

Mizuno K, Nakaya N, Tajima N, Ohashi Y, et al: Usefulness of Pravastatin in Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women: Analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA Study). *Circulation* 2008; 117:494-502.

Tanaka Y, Matsuyama Y, Ohashi Y: Estimation of Treatment Effect Adjusting for Treatment Changes Using the Intensity Score Method: Application to a Large Primary Prevention Study for Coronary Events (MEGA Study). *Statistics in Medicine* 2008; 27:1718-1733.

Yoshida M, Matsuyama Y, Ohashi Y: Estimation of treatment effect adjusting for dependent censoring using the IPCW method: an application to a large primary prevention study for coronary events (MEGA study). *Clinical Trials* 2007;4:318-328.

Mori S, Kou I, Sato H, Emi M, Ito H, Hosoi T, Ikegawa S: Nucleotide variations in genes encoding carbonic anhydrase 8 and 10 associate with femoral bone mineral density in Japanese female with osteoporosis. *J Bone Miner Metab*, 2009; 27: in press.

森聖二郎: 骨粗鬆症治療の新たな展開-遺伝子情報を活用した骨粗鬆症診療システム-, *日老医誌* (査読あり), 2009; 46: 印刷中

Tamura Y, Araki A, Chiba Y, Mori S, Hosoi T, Horiuchi T: Remarkable increase in lumbar spine bone mineral density and amelioration in biochemical markers of bone turnover after parathyroidectomy in elderly patients with primary hyperparathyroidism: a 5-year follow-up study. *J Bone Miner Metab*, 2007; 25: 226-231

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

# 骨粗鬆症診療の標準的調査項目 および全国的データベース構築の検討

細井孝之<sup>1)</sup> 原田 敦<sup>2)</sup> 福永仁夫<sup>3)</sup> 中村利孝<sup>4)</sup>  
白木正孝<sup>5)</sup> 太田博明<sup>6)</sup> 大橋靖雄<sup>7)</sup> 藤原佐枝子<sup>8)</sup>  
坂田清美<sup>9)</sup> 堀内敏行<sup>10)</sup> 森 聖二郎<sup>11)</sup> 折茂 肇<sup>12)</sup>

## はじめに

骨粗鬆症は高齢女性に多発する疾患であり、その進行により、骨の脆弱化を通じて骨折の発生リスクが増加する<sup>1)</sup>。いったん骨折が発生すると治療は長期化し、患者のQOLや経済状況に大きな影響を及ぼすため、骨粗鬆症における骨折の予防は最も重要な研究の課題と考えられている<sup>2-4)</sup>。

現在、わが国における骨粗鬆症の罹患患者数は1,100万人とされているが<sup>5)</sup>、統計資料によれば、医療機関に来院している患者数はその約14%にとどまっているものと想定される<sup>6)</sup>。一方で治療のために用いられている薬剤費は年間約1,400億円にのぼっている<sup>7)</sup>。しかしながら、骨折発生頻度をみた場合、欧米ではその減少が認められているものの<sup>8)</sup>、わが国の年次別の調査からは、いまだ低下傾向は認められていない<sup>9)</sup>。

現在用いられている骨粗鬆症治療薬は、既存の治療薬やプラセボに対して有意な骨折抑制効果が検証されたうえで上市されているが<sup>10,11)</sup>、わが国における大腿骨頸部骨折の発生頻度がいまだ上昇を続けていることを鑑みるに、薬物の効果が十分発揮されていない可能性がある。薬剤の効果を有効に活用し、骨折頻度を減少させていくため

には、診療の現場において指針となる適正なガイドラインが作成され、活用されていく必要がある。

わが国における骨粗鬆症関連ガイドラインの策定は1998年にさかのぼり、他の多くの疾患における整備に先駆けていた<sup>12)</sup>。2002年の改訂<sup>13)</sup>に引き続き、最近では2006年版が公表されている<sup>9)</sup>。このように診療に関わるガイドラインは医学の進歩に伴って改訂され続けなければならない。改訂の作業においては、その時点で得られる論文文化されたエビデンスが基盤になることはもちろんである。しかしながら、それに加えて、あるいはそれ以上に、実際の診療の現場での診断や治療の状況とそのアウトカムをもとにしたガイドラインそのものの客観的評価を行うことが重要であろう。これらの作業を2つの柱にすることによって、ガイドラインの真の適正化が可能になるものと考えられる。

しかしながら、わが国にはガイドラインの見直しまで視点に入れた、骨粗鬆症診療に関する全国的データの収集と解析を行う体制が準備されていなかった。そこで本研究班は骨粗鬆症診療の全国的データベースを構築することを目的として活動をしてきた。

今回、本研究班で検討した骨粗鬆症の診断・治

**Key words :** 骨粗鬆症, データベース, 標準調査項目, ガイドライン

<sup>1)</sup> 国立長寿医療センター先端医療部, <sup>2)</sup> 国立長寿医療センター機能回復診療部, <sup>3)</sup> 川崎医科大学放射線科, <sup>4)</sup> 産業医科大学整形外科, <sup>5)</sup> 成人病診療研究所, <sup>6)</sup> 東京女子医科大学産婦人科, <sup>7)</sup> 東京大学大学院医学系研究科健康科学, <sup>8)</sup> 放射線影響研究所臨床研究部, <sup>9)</sup> 岩手医科大学公衆衛生学, <sup>10)</sup> 東京都立豊島病院, <sup>11)</sup> 東京都老人医療センター, <sup>12)</sup> 健康科学大学

療に関する標準的な収集情報項目および全国的な収集システムを報告するとともに、全国的なデータベース構築計画を紹介する。

## I 方法と対象

本研究は来院を起点とし、その後の経過を継続的に観察する前向きコホート研究で、対象は医療機関を受診した女性の原発性骨粗鬆症もしくは骨量減少<sup>5)</sup>の患者であり、かつ研究に関する文書同意(別紙1)を取得した患者とすることとした。

## II 調査項目とタイミング

調査担当医師は登録時の情報および2年ごとの定期観察時に経過情報をデータベースに登録するとともに、イベント(骨折)の発生時に、情報を追加登録するものとした。各時期における収集情報は以下のとおり。

