

Characteristics

	mean	SD	max	min	count
年齢(才)	75.33	3.94	85	70	152
7項目目視有無合計	3.493	1.036	7	1	152
7項目目視指数合計	26.45	11.52	55	3	152
椎間板狭小目視合計	7.020	3.991	13	0	152
椎体終板目視合計	1.572	2.254	17	0	152
椎体骨棘目視合計	15.84	7.59	35	0	152
前縦靱帯目視合計	0.671	1.508	10	0	152
椎体変形目視合計	0.770	1.095	7	0	152
側弯指数	0.474	1.276	7	0	152
骨棘面積平均(1/2~4/5)(cm ²)	3.50	0.85	6.92	1.95	152
骨棘面積 L1/2sum(cm ²)	2.98	0.89	6.28	1.06	152
骨棘面積 L2/3sum(cm ²)	3.48	0.94	6.47	0.60	152
骨棘面積 L3/4sum(cm ²)	3.80	1.25	11.82	1.13	152
骨棘面積 L4/5sum(cm ²)	3.75	1.14	7.92	0.00	150

	有	無	count
椎間板狭小有無	142	10	152
椎体終板有無	84	68	152
椎体骨棘有無	151	1	152
前縦靱帯有無	39	113	152
椎体変形有無	73	79	152
側弯有無	26	126	152
変性すべり有無	16	136	152

Gene frequency

VKOR8	AA	15	AG	71	GG	66
VKOR9*2	CC	136	TC	14	TT	2
eNOS	aa	0	ab	34	bb	118
klotho2298	CC	68	CT	70	TT	14
klothoC1818T	CC	100	CT	48	TT	4

項目	gene	mean	SD	n		mean	SD	n	p value (Mann-Whitney)	p value (t-test)
椎間板狭小目視合計	klotho2298	CC				CT,TT				
		6.162	4.069	68	<	7.714	3.810	84	0.022	0.017
椎体終板目視合計	VKOR8	AA				GG,AG				
		0.467	0.743	15	<	1.693	2.331	137	0.022	0.045
前縦靱帯目視合計	klotho2298	CC				CT,TT				
		0.985	1.958	68	>	0.417	0.947	84	0.113	0.020
側弯有無	eNOS	aa,ab				bb				
		1.059	0.239	34	<	1.203	0.404	118	0.049	0.049
側弯最大角度	eNOS	aa,ab				bb				
		37.50	20.51	2	>	18.54	7.94	24	0.053	0.008
側弯最大角度	klotho2298	CC				CT,TT				
		14.60	2.95	10	<	23.38	11.49	16	0.016	0.027
側弯最大角度	klothoC1818T	CC				CT,TT				
		21.94	10.45	18	>	15.63	8.07	8	0.019	0.143

Logistic regression (age adjusted)

		odds	(95%CI)	p 値	n
<hr/> <hr/>					
骨棘面積平均；3.5cm ² 以上(vs 3.5cm ² 未満)					
VKOR9*2	CC (vs TC,TT)	3.766	(1.021~13.899)	0.047	152
椎間板狭小目視合計；6 以上(vs 5 以下)					
VKOR9*2	CC (vs TC,TT)	3.169	(1.078~9.316)	0.036	152
椎間板狭小目視合計；6 以上(vs 5 以下)					
klotho2298	TT,TC (vs CC)	2.865	(1.445~5.682)	0.003	152
前縦靱帯目視合計；3 椎間以上(vs 2 椎間以下)					
klotho2298	CC (vs TC,TT)	4.278	(1.311~13.959)	0.016	152
椎体終板目視合計；2 以上(vs 1 以下)					
VKOR8	GG,AG (vs AA)	6.173	(1.285~29.412)	0.023	152
<hr/> <hr/>					

重度脊柱変形(Kellgren-Lawrence Grade 3 or 4)が生じる機序の解明 —高齢者の QOL 改善をめざして—

分担研究者： 高岡邦夫¹⁾ 大阪市立大学整形外科¹⁾
共同研究者： 小林千益¹⁾、斎藤直人¹⁾、縄田昌司¹⁾ 信州大学医学部整形外科¹⁾、
堀内博志¹⁾、太田浩史¹⁾ 新潟骨の科学研究所²⁾、
高橋榮明²⁾、伊藤明美²⁾、山本智章²⁾ 成人病診療研究所³⁾
白木正孝³⁾

研究要旨：人工股関節置換術(THA)を行う患者には、しばしば著しい脊柱変形を合併する。重度脊柱変形の発生機序解明の端緒を得るために、THA 施行患者を対象に、どのような患者で脊柱変形が著しいか調べた。1994～2001 年に THA を行った 295 例で胸腰椎 X 線像があった 262 例を対象とした。胸腰椎 X 線像上の脊柱変形の程度を、Kellgren-Lawrence の変形性脊椎症の 0～4grade 分類を判定した。脊柱変形の著しい Kellgren-Lawrence grade 3 もしくは grade 4 の群と、それ

以外の grade 0～2 の群との間で比較検討を行った。検討項目は、性別、年齢、体重、身長、患者活動性などの患者属性、術前股関節 X 線前後像、手指 Heberden 結節の有無、全身性関節症(3種類以上の関節に変形性関節症[OA]がある状態)の有無、DXA による腰椎骨密度、血液検査(血沈、CRP、血清の IL-1 β 、IL-1RA、IL-6、TNF- α 、TNFsR-1、TNFsR-2、IGF-1、MMP-3、MMP-13、BAP、OC、Glu-OC、NOx 濃度)、尿検査(PPD、NTx)、生検腸骨の骨形態計測であった。

