

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極めて少ない。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³、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(EBM)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^{4,5}。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、前述のように我が国では、そもそも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永らく続けていることはEBMを推し進める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、骨粗鬆症検診で測定されている骨密度の低下が惹起する骨折リスクの増大を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. 対象

平成13年度の本厚生労働科学研究の分担研究「骨折リスク評価のための医学情報データベースの構築」⁶で検討した結果から、対象者は「60歳以上の女性」とした。必要な標本数は5年間追跡するとして約3500人と計算された。

対象者は、検診で用いられている骨量測定法としては最も有効性が高いと思われる腰椎骨密度測定による骨粗鬆症検診の受診者とした。骨粗鬆症検診を受託している医療機関は多数存在するが、バス搭載型の腰椎骨密度測定機を所有し、それをを用いた巡回検診方式を採用しているのは全国2機関しかない。その一方である大ヶ池診療所を本研究の研究協力施設とし、それに骨粗鬆症検診を依託している市町村から本研究への参加を募集した。さらに報告者らが独自に実施しているコホート研究⁷の対象自治体から3市町を加えた。

2. 方法

(1) データの入手方法

平成13年度の本厚生労働科学研究の分担研究「骨折リスク評価のための医学情報データベースの構築」⁶で検討した結果に基づき、個人情報保護に十分配慮した図1に示す方法でデータを入手した。

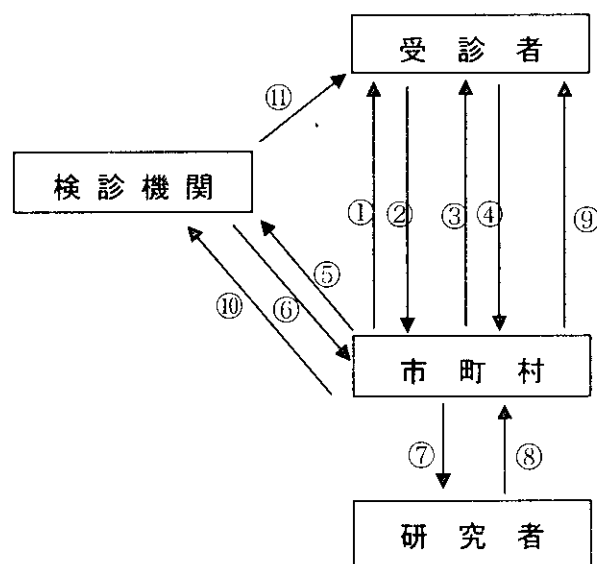


図1. 調査手順とデータの流れ

- | | |
|-------------|----------|
| ①協力依頼 | ⑦データ解析依頼 |
| ②協力の回答 | ⑧結果報告 |
| ③骨折既往調査票郵送 | ⑨結果の通知 |
| ④調査票返送 | ⑩検診の改善指示 |
| ⑤検診データの出力依頼 | ⑪検診の改善実施 |
| ⑥検診データの提出 | |

(2) 骨密度測定機のデータベースからのデータの抽出と変換

通常、骨密度測定機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。そこで、平成13年度の本厚生労働科学研究の分担研究「骨折リスク評価のための医学情報データベースの構築」⁶によって製造元の技術者と協議し、変換プログラムを開発した。これを用いて骨密度測定データを得た。

(3) 骨折既往の調査

検診受診後現在までの骨折既往を把握するために、平成13年度の本厚生労働科学研究の分担研究「骨折リスク評価のための医学情報データベースの構築」⁶によって骨折既往調査票を開発した(資料)。その調査票を過去の骨粗鬆症検診受診者に郵送し、記入と郵送による返却を求めた。

(4) データベースの構築

得られた骨密度測定値と骨折既往とをMicrosoft社Excel 2002のworksheet上に読み込んで、データ管理を行った。骨折の粗リスクや調整リスクは統計解析ソフトウェアSAS(Windows版、Release 6.12)を用いて計算した。

表1. 分析対象者の基本的特性

	平均	標準偏差
年齢(年)	67.9	5.3
身長(cm)	149.2	5.5
体重(kg)	52.7	8.1
腰椎骨密度(g/cm ²)	0.804	0.136
T-score	-2.1	1.2

C. 研究結果

1. 対象者の基本的特性

分析できた者は1143人であった。その追跡開始時の年齢、身長、体重を表1に示す。

骨折既往調査によって把握された骨折件数は190件であった。この内、骨粗鬆症性骨折でないと考えられる交通事故による骨折や作業中や運動中の事故や強打による骨折、頭蓋骨骨折と肋骨骨折、さらに捻挫との区別が完全にはできなかった足関節の骨折を除くものを骨粗鬆症性骨折と定義し、これが84件あった。さらにこれから骨折既往調査では全数が把握できないと考えられる脊椎椎体骨折を除外した骨粗鬆症性非椎体骨折が77件あった。前腕骨遠位端骨折は39件あったが、大腿骨頸部骨折は5件であった。

表2. 腰椎骨密度と年間骨折発生率(%)

	腰椎骨密度 T-score によるランク分け			
	T<-3	-3<=T<-2	-2<=T<-1	-1<=T<1
全骨折	3.66	2.75	2.32	2.26
骨粗鬆症性骨折	1.86	1.15	0.98	0.78
骨粗鬆症性非椎体骨折	1.55	1.06	0.98	0.78
前腕骨遠位端骨折	0.99	0.62	0.46	0.09

2. 骨密度と骨折率

表2は腰椎骨密度のT-scoreで対象者を4群に分類し、その群での年間骨折発生率を示したものである。また、これを図示したものが図2A~Dである。いずれの骨折も骨密度が低い群ほど量一反応的に高率に発生していた。

3. 骨密度と骨折リスク

表3は腰椎骨密度のT-scoreで対象者を上記と同様に4群に分類し、T-scoreが-1以上1未満群を基準とした場合の骨折リスクをオッズ比で表したものである。また、これを図示した