### 1) 登録時の収集情報

- ・生年月日
- ・体格:身長, 体重
- ・既存骨折の状況

#### ①椎体骨折の部位およびグレード<sup>14)</sup>

②非椎体骨折の有無, 有の場合は部位および発生年月(※対象とする部位:大腿骨頸部, 上腕近位, 上腕遠位, 骨盤, 肋骨, その他)

- ・骨密度:検査方法・部位・メーカー・機種・絶対値・Tスコア・Zスコア
- ・骨代謝マーカー:血中・尿中CTX・NTXの区分, 測定値, 測定依頼会社名, キット名
- ・合併症の有無(※対象疾患:RA・糖尿病・高血圧・高脂血症・虚血性心疾患・脳血管障害・悪性腫瘍・認知症・パーキンソン病その他の神経疾患・不眠症・うつ病)
- ・患者アンケート(別紙2)

喫煙, 飲酒, 食生活, 運動, 総合機能評価(老研式), 転倒歴, 非外傷性骨折歴(自身・母親・父親・同胞), ステロイド使用, 腰背部痛, 身長低下, 閉経, 介護度(非該当, 要支援1・2, 要介護1・2・3・4・5度の区分)

・血液検査:Ca, P, ALP, ALB, Uc-OC, i-PTH, 25OHVDのうち, 施設で測定が実施されているもの

- ・治療薬剤:骨粗鬆症治療に用いた薬剤名
- 2) 定期観察時の収集情報
- ・来院継続・脱落の区分
- ・死亡の有無, 死亡有の場合は死因および死亡年月
- ・治療薬剤:骨粗鬆症治療の継続
- ・切替状況, コンプライアンス, 副作用
- ・骨密度検査:絶対値・Tスコア・Zスコア
- ・骨代謝マーカー:血中・尿中CTX・NTXの区分, 測定値, 測定依頼会社名, キット名
- ・介護度の評価:非該当, 要支援1・2, 要介護1・2・3・4・5度の区分
- 3) イベント(新規脆弱性骨折)発生時
- ・椎体骨折の場合:部位およびグレード
- ・非椎体骨折の場合:部位および発生年月
- 4) 対象の追跡

2年おきの調査時に再来院のない対象患者は、電話にて調査担当医師により来院を依頼する。そのうえで来院のない患者は調査から除外する。

## III 目標症例数と調査期間

登録の目標症例数を5,000例とし、登録期間として2008年1月から2010年3月末とし、経過情報を2014年3月末まで収集する。

## IV データベースへの登録

調査担当医師には専用の登録システム(Satellite<sup>®</sup>:電助システムズ社)が組み込まれたUSBを配布する。本USBをwindowsのPCに装着すると登録画面にデータ入力が可能となる。入力情報のうち、患者を特定することができる個人情報登録システムによってPC内に保存され、それ以外の情報はインターネットを介してデータセンター内のサーバーに保存される。

## V 解析

データベースに集積された情報に対して、以下の解析を行う。

- 1) 登録時情報と薬剤選択の関係
  - 2) 登録時情報と新規骨折発生の関連性
  - 3) 治療薬剤と新規骨折発生の関連性
- なお、3)の関連性に関しては、治療期間、切

り替え等を調整するため、推定解析<sup>15)</sup>を用いる。

## VI 倫理的事項

### 1) 準拠する基準

本研究は文部科学省・厚生労働省による疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号，平成19年8月16日改訂）およびヘルシンキ宣言（2004年版）に準拠して実施するものとする。

### 2) 倫理審査

本研究は、(財)パブリックヘルスリサーチセンターにおける中央倫理委員会にて、審査を受け実施承認を得ている。医療機関において個別の倫理審査が必要な場合、各施設の倫理委員会（またはIRB）の審査を受け実施するものとする。

### 3) インフォームド・コンセント

医療機関において疫学研究のインフォームド・コンセントが必要とされる場合、倫理委員会（またはIRB）で承認が得られた説明文書（別紙1）を本人に渡し、以下の内容を口頭にて説明する。対象者は内容を確認したうえで同意書に氏名・日付を記入する。

①この研究の目的は、骨粗鬆症の診断と骨折発生の関係を確認するものであること

②調査研究における依頼事項は身体測定、レントゲン撮影、骨密度測定、採血（または採尿）、アンケートへの記入であること

③骨折発生の場合、医療機関に連絡を入れていただくこと

④参加されなくてもなんら不利益を受けないこと

⑤プライバシーは保護されること

## VII 実施組織

本研究の実施体制は以下のとおりである。

### 1) 研究責任者

健康科学大学 折茂 肇

### 2) 調査医療機関と担当医師

川崎医科大学放射線科：福永仁夫，産業医科大学整形外科：中村利孝，成人病診療研究所：白木正孝，東京女子医科大学産婦人科：太田博明，国

立長寿医療センター先端医療部：細井孝之，放射線影響研究所臨床研究部：藤原佐枝子，岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座：坂田清美，国立長寿医療センター機能回復診療部：原田 敦，東京都老人医療センター内科：森聖二郎。その他，本研究への参加を希望する医師

### 3) 集計・解析

東京大学大学院医学系研究科健康科学：大橋靖雄

### 4) データセンター・事務局

NPO 日本臨床研究支援ユニット：福井直仁，  
財)パブリックヘルスリサーチセンターCSP-A-TOP 事務局：黒田龍彦

## ま と め

骨粗鬆症の診断・治療の実態を把握するため、収集情報の標準化と収集システムの開発を行った。本研究によって構築されるデータベースを解析することで治療内容の把握が可能となるとともに、より有効な治療方法の選択が可能になると想定される。また、これらの情報が今後のガイドライン改訂に用いられることでより実用性の高いガイドラインの作成が実現するであろう。それを利用することによって実地医療機関での治療成績が向上し、その結果、将来的な骨折発生頻度の低下が期待される。

なお本研究への参加を希望される場合、[a-top@csp.or.jp](mailto:a-top@csp.or.jp) まで連絡をいただきたい。

本研究は平成19年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学研究総合事業）『骨粗鬆症性骨折の実態調査および全国的診療データベース構築の研究』の助成によって行われ、一部は第9回日本骨粗鬆症学会（平成19年）において発表された。

