

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きた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一つの方法が 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ザイ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, Hoesly 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 LJ 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 ²)	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

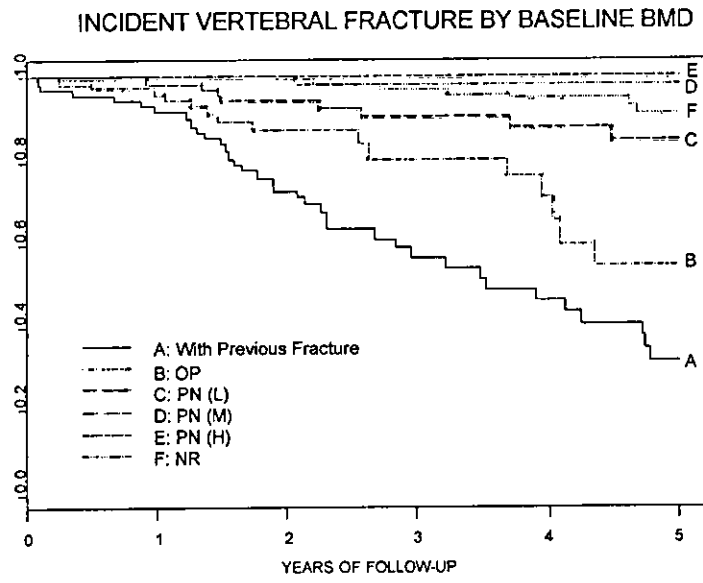


Figure2

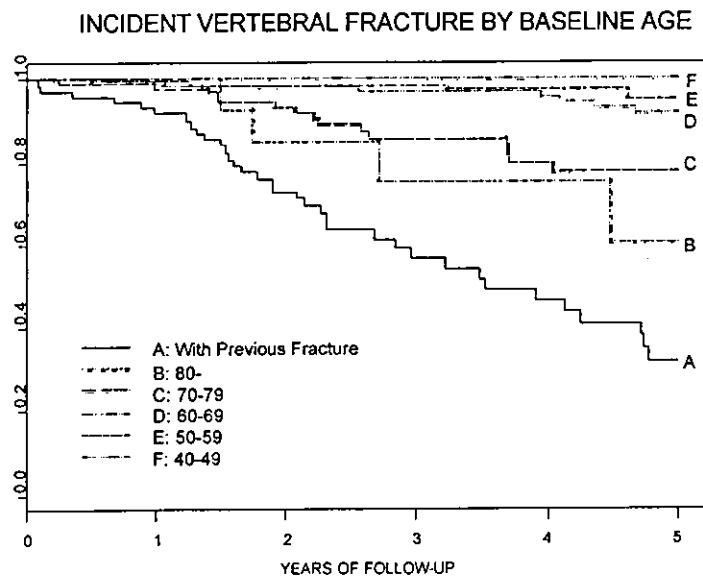


Figure3

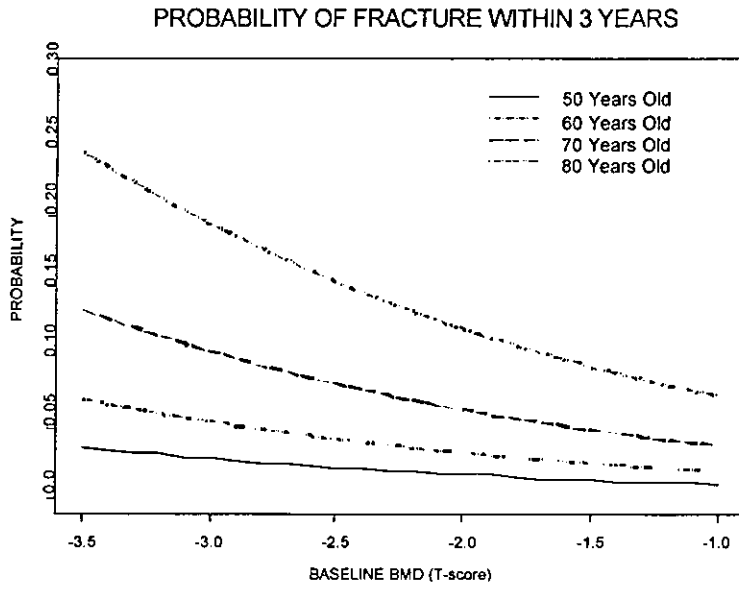


Figure4

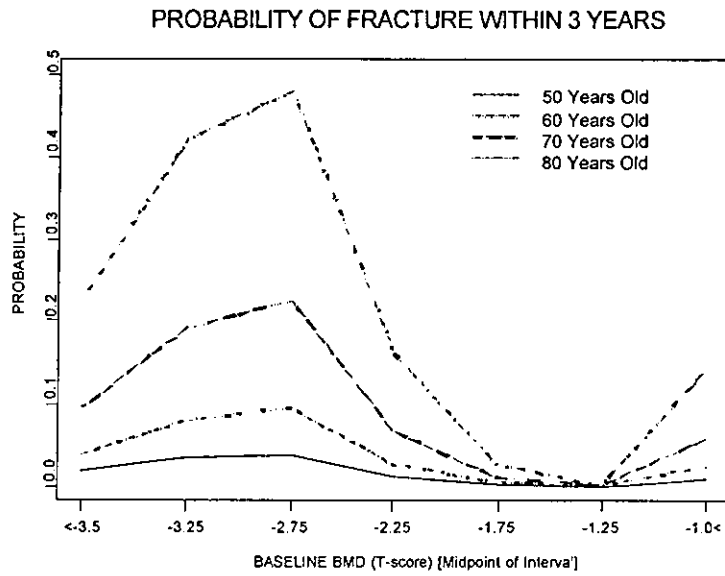
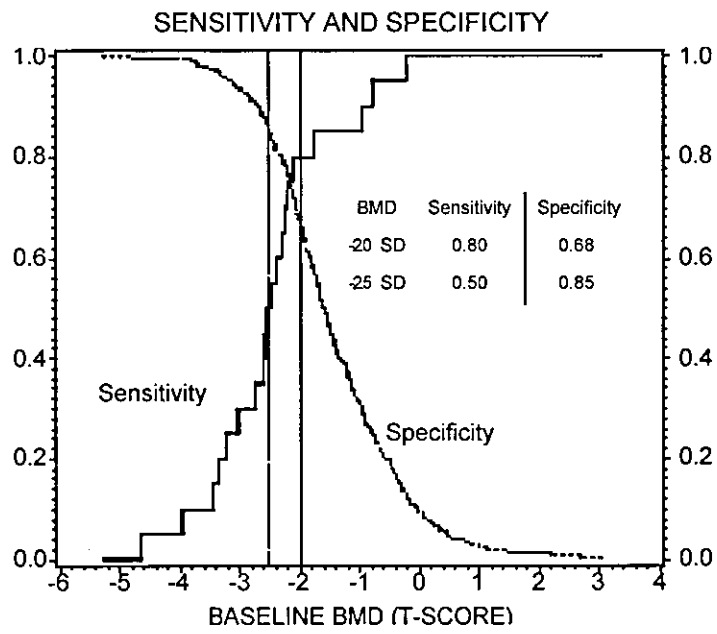


Figure5



厚生労働省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)

分担研究報告書

統計手法の基礎的検討：

日常診療データを用いた骨粗鬆症薬併用効果の時間依存性交絡を調整した解析

分担研究者 大橋靖雄 東京大学医学系研究科教授
協力者 田中司朗 東京大学医学系研究科