ものが図3 A~Dである。骨密度が低い群ほど骨折リスクが上昇しているが、95%信頼区間から分かるように、有意なリスク上昇は3SD

以上低下した群でのみ認められた。

骨折リスクの大きさは骨折部位毎に明らかに異なり、本研究では前腕骨遠位端骨折のリス

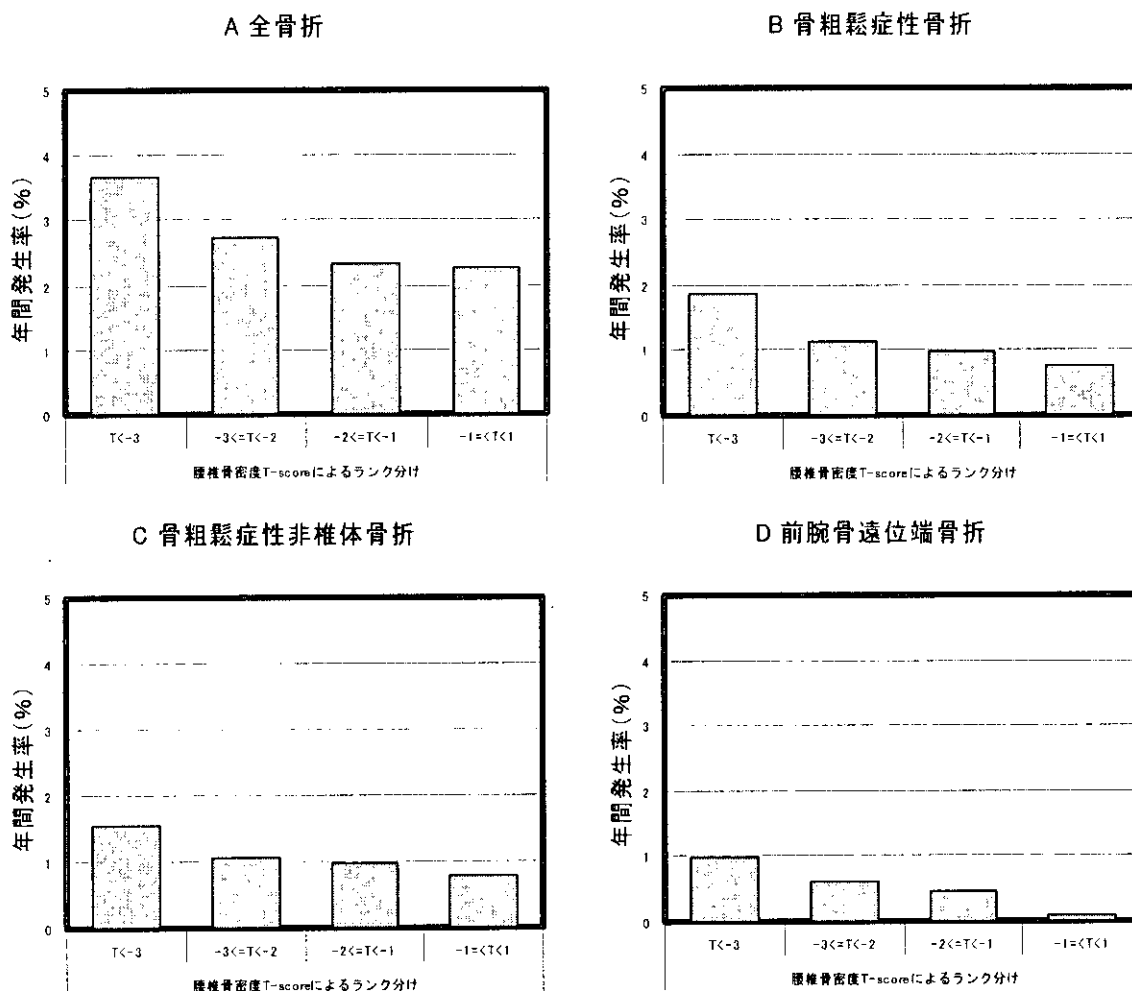


図2. 腰椎骨密度の t-score 別に見た年間骨折発生率

表3. 腰椎骨密度と骨折発生リスク(オッズ比とその95%信頼区間)

	腰椎骨密度 T-score によるランク分け				1標準偏差低下r 当りのオッズ比
	T<-3	-3<=T<-2	-2<=T<-1	-1<T<1	
全骨折	1.79 (1.08-2.97)	1.26 (0.77-2.07)	1.03 (0.61-1.75)	1	1.20 (1.05-1.38)
骨粗鬆症性骨折	2.55 (1.18-5.51)	1.50 (0.69-3.27)	1.28 (0.56-2.92)	1	1.35 (1.11-1.65)
骨粗鬆症性非椎体骨折	2.08 (0.95-4.57)	1.38 (0.63-3.03)	1.28 (0.56-2.92)	1	1.22 (1.00-1.50)
前腕骨遠位端骨折	12.1 (1.59-91.9)	7.35 (0.96-56.3)	5.46 (0.68-44.0)	1	1.56 (1.15-2.11)

