

令和 6 年度 厚生労働科学研究費補助金  
(女性の健康の包括的支援政策研究事業)  
分担研究報告書

課題名：健康寿命延伸に備えた女性の心身の健康支援のための普及啓発に向けた研究

研究名：特定健診データを利用した骨粗しょう症性骨折の予測モデルの検討

研究協力者 岩倉正浩 秋田大学大学院医学系研究科衛生学・公衆衛生学講座・助教  
研究代表者 野村恭子 秋田大学大学院医学系研究科衛生学公衆衛生学講座・教授  
研究分担者 長島健吾 慶應義塾大学病院臨床研究推進センター・特任准教授  
研究分担者 谷原真一 久留米大学医学部公衆衛生学講座・教授  
研究分担者 宮腰尚久 秋田大学大学院医学系研究科整形外科学講座・教授  
研究分担者 寺内公一 東京科学大学大学院医歯学総合研究科  
茨城県地域産科婦人科学講座・教授

要旨

本邦における骨粗しょう症スクリーニングにあたる骨粗しょう症検診の受診率は 2022 年時点で 5%程度と極めて低い。よって、骨粗しょう症検診の受診率の向上は、本邦の公衆衛生学的課題である。しかし、特に 65 歳未満の女性において、骨粗しょう症のスクリーニングが必要かどうかを判断するリスクアセスメントは少ない。そこで、本研究では、日本最大規模の商用の保険者ベースの保険請求・健診データベースを用い、40 歳から 60 歳の女性を対象に特定健診にて取得される因子を用いて、将来の骨粗しょう症性骨折の発生を予測するモデルを開発し、その性能を内的検証にて評価することを目的とする。本研究の対象者はデータベースに登録されている 40 歳以上 60 歳未満の女性とし、予測因子の候補は特定健診で測定され、かつ骨粗しょう症や骨折に関連する可能性があるものとする。アウトカムは骨粗しょう症性骨折（大腿骨近位部骨折、椎体骨折、橈骨遠位端骨折を含む）とし、ICD-10 コードに基づき定義する。なお、標準傷病名も参照し、高エネルギー性・外傷性骨折の可能性が高い傷病名は除外する。予測モデルの開発は Cause specific Cox モデル、Fine & Gray モデル、Random Survival Forest モデルを用いる予定である。モデル性能の評価（内的検証）はブートストラップ法もしくは K-fold cross validation 法を用いて行う。現在、研究計画はおおむね完成しており、婦人科専門医、整形外科専門医、生物統計の専門家と協議の上、計画を確定し、順次解析を進めていく予定である。

A. 研究の背景と目的

骨粗しょう症の有病率は全世界で約 20%

と言われており、有病率は男性と比較して女性で 2.3 倍ほど高い<sup>1</sup>。40 歳以上の日本人

女性における有病率は 10~20%と推定されている<sup>2</sup>。さらに近年、骨粗しょう症の有病率は上昇している<sup>3</sup>。また、骨粗しょう症は脆弱性骨折の主要なリスク因子であり、障害調整生存年数 (disability-adjusted life-years [DALYs]) の損失につながる<sup>4</sup>。よって、骨粗しょう症を早期に発見し、治療を行うことは、骨粗しょう症性骨折予防の観点から重要である<sup>5</sup>。本邦でも健康増進法において骨粗しょう症の予防を目的に骨粗しょう症検診の受診が推奨されているが、本邦の骨粗しょう症検診の受診率は 2022年時点でも約5.5%と極めて低い<sup>6</sup>。さらに、世界的にも骨折のリスクがある女性の多くが必要な治療を受けておらず<sup>7</sup>、骨粗しょう症検診やスクリーニングの受診率と治療を受ける女性の割合を増加させることは重要な公衆衛生学的課題である<sup>8</sup>。

骨粗しょう症の早期発見と骨粗しょう症性骨折発生の予防を目指した様々なスクリーニング検査が存在する。代表的なスクリーニング検査としては、dual-energy x-ray absorptiometry (DXA)を用いた大腿骨や腰椎の骨密度検査や、骨密度検査を伴うリスク評価の指標 (Fracture Risk Assessment Tool [FRAX]plus<sup>9</sup> や Fracture Risk Calculator [FRC]<sup>10</sup> など)が広く用いられている。The US Preventive Services Task Force (USPSTF)からの最新のステートメント<sup>11</sup>では、閉経後かつ65歳未満の女性で1つでも骨粗しょう症のリスク因子を有する人、または65歳以上の女性において、骨粗しょう症のスクリーニングは骨粗しょう症性骨折の予防に有効 (Grade B) であるとして、その実施が推奨されている。

特に、閉経後かつ65歳未満の女性で1つ

でも骨粗しょう症のリスク因子を有する人においては、その中でどの女性がスクリーニング検査を受けるべきかを判断するためにリスクアセスメントツール (Risk Assessment tool) を使うことを提案している。リスクアセスメントツールには骨密度検査を伴わない FARX や骨粗しょう症のリスクをみる the Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE)<sup>12</sup>、Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI)<sup>13</sup>、Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS)<sup>14</sup>、Osteoporosis Self-Assessment Tool (OST)<sup>15</sup> などがある。FRAX<sup>16</sup> は、その他のリスクアセスメントと比べて10年後の骨折リスクを評価できる点で有用であるが、糖質コルチコイドの服用歴や2次性骨粗しょう症の有無などが項目に含まれており、一般の人が自己報告として利用するにはハードルが高い。その他のリスクアセスメントツール<sup>12-15</sup> は年齢や体重、その他数個の因子から構成されており簡便に実施可能あり、かつ骨粗しょう症の予測精度も中程度ではある。しかし、骨密度検査を伴わないリスクアセスメントが将来の骨折リスクを予測できるかについて検証すること、65歳未満の女性を対象とした大規模な研究を行うことが、今後の課題であるとされている<sup>11</sup>。また、これらのリスクアセスメントツール<sup>12-15</sup> には、飲酒や喫煙、身体活動、バイオマーカーなど重要な骨折の予測因子は含まれていないことも限界点である。

これらのことから、65歳未満の女性を対象に既存のリスクアセスメントツールの限界点を補いつつ、将来の骨折予測に有用なリスクアセスメントを作成することは重要である。そこで、本研究では株式会社 JMDC