## 文 献

- 1) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001;285:785-95.
- 2) Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, Kanis J. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or

- without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:1384-92.
- 3) Kanis JA, McCloskey EV. Epidemiology of vertebral osteoporosis. *Bone* 1992;13(Suppl 2):S1-10.
  - 4) Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878-82.
  - 5) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版. ライフサイエンス出版, 2006.
  - 6) 厚生労働省. 平成 16 年国民生活基礎調査.
  - 7) 2006 年世界の骨粗鬆症関連薬市場. 総合企画センター大阪, 2006.
  - 8) Jaglal SB, Weller I, Mamdani M, Hawker G, Kreder H, Jaakkimainen L, Adachi JD. Population trends in BMD testing, treatment, and hip and wrist fracture rates: are the hip fracture projections wrong? *J Bone Miner Res*. 2005;20:898-905.
  - 9) 折茂 肇, 坂田清美. 2002 年における新規発生患者数の推移と 15 年間の推移. *医事新報* 2004;4180: 25-30.
  - 10) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, Kaneda K, Fukunaga M, Inoue T, Nakashima M, Orimo H. The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis. *Curr Ther Res* 2002;63:606-20.
  - 11) Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Shiraki M, Itabashi A, Inoue T, Kaneda K, Morii H, Nawata H, Yamamoto K, Ohashi Y, Orimo H. A comparison of incidences of vertebral fracture in Japanese patients with involuntional osteoporosis treated with risedronate and etidronate: a randomized, double-masked trial. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 469-78.
  - 12) 厚生省長寿科学総合研究-骨粗鬆症研究班-のワーキンググループ. 骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン. *Osteoporosis Jpn* 1998;6:49-53.
  - 13) 骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン作成ワーキンググループ. 骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン 2002 年度改訂版. *Osteoporosis Jpn* 2002;10:637-709.
  - 14) Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
  - 15) Tanaka S, Matsuyama Y, Shiraki M, Ohashi Y. Estimating the effects of time-varying treatments: incidence of fractures among postmenopausal Japanese women. *Epidemiology* 2007;18:529-36.

## 『骨粗鬆症性骨折の実態調査および全国的診療データベース構築の研究』の同意説明書

## 1. 研究の目的

この『骨粗鬆症（こつそしょうしやう）性骨折の実態調査および全国的診療データベース構築の研究』（以下調査研究）は、骨粗鬆症の診断や治療方法と将来的におきる骨折の関係を明らかにすることを目的としています。

骨粗鬆症は骨がへたり、もろくなって骨が折れやすくなる病気のことです。昔は、年をとって骨が弱くなることは老化現象（ろうかげんしやう；年のせい）の一つとされ、腰が曲がったり、痛みが出たりすることは、仕方がないことだとされてきました。ところが最近では、なぜ骨粗鬆症という病気になるのかわかり、骨折を予防するため、いろいろなお薬がつかわれるようになってきています。しかしながら骨粗鬆症のなかでどんな人で骨折がおこりやすいか、はまだ十分には分かっておらず、今回の研究では、それを明らかにすることを目的としています。

## 2. 研究の内容に関して

この調査研究に参加することに同意していただいた場合は、診療のために必要とされて実施された、X線検査、身体測定、骨密度検査、採血および採尿の4年間のデータを用いさせていただきます。また、アンケート調査への記入をお願いします。アンケートは身体の調子や日常生活の状況に関することを、ご自身でご記入していただきます。

そして骨粗鬆症と診断された場合には、あなたの骨の状態に合わせ、骨の量を増やしたり骨折を予防する効果のあるお薬で治療を行なってゆきます。その後も保険で認められた内容で、骨のチェックを行なってゆきます。

その治療期間中に骨折が起きた場合、その状況を確認させていただきます。もし、骨折が起きて他の病院に入院される場合には、そのことをお知らせください。また、その後の状況を調査担当医師が、電話にて確認することがありますのでご了承下さい。

4年間の調査が終了した段階で、再度調査をお願いする場合がありますが、その際には改めてあなたの参加同意をいただくようにします。

この調査研究は全国の5000人以上の骨粗鬆症患者さんにご参加いただく予定ですが、全員の結果が出そろった段階で解析を行ない、検査値やアンケート結果および治療と骨折の関連性を明らかにする予定です。最終的なまとめは2014年ごろに出る予定です。

## 3. あなたに対する不利益（ありえき）に関して

この調査研究は通常の保険診療の範囲で行ない、特別な費用がかかる調査は行ないません。この調査研究に参加されることで、あなたに対する不利益を生じることはありません。また、あなたに参加いただくことにより、あなた自身や将来の患者さんのために、よりよい情報が得られるものと考えています。

## 4. 研究の組織と責任医師

この調査研究は厚生労働省によって認められ、助成が行なわれているものであり、主任研究者は折茂 肇（健康科学大学学長）です。この調査研究は全国の10ヶ所以上で同時に行なわれており、この施設の責任医師は\_\_\_\_\_です。この調査研究は、財団法人パブリックヘルスリサーチセンターの倫理委員会とこの施設の倫理委員会での審査を受け、倫理上問題がないとされています。

これらの研究について何かわからなかったりすることがあって、相談する必要がある場合には調査担当医師に連絡してください。

## 5. 同意しない場合でも不利益をうけないこと

研究への参加はあくまでもあなたに決めていただくことであり、あなたの自由です。参加いただけない場合でも、今後の治療には全く影響はありません。

## 6. 同意したあとでもいつでも撤回できること

参加いただいたあとでも、何かの理由で参加をとりやめたくなられた場合は、いつでもやめることができますので、調査担当医師にご相談ください。

## 7. プライバシーは守られること

あなたの記録やデータなど、プライバシーをまもる工夫を十分行います。この研究を通じて得られたあなたを特定する情報は、この施設内のシステムに登録されますが、外部の集計担当者に送信される前の段階で匿名化されるようになっているため、調査担当医師以外の目に触れることはありません。すべての情報は匿名化した上で番号により管理します。

最終的なまとめは、学会や学術雑誌にて公表する予定です。あなたのお名前や個人を特定できる内容が使われることはありません。ご希望があればこの調査研究で得られた結果はあなたにもお知らせいたします。

