



# オーバービュー 骨粗鬆症と脊椎圧迫骨折

藤原佐枝子<sup>1)</sup>

key words 骨粗鬆症 脊椎圧迫骨折 疫学 骨折リスク 発生率

## 内容のポイント Q&A

### Q1 骨粗鬆症の成因は？

骨粗鬆症は、骨吸収と骨形成のバランスの破綻によってもたらされる。遺伝的因子、女性ホルモンなど内的ホルモン、ライフスタイル(カルシウム摂取、運動、喫煙など)などが、骨代謝バランスの調整系に異常をもたらし、骨粗鬆症の原因となる。

### Q2 骨粗鬆症の疫学は？


骨粗鬆症は、年齢とともに増加し、閉経後女性あるいは高齢者に頻度が高い疾患である。わが国の骨粗鬆症人口は男女合わせると1,000万人以上と推計されている。

### Q3 骨粗鬆症は脊椎など骨関節にどのような影響を及ぼすか？

骨粗鬆症は、骨量が減少し、骨脆弱性が増し、骨折を起こしやすくなった状態である。特に、脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、上腕骨近位は骨折しやすい部位である。

### Q4 高齢化と脊椎圧迫骨折の関係は(脊椎圧迫骨折は増えているのか)？

長期的に脊椎圧迫骨折発生率を観察すると、発生率は近年減少している。しかし、年齢とともに脊椎圧迫骨折発生率は高くなるため、高齢化社会においては、脊椎骨折予防は、医療および社会経済面から重要である。



## はじめに

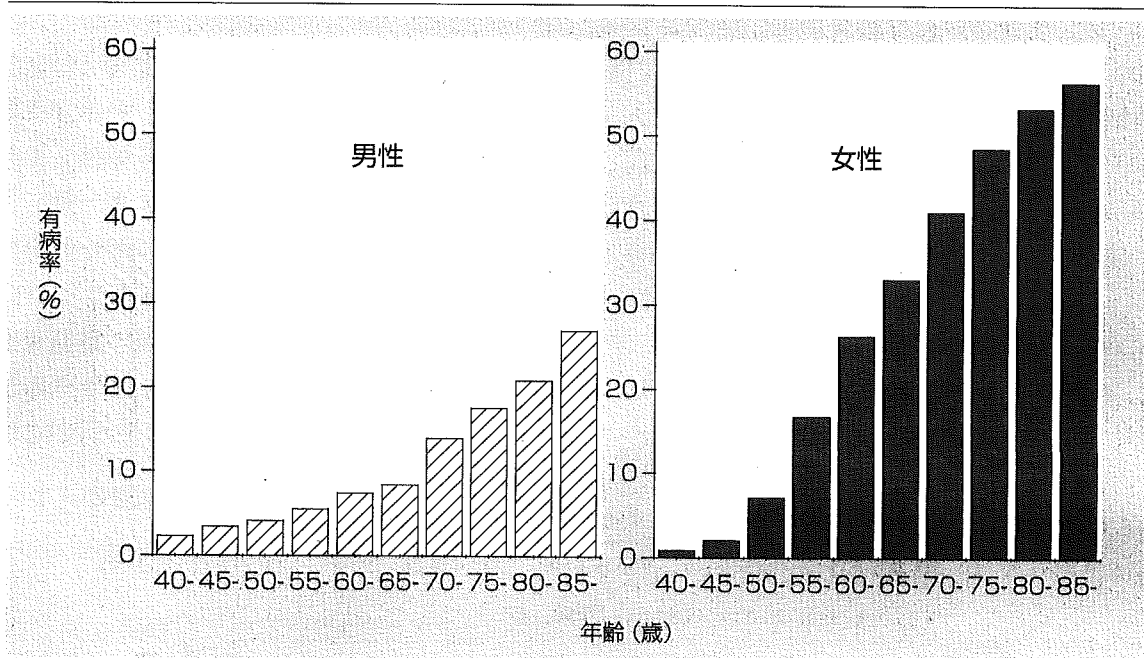
骨粗鬆症は、骨吸収と骨形成のバランスの破綻によって、骨量が減少し、骨脆弱性が高まり骨折しやすくなった状態である。遺伝的因子、女性ホ

ルモンなど内的ホルモン、ライフスタイル(カルシウム摂取、運動、喫煙など)など多くの因子が、骨代謝バランスに関与している。骨粗鬆症に関連して、脊椎、大腿骨頸部、橈骨下端、上腕骨近位などが骨折を起こしやすくなる。そのなかで、脊椎圧迫骨折は最も発生率が高い。女性の発生率は、男性の約2倍で、男女とも年齢とともに指数関数的に増加する。脊椎圧迫骨折発生率は近年減少している。しかし、脊椎圧迫骨折は、高齢者の日常

\* Osteoporosis and vertebral fracture  
Saeko Fujiwara MD

<sup>1)</sup> 放射線影響研究所臨床研究部

■ 図1 日本骨代謝学会基準を使った骨粗鬆症の有病率



(文献1より改変)

活動性、生活の質を低下させ、さらに、いったん脊椎骨折した人では、同じ年齢、骨密度でも、将来次の脊椎骨折を起こしやすくなり、悪循環を生じるため、骨粗鬆症、脊椎骨折の予防、治療は重要である。

## 骨粗鬆症の成因

骨粗鬆症は、骨吸収と骨形成のバランスの破綻によってもたらされる。遺伝的因子、女性ホルモンなど内的ホルモン、ライフスタイル(カルシウム摂取、運動、喫煙など)などが、骨代謝バランスに異常をもたらし、骨粗鬆症の原因となる。

老年期の骨量は、ピーク骨量とその後の骨量減少速度によって決まる。ピーク骨量の違いの50%までは遺伝的に決まっているといわれている。性ホルモン減少は、骨量減少に影響を与える中心的役割を担っている。さらに、栄養、身体活動性、喫煙、アルコール飲酒などライフスタイルもピーク骨量およびその後の骨量減少速度に影響を与える。

## 骨粗鬆症の有病率

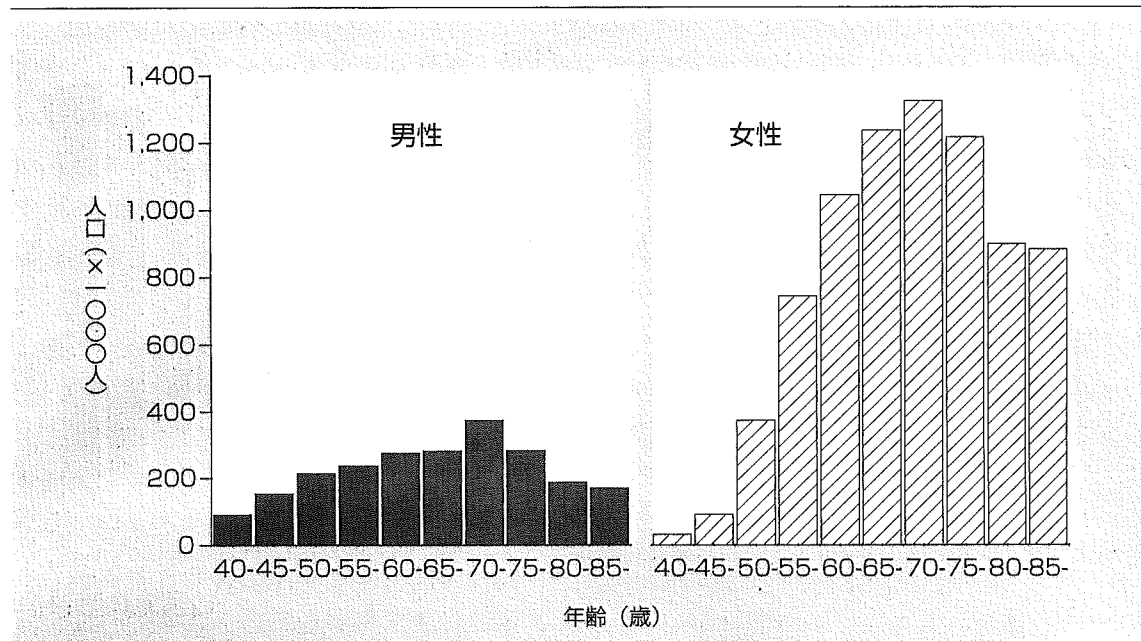
日本人の骨粗鬆症の有病率は日本骨代謝学会の診断基準(成人女性骨密度(腰椎)平均値から70%未満)を使うと、40歳代では男女とも数パーセントであるが、70歳代後半では男性で18%、女性で約50%となる(図1)<sup>1)</sup>。男女とも加齢とともに有病率は増加し、女性では、閉経周辺期の45歳から50歳代にかけて有病率は急増し、50歳以降は男性の約2~3倍になる。

50歳以上の女性の25%は骨粗鬆症と診断され、わが国の骨粗鬆症人口は、40歳以上の女性で約780万人、男性では約230万人、男女合わせると1,000万人以上と推計されている。年齢別骨粗鬆症人口で、最も多い年齢層は男女とも70~74歳である(図2)。

## 骨粗鬆症の危険因子

骨粗鬆症の危険因子として、女性、加齢、閉経、体重、遺伝的因子、ライフスタイルに関する因子がある。ピーク骨量、骨強度と関連ある骨構造、形態の違いの50%までは、遺伝的に決まってお

■ 図2 年齢別骨粗鬆症人口の推定



(文献1より改変)

