

表2 後期参加者の骨量・QOL・体力の変化(n=42)

	実施前(平均±SD)	実施後(平均±SD)	有意確率
骨量			
音響的骨評価値( $\times 10^6$ )	2.34 ± 0.332	2.35 ± 0.315	NS
若年成人平均値(YAM%)	82.2 ± 10.59	86.5 ± 10.40	NS
同年齢平均値(%)	99.4 ± 13.56	101.7 ± 11.95	0.013
JOQOL点数(100点満点)	81.5 ± 6.13	82.9 ± 5.56	NS
体力			
握力(kg)	27.1 ± 6.12	25.5 ± 6.45	NS
下肢筋力(kg)	22.5 ± 5.43	23.4 ± 5.13	NS
開眼片足立ち(秒)	86.9 ± 42.01	89.8 ± 37.17	NS
6分間歩行(m)	578.2 ± 57.03	569.2 ± 57.27	NS
10m障害物歩行(秒)	7.9 ± 1.59	7.2 ± 1.00	0.002
長座体前屈(cm)	38.5 ± 7.72	42.5 ± 6.69	< 0.001
上体起こし(回)	7.5 ± 5.72	10.5 ± 6.30	< 0.001

回,  $p < 0.001$ )は有意に改善した。その他の項目は改善傾向を示したが有意差はなく、骨量とQOLも有意差がなかった。前期参加者のうち、予防教室前後と終了3ヵ月後の測定参加者(18名)の骨量、体力、QOLの有意差はみられなかった。

後期参加者は67名で、測定に参加した42名は、体力測定の結果(表2)、10m障害物歩行( $7.9 \pm 1.59 \sim 7.2 \pm 1.00$ 秒,  $p = 0.002$ )、長座体前屈( $38.5 \pm 7.72 \sim 42.5 \pm 6.69$ cm,  $p < 0.001$ )、上体起こし( $7.5 \pm 5.72 \sim 10.5 \pm 6.30$ 回,  $p < 0.001$ )は有意に改善した。骨量はOSIとYAMには有意差はなかったが、同年齢平均値(%)( $99.4 \pm 13.56 \sim 101.7 \pm 11.95$ ,  $p = 0.013$ )は有意に向上した。体力の他の項目とQOLには有意差はなかった。

### 3) 参加者の感想と意見

予防教室に対して、「運動の目的や意義が理解できた」「体操は楽しかった」「今まで運動をしていなかったが、日常的に身体を動かすようになった」「自分の健康や体力について注意するようになった」「今後もこのような教室を続けてほしい」、などが多かった。

## 3 考 察

地域住民とともに実施した予防教室(週1回、計10回実施)のプログラムにより、住民の体力は維持向上していた。週1回の運動では十分な

トレーニング効果は得られないことから、参加した住民は予防教室以外でも運動していたと推察できる。今回の結果はプログラムの効果を示唆し、住民主体の予防教室に適した内容であったと考えられる。今回は住民指導者にプログラムについて理解を深めてもらい、企画は専門職が担当し、運営は共同という形で実施した。今後は企画運営も指導者に任せ、専門職は講演などの要請に応じるようにしていきたい。

プログラムの内容で一番重要視したのは、運動の方法だけでなく、その背景にある理論や原則を理解してもらうことであった。さらに、ストレッチングや筋力トレーニングなどの運動だけでなく、日常生活の中での活動性を高め、それを継続することの重要性を指導した。参加者の体力が向上した要因は、この点を理解して実践していたためと考えられる。

募集に応じた指導者の多くは2003年度の予防教室に参加し、2007年度の測定に再度参加し、体力を維持向上させていた住民であった。グループのメンバーは前期と後期の予防教室とともに運営し、話し合いを通して教室を運営していく仲間の会を設立した。現段階では、両市の各会が完全に自立していくにはもう少し支援が必要である。将来の自立に向けて、住民の要望に応じていくつもりである。

今後の予防教室の指導は、保健医療専門職が

主体となって指導するのではなく、地域住民主体の健康維持増進事業を支援することが重要になる。そして、住民主体の予防教室が各地に広がるのが、超高齢社会を迎える日本の社会において高齢者のQOLを高い水準に維持するうえで有益となる。

#### 文 献

- 1) 藤縄理, 坂田悍教, 遠藤直人. 地域在住高齢者の体力および骨密度とQOL. *Osteoporosis Jpn* 2002;10:295-9.
- 2) 藤縄理, 坂田悍教, 遠藤直人. 地域在住高齢者の骨量と体力特性についての縦断的分析. *Osteoporosis Jpn* 2004;12(Suppl.1):204.
- 3) 藤縄理, 荒木智子, 森山英樹, 鈴木陽介, 須水康代, 元井修ほか. 骨粗鬆症と転倒の予防教室に参加した地域在住高齢者の骨量とQOLおよび体力の縦断的分析. *Osteoporosis Jpn* 2008;16(Suppl.1):140.

■ 2007 年度採択学術プロジェクト研究の概要

## 骨粗鬆症を伴う脊椎圧迫骨折により寝たきり症候群と なることを防ぐための早期離床ツールの開発

遠藤直人<sup>1)</sup> 藤野圭司<sup>2)</sup> 赤居正美<sup>3)</sup> 土肥徳秀<sup>4)</sup>  
中野哲雄<sup>5)</sup> 岩谷力<sup>3)</sup> 伊藤博元<sup>6)</sup> 星野雄一<sup>7)</sup>

新潟大学大学院機能再建医学講座整形外科学分野<sup>1)</sup>, 藤野整形外科医院<sup>2)</sup>,  
国立障害者リハビリテーションセンター<sup>3)</sup>, 医療法人社団福寿会在宅総合ケアセンター<sup>4)</sup>,  
公立玉名病院<sup>5)</sup>, 日本医科大学<sup>6)</sup>, 自治医科大学<sup>7)</sup>

### はじめに

骨粗鬆症は骨脆弱の亢進により、骨折をきたすものである。なかでも脊椎圧迫骨折は最も頻度が高い。脊椎圧迫骨折は骨折時には疼痛をきたし、ADL (Activity of Daily Living) が制限され、QOL (Quality Of Life) が低下する。骨折椎体が多数であったり、圧潰高度の重症例では寝たきりにいたることもあり、生命予後も不良である。一方、現在の日本は高齢者社会であり、今後、将来にわたり、高齢者の割合は増加する。特に75歳以上の後期高齢者の増加が今後も続くと推測されている。その結果、寝たきりや介護支援を要する高齢者が増加すると見込まれており、これは個人にとって健康寿命を達成するうえで大きな障害であるとともに社会的にも大きな負担でもある。

したがって骨粗鬆症を基盤とする脊椎圧迫骨折により、寝たきりになることを防ぐためにその評価を適切に行い、適切な疼痛対策を行うことは重要で緊急な課題である。

本研究では骨粗鬆症を伴う脊椎圧迫骨折により寝たきり症候群となることを防ぐための

早期離床ツールの開発を目的とした。具体的には1) 骨粗鬆症性腰背部痛 QOL 質問票の作成・開発、2) 骨粗鬆症性新鮮椎体圧迫骨折に伴う急性腰背部痛に対するカルシトニン製剤の有用性の検討を行った。

### 骨粗鬆症性腰背部痛 QOL 質問票の 作成とその評価

PROM (Patient-Reported Outcome Measure) として質問票を作成した。22項目から構成され、動作の困難さ:6項目、姿勢・動作時の痛み・つらさ:9項目、行動の抑制:3項目、気分・不安・健康感:4項目からなるものである。

#### 1. 対象および方法

上記質問票を1) 65歳以上の女性、2) 過去2週間以内に腰背部(肩甲下極から殿溝の間)に急性疼痛を発症した患者、3) 胸腰椎椎体に新たに脆弱性骨折を発症した患者を対象に行い、併せてRDQ (Roland Morris Questionnaire) 質問票も施行した。

解析では信頼性の検討、妥当性の検討、MCID (Minimally Clinically Important Difference) の設定、項目間の因果関係の推定を行