## 8. 遠慮せずに調査担当医師に質問してください

説明の中で、わからない言葉や、疑問に思われたこと、もう一度聞きたいことなどがありましたら、測定前に何でも調査担当医師に質問してください。

あなたの調査担当医師：\_\_\_\_\_

電話番号：\_\_\_\_\_

この研究の内容をご理解いただき、参加にご了解いただける場合、最終ページの同意書にご署名ください。

年 月 日

施設名 \_\_\_\_\_

責任医師名 \_\_\_\_\_

施設名 \_\_\_\_\_

責任医師名 \_\_\_\_\_

\*\*\* 同意書 \*\*\*

研究名：『骨粗鬆症性骨折の実態調査および全国的診療データベース構築の研究』

私は、上記研究について、以下の項目について説明文書を用いて説明を受け、よく理解しましたので、本研究に参加します。

- この研究の目的は、骨粗鬆症の診断と骨折発生の関係を確認するものであること
- 調査研究における依頼事項は身体測定、X線撮影、骨密度測定、採血、採尿、質問票への記入であること
- 骨折発生の場合、医療機関に連絡を入れていただくこと
- 参加されなくてもなんら不利益を受けないこと
- プライバシーは保護されること

ご本人をご記入ください

同意日： 平成    年    月    日

氏名： \_\_\_\_\_

研究者記入欄

説明日： 平成    年    月    日

調査担当医師名： \_\_\_\_\_



## アンケート用紙

記入日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 お名前 \_\_\_\_\_  
 年 齢 \_\_\_\_\_ 歳

毎日の生活についてうかがいます。以下の ( ) 内の質問に対し、あてはまるものに○をつけて、お答えください。質問が多くなっていますが、ご面倒でも全部の質問にお答えください。

- ・タバコを吸っていますか
- ・お酒を飲んでいますか

(吸わない・吸ったことがある・吸っている)  
 (飲まない・やめた・あまり飲まない・毎日飲んでいる)

毎日飲んでいる場合お答えください ↓  
 お酒を飲まれている量は1日どれくらいですか?

日本酒	1合未満	・	1-2合	・	2合以上
ビール	大ビン1本	・	1-2本	・	2本以上
焼酎	1杯	・	1-2杯	・	2杯以上
ウイスキー	W1杯	・	1-2杯	・	2杯以上
ワイン	1杯	・	1-2杯	・	2杯以上

- ・納豆を食べる習慣がありますか
- ・牛乳・乳製品をよくとりますか
- ・1日3食、食べていますか?
- ・カルシウム・ビタミンなどのサプリメントをとっていますか?
- ・定期的に運動していますか?
- ・日中よく外出しますか
- ・バスや電車を使って一人で外出ができますか
- ・日用品の買い物ができますか
- ・自分で食事の用意ができますか
- ・請求書の支払いができますか
- ・銀行預金、郵便貯金の出し入れが自分でできますか
- ・年金などの書類が書けますか
- ・新聞などを読んでいますか
- ・本や雑誌を読んでいますか
- ・健康についての記事や番組に関心がありますか
- ・友だちの家を訪ねることがありますか
- ・家族や友だちの相談にのることがありますか
- ・病人を見舞うことができますか
- ・若い人に自分から話しかけることがありますか
- ・この1年以内に転倒したことがありますか
- ・過去、ご本人が骨折したことがありますか
- ・過去、親族の誰かが骨折したことがありますか

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

↓はいの場合お答えください

それはどなたですか

↓

(母親・父親・同胞)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

(はい・いいえ)

- ・ステロイドの薬剤を飲んでいますか
- ・腰背部痛はありますか
- ・身長は低下はありますか
- ・月経はありますか

以上です。ご協力ありがとうございました。

## Association of hip fracture incidence and intake of calcium, magnesium, vitamin D, and vitamin K

Yumi Yaegashi · Toshiyuki Onoda · Kojo Tanno · Toru Kuribayashi · Kiyomi Sakata · Hajime Orimo

Received: 2 October 2007 / Accepted: 8 January 2008 / Published online: 24 January 2008  
© Springer Science+Business Media B.V. 2008

**Abstract** *Objective* To analyze the association between hip fracture incidence in 12 regional blocks within Japan and dietary intake of four key nutrients: calcium, magnesium, vitamin D, and vitamin K. *Design* An ecological study. *Methods* Using data from the 2002 national survey on the incidence of hip fracture and the National Nutritional Survey of Japan, a standardized incidence ratio of hip fracture was calculated, and the association between the standardized incidence ratio and each nutritional intake was assessed for each region using Pearson's correlation coefficient and partial correlation analysis. *Results* There were significant correlations between the standardized incidence ratio by region and magnesium, vitamin D, and vitamin K in both men and women, and calcium in women. The strongest inverse correlations were found in vitamin K in both men and women ( $r = -0.844$ ,  $P = 0.001$ , and  $r = -0.834$ ,  $P = 0.001$ , respectively). After adjusting for calcium, magnesium, and vitamin D, the partial correlation between the standardized incidence ratio by regional block and vitamin K was strongest in both men and women (partial correlation coefficient,  $pcc = -0.673$ ,  $P = 0.04$ ;  $pcc = -0.575$ ,  $P = 0.106$ , respectively). *Conclusions* The significant correlation between hip fracture incidence and

vitamin K intake, and also regional variations in food patterns, suggest that increasing intake of vegetables and legumes might lead to a decrease in hip fracture incidence in the future. Further, this study suggests that a review of the dietary reference value of vitamin K from the perspective of osteoporosis would be useful.

**Keywords** Ecological study · Hip fracture · Nationwide survey · Nutrients · Regional difference · Vitamin K

### Abbreviations

pcc Partial correlation coefficient  
BMD Bone mass density

### Introduction

Hip fracture is a major public health problem and the most serious outcome of osteoporosis, and is becoming more frequent as the average age of the world's population increases [1, 2]. Estimates suggest that in the absence of primary prevention the number of hip fractures worldwide will increase to approximately 2.6 million by the year 2025, and 4.5 million by the year 2050 [3]. Additionally, even if age-adjusted incidence rates for hip fracture remain stable, the estimated number of hip fractures worldwide will rise from 1.7 million in 1990 to 6.3 million in 2050 [1].

