

図-2 年齢と骨代謝マーカーの関係 (n=282)

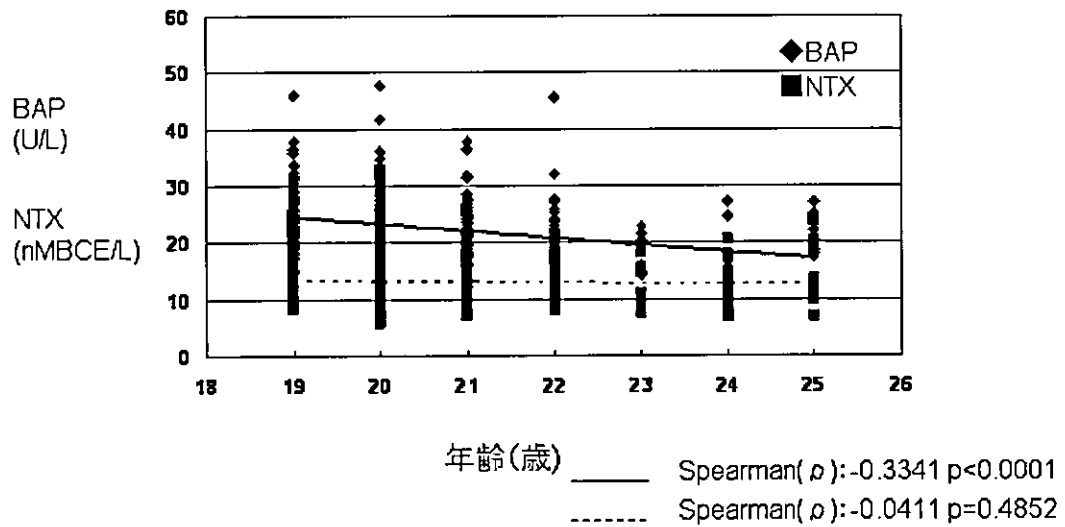


図-3 初経後期間と骨代謝マーカーの関係 (n=282)

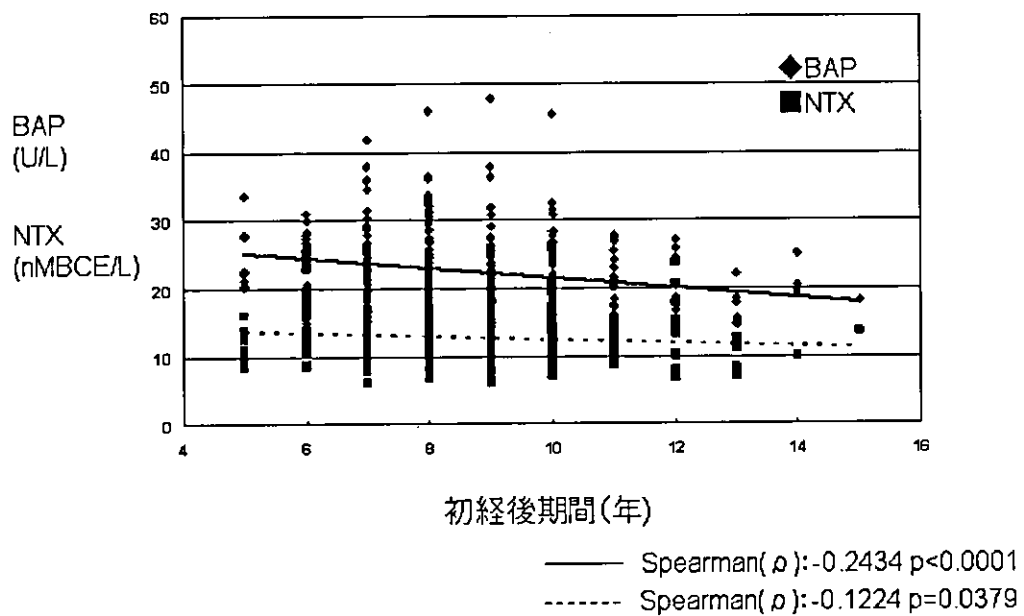


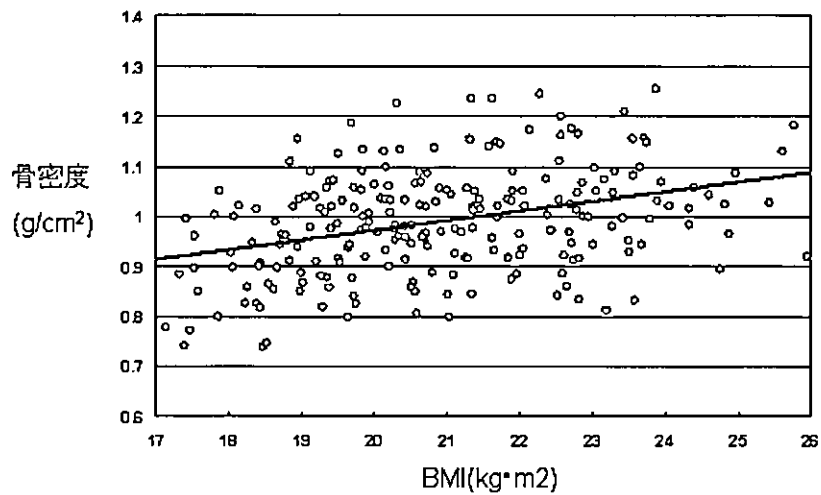
表-4 腰椎 L2-4 骨密度と各因子の相関関係

(n=254)