表1 骨粗鬆性腰部痛 QOL 質問票 (試案) の特徴と内容

---

1) PROM (Patient-Reported Outcome Measure)
2) 22項目で構成
・動作の困難さ (6項目)
寝返り, 起き上がり, 横になる, 持ち上げ, 肌着を着る, 靴下をはく
・姿勢・動作時の痛み・つらさ (9項目)
家の中の用事, 起き上がり, 横になる, 腰掛け, 立ち上がり, ずっと立っている,
歩行時, 洗顔時, トイレ時
・行動の抑制 (3項目)
入浴, つきあい・習い事, 外出
・気分・不安・健康感 (4項目)

---

表2 骨粗鬆性腰部痛 QOL 質問票を用いての調査結果の解析

---

1. 信頼性の検討
信頼性分析
信頼性係数
級内相関係数
2. 妥当性の検討
並行妥当性
構成概念妥当性
2. 妥当性の検討
並行妥当性
構成概念妥当性
3. MCID (Minimally Clinically Important Difference) の設定
4. 項目間の因果関係の推定

---

った。

## 2. 結果

110名より回答を得ることができた。信頼性分析では22項目すべてについては高い値の信頼係数値を得た。また1項目削除においても高い値を得ることができた。また級内相関係数も有意の高い値を得ることができた。

RODとの関連も高い並行妥当性を示した。

さらに構成概念妥当性について赤池の情報量規準(AIC)を用いた項目間関連性の検討でそれぞれの関連を得ることができた。

## 骨粗鬆症新鮮椎体圧迫骨折に伴う急性腰部痛に対するカルシトニン製剤の有用性の検討

### 1. 対象および方法

原発性骨粗鬆症を有し、新鮮な脊椎脆弱性骨折に伴う腰部痛を発症した患者である。脆弱性の定義は「原発性骨粗鬆症の診断基準(日本骨代謝学会, 2000年度改訂版)」の規準に準じた。

1) 65歳以上の女性

2) 過去2週間以内に腰部(肩甲下極から殿溝の間)に急性腰痛を発症した患者

3) 胸椎, 腰椎椎体に新たに脆弱性骨折を発症した患者

4) 臨床試験の主旨を理解できる外来患者



1)-4)の規準のすべてを満たし、本臨床試験参加の同意を文書で得られた方を対象とした。

## 2. 試験内容

1) エルカトニン筋注群：エルカトニン20単位を注射。20単位を週1回、6週間筋肉内注射行う。

2) 経口NSAIDs群：経口NSAIDs製剤を服用。NSAIDsを6週間服用する。

多施設共同で行い、1) 2)の2群に非盲検、無作為割り付けし、並行群間比較を行った。VAS、上記QOL評価質問票、RDQを用いて評価した。

## 3. 結果および考察

2群について一部回収された症例による中間解析を行った。いずれも疼痛に対して2群で有意の差異を示していた。評価質問票が疼痛を含めてQOLを評価する指標として有用である可能性を示唆するものと思われた。

## 今後の課題

最終解析対象者による解析を行う。現在進行中である。また寝たきりリスクの解析、リ

スクアセスメントツールの開発を目指す予定である。

謝辞 本研究に当たり、多くの施設、先生方、関係者にご協力をいただき、心より感謝いたします。また本プロジェクトに対し、日本運動器リハビリテーション学会の学術プロジェクトとしての助成により行われたものであり、ここに研究者一同深く、感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) 遠藤栄之助ほか：2004年新潟県大腿骨頭部骨折全県調査結果。第23回日本骨代謝学会抄録集：202, 2005.
- 2) Morita Y. et al: The incidence of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur in 1999 in Niigata Prefecture, Japan. J Bone Miner Metab. 20: 311-318, 2002.
- 3) Sakuma M. et al: Incidence and outcome of osteoporotic fractures in 2004 in Sado City, Niigata Prefecture, Japan. J Bone Miner Metab. 26: 373-378, 2008.
- 4) Sakuma M. et al: Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. Osteoporosis Int. 17: 1608-1614, 2006.
- 5) 高橋栄明ほか：骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表。日本骨代謝学会雑誌 8：85-101, 2001.

綜合臨牀 第59巻第4号  
(平成22年4月1日発行 別刷)

## 骨粗鬆症の栄養指導と運動療法

*Osteoporosis treatment : exercise and nutrition*

遠藤 直人  
*ENDO Naoto*

永 井 書 店

## 骨粗鬆症の治療法

## 骨粗鬆症の栄養指導と運動療法

Osteoporosis treatment : exercise and nutrition

特集

遠藤 直人  
ENDO Naoto

すべての医師のための骨粗鬆症診療ガイド2010

Key words 骨折リスク 25-(OH)D ロコモ(ティップシンドローム)  
ダイナミックフラミンゴ療法

骨粗鬆症は、「骨折リスクを増すような骨強度上の問題をすでにもっている人に起こる骨格の疾患」(2000年のNIH コンセンサス会議)であり、骨が脆弱化して骨折をきたしやすくなる病態である<sup>1)</sup>。骨粗鬆症の成因は多因子であり、生活習慣ライフスタイルとも密接に関連しており、近年「骨粗鬆症は生活習慣病のひとつ」として捉えられるようになってきている。また骨は種々の疾患・病態と深く関連している。たとえば糖尿病では骨脆弱をもたらし、腎障害、肝障害では骨形成と骨吸収のバランスが崩れ、骨粗鬆症などの骨障害をきたす。したがって骨粗鬆症だけでなく、患者さん全体を総合的、包括的に診療・評価し、患者さん毎に適した治療・予防を行っていくことが大切である<sup>2)</sup>。

## 骨粗鬆症の治療

骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン2006年版では、骨粗鬆症の予防と治療の目標を「骨格の健康を保ち、身体の健全な形態と運動性を維持し、骨折を予防すること」としている<sup>2)</sup>。すなわち小児期から成長期においては骨を大きく、丈夫に育成すること。壮年、閉経期以降においては骨量減少を食い止め、骨強度を維持することを目指すものである。骨粗鬆症では高齢者だけに目が向きがちであるが、高齢者のみならず、若い方についても骨粗鬆症をきたす例もある。将来を考えて骨の生涯の健康維持の観点からみると、骨粗鬆症の究

極の予防は「小児成長期に骨を丈夫に大きく育てること」である。

治療の基本は栄養(食事)と運動療法である。それで対応が不十分な例では薬物療法を行うことが原則である。

## 骨粗鬆症患者の症状とその治療方針

骨折をきたしていない例では、基本的に無症状である。しかし、骨折リスクを評価し、リスクの高い例ではその要因を除き(除ける要因については)、栄養、運動を基本とした治療を適切に行うことが大切である。

たとえば、骨萎縮が高度では活動も低下しており、筋肉量も少なく、筋力も低下し、バランス不良などが見られる例では筋力を維持し、バランス

新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再生医学講座整形外科分野 教授

能力を高めるような適切な運動療法を行うことを薦める。合わせて栄養管理の指導も必要であろう。

過度なダイエット、偏食などに起因する栄養不良、また施設入居者、夜間の勤務などで日光暴露が少ない方ではそれぞれに栄養指導、運動と日光暴露を進めることが大切である。

骨折をすでにきたしている方については、新鮮骨折では骨折治療とともに骨折危険因子への対策を行う。その場合でも、栄養指導は基本的に重要である。骨折直後では骨折治療の程度に合わせて適切で適度な運動から指導することが大切であろう。

脊椎椎体圧迫骨折では、椎体高が低減し、多くの例では前方部分が後方に比してより多く圧迫、圧潰する。したがって身長低下、後彎変形をきたす。さらに重症の場合、椎体後方部分(後壁)が圧潰し、脊髄、脊髄神経根を圧迫し、痛みやしびれ、さらには歩行障害といった症状をきたす。このような例では手術療法も選択される。

また、骨折が治癒した後も脊椎椎体高は回復せず、後彎変形は残る。後彎変形が強い例では筋力低下、背筋・腹筋のバランスが崩れていることが多いため、筋力のバランス改善、筋力維持をめざす運動が薦められる。