が保有する保険者ベースの保険請求・健診データベース（以下、JMDC Claims DB）を用い、40 以上 60 歳未満の女性を対象に、ルーティーンで実施される特定健診の結果から将来の骨粗しょう症性骨折の発生を予測するモデルを開発し内的妥当性の検証をすることを目的とする。現行の特定健診で測定される検査項目から、将来の骨粗しょう症性骨折の発生を予測できれば、リスクが高い女性への骨粗しょう症検診受診の勧奨、治療が必要な女性への早期治療開始、ひいては骨粗しょう症性骨折の予防の一助となると考えられる。

## B. 方法

本研究は JMDC Claims DB に登録されている 40 歳以上 60 歳未満の女性を対象に、ベースラインの特定健診データから将来の骨粗しょう症性骨折の発生リスクを予測するモデルを検証する既存データを用いたコホート研究である。本研究は匿名加工情報の提供を受けて行うため、対象者本人からの同意を得る必要はない。本研究は、ヘルシンキ宣言に則り、かつ秋田大学の研究倫理審査を受け、実施許可を得たうえで実施している（承認番号：3016）。本研究は、日常的に収集されるデータを用いた観察研究の報告ガイドラインである REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement<sup>17</sup> および臨床予測モデルの報告ガイドラインである Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD)<sup>18</sup> のアップデート版である TRIPOD+AI<sup>19</sup> に沿って報告する。

## データソース

JMDC Claims DB は、日本全国の主に大企業の保険者から基本情報、保険請求データ、および特定健診結果を収集し、標準化処理が行われている。JMDC Claims DB の詳細は先行研究にて報告されている<sup>20,21</sup>。JMDC Claims DB は 2005 年 1 月からのデータを保有しており、累積母集団は 2021 年 8 月の時点で 1200 万人を超えており<sup>21</sup>、データの悉皆性は国内の商用の保険請求データベースの中で最大規模である。本研究におけるデータの観察可能期間は 2005 年 1 月から 2023 年 6 月である。

## モデルの開発と内的検証

本研究では JMDC Claims DB に登録されている 40 歳以上 60 歳未満の女性を対象とするためサンプルサイズは 10,000 人を超えることが予想される。Collins GS らの予測モデルの開発と内的・外的検証に関するガイダンスでは、モデルの **apparent performance**（“見かけの性能”：モデル開発に使ったデータセットでそのまま予測モデルを評価したときの予測モデルの性能）は、サンプルサイズが 10,000 を超える場合には **overfitting** によってモデルの性能が良い結果になること (**optimism**)は無視できるレベルであるため内的検証は必須ではないとされている<sup>22</sup>。しかし、**optimism** の可能性が完全には言いきれないため、**bootstrapping** による内的検証を行い、**optimism** を調整したモデルの性能を評価することとする。サンプルサイズによっては本研究で利用する PC の性能上 **bootstrapping** の実施が困難な場合が想定される。その場合は、**k-fold cross validation** を用いて内的検証を行う。なお、モデルの開

発と内的検証の段階で、あえて利用可能なデータセットを開発・内的検証用のデータセットと外的検証のデータセットに分割し、外的検証を行うことは勧められていない<sup>22</sup>。特に、本研究のように大規模かつ悉皆性の高いデータセットを用いてモデルの開発と適切な内的検証が行われれば、開発直後の外的検証は不要とされている。また、近年では対象者の居住地などでクラスターを作り、内的検証と外的検証を同時に行う手法<sup>22-24</sup>も提案されているが、JMDC Claims DBでは対象者の居住地などクラスターを作るために適したデータを取得できないため、本研究では外的検証は行わない。

#### 対象

対象は、追跡開始時点の年齢が40歳以上60歳未満の女性とする。なお、表1に示した除外基準を満たす場合は対象から除外することで、ベースラインの時点にて骨粗しょう症を有しておらずかつ、医師から既に骨の状態の評価や管理を受けている可能性が低い女性（本研究で開発する予測モデルのスコープに収まる女性）を解析対象とする。

#### 予測因子の候補

本研究では、特定健診にて一般的に取得されているデータを用いて予測モデルを開発することを目的としているため、予測因子の候補は年齢が40歳以上の人々において特定健診で実施される可能性が高い検査および質問票の結果から選ぶこととする。また、それらの項目の中で骨粗しょう症や骨粗しょう症性骨折、骨折のリスク因子として考えられる因子を候補とする。なお全

てのデータは追跡開始時点から2年前までの期間中に存在する健診結果の内、最新のものを利用することとする。具体的には、年齢<sup>37</sup>、body mass index (BMI)<sup>37</sup>、腹囲<sup>37</sup>、喫煙状況<sup>37</sup>、飲酒頻度<sup>37</sup>、飲酒量<sup>37</sup>、身体活動（physical activity: PA）<sup>25</sup>、歩行速度<sup>38,39</sup>、食習慣<sup>25</sup>、睡眠の状況<sup>40,41</sup>、生活習慣病リスク（血圧高値<sup>42,43</sup>、高血糖<sup>25</sup>、脂質異常<sup>46,47</sup>、肝機能障害<sup>48,49</sup>）、貧血に関連する指標（ヘマトクリット値、Hb<sup>50</sup>、赤血球数）、既往歴（脳血管疾患<sup>51,52</sup>、心疾患<sup>53,54</sup>）、行動変容ステージを健診結果から取得する。詳細は表2に示した。

#### アウトカム

本研究では、先行研究を参考にICD-10コードに基づき、骨粗しょう性骨折を以下のように操作的に定義することとする：骨粗しょう症性骨折（M80X）、大腿骨頸部骨折（S720X）、転子貫通骨折（S721X）、転子下骨折（S722X）、腰椎圧迫骨折（S32X）、橈骨遠位端骨折（S525X）。なお、同じICD-10コードの分類の中に外傷性骨折や多発骨折など高エネルギー性の骨折の可能性が高い標準傷病名が含まれたり、骨粗しょう症性骨折（M80X）の中に明らかに骨折が生じていないと考えられる傷病名が含まれたりしているため、これらの傷病名は除外することとする。この操作は、(財)医療情報システム開発センター（MEDIS-DC）が作成しているレセ電算コードおよび病名<sup>55</sup>に基づいて行う（表3）。

本研究では、上記のいずれかに該当する確定診断コードが1度でも付与された場合に、骨粗しょう症性骨折の発生「あり」と定義し、追跡開始月から診断月までを発生ま

表 1. 除外基準とその理由 (案)