In Japan, hip fracture is a major cause of patients' becoming bedridden, which in turn severely decreases quality of life in the elderly, at the same time as adding costs to the health system. It is therefore an urgent problem in the rapidly aging Japanese population, and the development of measures against hip fracture is an urgent medical and social issue in Japan [4].

Y. Yaegashi (✉) · T. Onoda · K. Tanno · K. Sakata  
Department of Hygiene and Preventive Medicine, School  
of Medicine, Iwate Medical University, 19-1 Uchimaru,  
Morioka, Iwate 020-8505, Japan  
e-mail: yumiyae@iwate-med.ac.jp

T. Kuribayashi  
Department of Health and Physical Education, Faculty  
of Education, Iwate University, Iwate, Japan

H. Orimo  
Health Science University, Yamanashi, Japan

Four nationwide surveys in 1987, 1992, 1997, and 2002 showed that the incidence of hip fracture was higher in the western areas than in the eastern areas of Japan. Further, the 2002 survey showed that the number of new cases of hip fracture continued to increase as the elderly population increased [5–8].

It is well known that hip fracture is associated with osteoporosis, a skeletal disorder characterized by compromised bone strength [9], and that some micronutrients play an important role in the prevention and treatment of osteoporosis. Calcium, the most studied nutrient in the area of bone health, is known for its effectiveness in retarding bone loss in postmenopausal women [10, 11]. Magnesium and vitamin D play important roles in calcium and bone metabolism. Vitamin K, originally recognized as a factor required for normal blood coagulation, is beginning to receive more attention for its role in bone metabolism [10, 12–14]. Vitamin K is a family of structurally similar, fat soluble, 2-methyl-1, 4-naphthoquinones, including phylloquinone (K1) and menaquinones (K2). Phylloquinone (K1) is found in higher plants and algae, with the highest concentration in green leafy vegetables. Menaquinones (K2) also occur naturally, but are produced by an array of bacteria. In vitro studies show vitamin K2 is far more active than K1 in bone formation [15]. According to Schurgers et al. [16], both menaquinone-7 (K2) and vitamin K1 were absorbed well, with peak serum concentrations at 4 h after intake. However, menaquinone-7 (K2) showed a very long half-life time compared to vitamin K1 [16]. It is reported that the half-life time of vitamin K1 is 1–2 h and that of menaquinone-7 is approximately 3 days [17].

Though the frequency and the regional differences of hip fracture in Japan have been reported previously, the potential association with nutritional factors has not been reported in a comprehensive manner. The purpose of this study is to analyze the associations between the incidence of hip fracture and intake of four key nutrients—calcium,

magnesium, vitamin D, and vitamin K—using data from the 2002 nationwide survey on the incidence of hip fracture and the National Nutritional Survey of Japan.

## Subjects and methods

### The 2002 nationwide survey on the incidence of hip fracture

To estimate the number of patients with hip fracture nationwide, hospitals and clinics including or specializing in orthopedics throughout Japan were divided into strata according to the number of beds, resulting in 10 strata in total. A total of 16% of clinics with 19 or fewer beds and all hospitals with 20 or more beds were included in the survey (Table 1).

In previous nationwide surveys, hospitals with 199 or fewer beds were stratified by the number of beds and were randomly selected by Neyman's allocation method. This survey was conducted using the same method and further obtained the accurate incidence of hip fracture by regional block.

A questionnaire was sent to all participating or selected hospitals and clinics asking for information on the number of new patients with hip fracture between January 1 and December 31, 2002, and each patient's sex, age, and place of residence. The number of new patients with hip fracture was estimated by the following formula:

$$\text{Number of patients} = \sum \frac{N_i}{n_i} \cdot P_i$$

where  $N_i$  is the number of surveyed institutions,  $n_i$  is the number of responding institutions, and  $P_i$  is the summation of the number of new patients.

To evaluate the influence of regional differences in the incidence of hip fracture, the country was divided into 12 regional blocks and a standardized incidence ratio was calculated following the same procedure used for calculating

**Table 1** Number of responding institutions and response rate by stratum

Stratum no.	No. of beds	No. of subject institutions	Sample no. (rate)	No. of responding institutions	Response rate (%)
Total		9,422	5,919 (62.8%)	3,723	62.9
1	–19	4,168	665 (16.0%)	437	65.7
2	20–49	567	567 (100%)	340	60.0
3	50–99	1,364	1,364 (100%)	882	64.7
4	100–149	863	863 (100%)	556	64.4
5	150–199	702	702 (100%)	481	68.5
6	200–299	629	629 (100%)	353	56.1
7	300–399	477	477 (100%)	274	57.4
8	400–499	244	244 (100%)	144	59.0
9	500–599	155	155 (100%)	95	61.3
10	600–	253	253 (100%)	161	63.6

the standardized mortality ratio, based on regional classifications used in the National Nutritional Survey in Japan (Fig. 1).

Incidence by sex and age was calculated based on the estimated number of new patients derived from the response to the survey. This incidence was multiplied by the population of the sex and age groups in each regional block to obtain the expected number of new patients (Table 2). Population figures from the 2000 national census were used to calculate the incidence of hip fracture and the standardized incidence ratio by region.

#### Intake of nutrients

The National Nutrition Survey [18] is carried out annually in Japan to monitor health conditions and dietary intakes in order to allow more effective nutrition policy making, to clarify the relationships between nutrition and health outcomes, and to evaluate their economic effect. The dietary survey procedure was conducted by both the food weighing method and the method of proportional distribution, which meant estimating the amount of food per household member according to the proportion of eating. The survey procedure is based on the revision of the Japanese Standard Food Composition Table (5th edition, revised in 2001). Intake of four nutrients related to bone metabolism—calcium, magnesium, vitamin D, and vitamin K—has been surveyed annually in Japan since 2001. We analyzed intake of the four nutrients by each regional block using data from the National Nutrition Survey 2001.