り、遺伝的因子は、骨粗鬆症の重要な危険因子である。家族の脆弱性骨折歴は、患者のリスク評価に使うことができる。

低体重、低body mass index(BMI)は、ピーク骨量を低下させ、骨密度減少を促進させる。また、過度のやせは骨折の危険因子となる。体重の骨に対する効果は、体重自体が骨に対して負荷となり骨形成を刺激すること、閉経後においては脂肪細胞でのアンドロステジオンからエストロゲンに変換されることなどが考えられている。

食事からのカルシウム摂取と骨密度との関係は正の関係がみられるが、骨折との関係は明らかではない。しかし、最近のメタ・アナリシスでは、食事のカルシウムを1g増加すると大腿骨頸部骨折のリスクが25%低下するという結果が得られている。中高年女性において血清中の $1\alpha,25\text{-}(\text{OH})_2\text{D}_3$ と骨密度との正の関係が認められている。高齢者において適切なビタミンD状態に保つことは、筋力を保ち、転倒のリスクや骨折を防止する作用があると考えられる。

寝たきりなどによる不動状態は、骨量減少の重要な原因であり、不動の骨量減少作用は、運動のもたらす骨量増加効果よりずっと大きい。日常的な身体活動性を増進することは、骨折リスクを低

下させるが、この効果は、骨の強さを増強するというより、転倒のリスクを減少するためと考えられている。

喫煙はピーク骨量を低下させることが認められている。骨量減少に対する影響については、メタ・アナリシスの結果では、50歳では喫煙者と非喫煙者の骨密度の差はほとんどないが、10歳年齢が高くなると、喫煙者は約2%骨密度が低下し、80歳では喫煙者と非喫煙者の骨密度の差は約6%になる。

アルコールの多量摂取は、肝機能障害によるビタミンD代謝障害や、慢性の低栄養状態を導き、骨量を低下させる。しかし、中等度のアルコール飲酒は、閉経後女性については、骨量減少を抑制し、骨折リスクを低下させるという報告があり、骨折および骨密度に与える影響は一定していない。

カフェインは尿からカルシウム排泄を増加させる。カルシウム代謝が負に傾きやすい高齢者やカルシウム摂取量の少ない人は、コーヒーの飲み過ぎ(1日3杯以上)が、骨粗鬆症、大腿骨頸部骨折の危険因子となる。

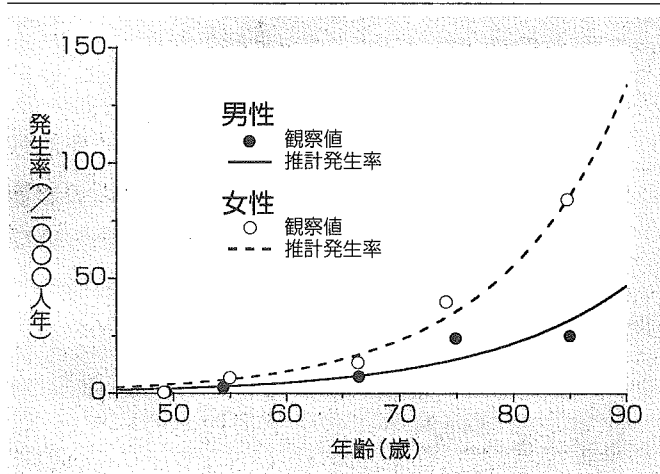


## 骨粗鬆症と脊椎圧迫骨折

骨粗鬆症は、骨量が減少し、骨脆弱性がまして、骨折を起こしやすくなる状態である。特に、脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、上腕骨近位などが骨折しやすい部位である。

骨粗鬆症性骨折のなかで最も発生率が高いのは脊椎圧迫骨折である。脊椎圧迫骨折は、胸椎の中間部、胸椎腰椎の境目に起こりやすい。脊椎骨折のなかで症状があつて医者を受診する臨床的脊椎骨折は約30%とされている。

■ 図3 日本人の脊椎骨折発生率<sup>2)</sup>

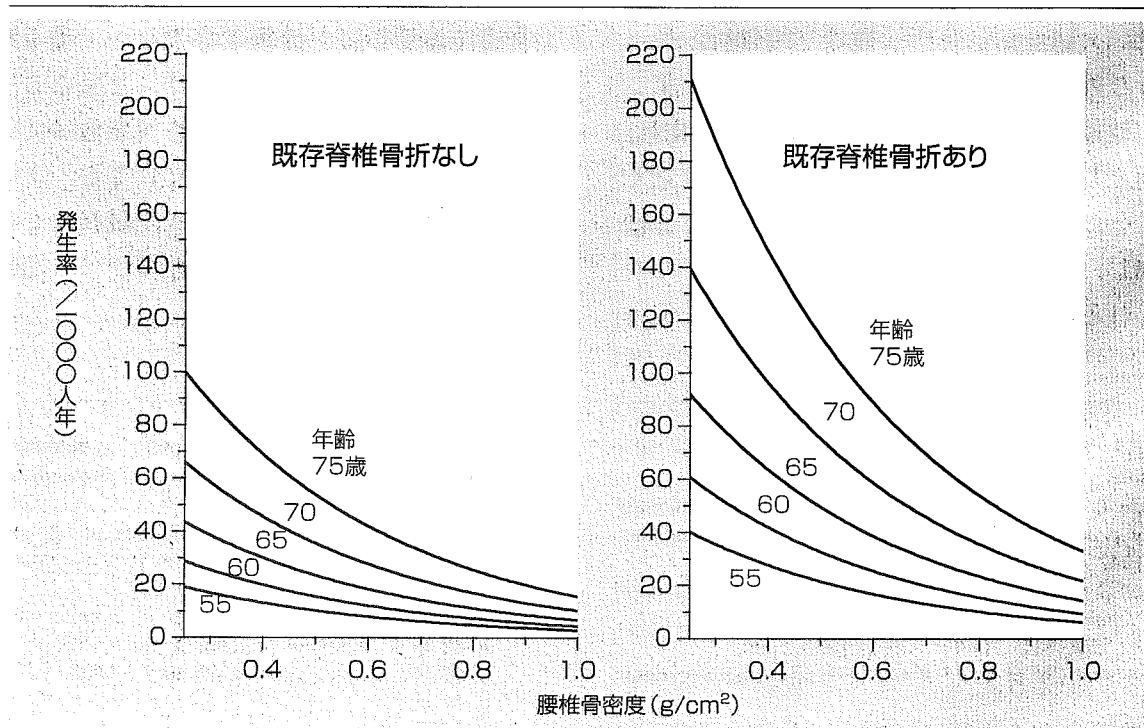


脊椎骨折の診断基準は、ゴールドスタンダードはないが、新規脊椎骨折の診断として、椎体高が「20%以上」あるいは「15%以上」減少していると新規骨折とする基準が広く用いられている。「20%以上」の基準を使った日本人の脊椎骨折発生率を図3に示す<sup>2)</sup>。女性の脊椎骨折の発生率は、60歳代から増加し、加齢とともに指数関数的に増加する。

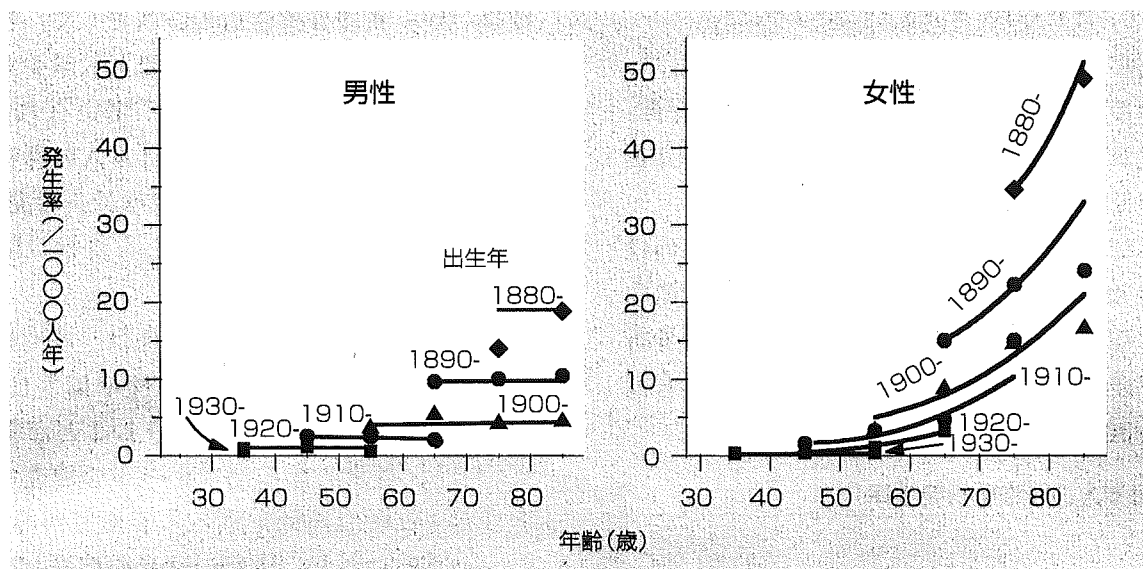
骨密度と脊椎骨折発生との関係は、多くの前向き調査で認められ、骨密度が1標準偏差(SD)低いと脊椎骨折は1.7～2.4倍になることが報告されている<sup>3)</sup>。著者らの広島コホートの調査では、骨密度が1標準偏差低下すると脊椎骨折発生率は、1.3～2.2倍になり、既存の欧米の報告とほぼ同じ相対リスクを示した<sup>2)</sup>。