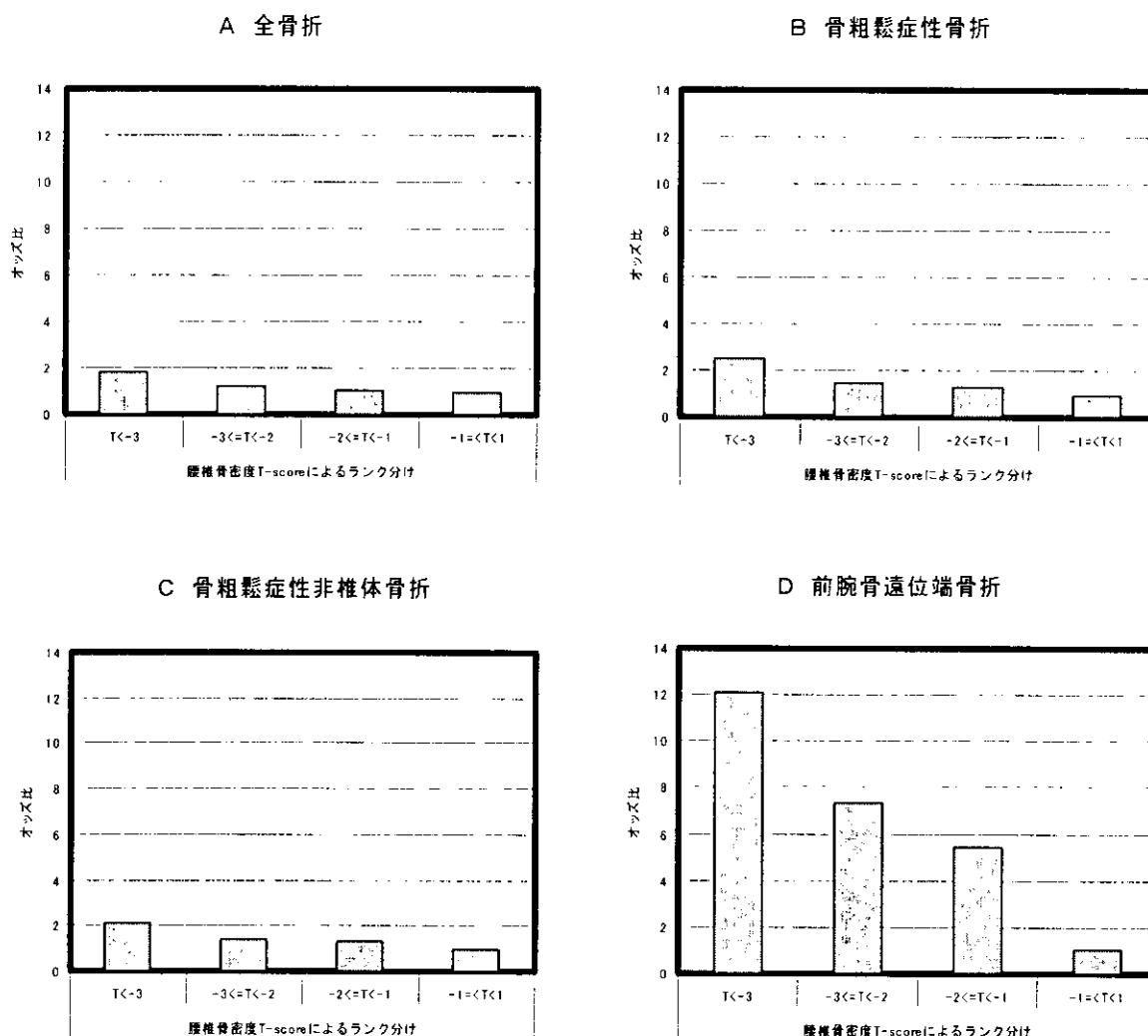


図3. 腰椎骨密度の t-score 別に見た骨折リスク

クの上昇が他の部位より明らかに大きかった。

骨密度の単位低下あたりの骨折リスクの上昇を明らかにするために、骨密度1SD低下毎のオッズ比を示したのが表3の最右欄である。いずれも有意なオッズ比で、骨折リスクが骨密度低下と共に用量-依存性に上昇することを示している。しかし、もっとも大きな上昇で前腕骨遠位端骨折の1.56で、いずれも2に達しなかった。

D. 考察

本回顧的コホート研究では、骨粗鬆症性非椎体骨折のリスクは腰椎骨密度の1SD低下当たり1.22倍となり、前腕骨遠位端骨折のそれは1.56倍になった。日本人を対象にした研究は極めて少ないが、Rossら⁸はハワイ在住の日系アメリカ人女性1098人(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。また、橈骨ではやや低いものの有意なリスクを呈していた。本研究の分担研究者である藤原⁹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。

これら以外の報告は、ほとんど白人のデータである。それを概括すると、Cummingsら¹⁰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、踵骨で測定された。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¹¹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、踵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¹²は、オーストラリアのDubbo市住民から抽出した60歳以上の女性1080人を大腿骨頸部骨密度を測定して平均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が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¹³、中央値で7.8年の追跡時点で、大腿骨頸部骨密度が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(1.1~1.5)であった。

Schottら¹⁴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。骨密度が1SD低下する毎の大腿骨頸部骨折の年齢、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 Lactら¹⁵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1SD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。

この部位特異的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。

本研究では椎体骨折を検討しなかったし、大腿骨頸部骨折は頻度が低く、検討できなかったもので、他の研究との比較性は残念ながら乏しい。しかし、Rossら⁸が検討した橈骨骨折についてはほぼ同様のリスク上昇であった。藤原⁹は、椎体骨折のリスク上昇は腰椎骨密度が1SD低下する毎に1.6倍とし、白人よりも低いリスク上昇を報告している。本研究では骨粗鬆症性骨折のリスク上昇は1.2倍代で、それよりも更に低くなっている。この原因は回顧的コホートの最大の弱点である脱落によるものと考えられる。高齢者での大腿骨頸部骨折は死亡のリスクを上げるし、ADLを低下せしめて脱落の原因となる。他の骨折でも大腿骨頸部骨折ほどではないにしても、そのようなことが起こりうる。しかし、脱落が骨密度に無関係に様に発生するとすれば、骨折例が脱落してもオッズ比は大きくは変化しない。ところが、現実には骨密度の低い群での脱落が高い群での脱落よりも高率に起こり、それが低骨密度における骨折リスクの上昇を underestimate する結果になっていると考えられる。

本研究は3年計画で開始されたもので、初年度は個人情報保護条例に抵触しないデータの収集方法の策定や骨密度データベースのデータ変換プログラムの開発、ならびに試験的郵送調査を行い、2年目と3年目で十分な標本数の調査を実施する予定であった。ところが2年で研究費補助金が打ちきりになったので、回顧的コホートの対象者の相当数が未調査のままに

なり、また、今回の分析での脱落者の再調査も十分に行うことができなかった。調査が完遂できれば、十分な標本数が得られ、再調査や近親者への調査によって脱落を少なくすることも可能であった。極めて残念である。しかし、本研究結果は真実の値よりやや小さなリスク上昇となっているとは言え、低骨密度が骨折リスクを有意に上げることを示し得たことは大きな成果であったと考えられる。

E. 結論

本研究は当初予定の3年の研究期間を2年に短縮させられたため、調査は未完となったが、それでも以下の結果が得られた。

1. 平成8年以降腰椎骨密度による骨粗鬆症検診を実施した6市町の検診受診者の内、本研究に参加承諾が得られ、骨折調査票が回収できた1143人を分析した。
2. 回顧的コホート研究期間中に190件の骨折が把握され、骨粗鬆症性と考えられる骨折が84件、骨粗鬆症性非椎体骨折が77件、橈骨遠位端骨折が39件、大腿骨頸部骨折が5件把握された。
3. 腰椎骨密度の1標準偏差低下当たりの骨折リスク(オッズ比と95%信頼区間)の上昇は、全骨折で1.20(1.05-1.38)、骨粗鬆症性骨折で1.35(1.11-1.65)、骨粗鬆症性非椎体骨折で1.22(1.00-1.50)、前腕骨遠位端骨折1.56(1.15-2.11)であった。大腿骨頸部骨折は発生数が少なく、分析できなかった。

以上のように、腰椎骨密度の低下は骨粗鬆症性骨折の有意なリスクとなることが明らかになった。ただしそのリスクの大きさは前腕骨骨折では先行研究と同等であったものの、骨粗鬆症性骨折全体や非椎体骨折では低かった。その原因の1つは、研究期間の短縮で予定していた追跡ができず、標本数が少なく、かつ脱落例の再調査ができなかったためと考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

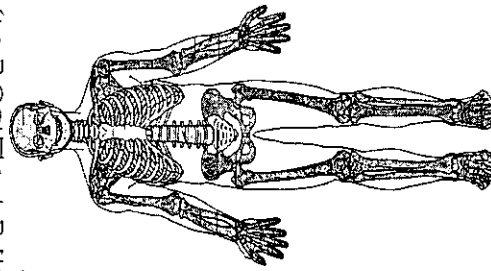
未発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事項はない。