基準	除外項目	判定ルール (過去 2 年間)	理由
1	骨粗しょう症の既往	ICD-10: M80–M82 診断コード ≥1 回	骨粗しょう症の診断を既に受けており, 本予測モデルのスコープ外
2	骨粗しょう症治療薬の使用歴	ATC: M05BA/B, M05BX04/06/08, H05AA02/04, H05BA04, G03XC 処方 ≥1 回 ※更年期障害にも適応があるホルモン製剤は除外している	骨粗しょう症の診断を既に受けており, 本予測モデルのスコープ外
3	脆弱性骨折の既往 (骨粗しょう症性骨折・大腿骨近位部骨折・椎体骨折・頭骨遠位端骨折等)	骨折コード ≥1 回 ※アウトカムの定義と同じものを採用 骨粗しょう症性骨折は基準 1 にも該当するためここでは残りの 3 種のみ適応	既知の脆弱性骨折例は骨折高リスクに分類し, 骨粗しょう症治療の開始が必要 <sup>25</sup>
4	長期の全身性グルココルチコイド (GC) 使用	ATC: H02AB 累積 ≥90 日	3 ヶ月以上の服用で骨粗しょう症のリスクが増加 <sup>25,26</sup>
5	骨転移・骨腫瘍	ICD-10: C79.5, C40–C41, D16 診断コード ≥1 回	骨転移は骨折リスク極端に高い <sup>27</sup>
6	高リスク二次性骨粗しょう症原因		
	クッシング症候群	ICD-10: E24* 診断コード ≥1 回	慢性の高コルチゾール血症で骨量が低下, 脆弱性骨折につながる可能性 <sup>28</sup>
	原発性副甲状腺機能亢進症	ICD-10: E21.0 診断コード ≥1 回	持続的な高 PTH により皮質骨が選択的に減少し, 椎体骨折や全骨折リスクが上昇 <sup>29</sup>
	CKD ステージ 4 (eGFR 15–29)	ICD-10: N18.4 診断コード ≥1 回	骨粗しょう症の高リスク <sup>30</sup>
	CKD ステージ 5 / 末期腎不全	ICD-10: N18.5 診断コード ≥1 回	骨粗しょう症の高リスク <sup>30</sup>
	透析依存状態 (HD/PD)	ICD-10: Z99.2 診断コード ≥1 回	骨折リスク増加 <sup>30</sup>
	臓器移植後状態 (腎・肝・心・肺など)	ICD-10: Z94 診断コード ≥1 回	移植初年度に骨密度が低下 <sup>31</sup> 移植部位にもよるが, 骨粗しょう症の有病率も高い <sup>31</sup>
移植臓器の機能不全 / 拒絶反応	ICD-10: T86 診断コード ≥1 回	拒絶治療の高用量ステロイドや免疫抑制薬の影響で骨量減少が加速 <sup>31</sup>	
7	アロマターゼ阻害薬 (AI) / GnRH アゴニスト (GnRH-a) 長期使用	ATC: L02BG, L02AE 累積 ≥180 日	AI: 開始 6 か月で腰椎 BMD –2.6 % <sup>32</sup> GnRH-a: 骨密度低下につながる <sup>33</sup>

表 2. 予測因子の候補

変数	DB 上の変数名	質問内容・単位
年齢 <sup>37</sup>	生年月と追跡開始月から	歳：実数を利用
BMI <sup>37</sup>	bmi	kg/m <sup>2</sup> ：実数を利用
腹囲 <sup>37</sup>	腹囲	cm：実数を利用
喫煙状況 <sup>37</sup>	喫煙	「現在、たばこを習慣的に吸っている。(※「現在、習慣的に喫煙している者」とは、「合計100本以上、又は6ヶ月以上吸っている者」であり、最近1ヶ月間も吸っている者)」に対して、1=はい、2=いいえ
飲酒頻度 <sup>37</sup>	飲酒	「お酒(清酒、焼酎、ビール、洋酒など)を飲む頻度。」に対して、1=毎日、2=時々、3=ほとんど飲まない
飲酒量 <sup>37</sup>	飲酒量	「飲酒日の1日当たりの飲酒量。」に対して、1=1合未満、2=1~2合未満、3=2~3合未満、4=3合以上
PA <sup>25</sup>		
中等度以上のPA	30分以上の運動習慣	「1回30分以上の軽く汗をかく運動を週2日以上、1年以上実施。」に対して、1=はい、2=いいえ
軽いPA	歩行又は身体活動	「日常生活において歩行又は同等の身体活動を1日1時間以上実施。」に対して、1=はい、2=いいえ
歩行速度 <sup>38,39</sup>	歩行速度	「ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速い。」に対して、1=はい、2=いいえ
食習慣 <sup>25</sup>	食習慣	「朝食を抜くことが週に3回以上ある。」に対して、1=はい、2=いいえ
睡眠の状況 <sup>40,41</sup>	睡眠	「睡眠で休養が十分とれている。」に対して、1=はい、2=いいえ
生活習慣病リスク		
血圧高値 <sup>42,43</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>収縮期血圧</li> <li>拡張期血圧</li> <li>服薬1(血圧)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mmHg：収縮期血圧130mmHg未満かつ拡張期血圧80mmHg未満で「なし」、収縮期血圧130mmHg以上140mmHg未満かつ/または拡張期血圧80mmHg以上90mmHg未満で「境界」、収縮期血圧140mmHg以上かつ拡張期血圧90mmHg以上で「あり」(高血圧治療ガイドライン2019<sup>44</sup>を参考に分類)</li> <li>「血圧を下げる薬の使用の有無。」に対して、1=はい、2=いいえ：2で「なし」、1で「あり」</li> </ul> ※2つの指標の内、最も悪い結果(「あり」方向)を採用する
高血糖 <sup>25</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>空腹時血糖</li> <li>hba1c</li> <li>尿糖</li> <li>服薬2(血糖)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mg/dL：100mg/dL未満で「なし」、100mg/dL以上126mg/dL未満で「境界」、126mg/dL以上で「あり」<sup>45</sup></li> <li>% (NGSP値、小数第1位まで)：5.6%未満で「なし」、5.6%以上6.5%未満で「境界」、6.5%以上で「あり」<sup>45</sup></li> <li>1=-, 2=+, 3=++, 4=+++, 5=++++：1で「なし」、2で「境界」、3以上で「あり」</li> <li>「インスリン注射又は血糖を下げる薬の使用の有無。」に対して、1=はい、2=いいえ：2で「なし」、1で「あり」</li> </ul> ※4つの指標の内、最も悪い結果(「あり」方向)を採用する
脂質異常 <sup>46,47</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>中性脂肪(トリグリセリド)</li> <li>hdl コレステロール</li> <li>ldl コレステロール</li> <li>服薬3(脂質)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mg/dL：変数「採血時間(食後)」で食後10時間以上の場合を「空腹時」、10時間未満の場合・もしくは当該変数が欠測の場合を「随時」とする。空腹時中性脂肪が150mg/dL未満または随時中性脂肪が175mg/dL未満で「なし」、空腹時中性脂肪が150mg/dL以上300mg/dL未満または随時中性脂肪が175mg/dL以上300mg/dL未満で「境界」、空腹時中性脂肪または随時中性脂肪が300mg/dL以上で「あり」<sup>45</sup></li> <li>HDL コレステロールが40mg/dL以上で「なし」、HDL コレステロールが34mg/dL以上40mg/dL未満で「境界」、HDL コレステロールが34mg/dL以下で「あり」<sup>45</sup></li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>LDL コレステロールが 120 mg/dL 未満で「なし」、LDL コレステロールが 120 mg/dL 以上 140 mg/dL 未満で「境界」、LDL コレステロールが 150mg/dL 以上で「あり」<sup>45</sup></li> <li>「コレステロールを下げる薬の使用の有無。」に対して、1=はい、2=いいえ：2で「なし」、1で「あり」</li> </ul> <p>※4つの指標の内、最も悪い結果（「あり」方向）を採用する</p>
肝機能障害 48, 49	<ul style="list-style-type: none"> <li>got(ast)</li> <li>gpt(alt)</li> <li>γ-gt(γ-gtp)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>U/1：31U/1 未満で「なし」、31U/1 以上 51U/1 未満で「境界」、51U/1 以上で「あり」<sup>45</sup></li> <li>U/1：31U/1 未満で「なし」、31U/1 以上 51U/1 未満で「境界」、51U/1 以上で「あり」<sup>45</sup></li> <li>U/1：51U/1 未満で「なし」、51U/1 以上 101U/1 未満で「境界」、101U/1 以上で「あり」<sup>45</sup></li> </ul> <p>※3つの指標の内、最も悪い結果（「あり」方向）を採用する</p>
貧血関連		
ヘマトクリット値	ヘマトクリット値	% (小数第1位まで)
Hb <sup>50</sup>	血色素量 (ヘモグロビン値)	g/dl (小数第1位まで)
赤血球数	赤血球数	万/mm <sup>3</sup>
既往歴		
脳血管疾患 51, 52	既往歴 1(脳血管)	「医師から、脳卒中（脳出血、脳梗塞等）にかかっているといわれたり、治療を受けたことがある。」に対して、1=はい、2=いいえ
心疾患 <sup>53, 54</sup>	既往歴 2(心臓血管)	「医師から、心臓病（狭心症、心筋梗塞等）にかかっているといわれたり、治療を受けたことがある。」に対して、1=はい、2=いいえ
行動変容ステージ	生活習慣の改善	「運動や食生活等の生活習慣を改善してみようと思いますか。」に対して、1=改善するつもりはない、2=改善するつもりである（概ね6ヶ月以内）、3=近いうちに（概ね1ヶ月以内）改善するつもりであり、少しずつ始めている、4=既に改善に取り組んでいる（6ヶ月未満）、5=既に改善に取り組んでいる（6ヶ月以上）