#### Statistical analysis

Pearson's correlation coefficient was used to assess the associations between the standardized incidence ratio and

**Table 2** Estimated incidence rate by block (per 10,000)

Block	Total	Men	Women
1 Hokkaido	8.55	4.31	12.44
2 Tohoku	8.57	3.93	12.92
3 Kanto I	7.08	3.24	10.96
4 Kanto II	8.60	3.99	13.11
5 Hokuriku	11.01	4.88	16.78
6 Tokai	9.16	3.89	14.31
7 Kinki I	9.49	4.11	14.57
8 Kinki II	10.43	4.37	16.09
9 Chugoku	12.58	5.33	19.25
10 Shikoku	13.84	6.18	20.76
11 Kitakyushu	12.89	5.06	19.94
12 Minamikyushu	12.91	5.40	19.71
Total	9.47	4.14	14.57
95% CI	9.25–9.70	4.02–4.23	14.25–14.95

the four nutrients: calcium, magnesium, vitamin D, and vitamin K. Further, we calculated the partial correlation coefficient (pcc) for each nutrient after adjusting for the remaining variables as covariates. In all analyses, two-sided *P* values <0.05 were considered to be statistically significant.

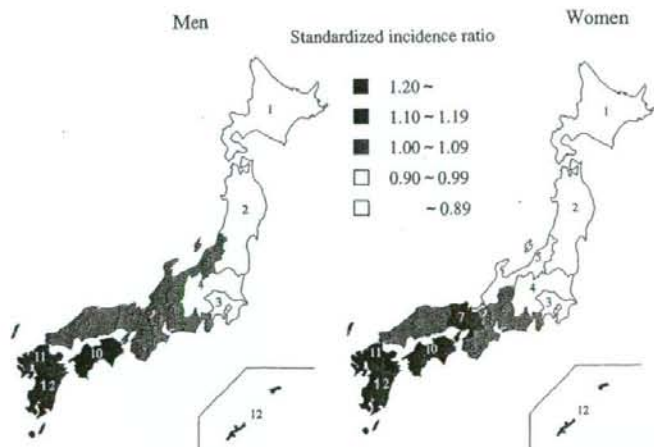
#### Results

##### The incidence of hip fracture in 2002

Among 9,422 orthopedic institutions in Japan, 5,919 were selected to estimate the incidence of hip fracture by region. Replies were obtained from 3,723 institutions, a response rate of 62.9%. The response rate was highest for the Tohoku region (71.4%), and lowest for the Kanto I region (52.7%) (Table 2).

**Fig. 1** Standardized incidence ratio of hip fracture

1. Hokkaido
2. Tohoku
3. Kanto I
4. Kanto II
5. Hokuriku
6. Tokai
7. Kinki I
8. Kinki II
9. Chugoku
10. Shikoku
11. Kitakyushu
12. Minamikyushu



The estimated number of new hip fracture patients in 2002 was 118,500 in total (95% CI: 115,900–121,500), 25,400 (24,600–25,900) in men and 93,100 (91,200–95,700) in women. Crude incidence of hip fracture per 10,000 by regional block was highest in men in the western areas of Japan (Shikoku: 6.18 per 10,000, Minamikyushu: 5.40 per 10,000 and Chugoku: 5.33 per 10,000) compared with the eastern areas (Kanto I: 3.24 per 10,000, Tokai: 3.89 per 10,000, and Tohoku: 3.93 per 10,000). The pattern in women was similar, with the highest rate in Shikoku (20.76 per 10,000), Kitakyushu (19.94 per 10,000) and Minamikyushu (19.71 per 10,000) in the western areas and lower rates in the eastern areas: Kanto (10.96 per 10,000), Hokkaido (12.44 per 10,000) and Tohoku (12.92 per 10,000) (Table 2).

Figure 1 shows the east–west regional differences expressed by standardized incidence ratios. The similarity in the pattern in both men and women is noteworthy.

#### Correlation between the standardized incidence ratio by block and each nutritional intake

Figures 2–5 show the correlations between the standardized incidence ratio by regional block and intake of each nutrient. There was a significant correlation between the

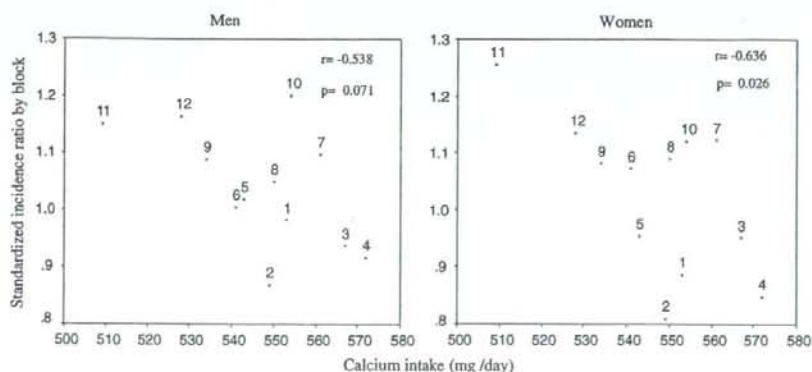
standardized incidence ratio by regional block and calcium in women ( $r = -0.636$ ,  $P = 0.026$ ), but not in men (Fig. 2). For magnesium (Fig. 3), and vitamin D (Fig. 4), significant correlations were observed in both men and women ( $r = -0.706$ ,  $P = 0.010$ , and  $r = -0.797$ ,  $P = 0.002$ , respectively, for magnesium and  $r = -0.723$ ,  $P = 0.008$ , and  $r = -0.814$ ,  $P = 0.001$ , respectively, for vitamin D). The strongest inverse correlations were found between the standardized incidence ratio by regional block and vitamin K in both men and women ( $r = -0.844$ ,  $P = 0.001$ , and  $r = -0.834$ ,  $P = 0.001$ , respectively) (Fig. 5). Eastern areas such as Tohoku and Kanto, which had higher vitamin K intake than the western areas, showed a lower incidence ratio of hip fracture. Conversely, western areas such as Shikoku and Kyushu, which had lower vitamin K intake, showed the opposite results.

The data were also analyzed by Spearman's correlation coefficient. The results were similar to those of Pearson's coefficient.