大腿骨近位部(頸部)骨折は脊椎骨折に次いで多い。原則として骨折前レベルの歩行、移動能力の回復をめざす。しかし、高齢で多くの内科的疾患を有している例や、認知症の高度の例、筋力、バランス機能の低下例では手術後においても歩行能力は受傷前のレベルまで回復しない例も多い。このような例では歩行能力低下、バランス機能低下、易転倒性の改善をめざし、運動訓練を行うことが必要である。しかし、高齢で運動能力が低く、多くの合併症を(さらには再骨折)を有している例も多く、思うように進まない例も見受けられる<sup>3)</sup>。

## ● 栄養、食事指導

カルシウム、ビタミンD、ビタミンKなど骨

の健康に必要な栄養素を十分に摂取することが基本である。高齢者では血液中アルブミン値が低い方も多く、たんぱく質の摂取も望まれる。

カルシウムについては1日800mg以上が望まれる(2005年厚生労働省:日本人の食事摂取基準より、骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン2006年版より)。高齢者などで食事からの摂取が不十分な例では1,000mgが薦められる。なお上限量は2,300mg/日。

骨粗鬆症への治療効果については、「カルシウム単独で骨折を予防する、骨量を増加させる」効果は期待できない。一方、カルシウム、ビタミンDが充足していることがビスホスホネートなどの薬剤の効果を最大限に引き出せると考えられており、その意味ではカルシウムは基本的な栄養療法として位置づけられる。

ビタミンDは400~800IU(10~20ug)、ビタミンKは250~300uが摂取目標量である(予防と治療のガイドライン2006年版)<sup>2)</sup>。

実際の臨床の場では、①患者さんの食事、とくにカルシウム摂取量を把握することが望ましい。正確には食事内容を記録し、換算することであるが、②簡便には「カルシウム自己チェック表」などが有用である(表1)。

食事についてはバランスの取れた食事内容が基本である。1日3食か、またカルシウム、ビタミンDの摂取については具体的に食品内容:牛乳・乳製品、魚、大豆、しいたけなどの例をあげて説明することが望ましい。スキムミルクの活用も有用であろう。高脂血症の方では低脂肪牛乳などが望ましい。

そのほかに、ビタミンKの摂取も重要である。納豆などの豆類も有用である(ワルファリン投与中ではビタミンK食品の摂取には注意)。また、ビタミンB群もホモシステイン代謝、コラーゲン代謝との関連も報告されており、留意すべき栄養であろう。

リンの過剰摂取(インスタント食品)はカルシウム吸収を妨げるため、注意すべきであり、また過度

表1 カルシウム自己チェック表(Osteoporosis Japan 13:497-502, 2005より一部改変)  
合計点を換算し、20点以上をめざすように指導する  
どれぐらい食べていますか? ○をつけて点数を合計してみましょう!

	食品例と目安量	0点	0.5点	1点	2点	4点
①牛乳	コップ1杯	ほとんど飲まない	月 1~2回	週 1~2回	週 3~4回	ほとんど毎日
②ヨーグルト	1個	ほとんど食べない	週 1~2回	週 3~4回	ほとんど毎日	ほとんど毎日2個
③他の乳製品	チーズ1切 スキムミルク大さじ山盛り1杯	ほとんど食べない	週 1~2回	週 3~4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日
④豆類	納豆1パック/煮豆小鉢1杯 きな粉大さじ山盛り2杯	ほとんど食べない	週 1~2回	週 3~4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日
⑤大豆製品	豆腐1/4丁/がんも小1枚 厚揚げ小1枚	ほとんど食べない	週 1~2回	週 3~4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日
⑥青菜	ほうれん草, 小松菜, チンゲン菜などおひたしで小鉢1杯	ほとんど食べない	週 1~2回	週 3~4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日
⑦海藻類	ひじき煮物小鉢1/2杯	ほとんど食べない	週 1~2回	週 3~4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日
⑧骨ごと食べられる魚	シシャモ3匹 丸干しいわし1.5匹	ほとんど食べない	月 1~2回	週 1~2回	週 3~4回	ほとんど毎日
⑨小魚類	しらす干しひとつかみ 干桜海老大さじ山盛り1杯	ほとんど食べない	週 1~2回	週 3~4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日
小計(縦の欄をそれぞれ①~⑨まで合計しましょう)		0点	ア 点	イ 点	ウ 点	エ 点
オ1日3食食べますか?		1日1~2食=1点	欠食が多い=2点	きちんと3食=3点		

<参考>カルシウムを含むサプリメントをとっていますか

- はい カルシウムで mg くらい  
いいえ

総合計  
アイウエオの点数の合計 点

のアルコール摂取は望ましくない。

## 運動療法

運動は適度な負荷が骨格に加わることから、骨量の減少予防、維持・増加効果がある。骨粗鬆症の予防・治療において運動は重要である。筋力を維持、増強し、またバランス能力を高め、結果として骨折を予防することが期待される。

活発な日常生活、歩行運動は大腿骨頸部骨折を防止することが報告されている。また、背筋筋力を高める運動は脊椎椎体骨折防止効果があるとされている。

実際の臨床の場での骨粗鬆症患者に対する指導は、患者に合わせた「運動の種類、強度、継続時間、頻度」を示すことであろう。若い方には比較的強度の強い運動が進められる。高齢者では散歩、背筋強化運動などがよい。太極拳も効果的と報告さ

れている。

開眼片足立ち訓練(通称、フラミンゴ運動)はシンプルで、室内で行える手軽な運動プログラムである。1分間の片足立ちで荷重した大腿骨頭に加わる負荷量は、53分間の両側歩行で得られる負荷量に相当すると推測されている(阪本ら)(図1)。

## 骨粗鬆症性骨折の特徴とビタミンD不足

骨粗鬆症に起因する主な骨折としては、大腿骨近位部骨折、椎体圧迫骨折の他に、橈骨遠位端骨折や上腕骨近位端骨折がある。なかでも脊椎椎体骨折後の後彎変形はADL、QOLの低下をもたらす。日本骨代謝学会骨粗鬆症患者QOL評価質問表(JOQOL)による評価では後彎変形患者で、非後彎変形患者に比して「痛み」、「日常生活での家事」、「姿勢と体型への不満」、「転倒とそれに伴う

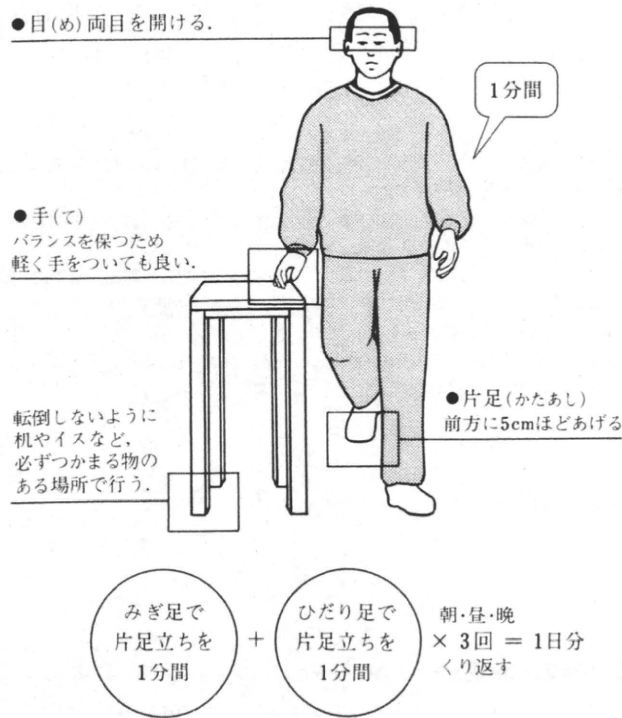


図1 ダイナミックフラミンゴ療法(開眼片足立ち療法)(阪本らによる) くれぐれも転倒に注意。できる時間からはじめ、1分間をめざす。

心理的不安」が有意に低い点数であった。後彎変形は身体的のみならず、心理的な面で障害をもたらす、はまさにADL、QOLの低下である<sup>4)</sup>。

最近、大腿骨頸部骨折患者では血液中ビタミン25-(OH)Dが不足しているとの報告がある。さらにビタミンD不足は認知機能障害、筋力・転倒しやすさとも関連しているとの報告があり、大きな関心が集まりつつある。血液中ビタミン25-(OH)Dは骨折リスクの指標として有用であり、骨折高リスク者に対してビタミンDは大きな治療効果があると期待される<sup>5)</sup>。

**運動器不安定症、  
ロコモティブシンドローム(図2)**

日本整形外科学会など3学会が2007年に「高齢化によりバランス機能および移動歩行能力の低下が生じ、閉じこもり、転倒リスクが高まった状態」を「運動器不安定症」として、提唱した。骨粗鬆症

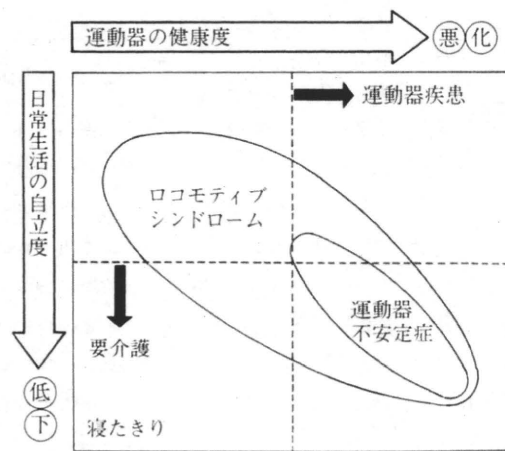


図2 ロコモと運動器不安定症(日本整形外科学会より)

は、この運動器不安定症の重要な疾患の一つである。

運動器の機能不全による要介護状態、要介護リスクが高まった状態を“ロコモティブシンドローム(ロコモ)”と称している。骨粗鬆症患者はロコモの主要な疾患であり、高齢者社会の現在、その

対策は急務である。骨粗鬆症を予防するうえで栄養、運動は基本的に重要なものであり、そのうえで必要に応じ、薬物治療を行い、骨折予防をめざすことが重要である。

文 献

- 1) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会：原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版) 日本骨代謝学会雑誌 18:76-82, 2001.
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編(代表 折茂 肇)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.
- 3) 高橋栄明ほか：骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表 日本骨代謝学会雑誌 8:85-101, 2001.
- 4) 徳永邦彦, 遠藤直人, 石垣浩恵ほか：円背が骨粗鬆症患者の Quality of Life に及ぼす影響. Osteoporosis Japan 9:480-484, 2001.
- 5) Sakuma M, Endo N, et al: Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture Osteoporosis Int 17:1608-1614, 2006.

■総合臨床・既刊特集一覧■

詳細はホームページ <http://www.nagaishoten.co.jp>でもご覧頂けます

2008年(平成20年)

1月号 ノーベル賞の医療への貢献	定価2,520円/〒148円	2月号 脳卒中—予防・治療の最前線	定価2,625円/〒148円
2月号 虚血性心疾患診療の新時代	定価2,520円/〒148円	3月号 スリープ・リテラシー向上のために	定価2,625円/〒148円
3月号 見落としがちな内分泌疾患	定価2,520円/〒148円	4月号 心不全2009	定価2,625円/〒148円
4月号 臨床血液学 —新たなエビデンスの実践に向けて	定価2,520円/〒148円	5月号 尿を科学する	定価2,625円/〒148円
5月号 特定健診・特定保健指導の実際	定価2,520円/〒148円	6月号 抗菌薬適正使用 —グローバルスタンダードを目指して	定価2,625円/〒148円
6月号 肝がん撲滅へ向けて	定価2,520円/〒148円	7月号 甲状腺疾患をマスターする	定価2,625円/〒148円
7月号 糖尿病診療に必要な検査ABC	定価2,520円/〒148円	8月号 貧血を診る	定価2,625円/〒148円
8月号 禁煙を科学する	定価2,520円/〒148円	9月号 消化管疾患—診断と治療の進歩	定価2,625円/〒148円
9月号 肺がん—がん津波への備え	定価2,520円/〒148円	10月号 咳嗽—そのcommonで多様な疾患領域	定価2,625円/〒148円
10月号 後期高齢者をどう診ていくか	定価2,520円/〒148円	11月号 肺高血圧症—基礎と臨床の最前線	定価2,625円/〒148円
11月号 変化する感染症—人類の備えは十分か?	定価2,520円/〒148円	12月号 経口糖尿病治療薬のすべて	定価2,625円/〒148円
12月号 一般医に必要なリウマチ診療の知識	定価2,520円/〒148円		

2009年(平成21年)

1月号 Regenerative Medicine 期待される21世紀の新しい医療	定価2,625円/〒148円	2月号 痛風・高尿酸血症をめぐって	定価2,625円/〒148円
		3月号 感染症制御のための公衆衛生の役割	定価2,625円/〒148円

2010年(平成22年)

1月号 高血圧診療— 新ガイドラインでどう変わる	定価2,625円/〒148円
2月号 痛風・高尿酸血症をめぐって	定価2,625円/〒148円
3月号 感染症制御のための公衆衛生の役割	定価2,625円/〒148円

2004年増刊 救急マニュアル2004	定価8,400円/〒450円	2007年増刊 DATAで読み解く内科疾患	定価8,400円/〒450円
2005年増刊 臨床医のための 超音波診断アトラス	定価8,400円/〒450円	2008年増刊 新版処方計画法	定価8,925円/〒450円
2006年増刊 日本のプライマリ・ケア よくある健康問題100	定価8,400円/〒450円	2009年増刊 今すぐに役立つ 輸液ガイドブック	定価8,610円/〒450円

定価は税込の価格です



## Validation of the Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire

Keigo Kumamoto · Toshitaka Nakamura · Takao Suzuki · Itsuo Gorai ·  
Osamu Fujinawa · Hiroaki Ohta · Masataka Shiraki · Kosei Yoh ·  
Saeko Fujiwara · Naoto Endo · Toshio Matsumoto

Received: 18 September 2008 / Accepted: 13 August 2009 / Published online: 14 October 2009  
© The Japanese Society for Bone and Mineral Research and Springer 2009

**Abstract** The Japanese Society for Bone and Mineral Research developed the Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (JOQOL) to evaluate the disease-specific Health-Related QOL, which is specific for osteoporosis of Japanese patients. JOQOL was revised in 2000; it consisted of 38 items with the scale graded from 0 to 4 and a total full score of 152. To elucidate the reliability and validity of the revised JOQOL, we enrolled 193 postmenopausal women as subjects and diagnosed them as having osteoporosis or osteopenia. The mean age of the subjects

was  $68.2 \pm 8$  years; 58 subjects (30.1%) had at least one vertebral fracture. Among them, 83 patients were retested for reliability. The mean lapse from the time of test to that of retest was  $23.7(\pm 9.5)$  days. The subjects were questioned using the JOQOL, Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36), along with questions on subjects' characteristics and their ADL. The JOQOL scores at the test and the retest were significantly correlated ( $r = 0.973$ ) without significant difference between their mean scores. All the JOQOL items showed significant correlations at the test and the retest (Kendall's  $\tau = 0.599-0.947$ ). Cronbach's alpha coefficient of JOQOL was 0.918. These results proved the high reliability of JOQOL. The JOQOL

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s00774-009-0125-z) contains supplementary material, which is available to authorized users.

K. Kumamoto (✉)  
Department of Rehabilitation, Saitama Medical Center,  
Saitama Medical University,  
1981 Kamoda, Kawagoe,  
Saitama 350-8550, Japan  
e-mail: kumamoto@saitama-med.ac.jp

T. Nakamura  
Department of Orthopedic Surgery,  
University of Occupational and Environmental Health,  
Fukuoka, Japan

T. Suzuki  
National Center for Geriatrics and Gerontology,  
Aichi, Japan

I. Gorai  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Atami Hospital, International University of  
Health and Welfare, Atami, Japan

O. Fujinawa  
Department of Physical Therapy, School of Health  
and Social Services, Saitama Prefectural University,  
Saitama, Japan

H. Ohta  
Department of Obstetrics and Gynecology,  
Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

M. Shiraki  
Research Institute and Practice for Involutional Diseases,  
Nagano, Japan

K. Yoh  
Department of Orthopedics, Hyogo Medical College,  
Nishinomiya, Japan

S. Fujiwara  
Radiation Effects Research Foundation, Hiroshima, Japan

N. Endo  
Division of Orthopedic Surgery,  
Department of Regenerative and Transplant Medicine,  
Niigata University Graduate School of Medical  
and Dental Sciences, Niigata, Japan

T. Matsumoto  
Department of Medicine and Bioregulatory Sciences,  
University of Tokushima Graduate School of Health  
Biosciences, Tokushima, Japan



score showed negative correlation with age ( $r = -0.183$ ). The subjects with vertebral fractures had significantly lower JOQOL scores than the subjects without fractures. The JOQOL showed a significant correlation with all the scores in each domain of eight of SF-36 ( $r = 0.350-0.839$ ). These results were consistent with that of the preceding study. It is concluded that the reliability and the validity of JOQOL were demonstrated in this study.

**Keywords** Reliability · Validity · Health-related QOL · Vertebral fracture · Osteoporosis

## Introduction

Osteoporosis is a common metabolic bone disease that weakens bone strength, aggravates bone fragility, and increases susceptibility to fracture [1, 2]. The prevalence of osteoporosis increases with aging; in particular, it increases sharply in women around age 45 in the menopausal period. For women in their late seventies, the prevalence exceeds 50% [3]. Vertebral fracture risk is high in patients with osteoporosis. A vertebral fracture brings about many disabilities such as a change in posture (kyphosis), decline in physical functioning, and persistent back pain. These symptoms of the vertebral fracture decrease the quality of life (QOL) of the patient [4]. Thus, in the treatment of the osteoporosis, the consideration of patients' QOL is important [5, 6].

Quality of life has been defined by the World Health Organization (WHO) [7] as "individuals' perceptions of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns". QOL is roughly divided into two types, such as QOL having a direct connection with health (health-related QOL, HRQOL), and QOL not having a direct connection with health. The HRQOL is a QOL that influences the health of the person directly in terms of physical state, psychosocial state, role function, and well-being. There are two types in the HRQOL, the general HRQOL and disease-specific HRQOL. General HRQOL are generic measures that are broadly applicable and can be used across patient populations. Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36) [8] is the most widely evaluated measure [9]. EQ-5D (Euro-QOL) [10] and the sickness impact profile (SIP) [11] have been also widely used as general HRQOL measurements. Disease-specific HRQOL is focused on aspects of health problems caused by specific disease or impairment. There are many measures that are specific to certain health problems. As disease-specific HRQOL measurements for osteoporosis, Qualeffo [12, 13], OPAQ [14], OQLQ [15,

16], and OPTQoL [17] have been developed in Western countries.

The Japanese Society for Bone and Mineral Research composed the Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (JOQOL) to evaluate the disease-specific HRQOL for osteoporosis that is specific to Japanese patients. JOQOL was completed in 2000 [18]. Although many studies have been conducted to evaluate the disease-specific HRQOL of osteoporosis patients with JOQOL [19–23], the reliability and validity of the JOQOL have not been fully confirmed yet. Therefore, the aim of this study was to elucidate the reliability and validity of the JOQOL.

## Subjects and methods

### Subjects

We enrolled 195 postmenopausal women who had been diagnosed with osteoporosis or osteopenia from January to December 2005. They were recruited from outpatient departments of four hospitals as follows: Obstetrics and Gynecology Department of Atami Hospital of International University of Health and Welfare; Research Institute and Practice for Involutional Diseases; Orthopedic Surgery Department of Medical and Dental Hospital of Niigata University; and Department of Gynecology of Tokyo Women's Medical University.

Because of the exclusion of 2 patients with obvious disabilities (motor paralysis) resulting from a cerebrovascular incident, 193 patients were analyzed in this study.

The study on the test-retest reliability of the JOQOL required repetitive survey with questionnaires and patients' stable conditions. We set the interval from more than 2 to 5 weeks between the test and retest. Among 193 patients, 83 from two hospitals (Obstetrics and Gynecology Department of Atami Hospital of International University of Health and Welfare and Orthopedic Surgery Department of Medical and Dental Hospital of Niigata University) participated in the study to confirm the retest reliability. No patient had experienced a bone fracture or an operation between the period from test to retest. The mean lapse from the test to retest was 23.7 (SD 9.5) days.

### Diagnosis

In this study, the diagnosis criteria of osteoporosis or osteopenia were according to the diagnostic criteria for osteoporosis that were established by the Japanese Society for Bone and Mineral Research. These criteria provided that bone mineral density (BMD) <80% of the young adult mean was osteopenia and that <70% was osteoporosis [24].

An orthopedist in charge of the patient diagnosed osteopenia/osteoporosis by BMD of two to four lumbar vertebrae. BMD was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) within 6 months before the start of the survey. The four hospitals used different types of DXA (DPX series from Lunar, QDR series from Hologic, and XR series from Norland), and consequently the criteria were applied to the subjects at each hospital.

## Methods

### Measures

#### *Development of JOQOL*

The development of JOQOL was consistent with widely accepted strategies for scale development.

First, a committee that consisted of orthopedists, internists, gynecologist, epidemiologist, and physiotherapist reviewed the measurements of the disease-specific HRQOL of osteoporosis patients currently used in Western countries. The committee generated a list of items, which was based on the Osteoporosis Assessment Questionnaire (OPAQ) with a version of 79 items, by Silverman et al. [14] and the Qualeffo-41 by Lips et al. [12, 13], both Japanese versions made with the author's permission, and some items particular to the Japanese lifestyle were added.

Second, those items were reduced to 40 items as a result of statistical examination of the reliability and the validity in field-testing [25, 26].

Third, the reliability and validity of the JOQOL (40 items version) were assessed as follows. The subjects were 198 patients of osteoporosis (mean age 70.5 years; SD 9.5 years). Cronbach's alpha, which was the internal consistency of a total score, was 0.808. Test–retest reliability of the JOQOL was assessed in 83 patients 4 weeks apart, and the correlation coefficient was 0.920. There was a significant difference of the score between those with a compression fracture of the vertebrae and those without fracture ( $p < 0.001$ ) [27]. The 40 items version of JOQOL showed generally a good result, but it was recognized that some items were inappropriate as a measurement. Then, the committee revised JOQOL from the study data [28].

The latest JOQOL consists of 38 items with the scale graded from 0 to 4 and a total full score of 152. The total score is converted into percentage; patients' HRQOL is regarded as higher with the higher score. Although 38 items were sorted into six domains according to the contents of questions, the committee recommends use in the total score [18] (see Electronic Supplementary Material). After the revision, reliability and validity of the JOQOL have not been confirmed.

#### *Instrument testing*

The reliability of JOQOL was examined in terms of test–retest reliability and internal consistency. The test–retest reliability is the stability of the evaluation with time, and the agreement of the results from two times of evaluation is examined. Internal consistency measures whether the items are those intended to measure the same construct. It is usually measured with Cronbach's alpha, which is a measure based on the correlations between different items on the same test or the same subscale.

To inspect the consistent validity of JOQOL, we examined whether the previous findings about the other disease-specific HRQOLs for the osteoporotic patients were also shown in JOQOL. It is known that the disease-specific HRQOL for the osteoporosis patient is related to whether they have a vertebral fracture, and this deteriorates with age [6, 29, 30]. In addition, to examine the concurrent validity of JOQOL, we estimated the relationship between JOQOL and a general HRQOL. In this study, we selected SF-36 as the general HRQOL. The SF-36 is a widely used general HRQOL measurement with 36 questions. It consists of an 8-scale profile of functional health and well-being scores.