表 3. 骨粗しょう症性骨折の診断コード一覧 (案)

区分	日本語表記	標準傷病名 コード	ICD-10	判定 (1: 含める, 0: 含めない)	コメント	多発骨折 (除外すべきか検討)
骨粗しょう症性骨折	重症骨粗鬆症	8849536	M80	0	骨折がついていない	0
	ステロイド性脊椎圧迫骨折	8842076	M80	1		0
	骨粗鬆症・病的骨折あり	8844209	M80	1		0
	骨折の危険性の高い骨粗鬆症	8849529	M80	0	リスクが高い状態であり、骨折はしていない	0
	骨粗鬆症・鎖骨病的骨折あり	8850186	M80	1		0
	骨粗鬆症・多発病的骨折あり	8844207	M80	1		1
	頸椎骨粗鬆症・病的骨折あり	8844167	M80	1		0
	骨粗鬆症・下腿部病的骨折あり	8850185	M80	1		0
	骨粗鬆症・脊椎病的骨折あり	8844205	M80	1		0
	骨粗鬆症・前腕病的骨折あり	8844206	M80	1		0
	骨粗鬆症・肋骨病的骨折あり	8850188	M80	1		0
	脊椎骨粗鬆症・病的骨折あり	8844274	M80	1		0
	二次性骨粗鬆症・病的骨折あり	8844308	M80	1		0
	骨粗鬆症・骨盤部病的骨折あり	8844204	M80	1		0
	骨粗鬆症・上腕病的骨折あり	8850187	M80	1		0
	骨粗鬆症・大腿部病的骨折あり	8844208	M80	1		0
	閉経後骨粗鬆症・病的骨折あり	8844324	M80	1		0
	特発性骨粗鬆症・病的骨折あり	8844303	M80	1		0
	廃用性骨粗鬆症・病的骨折あり	8844313	M80	1		0
	老年性骨粗鬆症・病的骨折あり	8844345	M80	1		0
	若年性骨粗鬆症・病的骨折あり	8844237	M80	1		0
	ステロイド性骨粗鬆症・病的骨折あり	8844272	M80	1		0
	二次性骨粗鬆症・鎖骨病的骨折あり	8850298	M80	1		0
	二次性骨粗鬆症・多発病的骨折あり	8850302	M80	1		1
	二次性骨粗鬆症・下腿部病的骨折あり	8850296	M80	1		0
	二次性骨粗鬆症・脊椎病的骨折あり	8850300	M80	1		0
	二次性骨粗鬆症・前腕病的骨折あり	8850301	M80	1		0
	二次性骨粗鬆症・肋骨病的骨折あり	8850304	M80	1		0
閉経後骨粗鬆症・鎖骨病的骨折あり	8850327	M80	1		0	