	項目		相関係数	p
背景	年齢	(歳)	0.008	0.895
	身長	(cm)	0.18	0.004
	体重	(kg)	0.479	<0.0001
	BMI	(kg/m <sup>2</sup> )	0.444	<0.0001
	初経年齢	(歳)	-0.122	0.053
	出生時体重	(g)	0.181	0.005
	出生時週数	(週)	0.056	0.531
血中濃度	Ca	(mg/ml)	-0.041	0.52
	P	(mg/dl)	-0.064	0.309
	iOC	(g/dl)	-0.294	<0.0001
	NTX	(ng/ml)	-0.06	0.338
	BAP	(nMBCE/L)	-0.132	0.036
	ALB	(U/l)	-0.02	0.757
	OPG	(pmol/l)	0.006	0.932
	sRANKL	(pmol/l)	0.101	0.117
栄養素摂取量	蛋白質	(g)	0.065	0.3
	脂質	(g)	0.022	0.723
	炭水化物	(g)	-0.044	0.481
	カルシウム	(mg)	0.061	0.333
	アルコール	(g)	0.013	0.842
	脂肪酸	(g)	0.007	0.916
	コレステロール	(mg)	0.172	0.006
	カリウム	(mg)	0.061	0.332
	レチノール	(micro g)	0.054	0.39
	リン	(mg)	0.095	0.133
	ビタミンD	(micro g)	0.059	0.348
	身体活動量	質問表総エネルギー	(MET-hr/day)	0.184
ライフコーダー総消費エネルギー		(kcal/day)	-0.3	<.0001
ライフコーダー運動時間		(min/day)	0.034	0.587
ライフコーダー歩行数		(steps/day)	0.021	0.74

図-4 BMI と腰椎 L2-4 骨密度との相関

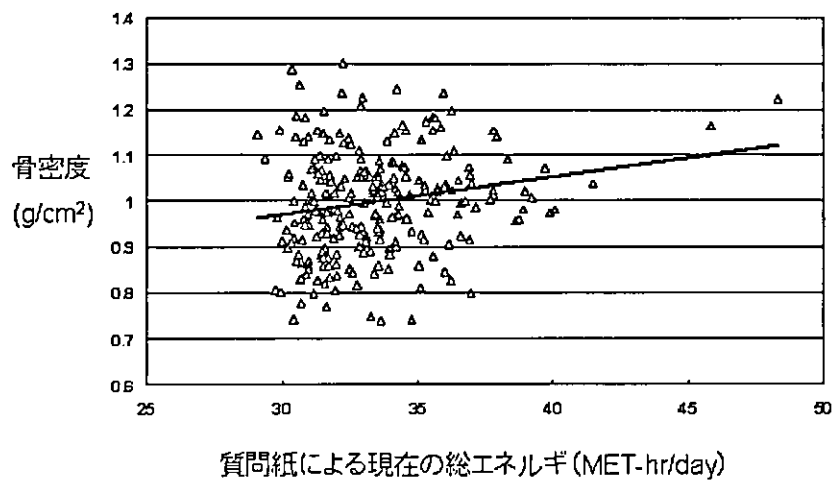
(n=282)



Spearman( $\rho$ ): 0.4359  $p < .0001$

図-5 現在の総エネルギーと腰椎 L2-4 骨密度との相関

(n=282)



Spearman( $\rho$ ): 0.4049  $p < .0001$

表-5 重回帰分析結果

項 目		Parameter Estimate	Pr >  t	Standardized Estimate
BMI	1kg/m <sup>2</sup>	0.01813	<.0001	0.45201
過去の運動歴	yes/no	0.06236	0.0059	0.15034
現在の総エネルギー	1MET-hr/day	0.00500	0.0329	0.11667
コレステロール	Mg/kcal	0.22200	0.0667	0.09963

表-6 過去/現在の身体活動の状況

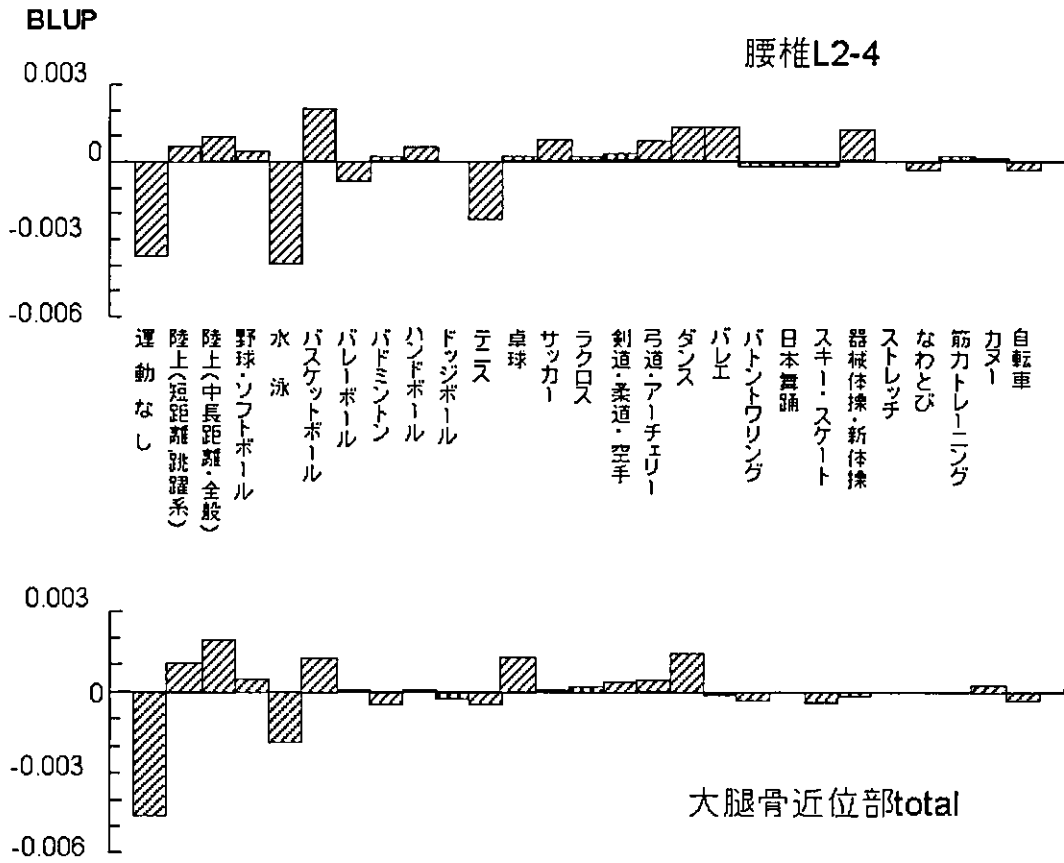
(n=282)