#### Partial correlation adjusting for other covariates

Table 3 shows partial correlation coefficients and  $P$  values after adjusting for the other three covariates. There was no

**Fig. 2** Correlation between standardized incidence ratio and calcium



**Fig. 3** Correlation between standardized incidence ratio and magnesium

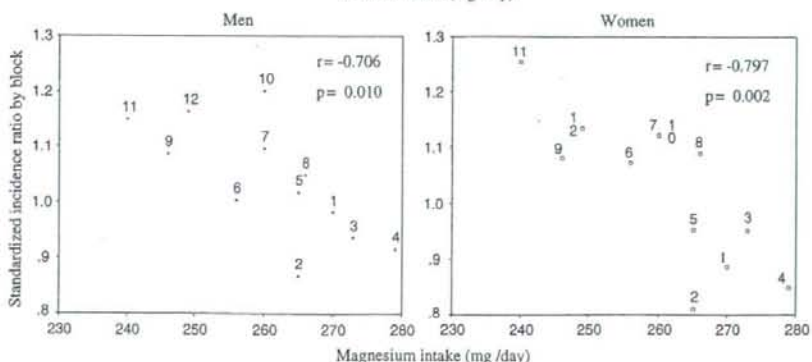
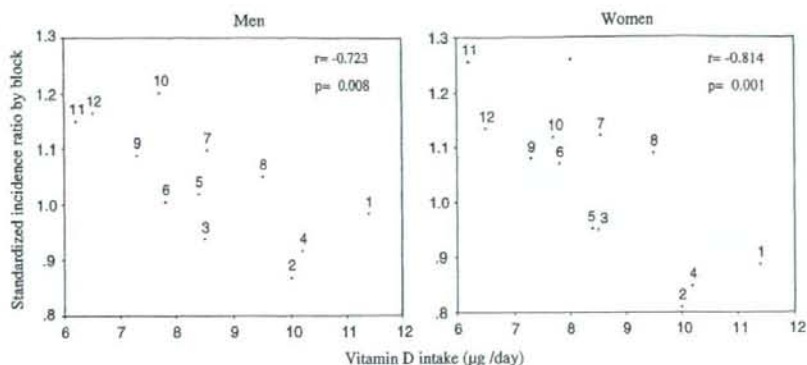


Fig. 4 Correlation between standardized incidence ratio and vitamin D



significant correlation between the standardized incidence ratio by regional block and intake of calcium, magnesium, or vitamin D, respectively. Only vitamin K was significant in men after adjusting for vitamin D, magnesium, and calcium ( $pcc = -0.673$ ,  $P = 0.047$ ). In women, the partial correlation between the standardized incidence ratio by regional block and vitamin K was the strongest ( $pcc = -0.575$ ,  $P = 0.106$ ), although it was still statistically insignificant.

## Discussion

With the exception of calcium intake in men, we found significant inverse associations between the standardized hip fracture incidence ratio by block for each nutrient. The strongest associations were found for vitamin K in both men and women, followed by vitamin D and magnesium.

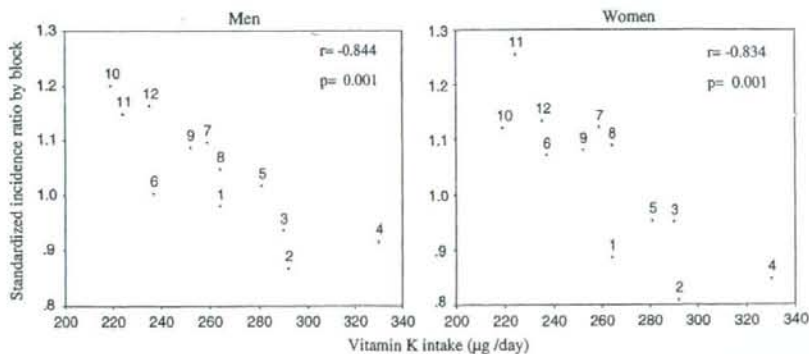
After adjusting for calcium, magnesium, and vitamin D as covariates, vitamin K in men was correlated with the standardized incidence ratio by block. Though the difference in women was not statistically significant, partial correlation between the standardized incidence ratio by region was the strongest for vitamin K. There was also a striking pattern of high intake of vitamin K and low incidence of hip fracture in eastern areas of Japan, with the opposite pattern—a low intake of vegetables rich in

vitamin K and a high incidence of hip fracture—in western areas. These findings lend support to the idea that vitamin K is an important factor explaining regional differences in the incidence of hip fracture.

Though calcium has been perceived as the most important nutrient relating to bone metabolism, we observed weak or null associations between the standardized incidence ratio and its intake. One possible explanation is that most Japanese people recognize the importance of calcium and consciously include it in their diet. However, magnesium deficiency alters calcium metabolism, resulting in hypocalcemia, vitamin abnormalities, and neuromuscular hyperexcitability [10]. Several small epidemiologic studies have found that higher magnesium intake was associated with higher bone mass density (BMD) in elderly men and women [19]. Although there is little evidence linking intake of magnesium to the prevention of osteoporosis in the general population [11], in this study we found a stronger correlation between the standardized incidence ratio and magnesium intake than that of calcium. Therefore, it appears possible that magnesium might have an effect on regional differences in hip fracture incidence.

As vitamin D has been recognized as a critical factor in calcium metabolism, the effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density has been reported in various studies. According to a meta-analysis by Bischoff-

Fig. 5 Correlation between standardized incidence ratio and vitamin K



**Table 3** Results of partial correlation analysis adjusting the other factors

	Men		Women	
	pcc <sup>a</sup>	P	pcc <sup>a</sup>	P
Calcium	0.218	0.574	0.192	0.621
Magnesium	-0.040	0.919	-0.149	0.702
Vitamin D	-0.381	0.312	-0.480	0.191
Vitamin K	-0.673	0.047	-0.575	0.106

pcc<sup>a</sup> = partial correlation coefficient

Ferrari et al. [20], oral vitamin D supplementation in the range of 700–800 IU/day reduces the relative risk of hip or any non-vertebral fracture by approximately 25% [20].

It is well known that sun exposure is related to activation of vitamin D. In Japan, day length in western areas exceeds that in eastern areas, but incidence of hip fracture in western areas is higher than that in eastern areas. However, vitamin D intake, mainly from fish to fish products, is much higher in the eastern areas of Hokkaido and Tohoku than in any regions in western areas [18]. This suggests that vitamin D intake itself, more than day length, might explain the lower incidence of hip fracture.