骨折既往があると、そうでない人に比べ将来の骨折リスクは約1.5から2倍になる。特に、脊椎骨折があると将来脊椎骨折のリスクは約4倍になる<sup>4)</sup>。さらに、既存脊椎骨折の数、変形、程度が大きいほど将来の脊椎骨折リスクは高くなる。日本人においても、脊椎骨折既往があると将来の脊椎骨折のリスクは女性で約3倍、男性で約4倍であった<sup>2)</sup>(図4)。同じ骨密度を示しても、骨折既

■ 図4 年齢、骨密度、既存脊椎骨折別の脊椎骨折発生率



■ 図5 出生コホート別の脊椎圧迫骨折(胸椎)の発生率(1958～1986年 広島, 長崎)<sup>6)</sup>



往があると将来骨折リスクは高くなるのは、骨折既往は、低骨量を示すだけでなく、骨の微細構造の欠陥、転倒しやすさなどを反映している可能性がある。

発生することがほとんどで、転倒しやすくなる状態、転倒時の状況などの骨密度以外の要因の影響も強く受ける。近年の運動量の低下、畳から床など和式生活様式の変化などによって大腿骨頸部骨折発生率は増加していると考えられる。

## 脊椎圧迫骨折の年次推移

日本人の骨折発生率の経時的推移をみると、大腿骨頸部骨折<sup>4)</sup>、橈骨下端骨折は増加傾向にあるが<sup>5)</sup>脊椎骨折は、近年低下していた<sup>6)</sup>(図5)。脊椎骨折は、大腿骨頸部骨折、橈骨下端骨折と違って、大きな外力が加わらなくても発生する。第二次世界大戦後、日本人の食生活は急激に欧米化し、体格は向上し、初経年齢は早く、閉経年齢は遅くなった。それによって、近年生まれの人ほど骨密度は増加し、その結果脊椎骨折発生率は低下したと考えられる。一方、大腿骨頸部骨折は、転倒で

## まとめ

食生活の急激な欧米化、体格向上によって、脊椎圧迫骨折発生率は、近年低下している。しかし、脊椎圧迫骨折は、骨粗鬆症のなかで最も頻度の高い骨折であり、人口の高齢化にともなって数は増加すると考えられる。脊椎骨折をもっている人では、同じ年齢、骨量を示していても、次の骨折を起こすリスクは高まり、まず、最初の脊椎圧迫骨折を起こさないよう骨粗鬆症の予防、治療が必要であろう。

## 文献

- 1) 山本逸雄：骨粗鬆症人口の推計。 *Osteopor Jpn* 7 : 10-11, 1999.
- 2) Fujiwara S et al : Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 18 : 1547-1553, 2003.
- 3) Marshall D et al : Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312 (7041) : 1254-1259, 1996.
- 4) Klotzbuecher CM et al : Patients with prior fractures have

an increased risk of future fractures : a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 15 (4) : 721-739, 2000.

- 5) Hagino H et al : Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori prefecture, Japan. *Bone* 24 (3) : 265-270, 1999.
- 6) Fujiwara S et al : The incidence of thoracic vertebral fractures in a Japanese population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-86. *J Clin Epidemiol* 44 (10) : 1007-1014, 1991.

## 骨折の危険因子を知る

藤 原 佐 枝 子\*

### はじめに

WHO の骨粗鬆症の診断基準は、年齢、危険因子の有無に関係なく、若年女性の骨密度平均値から 2.5 標準偏差 (SD) 低下を骨粗鬆症としている。しかし、同じ骨密度を示していても、年齢、既存骨折などの危険因子の有無によって将来の骨折リスクが違ってくるのが多くの疫学調査によって分かってきた。そこで、WHO では、日本のコホートを含む世界の十数のコホート調査をメタ・アナリシスを行い、骨折の危険因子を決定し、これらの危険因子を考慮に入れて個人の 10 年の骨折確率を求め、その値を治療介入の判定に使うことを検討し、2005 年春には、報告書が発表される予定になっている。

ここでは、骨密度、骨密度と独立した骨折危険因子、骨密度を介する危険因子 (図 1) にわけて、メタ・アナリシスの結果を紹介する。

### 1 骨 密 度

骨密度と骨折発生には密接な関係があることは、多くの前向き調査で認められている。1994 年までに発表された論文の結果をメタ・アナリシスすると<sup>1)</sup>、腰椎、大腿骨頸部、橈骨下端、踵骨のどの部位の骨密度も将来の骨折をよく予知し、

骨密度 1 標準偏差 (SD) 低いと、骨折リスクは、1.5 倍から 2.5 倍となった (表 1)。特に、腰椎骨密度の脊椎骨折予知、大腿骨頸部骨密度の大腿骨頸部骨折の予知はよく、腰椎骨密度 1 SD 低下すると脊椎骨折は 2.3 倍になり、大腿骨頸部骨密度 1 SD 低下すると大腿骨頸部骨折は 2.6 倍になった。

著者らは、広島コホート集団約 2400 人を 4 年間追跡し、腰椎、大腿骨頸部骨密度と脊椎骨折、大腿骨頸部骨折発生との関係を求めた<sup>2)</sup>。女性では、年齢、既存脊椎骨折を調整すると、腰椎骨密度が 1 SD 低下すると脊椎骨折は 1.54 倍、大腿骨頸部骨密度では 1.78 倍になり、既存の欧米の報告とほぼ同じ相対リスクを示した。骨密度 1 SD 低下した時の脊椎骨折の相対リスクは、男女ではほぼ同じであったが、年齢が高くなるほど相対リスクは低下した (図 2)。大腿骨頸部骨折について

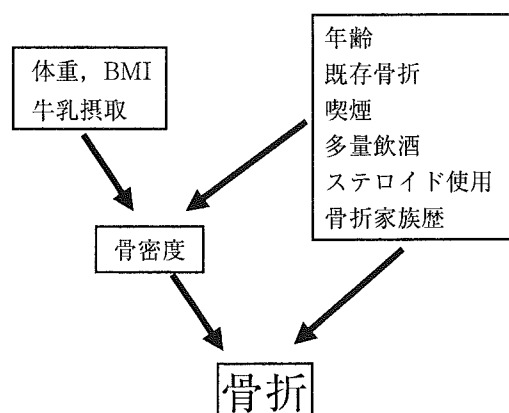


図 1 骨折の危険因子

\* 放射線影響研究所臨床研究部 部長

Saeko Fujiwara : Risk factors for osteoporotic fracture.

Radiation Effects Research Foundation, Department of Clinical Studies.

表1 骨密度1標準偏差低下における骨折リスク  
閉経周辺期・閉経後女性, Meta-Analysis

骨密度 測定部位	骨折部位			
	手首	大腿骨頸部	椎体	全体
遠位橈骨	1.7 (1.4-2.0)	1.8 (1.4-2.2)	1.7 (1.4-2.1)	1.4 (1.3-1.6)
大腿骨頸部	1.4 (1.4-1.6)	2.6 (2.0-3.5)	1.8 (1.1-2.7)	1.6 (1.4-1.8)
腰椎	1.5 (1.3-1.8)	1.6 (1.2-2.2)	2.3 (1.9-2.8)	1.5 (1.4-1.7)
踵骨	1.6 (1.4-1.8)	2.0 (1.5-2.7)	2.4 (1.8-3.2)	1.5 (1.3-1.8)
全体	1.6 (1.5-1.7)	2.0 (1.7-2.4)	2.1 (1.9-2.3)	1.5 (1.4-1.6)

(文献1より引用)

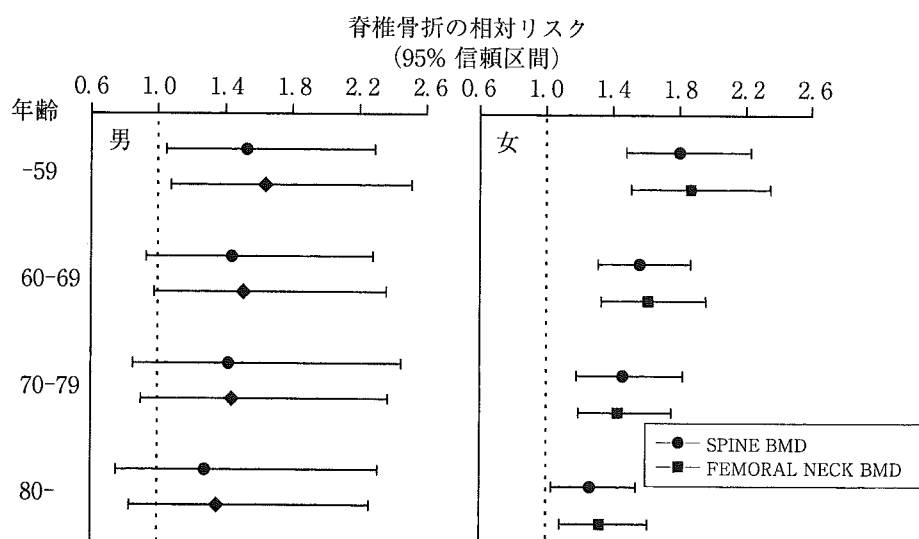


図2 腰椎，大腿骨頸部骨密度1標準偏差（SD）低下に対する脊椎骨折の相対リスク  
既存脊椎骨折を調整（文献2より引用）

も，年齢が高くなるほど相対リスクは低下し，大腿骨頸部骨密度のほうが腰椎骨密度に比べよりよく予知した（図3）。年齢が高いほど相対リスクが低下するのは，骨折発生において，骨質，転倒など骨密度以外の因子の寄与が大きくなるためと考えられる。