3 通り以上の繰り返し治療がある状況で時間依存性交絡を考慮するための方法論として、g 推定の枠組みで、治療を受ける確率を多項ロジスティック回帰によりモデル化することを提案した。また、提案した手法を用いて、日常診療データからビスフォスフォネート、ビタミン D3 の単剤及び併用療法の新規骨折発生率への治療効果を推定した結果、ビスフォスフォネート単剤は非投与に比べ骨折を有意に抑制することが示され、ビスフォスフォネートとビタミン D3 の併用療法が有効であることが示唆された。

A. 研究目的

近年、加齢による骨量減少に起因する骨粗鬆症患者の増加に伴い、多くの骨粗鬆症薬が開発されている。ビスフォスフォネート製剤は強力な骨吸収抑制薬であり、骨折をエンドポイントとする大規模臨床試験が海外で多く行われてきた。それらの成績やメタアナリシスからは、プラセボに比べ骨折のリスクをほぼ半分にするという報告がなされており、ビスフォスフォネートは海外では骨粗鬆症治療の第一選択薬に位置付けられている。本邦でも主要エンドポイントは骨折ではないものの、臨床試験がいくつか行われ、それらの結果から骨粗鬆症薬として定着しつつある。

また、本邦で 20 年以上前から広く用いられてきた薬剤として、活性型ビタミン D3 製剤がある。ビタミン D3 は、骨への石灰沈着や腸管のカルシウム吸収促進などの、

骨吸収抑制薬であるビスフォスフォネートとは異なる作用機序による骨折予防効果があるといわれている。一方、ビスフォスフォネートは栄養状態が悪い患者には効果が

低いといわれビタミン D3 と相補的に作用する可能性があることや、本邦でビタミン D3 が標準治療薬であったという背景から、日常診療ではしばしばビスフォスフォネートとビタミン D3 の併用療法が行われている。このような現状にもかかわらず、これらの薬剤は単剤投与を想定して開発されているため、併用療法のエビデンスは十分ではない。