Regarding vitamin K, we found the strongest correlations between the standardized incidence of hip fracture by regional block and its intake in partial correlation analysis as well as in correlation analysis. The percentage of vitamin K intake from vegetables is 94%, with 59% from various vegetables and 26% from legumes. In turn, fermented soybeans ('natto') account for 87% of legumes. There were no distinct regional differences in terms of intake of vegetables and legumes by regional block in the 2001 study [18]. However, we found a big difference in natto consumption by region. According to the Household Expenditure Survey of 2002, annual natto consumption was highest in eastern areas (Tohoku, followed by Kanto and Hokkaido) and lowest in western areas (Shikoku and Kinki); expenditure on natto in Tohoku was 2.3 times that in Shikoku [21]. Because regional classifications differed between the National Nutritional Survey and the Household Expenditure Survey, we were unable to rank regions directly. However, the rankings of natto consumption were almost identical to those of vitamin K intake.

Though Japan is a relatively small group of islands, it is characterized by striking differences in patterns of food consumption. A previous study of consumption of fermented soybeans in a few regions showed a large geographic difference in serum vitamin K2 levels in postmenopausal women, and also suggested a relationship between natto intake and the incidence of hip fracture [22]. Our results, covering all regions of Japan, are entirely consistent with these earlier findings.

If the associations suggested by our study are, in fact, present, there is a possibility of decreasing the incidence of hip fracture by encouraging increased consumption of green and yellow vegetables in general, and natto in particular.

However, our study has some limitations. First, in the National Nutrition Survey, data on the intake of each nutrient are provided by sex and age group, but the data by regional block are not divided by sex and age group. Second, this is an ecological study and therefore cannot confirm a causal linkage between the incidence of hip fracture and intake of vitamin K.

Nevertheless, because of the unique situation in Japan, where the food culture varies significantly between regions, the opportunity to study these important associations is unequaled anywhere in the world. The finding that consumption of natto, high in vitamin K2, appears to be associated with a lower incidence of hip fracture offers a readily available solution. Increasing intake of green vegetables and legumes, especially fermented soybeans rich in vitamin K2, might lead to a decreased incidence of hip fracture in the future. Further, we noted the difference in dietary reference value of vitamin K or other types of vitamin K intake by country, although the methodological approaches were not standardized. The dietary reference value in Japan is a maximum of 65 µg/day for men and 55 µg/day for women [23]. The adequate intake in the USA/Canada is a maximum of 120 µg/day for men and 90 µg/day for women. The recommended nutrient intake in France is a maximum of 65 µg/day for both men and women. In the UK, safe intake is set at 1 µg/kg for adults [24]. Since regions which consumed a lot of vitamin K, especially vitamin K2, showed a low incidence of hip fracture, we considered that vitamin K intake, not absorption, of over 300 µg/day would be helpful to reduce the incidence of hip fracture. However, as for regions in which intake of vitamin K1 is comparatively high (as in Europe and the USA), overall vitamin K intake significantly exceeding 300 µg/day might be more effective to decrease the incidence of hip fracture.

Our study suggests that a review of the dietary reference value of vitamin K from the perspective of osteoporosis would be useful. However, to confirm these associations, further research using more robust epidemiological methods is warranted.

**Acknowledgements** The authors thank Ruth Bonita for comments on an earlier draft of this paper.

## References

1. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010–18.
2. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761–67.

3. Gullberg B, Johnell O, Kanis J. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:407-13.
4. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Comprehensive survey of living conditions of the people on health and wealfare (in Japanese) 2006.
5. Orimo H, Hosoda Y, Fujiwara S, et al. Hip fracture incidence in Japan. *J Bone Miner Metab* 1991;9:89-93.
6. Orimo H, Hashimoto T, Yoshimura N, et al. Nationwide incidence survey of femoral neck fracture in Japan, 1992. *J Bone Miner Metab* 1997;15:89-93.
7. Orimo H, Hashimoto T, Sakata K, et al. Trends in the incidence of hip fracture in Japan, 1987-1997: the third nationwide survey. *J Bone Miner Metab* 2000;18:126-31.
8. Orimo H, Sakata K. Report of the 4th nationwide survey for hip fracture (in Japanese). *Nihon Iji Shinpo (Jpn Med J)* 2004;4180:25-30.
9. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
10. Ilich JZ, Kerstetter JE. Nutrition in bone health revisited: a story beyond calcium. *J Am Coll Nutr* 2000;19:715-37.
11. Nieves J. Osteoporosis: the role of micronutrients 1,2,3,4. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1232S-9S.
12. Feskanich D, Weber P, Willett W, Rockett H, Booth S, Colditz G. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study 1,2,3. *Am J Clin Nutr* 1999;69:74-79.
13. Booth S, Broe K, Gagnon D, et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men 1,2,3,4. *Am J Clin Nutr* 2003;77:512-16.
14. Bugel S. Vitamin K and bone health. *Proc Nutr Soc* 2003;62: 839-43.
15. Plaza SM, Lamson DW. Vitamin K2 in Bone Metabolism and Osteoporosis. *Altern Med Rev* 2005;10:24-35.
16. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyák K, et al: Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K<sub>1</sub> and natto-derived menaquinone-7. *Blood* 2007;109:3279-83.
17. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phyloquinone and menaquinones in food: effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis* 2000;30:298-307.
18. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. The National Nutritional Survey in Japan, 2003.
19. Tucker K, Hannan M, Chen H, Cupples L, Wilson P, Kiel D. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women 1, 2, 3. *Am J Clin Nutr* 1999;69:727-36.
20. Bischoff-Ferrari H, Willett W, Wong J, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. *JAMA* 2005;293:2257-64.
21. Ministry of Internal Affairs and Communications, Japan. The household expenditure survey, 2002.
22. Kaneki M, Hedges S, Hosoi T, et al. Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition* 2001;17:315-21.
23. Japanese Recommended Dietary Allowances (in Japanese). Daiichi Shuppan, Tokyo, 1999.
24. Prentice A, Branca F, Decsi T, et al. Energy and nutrient dietary reference values for children in Europe: methodological approaches and current nutritional recommendations. *Br J Nutr* 2004;92(Suppl 2):S83-146.