重度脊柱変形を伴う患者は、年齢が高く、低身長で、股関節疾患が一次性関節症であることが多く、特に骨棘形成が乏しい atrophic OA(萎縮型股関節症)である頻度が高く、Heberden 結節や全身性関節症を伴うことが多く、腰椎骨密度とその Z 値が高く、血清 MMP-3 とオステオカルシンが高く、生検腸骨の骨形態計測で高回転型骨量減少を呈した。重度脊柱変形群で、Gustilo 分類による患者活動性が有意に低く、日整会股関節症判定基準での日常動作の点数が有意に低かったことは、重度脊柱変形が高齢者の QOL に悪影響を及ぼしていることを示しているものと考えられた。この病態には、高齢で発症する全身性関節症と、高代謝回転型骨量減少が重要な役割を果たしていると考えられた。それらの発生メカニズムを解明し制御することが、重度脊柱変形発生予防の端緒になりうると考える。

A. 研究目的

人工股関節置換術(THA)を行う患者には、しばしば著しい脊柱変形を合併する。重度脊柱変形の発生機序解明の端緒を得るために、THA 施行患者を対象に、どのような患者で脊柱変形が著しいか調べた。

B. 研究方法

1994～2001 年に手術を行った初回 THA295 例中で、胸腰椎 X 線像があった 262 例を対象とした。胸腰椎 X 線像上の脊柱変形の程度を、Kellgren-Lawrence の変形性脊椎症の 0～4grade 分類 [Kellgren, Lawrence 1952]を判定した。脊柱変形の著しい Kellgren-Lawrence grade 3 もしく

は grade 4 の群と、それ以外の grade 0～2 の群との間で比較検討を行った。比較検討項目を表 1 に示す。

患者属性では、性別、年齢、体重、身長、患者活動性などを調べた。術前股関節 X 線前後像で、変形性股関節症(OA)の骨棘形成程度を Bombelli の分類 [1983]により、骨棘形成が著しい hypertrophic OA、骨棘形成が乏しく関節破壊が進行する atrophic OA と、その中間の normotrophic OA に 3 分類した。Canal flare index は近位大腿骨髄腔形状を示す指標で、小転子中心上 2 cm の髄腔幅を大腿骨狭部の髄腔幅で除した比である [Noble et al 1988]。Femur score は大腿骨骨粗鬆症の指標であり、大腿骨狭部の皮質骨幅を外径で除した百分率である [Barnett, Nordin 1960]。Heberden 結節とは、手指 DIP 関節の変形性関節症である。全身性関節症(OA)とは、

3種類以上の関節に OA がある状態である。DXA(QDR)により、腰椎 L2-4 骨密度測定を行った。血液検査では、血沈、CRP のほか、同意を得られた患者では、血清の IL-1 β 、IL-1RA、IL-6、TNF- α 、TNFsR-1、TNFsR-2、IGF-1、MMP-3、MMP-13、BAP、OC、Glu-OC、NOx 濃度を測

定し、尿検査で DPD と NTx を計測した。さらに、インフォームドコンセントを得た患者では、THA 時に同側腸骨結節部より骨生検を行い、非脱灰標本を作製し、骨形態計測により海綿骨および皮質骨パラメーターを求めた。

表 1. 重度脊柱変形関連因子検討項目

全例(295 例)での検討項目:

患者属性: 性別、年齢、体重、身長、患者活動、股関節疾患、カテゴリー一日整会股関節機能評価基準

X 線所見:

股関節: 骨棘形成程度、canal flare index, femur score

胸腰椎: 椎体骨折 (n=262)

手指骨: Heberden 結節 (n=171)

その他: 膝 OA など、全身性 OA(3 種類以上の関節)

腰椎 DXA : (n=226) 炎症指標: ESR(n=227)、CRP(n=254)

骨代謝マーカー: BAP(n=101)、OC(n=101)、DPD(n=80)

33 例での特殊検査:

関節マーカー: MMP-3、MMP-13、TIMP-1

サイトカイン: IL-1 β 、IL-1RA、IL-6、TNF- α 、TNFsR-1、TNFsR-2、IGF-1 その他:

Glu-OC、NOx

49 例で腸骨骨生検→骨形態計測:

海綿骨計測

皮質骨計測

C. 結果

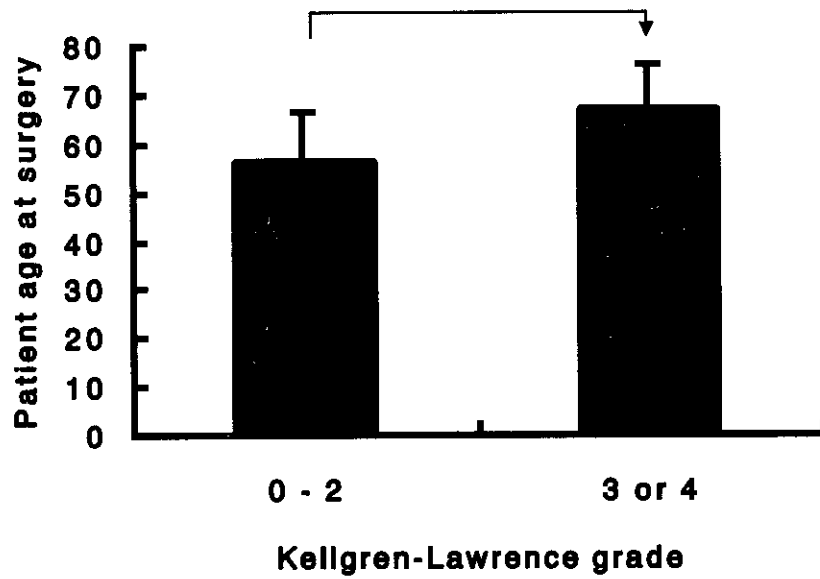
変形性脊椎症の Kellgren-Lawrence 分類による分布を表 2 に示す。著しい変形性脊椎症(Kellgren-Lawrence 分類の grade 3, 4)は 40%を占めた。

表 2. 脊柱変形(Kellgren-Lawrence 分類)の頻度 (n=262)性

Kellgren-Lawrence grade	0	1	2	3	4
Prevalence (%)	10	29	21	23	17

重度脊柱変形(Kellgren-Lawrence grade 3 もしくは 4)の群と、それ以外の grade 0~2 の群との間での比較検討では、以下の項目で有意差を認めた。 重度脊柱変形群の方が平均年齢が高かった(図 1)。