項目		mean	SD
平均強度 (METs)	過去	5.2	2.1
	現在	1.2	1.8
1回あたり平均時間 (min)	過去	118.8	55.7
	現在	16.5	35.5
月あたり日数 (day)	過去	14.0	8.3
	現在	4.7	10.3

表-7 骨密度に関連する変数の検討

	項目	推定量	p-value
過去	部位(腰椎)	0.08232	0.06
	運動強度	0.00051	0.86
	1回あたり時間	0.00034	0.007
	月実施回数	0.00097	0.24
	ハイインパクト(無)	-0.01175	0.24
現在	運動強度	0.00114	0.80
	1回あたり時間	-0.00020	0.39
	月実施回数	-0.00007	0.90
	エネルギー摂取	0.00002	0.02
	BMI	0.01619	<.0001

図-6 運動の種類（変量効果）に対する良線型不偏予測値（BLUP）



長寿科学総合研究事業：骨粗鬆症におけるテーラーメイド医療の確立に関する  
研究

平成 16 年度分担研究報告

骨粗鬆症における介入ポイントの決定と骨折危険因子の解析

分担研究者 白木正孝 成人病診療研究所所長

研究要旨

骨粗鬆症の治療介入の是非を個人レベルで決定することはかならずしも容易ではない。一般には日本骨代謝学会診断基準を満足してから介入が行われることが多いが、診断基準のカットオフ値よりも高い骨密度で骨折する例も多くみられる。今年度においては Nagano cohort 研究のサブグループを用いて新規脊椎骨折発生状況からみた骨折予防介入ポイントの推定を行うとともに、骨折発生の危険因子としてどのような要因を検討したらよいかを検討した。結果的に閉経後女性の新規脊椎骨折発生に対する危険因子として、年齢、既存骨折の存在、基礎骨密度および基礎骨代謝マーカー高値が有意な要因として抽出された。とくに既存骨折の存在はそれだけで骨密度にも年齢にも依存することなく新規骨折発生率を押し上げた。骨密度からみた新規脊椎骨折発生率は基礎腰椎骨密度-2.0SD(若年女性骨密度平均値-2.0SD 値)付近から急激に上昇し、このことは各年代に共通であった。従って、現在の診断基準(-2.6SD)では骨折発生予防のための介入基準としてはやや低すぎる可能性が示唆された。ここに新しい介入基準として-2.0SD を提案したい。

A. 研究目的

骨粗鬆症は最近のコンセンサスにより骨強度の低下した全身性の骨格異常と定義された。骨強度とは骨の量(骨密度)と骨の質からなるといわれ(1)、従来骨量でほとんど説明されてきた骨折発生機序にあらたに骨の質が付け加えられた。しかし、骨の質を具

体的に測定する手段は骨代謝マーカーのみであり、その他の要因については、今のところ臨床応用できていない。従って現在に至も、骨粗鬆症の診断は骨密度を主体とする診断方法にたよらざるを得ない。この診断方法を用いて診断された骨粗鬆症による骨折発生はビスフォスフォネー

ト(BP)製剤やラロキシフェン製剤により効率的に予防しうるようになった(2-7)。これら薬剤の介入を行うべきか否かの判断には骨密度測定が広く用いられている(8)。なぜならば、骨密度の T Score が 1 低下すると新規骨折リスクは約 2 倍となるからである。しかし最近、骨密度による骨粗鬆症介入基準に関して新しい議論が沸き起きている。米国骨粗鬆症リスク評価試験(NORA study)において新規骨折を起こした多くの患者の観察開始時骨密度は WHO 基準である -2.5SD を上回っていたのである(10,11)。本研究は骨密度測定が末梢骨でなされており、観察した新規骨折は長管骨で観察されている。すなわち、骨粗鬆症においてもっとも高頻度に発生する脊椎骨折を対象とした試験ではない。さらに我が国と米国ではそもそも骨折の発生部位と頻度に差があることが知られている(12,13,14)。従って、新規脊椎骨折からみた介入ポイントの検索を日本人で行うことは我が国における骨粗鬆症治療指針の策定上極めて重要なことと考えられる。介入ポイントをより高い骨密度におくことは、しかしながら骨粗鬆症治療費の高騰を招く可能性はある。もしもこのことにより骨粗鬆症による骨折が減少したにしても、そのことによる川下費用の減少と、治療必要患者の数の増大、すなわ