1. 資料

1. あなたは**町が実施した骨粗しょう症検診(平成*年から開始)を受けた後に、骨折をしましたか。

はい いいえ	それは大腿骨けい部(太もものつけ根)の骨折でしたか はい いいえ	骨折した骨を下の図に○をつけて示してください 	いつ折りましたか 平成____年____月	どこで骨折しましたか 該当する場所に○を	骨折した時の状況を教えてください あてはまらない時は欄外に具体的に	骨折した時、医者にかかりましたか
			1. 家中(屋内) 玄関 居間 寝室 廊下 階段 風呂場 トイレ 縁側 2. 家の外(屋外)	1. 交通事故 2. 作業中、運動中の事故や強打 3. 50cm以上の高さから転倒、転落 4. 段差のないところで転倒 5. 転倒せずに骨折	1. かかった 2. かからなかった レントゲン撮影 1. 受けた 2. 受けなかった	
			2回(2カ所)の骨折した場合にはここに 平成____年____月	1. 家中(屋内) 玄関 居間 寝室 廊下 階段 風呂場 トイレ 縁側 2. 家の外(屋外)	1. 交通事故 2. 作業中、運動中の事故や強打 3. 50cm以上の高さから転倒、転落 4. 段差のないところで転倒 5. 転倒せずに骨折	1. かかった 2. かからなかった レントゲン撮影 1. 受けた 2. 受けなかった
			3回(3カ所)の骨折した場合にはここに 平成____年____月	1. 家中(屋内) 玄関 居間 寝室 廊下 階段 風呂場 トイレ 縁側 2. 家の外(屋外)	1. 交通事故 2. 作業中、運動中の事故や強打 3. 50cm以上の高さから転倒、転落 4. 段差のないところで転倒 5. 転倒せずに骨折	1. かかった 2. かからなかった レントゲン撮影 1. 受けた 2. 受けなかった

2. あなたは最近1年間に、どこかを歩いたり、走ったりしている時に転倒したことはありませんか。

はい
 いいえ

つまづいただけとか、よろめいただけでは含めません。地面や床に手やひざをついたり、しりもちをついたり、ばったりと倒れた場合を転倒とします。

はい
 いいえ

何回、倒れましたか。() 回

3. あなたは今までに、骨粗しょう症の治療を受けたことがありますか。

はい
 いいえ

期間()年から平成()年
 治療は現在も続けていますか。

はい
 いいえ

これでアンケートは終わります。お疲れさまでした。

アンケートは同封の封筒で**月**日までに返送ください。

J. 引用文献

- 1 厚生省大臣官房統計情報部編. 平成 10 年国民生活基礎調査第 4 巻、厚生統計協会、2000.
- 2 Kanis JA. Osteoporosis. Brackwell Sci. Oxford, UK, 1994.
- 3 折茂肇、他. 第 3 回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績. 日本医事新報. 1999;3916:46-9.
- 4 厚生省がん検診の有効性評価に関する研究班長 久道 茂 編著. がん検診の有効性等に関する情報提供のための手引. 日本公衆衛生協会、1998.
- 5 伊木雅之. 科学的根拠に基づく健康政策. 柳川洋他編. 地域保健活動のための疫学. 日本公衆衛生協会、2000.
- 6 三宅吉博. 骨折リスク評価のための医学情報データベースの構築. 伊木雅之編平成 13 年度厚生労働科学研究報告書 骨粗鬆症検診の有効性に関する研究—腰椎骨密度の低下は骨リスクの上昇をどの程度反映するか (H13-21EBM-016) , 2002, pp.13-31.
- 7 Iki M, et al. Bone mineral density of the spine, hip and distal forearm in representative samples of the Japanese female population -Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study- Osteoporos Int 2001; 12:529-37.
- 8 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.
- 9 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 : 「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.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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.

骨折予防における骨密度測定の意義と有効性

骨量測定・骨粗鬆症検診による骨折・骨粗鬆症予防のエビデンス

分担研究者 藤原佐枝子 放射線影響研究所臨床研究部・副部長

1990年1月1日以降に発表された英文論文に基づき、骨量測定・骨粗鬆症検診による骨折・骨粗鬆症予防のエビデンスを検討した。68の文献に基づき次の結果を得た。

二重X線吸収法(DXA)により測定された骨密度は、閉経周辺期以降の女性および中高齢男性において、将来の骨折発生の予知因子となる。

65歳以上の女性は、骨粗鬆症、骨折の危険性が高いので、65歳以上の女性に、スクリーニング検査としてDXAによる骨密度測定を行い、骨粗鬆症患者を見つけ治療開始することは、将来の骨折予防に有効であると考えられる。

閉経周辺期の女性は、短期的な骨折発生率は低く、1回の骨量測定が10年以上の長期にわたって骨折リスクを予知することが認められているが、その予知力は期間を経ると低下する。男性においても、骨密度と骨折リスクの関係は女性とほぼ同じであるが、骨密度の絶対値が高いため女性に比べると骨折発生率は低い。したがって、閉経周辺期の女性、あるいは男性にスクリーニングとして骨量測定する有効性は、費用対効果の検討が必要であろう。

ただし、65歳までのどの年齢の女性あるいは男性においても、骨粗鬆症の危険因子を持ち、骨粗鬆症リスクの高い人には、骨量測定を勧めるべきである。

超音波による骨評価法の測定値も、骨折を予知するという報告があるが、欧米においても縦断的調査は比較的少なく、日本人における縦断的調査によるエビデンスは確立されていない。本邦では、骨粗鬆症検診として広く行われているため、エビデンスを求めることは今後の課題である。

A. 研究目的

骨粗鬆症は骨折を起こすまで症状がないため、無症状の骨粗鬆症患者を見つける方法として骨量測定によるスクリーニングが考えられる。この研究の目的は、骨量測定によるスクリーニングで、将来の骨折を予防することができるかについてのエビデンスを検討することである。

一般的には、スクリーニングの有効性の評価は、無作為割付による試験で、スクリーニングした群としなかった群の発生率や死亡率が比較される。しかし、骨密度のスクリーニングに関するこのような試験はないため、スクリーニングの有効性については、過去に発表された骨密

度と骨折リスクに関する論文を検索し、評価、検討した。

各文献について、1)骨量は将来の骨折発生をどの程度予知できるのか。どの骨量測定法でも予知できるか。どの部位を測定しても予知できるのか。2)スクリーニングはどんな人を対象にすべきか。男女とも骨密度と骨折リスクの関係は同じか。若い人、超高齢者でも骨密度は骨折を予知するか。骨密度と骨折リスクの関係は日本人と欧米白人と同じかについて検討した。

B. 研究方法

文献の検索はPub Medを使った。検索

対象にした論文は、1990年1月1日以降に発表された英文論文で、対象者の年齢は19歳以上とし、キーワードとして、fracture, bone density, cohort studyをいずれもMeSH termsで検索した。これによって354件の論文が抽出された。検索の課程を下記に示す。