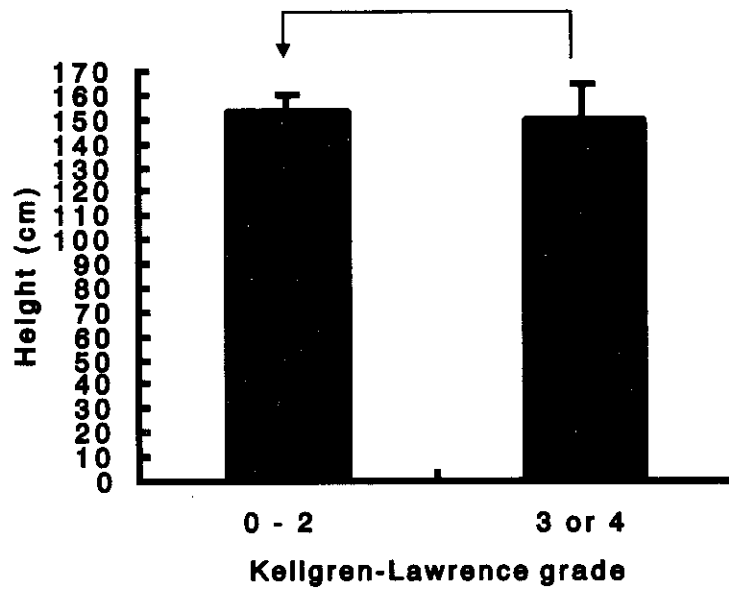
図 1. 重度脊柱変形関連因子：年齢



→ ; 有意差($p < 0.05$)のあった低値から高値を示す。

重度脊柱変形群の方が平均身長が低かった(図 2)。

図 2. 重度脊柱変形関連因子：身長



→ ; 有意差($p < 0.05$)のあった低値から高値を示す。

重度脊柱変形群では、患者活動性レベルが低い(Gustilo 分類レベル I もしくは II)患者が多かった(表 3)。

表 3. 重度脊柱変形関連因子：患者活動性 (Gustilo 分類)

患者活動性 (Gustilo)	K-L 0-2	K-L 3,4
I, II	19 %	43 %
III, IV	81 %	57 %

$P < 0.0001$

重度脊柱変形群では、股関節疾患が一次性股関節症の患者が多かった(表 4)。

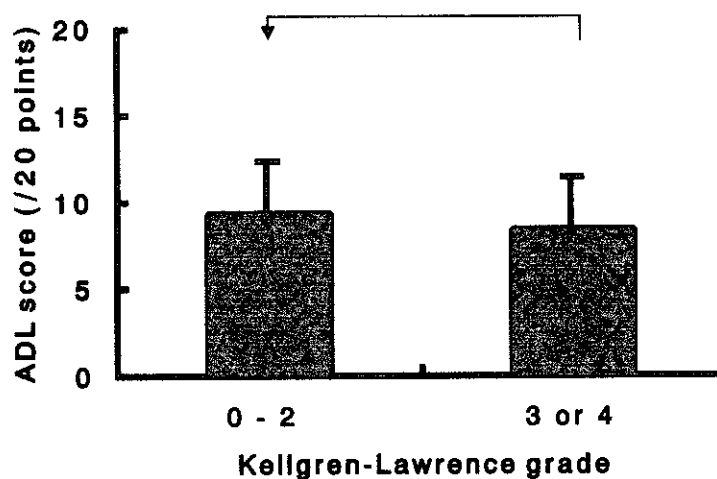
表 4. 重度脊柱変形関連因子：股関節疾患

股関節疾患	K-L 0-2	K-L 3,4
DDH	62 %	36 %
pOA	15	43
ON	13	6
RA	3	2
others	7	13

$p < 0.0001$ DDH, 亜脱臼性股関節症；pOA, 一次性股関節症；ON, 骨頭壊死症；RA, リウマチ

重度脊柱変形群では、日整会股関節症判定基準の日常動作の平均点が有意に低かった(図 3)。

図 3. 重度脊柱変形関連因子：日整会股関節症判定基準の日常動作点数



→ ; 有意差($p < 0.05$)のあった低値から高値を示す。

股関節 X 線所見では、重度脊柱変形群では、骨棘形成が乏しい atrophic OA の頻度が高かった(表 4)。

表 4. 重度脊柱変形関連因子: 股関節 X 線像上で骨棘形成が乏しい atrophic OA の頻度

Atrophic OA	K-L 0-2	K-L 3,4
absent	89 %	72 %
present	11	28

p = 0.007

両手の X 線所見では、重度脊柱変形群では、Heberden 結節の頻度が高かった(表 5)。

表 5. 重度脊柱変形関連因子: 両手 X 線像上の Heberden 結節の頻度

Heberden 結節	K-L 0-2	K-L 3,4
absent	92 %	57 %
present	8	43

p < 0.0001

重度脊柱変形群では、3 種類以上の関節に OA のある全身性 OA の頻度が高かった(表 6)。

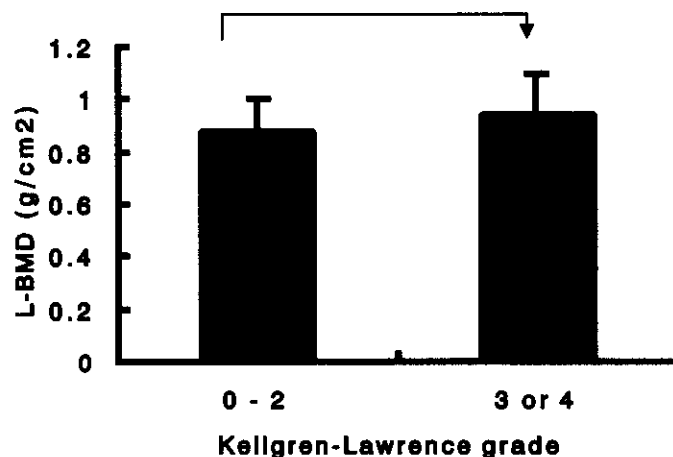
表 6. 重度脊柱変形関連因子: 両手 X 線像上の Heberden 結節の頻度