Each patient was asked to complete a self-report questionnaire, which consisted of (1) JOQOL, (2) SF-36, (3) questions on their characteristics, and (4) questions on their performance of activities of daily living (ADL). We obtained the patients' written informed consent and handed them the questionnaire. Then, the questionnaire was completed by them at home and returned by mail. An omission of any answer of the questionnaire was confirmed over the telephone or at the time of outpatient consultation.

The incidence of vertebral fractures was also examined. The number of the vertebral fractures was counted by orthopedists with the thoracic and lumbar vertebrae (T3–L5) X-ray taken in two directions (anteroposterior and lateral). In counting fractures, we used X-ray photographs taken within 3 months before the start of the survey. If a patient had a suspicious incidence of vertebral fracture within 3 months before the start, we obtained a new X-ray photograph.

#### *Statistical analysis*

The test–retest reliability of the total score of JOQOL was examined by Pearson's product moment correlation coefficient and paired  $t$  test. As a reliability coefficient of each JOQOL item, Kendall's  $\tau (b)$  rank correlation coefficient was calculated. The internal consistency was examined by a Cronbach's alpha coefficient.

The consistent validity of the JOQOL was examined with  $t$  test by comparison of having vertebra fracture or not

of the patients. The concurrent validity of JOQOL, we estimated the Pearson's correlation coefficient between JOQOL and SF-36.

Statistical significance was set at  $p < 0.05$  and SPSS (version 12.0 J) was used for the foregoing statistical analyses.

## Results

The mean age of the entire group of study subjects was 68.2 (SD 8.0) years, ranging from 48 to 86 years. Their mean height was 150.5 (SD 5.7) cm; mean weight was 50.4 (SD 6.6) kg; mean body mass index (BMI) was 21.8 (SD 3.0) kg/m<sup>2</sup>; and mean BMD was 0.759 (SD 0.173) g/cm<sup>2</sup>. Among the samples of this study, 58 patients (30.1%) had at least one vertebral fracture and 44 (22.8%) had one to three fractures (Table 1). There was no subject with ADL deficit. Table 2 shows the characteristics of the subjects with or without vertebral fractures. Statistically significant differences were found for age. Table 3 shows the results of the JOQOL and SF-36. The mean score of JOQOL was 71.9 (SD 12.6).

**Table 1** Numbers of vertebral fractures

Number	Case	Percent (%)
0	135	69.9
1	18	9.3
2	10	5.2
3	16	8.3
4	2	1.0
5	2	1.0
6	6	3.1
7	1	0.5
8	1	0.5
10	2	1.0
Total	193	100.0

**Table 2** Characteristics of subjects with and without vertebral fractures

	Without vertebral fracture ( $n = 135$ )		With vertebral fracture ( $n = 57$ )		$p$ value ( $t$ test)
	Mean	SD	Mean	SD	
Age (years)	66.7	7.4	71.8	8.4	0.000
Height (cm)	151.0	5.6	149.3	5.3	0.065
Body weight (kg)	49.0	6.5	49.0	8.0	0.993
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.6	2.9	22.2	3.2	0.256

BMI Body mass index

## Reliability

The test and retest scores of JOQOL were significantly correlated ( $r = 0.973$ , Fig. 1). The first and second mean scores of JOQOL were 67.8 (SD 15.3) and 67.7 (SD 15.5), respectively, and no significant difference was observed between them.

We calculated the Kendall's  $\tau$  for each JOQOL item (Table 4), and all items showed significant correlations at the time of test and retest ( $\tau = 0.599$ – $0.947$ ). The Cronbach's alpha coefficient of JOQOL was 0.918.

## Validity

The Pearson's correlation coefficients among scores of JOQOL, patient's age, and BMI were  $r = -0.183$ ,  $0.058$ , respectively. The JOQOL score was significantly correlated with the age of patients. Table 5 shows a comparison of JOQOL and SF-36 scores between a group of patients who had one or more vertebral fractures ( $n = 58$ ) and that of patients without vertebral fracture ( $n = 135$ ). There was a significant difference between these two groups in the JOQOL scores, whereas significant difference was found only in two domains (Physical Functioning and Role Physical) among eight domains of SF-36. As shown in Table 6, scores in each domain of eight of the SF-36 were significantly correlated to the JOQOL score ( $r = 0.350$ – $0.839$ ).

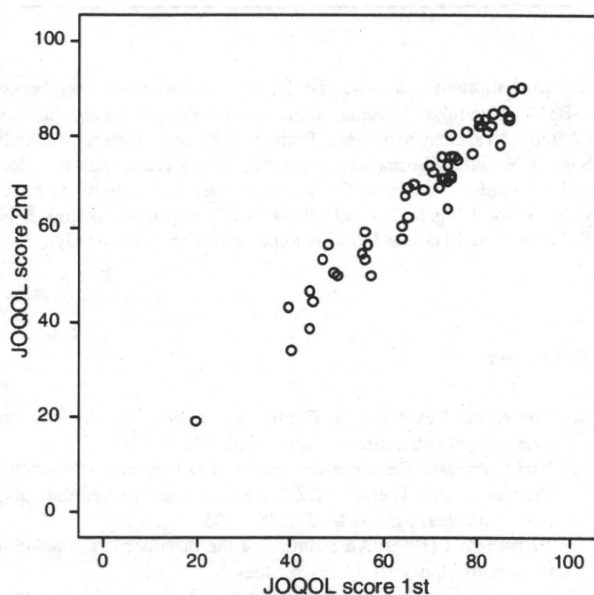
## Discussion

Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire was already used widely as the disease-specific HRQOL measurement for osteoporosis patients in Japan; therefore, it has been accepted that JOQOL has adequate content validity, among experts. Although the validation of the JOQOL before the minor revision had been confirmed, the validation of the latest JOQOL has not been carried out yet. Therefore, we conducted this study to confirm its reliability and validity.

The JOQOL scores at the time of test and retest showed a high correlation with the mean lapse of 24 days, and this

**Table 3** Mean scores of Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (JOQOL) and SF-36

	Mean	SD
JOQOL	71.9	12.6
SF-36 physical function	76.6	23.1
SF-36 role physical	65.5	32.5
SF-36 body pain	65.7	24.8
SF-36 general health	54.2	21.3
SF-36 vitality	56.3	22.3
SF-36 social functioning	80.8	24.1
SF-36 role emotion	69.6	32.7
SF-36 mental health	68.4	21.4



**Fig. 1** Correlation between test and retest score of Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (JOQOL). Pearson's correlation coefficient:  $r = 0.973$ ,  $p < 0.001$

finding indicated their high test–retest reliability. The Cronbach's alpha coefficient of JOQOL was 0.918, which showed high internal consistency. Thus, these results proved the high reliability of JOQOL.

Each of the 38 items that constitute JOQOL showed approximately 0.6 or higher rank correlation coefficients with time lapse, indicating sufficient test–retest reliability of each item of JOQOL. This result suggests test–retest reliability of any measurements that consist of JOQOL items such as a subscale of JOQOL.

The previous studies reported that disease-specific HRQOL for the osteoporosis patient were worsened when there was a vertebral fracture, and there were a large number of vertebral fractures. In the present study, patients without a vertebral fracture comprised 70% of all the

**Table 4** The test–retest reliability of JOQOL items

Item	Kendall's $\tau$	$p$
Q1	0.724	**
Q2	0.691	**
Q3	0.712	**
Q4	0.818	**
Q5	0.749	**
Q6	0.799	*
Q7	0.653	**
Q8	0.787	**
Q9	0.790	*
Q10	0.749	**
Q11	0.850	**
Q12	0.800	**
Q13	0.851	**
Q14	0.790	**
Q15	0.788	**
Q16	0.861	**
Q17	0.798	**
Q18	0.725	**
Q19	0.940	**
Q20	0.947	**
Q21	0.933	**
Q22	0.674	**
Q23	0.828	**
Q24	0.751	**
Q25	0.670	**
Q26	0.758	**
Q27	0.724	**
Q28	0.805	**
Q29	0.666	**
Q30	0.681	**
Q31	0.855	**
Q32	0.631	**
Q33	0.654	**
Q34	0.616	**
Q35	0.730	**
Q36	0.632	**
Q37	0.599	**
Q38	0.675	**

\*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

subjects. Thus, we divided the subjects into two groups according to the presence of vertebral fracture and compared their JOQOL scores. Then, a significant difference between the two groups was recognized, and the JOQOL score showed a negative correlation with age. These findings were consistent with the results of preceding studies [6, 29–31].



