温によると見られる季節変動もあり、それらの変動が閉経後女性の加齢に伴う変化の3から5年分に相当することから、その値は評価困難である。さらに骨代謝指標は inter-assay CV が10%を越えることも希でなく、まだ技術的改善が必要な段階である。我が国の骨粗鬆症検診でもっとも広く利用されてい

るのがDXAによる橈骨遠位1/3の骨密度である。この測定部位の意味づけは困難な面もあるが、広く使われているだけに、その有効性については検討する必要がある。腰椎骨密度や大腿骨近位部（頸部）骨密度はもっともよく骨折リスクを表すと考えられ、検討する価値がある。

骨粗鬆症検診では、事後措置として生活習慣の改善指導が一般に行われている。この指導が有効であるためには、ある種の生活習慣が骨折リスクを上げているという状態が前提である。これがかなりはっきりしているならば、その生活習慣を持っているか否かが screening test の1つ足りうる。そのような候補としては、カルシウム、ビタミンD、ビタミンKなどの摂取不足、運動不足、ある種の薬剤の使用、等が考えられる。これらの意義も検討する必要がある。

（4）screening level をどこに設定するか

ある疾患の screening をする時、その疾患の有無が screening test によって完全に振り分けられるのであれば、screening level の設定に問題はない。しかし、そのような場合はほとんどないので、感度と特異度がいずれもできるだけ高くなる場所に設定するか、許容できないリスクを設定して、そのリスクを呈する値を用いるかであろう。日本の骨粗鬆症診断基準を作成した日本骨代謝学会は前者を用い、WHO は後者を用いている。いずれの方法を用いる場合でも、用いる検査が骨折リスクをよく表さない限り、screening level は設定できないので、リスクを表すかどうかを明らかにすることが先決である。

（5）どのような対策を講じるか

2次予防策は有効な対策があってはじめて意味があるので、この項目は極めて

重要である。我が国で一般的な骨粗鬆症予防策は、かかりつけ医への紹介と生活習慣の改善指導である。治療薬で我が国で最も多く用いられているのはカルシウム剤と活性型ビタミンD剤である。これらについてはいずれもRCTで効果が検討されているし、bisphosphonateのようにビタミンDよりも明らかに骨折予防効果の大きい薬剤も開発されている。

一方、生活習慣改善指導としては、食事からのカルシウム摂取の改善と運動指導が主たるものであるが、これらの効果を明らかにするための無作為割付比較試験はほとんど行われていない。運動指導の効果を見たRCTはあるが、いずれもendpointが骨密度の維持で、骨折をendpointにしているものはない。いずれにしてもこれらについては過去のRCTなどを評価して有効なものを選択して用いる必要がある。

（6）本研究での評価項目

以上を勘案して、我が国の骨粗鬆症検診の評価にあたり、本研究では、まず、以下の2点に絞ることが相当と考えられた。すなわち、

①どの程度の骨密度低下がどの程度骨折リスクを上げるか

②どのような生活習慣がどの程度骨折リスクを上げるか

①は主任研究者の伊木と分担研究者の三宅吉博が担当し、②は分担研究者の久保田恵が担当した。

今年度は、伊木が以下に述べるような「①どの程度の骨密度低下がどの程度骨折リスクを上げるか」に関する文献のレビューを行い、三宅が日本人においてそれを明らかにするため回顧的コホート研究を計画し、それを実施するためのデー

タベース作成と個人情報保護を確実にしながら、本研究に必要な情報を入手する低続きを確立した。久保田は、「②どのような生活習慣がどの程度骨折リスクを上げるか」について、今年度の調査研究とこれまでの主たる文献情報をレビューした。

2. 医学文献情報検索の結果

（1）日本語文献の内訳

PubMed 収載の日本語論文では、条件に合うものは1件もなかった。

表1. 骨密度による骨折リスクを評価した1990年以降の英文医学文献数

研究デザイン	文献数
Meta-analysis	1
総説	6
前向きコホート研究	39
患者-対照研究等後ろ向き研究	34
その他	245
合計	325

（2）英語文献の内訳

本検索は治療などの対策の評価ではないので、RCTと非無作為割付比較試験はいずれも1件もなかった。その他のデザインの論文の件数は表1のとおりであった。ただし、表題と抄録から患者-対照研究、回顧的コホート研究、横断研究の区別がつかなかった文献は「患者-対象研究など後ろ向き研究」の項目に一括した。

2. 有用と考えられる文献の抄録

ここでは、前向きコホート研究でよくデザインされていると考えられるものを抄訳する。

(1) 地域在住女性における腰椎、大腿骨近位部骨密度による骨折の予測
Ross ら¹はハワイ在住の日系アメリカ人女性 1098 人について (Hawaii Osteoporosis Study) の骨密度を測定して平均 4.7 年追跡し、その間の新しい椎体骨折を把握した。その結果、1つの新規骨折を起こすリスクは腰椎骨密度が平均より 1SD 高い群を基準にして 1SD 低い群では 5.0 (95%信頼区間 2.8~9.1) となった。これは骨密度が 1SD 低下する毎にリスクが 2.2 倍になることに相当した。橈骨ではやや低いものの有意なリスクを呈していた。