閉経後骨粗鬆症・多発病的骨折あり	8844322	M80	1		1
特発性骨粗鬆症・鎖骨病的骨折あり	8850289	M80	1		0
特発性骨粗鬆症・多発病的骨折あり	8850293	M80	1		1
二次性骨粗鬆症・骨盤部病的骨折あり	8850297	M80	1		0
二次性骨粗鬆症・上腕病的骨折あり	8850299	M80	1		0
二次性骨粗鬆症・大腿部病的骨折あり	8850303	M80	1		0
廃用性骨粗鬆症・鎖骨病的骨折あり	8850310	M80	1		0
廃用性骨粗鬆症・多発病的骨折あり	8850314	M80	1		1
閉経後骨粗鬆症・下腿部病的骨折あり	8850326	M80	1		0
閉経後骨粗鬆症・脊椎病的骨折あり	8844320	M80	1		0
閉経後骨粗鬆症・前腕病的骨折あり	8844321	M80	1		0
閉経後骨粗鬆症・肋骨病的骨折あり	8850329	M80	1		0
老年性骨粗鬆症・鎖骨病的骨折あり	8850364	M80	1		0
老年性骨粗鬆症・多発病的骨折あり	8848173	M80	1		1
若年性骨粗鬆症・鎖骨病的骨折あり	8850216	M80	1		0
若年性骨粗鬆症・多発病的骨折あり	8850220	M80	1		1
ステロイド性骨粗鬆症・鎖骨病的骨折あり	8850238	M80	1		0
ステロイド性骨粗鬆症・多発病的骨折あり	8850242	M80	1		1
特発性骨粗鬆症・下腿部病的骨折あり	8850287	M80	1		0
特発性骨粗鬆症・脊椎病的骨折あり	8850291	M80	1		0
特発性骨粗鬆症・前腕病的骨折あり	8850292	M80	1		0
特発性骨粗鬆症・肋骨病的骨折あり	8850295	M80	1		0
廃用性骨粗鬆症・下腿部病的骨折あり	8850308	M80	1		0
廃用性骨粗鬆症・脊椎病的骨折あり	8850312	M80	1		0
廃用性骨粗鬆症・前腕病的骨折あり	8850313	M80	1		0
廃用性骨粗鬆症・肋骨病的骨折あり	8850316	M80	1		0
閉経後骨粗鬆症・骨盤部病的骨折あり	8844319	M80	1		0
閉経後骨粗鬆症・上腕病的骨折あり	8850328	M80	1		0
閉経後骨粗鬆症・大腿部病的骨折あり	8844323	M80	1		0
薬物誘発性骨粗鬆症・病的骨折あり	8844332	M80	1		0
老年性骨粗鬆症・下腿部病的骨折あり	8850363	M80	1		0

老年性骨粗鬆症・脊椎病的骨折あり	8848171	M80	1		0
老年性骨粗鬆症・前腕病的骨折あり	8848172	M80	1		0
老年性骨粗鬆症・肋骨病的骨折あり	8850366	M80	1		0
若年性骨粗鬆症・下腿部病的骨折あり	8850214	M80	1		0
若年性骨粗鬆症・脊椎病的骨折あり	8850218	M80	1		0
若年性骨粗鬆症・前腕病的骨折あり	8850219	M80	1		0
若年性骨粗鬆症・肋骨病的骨折あり	8850222	M80	1		0
ステロイド性骨粗鬆症・下腿部病的骨折あり	8850236	M80	1		0
ステロイド性骨粗鬆症・脊椎病的骨折あり	8850240	M80	1		0
ステロイド性骨粗鬆症・前腕病的骨折あり	8850241	M80	1		0
ステロイド性骨粗鬆症・肋骨病的骨折あり	8850244	M80	1		0
特発性骨粗鬆症・骨盤部病的骨折あり	8850288	M80	1		0
特発性骨粗鬆症・上腕病的骨折あり	8850290	M80	1		0
特発性骨粗鬆症・大腿部病的骨折あり	8850294	M80	1		0
廃用性骨粗鬆症・骨盤部病的骨折あり	8850309	M80	1		0
廃用性骨粗鬆症・上腕病的骨折あり	8850311	M80	1		0
廃用性骨粗鬆症・大腿部病的骨折あり	8850315	M80	1		0
老年性骨粗鬆症・骨盤部病的骨折あり	8848170	M80	1		0
老年性骨粗鬆症・上腕病的骨折あり	8850365	M80	1		0
老年性骨粗鬆症・大腿部病的骨折あり	8848174	M80	1		0
若年性骨粗鬆症・骨盤部病的骨折あり	8850215	M80	1		0
若年性骨粗鬆症・上腕病的骨折あり	8850217	M80	1		0
若年性骨粗鬆症・大腿部病的骨折あり	8850221	M80	1		0
ステロイド性骨粗鬆症・骨盤部病的骨折あり	8850237	M80	1		0
ステロイド性骨粗鬆症・上腕病的骨折あり	8850239	M80	1		0
ステロイド性骨粗鬆症・大腿部病的骨折あり	8850243	M80	1		0
薬物誘発性骨粗鬆症・鎖骨病的骨折あり	8850336	M80	1		0
薬物誘発性骨粗鬆症・多発病的骨折あり	8850340	M80	1		1

	卵巣摘出術後骨粗鬆症・病的骨折あり	8844338	M80	1		0
	薬物誘発性骨粗鬆症・下腿部病的骨折あり	8850334	M80	1		0
	薬物誘発性骨粗鬆症・脊椎病的骨折あり	8850338	M80	1		0
	薬物誘発性骨粗鬆症・前腕病的骨折あり	8850339	M80	1		0
	薬物誘発性骨粗鬆症・肋骨病的骨折あり	8850342	M80	1		0
	薬物誘発性骨粗鬆症・骨盤部病的骨折あり	8850335	M80	1		0
	薬物誘発性骨粗鬆症・上腕病的骨折あり	8850337	M80	1		0
	薬物誘発性骨粗鬆症・大腿部病的骨折あり	8850341	M80	1		0
	術後吸収不良性骨粗鬆症・病的骨折あり	8844238	M80	1		0
	卵巣摘出術後骨粗鬆症・鎖骨病的骨折あり	8850350	M80	1		0
	卵巣摘出術後骨粗鬆症・多発病的骨折あり	8850354	M80	1		1
	卵巣摘出術後骨粗鬆症・下腿部病的骨折あり	8850348	M80	1		0
大腿骨頸部骨折	股関節骨折	8208004	S720	1		0
	大腿骨頭骨折	8851656	S720	1		0
	股関節開放骨折	8841905	S720	0	開放骨折	0
	大腿骨頸部骨折	8208009	S720	1		0
	股関節脱臼骨折	8833731	S720	0	脱臼骨折(高エネルギー)	0
	大腿骨頸部基部骨折	8837300	S720	1		0
	大腿骨骨頭下骨折	8837305	S720	1		0
	大腿骨側頸部骨折	8837311	S720	1		0
	大腿骨頭開放骨折	8851654	S720	0	開放骨折	0
	大腿骨頸部横断骨折	8837297	S720	1		0
	大腿骨頸部開放骨折	8841898	S720	0	開放骨折	0
	股関節後方脱臼骨折	8208003	S720	0	脱臼骨折(高エネルギー)	0
	大腿骨骨頭内側骨折	8837306	S720	1		0
	大腿骨頸部基部開放骨折	8841902	S720	0	開放骨折	0
	大腿骨骨頭下開放骨折	8841901	S720	0	開放骨折	0
	大腿骨側頸部開放骨折	8841906	S720	0	開放骨折	0
	股関節開放性脱臼骨折	8841903	S720	0	開放骨折	0
	大腿骨近位骨端線損傷	8847522	S720	1		0