全身性 OA	K-L 0-2	K-L 3,4
absent	92 %	55 %
present	8	45

p < 0.0001

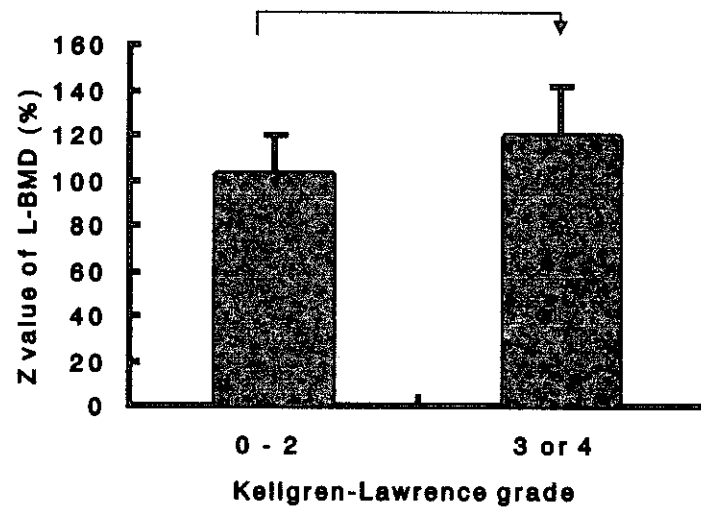
重度脊柱変形群では、腰椎骨密度とその Z 値が有意に高かった (図 4, 図 5)。

図 4. 重度脊柱変形関連因子: 腰椎骨密度とその Z 値



→ ; 有意差(p < 0.05)のあった低値から高値を示す。

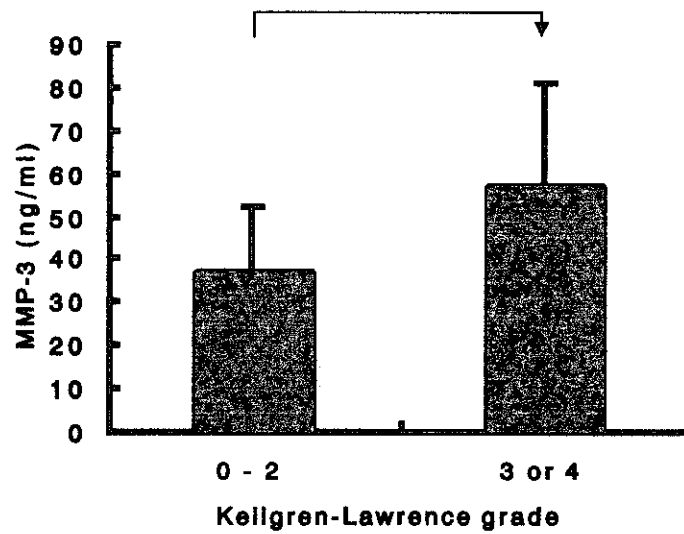
図5. 重度脊柱変形関連因子：腰椎骨密度のZ値



→ ; 有意差($p < 0.05$)のあった低値から高値を示す。

重度脊柱変形群では、血清のMMP-3が有意に高かった(図6)。

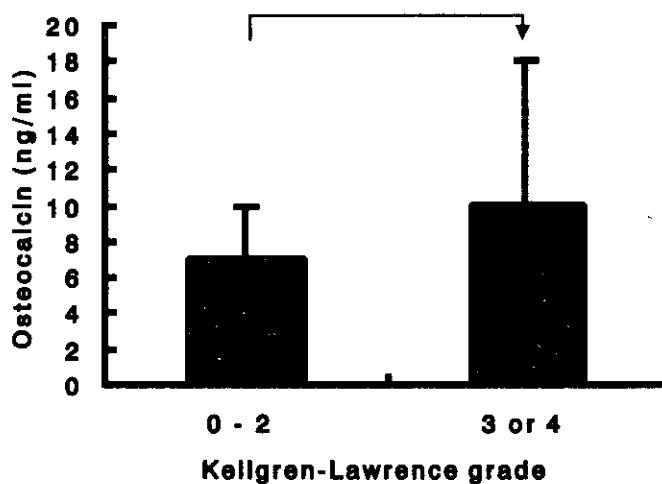
図6. 重度脊柱変形関連因子：血清MMP-3



→ ; 有意差($p < 0.05$)のあった低値から高値を示す。

重度脊柱変形群では、血清のオステオカルシンが有意に高かった(図7)。

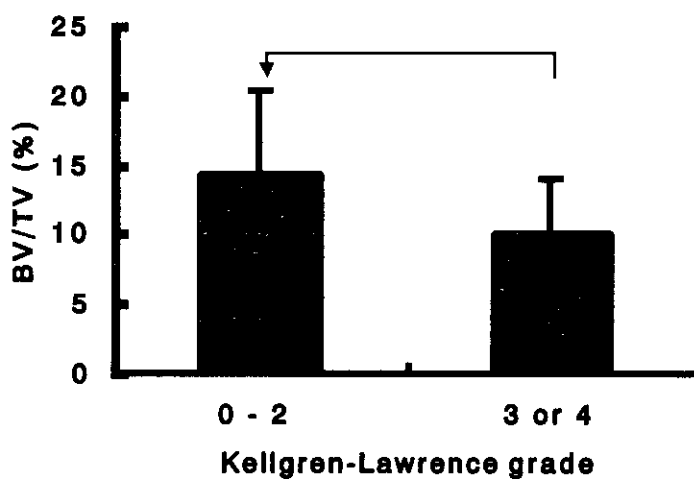
図7. 重度脊柱変形関連因子：血清オステオカルシン



→ ; 有意差($p < 0.05$)のあった低値から高値を示す。

重度脊柱変形群では、生検腸骨海綿骨形態計測での BV/TV が有意に低かった (図8)。

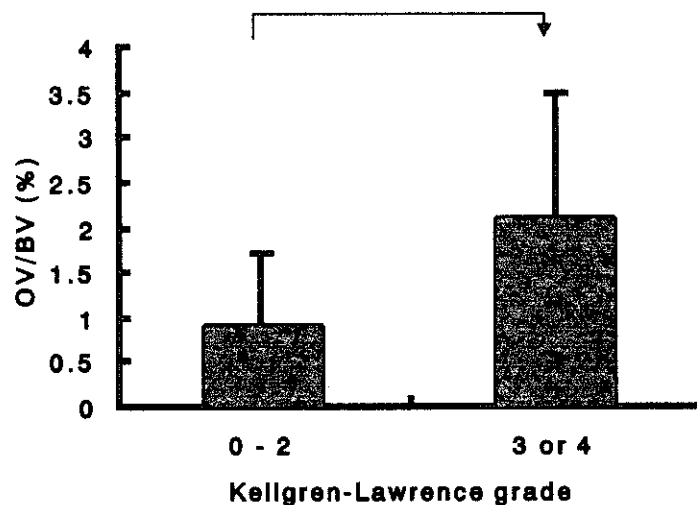
図8. 重度脊柱変形関連因子：生検腸骨海綿骨形態計測での BV/TV



→ ; 有意差($p < 0.05$)のあった低値から高値を示す。

重度脊柱変形群では、生検腸骨海綿骨形態計測での OV/BV が有意に高かった (図 9)。

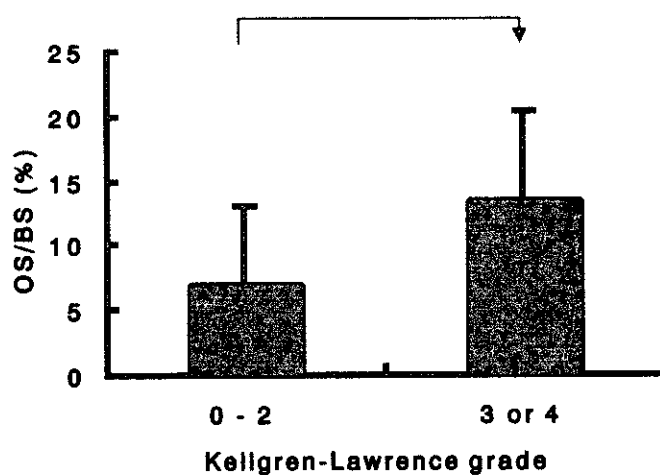
図 9. 重度脊柱変形関連因子：生検腸骨海綿骨形態計測での OV/BV



→ ; 有意差($p < 0.05$)のあった低値から高値を示す。

重度脊柱変形群では、生検腸骨海綿骨形態計測での OS/BS が有意に高かった (図 10)。

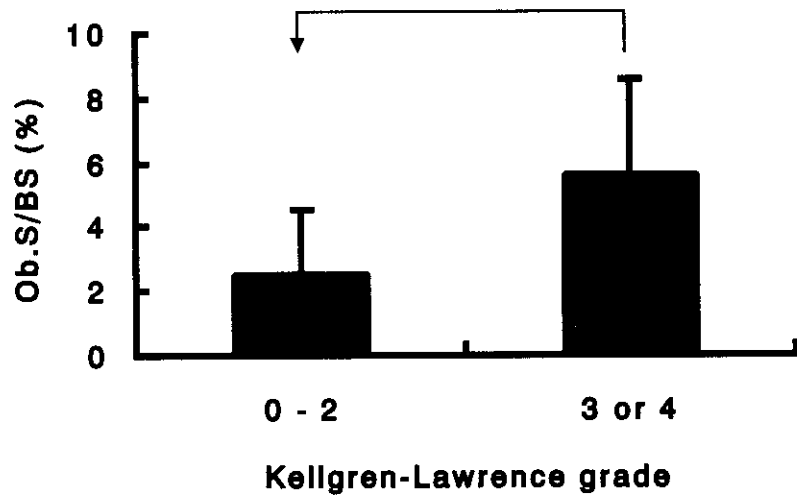
図 10. 重度脊柱変形関連因子：生検腸骨海綿骨形態計測での OS/BS



→ ; 有意差($p < 0.05$)のあった低値から高値を示す。

重度脊柱変形群では、生検腸骨海綿骨形態計測での OS/BS が有意に高かった (図 11)。

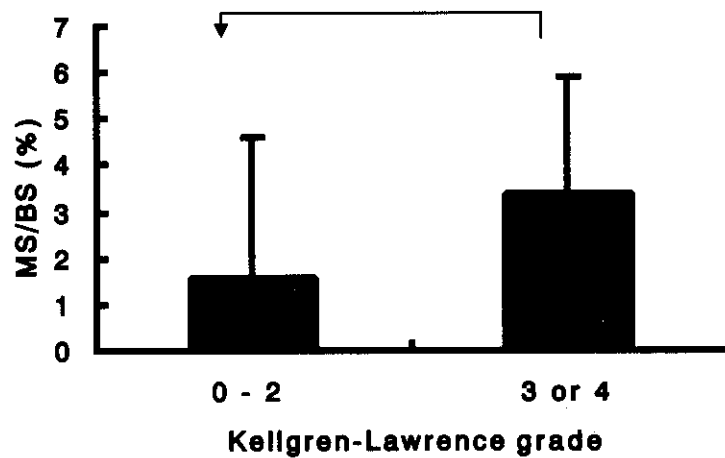
図 11. 重度脊柱変形関連因子：生検腸骨海綿骨形態計測での Ob.S/BS



→ ; 有意差($p < 0.05$)のあった低値から高値を示す。

重度脊柱変形群では、生検腸骨海綿骨形態計測での MS/BS が有意に高かった (図 12)。

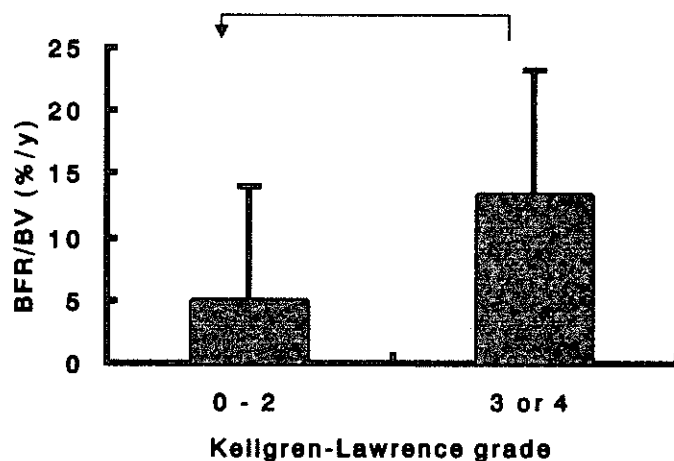
図 12. 重度脊柱変形関連因子：生検腸骨海綿骨形態計測での MS/BS



→ ; 有意差($p < 0.05$)のあった低値から高値を示す。

重度脊柱変形群では、生検腸骨海綿骨形態計測での BFR/BV が有意に高かった (図 13)。

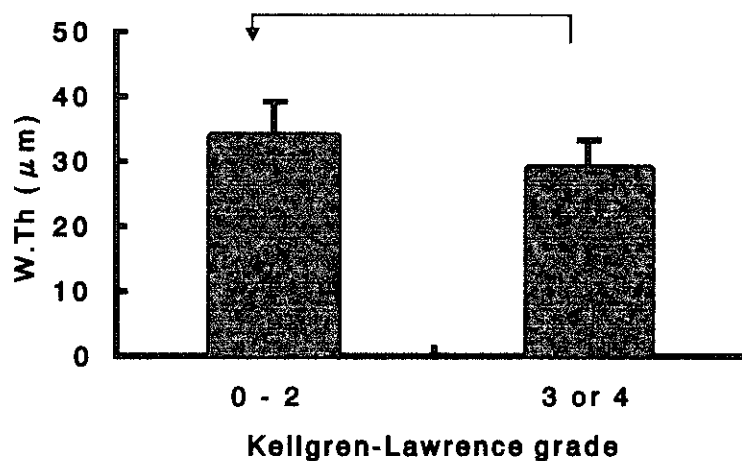
図 13. 重度脊柱変形関連因子：生検腸骨海綿骨形態計測での BFR/BV



→ ; 有意差($p < 0.05$)のあった低値から高値を示す。

重度脊柱変形群では、生検腸骨海綿骨形態計測での W.Th が有意に高かった (図 14)。

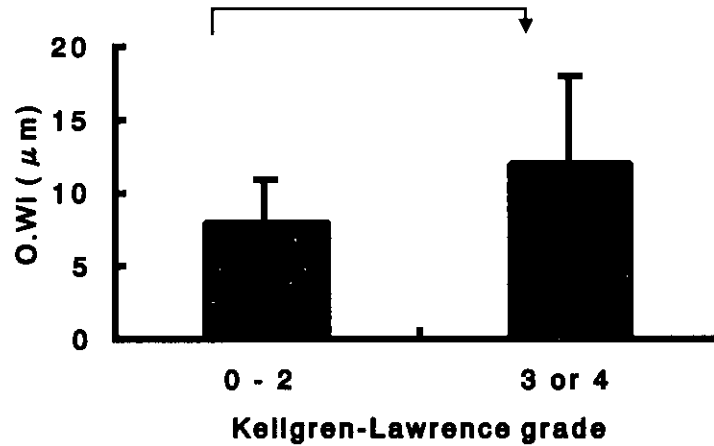
図 14. 重度脊柱変形関連因子：生検腸骨海綿骨形態計測での W.Th



→ ; 有意差($p < 0.05$)のあった低値から高値を示す。

脊柱変形群では、生検腸骨皮質骨形態計測での O.Wi が有意に高かった (図 15)。

図 15. 重度脊柱変形関連因子：生検腸骨皮質骨形態計測での O.Wi



→ ; 有意差($p < 0.05$)のあった低値から高値を示す。

D. 考察

本研究で重度脊柱変形(Kellgren-Lawrence grade 3, 4)と関連があった項目を表 7 に示す。患者属性関連では、高年齢、低身長、股関節疾患としての一次性股関節症が関連因子であった。

表 7 重度脊柱変形 (K-L grades 3,4) 関連因子

項目	重度脊柱変形関連因子
患者背景	高齢、低身長、一次性 OA
QOL	低活動性、ADL 不良
X 線所見	A-OA、Heberden 結節、全身性 OA
L-DXA	高 L2-4BMD、T 値、Z 値
関節マーカー	MMP-3
骨代謝マーカー	OC
海綿骨計測	BV/TV, OV/BV, OS/BS, Ob.S/BS, MS/BS, BFR/BV, W.Th,
皮質骨計測	O.Wi

重度脊柱変形群では、Gustilo 分類による患者活動性が低く、日整会股関節症判定基準による日常動作 ADL が不良であったことは、重度脊柱変形による QOL への悪影響を示唆している。X線所見では、股関節の atrophic OA、手指の Heberden 結節、全身性関節症の頻度が高かった。このことは、重度脊柱変形を生じる患者は、全身的に関節や脊柱が変性を生じやすい体質であることが多いことを示している。このように、全身性の関節や脊柱の変性を生じる群は、軟骨代謝異常などを高齢になって発症する一群と考えられ、その原因究明のために遺伝子解析などを行うことも検討するべきであると考えられる。血清 MMP-3 の高値は、全身性関節症を反映するものと考える。腰椎骨密度の高値は、変形性脊椎症を反映したものと考える。血清オステオカルシン高値、腸骨骨生検での高代謝回転型骨量低下は、高回転型骨量減少が骨代謝の基礎にあることを示している。すなわち、重度脊柱変形を生じやすい一群があり、その特徴は、高齢になって発症する全身性関節症を伴うことが多く、高代謝回転型骨量減少を骨代謝基盤としていることが多いことが判明した。