Search Most Recent Queries Time Result
#13 Search #9 AND #6 Field: MeSH Terms 03:38:31 0
#12 Search #9 NOT #11 Field: MeSH Terms 03:37:19 343
#11 Search #1 AND #2 AND #5 Field: MeSH Terms 03:36:41 324
#10 Search #7 NOT #8 Field: MeSH Terms 03:36:02 321
#9 Search #7 OR #8 Field: MeSH Terms 03:31:41 476
#8 Search #1 AND #2 AND #4 Field: MeSH Terms 03:31:07 155
#7 Search #1 AND #2 AND #3 Field: MeSH Terms 03:40:24 354
#6 Search epidemiology Field: MeSH Terms 03:30:04 7043
#5 Search predict* Field: All Fields 03:28:11 320737
#4 Search case-control study Field: MeSH Terms 03:27:34 210094
#3 Search cohort study Field: MeSH Terms 03:27:19 428278
#2 Search bone density Field: MeSH Terms 03:27:02 14634
#1 Search fracture Field: MeSH Terms, Limits: All Adult: 19+ years, Publication Date from 1990/01/01, only items with abstracts, English, Human 03:26:07 12832

文献検索において、前向きコホート調査に絞ったのは、1990年までに論文発表された骨量と骨折リスクをレビューした論文¹⁾によると、骨密度と骨折リスクの関係は、前向き調査より横断調査のほうが大きく、この差は、横断調査における対象者選択に関するバイアス、骨折後

の骨の減少が横断調査の結果に影響していることを指摘し、前向き調査を重視すべきであることを強調されているからである。文献検索は、前向きコホート調査に絞るため、キーワードにcohort studyを入れたが、文献には、コホート研究の一環として、横断調査あるいは症例・対照研究として解析されている論文も抽出された。今回の文献の検討は、原則として横断調査あるいは症例・対照研究を除いた。しかし、縦断調査が比較的少ない報告（例えば男性を対象とした調査など）については、抽出された横断調査あるいは症例・対照研究を検討した。日本人において骨密度と骨折の関係を調べた縦断調査は、現時点で、論文文化されたものはないが、本研究の最終目的であるガイドラインの作成には日本人データは欠かせないものと考え、著者らの現在印刷中の論文²⁾を含めて検討した。最終的に68の論文について検討を行った。

C. 研究結果と考察

1. 骨密度は骨折を予知するか(表1)

骨量と骨折リスクについては、欧米では、多くの縦断調査が行われ報告されている。その多くは、60-65歳以上の高齢白人女性を対象にしている。骨密度測定は、現在は、二重X線吸収法(Dual X-ray Absorptiometry, DXA)が主流であるが、1990年代初期までは、主に単一X線吸収法(Single X-ray Absorptiometry, SXA)が使われていた。SXAで測定した末梢骨骨密度^{1,3-5)}、あるいはDXAで測定した末梢骨あるいは躯幹骨の骨密度⁶⁻¹²⁾と骨折発生は統計的に有意な関連があり、骨密度が低下すると、どの部位の骨折においても骨折リスクは高くなった。

1985年から1994年までに発表された論文を検索、メタアナリシス¹³⁾した結果では、女性ではDXAあるいはSXAで測定した骨密度が1標準偏差(SD)低いと脊椎骨折のリスクは1.7~2.4倍、大腿骨頸部骨折のリスクは1.6~2.6倍、橈骨下端骨折のリスクは1.4~1.8倍、全骨折で

1.4~1.6倍であった。骨密度測定部位は、橈骨下端、踵骨、腰椎、大腿骨近位のどの部位でも、ほぼ同じ程度に将来の骨粗鬆症に関連した骨折を予測するが、大腿骨頸部骨折に関しては、大腿骨頸部自体の骨密度と最も関係が強く相対リスクは最も高く2.6であった。Cummingsら¹⁴⁾は、大腿骨頸部骨折については1999年のメタアナリシス(学会発表データ)、脊椎骨折については未発表データを使って、骨密度と骨折の関係を検討しているが、相対リスクは、Marshallら¹³⁾の結果とほぼ同じであった。

骨密度と骨折リスクの関係は、骨折の危険因子^{7,15-25)}、転倒の方向や程度²⁶⁻²⁸⁾、大腿骨の幾何学的計測値(頸部軸長、頸部幅など)²⁹⁾、骨代謝マーカー³⁰⁾、遺伝子³¹⁾を調整しても、骨密度1標準偏差低下に対する骨折の相対リスクは変わらなかった。

アジア人についての報告は、台湾³²⁾からの報告がある。その報告は、対象者数が少なく骨折数も少ないが、腰椎骨密度1SD低下で中等度外傷骨折が2.38倍になった。著者らの日本人の調査²⁾では、脊椎骨折の相対リスクは、腰椎骨密度1SD低下に対し1.54、大腿骨頸部骨密度1SD低下に対し1.78であった。大腿骨頸部骨折については、腰椎骨密度1SD低下に対し骨折の相対リスクは、60歳代2.13、70歳代1.35、80歳代1.00で、大腿骨頸部骨密度1SD低下に対し60歳代5.49、70歳代2.94、80歳代2.37で、年齢とともに相対リスクは低下した。大腿骨頸部骨折の予知は、腰椎骨密度より大腿骨頸部骨密度がよりよく予知した。骨密度1SD低下に対する脊椎骨折および大腿骨頸部骨折の相対リスクは、日本人においても白人と差はなかった²⁾。

脊椎のどの部分の骨折を腰椎BMDがよりよく予知するかについては、腰椎BMDは下部椎体(T11-L4)よりも、上部椎体(T4-10)をより強く予知したという報告がある³³⁾。

各部位の骨密度は、相関しているが、2箇所の骨密度を測定することで骨折の予

知率は高まった³⁴⁾。DXAによる骨量定量は、単位面積当たりの骨密度(Bone Mineral Density, BMD, g/cm²)を求めている。この値は骨の厚さを考慮していないので、体格の違いによる骨の大きさに影響される可能性がある。腰椎の前後方向と側方向からのデータを利用して椎体の体積を求め、単位体積当たりの骨塩量(volumetric BMD, g/cm³)が算出できる。大腿骨頸部の骨密度(BMD)とvolumetric BMDのどちらがよりよく骨折を予知するかについて検討されているが、骨折予知力は同じであった³⁵⁾。

2. 70歳以上の高齢者、閉経期女性においても骨密度は骨折を予知するか(表2)

75-80歳以上の高齢女性においても、骨密度は骨折リスクを予知する^{2,36-40)}。大腿骨頸部骨密度と大腿骨頸部骨折との関係は、80歳以上の高齢者では80歳以下に比べて、骨密度1SD低下当たりの相対リスクは低下するものの、骨密度は骨折を予知し、骨量測定は有効であると考えられる^{36,40)}。また、日本人を対象にした調査²⁾でも同様に、高齢になるほど骨密度1SD低下に対する脊椎および大腿骨頸部骨折の相対リスクは低下することが認められた。