	股関節中心性脱臼骨折	8208015	S720	0	脱臼骨折(高エネルギー)	0
	大腿骨頸部横断開放骨折	8841900	S720	0	開放骨折	0
	大腿骨骨頭内側開放骨折	8841908	S720	0	開放骨折	0
	股関節後方開放性脱臼骨折	8841897	S720	0	開放骨折	0
	股関節中心性開放性脱臼骨折	8841899	S720	0	開放骨折	0
大腿骨 転子部骨折	大転子骨折	8837382	S721	1		0
	転子間骨折	8837944	S721	1		0
	小転子骨折	8851624	S721	1		0
	転子貫通骨折	8837945	S721	1		0
	小転子剥離骨折	8851625	S721	1		0
	大転子開放骨折	8841910	S721	0	開放骨折	0
	大転子部剥離骨折	8837384	S721	1		0
	転子間開放骨折	8841912	S721	0	開放骨折	0
	大腿骨転子部骨折	8837314	S721	1		0
	転子貫通開放骨折	8841909	S721	0	開放骨折	0
	大腿骨転子部開放骨折	8841911	S721	0	開放骨折	0
大腿骨 転子下骨折	転子下骨折	8837943	S722	1		0
	転子下開放骨折	8841913	S722	0	開放骨折	0
椎体 骨折	坐骨骨折	8834129	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
	恥骨骨折	8837470	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
	尾骨骨折	8056002	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
	骨盤骨折	8088001	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
	仙骨骨折	8836095	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
	腰椎骨折	8054016	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
	腸骨骨折	8837720	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
	マルゲーヌ骨折	8840288	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
	骨盤輪骨折	8847754	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
	腰仙椎骨折	8840803	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0

寛骨臼骨折	8831514	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
骨盤多発骨折	8845558	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	1
坐骨開放骨折	8841791	S32	0	開放骨折	0
仙骨亀裂骨折	8067003	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
恥骨開放骨折	8841787	S32	0	開放骨折	0
尾骨開放骨折	8841784	S32	0	開放骨折	0
腰椎多発骨折	8845618	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	1
腰椎破裂骨折	8842635	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
腰椎不全骨折	8840825	S32	1		0
骨盤開放骨折	8841789	S32	0	開放骨折	0
仙骨開放骨折	8841783	S32	0	開放骨折	0
腸骨剥離骨折	8837725	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
腰椎圧迫骨折	8054003	S32	1		0
腰椎開放骨折	8841776	S32	0	開放骨折	0
腰椎椎体骨折	8844926	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
腸骨開放骨折	8841785	S32	0	開放骨折	0
腰椎横突起骨折	8840814	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
腰椎脱臼骨折	8054007	S32	0	脱臼骨折(高エネルギー)	0
腰椎椎弓骨折	8844924	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
腰椎不顕性骨折	8849001	S32	1		0
骨盤輪開放骨折	8847753	S32	0	開放骨折	0
坐骨結節剥離骨折	8834126	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
腰仙椎開放骨折	8841790	S32	0	開放骨折	0
腰椎棘突起骨折	8840815	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
寛骨臼開放骨折	8841786	S32	0	開放骨折	0
腰椎骨盤多発骨折	8845616	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	1
腰椎多発圧迫骨折	8845617	S32	1		1
腰椎椎体開放骨折	8844925	S32	0	開放骨折	0
腰椎横突起開放骨折	8841781	S32	0	開放骨折	0
腰椎椎弓開放骨折	8844923	S32	0	開放骨折	0

	下前腸骨棘剝離骨折	8846244	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
	腰椎棘突起開放骨折	8841778	S32	0	開放骨折	0
	腰椎開放性脱臼骨折	8841777	S32	0	開放骨折	0
	重複性垂直骨盤骨折	8835306	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
	上前腸骨棘剝離骨折	8846300	S32	0	骨粗鬆症性とみなしにくい 骨盤系骨折	0
	重複性垂直骨盤開放骨折	8841788	S32	0	開放骨折	0
橈骨遠位端骨折	スミス骨折	8134002	S525	1		0
	コーレス骨折	8833324	S525	1		0
	バートン骨折	8134018	S525	1		0
	ガレアッチ骨折	8134017	S525	1		0
	橈骨遠位端骨折	8838017	S525	1		0
	橈骨茎状突起骨折	8838021	S525	1		0
	橈骨遠位端開放骨折	8841840	S525	0	開放骨折	0
	橈骨遠位端粉碎骨折	8845136	S525	1		0
	橈骨遠位骨端線損傷	8842348	S525	1		0
	橈骨遠位端関節内骨折	8848088	S525	1		0
	橈骨茎状突起開放骨折	8841841	S525	0	開放骨折	0
	橈骨遠位端開放性粉碎骨折	8845135	S525	0	開放骨折	0

での期間として採用する。なお、同日に 2 領域以上<sup>56</sup>（体幹 [頭蓋, 脊椎, 骨盤]・上肢・下肢）の骨折の診断コードが付与されていた場合には、外傷性骨折の可能性が高いと判断し、アウトカムは「なし」と判定する。

補足として、本研究では骨粗しょう症の発症をアウトカムとして利用しない方針とした。理由は、本研究では保険請求データからアウトカムを定義する必要がある点、未治療・未受診の骨粗しょう症患者数が多い点<sup>7</sup>から、骨粗しょう症をアウトカムとして採用する場合、誤分類によるバイアスの影響が非常に大きいと予想される為である。