E. 結論

重度脊柱変形の発生機序解明の端緒を得るために、THA 施行患者を対象に、どのような患者で脊柱変形が著しいか調べた。1994～2001年にTHAを行った295例で胸腰椎X線像があった262例を対象とした。重度脊柱変形(Kellgren-Lawrence grade 3 もしくは grade 4)と有意な関連があった項目は、患者の高年齢、低身長、股関節疾患が一次性関節症であること、特に骨棘形成が乏しい atrophic OA であること、Heberden 結節や全身性関節症を伴うことが多く、腰椎骨密度とそのZ値が高く、血清 MMP-3 とオステオカルシンが高く、生検腸骨の骨形態計測で高回転型骨量減少を認めた。重度脊柱変形群では、Gustilo 分類による患者活動性が有意に低く、日整会股関節症判定基準での日常動作の点数が有意に低かったことは、重度脊柱変形が高齢者の QOL に悪影響を及ぼしていると考えられた。この病態には、高齢で発症する全身性関節症と、高代謝回転型骨量減少が重要な役割を果たしていると考えられた。それらの発生メカニズムを解明し制御することが、重度脊柱変形発生予防の端緒になりうると考える。

参考文献

1. Kellgren JH, Lawrence JS: Rheumatism in miners: part II: x-ray study. *Brit J Industr Med* 9: 197-207, 1952.
2. Bombelli R: Osteoarthritis of the Hip: Classification and Pathogenesis: The Role of Osteotomy as a Consequent Therapy. Ed. 2, pp. 98-108. New York, Springer, 1983.
3. Noble PC et al: The anatomical basis of femoral component design. *Clin Orthop* 235: 148-165, 1988.
4. Barnett E, Nordin BEC: The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol* 11: 166-174, 1960.
5. Kobayashi S, et al: Poor bone quality or hip structure as risk factors affecting survival of total hip arthroplasty. *Lancet* 355: 1499-1504, 2000

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

- H14年3月 代謝性疾患研究会で発表
 H14年7月 日本骨形態計測学会で発表
 H14年8月 信州カルシウム談話会で発表
 H15年2月 日本人工関節学会で発表

H. 知的財産権の出願

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

著者名	論文タイトル	雑誌名	巻号	ページ	出版年
Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suguki G, Fukunaga M	Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women.	J Bone Min Res(in press)			
Iguchi Y, Ihara N, Hijioka A, Uchida S, Nakamura T, Kikuta A, Nakashima T.	Calcifying tendonitis of the gastrocnemius. A report of three cases.	J Bone Joint Surg [Br]	84I-B	431-431	2002
Ito M, Nishida A, Nakamura T, Uetani M, Hayashi K	Differences of three-dimensional trabecular microstructure in osteopenic rat models caused by ovariectomy and neurectomy.	Bone	30	594-598	2002
Ito M, Nishida A, Koga A, Ikeda S, Shiraishi A, Uetani M, Hayashi K, Nakamura T	Contribution of trabecular and cortical components to the mechanical properties of bone and their regulating parameters.	Bone	31	351-358	2002
Itoh F, Kojima M, Furihata-Komatsu H, Aoyagi S, Kusama H, Komatsu H, Nakamura T	Reductions in bone mass, structure, and strength in axial and appendicular skeletons associated with increased turnover after ovariectomy in mature cynomolgus monkeys and preventive effects of clodronate.	J Bone Miner Res	17	534-543	2002
Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, Kaneda K, Fukunaga M, Inoue T, Nakashima M, Orimo H	The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy trial.	Current Ther Res	63	606-620	2002
Nakashima E, Fujiwara S, Funamoto S	Effect of radiation dose on the height of atomic bomb survivors: A longitudinal study.	Radiat Res	158	346-351	2002
Nishida S, Tsurukami H, Sakai A, Sakata T, Ikeda S, Tanaka M, Ito M, Nakamura T	Stage-dependent changes in trabecular bone turnover and osteogenic capacity of marrow cells during development of type II collagen-induced arthritis in mice.	Bone	30	872-879	2002

Notomi T, Okazaki Y, Okimoto N, Tanaka Y, Nakamura T, Suzuki M.;	Effects of tower climbing exercise on bone mass, strength, and turnover in orchidectomized growing rats.	J Appl Physiol	93	1152-1158	2002
Sakai A, Sakata T, Tanaka S, Okazaki R, Kunugita N, Norimura T, Nakamura T	Disruption of the p53 gene results in preserved trabecular bone mass and bone formation after mechanical unloading.	J Bone Miner Res	17	119-127	2002
Shiraishi A, Higashi S, Masaki T, Uchida Y, Saito M, Ito M, Ikeda S, Nakamura T	A comparison of alfacalcidol and menatetrenone for the treatments of bone loss in a ovariectomized rat model of osteoporosis.	Calcif Tissue Int	71	69-79	2002
Watanuki M, Sakai A, Sakata T, Tsurukami H, Miwa M, Uchida Y, Watanabe K, Ikeda K, Nakamura T	Role of inducible nitric oxide synthase in skeletal adaptation to acute increases in mechanical loading.	J Bone Miner Res	17	1015-1025	2002
Yoshihara M, Sakai A, Toba N, Okimoto N, Shimokobe T, Nakamura T	Nonunion of the isolated capitate waist fracture.	J Orthop Sci	7	578-580	2002
藤原佐枝子	高齢者の生活運動機能の評価法	整形・災害外科	45	705-713	2002
藤原佐枝子	わが国の骨粗鬆症の疫学 特に椎体骨折について	実験 治療	667	6-12	2002
藤原佐枝子、曾根照喜、友光達志、福永仁夫	大腿骨近位部 DXA	Osteoporosis Japan		1052-53	2002
藤原佐枝子	骨粗鬆症の危険因子	臨床医	28	1790-91	2002
Nakashima E, Fujiwara S, Funamoto S	Effect of radiation dose on the height of atomic bomb survivors	A longitudinal study. Radiat Res	158	346-351	2002
藤原佐枝子	高齢者の生活運動機能の評価法	整形・災害外科	45	705-713	2002
藤原佐枝子	わが国の骨粗鬆症の疫学 特に椎体骨折について	実験 治療	667	6-12	2002
藤原佐枝子、曾根照喜、友光達志、福永仁夫	大腿骨近位部 DXA	Osteoporosis Japan		1052-53	2002
藤原佐枝子	骨粗鬆症の危険因子	臨床医	28	1790-91	2002
Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suguki G, Fukunaga M	Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women.	J Bone Min Res (in press)			

鈴木隆雄, 岩佐 一, 吉田英世, 金 憲経他	地域高齢者を対象とした要介護予防のための包括的健診（「お達者健診」）についての研究—受診者と非受診者の特性について—	日本公衆衛生誌	50	39-48	2003
Ota N, Nakajima T, Ezura Y, Iwasaki H, Suzuki T, Hosoi T, Emi M	Association of a single nucleotide variant in the human tumor necrosis factor alpha promoter region with decrease bone mineral density.	Ann. Hum. Biol	29	550-558	2002
Ohmori H, Makita Y, Hosoi T, Suzuki T, Orimo H, Hata A	Linkage and association analysis of the osteoprotegerin gene locus with human osteoporosis.	J. Hum. Genet	47	400-406	2002
Kawano K. Ogata N. Chiano M. Molloy H. Hosoi T. Suzuki T. Orimo H. Kawaguchi H.	Klo tho gene polymorphisms associated with bone density of aged postmenopausal women.	J. Bone Miner. Res	17	1744-1751	2002
Iwasaki H, Emi M, Ezura Y, Ishida R, Kajita M, Kodaira M, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Swensen J, Orimo H.	Association of a Trp16Ser variation in the gonadotropin releasing hormone signal peptide with bone mineral density, revealed by SNP-dependent PCR typing.	Bone	32(2)	185-90	2003
Ishida R, Emi M, Ezura Y, Iwasaki H, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Ito H, Orimo H.	Association of a haplotype (196Phe/532Ser) in the interleukin-1-receptor-associated kinase (IRAK1) gene with low radial bone mineral density in two independent populations.	J Bone Miner Res	18(3)	419-23	2003
Hosoi T, Yoda T, Yamaguchi M, Amano H, Orimo H	Elderly women with oral exostoses had higher bone mineral density.	J Bone Miner Metab	21(2)	120-2	2003
Kajita M, Ezura Y, Iwasaki H, Ishida R, Yoshida H, Kodaira M, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Orimo H, Emi M	Association of the -381T/C promoter variation of the brain natriuretic peptide gene with low bone-mineral density and rapid postmenopausal bone loss.	J Hum Genet	48(2)	77-81	2003
Kazama H, Usui S, Okazaki M, Hosoi T, Ito H, Orimo H.	Effects of bezafibrate and pravastatin on remnant-like lipoprotein particles and lipoprotein subclasses in type 2 diabetes.	Diabetes Res Clin Pract	59(3)	181-9	2003

Ota N, Nakajima T, Ezura Y, Iwasaki H, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H, Inoue S, Ito H, Emi M.	Association of a single nucleotide variant in the human tumour necrosis factor alpha promoter region with decreased bone mineral density	Ann Hum Biol	29(5)	550-8	2002
Kawano K, Ogata N, Chiano M, Molloy H, Kleyn P, Spector TD, Uchida M, Hosoi T, Suzuki T, Orimo H, Inoue S, Nabeshima Y, Nakamura K, Kuro-o M, Kawaguchi H.	Klotho gene polymorphisms associated with bone density of aged postmenopausal women.	J Bone Miner Res	17(10)	1744-51	2002
Ogata N, Koshizuka Y, Miura T, Iwasaki M, Hosoi T, Shiraki M, Seichi A, Nakamura K, Kawaguchi H.	Association of bone metabolism regulatory factor gene polymorphisms with susceptibility to ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine and its severity.	Spine	15,27 (16)	1765-71	2002
Ogata N, Koshizuka Y, Miura T, Iwasaki M, Hosoi T, Shiraki M, Seichi A, Nakamura K, Kawaguchi H.	Association of bone metabolism regulatory factor gene polymorphisms with susceptibility to ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine and its severity.	Spine	15,27 (16)	1765-71	2002
Ohmori H, Makita Y, Funamizu M, Hirooka K, Hosoi T, Orimo H, Suzuki T, Ikari K, Nakajima T, Inoue I, Hata A.	Linkage and association analyses of the osteoprotegerin gene locus with human osteoporosis.	J Hum Genet	47(8)	400-6	2002
Ogata N, Matsumura Y, Shiraki M, Kawano K, Koshizuka Y, Hosoi T, Nakamura K, Kuro-O M, Kawaguchi H	Association of klotho gene polymorphism with bone density and spondylosis of the lumbar spine in postmenopausal women.	Bone	31(1)	37-42	2002
Urano T, Saito T, Tsukui T, Fujita M, Hosoi T, Muramatsu M, Ouchi Y, Inoue S.	Efp targets 14-3-3 sigma for proteolysis and promotes breast tumour growth.	Nature	20,417 (6891)	871-5	2002

Horiuchi T, Onouchi T, Inoue J, Shionoiri A, Hosoi T, Orimo H	A strategy for the management of elderly women with primary hyperparathyroidism: a comparison of etidronate therapy with parathyroidectomy.	Gerontology	48(2)	103-8	2002
Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, Hosoi T, Toba K, Kozaki K, Yoshizumi M, Ouchi Y	Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmeno-pausal women.	Menopause	9(1)	58-64	2002