40-50歳の閉経周辺期女性を対象にした骨密度と骨折の関係を縦断的に調べた報告は比較的少ない。年齢が若い場合調査集団から発生する骨折者数は少ないが、2-5年の比較的短期間の追跡調査^{11,41-43)}においても、15年の長期追跡調査⁴⁴⁾においても、閉経周辺期に低骨密度を示した女性は、将来の橈骨下端骨折、脊椎骨折、あるいは脊椎以外の骨折のリスクが高かった。

3. 男性においても骨密度は骨折を予知するか(表3)

男性においても、大腿骨頸部、転子部、腰椎、橈骨下端、踵骨のいずれの部位の骨密度も骨折を予知する^{2,38,45-49)}。男性は女性に比べ、骨折の発生率は低い、同じ骨密度におけるリスクは同じであった

2.48, 49)。

横断調査⁵⁰⁾、日本人の縦断調査²⁾において、男性では腰椎骨密度に比べ大腿骨頸部骨密度の方が、脊椎骨折はより強く予知した。横断調査で、男性の椎体骨の微細構造と BMD は脊椎骨折と関係があるとの報告もある⁵¹⁾。

4. 骨密度は長期に骨折を予知するか(表4)

多くの報告は 2-3 年の比較的短期間の追跡期間において骨密度と骨折発生との関係を求めているが、長期の追跡調査で、1 回の骨密度測定が、少なくとも 8 から 11 年後においても骨折を予知した⁵²⁻⁵⁴⁾。前腕骨骨密度については、25 年後の骨折を予知するという報告⁵⁵⁾がある。しかし、骨密度の予知力は、追跡期間が長くなると低下した^{54, 55)}。

5. その他の骨量評価法も骨折を予知するか(表5)

超音波による骨の測定(Quantitative Ultrasound, QUS)は、骨に超音波を当てることで、超音波伝播速度(speed of sound, SOS)、超音波減衰係数(broadband ultrasound attenuation, BUA)を得て、これを骨量評価に使っている。横断的あるいは症例・対照研究で、女性で大腿骨、橈骨、脊椎骨折を持つ人は、持たない人に比べ BUA 値は 15-30%低い傾向にあり、BUA が 1 SD 低下に対して脊椎骨折のオッズ比は 1.5-3 であった⁵⁶⁻⁵⁸⁾。縦断調査⁵⁹⁻⁶⁴⁾から、BUA、SOS と骨折との関係がより明らかに示されている。84 の文献のシステマテック・レビューによると、BUA、SOS の 1 SD の低下すると大腿骨頸部骨折リスクはそれぞれ 1.7-2.0 倍であった⁶⁵⁾。また、骨密度を考慮に入れても、相対リスクは変わらず、BUA や SOS は、骨密度とは独立して、骨折を予知すると考えられている^{62, 64)}。これらから、超音波測定値は、骨質に関する骨折リスクの一面を評価しているのではないかと考えられている。

その他の骨量の評価として中手骨の X 線撮影で、ファントムの陰影濃度との相

対値による骨量を評価する方法(RA)がある。中手骨皮質指数⁵²⁾の低下と大腿骨頸部骨折との報告があるが、統計的には有意ではなかった。手の external dimension と大腿骨頸部骨折を予知したが、internal dimension は関係しなかった⁶⁶⁾。RA によって評価された指節骨、中手骨骨量は、脊椎骨折あるいは脊椎変形と統計学的に有意な関連があった^{63, 67)}。これらのオッズ比は 1.5-2 前後であった。

6. 既報の「骨密度測定の有効性のガイドライン」(表6)

2002 年に、過去の論文のシステマテック・レビューにより骨密度のスクリーニングの有効性に関して 2 つのガイドラインが発表された。U.S. Preventive Services Task Force⁶⁸⁾は、「65 歳以上の女性にはルーチンに骨粗鬆症のスクリーニングをすべきである。骨粗鬆症リスクの高い女性には、60 歳からスクリーニングを開始すべきである。しかし、骨粗鬆症や骨折のリスクの低い女性にスクリーニングする適切な根拠はないので、60 歳以下の閉経後女性あるいは骨折リスクが高くない 60-64 歳の女性にルーチンに骨粗鬆症スクリーニングを行うことに対して賛成あるいは反対する勧告はしない」と結論づけている。

Cummings SR ら¹⁴⁾は、骨密度と骨折および治療に関するシステマテック・レビューから、骨折予防のための治療による利益は骨密度に依存する。すなわち、骨粗鬆症女性は骨折リスクが大きく、骨粗鬆症のない女性より治療から大きな利益が得られる。そこで、「65 歳以上の白人女性に骨密度を測定すること、危険因子を使って、骨密度測定のための閉経後女性を選ぶことは有効なことである。男性や白人以外の女性をスクリーニングすること、治療を受けている患者を骨密度でモニターすること、二次性の骨粗鬆症を評価すべき患者を同定するために骨密度を使うことに関しては、まだ十分に研究がなされていない」と結論している。2 つとも、65 歳以上の骨粗鬆症スクリーニン

グの有効性は認めているが、それ以下の閉経後女性については、他の危険因子などを考慮すべきであるという点で一致している。

D. 結論

DXAにより測定された骨密度は、閉経周辺期以降の女性および中高齢男性において、将来の骨折発生リスクを予知した。

骨粗鬆症性骨折の発生率から考えると、65歳以上の女性にDXAによる骨量測定をスクリーニングとして行うことは有効なことである。これによって、無症状の骨粗鬆症を見つけ、治療開始することは、将来の骨折予防に有効であると考えられる。閉経周辺期の女性では、短期的な骨折発生率は低く、1回の骨量測定が10年以上の長期においても骨折リスクを予知することが認められているが、その予知力は測定からの期間が長くなるほど低下する。男性においても、骨密度と骨折リスクの関係は女性とほぼ同じであるが、骨密度の絶対値が高く骨折発生率は低い。したがって、閉経期周期の女性、あるいは男性にスクリーニングとして骨量測定する有効性は、費用対効果の検討が必要であろう。

ただし、どの年齢においても、骨粗鬆症の危険因子を持ち、骨粗鬆症リスクの高い人には、骨量測定を勧めるべきである。

超音波による骨評価法の測定値も、骨折を予知するという報告があるが、欧米においても縦断的調査は少なく、日本人における縦断的調査のエビデンスは確立されていない。日本人における検討することが今後の課題である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 学会発表

藤原佐枝子 骨密度による骨折リスク評

価 第61回日本公衆衛生学会総会 自由集会 大宮 2002年10月23日

G. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事項はない。

H. 引用文献

1. Ross PD, Davis JW, Vogel JM, Wasnich RD. A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis. *Calcif Tissue Int* (1990) 46, 3 149-161
2. 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* 2003 (in press)
3. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, Genant HK, Mascioli SR, Scott JC, Seeley DG, Steiger P, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* (1990) 263, 5 665-668
4. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* (1991) 115, 11 837-842
5. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fractures incidence in women. *Ann Intern Med* (1991) 114, 11 919-923
6. Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* (1992) 7, 6 633-638
7. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG,

- Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* (1992) 135, 5 477-489
8. Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE, Gullberg B. Predicting various fragility fractures in women by forearm bone densitometry : a follow-up study. *Calcif Tissue Int* (1993) 52, 5 348-353
9. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley JA, 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) 341, 8837 72-75
10. 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, 9 765-771
11. Gnudi S, Malavolta N, Lisi L, Ripamonti C. Bone mineral density and bone loss measured at the radius to predict the risk of nonspinal osteoporotic fracture. *J Bone Miner Res* (2001) 16, 6 1130-1135
12. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren IE, Abbott TA, Chen YT, Berger ML, Satrora A, Sherwood LM. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: Evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Min Res* (2002) 17, 12 2222-2230
13. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *British Med J* (1996) 312, 1254-1259
14. Cumming SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* (2002) 16, 15 1889-1897
15. Nevitt MC, Cummings SR. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc* (1993) 41, 11 1226-1234
16. 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) 307, 6912 1111- 1115
17. Wasnich RD, Davis JW, Ross PD. Spine fracture risk is predicted by non-spine fractures. *Osteoporos Int* (1994) 4, 1 1-5
18. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* (1995) 332, 12 767-773
19. Seeley DG, Kelsey J, Jergas M, Nevitt MC. Predictors of ankle and foot fractures in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* (1996) 11, 9 1347-1355
20. Fox KM, Cummings SR, Williams E, Stone K. Femoral neck and intertrochanteric fractures have different risk factors: a prospective study. *Osteoporos Int* (2000) 11, 12 1018-1023
21. Chandler JM, Zimmerman SI, Girman CJ, Martin AR, Hawkes W, Hebel JR, Sloane PD, Holder L, Magaziner J. Low bone mineral density and risk of fracture in white female nursing

- home residents. *JAMA* (2000) 284, 8 972-977
22. 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) 153, 6 587-589
23. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren IE, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* (2001) 286 2815-2822
24. Lee SH, Dargent-Molina P, Breart Gerard. Risk factors for fractures of the proximal humerus: Results from the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* (2002) 17, 5 817-825
25. Vogt MT, Cauley JA, Tomaino MM, Stone K, Williams JR, Herndon JH. Distal radius fractures in older women: a 10-year follow-up study of descriptive characteristics and risk factors. *The study of osteoporotic fractures. J Am Geriatr Soc* (2002) 50, 1 97-103
26. Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, Resnick NM, Hayes WC. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* (1994) 271, 2 128-133
27. Greenspan SL, Myers ER, Kiel DP, Parker RA, Hayes WC, Resnick NM. Fall direction, bone mineral density, and function: risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. *Am J Med* (1998) 104, 6 539-545
28. Wei TS, HU CH, Wang SG, Hwang KL. Fall characteristics, functional mobility and bone mineral density as risk factors of hip fracture in the community-dwelling ambulatory elderly. *Osteoporos Int* (2001) 12, 12 1050-1055
29. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Gluer CC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* (1993) 8, 10 1211-1217
30. Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA. Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* (2000) 11, 1 76-82
31. McGuigan FE, Armbrecht G, Smith R, Felsenberg D, Reid DM, Ralston SH. Prediction of osteoporotic fractures by bone densitometry and COL1A1 genotyping: a prospective, population-based study in men and women. *Osteoporos Int* (2001) 12, 2 91-96
32. Shaw CK, Li YM, Wang LY, Chang TK, Li Y, Tzen KY. Prediction of bone fracture by bone mineral density in Taiwanese. *J Formos Med Assoc* (2001) 100, 12 805-810
33. Nevitt MC, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Thompson DE. Association of prevalent vertebral fractures, bone density, and alendronate treatment with incident vertebral fractures: Effect of number and spinal location of fractures. *Bone* (1999) 25, 5 613-619
34. Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RD. Predicting vertebral fracture incidence from

- prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporos Int* (1993) 3, 3 120-126
35. Cummings SR, Marcus R, Palermo L, Ensrud KE, Genant HK. Does estimating volumetric bone density of the femoral neck improve the prediction of hip fracture? A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* (1994) 9, 9 1429-1432
36. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int* (1994) 4, 325-331
37. Cheng S, Suominen H, Era P, Heikkinen E. Bone density of the calcaneus and fractures in 75- and 80-year-old men and women. *Osteoporos Int* (1994) 4, 1 48-54
38. Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, Laukkanen P, Avikainen V, Heikkinen E. Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five-year follow-up study in elderly people. *J Bone Miner Res* (1997) 12, 7 1075-1082
39. Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P. Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporos Int* (2000) 11 2 134-140
40. 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 Propective Study. *Osteoporos Int* (1998) 8, 3 247-254
41. Kroger H, Huopio J, Honkanen R, Tuppurainen M, Puntilla E, Alhava E, Saarikoski S. Prediction of fracture risk using axial bone mineral density in a perimenopausal population: a prospective study. *J Bone Miner Res* (1995) 10, 2 302-306
42. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res* (1996) 11, 2 293-297
43. Huopio J, Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. Alhava E. Risk factors for perimenopausal fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* (2000) 11, 3 219-227
44. Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: Equal risk factors for future fracture: A 15-year follow-up study. *Bone* (1996) 19, 1 9-12
45. De Laet CE, Van Hout BA, Burger H, Weel AE, Horman A, Pols HA. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* (1998) 13, 10 1587-1593
46. Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, Langlois JA, Orwoll ES. Risk factors for hip fracture in white men: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Bone Miner Res* (1998) 13, 6 918-924
47. Nyquist F, Gardsell P, Sernbo I, Jeppsson JO, Johnell O. Assessment of sex hormones and bone mineral density in relation to occurrence of fracture in men: a prospective population-based study. *Bone* (1998) 22, 2 147-151
48. The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group.

- The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. *J Bone Miner Res* (2002) 17, 12 2214-2221
49. De Laet C, Van Der Klift M, Hofman A, Pols H. Osteoporosis in men and women: A story about bone mineral density thresholds and hip fracture risk. *J Bone Miner Res* (2002) 17, 12 2231-2236
50. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne M, Rondeau C, Simon Y, Rohmer V, Basle MF, Audran M. Bone mineral density and vertebral fractures in men. *Osteoporos Int* (1999) 10, 4 265-270
51. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C, Duquenne M, Krebs S, Rohmer V, Basle MF, Audran. Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. *J Bone Miner Res* (2000) 15, 1 13-19
52. Cooper C, Wickham C, Walsh K. Appendicular skeletal status and hip fracture in the elderly: 14-year prospective data. *Bone* (1991) 12, 5 361-364
53. 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) 8, 10 1227-1233
54. 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) 13, 1 107-113
55. Duppe H, Gardsell P, Nilsson B, Johnell O. A single bone density measurement can predict fractures over 25 years. *Calcif Tissue Int* (1997) 60, 2 171-174
56. Travers-Gustafson D, Stegman MR, Heaney RP, Recker RR. Ultrasound, densitometry, and extraskelatal appendicular fracture risk factors: a cross-sectional report on the Saunders County Bone Quality Study. *Calcif Tissue Int* (1995) 57, 4 267-271
57. Gonnelli S, Cepollaro C, Agnusdei D, Palmieri R, Rossi S, Gennari C. Diagnostic value of ultrasound analysis and bone densitometry as predictors of vertebral deformity in postmenopausal women. *Osteoporos Int* (1995) 5, 6 413-418
58. Stegman MR, Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Lappe JM. The association of patellar ultrasound transmissions and forearm densitometry with vertebral fracture, number and severity: the Saunders County Bone Quality Study. *Osteoporos Int* (1996) 6, 2 130-135
59. Heaney RP, Avioli LV, Chesnut CH 3rd, Lappe J, Recker RR, Brandenburger GH. Ultrasound velocity, through bone predicts incident vertebral deformity. *J Bone Miner Res* (1995) 10, 3 341-345
60. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* (1996) 348, 9026 511-514
61. Mele R, Masci G, Ventura V, de Aloysio D, Bicocchi M, Cadossi R. Three-year longitudinal study with quantitative ultrasound at the hand phalanx in a female population. *Osteoporos Int* (1997) 7, 6 550-557
62. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM.

- Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med (1997) 157, 6 629-634
63. Huang C, Ross PD, Yates AJ, Walker RE, Imose K, Emi K, Wasnich RD. Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study. Calcif Tissue Int (1998) 63, 5 380-384
64. Gnudi S, Ripamonti C, Malavolta N. Quantitative ultrasound and bone densitometry to evaluate the risk of nonspine fractures: a prospective study. Osteoporos Int (2000) 11, 6 518-523
65. Gregg, EW, Kriska AM, Salamone LM, Roberts MM, Anderson SJ, Ferrell RE, Kuller LH, Cauley JA. The epidemiology of quantitative ultrasound: A review of the relationship with bone mass, osteoporosis and fracture risk. Osteoporosis Int (1997) 7, 89-99
66. Huang Z, Himes JH. Bone mass and subsequent risk of hip fracture. Epidemiology (1997) 8, 2 192-195
67. Versluis RG, Petri H, Vismans FJ, van de Ven CM, Springer MP, Papapoulos SE. The relationship between phalangeal bone density and vertebral deformities. Calcif Tissue Int (2000) 66, 1 1-4
68. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: A review of the evidence for the U. S. prevention services task force. Ann Intern Med (2002) 137, 6 529-541

表1. 骨密度は骨折を予知するか

I システマティックレビューかメタアナリシス

文献番号	著者	出版年	対象	方法	結果変数	結果
1	Ross PD, et al.	1990	既存論文	出版された骨量報告からのデータと非外傷性骨折と骨折のリスクに関して再解析。	骨折の発生	多くの研究において、低骨量は骨折リスクの増加と関連性があり。関係の差は、前向き研究の間よりも、断面研究の間におけるほうがより大きい。これは対象者選択に関するバイアス、または、骨折後の骨損失が、横断研究の所見に強く影響しているであろうということを示唆している。
13	Marshall D, et al.	1996	11の前向きコホート集団。約90,000人年の観察期間で、2000以上の骨折。	1985年から1994年に発表された前向きコホート調査のメタアナリシス。1990年から1994年に発表された大腿骨頸部骨折の症例・対照研究のレビュー	骨粗鬆症性骨折の有無	すべての骨密度測定部位は、同じように骨折予知力(RR1.5(1.4-1.6))あり。ただし、椎体骨密度の椎体骨折(RR2.3(1.9-2.8))、大腿骨頸部骨密度の大腿骨頸部骨折(RR2.6(2.0-3.5))の予知力は高かった。この結果は症例・対照研究においても同様。
14	Cumming SR, et al.	2002	MEDLINE検索で骨密度と椎体および大腿骨頸部骨折リスクの関連を検討したメタアナリシスレビュー	Fixed-effects model	骨折発生	骨密度は骨折を予知し、年齢と一緒に使うと閉経後白人女性における骨折の絶対リスクを推計できる。大腿骨近位BMDは、他の部位より強く大腿骨頸部骨折を予知する。男性および白人以外の女性における骨密度と骨折の関係の結果は十分ではない。骨折予防の治療の利益は骨密度に依存する。骨粗鬆症女性は骨折リスクが大きく、骨粗鬆症のない女性より治療から大きな利益が得られる。

IVa コホート研究、要因-対照研究、縦断研究

文献番号	著者	出版年	対象	方法	結果変数	結果
3	Cummings SR, et al.	1990	年齢65歳以上の黒人でない女性9703人	踵骨、遠位橈骨、近位橈骨BMDを測定(単一光子吸収法)。平均追跡期間1.6年。Cox比例ハザードモデル	大腿骨頸部骨折	年齢を補正後、大腿骨頸部骨折の相対リスクは、踵骨BMD1SD減少で1.66(95%CI=1.22-2.26)、遠位橈骨BMDで1.55(95%CI=1.13-2.11)、近位橈骨BMDで1.41(95%CI=1.06-1.88)。3つの測定値はどれも、ほかの2つより、大腿骨頸部骨折のよりよい有意な予知因子にはならなかった。BMDを補正後、大腿骨頸部骨折のリスクは、年齢が10歳増加するごとに2倍(RR=2.09;95%CI=1.31-3.33)。
4	Seeley DG, et al.	1991	地域リストからリクルートされた、年齢65歳以上の歩行可能な黒人でない女性 9704人	遠位橈骨、近位橈骨、踵骨における骨量を測定(単一光子吸収法)。平均追跡期間2.23年。骨折はX線診断。年齢補正ハザード比。	骨折の発生	手首、足、上腕骨、大腿骨頸部、肋骨、趾、下腿、骨盤、手、鎖骨の1つ以上の骨折発生における全ハザード比は、遠位橈骨BMD1SD低下で1.65(95%CI=1.49-1.82)。足首、肘、指、顔の骨折はどの測定部位の骨量とも関連性がなし。これらの骨折の全ハザード比は、遠位橈骨BMDで1.12 (95%CI=0.96-1.30)。