#### 打ち切りへの対応

本研究における打ち切りのタイミングは、以下のイベントの内いずれかが発生した最も早い月とする：1. アウトカムの発生, 2. 観察可能期間の終了（2023年6月）, 3. 死亡による資格喪失のため追跡終了, 4. その他の原因による資格喪失のため追跡終了。これらの内、3. 死亡による資格喪失のため追跡終了は競合リスクとして扱う。

#### 統計解析

統計解析は R (Ver. 4.4)にて行う。対象者の予測因子の候補およびアウトカムに関して、変数の特性に応じて記述統計量および欠測値の割合などを算出する。予測因子の候補における欠測値は多重補完法にて補完し、Rubin のルールに従って統合する。

予測モデルの開発には、1. Cause-specific Cox 比例ハザードモデル, 2. Fine & Gray モデル, 3. Random Survival Forest モデルを用いる。各モデルでは、アウトカムを被説明変数、予測因子の候補を説明変数とする。上記

モデルに投入する予測因子は変数同士の相関などを考慮して最終的な因子を決定することとする。なお、1 と 2 のモデルには年齢の 2 乗項を含める方針とする。

予測モデルの内的検証は、bootstrapping による内的検証を行い、optimism を調整したモデルの性能を評価する。なお、サンプルサイズによっては本研究で利用する PC の性能上 bootstrapping の実施が困難な場合が想定される。その場合は、k-fold cross validation を用いて内的検証を行う。モデルの性能の内全体的な精度は 5 年時点と可能であれば 10 年時点での Inverse probability censoring weighting (IPCW) で重み付けをした Brier スコアを、calibration は calibration plots で視覚的に、また量的に 5 年時点と可能であれば 10 年時点での calibration slope と calibration-in-the-large で評価する。Discrimination については Uno の c-statistics<sup>57</sup>にて評価する。上記の指標について apparent performance および optimism を調整した状態の数値を算出することで内的検証とする。

#### C. 今後の方針

解析用データセットに関しては既に利用可能な状態となっている。解析計画も概ね完成しており、今後は婦人科専門医（研究分担者：寺内）、整形外科専門医（研究分担者：宮腰）との協議のもと、除外基準と予測因子の候補、アウトカムの定義に用いる診断コードのリストを確定する。また、予測モデルの開発および内的検証の解析計画については生物統計学の専門家（研究分担者：長島）との協議のもと確定していく予定である。

#### 引用文献

1. Xiao PL, Cui AY, Hsu CJ, et al. Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2137-2153. doi:10.1007/s00198-022-06454-3
2. Chandran M, Brind'Amour K, Fujiwara S, et al. Prevalence of osteoporosis and incidence of related fractures in developed economies in the Asia Pacific region: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2023;34(6):1037-1053. doi:10.1007/s00198-022-06657-8
3. Naso CM, Lin SY, Song G, Xue H. Time trend analysis of osteoporosis prevalence among adults 50 years of age and older in the USA, 2005-2018. *Osteoporos Int.* 2025;36(3):547-554. doi:10.1007/s00198-025-07395-3
4. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-1733. doi:10.1007/s00198-006-0172-4
5. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2049-2102. doi:10.1007/s00198-021-05900-y
6. Japan Osteoporosis Foundation. [Osteoporosis screening rate]. Accessed April 22, 2025. <https://www.jpof.or.jp/research/kenshin.html>
7. McCloskey E, Rathi J, Heijmans S, et al. The osteoporosis treatment gap in patients at risk of fracture in European primary care: a multi-country cross-sectional observational study. *Osteoporos Int.* 2021;32(2):251-259. doi:10.1007/s00198-020-05557-z
8. Chotiyarnwong P, McCloskey EV, Harvey NC, et al. Is it time to consider population screening for fracture risk in postmenopausal women? A position paper from the International Osteoporosis Foundation Epidemiology/Quality of Life Working Group. *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):87. doi:10.1007/s11657-022-01117-6
9. FRAX plus | FRAXplus®. Accessed April 2, 2025. <https://fraxplus.org/frax-plus>
10. Lo JC, Pressman AR, Chandra M, Ettinger B. Fracture risk tool validation in an integrated healthcare delivery system. *Am J Manag Care.* 2011;17(3):188-194.
11. US Preventive Services Task Force, Nicholson WK, Silverstein M, et al. Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2025;333(6):498-508. doi:10.1001/jama.2024.27154
12. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care.* 1998;4(1):37-48.
13. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone

- densitometry. *CMAJ*. 2000;162(9):1289-1294.
14. Sedrine WB, Chevallier T, Zegels B, et al. Development and assessment of the Osteoporosis Index of Risk (OSIRIS) to facilitate selection of women for bone densitometry. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16(3):245-250.
  15. Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, et al. A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2001;12(8):699-705.  
doi:10.1007/s001980170070
  16. FRAX Fracture Risk Assessment Tool. Charts to download. Accessed April 2, 2025. <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/charts.aspx>
  17. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLOS Medicine*. 2015;12(10):e1001885.  
doi:10.1371/journal.pmed.1001885
  18. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1-73. doi:10.7326/M14-0698
  19. Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ*. 2024;385:e078378. doi:10.1136/bmj-2023-078378
  20. Nagai K, Tanaka T, Kodaira N, Kimura S, Takahashi Y, Nakayama T. Data resource profile: JMDC claims database sourced from health insurance societies. *J Gen Fam Med*. 2021;22(3):118-127. doi:10.1002/jgf2.422
  21. Kumamaru H, Togo K, Kimura T, et al. Inventory of real-world data sources in Japan: Annual survey conducted by the Japanese Society for Pharmacoepidemiology Task Force. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2024;33(1):e5680. doi:10.1002/pds.5680
  22. Collins GS, Dhiman P, Ma J, et al. Evaluation of clinical prediction models (part 1): from development to external validation. *BMJ*. 2024;384:e074819. doi:10.1136/bmj-2023-074819
  23. Takada T, Nijman S, Denaxas S, et al. Internal-external cross-validation helped to evaluate the generalizability of prediction models in large clustered datasets. *J Clin Epidemiol*. 2021;137:83-91.  
doi:10.1016/j.jclinepi.2021.03.025
  24. Clift AK, Dodwell D, Lord S, et al. Development and internal-external validation of statistical and machine learning models for breast cancer prognostication: cohort study. *BMJ*. 2023;381:e073800. doi:10.1136/bmj-2022-073800
  25. National Osteoporosis Guideline Group UK. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis NOGG 2024. December 2024. Accessed May 1, 2025. <https://www.nogg.org.uk/full-guideline>
  26. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(12):2088-2102.  
doi:10.1002/art.42646