骨粗鬆症治療の目標は骨折の予防であり、骨粗鬆症臨床試験に関するガイドラインでは真のエンドポイントとして骨折が望まれている。しかし、骨折の新規発生割合は、重度の骨粗鬆症患者でも年に十数%と低く、

試験は大規模で長期的なものとならざるを得ないため、実際には Bone Mineral Density (BMD) を代替エンドポイントとすることが多い。ところが、ビタミン D3 は骨量増加作用があまり強くないとされ、ビスフォスフォネートとビタミン D3 の併用療法を評価するにあたり、BMD は代替エンドポイントとして適切ではない可能性がある。海外では、併用療法がビスフォスフォネート単剤に比べ有効という報告があるものの、いずれも BMD をエンドポイントとしており、骨折予防効果の評価は報告されていない。また、現在本邦では骨折をエンドポイントとした併用療法と単剤との比較試験が行われているが、結果が判明するまで 2 年以上が必要である。

一方で、日常診療における併用療法の臨床成績は蓄積されつつある。長野コホート研究もその 1 つであり、成人病診療研究所で行われた併用療法を含む様々な治療成績が詳細に記録されている。この日常診療データからビスフォスフォネートとビタミン D3 併用療法の骨折予防効果の評価を行うことは意義があると考えられる。

しかし、日常診療データから、適切に薬剤の治療効果を推定するのは容易ではない。ランダム化試験と決定的に異なるのは、ランダム割り付けが行われない点、そして治療に関するプロトコールによる規定はなく、患者の状態に応じて投与される薬剤が変化する点である。例えば、骨粗鬆症の治療は 1 回で終わることはなく経時的に行われ、骨折の発生、痛みの訴え、BMD、骨代謝マーカー、これまでの治療歴などから医師の判断に基づいて治療薬の選択が行われる。すなわち、ある時点で治療を受けることに

より患者の状態が変化し、その結果に基づいて次の治療が決定される。この過程において、BMD や骨折数の推移、これまでの治療などは、それ以前の治療によって変化する中間変数でもあり、かつ、次の時点の治療と骨折の発生に関係する交絡因子でもあり得る。このような変数は、時間依存性交絡因子と呼ばれており、何らかの調整を行わなければ、治療効果の推定に交絡によるバイアスが生じてしまう。しかし、時間依存性交絡因子に対して通常の交絡の調整法である層別解析や回帰モデルを用いたとしても、中間変数によって条件付けることになり、治療効果を過小評価する傾向があるという問題が生じる。そのため、経時データ解析で用いられる Generalized Estimating Equation (GEE) などによる解析は適切ではない。

時間依存性交絡を考慮した治療効果を推定するために、潜在結果変数に基づく統計手法がいくつか提案されている。その 1 つである g 推定は、治療 1 回あたりの効果を推定できるなど、動的に治療が決定される状況に適した手法である。g 推定の応用例として、大規模コホート研究での時間依存性交絡を考慮した解析、禁煙予防のランダム化試験でのコンプライアンスを補正した効果の推定、ランダム化後に行われた 2 次治療の評価などがある。しかし、これらはいずれも 2 通りの治療の比較を問題としており、非投与、ビスフォスフォネート単剤、ビタミン D3 単剤及び併用療法の 4 通りの治療の比較を行うためには、これまでの提案を治療が 3 通り以上の場合に拡張する必要がある。

そこで本研究では、治療が 3 通り以上の

場合に g 推定を行うためのモデルを提案すること、及び日常診療データを用いたビスフォスフォネート、ビタミン D3 の単剤及び併用療法の評価へ適用することを目的とする。

B. 研究方法

対象

本研究の対象は、長野県三郷村の成人病診療研究所内科を 1992 年 12 月から 2004 年 4 月にかけて受診し、同意が得られた 2570 人の内、骨折の判定が 2 回以上行われた女性 1117 人である。対象者は経時的に追跡されており、BMD、年齢、閉経状態は時間とともに変化しているため、適格基準や除外基準は特に設けていない。ただし、続発性骨粗鬆症患者は含まれていなかった。

治療

ビスフォスフォネート製剤（アレンドロネート、エチドロネート、リセドロネート）、活性型ビタミン D3 製剤（アルファカルシドール）、ビタミン K2 製剤、エストロゲン製剤が治療に用いられていた。本研究では、ビスフォスフォネート単剤、ビタミン D3 単剤、ビスフォスフォネートとビタミン D3 の併用、ビスフォスフォネートとビタミン D3 の非投与の 4 通りについて、実際の服用ではなく薬剤の処方に基づいて比較を行うこととした。その他の薬剤については、対象者が少ないこと、主な関心はビスフォスフォネートとビタミン D3 にあることから無視することとした。

エンドポイント

エンドポイントは、1 年あたりの新規骨折数であり、人年法に基づく新規骨折発生率を求めた。判定する部位は、大腿骨、橈

骨、鎖骨などに発生する症候性の臨床骨折 6 箇所及び第 4 胸椎から第 5 腰椎に発生する無症候性及び有症状の脊椎骨折 14 箇所とした。脊椎骨折の判定は、Genant の半定量的骨折変形判定基準に基づく X 線画像の前後比較によるもので、グレード 0 からグレード 1 以上となった部位の数を新規骨折の発生数とした。複数の部位で骨折が判定された場合は、部位の数だけイベントと数えた。脊椎骨折は次回来院時まで判定日が遅れ、臨床骨折は実際の骨折時期に近い可能性はあるが、来院間隔や形態骨折の頻度などからこの取り扱いに問題はないと考えられる。

測定項目

BMD の測定は、2 重エネルギー X 線吸収測定法を用いて、腰椎骨密度を 1 年毎に行った。測定機種は DPX であり、欠測があった場合は直前の値で補完を行った。生化学検査として血清カルシウム (Ca)、血清リン (P)、血清アルカリフォスファターゼ (ALP) が測定され、尿中 Ca 排泄率として尿カルシウム/尿クレアチニン比 (Ca/Cr 比) を用いた。骨吸収マーカーとして、高速液体クロマトグラフィーによるデオキシピリジノリン、酵素結合免疫反応吸着測定法によるデオキシピリジノリン、酵素結合免疫反応吸着測定法による I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチドが測定され、これらはいずれも骨吸収の指標であるため、T-score 化（標準化）することで、1 つの骨吸収マーカーに併合して解析に用いた。

データ解析

本研究のデータは、数年に渡って測定と記録が行われたものとなっており、時点を初診時から追跡終了時までの 1 年毎に区切

り、各対象者の各時点を解析単位として扱った。1 年毎に複数回治療が切り替わることは稀であったため、治療期間は 1 年にまとめた。また、新規骨折発生数、治療変数、年齢、既存骨折数と BMD については、各時点の値（時間依存性）と初診時の値の両方を考慮した。特に骨折に関しては、エンドポイントである新規骨折発生数と、交絡因子の候補である、それまでに骨折した部位の数である既存骨折数、初診時の既存骨折数の 3 つを別に扱った。初診時の値を用いた Ca、P、ALP、Ca/Cr 比、骨吸収マーカーの 5 つを、以下では初診時検査値と呼ぶ。

まず、予備的解析として、背景因子の分布と骨折発生の状況の集計、時間依存性交絡の検討を行った。この検討で重要な点は、時間依存性交絡因子の候補となる変数と治療変数、結果変数との関係を把握し、これらの候補が交絡因子及び中間変数としての必要条件を満たすかどうかを確認することである。一般に、交絡因子であるためには、当該疾患の予後因子となっていること、治療の選択に関係していることが必要条件とされ、中間変数であるためには、その変数が治療を行うことで変化することが必要である。本研究では特に BMD と既存骨折数とその候補と考えられたため、BMD と既存骨折数が薬剤選択に与える影響、BMD と既存骨折数が骨折の発生に与える影響及び薬剤が BMD に与える影響について、回帰モデルを用いた検討を行った。

BMD と既存骨折数が薬剤選択に与える影響の検討には、多項ロジスティック回帰を用いた。結果変数は各時点での 4 通りの治療であり、対象者内相関は考慮していな

い。説明変数は、1 時点前に行われた治療、投与時点の BMD、既存骨折数、年齢、時点（以上時間依存性）及び 5 つの初診時検査値とした。

BMD と既存骨折数が骨折の発生に与える影響の検討には、GEE-Poisson 回帰を用いた。結果変数は、各時点の 1 年毎の新規骨折発生数である。対象者内相関は作業相関行列に Compound Symmetry (CS) 構造を用いて考慮した。説明変数は、骨折判定の 1 時点前の治療、BMD、骨折数、年齢、時点（以上時間依存性）及び 5 つの初診時検査値とした。

薬剤が BMD に与える影響の検討には、対象者内相関を CS 構造により考慮した線型モデルを用いた。結果変数は各時点の BMD であり、説明変数は、1 時点前の治療、既存骨折数、年齢、時点（以上時間依存性）、初診時既存骨折数及び 5 つの初診時検査値とした。

更に、g 推定による治療効果の推定を行い、経時データ解析でよく用いられてきた手法である GEE-Poisson 回帰及び通常の Poisson 回帰と比較した。g 推定による解析で用いた多項ロジスティック回帰は、結果変数を各時点の 4 通りの治療とし、説明変数は、1 時点前に行われた治療、投与時点の BMD、既存骨折数、年齢、時点（以上時間依存性）、初診時 BMD、初診時の既存骨折数及び 5 つの初診時検査値とした。

比較に用いた GEE-Poisson 回帰には、BMD と既存骨折数が骨折の発生に与える影響の検討で用いたものと説明変数のみ異なる 2 つのモデルを用い、通常の Poisson 回帰は、説明変数と対象者内相関を考慮していない点以外は同様のものである。

GEE-Poisson 回帰 (1) の説明変数は、骨折判定の 1 時点前に行われた治療、BMD、既存骨折数、年齢、時点 (以上時間依存性)、初診時 BMD、初診時の既存骨折数及び 5 つの初診時検査値とした。GEE-Poisson 回帰 (2) と通常の Poisson 回帰では、それらの内、その時点の前の時点の BMD と既存骨折数を除いた。

C. 研究結果

初回に投与された薬剤により 4 通りに分類した対象者の背景因子の分布と骨折発生状況の集計を表 1 に示す。分類では薬剤の追跡途中の切り替えは無視しており、併用療法の人数が少ないのは、初回投与からビスフォスフォネートとビタミン D3 が併用されることは少なかったためである。骨粗鬆症に関する臨床試験では、BMD が若年成人平均値に比べ標準偏差の 2 倍程度低いこと、閉経後数年が経過していることなどを適格基準として設けていることが多い。本邦では、骨粗鬆症診断基準として、既存骨折があることまたは BMD が若年成人平均値の 70% 以下であることが用いられる。BMD の測定に用いられた機種 DPX では、若年成人平均値は 1.192g/cm²、標準偏差は 0.146g/cm² となっている。表 1 によると、本研究の対象集団は、閉経前の患者や骨減少症患者を含んでおり、多くの臨床試験で想定される集団より状態のよいものであった。また、初診時の治療で、既存骨折数が多く初診時 BMD が低い対象者に選択的に薬剤の投与が行われる傾向があり、初診時から追跡終了時への BMD の変化からビスフォスフォネートの BMD 増加作用が見られた。

次に、時間依存性交絡の検討のため、BMD と既存骨折数が薬剤選択に与える影響 (表 2、表 3)、BMD と既存骨折数が骨折の発生に与える影響 (表 4) 及び薬剤が BMD に与える影響 (表 2、表 4) について解析を行った結果を示す。

表 2 は、各対象者、各時点の BMD と既存骨折数を治療切り替えのパターンにより分類し、薬剤選択前、選択時、選択後の 3 時点について平均と標準偏差を求めたものである。薬剤選択前から薬剤選択時にかけて薬剤が選択される際の BMD と既存骨折数の推移が、薬剤選択後では治療切り替えの影響が示されている。少なくとも 1 種類の薬剤の投与が行われていた時点を投与、それ以外を非投与とし、切り替えパターンは、非投与→投与、非投与→非投与、投与→非投与、投与→投与の 4 通りとした。まず、表 2 の上 2 パターンは、投与が行われていなかった対象者に治療が始められる契機がどういったものかを示すものである。すなわち、BMD の推移を見ると、薬剤の投与が行われた対象者では BMD が低く、治療開始に伴い上昇していることが分かる。また、治療が始まる前後で骨折数が増加しており、骨折の発生を契機に投与が始まる傾向が認められる。次に、表 2 の下 2 パターンを比較すると、治療が中止になった対象者では、投与が継続された対象者に比べ、既存骨折数と BMD の状態がともによい。これらの結果は単純なものであるためバイアスが生じている可能性もあるが、傾向を把握することはできたと考えられる。

表 3 は、既存骨折数と BMD が薬剤選択に与える影響を、多項ロジスティック回帰を用いて検討した結果の一部である。BMD

と既存骨折数は、薬剤の選択に有意に関連しており、更に、年齢と骨吸収マーカーが薬剤の決定へ影響していた。すなわち、状態の悪い患者に治療を行う傾向があり、それは特にビスフォスフォネート投与で顕著であった。また、表には載せていないが、前時点の治療と時点は 10%水準で有意であった。

表 4 は、BMD と既存骨折数が骨折の発生に与える影響を、GEE-Poisson 回帰を用いて検討した結果の一部である。骨折判定の 1 時点前の BMD と既存骨折数は、骨折の発生に有意に関係しており、骨折新規発生の強い予後因子となっていた。また、前時点のビスフォスフォネート、併用、年齢、ALP、骨吸収マーカー及び時点は 10%水準で有意であった。

表 5 は、薬剤の BMD に与える影響について、回帰分析を行った結果の一部である。1 時点前のビスフォスフォネート単剤投与または併用療法により、BMD は有意に上昇していた。このように治療の結果により変化する変数は、中間変数となっている可能性があり、回帰モデルの説明変数として用いたときに回帰パラメータを治療効果として解釈することは適切ではない。また、投与時の既存骨折数、初診時の既存骨折数、年齢、ALP、P 及び Ca/Cr 比は 10%水準で有意であった。

以上の結果は、BMD、既存骨折数が交絡因子であり、かつ中間変数でもあることを示しており、本研究では時間依存性交絡が生じていると考えられる。

次に、g 推定を骨粗鬆症データに適用し、既存の手法と比較した結果を表 6 に示す。g 推定の結果、ビスフォスフォネート単剤の

非投与に対する率比は 0.31 であり 10%水準で有意となった。また、併用療法の率比は 0.24 であり、この点推定値は他の治療より有効というものであるが、信頼区間は広く 10%水準で有意とはならなかった。ビタミン D3 の率比は 0.66 であり有意ではなかった。一方、通常の Poisson 回帰、GEE-Poisson 回帰 (2)、GEE-Poisson 回帰 (1) の順に、治療効果が低く推定され、これらの回帰モデルに基づく推定値は全て、g 推定の結果に比べ治療効果を過小評価する傾向にあった。通常の Poisson 回帰と GEE-Poisson 回帰 (2) との違いは対象者内相関を考慮していることであり、GEE-Poisson 回帰 (2) と (1) の違いは中間変数と成り得る 2 つの説明変数を用いたかどうかである。

D. 考察

本研究では、3 通り以上の治療が繰り返し行われている状況で時間依存性交絡を考慮するための方法論として、g 推定の枠組みで、治療を受ける確率を多項ロジスティック回帰によりモデル化することを提案した。

骨粗鬆症の他にも、疾患や治療の特性、倫理的配慮からランダム化が難しく、観察研究に頼らざるを得ない疾患はいくつも存在する。また、それ以外の分野でも、これまで蓄積されてきた臨床成績から治療の評価などを行うことは有益である。実際の臨床の現場から観察研究を行う場合、対象者は経時的に追跡され、治療が途中で変更されることがあるのが通常であり、時間依存性交絡によるバイアスが懸念される場面は多い。更に、多くの観察研究では複数の治

療や曝露に関心のあるため、提案した手法は広く適用される可能性があり、本研究で行った拡張は応用上有用と考えられる。

予備的解析では、初期治療において BMD と既存骨折数による交絡が見られ (表 1)、回帰モデルを用いた検討でもこれらの変数が時間依存性交絡因子となっていることが強く疑われた (表 3-表 5)。また、時間依存性交絡を適切に扱っていないとされる GEE-Poisson 回帰による解析では、 g 推定の結果と比べても (表 6)、これまでの臨床試験のリスク比 0.3 から 0.6 という結果と比較しても、過小評価の傾向が見られた。これは、本研究で g 推定などの時間依存性交絡を考慮した解析を行う必要があったこと、GEE などの回帰モデルに基づく交絡の調整ではバイアスが生じることを示唆していると考えられる。ただし、提案した手法の性能評価は行っていないため、 g 推定による推定値の小標本での挙動や GEE におけるバイアスの定量的評価については、シミュレーションなどによる検討を行う必要がある。

また、多項ロジスティック回帰を用いるために、治療を初診時から 1 年毎に単純化して解析を行った。定期的に受診が行われていること、治療が 1 年に何度も切り替わることはないことから、時点を 1 年毎とすることに問題はないと考えられる。Robins らは、生存時間解析の枠組みで、治療時点があらかじめ決まっているような状況を離散時間、治療時点が決まっていない状況を連続時間と呼び、連続時間の状況で g 推定を行うために、Cox 回帰を用いて治療が行われるまでの時間をモデル化することを提案している。しかし、これは治療が 2 通り

の場合にのみ用いられる手法であり、3 通り以上の場合については今後の研究が望まれる。

本研究では、日常診療データに基づいて、ビスフォスフォネート、ビタミン D3 の単剤及び併用療法の評価を行い、ビスフォスフォネート単剤は、非投与に比べ骨折を抑制することが示された。本研究は、対象集団はやや異なるものの、エンドポイントや追跡期間は海外の大規模臨床試験と同様のものとなっている。ビスフォスフォネート単剤の結果は、それらの先行する試験に近いものとなっており、骨折をエンドポイント、日本人を対象とした試験結果はこれまで報告されていないため、海外の試験成績と同様の治療効果が確認されたことは、意義のあることと考えられる。また、ビスフォスフォネートとビタミン D3 の併用療法については、信頼区間は広いものの、点推定値は最も治療効果が高いという結果となった。これまでの臨床的または薬理学的な議論でも併用療法の有用性は指摘されている。カルシウム欠乏症などの栄養状態の悪い患者への併用療法や、ビスフォスフォネートの長期使用に伴う効果の減少や副作用が現れた場合のビタミン D3 の補助的追加などが有効と思われる。

治療効果の推定結果に影響を与える要因として、打ち切りとコンプライアンスが考えられる。まず、投与初期の消化管障害などによる脱落があるという問題があり、これらの対象者は解析対象外となっている。それに加え、エチドロネートは間歇投与であり、ビスフォスフォネート製剤は多量の水分子とともに服用しなければならないなど、薬剤によって服用方式が異なる点、またビ

ビスフォスフォネートは消化管への副作用がある点などから、情報のある打ち切りや薬剤によってコンプライアンスが異なる可能性がある。実際に診療を行った医師によると、初期の副作用がなかった患者のコンプライアンスは低くはないということであるが、残念ながら薬剤摂取の実態や打ち切りに関する情報は得られなかったため、これらを考慮した解析は行っていない。もし、ビスフォスフォネートの服用割合が低いとするならば、治療効果が過小評価される可能性がある。

更に、本研究のような観察研究では、ランダム化が行われていないため、no unmeasured confounder の仮定の下でしか治療効果を推定することはできない。この仮定はデータから検証することは不可能であり、そのもっともらしさは臨床的観点から判断するしかない。本研究でも、未測定の変因によるバイアスの可能性は残されている。しかし、日常診療では、多くの因子が治療方針の決定に関係していたとしても、実際に治療を行っている医師はそれらの因子がどのように薬剤の選択に関係しているかを把握しているはずである。本研究のデータは 1 人の医師による日常診療のものであり、当該医師との議論により交絡因子の候補を選択しているため、疾患の予後因子を探索する状況に比べ、治療を受ける確率のモデルは信頼できると思われる。本研究では未測定の変因や打ち切り、コンプライアンスなどの問題があり、十分に管理された臨床試験レベルのエビデンスを得ることは不可能である。特にビスフォスフォネートとビタミン D3 の併用効果に

ついては、臨床試験による検証が必要である。しかし、現在得られている骨粗鬆症薬に関する知見を考えると、本研究の結果は現段階での骨粗鬆症治療の方向性を示すものと考えられる。また、g 推定と既存の手法を比較した結果は、時間依存性交絡を考慮した解析が観察研究が必要であることが示唆している。提案した手法は広く応用することが可能と思われ、本研究は新しい方法論の提案としての意義を有するものである。

F.結論

3 通り以上の繰り返し治療がある状況で時間依存性交絡を考慮するための方法論として、g 推定の枠組みで、治療を受ける確率を多項ロジスティック回帰によりモデル化することを提案した。また、提案した手法を用いて、日常診療データからビスフォスフォネート、ビタミン D3 の単剤及び併用療法の新規骨折発生率への治療効果を推定した結果、ビスフォスフォネート単剤は非投与に比べ骨折を有意に抑制することが示され、ビスフォスフォネートとビタミン D3 の併用療法が有効であることが示唆された。

表1. 背景因子の分布と骨折発生の状況

	初回投与で分類				全体
	非投与	ビスフォスフォネート単剤	ビタミンD ₃ 単剤	併用療法	
対象者数 (開経していた数)	835 (726)	93 (88)	174 (165)	15 (9)	1117 (989)
追跡時間 (年)	4.7 [2.9]	2.9 [1.9]	5.0 [3.0]	3.7 [2.0]	4.8 [2.9]
年齢 (歳)	63.4 [10.4]	67.6 [9.8]	68.3 [9.7]	64.4 [13.3]	65.7 [9.4]
身長 (cm)	151.1 [6.1]	150.4 [5.5]	149.2 [7.4]	148.4 [6.2]	150.7 [6.3]
体重 (kg)	51.3 [7.6]	48.2 [7.5]	48.8 [8.6]	46.7 [4.9]	50.6 [7.8]
初診時既存骨折数	0.27 [0.88]	1.08 [1.68]	1.20 [2.01]	1.87 [2.26]	0.51 [1.29]
初診時BMD (g/cm ³)	0.953 [0.187]	0.745 [0.122]	0.770 [0.143]	0.658 [0.089]	0.904 [0.195]
追跡終了時BMD (g/cm ³)	0.929 [0.178]	0.803 [0.135]	0.767 [0.149]	0.724 [0.132]	0.891 [0.183]
Ca (mg/d)	9.16 [0.40]	9.23 [0.44]	9.13 [0.46]	9.57 [0.42]	9.16 [0.42]
P (mg/d)	3.47 [0.47]	3.35 [0.45]	3.46 [0.47]	3.38 [0.61]	3.46 [0.47]
ALP (U/l)	178.4 [59.8]	209.4 [80.2]	194.4 [58.8]	240.1 [96.4]	184.3 [53.2]
Ca/Cr比	0.205 [0.120]	0.234 [0.264]	0.225 [0.145]	0.286 [0.154]	0.212 [0.142]
骨吸収マーカー	0.563 [0.929]	1.035 [1.324]	0.629 [0.993]	0.691 [0.874]	0.615 [0.984]
観察人年 (年)	3909	274	871	56	5109
骨折発生数	292	37	192	13	531
1年あたりの新規骨折発生率	0.07	0.14	0.22	0.23	0.10

*数値は平均値、()内は開経していた対象者の数または単位、[]内は標準偏差

表2. 薬剤切り替えの状況

	薬剤選択前	薬剤選択時	薬剤選択後
非投与→非投与			
BMD (g/cm ³)	0.955 [0.179]	0.951 [0.178]	0.945 [0.178]
既存骨折数	0.30 [0.93]	0.33 [0.97]	0.39 [1.10]
非投与→投与			
BMD (g/cm ³)	0.775 [0.112]	0.773 [0.110]	0.785 [0.113]
既存骨折数	0.67 [1.31]	0.98 [1.73]	1.07 [1.87]
投与→非投与			
BMD (g/cm ³)	0.802 [0.108]	0.803 [0.121]	0.801 [0.122]
既存骨折数	0.92 [1.61]	1.04 [1.79]	1.32 [2.12]
投与→投与			
BMD (g/cm ³)	0.771 [0.131]	0.772 [0.132]	0.773 [0.135]
既存骨折数	1.36 [2.08]	1.43 [2.16]	1.57 [2.30]

*数値は平均値、()内は単位、[]内は標準偏差

表4. BMDと既存骨折数が骨折発生に与える影響

	率比	90% 信頼区間
骨折判定前BMD (g/cm ³)	0.651	[0.793; 0.914]
骨折判定前既存骨折数	1.206	[1.151; 1.263]

*1時点でのBMD+0.1、骨折数+1あたりの率比

表5. 薬剤のBMDに与える影響

	平均値の差	90% 信頼区間
ビスフォスフォネート単剤	0.014	[0.009; 0.019]
ビタミンD ₃ 単剤	-0.001	[-0.006; 0.003]
併用療法	0.013	[0.005; 0.021]

*単剤または併用療法の、非投与を基準とした平均値の差

表3. BMDと既存骨折数が薬剤選択に与える影響

	オッズ比	90% 信頼区間
ビスフォスフォネート単剤		
投与時BMD (g/cm ³)	0.492	[0.440; 0.549]
投与時既存骨折数	1.078	[0.975; 1.191]
骨吸収マーカー	0.983	[0.968; 0.998]
年齢	0.782	[0.661; 0.925]
ビタミンD ₃ 単剤		
投与時BMD (g/cm ³)	0.715	[0.645; 0.791]
投与時既存骨折数	1.189	[1.084; 1.304]
骨吸収マーカー	1.001	[0.986; 1.017]
年齢	1.005	[0.855; 1.182]
併用療法		
投与時BMD (g/cm ³)	0.502	[0.407; 0.618]
投与時既存骨折数	1.162	[1.008; 1.340]
骨吸収マーカー	1.019	[0.992; 1.047]
年齢	0.766	[0.565; 1.038]

*BMD+0.1、骨折数+1、骨吸収マーカー+0.1、年齢+1あたりのオッズ比
1を越えると、非投与に比べ、その治療が行われやすいことを示す

表6. e推定による治療効果の推定結果

	率比	90% 信頼区間
e推定		
ビスフォスフォネート単剤	0.309	[0.148; 0.683]
ビタミンD ₃ 単剤	0.655	[0.339; 1.278]
併用療法	0.236	[0.025; 1.304]
GEE-Poisson回帰(1)		
ビスフォスフォネート単剤	0.705	[0.537; 0.927]
ビタミンD ₃ 単剤	0.985	[0.738; 1.313]
併用療法	0.497	[0.306; 0.808]
GEE-Poisson回帰(2)		
ビスフォスフォネート単剤	0.717	[0.545; 0.943]
ビタミンD ₃ 単剤	0.975	[0.716; 1.327]
併用療法	0.590	[0.373; 0.934]
Poisson回帰		
ビスフォスフォネート単剤	0.767	[0.616; 0.956]
ビタミンD ₃ 単剤	1.030	[0.850; 1.247]
併用療法	0.659	[0.456; 0.953]

*単剤または併用療法の、非投与を基準とした率比

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

論文発表

1. 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, Feb
2. 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, Mar
3. 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
4. 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
5. 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, Mar
6. 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, Sep-Oct
7. 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, Oct
8. 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*, **27**(16) : 1765-71, 2002, Aug, 15
9. 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