ち川上における医療コストがバランスしうるか否かは今後の検討をまたなければならない。しかし、昨今の医療経済状況からみて介入必要患者数の増加が許容できるか否かは明らかではないがより焦点をしばった介入が行われるべきであることは明白である(15)。我が国における骨粗鬆症医療費は年間約 1000 億円の薬剤費が支払われている。にもかかわらず、大腿骨頸部骨折の発生頻度は 1987 年において 53,000 例と推定されたのに対し、2002 年度においては 120,000 例に増加している。このような事実はいまだに十分な介入が我が国の骨粗鬆症患者になされていないことを意味するのかもしれない。このような事情から今年度においては新規脊椎骨折の発生頻度からみてどの程度の骨密度レベルから介入を行うべきかを検討した。

## B 研究方法

1)研究機関：成人病診療研究所をその機関とした。本研究所においては 1993 年度より現在まで骨粗鬆症長期介入試験が行われており、現在までに 3500 名の閉経後婦人が同意取得ののちに研究に登録されている(Nagano cohort)。登録された骨粗鬆症患者は無作為に各種治療に割り付けられ、一方非骨粗鬆症患者は介入なしに経過観察されている。登録時には年齢、身長、体重、骨密度(腰椎)が測定され、脊椎レン



トゲン撮影が行われ、脊椎既存骨折の有無が検討されている。脊椎レントゲン撮影と腰椎骨密度は1-2年間隔でくり返され、新規骨折の発生の有無と腰椎骨密度の推移が検討されている。

- 1) この Nagano cohort より無治例、観察開始時尿中 DPD の測定がなされている例 555 例を選択し今回の検討に供した。
- 2)尿中 DPD は尿サンプルを加水分解後 HPLC にて測定した。腰椎骨密度は DPX-L または DPX-IQ にて測定した。DXA 法による変動係数は 0.5%であった(18)。脊椎レントゲン撮影を1-2年間隔で行い、脊椎骨折の有無を観察開始時および観察中において判断した。ここで脊椎骨折の有無は Genant らの半定量法(19)にて行い、もしも骨折の有無が判断困難な場合には Fukunaga らの方法に準じた定量法にて判断した(20)。
- 3)統計学的検討：すでに脊椎骨折の危険因子はいくつか報告があり、骨密度、年齢、既存骨折、ステロイド治療、高代謝回転、家族歴、視力低下、低体重、神経筋機能異常、喫煙などが知られている(21)。しかし、これらのうちデータセットが完備し、

かつ統計的パワーが十分にあった危険因子は年齢、既存骨折、体格(BMI)、および尿中 DPD であったので、これらのみを危険因子解析に用いた。今回の検討では脊椎新規骨折に焦点をあてたので、その他の骨折についてはそれが存在しても無視して、脊椎新規骨折例のみを新規骨折例として解析した。新規骨折率の計算は総骨折数を観察期間で除した年人法で計算し、Byar らの方法に準じた 95%CI を個々の例で計算した(22)。Cox 非礼ハザードモデルを危険因子の新規骨折に対する効果の確認に用いた。カトオフ値の検定には diagnostic test の検定に用いる標準的な方法を用いた(23,24)。すなわち、感度、特異度を ROC 解析にて検討した。統計解析は SAS にて行った。

- 4)倫理的配慮：研究プロトコルは成人病診療研究所倫理委員会にて審査を受け、全ての対象者において説明に基づく文書同意をえた。

## B. 結果

- 1) 症例の基本的属性  
症例の基本属性を表 1 に示した。

ここで骨粗鬆症(OP)と診断されたものは 124 例(22.3%)、骨減少(PN)と診断されたものは 283 例(51.0%)、骨密度正常(NR)と診断されたものは 148 例(26.7%)であった。診断は WHO 基準に従い行った。すなわち、腰椎骨密度の T Score が-2.5 を下回ったものを OP、-2.5 から-1.0 のものを PN とし、-1.0 以上のものを N とした。これらの診断において日本人女性の若年性常人の腰椎骨密度値として  $1.192 \pm 0.146 \text{g/cm}^2$  を採用した(26)。OP, PN および NR の平均年齢はそれぞれ 68, 7, 64.1 および 60.5 才であり骨密度とは負の相関関係を示した。平均 BMI もまた BMD とは正の相関を示し、平均観察期間も骨密度とは正の相関を示した。この理由については考察の項で述べる。表 2 には今回の主たる検討領域である骨減少(PN)をさらに骨密度 T-score で細分化した群わけを示す。既存骨折はこのように細分化してもなお骨密度が低下するほど既存骨折有病率が高まった。

2) 新規脊椎骨折: 既存骨折の有無別に新規脊椎骨折の発生率を骨密度階層別、また年齢階層別に示したものが表 3 である。表からあきらかなよ

うに、既存骨折を有する群では新規脊椎骨折発生率はもたない群に比べて高く、かつ年齢および観察開始時骨密度と相関しなかった。一方、既存骨折がない群においては新規脊椎骨折の発生率には明らかな骨密度依存性と年齢依存性が観察され、骨密度階層別にみると -2.0~-2.5SD 領域から、また年齢階層別にみると 65~69 才代から急激な骨折率の増加を観察した。この現象を Kaplan-Meier plot でみたものが図 1 および 2 である。ここで既存骨折があるものは年齢や骨密度にかかわらず一括して表示した。これらの例では新規脊椎骨折発生リスクは極めて高く、新規骨折発生にいたる期間の中央値は 3~4 年であった。既存骨折がない群においては OP 群と PN(L)群の骨折発生率が他群にくらべ高値であった。