Cummings ら²は、アメリカ合衆国の 5 都市在住で追跡開始時 65 歳以上だった白人女性 8134 人を平均 1.8 年追跡し、骨密度と大腿骨頸部骨折との関連を検討した SOF (Study of Osteoporotic Fractures) Study について報告している。骨密度は追跡開始時に腰椎、大腿骨頸部、橈骨遠位、橈骨中央、腫骨で測定された。その結果、大腿骨頸部骨折をもっともよく予測したのは同部の骨密度で、1SD 低下する毎に年齢調整 odds ratio (OR) は 2.6 (1.9~3.6) で、腰椎 1.6、橈骨遠位 (1.6)、橈骨中央 (1.5) より有意に高かった。

Melton ら³は、Minnesota 州 Rochester の住民から年齢階級別に無作為抽出した 30-94 歳の女性 304 人を中央値で 8.3 年追跡した。追跡開始時には、腰椎、大腿骨頸部、同大転子部、橈骨遠位、橈骨中央、腫骨の骨密度を測定し、その後の各部位の骨折を記録した。その結果、椎体骨折

は腰椎骨密度によってもっともよく予測され、1SD 低下する毎に年齢調整 Hazards ratio (HR) は 1.9 (1.3~3.0) で、これは 17 年の加齢によるリスク上昇分に相当した。また、大腿骨頸部骨折をもっともよく予測したのは同部の骨密度で、1SD 低下する毎の年齢調整 HR は 2.4 (1.2~4.5) で、これは 13、14 年の加齢に相当した。同様に前腕遠位の骨折は橈骨遠位骨密度でもっともよく予測され、1SD 低下当たり HR は 2.7 (1.5~4.9) であった。

Nguyen ら⁴は、オーストラリアの Dubbo 市住民か 60 歳以上の女性 1080 人を大腿骨頸部骨密度を測定した上で平均 3.2 年追跡し、すべての骨折を記録した。その結果、全骨折の大腿骨頸部骨密度 1SD 低下する毎の年齢調整 OR は 2.4 (1.9~3.0) であった。この Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study はその後も継続され、中央値で 7.8 年の追跡時点で、大腿骨頸部骨密度 1SD 低下する毎の上腕骨骨折の年齢調整 OR は 2.8 (2.0~3.9)、腰椎骨密度の場合 1.7 (1.3~2.2) であった。また、前腕骨骨折のそれは、それぞれ 1.5 (1.3~1.9)、1.3 (1.1 から 1.5) であった⁵。

Schott ら⁶は、フランスの多施設共同研究である EPIDOS study で、地域在住の 75 歳以上の女性 7598 人を平均 2 年間追跡し、リスク要因を検討した。大腿骨頸部骨折の骨密度が 1SD 低下する毎の年齢、体重調整 OR は、大腿骨頸部骨密度で 1.9 (1.5~2.3)、大転子部骨密度で 2.6 (2.0~3.3)、Ward 三角部骨密度で 1.8 (1.4~2.2)、全身骨密度で 1.3 (1.0~1.5) であった。

De Laet ら⁷は、Rotterdam 在住の 4268 人の女性を大腿骨頸部骨密度を測定した上で平均 3.8 年追跡し、大腿骨頸部骨折へ

の影響を観察した。その結果、同骨折の大腿骨頸部骨密度 1 SD 低下する毎の OR は 2.6 (1.8~3.6)であった。

以上のように、1990 年以降の比較的大規模で population-based の代表的な前向きコホート研究を概括すると、腰椎と大腿骨頸部の骨密度は測定後数年から 8 年程度の骨折リスクと逆相関していることが明らかである。橈骨骨密度は腰椎や大腿骨近位部骨密度より強く関連するという文献もあるが、多くは弱い関連である。また、骨密度の骨折予知能は部位特異的で、大腿骨頸部骨折には大腿骨頸部や近位部の骨密度が、椎体骨折は腰椎骨密度がもっとも強く関連した。

（2）施設入所高齢者における骨密度による骨折の予測

Broe⁸は、白人の Nursing home 入所者 252 人（平均 88 歳、74%は女性）を、大腿骨近位部各部位の骨密度、橈骨骨幹部と超遠位部の骨密度を測定した上で平均 2.3 年追跡し、すべての骨折を記録した。その結果、全骨粗鬆症性骨折の大腿骨近位部骨密度が 1 SD 低下する毎のリスクは 2.8 (1.8~4.4)、頸部で 2.8 (1.7~4.6)、大転子部で 2.3 (1.1~2.9)、橈骨骨幹部で 1.8 (1.1~2.9)、超遠位部で 1.8 (1.2~2.8)であった。地域住民と違って高齢で、屋内で過ごす時間が長い集団であるが、地域住民とほとんど同じような関連が認められた。

（3）骨密度測定後長期にわたる骨折の予測

Huang⁹は Hawaii Osteoporosis Study に参加した日系アメリカ人を、調査開始から 10 ほど経過した時点で 500 人余を 2.7 年追跡し、その間の新規椎体骨折を把握した。その骨折リスクと 2.7 年の追

跡開始時の遠位・近位橈骨骨密度、腰椎骨密度の関連を見ると、それぞれ 1 SD 低下する毎に OR は 1.7 (1.1-2.7)、1.7 (1.2-2.4)、1.8 (1.2-2.7)であった。1980 年代前半の橈骨と腰椎の骨密度と最近の骨折との関連を同様の方法で計算すると、橈骨野近位では有意でなくなったが、遠位部 1.5 (1.1-2.2)、腰椎では 1.7 (1.2-2.5)で、ほとんど予測能に変化はなかった。平均追跡年数は前者が 11.1 年、後者が 8.1 年であった。

Düppe¹⁰は、1970 年代前半に前腕骨密度を測定した当時 40-70 歳だった女性を 20-25 年追跡し、その間の骨折との関係を検討した。その結果、骨折リスクは 1 SD 低下する毎に大腿骨頸部骨折で 1.7 (1.1-2.5)、椎体骨折で 1.8 (1.2-2.6)、全骨折で 1.3 (1.2-1.7)となり、1 回の測定が 20 年間にわたる骨折リスクと有意に関連することを示した。

（4）骨密度と他の要因との組み合わせによる骨折リスク評価

前出の De Laet⁷は、大腿骨頸部骨密度と年齢を組み合わせたリスク関数をつくって大腿骨頸部骨折リスクの評価を試みたところ、骨密度単独の場合より予測能は高まり、対象者を高、中、低リスクの 3 群に分けると、高リスク群では低リスク群の 92 倍の骨折が起こったと言う。

Ross¹は、すでに存在している椎体骨折に注目した。Hawaii Osteoporosis Study では、1 個の椎体骨折が存在すると 4.7 年の追跡期間中の新規椎体骨折発生のリスクが 5 倍になり、2 個以上存在すると 12 倍にまで上昇した。さらに、2 個以上の椎体骨折があって、骨密度が下 3 分位数未満の新規椎体骨折発生リスクは、椎体骨折がなく、骨密度が上 3 分位

数以上の75倍となった。

Burgerら¹¹は、年齢、性別、身長、杖の使用、喫煙と大腿骨頸部骨密度からなる多変量大腿骨頸部骨折予測モデルを作成した。これを男女5208人の4年間追跡に適用し、リスクスコアで7群に分類したところ、最高リスク群の同骨折発生率は最低リスク群の100倍（10.1%vs0.1%）であった。

Dargent-Molinaら¹²は、EPIDOS Studyに基づいて、大腿骨頸部骨折のリスク評価に当たり、大腿骨頸部骨密度に歩行速度を加えることの効果を検討した。その結果、両者の1SD低下は年齢が5歳進むのとはほぼ同じリスク上昇の2前後となり、両者の組み合わせで、単独よりも骨折予知の感度は有意に上昇した。しかし、感度を85%にまで高めるためには集団全体の50%をhigh riskとして抽出する必要があった。

Dargent-Molinaら¹³は、やはりEPIDOS Studyに基づいて、転倒に関連する要因をさらに加えて大腿骨頸部骨折のリスク評価を試みている。転倒リスクスコアは歩行速度低下、tandem歩行劣化、視力低下、下腿周長減少で構成し、その最上四分位をhigh fall-risk、大腿骨頸部骨密度の最下四分位をlow BMDとすると、両者が揃うものの年齢を調整した相対リスクはいずれか一方だけの者の2.6倍、いずれも揃わない者の5.8倍となった。

前出のNguyenら⁴はDubbo Osteoporosis Studyで身体動揺を測定し、大腿骨頸部骨密度の最下四分位で身体動揺の最上四分位の者の骨折のリスクは、前者が最上四分位、後者が最下四分位の者の14倍になったと報告した。

（5）日本人を対象とした研究

Rossら¹が報告したHawaii Osteoporosis Studyは日系アメリカ人が対象であるが、今回検索できた文献の中に、日本人を対象とした研究はなかった。しかし、日本骨代謝学会の骨粗鬆症診断基準策定委員会の2000年改訂版には、詳細は不明ながらコホート研究の記述がある¹⁴。それによれば、日本の4施設で登録された1539人の女性（平均63歳）を平均3.3年追跡し、開始時の腰椎骨密度で新規椎体骨折が起こるかどうかの判別ができるレベルを求めている。1SDの骨密度の低下によってどれほどの骨折リスク上昇があるのかは不明だが、感度、特異度とも60数%で判別できるとしている。また、いまだ学会発表の段階であるが、藤原¹⁵は第3回日本骨粗鬆症学会ワークショップで講演し、広島、長崎の原爆被爆者コホートでの検討結果を報告した。Baseline時47歳以上で腰椎、大腿骨頸部骨密度を測定した女性1593人（平均65歳）を平均4年間追跡し、その間の椎体骨折と大腿骨頸部骨折を把握した。その結果、腰椎骨密度が1SD低下する毎の骨折リスク上昇は、椎体骨折で1.6、大腿骨頸部骨折で1.5、大腿骨頸部骨密度が1SD低下する毎の骨折リスク上昇は、それぞれ、1.7と9.0であった。

D. 考察

（1）骨密度の低下によって骨折リスクはどの程度上昇するか

これまでの前向きコホート研究を概括すると、骨密度が1SD低下する毎に骨折のリスクはおおむね2倍になる、と言えよう。但し、骨密度の測定部位と骨折部位にはSite-specificな関係があり、椎体骨折は腰椎骨密度により、大腿骨頸部

骨折は大腿骨頸部骨密度により、前腕骨折は橈骨や前腕の骨密度によってもっともよく説明される。また、この site-specific な関係は大腿骨頸部骨密度と大腿骨頸部骨折との関係が強いようで、1SDの骨密度低下によって上昇する骨折のリスクは3に近いものと思われる。

これらのリスク上昇は80歳代の高齢者ではやや小さくなるという結果もあるが、年齢のいかんにかかわらず、同様の傾向にあった。また、男性についてはデータが少ないが、骨密度低下による相対リスクの上昇に性差はあまりないようであった。

（2）骨密度測定後何年後まで骨折リスクと関連するか

これは骨粗鬆症検診の実際を考えると極めて重要な項目である。

D üppe ら¹⁰は、1970年代前半に測定した前腕骨密度がその後20-25年間の骨折リスクを表すという。しかし、この研究での相対リスク上昇は大腿骨頸部骨折で70%、椎体骨折で80%、全骨折では30%と、高くはない。また、測定後の期間を経るにしたがって相対リスクは低下しているため、20年先のことがわかるというわけではない。一方、Huang ら⁹は Hawaii Osteoporosis Study に参加した日系アメリカ人では測定後10年経過してもその時点での新規椎体骨折リスクの上昇を把握している。この場合も相対リスク上昇が大きくはないが、橈骨遠位骨密度で50%、腰椎骨密度では70%であった。この大きさはD üppe ら¹⁰の報告と近似している。測定から時間が経過すると、測定値が遺伝子のように変化しないものでない限り、最初の測定結果による分類が後まで維持されなくなるのは当然である。また、high

risk 群でも healthy people effect が起こって次第に相対リスクが低下する。その意味では Huang⁹ らや D üppe ら¹⁰ の結果は骨密度が時間を経過しても変化しにくい指標であり、かつリスクへの影響も変化しにくいことを示唆している。

（3）検診に使えるほど骨密度測定の骨折予測能は高いか

骨密度が1SD低下する毎に骨折リスクは2倍、大腿骨頸部骨密度で大腿骨頸部骨折のリスクを評価する際でせいぜい3倍というのが本文献レビューの結果である。それでは、この数値は骨密度測定を骨粗鬆症検診の screening test として使えるほど高いか、と言う問題が残る。

Marshall ら¹⁶は、大腿骨頸部骨密度が1SD低下する毎に同部骨折が2.6倍になるとして、これを screening test に導入した場合の感度、特異度、陽性反応的中度、人口寄与危険度を計算した。その結果、同骨折の生涯リスクを15%とすると、上記の指標はそれぞれ、37%、88%、36%、26%となった。生涯リスクを3%と仮定すると感度は上がるが、それでも47%で、陽性反応的中度は9%まで低下する。生涯リスクを30%と高く見積もると感度が34%に落ちる。特異度は生涯リスクの如何に関わらず80%代である。我が国の大腿骨頸部骨折の第3回全国調査¹⁷の年齢階級別推定発生率から女性の生涯リスクを計算すると、約4.8%となる。したがって、大腿骨頸部骨密度を検診に導入しても50数%の偽陰性と15%程度の偽陰性を見込まねばならない。しかし、相対リスクが2程度の腰椎骨密度を用いると本推計より状況は悪化し、橈骨ではさらに悪化すると考えねばならない。

しかし、有効性についてもっとも強固な

科学的証拠があると考えられる血圧測定による脳血管疾患の予防では、血圧値が1SD上昇する毎の脳血管疾患発生リスクの上昇は30歳代で2.2だが、加齢と共に低下し、50歳以降では2を下回り、70歳代では1.4となる¹⁸。同様に血清総コレステロール上昇による冠動脈疾患死亡のリスク上昇は1.5前後、喫煙によるリスク上昇は1.7と見積もられている¹⁹。骨密度測定はこれらの検査項目と同等かそれ以上のリスク上昇を表現しているわけである。

次なる問題は、上記の程度の偽陰性と偽陽性が見込まれる検査を受け入れて良いかどうかである。これには見逃されて骨折をした場合の影響の大きさ、見込みすぎて精密検査や治療を受けた場合の影響の大きさを心理的、経済的に評価していく必要がある。しかし、このような検討ははまだ極めて少ないのが現状であり、今後検討すべき重要な課題である。

一方、骨粗鬆症に限らず、患者や受診者のリスク評価は1つの検査によって行うことは極めて少ない。そのために問診や他の検査も実施するのが普通である。骨粗鬆症検診でも、性別、年齢、身長、体重、喫煙やカルシウム摂取、運動などの生活習慣等の情報を得ている。これらの情報を勘案することによって、リスク評価のaccuracyを上げることができるかも知れない。実際に、De Laetら⁷は、大腿骨頸部骨密度と年齢を組み合わせ、Rossら¹は、すでに存在している椎体骨折を考慮している。Burgerら¹¹は、年齢、性別、身長、杖の使用、喫煙と大腿骨頸部骨密度からなる多変量大腿骨頸部骨折予測モデルを作成し、Dargent-Molinaら¹³は、歩行速度低下、tandem歩行劣化、

視力低下、下腿周長減少で構成した転倒リスクスコアを開発し、Nguyenら⁴は身体動揺を加えて評価する試みを行っている。

これらはいずれも骨密度では表現できないが、骨折のリスクをよく表すもの、すなわち転倒のリスク評価を追加しようとする試みであり、いずれも骨密度単独での評価よりすぐれている。今後の骨折リスク評価でこのような多面的な評価が必要であろう。

（4）今後の課題 —骨折予防ガイドライン策定の必要性

本研究では、主にどの程度の骨密度の低下が骨折リスクをどの程度上昇させるかについて過去の文献をレビューし、骨粗鬆症検診への当てはめを検討してきた。誰の目にも明らかなのは、日本に置いて日本人を対象にこの評価を行って公表した研究は1件もない、ということである。まず、この極めて基本的なデータの欠落をこそ解消しなければならない。その意味では、著者らが計画し、実行中の本研究は極めて重要で、何としても成功させねばならない。

海外の主に白人を対象とした研究では、骨密度の1SDの低下毎に骨折リスクはおおむね2倍となった。しかし、骨密度は骨の強度を表現しうるが、骨折の直接の引き金となる転倒のリスクを原理的に表現しない。骨粗鬆症予防が冒頭で述べたように骨折予防であるためには、骨強度の評価と共に転倒リスクの評価が必要である。その評価を加えることによって骨折リスク予測のaccuracyを上げられる可能性があり、その点を今後検討しなければならない。

また、直接、骨折に関連しない指標で

も、間接的に骨強度や転倒リスクに関連するものも存在する。その中で有効性の推定されるものとされないものを峻別する作業も必要である。

現状の骨粗鬆症検診は骨密度をはじめとした各種の医学情報の科学的な評価がほとんどされずに実施されている。今後、個々の項目についてその科学的根拠を見極め、何に根拠があつて、何にないかを明らかにし、骨折予防を科学的に実施していくためのガイドラインの作成が必要である。

E. 結論

1. 白人では、骨密度は骨折リスクと関連し、1標準偏差の低下毎に骨折リスクはおおむね2倍となった。
2. 骨密度による骨折リスクの予測には部位特異性があり、ある部位の骨密度はその部位の骨折をもっともよく予測した。大腿骨頸部骨折リスクを同部の骨密度で評価する際には同リスクは3程度になった。
3. 日本人のデータは2002年4月1日現在、PubMed 収載の雑誌には論文としては出版されていなかった。日本人に置いてこの種の検討を早急に実施しなければならない。
4. 骨折リスクの評価を行うためには、骨強度を表す骨密度に加え、転倒リスクの評価を実施する必要があり、その有効性をまず、文献的に明らかにする必要がある。
5. 骨強度と転倒リスクに直接、間接に影響する要因を明らかにし、それらが実際に骨折リスク評価に有効であるかどうかを、まず、文献的に明らかにする必要がある。

以上より、日本人においても骨密度と骨折リスクの定量的な関係を明らかにする研究を早急に実施しなければならない。また、骨折予防を効果的、効率的に行うためには、現状の対策を見直し、科学的に有効性が確立された方法を中心に対策を組み替えると共に、現場で利用できる骨折予防ガイドラインの作成が必要と結論された。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 引用文献

- 1 Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med.* 1991 Jun 1;114(11):919-23.
- 2 Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 1993 Jan 9;341(8837):72-5.
- 3 Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 1993 Oct;8(10):1227-33.
- 4 Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, Jones G, Lord S, Freund J, Eisman J. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *BMJ.* 1993 Oct 30;307(6912):1111-5.
- 5 Nguyen TV, Center JR, Sambrook PN, Eisman JA. Risk factors for proximal humerus, forearm, and wrist fractures in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Am J Epidemiol.* 2001 Mar 15;153(6):587-95.
- 6 Schott AM, Cormier C, Hans D, Favier F,

- Hausherr E, Dargent-Molina P, Delmas PD, Ribot C, Sebert JL, Breart G, Meunier PJ. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int.* 1998;8(3):247-54.
- 7 De Laet CE, Van Hout BA, Burger H, Weel AE, Hofman A, Pols HA. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res.* 1998 Oct;13(10):1587-93.
- 8 Broe KE, Hannan MT, Kiely DK, Cali CM, Cupples LA, Kiel DP. Predicting fractures using bone mineral density: a prospective study of long-term care residents. *Osteoporos Int.* 2000;11(9):765-71.
- 9 Huang C, Ross PD, Wasnich RD. Short-term and long-term fracture prediction by bone mass measurements: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 1998 Jan;13(1):107-13.
- 10 D üppe H, Gardsell P, Nilsson B, Johnell O. A single bone density measurement can predict fractures over 25 years. *Calcif Tissue Int.* 1997 Feb;60(2):171-4.
- 11 Burger H, de Laet CE, Weel AE, Hofman A, Pols HA. Added value of bone mineral density in hip fracture risk scores. *Bone.* 1999 Sep;25(3):369-74.
- 12 Dargent-Molina P, Schott AM, Hans D, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Meunier PJ, Breart G. Separate and combined value of bone mass and gait speed measurements in screening for hip fracture risk: results from the EPIDOS study. *Epidemiologie de l'Osteoporose. Osteoporos Int.* 1999;9(2):188-92.
- 13 Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, Meunier PJ, Breart G. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet.* 1996 Jul 20;348(9021):145-9.
- 14 Osteoporosis Diagnostic Criteria Review Committee, Japanese Society for Bone and Mineral Research. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. *J Bone Miner Metab* 23001;19:331-337.
- 15 藤原佐枝子. 骨量による骨折リスクの予知. 第3回日本骨粗鬆症学会ワークショップ I 「骨量減少と骨折の予知因子をめぐる新しい展開」、大阪、2001年9月.
- 16 Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996 May 18;312(7041):1254-9.
- 17 折茂肇、他. 第三回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績. *日本医事新報* 1999;3916:46-49.
- 18 Selmer R. Blood pressure and twenty-year mortality in the city of Bergen, Norway. *Am J Epidemiol* 1992;136:428-440.
- 19 Neaton JD, Wentworth D, for MRFIT Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary artery disease. Overall findings and differenced by age for 316099 white men. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.

Ⅱ. 分担研究報告書

1. 骨折リスク評価のための医学情報データベースの構築

三宅 吉博

近畿大学医学部公衆衛生学教室

2. 骨粗鬆症検診受診者のライフスタイルによる骨折リスク評価

久保田 恵

岡山県立大学保健福祉学部栄養学科

骨折リスク評価のための医学情報データベースの構築

分担研究者 三宅 吉博 近畿大学医学部公衆衛生学 助手

骨折リスクを定量的に明らかにするため、回顧的コホート研究を企画した。骨粗鬆症検診受診者のデータベースを作成し、さらにこの受診者の骨折状況を把握する。対象者は60歳以上の女性、約3500名を想定した。調査参加市町村担当者と協議の上、研究者側の助言や技術的援助に基づいて、市町村が骨粗鬆症検診の効果を確かめ、より効果的な検診を実現するために行う場合には、個人情報保護条例の目的外使用の禁止に抵触しない、と結論された。一方で、過去の検診データの利用につき受診者の承諾が必要である、と結論された。データベース構築のための技術的問題を解決した。現在10市町においてデータを収集している。本研究で確立した方法論は、検診をはじめとする各種保健事業の評価を行う際に必要な、保健や医療データの利活用のモデルを構築するものである。

A. 研究目的

1. 研究の背景

超高齢社会を目前に控えた我が国にとって、骨折を介して要介護老人の原因となる骨粗鬆症はきわめて重要な対策目標である。ただし、骨粗鬆症は骨折を起こさなければ問題は少なく、骨粗鬆症対策は必然的に骨折予防となる。したがって、骨粗鬆症検診では骨折リスクをこそ評価しなければならないが、現状では骨密度を測定し、その高低を論じているだけである。

近年、科学的根拠に基づく医療が提唱され、予防医学の分野でも癌検診の有効性の評価など多くの議論が行われている。骨粗鬆症検診も当然このような評価を受けねばならないが、そもそも我が国では、骨密度のどの程度の低下がどの程度の骨折リスクの上昇に結びつくかさえ明らかではない。

そこで、著者らは骨粗鬆症検診の有効性を評価するにあたり、まず日本人における骨折のリスク要因とそのリスクの大きさを明らかにすべきと考えた。このためには、各種のリスク要因を把握した上で、大集団を追跡し、その間の骨折を把握して、要因

と骨折との間の定量的な関係を明らかにする前向きコホート研究が必要である。しかし、たとえば、大腿骨頸部骨折のリスクを評価するためには、その発生率が人口10万人対80件程度と低いため、膨大な人数からなるコホートを設定し、長期に追跡しなければならない、現実的ではない。そこで、本研究では、既存の医療情報を有効利用して骨粗鬆症検診の受診者データベースを作成し、さらにこの受診者の受診時から現在までの骨折状況を回顧的コホート研究として把握することによって、各種要因の骨折リスクを定量的に明らかにしようと考えた。

しかし、骨折のリスク要因と考えられるものは、極めて多岐、多数にわたり、その中でどのような要因を選んでデータベース化するかを決定しなければならない。また、本研究では、過去の検診受診者の個人情報を使用するために、その保護に十分な配慮をしなければならない。また、通常骨密度測定器は独自のデータベースでデータを管理しているので、そのデータを利用するためにはデータ変換をする必要がある。このように、本研究の出発点となる回顧的コホ

ートでデータベース化には解決しなければならない多くの問題が存在する。

2. 本研究の目的

以上を鑑み、本分担研究では、「骨折リスクを評価するために必要な医学データの特定、その入手方法の決定、及びデータベース構築の技術的問題の解決」を目的とした。

B. 研究方法

1. 必要なデータの確定

(1) 対象者

対象者数を決定する場合、

問題とする要因の曝露率を F

非曝露群における endpoint とする骨折の発生率 P_0 、

検出すべき相対危険を r 、

有意水準を α 、検出力を $1 - \beta$ 、

とすると、必要な標本数は2群の合計を N とし、式1で計算することができる¹。これに文献的に得られるデータを当てはめ、さらに必要な仮定を行うことによって、必要な標本数を得ることができる。そこから翻って実行可能な対象者の条件を決定する。

(2) 入手すべき情報の範囲

骨折のリスク要因を表1に示す。骨折のリスク要因は多岐、多数にわたり、全てを評価することは不可能である。そこで、現状の検診や外来で一般的に評価できるもの、実効可能性を主な指標として、入手すべき情報の範囲を決定することにする。

2. 必要データ入手のための手続きの検討

(1) 参加市町村の募集

1 (2) で検討する情報を提供可能な組織は、骨密度測定を広く実施している医療機関、あるいは、それに骨粗鬆症検診を委託している市町村である。医療機関を自主

的に受診して骨密度測定を受けている人は多くの場合、市町村の骨粗鬆症検診を受け、異常を指摘されたものなので、地域住民の代表性に欠ける。そこで、市町村の骨粗鬆症検診受診者を対象者として想定し、本研究に参加する市町村を募ることとした。

参加市町村の募集方法としては、本研究の協力医療機関を通じて本研究の趣意書（資料1）を市町村に配布し、協力を募ることとした。

(2) 個人情報保護原則の確認事項

市町村を対象として本研究を実施する場合には、検診受診者の個人情報の一部を研究者側で処理することになるので、個人情報保護には特段の配慮が必要になる。そのための確認事項は、少なくとも

- ① そもそも骨粗鬆症検診データを本研究に用いることが個人情報保護条例の目的外使用の禁止に抵触しないか
- ② 同検診データ等を用いることに対する受診者個々人の承諾は必要か。

の2点である。この解釈は市町村の個人情報保護条例の有無、内容、運用によって変化するので、各市町村の保健担当者と個人情報保護担当者と十分に協議し、検討する。

(3) データ入手の手順の検討

2 (2) を確認した上で、その確認事項に抵触しないように、具体的にどのような情報をどのように市町村から研究者側に受け渡すか、その手順を決定する。これについては、各市町村の保健担当者と個人情報保護担当者に加え、検診を実施している医療機関の担当者とも十分に討論して確立するものとする。

3. データベース構築の技術的検討

(1) 骨密度測定器のデータベースからの

データの抽出と変換

通常、骨密度測定器は独自のデータベースでデータを管理しているため、そのデータを利用するためにはデータ変換をする必要がある。ところが、ほとんどはデータベースの構造、データの形式や定義を公開していない。したがって、各製造元の技術者と協議し、変換プログラムの開発をする必要がある。この点を、いくつかの製造元の技術者と協議し、実現の方策を検討する。

（2）データベースの構築

骨密度測定器からのデータが変換できれば、まず、Microsoft社Excel 2002のworksheet上に読み込んで、データ管理を行う。同時に他の検診情報も同様にエクセルで管理する。それを同社のリレーショナルデータベースであるAccess 2002に読み込んで各種の処理を行う。また、各種リスク要因の粗リスクや調整リスクの大きさは統計解析ソフトウェアSAS (Windows版、Release 6.12)を用いて計算する。

4. 骨折既往調査

（1）骨折既往の調査票の開発

椎体骨折は骨粗鬆症性骨折の中でもっとも高頻度で起こるが、必ずしも強い痛みを伴わず、医療機関を受診するとは限らない。そのため、本人が骨折を自覚しているとは限らないので、問診では把握できない。一方、非椎体骨折はかなりの痛みを伴い、ほとんどが医療機関を受診するので、骨折を自覚し、問診やアンケートによって把握することが可能になる。そこで、過去の骨折既往を把握するために、骨折既往調査票を開発した。すでに類似の研究が海外で行われており、有効性と信頼性が検討されている調査票が存在する。そこで、その調査票

を基本とし、必要な情報を追加して、本研究版を開発した。それを資料2に示した。

（2）骨折既往調査の方法

過去の骨粗鬆症検診受診者宛に資料2の調査票を郵送し、記入と返送を求める。期限以内に返送しない対象者については葉書で督促する。それでもなお返送しない者については電話で回答を求めるなどして、高い回収率をめざす。

C. 研究結果と考察

1. 必要なデータ

（1）対象者

研究に必要な標本数は母集団での骨折の発生率に大きく左右される。したがって、どの骨折をendpointにするかによってデザインは大きく変わる。椎体骨折は骨粗鬆症性骨折の中でもっとも高頻度で起こるが、必ずしも強い痛みを伴わず、医療機関を受診するとは限らない。そのため、本人が骨折を自覚しているとは限らないので、問診では把握できない。しかし、骨折は治癒しても椎体の変形が残存するので、胸腰椎のレントゲン写真を撮れば、骨折既往が判定できる。現状では椎体骨折を把握するためにはこの方法しかない。しかし、吸収線量は1枚最大500 μ Svで、胸椎、腰椎をカバーするためには最低2枚、したがって1 mSvの被曝を伴う。この被曝量は直ちに危険という量ではないが、年間被曝量限度いっぱい、これ以上の被曝が許されなくなり、実施は困難である。一方、非椎体骨折ではかなりの部分が変形を残さず治癒するので、レントゲン写真では骨折既往を把握することは困難である。一方、非椎体骨折の多くは痛みを伴い、医療機関を受診するので、骨折を自覚する。したがって、問診やアン

ケートによって把握することが可能である。そこで、本研究では、アンケートによって把握可能な骨折として非椎体骨折を primary endpoint とする。ただし、骨折した場合に最も重大な影響を及ぼす大腿骨頸部骨折は secondary endpoint として把握することとする。

大腿骨頸部骨折については、過去3回の全国調査があり、推定発生率が報告されている。それ以外の骨折については発生率を示すデータは存在しない。大腿骨頸部骨折の発生率は、折茂ら²によれば、最も新しい1997年の結果で男性人口10万人対46、女性人口10万人対110である。腰椎骨密度測定で骨粗鬆症と判断される者の割合は、女性で9%³、男性では確たるデータはないが、その数分の1と考えられる。まず、男性について、要因曝露率Fを骨粗鬆症有病率0.03、非曝露群での大腿骨頸部骨折発生率 $P_0=0.00046$ とし、相対危険 $R=2$ を有意水準 α を片側検定で0.05、検出力 $1-\beta$ を0.8とすると、必要な総標本数Nは160,579人となる。これは極めて実現困難な数字である。そこで、標本数を減らせる対象者を考えると、骨折発生率が高い集団とする、骨粗鬆症の有病率が高い集団とすることが考えられる。そこで、まず対象を女性とすると、要因曝露率Fを0.09、非曝露群での大腿骨頸部骨折発生率 $P_0=0.0011$ 、他は先ほどと同じ条件で必要な標本数は30,427人となる。これは、なお困難な数字である。さらに、高齢女性を対象とすると必要な標本数は小さくなる。実際、骨粗鬆症検診でリスク評価が必要な者は通常、中高年者であるので、妥当な選択と考えられる。そこで、対象者を60歳以上の女性とすると、要因曝露率Fは0.30⁴、非曝露群での大腿骨頸部

骨折発生率 $P_0=0.0022$ で、必要な標本数は8,620人となる。同じ集団を5年追跡できれば、対象者数は1,724人となり、十分現実的な数となる。また、primary endpointである非椎体骨折の発生率は不明であるが、大腿骨頸部骨折の3倍と仮定すると、60歳以上の女性で必要な標本数は2,855となり、5年追跡できれば、対象者は571人でよく、十分実現可能な数字となる。

ただし、この推計は対象者を骨粗鬆症とその他の2群に分け、骨粗鬆症群の骨折発生リスクが2の場合に検出力0.8で有意になるための標本数である。実際にリスクを評価するためには2群では不足で、骨粗鬆症よりも骨密度低下が軽度な骨減少症や骨粗鬆症でも相当に進んだ場合などを想定しなければならない。実際にそのような想定をするためのデータは明らかでないので、これ以上の推計は困難であるが、リスク評価をするためには、少なくとも上記の標本数の2倍は必要と考えられる。

以上を勘案し、対象者は「60歳以上の女性」とするのが、相当である。その場合、5年間追跡するとして、必要な標本数は約3500人となる。

（2）入手すべき情報の範囲

表1に示した骨折のリスク要因の中から、骨粗鬆症検診で一般的に実施されている項目や外来診療時に比較的簡単に入手、あるいは測定できる項目を選ぶことにする。骨折の重要なリスク要因である転倒関連では、転倒の既往が重要であり、情報の入手も容易である。骨強度の指標としては、骨密度、また、骨密度に影響する要因として、年齢、身長、体重、および各種のライフスタイルが挙げられ、骨密度以外の入手や測定は容易である。