## 2 骨密度と独立した骨折の危険因子

### 1) 骨折既往

骨折既往は，低骨密度を示すだけでなく，骨の微細構造の欠陥，転倒しやすさなどを反映していると考えられ，骨折既往は，将来の骨折の予知因子であることは，多くの疫学調査で認められている。

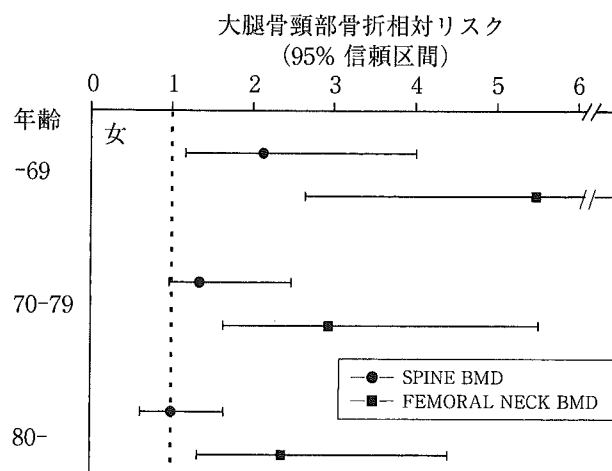


図3 腰椎，大腿骨頸部骨密度1標準偏差（SD）低下に対する大腿骨頸部骨折の相対リスク  
既存脊椎骨折を調整（文献2より引用）

前述の広島コホート調査<sup>2)</sup>では、骨密度を調整すると、既存脊椎骨折があると将来の脊椎骨折のリスクは、男性で4.4倍、女性で2.9倍、大腿骨頸部骨折のリスクは、男性で5.2倍、女性で2.9倍になった。

1966年から1996年までの論文についてメタ・アナリシス<sup>3)</sup>すると、閉経周辺期および閉経後女性において、脊椎、橈骨、大腿骨頸部、その他の部位のどの部位に既存骨折があっても、脊椎、橈骨、大腿骨頸部、その他の部位の骨折リスクを約2倍に上げた。特に、既存脊椎骨折があると将来の脊椎骨折をよく予知し、既存脊椎骨折があると将来の脊椎骨折のリスクは約4倍であった(表2)。

既存骨折の骨折予知予測に性差があるかどうかについては、1982年から2002年までに発表され

た欧米の9コホートのメタ・アナリシス<sup>4)</sup>で検討されている。脊椎骨折後の大腿骨頸部骨折は、女性では2.2倍、男性で3.5倍ではほぼ同じであったが、橈骨骨折後の大腿骨頸部骨折は、女性1.5倍、男性は3.3倍となり、男性では既存橈骨骨折を持つ人の将来の大腿骨頸部骨折リスクは女性に比べて高かった。

WHOのグループは、広島コホートを含む11コホート(サンプルサイズ約6万人, 25万人年)をメタ・アナリシスしている。その結果<sup>5)</sup>、骨折既往があると骨粗鬆症性骨折、大腿骨頸部骨折、すべての骨折のリスクはいずれも約1.8倍になった。既存骨折は、低骨密度を反映していると考えられるが、骨密度を調整すると骨折相対リスクは約10%低下するものの、骨折との関連は依然認められた(骨密度調整後の相対リスクは1.6~1.77)(図4)。既存骨折がある場合の将来の骨折リスクは、骨密度1.32SD低下に相当した。つまり、既存骨折があると、将来の骨折リスクは、骨密度1SD低下を上回るインパクトがある。

男女とも、既存骨折は同じ程度に、将来の骨折を予測した。年齢が若いほど既存骨折があると大腿骨頸部骨折リスクは高かったが、その他の骨折については、年齢によるリスクの差は認められなかった。

表2 既存骨折と将来の骨折リスクとの関係  
女性, Meta-Analysis

既存骨折部位	将来の骨折の相対リスク			
	手首	椎体	大腿骨頸部	全体
手首	3.3	1.7	1.9	2.0
椎体	1.4	4.4	2.3	1.9
大腿骨頸部	—	2.5	2.3	2.4
全体	1.9	2.0	2.0	2.0

(文献3より引用)

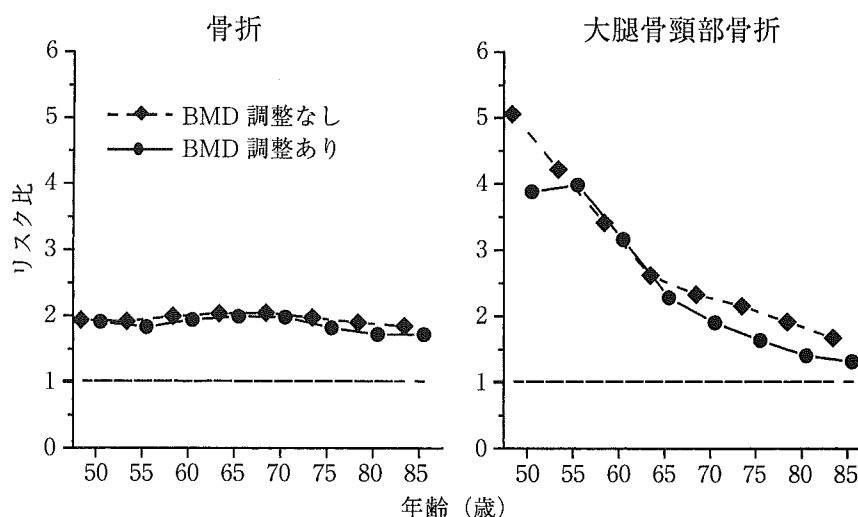


図4 年齢別の既存骨折者の骨折相対リスク 骨密度調整有無別  
(文献5より引用)

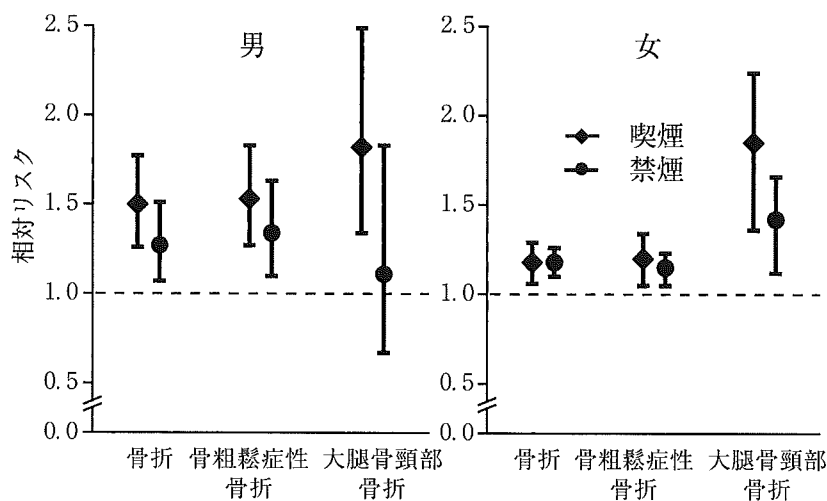


図5 喫煙と骨折の相対リスク 喫煙、禁煙別、男女別（文献9より引用）

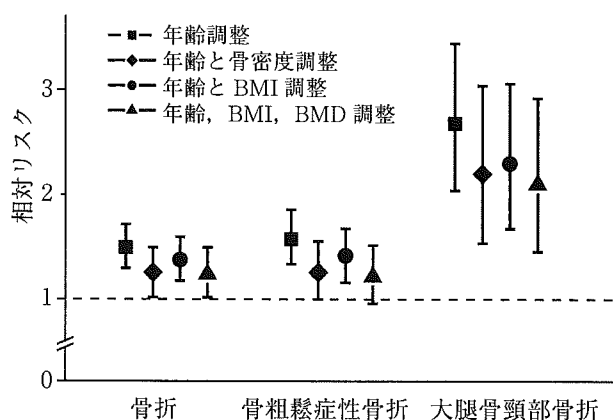


図6 喫煙と骨折リスク 年齢、骨密度、BMI 補正（文献9より引用）

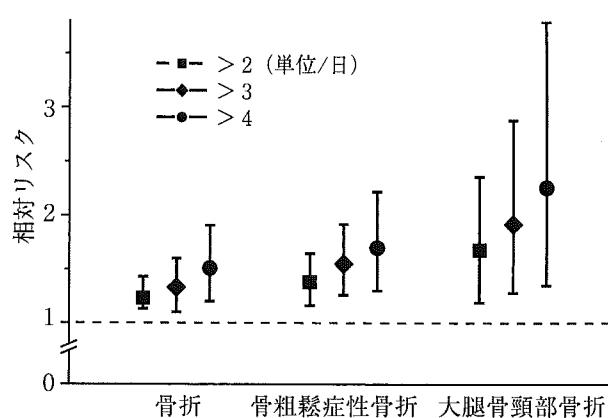


図7 アルコール飲酒と骨折リスク 量別の相対リスク（文献10より引用）

## 2) 喫煙

喫煙が骨密度あるいは骨折に与える影響は、いくつかのメタ・アナリシスがある。喫煙者において骨密度が低いことはいずれのメタ・アナリシスでも認められ<sup>6, 7)</sup>、喫煙の影響は、女性より男性に強く、現在の喫煙者、禁煙者、吸ったことのない人の順であった。骨折についても、喫煙は骨折リスクを増加させ、禁煙した人は、現在の喫煙者に比べて低かった<sup>6, 8)</sup>。

WHOのコホート調査のメタ・アナリシス<sup>9)</sup>においても、ほぼ同様の結果が得られている。現在の喫煙者は、非喫煙者に比べ、骨折のリスクは1.26倍、大腿骨頸部骨折リスクは、1.84倍であ

った。骨折リスクは、現在喫煙者、禁煙者の順に低く、女性に比べ、男性の喫煙者では骨粗鬆症性骨折、すべての骨折のリスクが高かった（図5）。

喫煙の影響は、骨密度、body mass indexを調整しても認められた（図6）。

## 3) アルコール飲酒

アルコール飲酒と骨折との関係は、必ずしも一致した結果は得られていない。

WHOのメタ・アナリシスでは、1日2単位以下の飲酒では骨折リスクは上がらないが、これ以上の量ではリスクは高くなり、骨粗鬆症性骨折は1.38倍、大腿骨頸部骨折は1.68倍となった。リスクはアルコール量が多いほど高くなった（図

7)<sup>10)</sup> 骨密度を補正しても、リスクはほとんど変わらず、男女で、リスクの差は見られなかった。

#### 4) ステロイド使用

ステロイドの骨密度および骨折に対する影響については、66の骨密度に関する論文と23の骨折に関する論文のメタ・アナリシスがされている<sup>11)</sup>。ステロイド総量と骨密度、およびステロイド1日量と骨折リスクに強い関係が認められ、プレドニソロン換算で1日5mg以上の経口ステロイド治療は、骨密度を低下させ骨折リスクを高めた。骨折は、経口ステロイド治療後3～6カ月以内に増加し、使用中止後は低下した。リスクは年齢、性、

背景疾患に関係がなかった。

WHOのコホートのメタ・アナリシス<sup>12)</sup>は、多くの調査では、ステロイド使用の情報は質問表から得られているため、「経口ステロイドを使ったことがある」人とそうでない人の骨折リスクが比較され、量、使用期間の解析は行われていない。経口ステロイド使用の既往があると骨粗鬆症性骨折のリスクは、50歳で2.6倍、85歳で1.7倍に、大腿骨頸部骨折のリスクは50歳では4.4倍、85歳で2.5倍で、年齢が若いほど相対リスクは高かったが、統計的には差は認められなかった(図8)。ステロイド使用の骨折に対する影響は、骨密度を調整しても認められた。また、既存骨折の有無と独立してリスクを増加させた。ステロイド使用の骨折リスクへの影響は性差はなかった。

これらの結果から、ステロイドは、骨密度に影響を与えるだけでなく、骨質、転倒などに関係する因子にも影響を与えている可能性が考えられている。

#### 5) 骨折家族歴

双子の調査では、骨密度は、二卵性双生児に比べ、一卵性双生児において差が少ないことが報告されている。

WHOのメタ・アナリシス<sup>13)</sup>では、骨折の家族歴があると骨粗鬆症性骨折は1.22倍、大腿骨頸

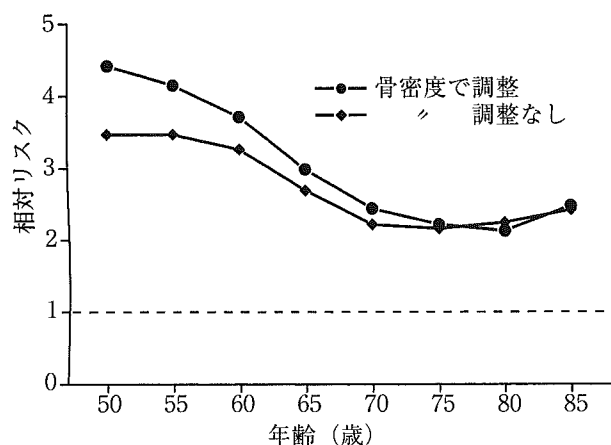


図8 ステロイド剤使用と大腿骨頸部骨折の相対リスク 骨密度調整有無別 (文献12から引用)

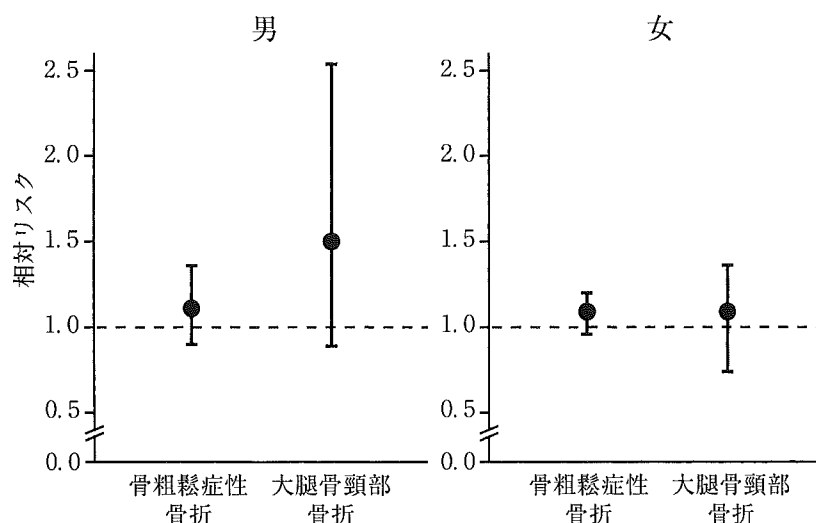


図9 牛乳摂取と骨折の相対リスク 男女別 (文献15より引用)

部骨折は1.48倍、骨折すべては1.19倍になる。両親どちらかが大腿骨頸部骨折していると、骨粗鬆症性骨折は1.54倍、大腿骨頸部骨折は2.27倍になり、大腿骨頸部骨折の家族歴は骨折をよく予知した。骨折リスクは、骨密度を調整しても変わらなかった。また、男女、年齢によるリスクの差は見られなかった。

これらの結果から、大腿骨頸部以外は相対リスクはそれほど大きいものではないが、骨折の家族歴があると、骨密度とは独立して骨折を予知した。

### ③ 骨密度を介しての骨折の危険因子

#### 1) 体 重

体重は、年齢とともに骨密度の重要な決定因子である。WHO メタ・アナリシスでは、骨密度を考慮に入れない時には、body mass index (BMI) が低いと、どの骨折のリスクもあがる。しかし、骨密度を調整すると、BMI は大腿骨頸部骨折以外の骨折は予測しなくなった（未発表データ）。すなわち、体重、BMI は、骨密度と密接に関連しているが、骨密度とは独立して骨折を予知するわけではない。

#### 2) カルシウム摂取

カルシウム・サプリメントの骨密度、骨折に与える影響は、閉経後女性を対象とした15の臨床介入試験のメタ・アナリシスが行われている。カルシウム・サプリメントは、骨密度に対しては約2%骨密度を増加させる効果はあるが、脊椎骨折、非脊椎骨折については効果がなかった<sup>14)</sup>。

食事からのカルシウム摂取の主な食品は牛乳であり、WHO のメタ・アナリシスでは、自己申告の牛乳摂取と骨折リスクの関係を検討している。しかし、1日1カップ以下の牛乳摂取は、骨折リスクを有意に上昇させるという関係は認められなかった（図9）<sup>15)</sup>。

### おわりに

多くの疫学調査から、骨折の危険因子が解明さ

れ、メタ・アナリシスも行われ、骨密度を介する危険因子と骨密度とは独立した骨折の危険因子が明確になってきた。現在、これらの危険因子を考慮に入れ、個人の骨折絶対リスクを推計し、治療介入の指標としようとする検討がなされている。骨密度によって骨粗鬆症と診断され治療が開始される場合に比べ、危険因子を考慮することでよりターゲットを絞って骨粗鬆症治療を開始することができれば、より有効な骨折予防につながり、高齢者の生活の質を保てるだけでなく、医療経済的にも有益であると考えられる。

### 文 献

- 1) Marshall, D., et al. : British Med. J., 312 : 1254, 1996.
- 2) Fujiwara, S., et al. : J. Bone Miner. Res., 18 : 1547, 2003.
- 3) Klotzbuecher, C. M., et al. : J. Bone Miner. Res., 15 : 721, 2000.
- 4) Haentjens, P., et al. : J. Bone Joint Surgery, 85-a : 1936, 2003.
- 5) Kanis, J. A., et al. : Bone, 35 : 375, 2004.
- 6) Law, M. R., Hackshaw, A. K., : BMJ, 315 : 841, 1997.
- 7) Kenneth, D., et al. : Calcif. Tissue Int., 68 : 259, 2001.
- 8) Vestergaard, P., Mosekilde, L. : J. Intern. Med., 254 : 572, 2003.
- 9) Kanis, J. A., et al. : Osteoporosis Int., 16 : 155, 2005.
- 10) Kanis, J. A., et al. : Osteoporosis Int., (Published online 29 Oct 2004)
- 11) van Staa, T. P., et al. : Osteoporosis Int., 13 : 777, 2002.
- 12) Kanis, J. A., et al. : J. Bone Miner. Res., 19 : 893, 2004.
- 13) Kanis, J. A., et al. : Bone, 35 : 1029, 2004.
- 14) Shea, B., et al. : Endocrine Review, 23 : 552, 2002.
- 15) Kanis, J. A., et al. : Osteoporosis Int., (Published online 21 Oct 2004) Legends.

# 骨粗鬆症による椎体・非椎体骨折リスクのEBM

## ——骨折リスク評価と危険因子

Risk for spine or non-spine fracture



藤原佐枝子

Saeko FUJIWARA

放射線影響研究所臨床研究部

◎脊椎骨折の年間発生率は70歳女性で約2%, 80歳女性で約6%であり, 日本人50歳女性の約14%が生涯に大腿骨頸部骨折を起こすと推定され, 高齢者において骨粗鬆症に関連した骨折の頻度は高い。骨粗鬆症診断基準は骨密度値によっているが, 骨密度だけでは将来の骨折を十分に予知することはできないことがわかってきた。椎体・非椎体骨折のおもな危険因子は年齢, 性, 骨密度, 既存骨折, ステロイド使用, 喫煙, 骨折の家族歴であり, これらの危険因子を考慮に入れた絶対リスク評価で骨折高リスク者を判別し, 治療介入の指標とする考え方が取り入れられつつある。



発生率, 絶対リスク, ライフタイムリスク, 危険因子, メタアナリシス

ある事象が発生するであろう確率, すなわち“リスク”という言葉は一般的によく用いられている。“リスク”を表す指標として発生率, 死亡率, ライフタイムリスク, 相対リスク, 絶対リスク, 寄与リスクなどがあり, 各指標のもつ特性によって使い分けられている(「サイドメモ」参照)。

骨粗鬆症の診断は骨密度値を基準に判定されているが, 骨密度だけでは将来の骨折を十分に予知することはできないことがわかってきた。そこで, 骨折の危険因子を考慮に入れ, 将来, 骨折する確率(絶対リスク)を評価して骨粗鬆症治療介入の指標とする考え方<sup>1)</sup>が取り入れられつつある。

本稿では, コホート調査から求められた椎体・非椎体骨折の発生率, ライフタイムリスク, および絶対リスク算定のために考慮に入れるべき骨折危険因子を紹介していきたい。

## 椎体・非椎体骨折リスク

### 1. 発生率

発生率は各年齢, 性における一定期間内に疾患が起こる率を示している。脊椎骨折発生率は60代後半から増加し, 大腿骨頸部骨折の発生率は70歳

### サイド メモ

### 相対リスクと絶対リスク

相対リスクは曝露群と非曝露群との相対的な比であり, 曝露によってある疾患の発生が何倍になったかという評価ができる。しかし, たとえば相対リスクが1.3のとき, 非曝露群の疾患発生が100であるときの相対リスクが1.3なのか, 非曝露群での発生が10であるときの1.3なのか, 公衆衛生的にインパクトが大きいのは前者であるが, その区別はできない。絶対リスクは相対リスクに対する用語で, 対象集団におけるある疾患発生の確率であり, 公衆衛生的なインパクトを表すことができる。集団を対象にした疾患負担や治療介入による費用対効果を検討するには有効な指標である。

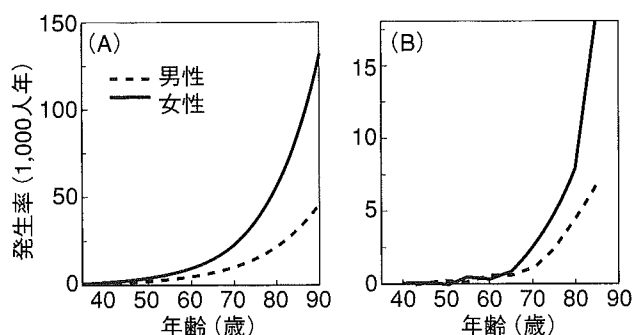


図 1 日本人の脊椎骨折(A), 大腿骨頸部骨折(B)の発生率<sup>2,3)</sup>

代後半から急増する<sup>2,3)</sup>(図 1)。1 年間に新しく骨折を起こす割合は、脊椎骨折については 70 歳女性の約 2%, 80 歳女性の約 6%, 大腿骨頸部骨折では 70 歳女性で約 0.3%, 80 歳女性で約 0.8% である。どちらの骨折も女性は男性の 2 倍の発生率である。

## 2. ライフタイムリスク

ライフタイムリスクはある年齢のひとが生涯に骨折を起こす確率を示す。ライフタイムリスクは平均余命と発生率から計算されるため、平均余命が長く、発生率が高いとライフタイムリスクは高くなる。日本人女性の 50 歳における脊椎骨折のライフタイムリスクは 37%, 大腿骨頸部骨折では 13.6% と推計される<sup>4)</sup>。大腿骨頸部骨折のライフタイムリスクがもっとも高い国はスウェーデンで 28.5% であり、長寿で発生率の高い北ヨーロッパの国が続く。

## 3. 絶対リスク

現在, WHO ワーキンググループは骨粗鬆症治療介入に“絶対リスク”(10 年間の骨折発生確率; 10-year fracture probability)を取り入れることを検討している。10 年間の骨折発生確率はライフタイムリスクと同様に、発生率、平均余命から算出できる。年齢、性だけを考慮したとき、日本人における大腿骨頸部骨折の 10 年間の発生確率は 70 歳女性で 3.2%, 80 歳で 9.6%, 70 歳男性で 1.3%, 80 歳で 3.3% と推計される<sup>4)</sup>。治療介入のための指標としては、性、年齢だけではなくエビデンスに基づき骨折の危険因子を評価し、危険因子を考慮に入れて計算された“長期の骨折確率”を使うことが検討されている。絶対リスク評価はすでに、高

表 1 骨折の危険因子  
——メタアナリシスから得られた相対リスク<sup>5-14)</sup>

危険因子	相対リスク		
	骨折	骨粗鬆症性骨折	大腿骨頸部骨折
骨密度(1 SD 低下)	1.6	1.4~1.9	1.5~2.4
既存骨折	1.8	1.8	1.8
ステロイド使用	1.7~2.0	1.7~2.6	2.5~4.4
喫煙	1.3	1.3	1.8
家族歴	1.17	1.18	1.49

各危険因子の相対リスクに男女差なし。

コレステロール、高血圧治療介入の指標として取り入れられている。

## 骨折の危険因子

疫学調査から、年齢、性以外の骨折危険因子として骨密度、既存骨折、ステロイド使用、やせ、家族歴、喫煙、過剰な飲酒など多くの危険因子が報告されている。ここではエビデンスレベルのもっとも高いメタアナリシスによって骨折との関係が明らかになっている危険因子について述べる。

### 1. 骨密度

低骨密度は骨折リスクを決める重要な因子で、DXA あるいは SXA (dual, single X-ray absorptiometry) で測定した骨密度が 1 標準偏差 (SD) 低いと、骨折のリスク (相対リスク) は 1.4~2.4 倍になる<sup>5,6)</sup>(表 1)。骨密度の骨折予測力は男女で差がなく、橈骨下端、踵骨、腰椎、大腿骨近位のどの部位の骨密度もほぼ同じ程度に将来の骨折を予測する。著者らは、日本人においても骨密度 1 SD 低下に対する骨折の相対リスクは 1.5~1.8 となり、欧米の結果と差はないことを報告している<sup>2)</sup>。

### 2. 骨折既往

骨折既往があるとそうでない人に比べ将来の骨折リスクは 1.8 倍になる。とくに、脊椎骨折があると将来脊椎骨折のリスクは約 4 倍になる<sup>7,8)</sup>。日本人においても脊椎骨折既往があると将来の脊椎骨折のリスクは女性で約 3 倍、男性で約 4 倍で<sup>2)</sup>、既存骨折の骨折予測力は欧米白人と日本人とに差はなかった。また、既存脊椎骨折の数、変形、程度が大きいほど将来の脊椎骨折リスクは高くなる。

同じ骨密度を示しても骨折既往があると将来骨折リスクは高く、骨折既往は低骨量を示すだけでなく、骨の微細構造の欠陥、転倒のしやすさなどを反映している可能性がある。

骨折既往があった場合の将来の骨折リスクは男女による差はない。年齢別には、骨折既往歴がある人が将来大腿骨頸部骨折を起こすリスクは若年者ほど高いが、その他の骨折については年齢による違いはみられなかった<sup>8)</sup>。

### 3. ステロイド使用

ステロイド使用者の腰椎・大腿骨頸部骨密度は、同じ年齢、性の人に比べ、約10%低下している<sup>9)</sup>。骨折は経口ステロイド治療後3~6カ月以内に増加し、使用中止後は低下する。ステロイド使用があると骨粗鬆症性骨折のリスクを1.7~2.6倍に、大腿骨頸部骨折のリスクを2.5~4.4倍に上げるが<sup>10)</sup>、この相対リスクは骨密度を補正しても変わらない。これらの結果から、ステロイドは骨密度を低下させるだけでなく、骨微細構造、転倒あるいは転倒防御に関連する筋力あるいは代謝に影響を与え、骨折を増加させる可能性を示している。ステロイド使用による骨折リスクは、男女、年齢による差はなかった。

ステロイド量に閾値があるかが議論のあるところである。ステロイド量と非椎体骨折との関係は、プレドニゾロン5mg/日以下では骨折の過剰相対リスク(過剰相対リスク=相対リスク-1)は0.2で一定であるが、それ以上になるとステロイド量が多いほど、骨折リスクは高くなる<sup>9)</sup>。また、骨密度測定時にプレドニゾロン7.5mg/日以下で、骨密度が低下していたという報告とそうでないという報告があるが、これらの報告は骨密度を測る以前のステロイド量がわかっていないことが多く、解釈は難しい。

### 4. 喫煙

喫煙者は非喫煙者に比べ、骨折のリスクは約1.3倍、大腿骨頸部骨折は1.4~1.8倍、脊椎骨折は1.8倍になる<sup>11-13)</sup>。骨折リスクは骨密度を考慮すると低下するが、なお有意である。骨折リスクは女性より男性のほうが高く、現在喫煙している人より禁煙した人のほうが低い<sup>11-13)</sup>。

## 5. 家族歴

骨折の家族歴があると骨折、骨粗鬆症性骨折リスクは1.17~1.18倍高くなる<sup>14)</sup>。両親どちらかが大腿骨頸部骨折を起こしていたら、骨粗鬆症性骨折は約1.5倍、大腿骨頸部骨折は約2.3になる。

## おわりに

骨粗鬆症の診断は骨密度がカットオフ値として使われている。しかし、より効果的に骨折の高リスク者を判別するために、エビデンスに基づいて骨密度、既存骨折、ステロイド使用、喫煙などの危険因子を評価し、年齢、性に加えてこれらの危険因子を考慮に入れて将来の骨折発生の確率を絶対リスクで表す方向に進んでいる。骨折の危険因子を包括的に評価することによって、より効果的に治療すべき人を選択し、治療介入を行うことは非常に有効な方法と考えられる。

## 文献


- 1) Kanis, J. A. et al. : Intervention thresholds for osteoporosis in men and women : A study based on data from Sweden. *Osteoporosis Int.* (Published online : 22 April 2004)
- 2) Fujiwara, S. et al. : Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J. Bone Miner. Res.*, **18** : 1547-1553, 2003.
- 3) Hagino, H. et al. : Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori prefecture, Japan. *Bone*, **24** : 265-270, 1999.
- 4) Kanis, J. A. et al. : International variations in hip fracture probabilities : Implication for risk assessment. *J. Bone Miner. Res.*, **17** : 1237-1244, 2002.
- 5) Marshall, D. et al. : Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br. Med. J.*, **312** : 1254-1259, 1996.
- 6) Cumming, S. R. et al. : Clinical use of bone densitometry. *JAMA*, **288**(15) : 1889-1897, 2002.
- 7) Klotzbuecher, C. M. et al. : Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures : A summary of the literature and statistical synthesis. *J. Bone Miner. Res.*, **15** : 721-739, 2000.
- 8) Kanis, J. A. et al. : A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*, **35** : 375-382, 2004.
- 9) van Staa, T. P. et al. : The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis : A meta-analysis. *Osteoporosis Int.*, **13** : 777-787, 2002.
- 10) Kanis, J. A. et al. : A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J. Bone Miner. Res.*, **19** : 893-899, 2004.
- 11) Vestergaard, P. and Mosekilde, L. : Fracture risk

- associated with smoking : A meta-analysis. *J. Intern. Med.*, **254** : 572-583, 2003.
- 12) Kanis, J. A. et al. : Smoking and fracture risk : A meta-analysis. *Osteoporosis Int.* (Published online : 3 June 2004).
- 13) Kenneth, D. et al. : A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif. Tissue Int.*, **68** : 259-270, 2001.
- 14) Johnell, O. et al. : A family history of fracture and fracture risk : A meta-analysis. *J. Bone Miner. Res.*, **19**(Suppl.) : S91, 2004.

## 臨床応用 ー骨折のリスク評価ー

放射線影響研究所臨床研究部

藤原佐枝子

 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900 (代表)

【禁 無断転載・複製】

## 臨床応用 ー骨折のリスク評価ー

放射線影響研究所臨床研究部

藤原佐枝子

### はじめに

わが国では、骨粗鬆症検診に、超音波法による骨量評価 (quantitative ultrasound: QUS) が広く用いられている。ここでは、QUS測定値が、骨折危険性の高い人を判別・予測できるのかについて、次の点を検討した。

1. QUS測定値は、骨折有無を判別することができるか。
2. QUS 測定値は、骨折リスクを予測するか。
  - ①QUS測定値は、男女で同じ程度に予測するか。
  - ②QUS測定値は、若年者においても予測するか。

### I. QUS 測定値による骨折有無の判別

欧米の横断的あるいは症例・対照研究において、骨折をもっている人とそうでない人とのQUS測定値を比較すると、大腿骨頸部、橈骨、脊椎骨折をもつ人は、もたない人に比べQUS測定値は15～30%低かった<sup>78)</sup>。日本人についても、大腿骨頸部骨折をもつ人のSOS, BUA, stiffnessが低いことが報告されている<sup>79)</sup>。

骨折の判別に関してROC解析を行うと、QUS測定値によって、どの骨折も判別できた。もっともよく判別したのは大腿骨頸部骨折で、AUC (area under curve) は0.7～0.75であり、橈骨、その他の骨折では0.6前後、脊椎骨折では0.65～0.75であった<sup>43,45,48,80,81)</sup>(表1)。日本人を対象にした調査においても、QUS値は脊椎骨折以外の骨折を判別し、欧米の報告と同様に大腿骨頸部骨折の判別率が最も高く、AUCは0.8前後で

あった<sup>80)</sup>(表1)。

幾種類かのQUS機器による測定値の判別率を比較した研究では、どの機種も骨折を判別したが、踵骨QUSが最も判別率がよいという報告もある。

### II. QUS 測定値の骨折予知

多くの縦断調査<sup>44,51,77,82)</sup>、システマテック・レビュー<sup>78,83)</sup>から、高齢女性においてQUS測定値が1標準偏差(SD)低下すると骨折リスクは約1.6から約2.0倍になり、QUS測定値の骨折予知力は、骨密度とほぼ同等であると報告されている。さらに、QUS測定値は、骨密度とは独立して骨折を予測することから、骨密度を反映するだけでなく、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。

男性についての縦断的調査は比較的少ないが、男性においても、女性と同じ程度に将来の骨折を予知する<sup>84)</sup>。閉経後比較的早い時期の女性を対象にした調査においても、骨折を予測し、体幹部骨密度に比べてもよりよく予知するという報告もある<sup>85)</sup>。

多施設の縦断的調査から、日本人におけるQUS測定値と骨折リスク予測が調査された。この調査は、全国5施設4975人の男女を対象にした調査で、SOS, BUA, stiffness index (アキレス), SOS (AOS-100) は、大腿骨頸部骨折、手首骨折、脊椎以外の骨折リスクを予知することが明らかになった。各測定値1SD低下すると骨折リスクは約1.5倍から2倍になった。QUS測定値は、大腿骨頸部骨折をもっともよく予知し、

表 1 QUS 測定値による骨折の判別

骨折	QUS 測定値	AUC (area under curve)		
		多施設研究 <sup>80)</sup>	Krieg MA, et al <sup>81)</sup>	Njeh CF, et al <sup>48)</sup>
大腿骨頸部	アキレス SOS	0.85	0.75	0.70
	BUA	0.74	0.74	0.70
	SI	—	0.77	—
	AOS SOS	0.72	—	0.65
橈骨	アキレス SOS	0.64	0.62	—
	BUA	0.59	0.61	—
	SI	—	0.63	—
	AOS SOS	0.75	—	—
その他	アキレス SOS	0.56	0.53	—
	BUA	0.53	0.53	—
	SI	—	0.54	—
	AOS SOS	0.61	—	—

骨折	QUS 測定値	AUC (area under curve)	
		Glüer CC, et al <sup>45)</sup>	Hartl F, et al <sup>43)</sup>
脊椎	アキレス SOS	0.67	0.75
	BUA	0.65	0.76
	SI	0.66	0.77

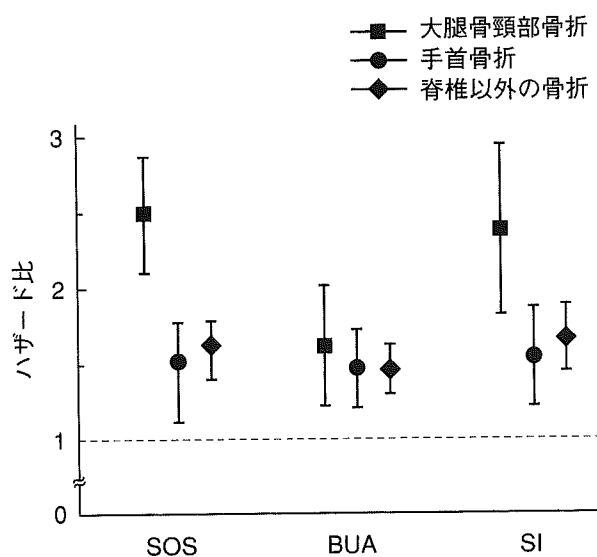


図 1 QUS1標準偏差低下における骨折ハザード比

SOS, SIの1SD低下における大腿骨頸部骨折の相対リスクは2.5であった(図1)。このQUS測定値の骨折予測力は、欧米の報告と差はなかった。男女別に検討しても、欧米の報告と同様に、

男性のQUS測定値の骨折予測力は女性と差は認められなかった(論文投稿中)。

## 結 論

骨密度とほぼ同程度に骨折を予測し、骨密度とは独立して骨折を予測する。QUS測定値の骨折リスク予測は、男女差はなく、若年者においても骨折を予測した。日本人においても、QUS測定値は骨折を予測し、骨折予測力は、欧米から報告された結果と変わりなかった。