3) 骨折危険因子解析: 既存骨折をもたない群において新規脊椎骨折の発生に寄与する危険因子解析を Cox 回帰にて検討した。Cox 回帰で有意な危険因子であると抽出さ

れたものは年齢、基礎骨密度、および対数変換した尿中 DPD 値であった。表 4 には最終モデルに選択された変数を示した。ここで回帰係数が負であるのは、大きい値ほど骨折リスクが小さくなることを示している。

- 4) 時間を加味した新規骨折発生予測; 同様の検討を時間変数を考慮できる Weibull モデルにて検討した。全く同様の危険因子が抽出された。また Weibull Scale が 1 よりも小さいということは、骨折リスクが時間依存性に高まることを示している。Weibull モデルが便利な点は将来の骨折予測率を計算することができる点にある。表 5 で得られたモデルにより 3 年以内に骨折が発生する確率を求め図示したものが図 3 である。ここでは骨密度に対する骨折発生予測率を年齢別に示しているが、尿中 DPD はその中央値である 7.1nM/mMCR に固定した場合を示している。図からも明らかなように、骨密度の新規骨折予測率に対する効果はより高年齢で増幅される傾向があった。こ

れは大腿骨頸部骨折の発生率においても同様の観察がなされている(26)。図 4 では骨密度を連続量ではなくアナログスケールで示した場合の新規脊椎骨折発生予測値を示した。骨密度のスケールは各階層の中央値をもってプロットした。ここまでの検討で骨密度の骨折に対する危険度は直線性が棄却されなかったが、図 4 では明らかににより低骨密度領域で新規骨折発生率はかえって低下する傾向を示した。この点については考案の項で討論したい。図より明らかなように新規脊椎骨折発生率は -2.0~-2.5SD の領域で急速に立ち上がり、特に高齢者ほどその傾向は顕著であった。

- 5) 介入ポイントの感度と特異度: 今回の検討における我々の目標は治療されるべき介入ポイントをどのように決定するかであった。骨粗鬆症治療に関する我が国のガイドラインでは既存脆弱性骨折がある場合は治療介入を行うことになっている(27)ので、既存骨折がない症例においてどの程度の骨密度から

介入を行うべきかを検討した。ROC 解析による AUC は年齢が 0,793、骨密度が 0.769、対数変換 DPD が 0.800 であった。従ってどの要因も介入ポイント決定に対し同程度の有効性を有すると考えられた。骨密度と年齢を同時にロジスティック解析したところ AUC は 0,844 となり、3つのパラメータを同時に用いた場合には AUC は 0.874 であった。従って3つのパラメータを同時に代入すればより有効な骨折介入ポイントが決定しうるものと考えられた。骨密度の介入に関するカットオフ値を求めるため、-2.0 T score および -2.5 T score をそれぞれカットオフ値として ROC 解析を行った結果を図5に示す。カットオフ値を -2.0 t score とした場合の感度と特異度はそれぞれ 0.80 と 0,68 であり、それを -2.5 T score に引き下げても感度が 0.3 低下し、特異度が 0.17 上昇したに留まった。同様の検討を年齢と logDPD で行ったところ、年齢のカットオフ値は 70 才であり、log DPD のそれは 2 であった。

## C 考案

骨粗鬆症の骨折発生を予防するためにはその正確な診断とどの時点から介入を行うかの判断が極めて重要である。というのも最近の骨粗鬆症治療の進歩により脊椎骨折のみならず大腿骨頸部骨折の予防すらも視野に入ってきたからである。骨粗鬆症の診断基準としては WHO の提唱した基準が世界的に用いられている。しかし介入基準に関しては最近の NORA 研究 (10,11)により、混乱が生じている。すなわち、この研究においては、短期間の新規骨折の発生状況からみて、介入ポイントは明らかに診断基準とは異なっていたと報告しているからである。彼等は介入は -1.8 T score から開始されるべきであると提唱している(28)。すでに報告されているように新規骨折リスクは年齢、骨折部位、および他の骨折リスクにより異なり、骨密度に無関係にこれらリスク依存性に介入ポイントを決定しなくてはならないとされる。この点を考慮して現在 WHO では新規骨折を予測するアルゴリズムを開発中である。しかし、このアルゴリズムは各人種ごとに検証されなければならない。なぜならば骨折リスクは人種により異なることが予測されるからである。

脊椎骨折はその他の骨粗鬆症に起因した骨折に比べ約 10 倍の発生頻度

がある。この骨折は他の骨折と同様患者の QOL を低下させることが知られている(29-31)。しかしこの脊椎骨折発生リスクに関して研究した報告は少ない。これは本骨折発生に関する研究上様々な制約があるからである。たとえば、脊椎骨折は多くが無症状であるため、その発生時期の同定が少なくとも臨床的には困難である(32)。その同定のためには定期的なレントゲン撮影が必要であるが、それはコスト的にもレントゲン被曝の点からも一般住民を対象とした研究にはむかない。従って多くの骨折発生研究は患者自身が自分で申告する長管骨骨折に限定されていることが多い。また脊椎骨折の判定がむずかしいということもこの分野の研究を妨げる要因となっている。最後のそして最も大きな問題は倫理的な配慮から長期間にわたり骨粗鬆症患者を無治療で観察することが許容されなくなっているという点があげられる。

Nagano cohort 研究は脊椎骨密度と骨折発生に関して長期間の観察研究を行うため 1992 年より開始され現在も対象の登録は継続的に行われている。この参加者は全て文書同意が取得され、そのプロトコルは成人病診療研究所倫理委員会にて承認をうけている。この対象者は骨粗鬆症、骨減少、および正常骨密度例よりなり、おそら

く一般の住民の分布とは多少構成がことなるとはいえ、登録時および経過途上で脊椎レントゲン撮影が定期的に行われている点で貴重な集団である。この集団における骨折判定は基本的には Genant らによる半定量法で行われているが、その判定は部外の二名の熟練者により検証がなされ、判定が一致する様調整されている。本 cohort 研究の最大の問題は 2001 年度以後、新規に登録された骨粗鬆症患者を無介入のまま経過観察することを禁止された点にある。というのもアレンドロネートのような強力な骨折予防薬が本邦に導入されたため、倫理面を考慮して無介入を禁止した。従って骨粗鬆症患者で無介入の例は症例数が限定され、かつ selection bias が存在している可能性が高い。表 3 や図 4 に示したように骨密度が低下した群における骨折発生率の頭打ち現象はまさにこのような無介入骨粗鬆症における selection bias の結果である可能性が高い。さらに骨粗鬆症例の観察期間が他群に比べ短かったのもまた、介入に移行せざるを得なかったためによる censoring 効果である可能性が高い。

Cox 回帰分析により新規脊椎骨折の危険因子として尿中 DPD 高値がとりあげられた意義は大きい。このことは新規骨折が骨密度や年齢要因ばかりでなく骨の質の問題(1)をも包含して

いる一つの証拠と考えられる。骨の質はいくつかの要因により規定されているが、現在臨床的に容易に評価するのは骨代謝マーカーによる骨代謝回転の評価のみである。このような所見は他にも報告がある(33)。しかしアジア人種でしかも脊椎新規骨折のリスク要因となることは今回の検討ではじめて指摘できた。

新規骨折の発生までは年月を要することが知られている。従ってこの新規骨折発生までの期間を考慮した解析がもとめられる。Kaplan-Meier plotはその一つの方法であるが、新規骨折の可能性を時間軸を考慮して推定する方法が Weibull 加速モデルである。このモデルを用いて行った検討では以前の報告と同様、骨密度の低下および年齢の上昇とともに新規脊椎骨折リスクは加速度的に高まった。ここでも骨密度が-2.0 T scoreを下回ると急速に骨折リスクが高まった。このモデルは今後ある個人の限定的な時間内における骨折リスクを予測する際に便利な方法となるであろう。今後さらに骨折リスク要因を詳細に検討することでこの予測モデルの精度をあげることが期待される。

今回我々は新規骨折予防のための介入ポイントを-2.0 T score 付近にあげるべきであるとの提案を行いたい。しかしこのような基準は基準の内部

精度を高めると同時に外部評価も行わなければならないと考えられる。なぜならば、この基準の変更により社会的問題が発生する可能性があるからである。具体的には基準を上昇させることで、治療必要な症例数は増し、この直接コストの増加が、次に起るべき骨折の防止により生まれるコストの削減にバランスするかという問題である。このような問題に解答を与えるためにも今後医療経済的検討が必須となると考えられる。第一の問題である、基準の精度に関しては、ROC 解析を行うことでその精度を検討した。結果は明らかに-2.5 T score よりは-2.0 T score のほうが将来の骨折の予測効率が良好であった。もしも介入ポイントの決定に年齢と尿中 DPD を追加すると、精度、特異度ともに骨密度単独の場合よりも良好となった。最近の NORA 研究においても介入ポイントは現行の診断カットオフ値よりも高い骨密度にしたほうが合理的であると提案している(10,11,28)。

今回の検討から、日本人閉経後女性の介入ポイントについて新しい提案を行った。しかしこの提案はかならずしも診断基準のみなおしを提案するものではない。なぜならば、このカットオフ値はおそらく 65 才以上の老年女性にとって必要な基準であり、一方診断基準には全年齢に対する普遍的

基準である必要があるからである。一方介入という極めて個人レベルのデシジョンは全年齢を対象とした診断基準とは別次元で考えられなければならないからである。従って介入カットオフ値の決定はすぐれてテイラーメイド医療行為そのものである。

今回の検討における limitation は検討対象例の数が足りない可能性があることと、対象が長野県在住者に限定されている点である。従ってこの提案は全国規模の研究により validation されなければならない。

#### C. 結論

脊椎新規骨折の危険因子につき無治療閉経後女性例について検討した。既存骨折の存在はそれだけで、骨密度や年齢と無関係に強い新規骨折のリスクであった。既存骨折のない例においては年齢、骨密度および尿中 DPD が有意な骨折リスクとしてとりあげられた。骨密度からみた介入ポイントは診断ポイントである-2.5 T score よりも高値 (-2.0 T score) においたほうが新規骨折の予測効率がよかった。

D. 健康危険情報：とくになし。

E. 研究発表：平成 17 年度関連学会にて発表。論文投稿済み(JBMR)。

F. 知的財産権の出願・登録：とくになし。

#### G 文献

1) 2001 NIH Consensus

development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and treatment. Osteoporosis prevention, diagnosis, and treatment. JAMA 285: 785-795.

2) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ 1998. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. JAMA 280: 2077-2082,.

3) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE 1996 Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 348; 1535-1541.

4) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, Kaneda K, Fukunaga M, Inoue T, Nakashima M, Orimo H 2002 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. Curr Ther Res Clin Exp 63: 606-620.

5) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR 1999 Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. JAMA 282:637-645.

6) Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C,

- Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R 2000 Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 11:83-91.
- 7) Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD 1999 Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 282: 1344-1352.
- 8) Cummings SR, Bates D, Black D 2002. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 288:1889-1897.
- 9) Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM 1993 Bone density at various sites for prediction of hip fractures: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 341:72-75.
- 10) Sins ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM 2001 Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. *JAMA* 286:2815-2822.
- 11) Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML 2004 Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 164:1108-1112.
- 12) Huang C, Ross PD, Fujiwara S, Davis JW, Epstein RS, Kodama K, Wasnich RD 1996 Determinants of vertebral fracture prevalence among native Japanese women and women of Japanese descent living in Hawaii. *Bone* 18:437-442.
- 13) Kin K, Lee JH, Kushida K, Sartoris DJ, Ohmura A, Clopton R, Inoue T. 1993 Bone density and body composition on the Pacific rim: A comparison between Japan-born and US-born Japanese-American women. *J Bone Miner Res* 8: 861-869.
- 14) Ross PD, Fujiwara S, Huang C, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD, Kodama K, Melton LJ III. 1995 Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. *Int J Epidemiol* 24: 1171-1177.
- 15) Melton L J III, Johnell O, Lau E, Mautalen CA, Seeman E 2004 Osteoporosis and the global competition for health care resources. *J Bone Min Res* 19:1055-1058.
- 16) Ministry of Health Silver Science Research Project: Comprehensive Study Group on Prevention and Treatment of Senile Osteoporosis 1989 A national survey of frequency of femoral neck fracture (1987) *Nippon Iji Shinpo* 3420: 43-45
- 17) Orimo H, Sakata K 2004 The fourth nation wide survey of hip fractures in Japan. *Nippon Iji Shinpo* 4180: 25-30.
- 18) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Hosoi T, Inoue S, Kaneki M, Ouchi Y 1997 Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone Miner Res* 12:1438-1445.
- 19) Fukunaga M, Nakamura T, Shiraki M, Kuroda T, Ohta H, Hosoi T, Orimo H 2004 Absolute height reduction and percent height ratio of the vertebral body in incident fracture in Japanese women. *J Bone Min Metab* 22:104-110.
- 20) Kanis JA 2002 Diagnosis of



osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 359:1929-36.

- 2 1 ) Rothman KJ 2002 *Epidemiology: An Introduction*, Oxford University Press, Oxford, UK.
- 2 2 ) Pepe MS 2003 *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction*, Oxford University Press, Oxford, UK.
- 2 3 ) Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK 2002 *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*, Wiley, New York, NY, USA.
- 2 4 ) Guideline Working Group 2002 *Guideline on the Treatment of Osteoporosis (Drug Treatment) - 2002 Revised Version [In Japanese]*. *Osteoporosis Japan* 10:635-709.
- 2 5 ) Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, Delmas P, Eisman J, Johnell O, Jonsson B, Melton L, Oden A, Papapoulos S, Pols H, Rizzoli R, Silman A, Tenenhouse A 2002 *A New Approach to the Development of Assessment Guidelines for Osteoporosis*. *Osteoporos Int*, 13:527-536.
- 26) Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, Sone T, Fujiwara S, Shiraki M, Kushida K, Miyamoto S, Soen S, Nishimura J, Oh-hashii Y, Hosoi T, Gorai I, Tanaka H, Igai T, Kishimoto H. 2001 *Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision*. *J Bone Miner Metab* 19:331-337.
- 2 7 ) Miller PD, Barlas S, Brenneman SK, Abbot TA, Chen Y-T, Barrett-Connor E, Siris ES. 2004 *An approach to identifying osteopenic women at increased short-term risk of fracture*. *Arch Intern Med* 164:

1113-1120.

- 2 8 ) Silverman ST, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S on behalf of the Health-related quality of life subgroup of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. 2001 *The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis*. *Arth Rheum* 44: 2611-2619.
- 2 9 ) Cummings SR, Melton LJ III 2002 *Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures*. *Lancet* 359: 1761-1767.
- 3 0 ) Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, Kanis J. 2000 *Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures* *J Bone Miner Res* 15: 1384-1392.
- 3 1 ) Kanis JA, McCloskey EV. 1992 *Epidemiology of vertebral osteoporosis*. *Bone* 13: S1-S10.
- 3 2 ) Genat HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, Cummings SR 1996 *Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis*. *J Bone Miner Res* 11: 984-996.
- 3 4 ) van der Voort DL, Geusens PP, Dinat GJ 2001 *Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures*. *Osteoporos Int* 12:630-638.
- 3 5 ) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD 2000 *Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study*. *J Bone Miner Res* 15; 1526-1536.

TABLE 1. DEMOGRAPHICS\*

	Osteoporosis (T**<-2.5)	Osteopenia (-2.5≤T<-1.0)	Normal (-1.0≤T)
No. Subjects	124 (22.3%)	283 (51.0%)	148 (26.7%)
Follow-up (years)	2.6 ± 1.91 [2.0]	3.7 ± 2.42 [3.2]	4.0 ± 2.23 [3.6]
Age (years)	68.7 ± 8.65	64.1 ± 8.43	60.5 ± 8.65
YSM (years)***	19.5 ± 9.22	14.2 ± 8.71	11.6 ± 9.38
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.0 ± 2.63	22.5 ± 3.05	23.5 ± 3.02

\* Percentage or mean ± standard deviation [median]

\*\* T=lumbar spine BMD T-score based on Japanese reference population

\*\*\* N=29 subjects with missing YSM

TABLE 2. BASELINE LUMBAR SPINE BMD AND EXISTING VERTEBRAL FRACTURES

	Osteoporosis(OP) (T**<-2.5)	Osteopenia(PN) (-2.5≤T<-1.0)			Normal(NR) (-1.0≤T)
		Low (-2.5≤T<-2.0)	Middle (-2.0≤T<-1.5)	Upper (-1.5≤T<-1.0)	
No. Subjects	124(22.3%)	100 (18.0%)	114 (20.5%)	69 (12.4%)	148 (26.7%)
LS BMD (T-score)**	-3.2±0.68	-2.2±0.14	-1.8±0.15	-1.3±0.14	-0.2±0.79
Existing Vertebral Fracture	43 (34.7%)	16 (16.0%)	10 (8.8%)	2 (2.9%)	0 (0%)
			28 (9.9%)		

\* Percentage or mean ± standard deviation

\*\* T-score based on Japanese reference population

**TABLE 3. INCIDENT FRACTURE RATE \***

		Incidence Rate (95%CI)	
		Previous Vertebral Fracture	
		NO	YES
Baseline Lumbar Spine BMD (T-score)			
	T < -3.5	7.17 (1.43-23.0)	22.1 (10.4-41.7)
OP	-3.5 ≤ T < -3.0	9.21 (3.08-21.9)	15.0 (5.00-35.5)
	-3.0 ≤ T < -2.5	4.88 (1.63-11.6)	16.3 (6.20-35.8)
PN	-2.5 ≤ T < -2.0	3.09 (1.28-6.37)	13.3 (4.44-31.6)
	-2.0 ≤ T < -1.5	0.41 (0.04-1.89)	16.1 (5.39-38.3)
	-1.5 ≤ T < -1.0	0.00 (0.00-1.49)	21.0 (1.90-97.8)
NR	T ≥ -1.0	0.79 (0.22-2.11)	---
Baseline Age (Years)			
40's	< 50	0.00 (0.00-5.66)	0.00 (0.00-200)
50's	50-54	0.59 (0.05-2.73)	---
	55-59	0.45 (0.04-2.10)	0.00 (0.00-23.7)
60's	60-64	0.44 (0.04-2.06)	19.9 (3.96-63.6)
	65-69	1.56 (0.43-4.16)	22.7 (10.1-44.5)
70's	70-74	2.71 (0.91-6.45)	20.7 (10.7-36.8)
	75-79	7.21 (3.22-14.2)	8.93 (2.47-23.8)
80's	≥ 80	7.67 (2.12-20.5)	21.2 (7.09-50.4)

\* Rate Per 100 Person-Years

\*\* No subjects in this category

**TABLE 4. COX MODEL ANALYSIS**

Parameter*	DF	Estimate	SE	p-value	Hazard Ratio (95%CI)	
					Estimate	(Lower, Upper)
Baseline BMD	1	-0.508	0.180	0.0048	0.601	(0.422, 0.856)
Age	1	0.066	0.023	0.0044	1.069	(1.021, 1.119)
Log(DPD)	1	1.330	0.658	0.0432	3.783	(1.041, 13.743)

● Measurement scales: BMD (T-score), Age (years), DPD (nM/mMcr)

**TABLE 5. WEIBULL MODEL ANALYSIS**

Parameter*	DF	Estimate	SE	95%CI		p-value
				Lower	Upper	
Intercept	1	7.677	1.309	5.111	10.242	<0.0001
Baseline BMD	1	0.312	0.108	0.101	0.523	0.0038
Age	1	-0.040	0.015	-0.069	-0.011	0.0070
Log(DPD)	1	-0.805	0.406	-1.600	-0.009	0.0474
Weibull Scale	1	0.589	0.088	0.439	0.790	n/a

● Measurement scales: BMD (T-score), Age (years), DPD (nM/mMcr)

Figure1

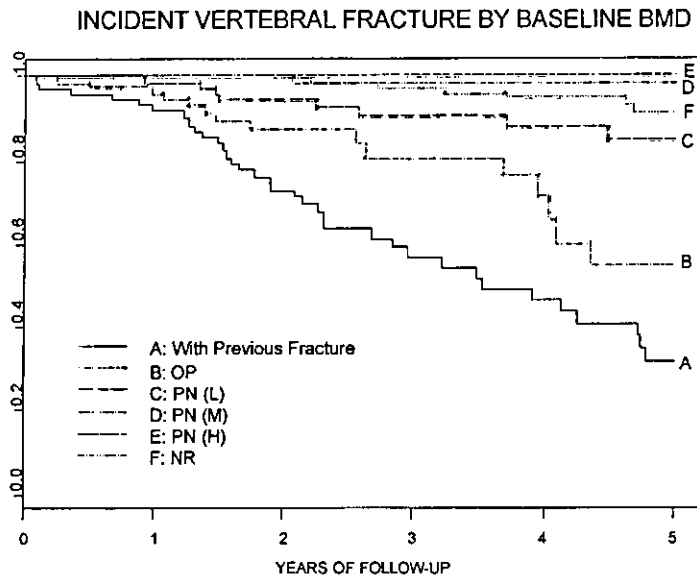


Figure2