**Table 5** Comparison of JOQOL and SF-36 scores between patients with or without fractures

	With vertebral fracture		Without vertebral fracture		<i>p</i> value ( <i>t</i> test)
	Mean	SD	Mean	SD	
JOQOL	66.7	15.6	74.2	10.3	0.01
SF-36 domains					
Physical function	66.1	29.0	81.2	18.3	0.00
Role physical	57.3	35.6	69.2	30.4	0.04
Body pain	61.3	27.3	67.6	23.5	0.15
General health	49.7	22.0	56.2	20.8	0.09
Vitality	53.2	22.5	57.7	22.2	0.26
Social functioning	79.0	25.0	81.7	23.8	0.53
Role emotional	65.1	34.7	71.6	31.7	0.27
Mental health	69.3	16.8	68.0	23.2	0.69

**Table 6** Pearson's correlation coefficients between JOQOL and SF-36

SF-36 domain	JOQOL	<i>p</i>
Physical function	0.839	**
Role physical	0.463	**
Body pain	0.665	**
General health	0.562	**
Vitality	0.521	**
Social functioning	0.464	**
Role emotional	0.350	**
Mental health	0.483	**

\*\* *p* < 0.01

To confirm the concurrent validity of the JOQOL, it is required to examine the relationship between JOQOL and the other HRQOL. We examined correlation with well-established general HRQOL; it has been a widely used method in this kind of study [6, 13, 29]. In previous studies, EQ-5D, a widely used general HRQOL measurement, showed significant correlation with JOQOL [22, 31]. In this study, SF-36, which is one of the most widely used general HRQOL, was selected. In the subjects, the scores in each domain of eight domains of SF-36 indicated significant correlation with JOQOL. Thus, these results proved the concurrent validity of the JOQOL.

In this study, we were not able to prove the disease specificity of JOQOL sufficiently because the subjects consisted of osteoporosis patients only and because of the omission of a control group and patients with physical impairment or other diseases. This limitation should be a future subject to be resolved.

In conclusion, the reliability and the validity of JOQOL were confirmed in this study. Therefore, JOQOL should be expected to be utilized further as a disease-specific HRQOL measurement for osteoporosis patients in Japan.

**Acknowledgments** We are grateful to the collaborating members of JSBMR: Kunihiko Aoyama, Junji Inoue, Kinichi Ueno, Sumiaki Okamoto, Takeshi Kiriya, Toshiyuki Konno, Takenori Sakada, Saburo Nishida, Hiromichi Norimatsu, Teruo Haba, Satoshi Mori, Akira Itabashi, and Masao Fukunaga. We are also grateful to Kazuo Endo, Hiroe Ishigaki, Shinichi Fukuhara, Yoshimi Suzukamo, Erika Kobayashi, and Hajime Iwasa who collaborated in this study.

## References

1. Consensus Development Conference (1991) Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 90:107–110
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (2001) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285:785–795
3. Yamamoto I (1999) An estimate of the osteoporosis population. *Osteoporos Jpn* 7:10–11 (in Japanese)
4. Report of a WHO scientific group (2003) Prevention and management of osteoporosis. WHO Technical Series 921. World Health Organization, Geneva
5. Kanis JA, Geusens P, Christiansen C, on behalf of the Working Party of the Foundation (1991) Guidelines for clinical trials in osteoporosis. A position paper of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1:182–188
6. Oleksis 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
7. Division of Mental Health, Prevention of Substance Abuse, World Health Organization (1998) WHOQOL user manual. World Health Organization, Geneva, pp 2–11
8. Ware JE, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36). *Med Care* 30:473–483
9. Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, Fitzpatrick R (2002) Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ* 324:1417–1422
10. EuroQOL Group (1990) EuroQOL: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16:199–208
11. Berger M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS (1981) The sickness impact profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 19:787–805

12. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O et al (1996) The development of a European questionnaire for quality of life in patients with vertebral osteoporosis. *Scand J Rheumatol* 25(suppl 103):84–85
13. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O et al (1997) Quality of life as outcome in the treatment of osteoporosis: the development of a questionnaire for quality of life by the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 7:36–38
14. Silverman SL, Mason J, Greenwald M (1993) The Osteoporosis Assessment Questionnaire (OPAQ): a reliable and valid self-assessment measure of quality of life in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 8:S343
15. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, Clifton J, Griffith LE, Epstein RS et al (1993) Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis Rheum* 36:750–756
16. Osteoporosis Quality of Life Study Group (1997) Measuring quality of life in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 7:478–487
17. Lydick E, Yawn B, Love B et al (1997) Development and validation of a discriminative quality of life questionnaire for osteoporosis (OPTQoL). *J Bone Miner Res* 12:456–463
18. Takahashi H (2002) Assessment of health related quality of life in osteoporotic patients. *Nippon Rinsho* 60(suppl 3):479–492 (in Japanese)
19. Murai H, Sato K, Itoi E, Miyakoshi N et al (2001) Deformity of the spine and the QOL of the osteoporosis patient. *Osteoporos Jpn* 9:477–479 (in Japanese)
20. Tokunaga K, Endo N, Ishigaki H, Minato I, Takahashi H (2001) The influence that the kyphosis gives to quality of life of the osteoporosis patient. *Osteoporos Jpn* 9:480–484 (in Japanese)
21. Endo N, Tokunaga K, Endo E, Kobayashi M, Sakuma M (2002) From the viewpoint of obstacle QOL of a daily living activity in the osteoporosis and the exercise function. *Orthop Surg Traumatol* 45:739–743 (in Japanese)
22. Sakuma M, Endo N (2003) Assessment of QOL in osteoporotic patients using the JOQOL questionnaire, 2000 version. *Osteoporos Jpn* 11:859–866 (in Japanese)
23. Miyakoshi N, Hongo M, Maekawa S, Ishikawa Y, Shimada Y, Itoi E (2007) Back extensor strength and lumbar spinal mobility are predictors of quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 18:1397–1403
24. Osteoporosis Diagnostic Criteria Review Committee, Japanese Society for Bone and Mineral Research, Orimo H et al (2001) Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. *J Bone Miner Metab* 19:331–337
25. Takahashi H (1999) Development of the Japanese Osteoporosis Quality of Life questionnaire. *Jpn J Bone Metab* 17:65–84 (in Japanese)
26. Iwaya T, Tobimatsu Y, Kumamoto K, Takahashi H, Iba K, Gorai I et al (1999) A trial of osteoporosis patient QOL questionnaire making for QOL evaluation—Japan of the osteoporosis patient by OPAQ. *Jpn J Bone Metab* 17:136–140 (in Japanese)
27. Takahashi H, Iwaya T, Iba K, Gorai I, Suzuki T, Hayashi Y et al (2000) A trial of the Japanese Osteoporosis Quality of Life questionnaire 1999 version and a development of 2000 version. *Jpn J Bone Metab* 18:83–101 (in Japanese)
28. Takahashi H, Iwaya T, Iba K et al (2001) An osteoporosis patient QOL evaluation questionnaire (a 2000 version). *Jpn J Bone Metab* 18:85–101 (in Japanese)
29. Silverman SL, Minshall ME, Shen W et al (2001) The relationship of health-related quality of life to prevent and incident vertebral fracture in postmenopausal women with osteoporosis. *Arthritis Rheum* 44:2611–2619
30. Salaffi F, Cimmino MA, Malavolta N et al (2007) The burden of prevalent fracture on Health-Related Quality of Life in postmenopausal women with osteoporosis: the IMOF study. *J Rheumatol* 34:1551–1560
31. Yoh K, Tanaka K, Ishikawa A, Ishibashi T et al (2005) Health-related quality of life (HRQOL) in Japanese osteoporotic patients and its improvement by elcatonin treatment. *J Bone Miner Metab* 23:167–173

## Effect of minodronic acid hydrate on hip geometry in Japanese women with postmenopausal osteoporosis

Masako Ito · Teruki Sone · Masao Fukunaga

Received: 9 July 2009 / Accepted: 8 October 2009 / Published online: 25 November 2009  
© The Japanese Society for Bone and Mineral Research and Springer 2009

**Abstract** Dual-energy X-ray absorptiometry-based hip structural analysis was performed to evaluate the effect of a bisphosphonate, minodronic acid hydrate, on the geometry of the proximal femur in Japanese patients with osteoporosis. The subjects were 103 postmenopausal patients (average age  $63.9 \pm 6.4$  years) with primary osteoporosis. Minodronic acid hydrate was administered orally at a dose of 1 mg/day for 12 months. Significant early responses at 3–6 months after the start of administration were observed in all three regions of the proximal femur (narrow neck, intertrochanter, and shaft) in terms of bone density, geometry, and bone strength indices. The outcomes of therapy included a reduction of the internal diameter of the cortical bone ( $-0.1$ ,  $-0.6$ , and  $-0.2\%$  in the neck, intertrochanter, and shaft, respectively, at 12 months; not significant) and a significant increase in cortical thickness ( $3.1$ ,  $3.7$ , and  $2.0\%$  in the respective regions at 12 months). Furthermore, minodronic acid hydrate induced a significant enlargement of the cross-sectional bone area, which is related to compressive strength; a significant increase in cross-sectional moment of inertia and section modulus (SM  $4.9$ ,  $5.8$ , and  $2.9\%$  in the neck, intertrochanter, and shaft, respectively, at 12 months;  $P < 0.001$ ), which are related to the bending strength; and a significant reduction in buckling ratio (BR  $-3.0\%$  ( $P < 0.001$ ),  $-4.2\%$  ( $P < 0.001$ ), and  $-1.4\%$  ( $P < 0.05$ ) in the respective

regions at 12 months), which reflects improved cortical stability. These findings show that minodronic acid hydrate reduces age-related endocortical bone resorption, leading to increased cortical thickness and sustained or enhanced bone strength.

**Keywords** Bisphosphonate · Minodronic acid hydrate · Hip geometry · Osteoporosis

### Introduction

Bone geometry refers to bone tissue distribution and alignment, which are critical for both the structural and biomechanical properties of bone [1]. For those parts of the skeletal system with a complex shape, such as the proximal femur, bone geometry plays a particularly important role in biomechanical assessment. In this context, the hip structure analysis (HSA) algorithm was developed for noninvasive clinical evaluation of dual X-ray absorptiometry (DXA) of the proximal femur [2]. Three prominent prospective epidemiological studies demonstrated the ability of this method to predict hip fracture using analysis of hip geometry. In a prospective case-control study of 71 women and 25 men more than 60 years old [3], the femoral neck diameter, cross-sectional moment of inertia (CSMI), and section modulus (SM) were identified as independent predictors of hip fracture risk after adjustment for bone mineral density (BMD) in both women and men. However, the contribution of these measures to hip fracture prediction over and above BMD is likely modest. A part of the Rotterdam study included 147 incident hip fracture cases in 4806 participants [4]; the geometrical parameters did not have a better discrimination than BMD, and the buckling ratio did not offer additional predictive value. Among 7474

M. Ito (✉)  
Department of Radiology, Nagasaki University School of  
Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan  
e-mail: masako@nagasaki-u.ac.jp

T. Sone · M. Fukunaga  
Department of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical School,  
577 Matsushima, Kurashiki, Okayama 701-0192, Japan

women from the Study of Osteoporosis Fracture (SOF) with hip DXA at baseline, 635 incident hip fractures were recorded over 13 years [5]. HSA showed the geometrical parameters, and biomechanical parameters derived from them were not more able than BMD to predict hip fracture.

This limitation may be linked to the *ex vivo* measurement of the cross-sectional femoral neck geometry and bone density using high-resolution computed tomography (CT), which has shown that site-dependent cortical thickness and a shifted centroid are important geometrical parameters related to bone strength [6]. HSA based on the two-dimensional bone density distribution is limited to an evaluation of the morphology of the cross section of the femoral neck, including the local cortical thickness and centroid in the cross-sectional femoral neck. Moreover, the HSA program is also limited, because most of the derived geometrical parameters depend on assumptions regarding the cross-sectional shape and on fixed percentages of cortical bone, and all the parameters are derived from bone density.

The evaluation of hip fracture risk following drug intervention requires a different point of view from that taken in epidemiological studies. The purpose of a prospective epidemiological study is to identify risk factors (e.g., geometry, BMD) that have a significant association with a future fracture. In contrast, the purpose of an intervention study is to determine whether the assessment tool (i.e., HSA) can detect a change in bone geometry and density of an individual patient after treatment, and to show whether the intervention induces an enhancement of bone strength. Taking bone geometry and BMD into account may improve the accuracy of an assessment of bone strength because an antiosteoporotic drug may modify bone geometry as well as density. A treatment-induced increase in bone density that involves an overall change in bone mass, bone size, and bone mineralization also affects bone biomechanical properties. The DXA–BMD value is influenced by all these changes but does not afford a means to determine how much the medication may influence bone biomechanical properties, because an observation of elevation in bone mass/mineralization may be offset by an increase in bone size. Therefore, evaluation of changes in bone density and geometry based on simultaneous measurement of different indices is required to properly gauge the response to treatment.

Minodronic acid hydrate is a new third-generation bisphosphonate with potent pharmacological activity that has been developed in Japan. Nonclinical studies have shown that this agent is a strong inhibitor of bone resorption at low doses [7], with inhibitory effects on the reduction of bone density or strength that are comparable with those of other bisphosphonates [8, 9]. A clinical study showed that administration of minodronic acid hydrate at 1 mg/day for 12 months produced increases of 6.0% in average lumbar

bone density (L2–L4) and 3.6% in total bone density of the proximal femur in Japanese postmenopausal female patients with osteoporosis [10]. This trial also provided the first evidence that minodronic acid hydrate was superior to a placebo in preventing vertebral body fracture, with 2-year cumulative incidence of vertebral body fracture of 10.4% in the treatment group and 24.0% in the placebo group, corresponding to a 59% reduction in the relative risk of vertebral body fracture over 2 years [11]. In the present study, we report the effects of minodronic acid hydrate on hip geometry in Japanese female patients with osteoporosis, the first report of HSA results in a multicenter clinical trial in Japan.

## Materials and methods

### Subjects

The subjects were 103 postmenopausal female ambulatory patients with osteoporosis (>45 years old; average age,  $63.9 \pm 6.4$  years) who were enrolled at 43 centers. Osteoporosis was defined by the criteria of the Japanese Society for Bone and Mineral Research [12, 13]. The exclusion criteria have been given elsewhere [10]. The 103 patients were not selected deliberately from the original clinical trial ( $n = 135$ ). The other 32 hip DXA data cases were obtained by the previous version of the QDR4500 series, or the DXA data were not adapted for the HSA program. The characteristics of the subjects at baseline and 12 months after the start of administration are shown in Table 1, which shows the subjects in the present study were not a deliberately selected subgroup from the original clinical trial [10]. The subjects were asked to take a 1-mg minodronic acid hydrate tablet once daily for 12 months and to remain in an upright position for 30 min before the first food or beverage of the day after taking the medication. In addition to the study medication, all subjects received a 1.6-g oral dose of calcium lactate (200 mg elemental Ca) once a day after the evening meal. Vitamin D was not supplied as a supplement.

The study was conducted with consideration for the protection of subjects as outlined in the Declaration of Helsinki, and was approved by the appropriate institutional review boards. All subjects gave written informed consent before undergoing examinations or study procedures, which were conducted in compliance with Good Clinical Practice.

### Methods

The BMD of the proximal femur was measured by DXA at baseline and 3, 6, 9, and 12 months after administration.