結論として、骨粗鬆症の診断は骨密度に基づいており、QUS測定値で骨粗鬆症を診断することはできないが、骨折危険性の高い人を判別することはできる。したがって、骨粗鬆症検診にQUSが多く使われているが、QUS測定は、骨粗鬆症の診断の代わりとなるものではなく、骨折危険性の高い人のスクリーニングとして意義がある。

# 文献

- 1) Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Eng Med* 1984;13:89-91.
- 2) 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;7:633-8.
- 3) Kaufman JJ, Siffert RS. Noninvasive measurement of bone integrity. In: Stephen CC, editor. *Bone Mechanics Handbook*. 2nd edition. Boca Raton: CRC Press; 2001. chapter 34, p1-25.
- 4) Blake GM, Wahner HW, Fogelman I. Technical principles of ultrasound. In: Blake GM, Wahner HW, Fogelman I, editor. *The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-ray Absorptiometry and Ultrasound in Clinical Practice*. 2nd edition. London: Martin Dunitz; 1999. p107-26.
- 5) Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. *Osteoporos Int* 1997;7:7-22.
- 6) 大谷隆彦. 海綿骨の超音波伝搬特性. *Osteoporosis Jpn* 2001;9:630-6.
- 7) 超音波踵骨測定装置A-1000 EXPRESS取扱説明書. GE メディカルシステム.
- 8) 超音波骨評価装置 AOS-100 取扱説明書. アロカ.
- 9) Glüer CC. Monitoring skeletal changes by radiological techniques. *J Bone Miner Res* 1999;14:1952-62.
- 10) 山崎薫. MD, QUSの精度管理. *Osteoporosis Jpn* 2000;8:595-9.
- 11) Mosekilde L. Sex differences in age-related loss of vertebral trabecular bone mass and structure: biomechanical consequences. *Bone* 1989;10:425-32.
- 12) Nicholson PHF, Haddaway MJ, Davie MWJ. The dependence of ultrasonic properties on orientation in human vertebral bone. *Phys Med Biol (UK)* 1994;39:1013-24.
- 13) Han S, Rho J, Ziv I. Ultrasound velocity and broadband attenuation over a wide range of bone mineral density. *Osteoporos Int* 1996;6:291-6.
- 14) Serpe L, Rho JY. The nonlinear transition period of broadband ultrasound attenuation as bone density varies. *J Biomech* 1996;29:963-6.
- 15) Langton CM, Njeh CF, Hodgkinson R, Currey JD. Prediction of mechanical properties of human calcaneus by broadband ultrasonic attenuation. *Bone* 1996;18:495-503.
- 16) Duquette J, Honeyman T, Hoffman A, Ahamadi S, Baran D. Effect of bovine bone constituents on broadband ultrasound attenuation measurements. *Bone* 1997;21:289-94.
- 17) Evans JA, Tavakoli MB. Ultrasonic attenuation and velocity in bone. *Phys Med Biol* 1990;35:1387-96.
- 18) Alves JM, Xu W, Lin D, Siffert RS, Ryaby JT, Kaufman JJ. Ultrasonic assessment of human and bovine trabecular bone: a comparison study. *IEEE Trans Biomed Eng* 1996;43:249-58.
- 19) Hodgkinson R, Njeh CF, Whitchad MA, Langton CM. The non-linear relationship between BUA and porosity in cancellous bone. *Phys Med Biol (UK)* 1996;41:2411-20.
- 20) Glüer CC, Wu CY, Genant HK. Broadband ultrasound attenuation signals depend on trabecular orientation: an in vitro study. *Osteoporos Int* 1993;3:185-91.
- 21) Hans D, Arlot ME, Schott AM, Roux JP, Kotzki PO, Meunier PJ. Do ultrasound measurements on the os calcis reflect more the bone microarchitecture than the bone mass?: a two-dimensional histomorphometric study. *Bone* 1995;16:295-300.
- 22) Lochmuller EM, Muller R, Kuhn V, Lill CA, Eckstein F. Can novel clinical densitometric techniques replace or improve DXA in predicting bone strength in osteoporosis at the hip and other skeletal sites? *J Bone Miner Res* 2003;18:906-12.
- 23) Bouxsein ML, Radloff SE. Quantitative ultrasound of the calcaneus reflects the mechanical properties of calcaneal trabecular bone. *J Bone Miner Res* 1997;12:839-46.
- 24) Rosenthal L, Tenenhouse A, Caminis J. A correlative study of ultrasound calcaneal and dual-energy X-ray absorptiometry bone measurements of the lumbar spine and femur in 100 women. *Eur J Nucl Med* 1995;22:402-6.
- 25) Herd RJM, Blake GM, Miller CG, Parker JC, Fogelman I. The ultrasonic assessment of osteopenia as defined by dual X-ray absorptiometry. *Br J Radiol* 1994;67:631-5.
- 26) Schott AM, Hans D, Sornay-Rendu E, Delmas PD, Meunier PJ. Ultrasound measurements on os calcis: precision and age-related changes in a normal female population. *Osteoporosis Int* 1993;3:249-54.
- 27) Lees B, Stevenson JC. Preliminary evaluation of a new ultrasound bone densitometer. *Calcif Tissue Int* 1993;53:149-52.
- 28) Ross P, Huang C, Davis J, Imose K, Yates J, Vogel J, et al. Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound. *Bone* 1995;16:325-32.
- 29) Funke M, Kopka L, Vosschenrich R, Fischer U, Ueberschaer A, Oestmann JW, et al. Broadband ultrasound attenuation in the diagnosis of osteoporosis: correlation with osteodensitometry and fracture. *Radiology* 1995;194:77-81.

- 30) Salamone LM, Krall EA, Harris S, Dawson-Hughes B. Comparison of broadband ultrasound attenuation to single X-ray absorptiometry measurements at the calcaneus in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1994;54:87-90.
- 31) Massie A, Reid DM, Porter RW. Screening for osteoporosis: comparison between dual-energy X-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation in 100 perimenopausal women. *Osteoporos Int* 1993;3:107-10.
- 32) Young A, Howey S, Purdie DW. Broadband ultrasound attenuation compared with dual-energy X-ray absorptiometry in screening for postmenopausal low bone density. *Osteoporos Int* 1993;3:160-4.
- 33) Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Genant HK, Cauley J, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993;341:72-5.
- 34) Kang C, Speller R. Comparison of ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry measurements in the calcaneus. *Br J Radiol* 1998;71:861-7.
- 35) Burston B, McNally DS, Nicholson HD. Determination of a standard site for the measurement of bone mineral density of the human calcaneus. *J Anat* 1998;193:449-56.
- 36) Lin JC, Amling M, Newitt DC, Selby K, Srivastav SK, Delling G, et al. Heterogeneity of trabecular bone structure in the calcaneus using magnetic resonance imaging. *Osteoporos Int* 1998;8:16-24.
- 37) Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, Martini S, Montagnani A, Rossi S, et al. The combined use of ultrasound and densitometry in the prediction of vertebral fracture. *Br J Radiol* 1997;70:691-6.
- 38) Bauer DC, Glüer CC, Genant HK, Stone K. Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Bone Miner Res* 1995;10:353-8.
- 39) Mikhail MB, Flaster E, Aloia JF. Stiffness in discrimination of patients with vertebral fracture. *Osteoporos Int* 1999;9:24-8.
- 40) Pfeifer M, Pollaehne W, Minne HW. Ultrasound analyses of the calcaneus predict relative risk of the presence of at least one vertebral fracture and reflect different physical qualities of bone in different regions of the skeleton. *Horm Metab Res* 1997;29:76-9.
- 41) Kung AW, Luk KD, Chu LW, Tang GW. Quantitative ultrasound and symptomatic vertebral fracture risk in Chinese women. *Osteoporos Int* 1999;10:456-61.
- 42) 浜中恭代, 山本逸雄, 今本喜久子, 高田政彦, 森田陸司. 超音波による踵骨骨量測定に関する基礎的検討: 剖検摘出踵骨を用いて. *日本医放会* 1998;58:137-41.
- 43) Hartl F, Tyndall A, Kraenzlin M, Bachmeier C, Guckel C, Senn U, et al. Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: results of the Basel Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;17:321-30.
- 44) Huang C, Ross PD, Yates AJ, Walker RE, Imose K, Emi K, et al. Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1998;63:380-4.
- 45) Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: The OPUS study. *J Bone Miner Res* 2004;19:782-93.
- 46) Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, et al. For the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Arch Intern Med* 1997;157: 629-34.
- 47) Turner CH, Peacock M, Timmerman L, Neal JM, Johnston CC Jr. Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fractures independently of bone mass. *Osteoporos Int* 1995;5:130-5.
- 48) Njeh CF, Hans D, Li J, Fan B, Fuerst T, He YQ, et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. *Osteoporos Int* 2000;11:1051-62.
- 49) Schott AM, Weill-Engerer S, Hans D, Duboeuf F, Delmas PD, Meunier PJ. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual-energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1995;10:243-9.
- 50) Porter RW, Miller CG, Grainger D, Palmer SB. Prediction of hip fracture in elderly women: a prospective study. *BMJ* 1990;301:638-41.
- 51) Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:511-4.
- 52) Schott AM, Kassai Koupai B, Hans D, Dargent-Molina P, Ecochard R, Bauer DC, et al. Should age influence the choice of quantitative bone assessment technique in elderly women? The EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2004;15:196-203.