27. Coleman RE. Management of bone metastases. *Oncologist*. 2000;5(6):463-470. doi:10.1634/theoncologist.5-6-463
28. Trementino L, Appolloni G, Ceccoli L, et al. Bone complications in patients with Cushing's syndrome: looking for clinical, biochemical, and genetic determinants. *Osteoporos Int*. 2014;25(3):913-921. doi:10.1007/s00198-013-2520-5
29. Narayanan N, Palui R, Merugu C, et al. The Risk of Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *JBMR Plus*. 2021;5(4):e10482. doi:10.1002/jbm4.10482
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl (2011)*. 2017;7(1):1-59. doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001
31. Kim KJ, Ha J, Kim SW, et al. Bone Loss after Solid Organ Transplantation: A Review of Organ-Specific Considerations. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024;39(2):267-282. doi:10.3803/EnM.2024.1939
32. Hadji P, Ziller M, Kieback DG, et al. Effects of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial: results of a German, 12-month, prospective, randomised substudy. *Ann Oncol*. 2009;20(7):1203-1209. doi:10.1093/annonc/mdn762
33. Sauerbrun-Cutler MT, Alvero R. Short- and long-term impact of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on bone loss and fracture. *Fertil Steril*. 2019;112(5):799-803. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.09.037
34. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, Van Staa TP, Egberts ACG. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology*. 2006;66(9):1318-1324. doi:10.1212/01.wnl.0000210503.89488.88
35. Shen C, Chen F, Zhang Y, Guo Y, Ding M. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2014;64:246-253. doi:10.1016/j.bone.2014.04.018
36. Zhang X, Zhong R, Chen Q, Li M, Lin W, Cui L. Effect of carbamazepine on the bone health of people with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2020;48(3):300060520902608. doi:10.1177/0300060520902608
37. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med*. 2019;14(1):85-102. doi:10.1007/s11739-018-1874-2
38. Coupland CA, Cliffe SJ, Bassey EJ, Grainge MJ, Hosking DJ, Chilvers CE. Habitual physical activity and bone mineral density in postmenopausal women in England. *Int J Epidemiol*. 1999;28(2):241-246. doi:10.1093/ije/28.2.241
39. Tomita Y, Arima K, Mizukami S, et al. Association between self-reported walking speed and calcaneal stiffness index in postmenopausal Japanese women. *BMC*

- Geriatr.* 2020;20(1):466. doi:10.1186/s12877-020-01858-4
40. Zhao H, Jia H, Jiang Y, et al. Associations of sleep behaviors and genetic risk with risk of incident osteoporosis: A prospective cohort study of 293,164 participants. *Bone.* 2024;186:117168. doi:10.1016/j.bone.2024.117168
41. Zhu C, Sun J, Huang Y, Lian Z. Sleep and risk of hip fracture and falls among middle-aged and older Chinese. *Sci Rep.* 2024;14(1):23273. doi:10.1038/s41598-024-74581-4
42. Ye Z, Lu H, Liu P. Association between essential hypertension and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(40):68916-68927. doi:10.18632/oncotarget.20325
43. Du XP, Zheng ML, Yang XC, Zheng ML. High blood pressure is associated with increased risk of future fracture, but not vice versa. *Sci Rep.* 2024;14(1):8005. doi:10.1038/s41598-024-58691-7
44. 日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版; 2019. Accessed May 7, 2025. [https://www.jpnh.jp/data/jsh2019/JSH2019\\_no\\_print.pdf](https://www.jpnh.jp/data/jsh2019/JSH2019_no_print.pdf)
45. 厚生労働省. 第4回健康増進に係る科学的な知見を踏まえた技術的事項に関するWG資料. July 25, 2022. Accessed May 7, 2025. [https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_26980.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_26980.html)
46. Cao L, Wu W, Deng X, Guo H, Pu F, Shao Z. Association between total cholesterol and total bone mineral density in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2011-2018. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1):40. doi:10.1186/s13018-022-03485-8
47. Chen HM, Hsu CY, Pan BL, et al. Association of Decreased Bone Density and Hyperlipidemia in a Taiwanese Older Adult Population. *J Endocr Soc.* 2024;8(5):bvae035. doi:10.1210/jendso/bvae035
48. Kim KJ, Hong N, Yu MH, et al. Elevated gamma-glutamyl transpeptidase level is associated with an increased risk of hip fracture in postmenopausal women. *Sci Rep.* 2022;12(1):13947. doi:10.1038/s41598-022-18453-9
49. Chen G, Chen L, Huang B, et al. Is alanine aminotransferase associated with osteopenia in middle-aged and elderly Chinese? *Endocr Pract.* 2014;20(8):775-784. doi:10.4158/EP13166.OR
50. Lee EA, Shin DW, Yoo JH, Ko HY, Jeong SM. Anemia and Risk of Fractures in Older Korean Adults: A Nationwide Population-Based Study. *J Bone Miner Res.* 2019;34(6):1049-1057. doi:10.1002/jbmr.3675
51. Lee D, Cho IY, Chang WH, et al. Fracture Risk Among Stroke Survivors According to Poststroke Disability Status and Stroke Type. *Stroke.* 2024;55(6):1498-1506. doi:10.1161/STROKEAHA.123.044953
52. Zhang N, Guo L, Yu Y, et al. New-onset stroke on the risk of hip fracture: the Kailuan cohort study in China. *BMC Public Health.* 2023;23(1):925. doi:10.1186/s12889-023-15787-5

53. Liu XP, Jian XY, Liang DL, et al. The association between heart failure and risk of fractures: Pool analysis comprising 260,410 participants. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:977082. doi:10.3389/fcvm.2022.977082
54. Broussard DL, Magnus JH. Coronary heart disease risk and bone mineral density among U.S. women and men. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008;17(3):479-490. doi:10.1089/jwh.2007.0593
55. 財団法人医療情報システム開発センター. ICD10 対応標準病名マスター Ver. 5.12. June 1, 2023. Accessed May 7, 2025. <https://www2.medis.or.jp/stdcd/byomei/download2019.html>
56. Yu MH, Hong N, Lee S, et al. Operational Definition Identifying Osteoporotic Vertebral Fractures in the Claims Database. *J Korean Med Sci*. 2022;37(32):e249. doi:10.3346/jkms.2022.37.e249
57. Uno H, Cai T, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med*. 2011;30(10):1105-1117. doi:10.1002/sim.4154
- D. 研究発表  
なし
- E. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし