

地域在住女性における骨折、動脈硬化進展予防
に向けた保健指導指針の策定

名古屋大学大学院医学系研究科

看護学専攻

濱田 昌実

2020年度学位申請論文

地域在住女性における骨折、動脈硬化進展予防
に向けた保健指導指針の策定

名古屋大学大学院医学系研究科

看護学専攻

濱田 昌実

(指導 玉腰浩司教授)

目次

要旨 (和文)	1
Abstract	3
主論文	
I. 緒言	4
II. 目的	6
III. 方法	6
IV. 結果	11
V. 考察	16
VI. 結論	19
VII. 図表	20
VIII. 謝辞	28
IX. 引用文献	28

地域在住女性における骨折、動脈硬化進展予防に向けた保健指導指針の策定
Establishment of preventive health guidance guidelines for fracture and arteriosclerosis
progression in community-dwelling women.

要旨

【背景】

血管石灰化は骨粗鬆症と合併することが多く、加齢の他にも両者の共通の要因がわかりつつあり、骨-血管連関として注目されている骨-血管連関のメカニズムは明らかではないが、骨粗鬆症が動脈硬化を促進する可能性が示唆されている。頸動脈プラークの存在は、心血管病（以後 CVD）未発症者において、頸動脈の内膜中膜複合体（以後 IMT）肥厚よりも CVD イベント発症の強い予測因子とされているが、echogenic plaque を動脈硬化のアウトカムとし、骨粗鬆症の影響を見た前向きコホート研究は見当たらない。また、生活習慣病予防に向けた特定保健指導や、糖尿病重症化予防、労災保険二次健診、骨粗鬆症検診後の保健指導の現場において、骨粗鬆症及び骨折と生活習慣病の関連、動脈硬化の進展、それらの予防に向けた効果的な運動方法の提案など骨-血管連関を視野に入れエビデンスに基づく標準化された保健指導指針や、保健指導マニュアルは存在せず、保健従事者の力量に任されている現状がある。

【目的】

1. 地域在住日本女性を対象とした JPOS コホート研究のデータを用いて、ベースラインの低骨密度や既存骨折が 10 年後の echogenic plaque の有無に関連するかどうかを明らかにする。
2. 地域在住女性における骨粗鬆症性骨折既往と echogenic plaque、筋力、運動機能の関連を明らかにし、骨-血管連関を視野に入れた保健指導指針を検討する。

【方法】

1. 研究 1：Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study におけるベースラインから 20 年次追跡調査のデータを用いた縦断調査である。対象は 1996 年に受診した 40 歳以上の女性 1048 名中、2006 年に受診できた 726 名のうち、IMT 未測定 (n=11) 除外基準該当者（脳梗塞、虚血性心疾患の既往、骨粗鬆症治療薬内服者、n=215）を除いた 500 名から得られたデータ 500 個と、同じ対象者のうち、2006 年と 2016 年のいずれも受診した 430 名の女性で、すでに、echogenic plaque を保有していた 17 名、骨密度測定のできなかった 1 名、除外基準該当者（脳梗塞、虚血性心疾患の既往、骨粗鬆症治療薬内服者、n=145）をデータを除外した 267 個のデータを用いて解析した。骨密度の測定は大腿骨近位部を DXA 法で測定した値を用いた。頸動脈内膜中膜複合体厚及びプラークの計測には超音波エコーを用いた。骨粗鬆症性骨折は問診により聴取されたものを使用した。
2. 研究 2：2016 年時の JPOS Cohort Study に参加した 50 歳以上の女性 470 名のうち、脳梗塞または心筋梗塞の既往があるものを除いた 458 名のデータを用いた横断データを用いた解析を行った。筋力指標は握力左右 2 回の平均、運動指標は Time up and go(以後 TUG)2 回の平均と、10 秒最大歩行速度 2 回の平均を用いた。骨粗鬆症性骨折既往を従属変数、独立変数を

echogenic plaque、Total hip BMD T-score、筋力指標、体力指標、動脈硬化関連要因をとした多変量解析を実施した。

3. 研究1・2から得られた結果をもとに、心血管病予防に向けた保健指導指針を策定する。

【結果】

1. 研究1：ベースラインから2006年までの第一回追跡調査対象者の解析では、2006年時 echogenic plaque 保有者が67名(13.4%)であり、echogenic plaques を保有していないものと比して年齢、BMI、頸動脈球部最大 IMT 値が有意に高かった。さらに骨密度で判定した osteoporosis、骨粗鬆症性骨折既往、糖尿病、高血圧治療あり割合が有意に高かった。2006年から2016年の解析でも echogenic plaque 保有者は31名(11.6%)であり、保有していないものと比して年齢、BMI、頸動脈球部最大 IMT 値が有意に高く、骨粗鬆症性骨折既往、糖尿病、高血圧治療あり割合が有意に高かった。次に従属変数を echogenic plaque、共変量を年齢、予測要因を生活習慣病既往、骨粗鬆症診断、骨粗鬆症骨折既往とし、一般化推定方程式(GEE)を用いた多変量解析を実施した。echogenic plaque 発生に有意な関連が見られた変数は、高血圧、糖尿病、腰椎 BMD で診断した骨粗鬆症、骨粗鬆症骨折既往であった。

2. 研究2：骨粗鬆症性骨折既往特に椎体骨折は、動脈硬化に関連する要因で調整後も TUG 1SD 増加、10m 最大歩行 1SD 増加、echogenic plaque 保有と有意な関連がみられた。

3. 研究1・研究2の結果を踏まえ現行の骨粗鬆症予防ガイドライン及び各健康診断時に、下記の項目を追加することを検討した。

- 1) 労災保険2次健診、特定健診、地域支援事業の現場で、食習慣、運動習慣、生活習慣病既往や内服状況とともに骨折既往、転倒リスク評価を実施する。
- 2) 骨粗鬆症性骨折既往があり、動脈硬化に関連する検査未実施者には頸部エコーを実施する。
- 3) echogenic plaque 保有者又は、最大 IMT1.5 mm以上の者は CVD 発症並びに再骨折のハイリスク者とし、運動機能テスト及び転倒リスク評価を加味し、生活習慣病予防の保健指導とともに運動器機能向上プログラムを導入する。
- 4) 頸部エコー実施した場合、IMT1.5 mm以上、echogenic plaque 保有者で、骨粗鬆症検査未実施者に骨密度測定及び椎体骨折のチェック実施し、骨粗鬆症治療検討に加え、疾患連関を視野に入れた保健指導を実施する。

【結論】

地域在住の日本人女性において、ベースラインの骨粗鬆症と骨粗鬆症性骨折既往は、動脈硬化に関連する年齢、生活習慣病既往で調整後も、echogenic plaque 発症のリスクファクターであることが明らかとなった。さらに骨粗鬆症性骨折は echogenic plaque 保有とともに歩行能力、機能的移動能力低値、転倒歴と関連がみられた。今後、骨密度で判定した骨粗鬆症、骨粗鬆症性骨折既往があるものは、心血管イベント発症のリスクが高いと考えられたため、早い段階からの動脈硬化スクリーニングを積極的に行っていく必要がある。さらにそれらのスクリーニング結果をもとに、骨-血管連関を視野に入れた個別介入及び保健指導を行うことに加え、バランス感覚や歩行能力など運動機能の改善、転倒予防への介入も重要である。

Establishment of preventive health guidance guidelines for fracture and arteriosclerosis progression in community-dwelling women.

Abstract

Objectives: To investigate whether low bone mineral density (BMD) and history of fracture at baseline were associated with development of echogenic carotid plaque over a 10-year follow up period.

Study Design: A prospective cohort study.

Main outcome measures: Development of echogenic plaques identified by ultrasonography of the carotid arteries.

Methods: Among 1048 women aged 40 or older who completed baseline survey of the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) cohort study, 500 women who completed the first decade of follow-up and 267 women who completed the second decade of follow-up were included. We identified history and incidence of clinical osteoporotic fracture during the follow-up through medical interviews, and determined vertebral fractures by morphometry of absorptiometric images.

Results: We identified 67 (13.4%) and 31 (11.6%) women with echogenic plaques at the end of first and second decade of follow-up, respectively. Participants with echogenic plaques were significantly older, exhibited lower spine BMD, and higher prevalence of osteoporotic fracture, diabetes, and hypertension. A generalized estimating equation analysis was used to combine the participants from the two follow-up periods into a single cohort, and showed that osteoporotic BMD and osteoporotic fracture history were significantly associated with developing echogenic plaques after adjusting for atherosclerosis risk factors (odds ratio (OR): 2.15, 95% confidence interval (95% CI): 1.04, 4.44; OR: 1.84, 95% CI: 1.03, 3.28, respectively).

Conclusion: Osteoporotic BMD and osteoporotic fracture history were significantly, and independently, associated with an increased occurrence of echogenic plaque. Ultrasonographic screening of the carotid artery may benefit patients with osteoporosis.

I. 緒言

心血管疾患(以後 CVD)と骨粗鬆症はどちらも高齢者で高頻度に出現し、生命予後を脅かす疾患である。この二つの疾患は年齢を調整しても、両者の間に有意な相関が存在し、これらの疾患の合併は、予想される割合よりも多い。Tanko et al. [1] は、既存の椎体骨折がある受診者の心血管イベントのリスクは、椎体骨折のない受診者よりも 3 倍高いと報告した。さらに、イベント発生のリスクの増加と椎体骨折数の増加の間には量反応関係がみられた[1]。メタ分析[2]では、CVD 死亡のハザード比(以後 HR)が、腰椎、大腿骨頸部、または全身の骨密度(以後 BMD)が 1 SD 減少するごとに 1.13 倍増加した。さらに、Veronese et al. [3]の系統的レビューによると、ベースラインでの骨折の既往があると、CVD 死亡の HR が 1.78(95% CI : 1.09-2.91)であることが示された。この関係は骨-血管連関と呼ばれ、骨粗鬆症と CVD がその病因に共通の経路を共有している可能性を示唆している。

骨と血管の相互作用の根底にあるメカニズムは不明だが、骨粗鬆症はアテローム性動脈硬化の進行に一部起因することが示唆されている。アテローム性動脈硬化の兆候の 1 つである腹部大動脈石灰化(以後 AAC)は、低い BMD と椎体骨折の高い有病率に関連することが報告されている [4,5]。さらに、超音波検査によるアテローム性動脈硬化を測定した値を用いた研究では、骨粗鬆症による骨折と重篤な BMD の減少が、頸動脈と冠状動脈の echogenic plaque 発生と密接に関連していることが明らかになった [6]。他の研究でも同様の結果が得られているが[7,8]、これらの研究では、BMD 減少または骨折とアテローム性動脈硬化の進行との因果関係を明らかにできない横断調査である。玉置らは[9]、一般的な日本人女性集団を対象にコホート研究を実施し、ベースライン時の低 BMD と 10 年の追跡期間後の頸動脈内膜中膜複合体(以後 IMT)肥厚と有意な関係を報告した。同じコホートにおいて、その後のフォローアップでも同様の結果が得られ、脈波伝播速度(以後 PWV)の動脈硬化進展が示された[10]。しかし、Jørgensen et al,らは 6 年間の縦断的研究で、高齢白人女性が echogenic plaque を保有していると、その後の非椎体骨折のリスクが高いことを示し、逆の時間関係を報告した[11]。

アテローム性動脈硬化の評価に使用される多くの方法の中で、頸動脈超音波

検査はアテローム性動脈硬化の重症度を直接測定することができ、エコーによる石灰化の評価は、胸部レントゲンや骨密度測定装置（以後 DXA）による骨密度や骨折の判定画像と異なるため、2重盲検法で遂行可能である [12,13]。IMT の増加は CVD の高いリスクにつながり [14]、echogenic plaque の保有も CVD と強く関連している [15,16]。頸動脈プラークの存在は、まだ CVD を発症していない個人において、頸動脈 IMT の増加よりも CVD の強力な予測因子であると考えられている [17]。しかし、我々の知る限り、頸動脈の echogenic plaque 発生に対する骨粗鬆症の影響を調査するための前向きコホート研究は実施されていない。そこで研究 1 では the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) cohort study のベースライン時、低 BMD または骨粗鬆症性骨折既往が、10 年間のフォローアップ後に頸動脈の echogenic plaque 発生に関連しているかどうかを明らかにする必要がある。JPOS cohort study は、日本人女性の骨折、骨粗鬆症の予防をめざし、1996 年から実施されている疫学研究である [18]。全国 7 カ所の調査地在住女性のうち、15 歳から 79 歳の女性を 5 歳毎に 50 人、合計 4550 人を無作為抽出し、調査対象者を選出した。JPOS cohort study は日本人女性の特性を表し、女性における骨粗鬆症疫学調査としては日本で最長の研究である。

さらに、骨量低下や脆弱性骨折が起ると、動脈硬化性疾患のリスクが上がる [19] というエビデンスが多数集積されており、骨折既往のある者は握力、歩行能力等身体機能の低下と関連する [20] ことは明らかである。一方、筋力、運動機能の低下は、動脈硬化の進展にも関連していることが明らかになりつつある [21]。現在、日本骨粗鬆症学会が策定し、多職種連携による骨粗鬆症リエゾンサービスが提供され、新規の骨折患者の二次骨折予防、非骨折患者の骨折予防に向けたリスク評価、運動指導も含めた患者教育、骨折の一次予防、二次予防に向けての医療情報管理などが進められている。しかし、生活習慣病予防に向けた特定保健指導や、糖尿病重症化予防、労災保険二次健康診断、骨粗鬆症健診後の保健指導の現場において、骨粗鬆症及び骨折と生活習慣病の関連、動脈硬化の進展と、それらの予防に向けた効果的な運動方法の提案など、骨血管連関を視野に入れエビデンスに基づく標準化された保健指導指針や、保健指導マニュアルは存在せず、保健従事者の力量に任されている現状がある [22]。

一方、JPOSコホート研究は、1996年と、2006年には体力測定を実施しておらず、縦断調査のみで、体力と動脈硬化及び骨粗鬆症との関連を明らかにすることができない課題がある。そこで、研究2では2016年次追跡調査のデータをもとに横断的解析を行い、骨粗鬆症性骨折既往、echogenic plaque 又はIMT肥厚と筋力、運動機能の関連を検討した上で、第1研究の縦断調査結果・第2研究である横断調査の結果をもとに、骨-血管連関を視野に入れた保健指導指針を策定する必要がある。

II. 目的

1. 研究1において、JPOS cohort study のベースライン時、低 BMD または骨粗鬆症性骨折既往が、10年間のフォローアップ後に頸動脈の echogenic plaque 発生に関連しているかどうかを縦断データを用いて明らかにする。
2. 研究2において、2016年度JPOS横断調査のデータを用い、地域在住女性における骨粗鬆症性骨折既往とechogenic plaque、筋力、運動機能の関連を明らかにする。
3. 研究1の縦断解析、研究2の横断解析で得られた結果をもとに、関連図と健診の流れのフローを作成し骨-血管連関を視野に入れた保健指導指針を策定する。

III. 研究方法

1. 倫理的配慮

本研究は名古屋大学医学部生命倫理委員会の承認（承認番号：14-130）を受け、実施した。対象者には調査の趣旨、協力は任意であること、個人情報の保護、1996年から2016年までのデータに関しての承諾の可否などを調査票郵送時の書面で説明し、本人の記名と調査票の回収をもって同意とみなした。解析にあたっては、個人情報が特定されないよう連結可能匿名化を行い、個人が特定できない状態で行った。なお連結匿名対応表、調査票は当大学研究室のカギ付きのロッカーで保管した。

2. 研究デザイン及び受診者

研究1はJPOS Cohort Study におけるベースラインから 20年次追跡調査の

データを用いた縦断調査である。20年間のフォローアップを1996年から2006年、2006年から2016年の2つに区切り、一般化推定方程式(GEE)を使用して同じ受診者の繰り返し測定値を調整し、10年の追跡調査の単一コホートとして結合した。

ベースライン時に40歳以上であった1048人のうち、除外基準に該当した76人を除外し、972人がフォローアップの対象となった(図1)。フォローアップの最初の10年間の除外基準は、脳梗塞および虚血性心疾患、骨粗鬆症治療薬の内服およびBMD値または頸動脈の超音波検査測定を含むデータの欠損であった。2回目フォローアップ時の除外基準は、すでに、echogenic plaquesを保有していた17名も含んだ。

研究2は、JPOS Cohort Studyにおける2016年調査を受診した50歳以上の女性470名のうち、脳梗塞・心筋梗塞の既往があるものを除いた458名の横断調査のデータを用いた。受診者470人中、脳卒中既往6人、心筋梗塞既往5人、両疾患合併1名の12人を除外し、458人で解析を行った。骨粗鬆症性骨折既往については、画像判定による椎体骨折既往及び自記式質問紙と面接で把握した骨折既往を使用した。筋力指標は握力左右2回の平均、運動指標はTime up and go(以後TUG)2回の平均と、10秒最大歩行速度2回の平均を用いた。椎体骨折と非椎体骨折に分けた骨粗鬆症性骨折既往を従属変数、独立変数をプラーク性状、Total hip BMD T-score、筋力指標、体力指標をとした多変量解析を実施した。

3. 頸部エコー

測定機器は東芝メディカルシステムズ株式会社 Xario 200を使用し、測定時間は1人10-15分程度で実施した。測定者は2006年、2016年それぞれ、検査員1人が行い、2006年、2016年のプラーク性状評価は同一の技師及び専門医で行った。機器の操作方法はBモード7.5MHzリニアプローブを使用し、測定部位は総頸動脈球部 Far Wall の最大IMTとした。左右総頸動脈球部最大部のうち、左右で大きいものを総頸動脈球部最大IMT(以後BIF-IMT)とした。加えて日本脳神経超音波学会頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会による頸動脈エコーを用いた動脈硬化性病変評価のガイドラインに沿って外膜より1.1mm以上の厚みを持つ部分をプラークありとし、視覚アナログスケールであるグレースケールを用い評価した[23]。プラークの輝度は、このスケールで1

から 4 にランク付けし、血流で輝度が最も低いものを Grade1 とし、echo lucent plaque と判定した。輝度が最も高いものを echogenic plaque とし、Grade4 とした。石灰化プラークは Grade4 に含んだ。その他の輝度は Grade2-4 と判定した。本研究の主なアウトカムは、echogenic plaques の発生とした。しかし、日本超音波学会ガイドラインでは、IMT は 1.5 mm 以上で経過観察対象となるため、IMT1.5mm 以上の増加を副次的アウトカムとした [24]。IMT とプラークの超音波検査は、追跡期間の各 10 年目に実施し、調査全体で 1 人の技術者が測定した。すべての画像と測定値は、測定の翌日に 1 人の専門医が、全画像を確認した。また、画像の精度を保つため、調査開始前に 83 名のボランティアに対し、頸部エコーの測定を行い、CV(Coefficient of variation)が 5.4 %であることを確認した。

4. BMD 及び一般的な椎体骨折の評価

BMD は、Hologic 社 QDR4500A 車載型を用いて第 2-4 腰椎正面と大腿骨近位部を二重エネルギー X 線吸収法(DXA)により測定した。再現性はいずれも in vivo で 1%(CV)程度[16]と良好であった。スコアは先行研究から得られた 20-44 歳女性の平均 BMD 値(基準値)を 0、標準偏差を 1 として指標を規定した [25]。椎体骨折の判定は、Hologic 社 QDR4500A 車載型を用い、単一エネルギー X 線吸収法により胸腰椎側面のデジタル画像撮影を行い、調査後、現有の Hologic 社製骨形態計測ソフトウェアを使用し、McCloskey-Kanis 基準を用いて判定した [26]。BMD T-スコアは先行研究から得られた 20-44 歳女性の平均 BMD 値(基準値)を 0、標準偏差を 1 として指標を規定した。骨粗鬆症の診断として、骨量低下は $-2.5 < \text{BMD T-score} < -1$ とし、骨粗鬆症を $\text{BMD T-score} \leq -2.5$ とした。

5. 椎体骨折の評価

椎体変形は、McCloskey-Kanis 基準 [27] に従ってベースラインで診断し、椎体骨折として使用した。変形した椎体はすべて、Genant の半定量的評価方法に従い、視覚的に確認した [23]。椎体が以下の 2 つの基準を満たしたフォローアップ期間の最初の 10 年と 20 年の間に、椎体骨折を形態計測で診断し、アウトカムとした。

1) ベースラインの高さと比較したとき、フォローアップ画像で椎骨の前方、中

央、または後方の高さが 20%以上低下したもの。

2) フォローアップ画像での McCloskey-Kanis 基準[27]または Genant の手法のグレード 2 または 3 の骨折基準[28]を満たしたもの。

6. 骨粗鬆症性骨折評価

自記式アンケートとともに、事前に訓練を受けた保健師が骨折部位、骨折が起こった状況を問診し、「痛みを伴い、医療機関でレントゲン撮影を受けて医師によって診断された骨折」を症候性骨折と定義した。骨折部位、骨折が起こった状況により骨粗鬆症性骨折か否かを判定し、その発生を把握した。この方法で得られた自己申告による骨折は、先行研究において前腕、椎骨、および股関節骨折に対して妥当性が高い結果が得られている [29]。さらにフォローアップ調査の直後に、未受診者に対し、郵便および電話による補完調査を実施し、骨折について同様の情報を得た。骨粗鬆症による骨折は、強い外力がなくても発生する頭部、指、足以外の骨格部位の骨折と定義され、X 線写真を使用して医師によって診断されたものを、骨粗鬆症性骨折と診断した。大腿下部と足の骨折リスクは年齢とともに増加しないため、骨粗鬆症性骨折から除外した[30]。1 回目と 2 回目の追跡期間中に発生した骨折は、新規骨折と定義し、追跡期間のベースラインより前に発生した骨折は、骨折既往と定義した。

7. 既往歴と生活習慣に関する質問項目

受診者に対し、骨折、胃切除、悪性新生物、虚血性心疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喘息、腎臓病等の病歴、及びこれらの疾患を治療するための薬剤、喫煙や飲酒習慣などのライフスタイル要因を含む 250 項目の自記式質問紙調査を実施した。さらに、各調査中訓練を受けた保健師の詳細な聞き取りにより、各受診者のアンケートの齟齬や欠損を最小限にとどめた。さらに、受診者に対し、調査案内で、調査会場にお薬手帳または内服中の処方箋を持参するよう依頼し、保健師は調査当日、医薬品の名前と用量を正確に記録するよう努めた。

8. 身体指標

身体と体重は、自動身長体重計(竹井機器工業 TK-11868h)で測定した。BMI(kg/m²)は体重(kg) ÷ 身長²(m²)で計算した。血圧は Nippon Korin 203i を使用し、5 分間安静の後、座位で 2 回測定した測定値の平均を用いた。

9. 研究2における血圧・生化学データと、生活習慣病既往の抽出

Glucose(Glu),hemoglobin A1c National Glycohemoglobin Standardization Program (HbA1c: NGSP), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride(TG) は8時間以上絶食後採取した血液検体を用いて分析した。高血圧ありの定義は収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上または高血圧の内服治療中とした。糖尿病ありの定義は空腹時血糖値が110mg/dl以上、またはHbA1c 6.5%以上または糖尿病治療中と定義した。脂質異常症ありの定義はLDL-Cが140mg/dl以上、またはHDL-Cが40mg/dl未満、またはTGが150mg/dl以上または脂質異常症内服治療中と定義した。

10. 研究2における体力指標

研究2において、筋力指標は握力左右2回の平均、運動指標はTime up and go(以後TUG)2回の平均と、10秒最大歩行速度2回の平均を用いた。

11. 解析方法

解析にはSPSS Version 24 (IBM Corp, Armonk, NY United States)を使用した。

研究1では、測定指標についてechogenic plaque 有無別の単変量比較を行い、連続変数には、Student t-testを、質的変数には χ^2 testを用い解析した。次に、従属変数をechogenic plaqueとBIF-IMT1.5mm以上(IMT肥厚)とし、ロジスティック回帰分析を行い各測定指標の年齢調整オッズ比を算出した。最後に、従属変数をechogenic plaqueとIMT肥厚とし、独立変数を腰椎のBMDで判定した骨量低下・骨粗鬆症、骨粗鬆症性骨折既往とし、共変量に年齢、糖尿病治療あり、高血圧治療あり、脂質異常症治療ありとした多変量ロジスティック回帰分析を行い、echogenic plaqueとIMT肥厚発症に対するベースラインの骨粗鬆症のリスクをオッズ比で示した。これらのモデルは、追跡調査の最初の10年間と20年間の受診者を単一のコホートに結合した後に実施した。同じ受診者の反復測定の間隔調整のため、一般化推定方程式(GEE)を使用して解析した。GEEは、一般化線形モデルの拡張であり、結果変数の反復測定による縦断的研究における通常の最小二乗回帰に関連する回帰パラメーターを推定する。GEEでは、応答の対象者間内相関を説明するための作業相関行列を用いた[31]。

研究2では、アウトカムを椎体骨折既往及び非椎体骨折既往とし、プレディクターを echogenic plaque と運動指標とした。プラークなし群、非 echogenic plaque 保有群、echogenic plaque 保有群の3群間で、測定指標のうち連続変数には trend t test、質的変数には Cochran-Armitage trend test を用いた傾向性の検定を行った。また echogenic plaque 保有群とその他の群において対応のない t 検定、 χ^2 検定を用い、差の検定を行った。次に各骨折既往とプラーク保有の有無及びその性状との関連について明らかにするため、従属変数を各々の骨折既往とし、独立変数に年齢、Total hip BMD T-score とすべてのプラーク保有、echogenic plaque 保有、中低輝度プラーク保有、年齢、Total hip BMD T-score からなるロジスティック回帰分析を実施した。次に交絡因子の影響を除去するため、本研究では統計的補正である傾向スコアを用いて交絡因子の調整を行った。傾向スコアは観察研究において複数の交絡要因を1変数に集約することで、交絡因子の調整を行う方法である。本研究の非椎体骨折既往の割合は8.7%と少なく、傾向スコアを用いた分析が本研究では有用であるため選択した。さらに従属変数を各々の骨折既往とし、独立変数に echogenic plaque 保有、Total hip BMD T-score、体力指標、傾向スコアからなるロジスティック回帰分析を実施した。それぞれの検定において有意水準は5%未満とした

IV. 結果

【研究1の結果】

1. 受診者の登録と除外の流れ

図1に示すように、1996年のベースライン調査において、40歳以上の女性で除外基準(CVD62名、エコー未測定11名、BMD未測定4名)に該当しなかった972名のうち650名が2006年に行った1回目の10年後追跡調査に参加することができた。同様に同じ対象者で、2回目の追跡調査に参加し除外基準(CVD発症22名:うち echogenic plaque 発症17名、echogenic plaque 発症50名)に該当しなかった428名の女性のうち、2016年の調査に参加できなかった8名を除く408人が2回目の10年後追跡調査に参加することができた。それぞれの追跡期間中に骨粗鬆症治療を開始した女性を除外し、1回目500名500個のデータ、2回目267個のデータを本研究の解析対象とした。

2. Echogenic plaque 有無別の対象者基本属性

表 1 に 1 回目、2 回目の 10 年後追跡調査に参加できた対象者の基本属性を示す。1 回目に echogenic plaque を発症したものは 67 名(13.4%)、2 回目に echogenic plaque を発症したものは 31 人(11.6%)であった。1 回目の追跡期間中に echogenic plaque を発症した女性は、発症していない女性と比較して、高年齢、低身長、低体重、腰椎 BMD-T スコア低値、IMT 肥厚がみられ、BMD で診断した骨粗鬆症、骨粗鬆症性骨折既往、糖尿病治療あり、高血圧治療ありの割合が有意に高かった。2 回目の対象者においても同様の傾向がみられた。

3. 10 年間の追跡期間中に発生した echogenic plaque 及び IMT 肥厚に対する各変数の年齢調整オッズ比

表 2 では 1 回目、2 回目それぞれの対象者を合わせた 767 名において、GEE を用いたロジスティック回帰分析を行い、ベースラインの潜在的予測因子が、10 年後の echogenic plaque 発症と IMT 肥厚発症に関連する年齢調整オッズ比の結果を示す。echogenic plaque の発症に対する年齢調整オッズ比は腰椎 BMD -T スコア 1 SD 減少で 1.37 (95% CI 1.00-1.88)、腰椎 BMD で診断された骨粗鬆症ありで 1.74(95% CI 1.04-2.90)、骨粗鬆症性骨折既往ありで 1.99(95% CI 1.14-3.46)、糖尿病治療ありありで 4.82(95% CI 1.94-12.0)、高血圧治療ありありで 2.51(95% CI 1.51-3.98)と有意な関連がみられた。ただし、echogenic plaque の発症と大腿骨頸部 BMD T-スコアの減少に有意な関連はみられなかった。また副次アウトカムである IMT の肥厚発症に関する年齢調整オッズ比は、腰椎 BMD -T スコア 1 SD 減少で 1.39 (95% CI 1.10-1.74)、腰椎 BMD で診断された骨粗鬆症ありで 1.75(95% CI 1.13-2.70)、糖尿病治療ありありで 2.50(95% CI 1.06-5.90)、高血圧治療ありありで 1.62(95% CI 1.07-2.45)とほぼ同様の関連がみられた。

4. 10 年間の追跡期間中に発生した echogenic plaque 及び IMT 肥に対する骨粗鬆症及び骨粗鬆症性骨折既往との関連

表 3 では 1 回目、2 回目それぞれの対象者を合わせた 767 名において、従属変数を echogenic plaque 発症と IMT 肥厚発症、共変量を年齢、糖尿病治療あり、高血圧治療あり、脂質異常症治療あり、予測要因を骨粗鬆症診断、骨粗鬆症骨折既往とし、GEE を用いた多変量解析を実施した。Model 1 では、交絡要

因調整後も、echogenic plaque 発症に対し、骨粗鬆症ありのオッズ比は 2.32(95%CI 1.15-4.70)であり、有意な関連がみられた。また、IMT 肥厚発症に対し、骨粗鬆症ありのオッズ比は 2.24(95%CI 1.32-3.81)であり、同様の結果であった。Model 2 では、Model1 の変数に骨粗鬆症性骨折既往を追加したが、交絡要因調整後も、echogenic plaque 発症に対し、骨粗鬆症ありのオッズ比は 2.15(95%CI 1.04-4.44)、骨粗鬆症性骨折既往ありのオッズ比は 1.84(95%CI 1.03-3.28)で有意な関連がみられた。一方 IMT 肥厚発症に対し、骨粗鬆症ありのオッズ比は 2.16(95%CI 1.27-3.70)と有意な関連がみられたが、骨粗鬆症性骨折既往ありとの関連はみられなかった。

【研究 2 の結果】

5. 2016 年調査参加者の基本属性

表 4 に参加者の基本属性を示す。参加者 470 人中、脳卒中既往 6 人、心筋梗塞既往 5 人、両疾患合併 1 名の 12 人を除外し、458 人で解析を行った。458 名中、プラーク保有者は 223 名(50.9%)、そのうち非 echogenic plaque 保有者は 170 名(37.0%)、echogenic plaque 保有者は 63 名(13.8%)であった。椎体骨折既往があるものは 63 名(13.8%)、非椎体骨折既往のある者は 39 名(8.7%)であった。骨粗鬆症の診断において、Osteopenia は 226 名(49.6%)、Osteoporosis は 141 名(30.9%)であった。さらに、プラークなし群、非 echogenic plaque 保有群、echogenic plaque 保有群からなるプラーク別 3 群間において、椎体骨折既往、骨粗鬆症者の比率に正の線形傾向がみられた。また、プラーク別 3 群間で年齢、身長、収縮期血圧、拡張期血圧、中性脂肪、HbA1c、球部最大 IMT、糖尿病既往、糖尿病治療薬使用、高血圧既往、降圧薬使用、脂質異常症既往、骨粗鬆症既往に正の線形傾向があり、HDL コレステロール、eGFR、Total hip BMD 及びその T-score には負の線形傾向がみられた。体力指標においても、echogenic plaque 保有群はほかの群と比して、TUG・10m 最大歩行時間が優位に延長していた。

6. 傾向スコアの算出

次に傾向スコアの算出のため、プラーク保有の要因の選択を行った。基本属性において、プラーク保有の有無で統計的に $p < 0.3$ の差の見られた年齢、身長、体重、収縮期血圧、HbA1c、中性脂肪、HDL-CHO、降圧薬使用、糖尿病治療薬

使用、脂質異常症薬使用を選択した。なお、多重共線性を考慮し、投入変数を検討し、モデルの AIC が最も低かった変数を採用した。表 3 に従属変数をプラーク保有とし、抽出された項目で単変量及び多変量を実施した結果を示す。他要因で調整後も 5 歳の年齢 5 歳上昇(オッズ比 1.05 95%信頼区間 1.10-1.43)及び収縮期血圧はプラーク保有と有意な関連がみられた。表 3 の最後の下線線下に示す通り、傾向スコアの 10%増加はプラーク保有と関連がみられた(オッズ比 1.54 95%信頼区間 1.35-1.76)。

表 5 に従属変数をプラーク保有とし、抽出された項目で単変量及び多変量を実施した結果を示す。他要因で調整後も年齢 5 歳上昇(オッズ比 1.05 95%信頼区間 1.10-1.43)及び収縮期血圧はプラーク保有と有意な関連がみられた。表 5 の最後の下線線下に示す通り、傾向スコアの 10%増加はプラーク保有と関連がみられた(オッズ比 1.54 95%CI 1.35-1.76)。

7. 椎体骨折既往とプラーク性状、運動機能指標の関連

表 6 にまず、従属変数を椎体骨折既往、独立変数を非echogenic plaque保有、echogenic plaque保有、握力、TUG、10m最大歩行とした単変量解析において、椎体骨折既往と非echogenic plaque保有、echogenic plaque保有、握力、TUG、10m最大歩行には有意な関連がみられた。さらに従属変数を椎体骨折既往、独立変数をechogenic plaque保有、Total hip BMD T- score、Propensity scoreと握力、TUG、10m最大歩行を投入したロジスティック回帰分析を行った。椎体骨折既往と握力 1 SD増加に、有意な関連はみられなかった。椎体骨折既往は多変量で調整後も TUG 1 SD増加(オッズ比1.42 95%CI 1.04-1.93)、10m最大歩行 1 SD増加 (オッズ比 1.47 95%CI 1.02-2.09)、echogenic plaque保有のオッズ比 3.75 (95%CI 1.60-9.96)と有意な関連がみられた。非椎体骨折既往はechogenic plaque(オッズ比2.03 95%CI 1.00-4.50)と関連があったが、運動指標とは関連がみられなかった。

【骨折、動脈硬化進展予防に向けた保健指導指針の策定】

研究 1・研究 2 の結果をもとに骨折既往、プラーク、その他骨血管関連要因の関連を図 2 に示す。研究 1 では、ベースラインの骨粗鬆症と骨粗鬆症性骨折既往が、地域在住の日本人女性において、動脈硬化関連因子を調整後も、10 年後 echogenic plaque を発症する危険因子であることを示した。さらに 2016 年

の横断調査では、骨粗鬆症性骨折の内、特に椎体骨折既往は骨密度で調整後も echogenic plaque 保有、TUG、10m 最大歩行速度、動脈硬化要因、過去 1 年の転倒歴と関連があること、非椎体骨折既往は echogenic plaque 保有とのみ関連があったことから、骨粗鬆症性骨折既往、特に椎体骨折既往は、動脈硬化要因と独立して echogenic plaque の保有、機能的移動能力、歩行能力、過去 1 年の転倒歴と強く関連しており、今後生活習慣病予防及び重症化予防に向けた保健指導の現場で、骨-血管連関を視野に入れた保健指導指針の検討が有用であることが示唆された。

以上の結果を踏まえ作成した骨折、心血管病予防に向けた保健指導指針の策定内容を図 3 に示す。まず労災保険 2 次健診、特定保健指導、地域支援事業の現場で、食習慣、運動習慣、生活習慣病既往や内服状況とともに骨折既往、転倒リスク評価を実施する。低骨密度、骨粗鬆症性骨折既往、特に椎体骨折既往があり、頸部エコー未測定者には、頸部エコーを実施し、echogenic plaque 保有者は CVD 発症並びに再骨折のハイリスク者として、運動機能テスト及び転倒リスク評価を加味し、骨粗鬆症を含めた生活習慣病予防に向けた保健指導とともに、運動器機能向上プログラムを導入することを推奨する。また生活習慣病予防または悪化を防ぐための動機づけとしてエコー結果を活用していく。さらに頸部エコー実施した場合、IMT1.5 mm 以上または echogenic plaque 保有者で、骨粗鬆症検査未実施者に骨密度測定及び椎体骨折のチェック実施し、骨粗鬆症治療検討に加え、骨粗鬆症を含めた生活習慣病予防に向けた保健指導とともに、運動器機能向上プログラムを導入し、疾患連関を視野に入れた保健指導実施することを推奨することを一連の流れとした。

V. 考察

研究 1 では、日本人女性集団の追跡調査において、BMD で判定した骨粗鬆症と骨粗鬆症性骨折の既往は、動脈硬化に関連する要因で調整後も echogenic plaque 発症に関与する重要な危険因子であることを明らかにした。この結果は、BMD で判定した骨粗鬆症と IMT 肥厚発症との関連がみられたことによって裏付けられた。本コホート研究は、骨粗鬆症と echogenic plaque 発症の関係を縦断的に検討した初の研究であり、骨粗鬆症と動脈硬化発症との関連を実証した。

骨粗鬆症と CVD 死亡率との関連について、予測因子として BMD を使用したメタ解析[2]、および予測因子として大腿骨骨折既往または椎体骨折既往を使用したメタ解析のいずれにおいても有意な関連が報告されている。同様に、大動脈石灰化は低 BMD [4、5]および股関節骨折の発生率増加[32]に関連している。さらに、我々の先行研究においてベースライン時、椎体骨折既往のある骨粗鬆症女性は、10 年後フォローアップ調査時の頸動脈 IMT がより肥厚していることを明らかにした[9]。さらに、同じコホート調査において、ベースライン時 BMD 低値の女性は、PWV で評価した動脈硬化進展の高いリスクを示した[10]。これらの研究は、骨粗鬆症または骨粗鬆症性骨折既往が、閉経後の女性の動脈硬化症を進展する可能性があることを示す我々の研究結果の裏づけとなる。

頸動脈のプラークは、AAC および IMT と同様に、CVD 発症の強力な危険因子である [33,34]。ただし、骨粗鬆症と頸動脈プラーク発生の関連性を検討した研究はほとんどない。中高年の白人男性および女性の横断的調査では、低 BMD の者は、通常の BMD の者と比して echogenic plaque の保有率が高かった[7]。さらにアジアの閉経後女性において、echogenic plaque 保有者は、プラークを保有していない者と比較して、椎体骨折既往割合が有意に高かった。さらに動脈硬化に関連する要因で調整後も有意な関連がみられた [8]。同様の関連性は、アジア人を対象とした他の研究でも見られた [6、10]。これらの研究は、頸動脈の echogenic plaque 保有と低 BMD または椎体骨折既往の一貫した関連性を報告している。しかし、これらの結果はすべて横断研究から得られたものであり、時間的関係は実証されていない。一方、6 年間の縦断研究[11]では、ベースラインで頸動脈に echogenic plaque を保有する中高年白人女性は、年齢および BMD を調整後もプラークのない女性と比して非椎体椎骨折のリスクが 1.6 倍高かった。この結果は、我々の予想した因果関係とは逆の方向にあり、この相違は、動脈硬化と骨粗鬆症に関する病因の共通経路、または骨粗鬆症と動脈硬化に存在する共通の危険因子によって引き起こされる可能性がある。骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネートは、メバロン酸経路の阻害により骨吸収を低下させ[35]、また、スタチンの影響を受け、血清コレステロール値の低下をもたらす[36]。糖尿病と内因性エストロゲン欠乏症は、骨粗鬆症と動脈硬

化双方の強い危険因子でもある。そして、これらの疾患は、これらの共通の経路を介して互いに影響を与える可能性がある。特に、エストロゲン欠乏は、骨粗鬆症と echogenic plaque との関連において、実質的な役割を果たしている可能性がある。本研究では、腰椎 BMD で診断した骨粗鬆症は、大腿骨頸部 BMD で診断した骨粗鬆症よりも echogenic plaque または IMT 肥厚とより強い関連性を示した。これは、腰椎は大腿骨頸部よりも海綿骨が多く、海綿骨の骨表面が非常に広いことで、骨代謝がより活発であり、エストロゲン欠乏による骨量低下が大きくなる。その結果、腰椎 BMD で診断した骨粗鬆症と本研究で観察された echogenic plaque との間に有意な関連性が生じたと考えられる。

さらに研究 2 において、骨粗鬆症性骨折既往特に椎体骨折既往は echogenic plaque 保有との関連が強く、TUG、10m 最大歩行テスト、過去 1 年の転倒歴とも関連がみられた。これらのことから、椎体骨折既往は、動脈硬化要因で調整後も、echogenic plaque 保有、機能的移動能力、歩行能力、過去 1 年の転倒歴と強く関連していることが示唆された。椎体骨折は骨粗鬆症に起因する骨折で最も頻度が高く、日本人の椎体圧迫骨折の有病率は、広島住民を対象にした調査で[37]、60 歳代は 8~13%、70 歳代は 30~40% と年齢とともに増加している。70 歳を越えると急激に増加し、椎体骨折が 2 椎以上に割合も増える。椎体骨折の原因の殆どは転倒であり、椎体骨折を生じると再転倒しやすく再骨折も多くなり、転倒をいかに防ぐのが重要と言われている。我々の結果からも、骨折既往、特に椎体骨折既往のある者は動脈硬化の進展、運動機能の低下、転倒リスクが予測される。

骨折既往は、労災保険 2 次健診、特定保健指導、一般検診、骨粗鬆症検診、糖尿病性腎症重症化予防プログラム、地域支援事業で保健指導を行う場でも簡易に聞き取りができ、頸部エコー検査をともに用いることで、動脈硬化進展並びに再骨折ハイリスク者を選定し、強化介入が可能となることは、骨折 2 次予防、CVD 発症予防の観点からも大きなメリットがある。さらに、頸部エコー検査を保健指導の現場で用いるメリットとして[38]、労働安全衛生法による二次健康診断等給付制度で受けることができ、人間ドックなどでも幅広く用いられる検査であること、DXA など骨密度測定機器より健診施設で用いられていることがあげられる。加えて、動脈硬化の数値化や血管石灰化を含む echogenic

plaque の有無を侵襲なく簡易に測定でき、骨量低下者、骨粗鬆症性骨折既往特に椎体骨折既往のある者は、頸部エコーによる動脈硬化のスクリーニング検査を実施するとともに、生活習慣病重症化予防、骨折予防または2次骨折予防に向けた個別的支援を検討することが可能となると考える。今後は、骨-血管連関を視野に入れた保健指導指針に沿った保健指導を実施することで、骨折予防及びCVD発症予防にエビデンスがあるか長期的に検証していく必要がある。

本研究にはいくつかの長所がある。第一に、受診者は日本の様々な地域から無作為に抽出され、日本の一般的な女性人口を示している。第二に、関連性因果関係を評価できる前向き研究である。第三に、これは単一施設の研究であり、施設間の変動はなかった。第四に、超音波測定のコエフィシエント(CV)は5.2%で安定しており、同じ技術者が2006年と2016年の調査期間中すべての測定を行った。最後に、画像は2006年および2016年の同じ評価者によって診断を行った。以上のことから、評価者の信頼性は高かったと考える。

本研究にはいくつかの限界がある。研究1において、第一に、選択バイアスがあった可能性がある。これはベースラインでのCVDまたは追跡期間中の骨粗鬆症治療開始または関与のある受診者を除外し、さらに、186人の受診者が追跡調査に参加しなかったためである。追跡調査に参加していない者の中に、骨粗鬆症性骨折やCVDイベントを発症している可能性がある。この選択バイアスは、動脈硬化と骨粗鬆症の関連を過小評価する。第二に我々の研究では、第一追跡調査のベースライン時、頸部エコー検査を実施しなかった。よって、第一追跡調査期間にechogenic plaque発生したかどうかは不明である。第三に、ベースラインで血圧、空腹時血糖、血清LDLコレステロール値を測定せず、質問紙を用いて疾患の治療歴を確認した。CVD関連疾患の投薬情報を確認し、高血圧、糖尿病、脂質異常症などのCVDリスク要因となる既往歴で調整したが、この調整では十分ではなかった可能性がある。最後に、骨折の既往は自己申告に基づいて確認しているため、特に未受診者に対する郵便および電話を用いた補完調査で、骨折の既往が明らかになった場合、誤分類が起きた可能性がある。しかし、自己申告による骨折既往確認の精度は繰り返し検証されている[24]。

研究2においては、横断研究であり、各骨粗鬆症性骨折既往と頸動脈プラーク、体力指標の因果関係を述べることはできないことである。

VI. 結論

我々の研究結果は、ベースライン時の骨粗鬆症と骨粗鬆症性骨折既往が、地域在住の日本人女性において、動脈硬化関連因子を調整後も、echogenic plaqueを発症する危険因子であることを示した。このことから、骨粗鬆症または骨粗鬆症骨折既往のある中高年女性は、心血管イベントのリスクが高く、動脈硬化症のスクリーニングの対象集団であることが示唆された。

さらに骨粗鬆症性骨折既往特に椎体骨折既往はechogenic plaque保有とともに歩行能力低値、機能的移動能力低値、転倒歴ありと関連がみられた。今後高齢女性の骨折予防、CVD発症予防を図る上で、骨-血管連関を視野に入れた保健指導を行うことに加え、バランス感覚や歩行能力など運動機能の改善、転倒予防への介入も重要である。

本研究の主要部分は *Maturitas* 2020 Jan;131:40-47 (IF:3.654) に掲載された。

VII. 図表

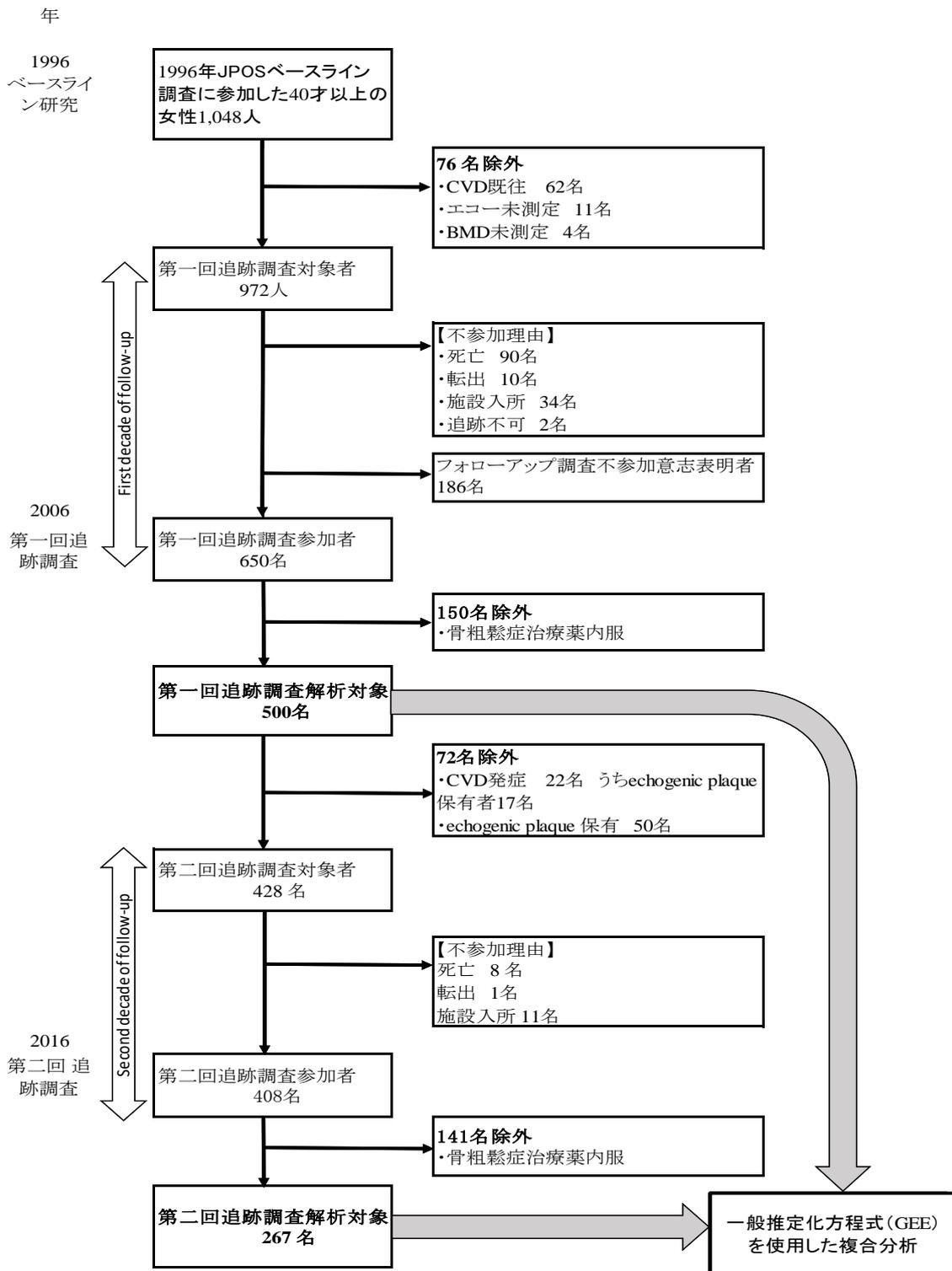


図 1.受診者の登録と除外のフローチャート

除外基準：脳梗塞既往、虚血性心疾患、骨粗鬆症治療薬使用

表1 Echogenic plaque 有無別の対象者基本属性

(A) 第一回目フォローアップ	全員		echogenic plaque発症なし群		echogenic plaque発症群		p-value
	(n=500)		(n=433)		(n=67)		
ベースライン時の基本属性							
年齢 (歳)	56.1	± 9.9	54.9	± 9.3	64.2	± 9.5	<0.001
身長 (cm)	150.8	± 5.7	151.2	± 5.7	148.2	± 5.2	<0.001
体重 (kg)	54.6	± 8.4	55.1	± 8.3	51.5	± 8.2	0.001
BMI (kg/m ²)	24.0	± 3.4	24.1	± 3.5	23.4	± 3.2	0.125
腰椎 BMD T-score	-0.77	± 1.22	-0.67	± 1.19	-1.46	± 1.19	<0.001
大腿骨頸部 BMD T-score	-1.55	± 1.06	-1.45	± 1.02	-2.22	± 1.06	<0.001
追跡調査時のBIF-IMT ^a (mm)	1.31	± 0.48	1.24	± 0.4	1.80	± 0.53	<0.001
ベースライン時の既往歴・現病歴, n (%)							
骨量低下 ^b	185	(37.0)	164	(37.9)	21	(31.3)	0.343
骨粗鬆症 ^b	122	(24.4)	86	(19.9)	36	(53.7)	<0.001
骨粗鬆症性骨折既往	63	(12.6)	42	(9.7)	21	(31.3)	<0.001
糖尿病治療中	11	(2.2)	7	(1.6)	4	(6.0)	0.047
高血圧治療中	99	(19.8)	69	(15.9)	30	(44.8)	<0.001
脂質異常症治療中	139	(27.8)	117	(27.0)	22	(32.8)	0.379
ベースライン時の生活習慣, n (%)							
喫煙あり	14	(2.8)	11	(2.5)	3	(4.5)	0.421
飲酒習慣あり	73	(14.6)	67	(15.5)	6	(9.0)	0.194
追跡期間中の骨粗鬆症性骨折発生率, n(率/1000人年)	87	(17.2)	63	(14.4)	24	(35.5)	<0.001
追跡期間 (年)	10.1	± 0.1	10.2	± 0.1	10.1	± 0.1	0.259

(B) 第二回目フォローアップ	全員 (n=267)	echogenic plaque発症 なし群 (n = 236)	echogenic plaque発症群 (n = 31)	p-value
ベースライン時の基本属性				
年齢 (歳)	62.7 ± 8.0	62.4 ± 8.0	65.7 ± 7.1	0.028
身長 (cm)	150.4 ± 5.4	150.5 ± 5.5	149.3 ± 5.0	0.240
体重 (kg)	54.3 ± 9.1	54.0 ± 8.7	56.6 ± 11.2	0.133
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 3.9	23.8 ± 3.7	25.4 ± 4.9	0.037
腰椎 BMD T-score	-1.51 ± 1.40	-1.48 ± 1.37	-1.75 ± 1.63	0.314
大腿骨頸部 BMD T-score	-2.14 ± 0.95	-2.12 ± 0.94	-2.24 ± 1.03	0.512
追跡調査時のBIF-IMT ^a (mm)	1.22 ± 0.36	1.20 ± 0.3	1.36 ± 0.46	0.021
ベースライン時の既往歴・現病歴, n (%)				
骨量低下 ^b	113 (42.5)	100 (42.6)	13 (41.9)	0.948
骨粗鬆症 ^b	74 (27.8)	63 (26.8)	11 (35.5)	0.098
骨粗鬆症性骨折既往	49 (18.4)	38 (16.1)	11 (35.5)	0.014
糖尿病治療中	11 (2.2)	7 (1.6)	4 (6.0)	0.047
高血圧治療中	103 (38.6)	84 (35.6)	19 (61.3)	<0.001
脂質異常症治療中	64 (24.0)	55 (23.3)	9 (29.0)	0.504
ベースライン時の生活習慣, n (%)				
喫煙あり	5 (1.9)	5 (2.1)	0 (0.0)	
飲酒習慣あり	50 (18.7)	46 (19.5)	4 (12.9)	0.469
追跡期間中の骨粗鬆症性骨折発生率, n (率/1000人年)	69 (28.7)	58 (24.6)	11 (39.7)	0.196
追跡期間 (年)	9.0 ± 0.5	9.0 ± 0.5	8.9 ± 0.4	0.337

連続変数は 平均±SD・名義変数は人数(%)で示す

BMI: Body mass index

BMD: Bone mineral density

^a BIF-IMT: 総頸動脈球部最大IMT

^b 骨量低下: -2.5<腰椎BMD T-score <-1, 骨粗鬆症: 腰椎BMD T-score ≤-2.5

表2 一般化推定方程式 (GEE) を用いた echogenic plaque 及び IMT 肥厚に対する各説明変数の年齢調整オッズ比

ベースラインの説明変数	単位/カテゴリー	echogenic plaqueに対する年齢調整OR			IMT肥厚 ^b に対する年齢調整OR				
		OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value		
ベースラインの基本属性									
身長	1SD増加	0.89	0.71	1.12	0.325	0.83	0.68	1.01	0.059
体重	1SD増加	0.95	0.74	1.21	0.947	0.83	0.68	1.02	0.072
BMI	1SD増加	0.98	0.78	1.24	0.661	0.90	0.74	1.09	0.261
腰椎 BMD T-score	1SD 減少	1.37	1.00	1.88	0.050	1.39	1.10	1.74	0.005
大腿骨 BMD T-score	1SD 減少		0.82	1.37	0.816	1.22	0.99	1.50	0.068
ベースライン時の既往歴・現病歴									
普通 ^a	reference	1				1			
骨量低下 ^a (腰椎BMD)		1.24	0.78	1.95	0.366	0.86	0.60	1.25	0.429
骨粗鬆症 ^a (腰椎BMD)		1.74	1.04	2.90	0.035	1.75	1.13	2.70	0.012
骨量低下 ^a (大腿骨頸部BMD)		1.14	0.73	1.79	0.568	1.27	0.88	1.83	0.204
骨粗鬆症 ^a (大腿骨頸部BMD)		1.49	0.43	1.77	0.710	1.29	0.71	2.37	0.408
骨粗鬆症性骨折既往	あり / なし (reference)	1.99	1.14	3.46	0.015	1.61	0.99	2.62	0.053
糖尿病治療中	あり / なし (reference)	4.82	1.94	12.0	0.001	2.50	1.06	5.9	0.037
高血圧治療中	あり / なし (reference)	2.51	1.59	3.98	<0.001	1.62	1.07	2.45	0.022
脂質異常症治療中	あり / なし (reference)	1.28	0.77	2.10	0.340	1.33	0.89	2.00	0.162
ベースライン時の生活習慣									
喫煙あり	はい / いいえ (reference)	2.61	0.70	9.72	0.153	1.30	0.40	4.17	0.663
飲酒習慣あり	はい / いいえ (reference)	0.63	0.31	1.25	0.183	0.82	0.49	1.35	0.426

OR: odds ratio

95% CI: 95% confidence interval

BMI: Body mass index

BMD: Bone mineral density

^a骨量低下: $-2.5 < \text{BMD T-score}$ (腰椎または大腿骨頸部) < -1 , 骨粗鬆症: BMD T-score (腰椎または大腿骨頸部) ≤ -2.5

^bIMT肥厚: 頸動脈球部最大IMT ≥ 1.5 mm

表3 一般化推定方程式（GEE）を用いた echogenic plaque 及び IMT 肥厚に対する多変量調整オッズ比

説明変数	単位/カテゴリー	echogenic plaqueに対する多変量調整済				IMT肥厚 ^b に対する多変量調整済			
		OR			OR				
		OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value		
Model 1	年齢	5歳 増加	1.28	1.10 1.47	0.001	1.06	0.94 1.19	0.347	
	糖尿病	あり / なし (reference)	4.38	1.89 10.2	0.001	2.43	1.15 5.2	0.020	
	高血圧	あり / なし (reference)	2.56	1.60 4.09	<0.001	1.58	1.05 2.37	0.028	
	脂質異常症	あり / なし (reference)	1.14	0.68 1.90	0.628	1.33	0.90 1.98	0.154	
	骨量低下 ^a	あり / 普通 (reference)	1.29	0.67 2.46	0.446	1.28	0.81 2.03	0.293	
	骨粗鬆症 ^a	あり / 普通 (reference)	2.32	1.15 4.70	0.020	2.24	1.32 3.81	0.003	
Model 2	年齢	5歳 増加	1.22	1.05 1.43	0.010	1.04	0.92 1.18	0.529	
	糖尿病	あり / なし (reference)	4.61	1.99 10.7	<0.001	2.47	1.16 5.23	0.018	
	高血圧	あり / なし (reference)	2.54	1.59 4.06	<0.001	1.57	1.04 2.36	0.030	
	脂質異常症	あり / なし (reference)	1.11	0.66 1.86	0.705	1.31	0.88 1.94	0.185	
	骨量低下 ^a	あり / なし (reference)	1.25	0.65 2.39	0.511	1.26	0.80 2.00	0.319	
	骨粗鬆症 ^a	あり / 普通 (reference)	2.15	1.04 4.44	0.038	2.16	1.27 3.70	0.005	
	骨粗鬆症性骨折既往	あり / 普通 (reference)	1.84	1.03 3.28	0.038	1.35	0.83 2.19	0.231	

OR: odds ratio

95% CI: 95% confidence interval

^a 骨量低下: $-2.5 < \text{腰椎BMD T-score} < -1$, 骨粗鬆症: $\text{腰椎BMD T-score} \leq -2.5$

^b IM肥厚T: 頸動脈球部の最大IMT ≥ 1.5 mm

表4 2016年次調査のプラーク性状別基本属性

表1. プラークの性状別基本属性

	全対象者		プラークなし群		非echogenic plaque保有群		echogenic plaque保有群		p-value for trend ^a
	n = 458		n = 225 (50.9%)		n = 170 (37.1%)		n = 63 (13.8%)		
Age (year)	67.2	± 10.4	64.3	± 9.4	68.9	± 10.3	72.6	± 11.0	<0.001
Height (cm)	150.6	± 6.3	151.8	± 6.1	149.9	± 6.3	148.0	± 6.3	<0.001
Weight (kg)	54.3	± 9.5	54.8	± 10.0	54.2	± 8.8	52.8	± 9.4	0.405
BMI (kg/m ²)	23.9	± 3.9	23.8	± 4.0	24.1	± 3.7	24.1	± 4.0	0.207
SBP (mm Hg)	129.0	± 19.1	126.9	± 19.6	130.4	± 19.6	132.8	± 14.5	0.015
DBP (mm Hg)	72.3	± 10.4	72.4	± 10.8	72.5	± 10.3	71.4	± 9.2	0.003
HDL cholesterol (mg/dL)	63.3	± 15.8	65.5	± 16.0	61.3	± 15.4	60.9	± 14.9	0.017
LDL cholesterol (mg/dL)	127.0	± 30.7	125.0	± 29.5	129.4	± 31.4	127.4	± 32.8	0.191
Triglyceride (mg/dL)	97.1	± 49.1	95.0	± 52.7	95.3	± 42.3	109.2	± 51.7	0.036
HbA1c (NGSP) (%)	5.8	± 0.6	5.7	± 0.5	5.8	± 0.5	6.0	± 0.9	0.073
Fasting glucose (mg/dL)	92.7	± 16.5	91.1	± 12.6	92.5	± 18.6	99.2	± 21.1	0.020
eGFR (mL/min /1.73m ²)	74.7	± 16.0	76.6	± 14.9	73.6	± 16.2	70.8	± 18.5	0.006
Bifer max IMT*(mm)	1.18	± 1.34	0.90	± 1.12	1.27	± 1.25	1.50	± 1.38	<0.001
Total hip BMD (g/cm ²) ^b	0.750	± 0.129	0.760	± 0.122	0.730	± 0.138	0.720	± 0.124	0.040
Total hip BMD T-score ^b	-1.34	± 1.23	-1.19	± 1.16	-1.44	± 1.31	-1.56	± 1.18	0.040
骨量低下及び骨粗鬆症の診断									
Osteopenia	226	(49.6)	118	(52.7)	82	(48.2)	26	(41.9)	0.051
Osteoporosis	141	(30.9)	59	(26.3)	55	(32.4)	27	(43.5)	0.010
椎体骨折既往	63	(13.8)	15	(6.7)	28	(16.5)	20	(31.7)	<0.001
非椎体骨折既往	39	(8.7)	16	(7.1)	14	(8.2)	9	(14.3)	0.054
糖尿病治療薬内服	40	(8.7)	12	(5.3)	20	(11.8)	8	(12.7)	0.023
糖尿病 ^c	125	(27.3)	59	(26.2)	44	(25.9)	22	(34.9)	0.027
降圧薬内服	159	(34.7)	64	(28.4)	61	(35.9)	34	(54.0)	<0.001
高血圧 ^d	228	(49.8)	98	(43.6)	90	(52.9)	40	(63.5)	0.005
脂質異常症治療薬内服	85	(18.6)	38	(16.9)	32	(18.8)	15	(23.8)	0.248
脂質異常症 ^e	249	(54.4)	107	(47.6)	101	(59.4)	41	(65.1)	0.003
座位時間 (hours/day)	5.0	± 3.0	5.0	± 3.0	5.0	± 3.1	4.8	± 2.8	0.688
総カルシウム摂取量 (mg/day)	487.9	± 148.1	479.7	± 150.6	492.2	± 143.8	506.2	± 151.4	0.107
握力 (kg)	20.9	± 4.7	21.6	± 4.5	20.7	± 4.7	19.0	± 4.9	<0.001
Time Up and Go test (秒)	6.8	± 2.4	6.3	± 1.8	6.9	± 2.4	7.9	± 3.5	<0.001
10m最大歩行速度 (秒)	5.8	± 2.1	5.4	± 1.4	6.0	± 2.2	6.7	± 3.2	<0.001
過去1年の転倒歴あり	78	(17.1)	37	(16.4)	31	(18.3)	10	(15.9)	0.910
飲酒習慣 (everyday/week)	18	(3.9)	11	(4.9)	5	(2.9)	2	(3.2)	0.438
喫煙歴あり ^f	19	(4.2)	11	(4.9)	5	(2.9)	3	(4.8)	0.455

連続変数はmean±SD、名義変数はn(%)で示す

BMI: Body mass index

BMD: Bone mineral density

SBP:systolic blood pressure, DBP:diastolic blood pressure, HDL:high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein

*geometric average ±geometrical standard deviation

^a 測定指標のうち連続変数には trend t test、質的変数にはCochran-Armitage trend testを用いた傾向性の検定を行った。

^b total hip BMDには3名の欠損があり、2名はプラークなし群、1名は echogenic plaque保有群に存在した。

^c 糖尿病: 空腹時血糖 ≥110mg/dl または HbA1C ≥ 6.5% または糖尿病治療薬内服中。

^d 高血圧: SBP ≥140mmHg または DBP ≥90mmHg または降圧薬内服中。

^e 脂質異常症: LDL-cholesterol ≥ 140mg/dl または HDL-cholesterol <40mg/dl またはTG ≥ 150mg/dl または脂質異常症治療薬内服中。

^f Smoking は現在喫煙と過去喫煙を合わせたもの

表 5. プラーク保有の関連要因と Propensity score の算出

説明変数	調整なしOR(95%CI)	調整済みOR ^a (95%CI)	AIC ^c
年齢 (5歳 増加)	1.06 (1.04 - 1.08)	1.05 (1.10 - 1.43)	613.1
身長	0.94 (0.91 - 0.97)	0.99 (0.95 - 1.03)	
体重	0.99 (0.97 - 1.01)	1.00 (0.97 - 1.02)	
収縮期血圧	1.01 (1.00 - 1.02)	1.01 (1.00 - 1.02)	
HbA1c(NGSP)	1.38 (1.00 - 1.91)	0.97 (0.65 - 1.47)	
中性脂肪	1.00 (1.00 - 1.01)	1.00 (0.99 - 1.00)	
HDL コレステロール	0.98 (0.97 - 0.99)	0.99 (0.97 - 1.00)	
高血圧治療中	1.73 (1.17 - 2.56)	1.09 (0.69 - 1.71)	
糖尿病治療中	1.65 (0.72 - 3.77)	1.90 (0.79 - 4.62)	
脂質異常症治療中	1.33 (0.82 - 2.16)	0.84 (0.50 - 1.43)	
Propensity score (0.1 増加) ^b	1.54 (1.35 - 1.76)	-	

OR : Odds ratio

95% CI : 95% confidence interval

^a Propensity scoreを除くすべての変数を強制投したロジスティック回帰分析から得たオッズ比

^b Propensity score は従属変数をプラークありとし、表5のすべての変数を含むロジスティック回帰分析により算出した

^c AIC:赤池情報量規準

表 6 椎体骨折既往とプラーク性状、運動機能指標の関連

	調整なし OR(95%CI)	調整済みOR ^a (95%CI)
echogenic plaque保有	6.51 (3.09 - 13.72)	3.75 (1.50 - 9.39)
握力 (1SD 減少)	2.58 (1.92 - 3.49)	1.12 (0.75 - 1.68)
Time Up and Go test (1SD 増加)	2.32 (1.76 - 3.06)	1.42 (1.04 - 1.93)
10m最大歩行速度 (1SD 増加)	2.31 (1.70 - 3.14)	1.47 (1.02 - 2.09)
ここ1年間転倒歴あり	2.52 (1.37 - 4.62)	2.27 (1.03 - 5.02)
年齢 (5歳 増加)	1.14 (1.10 - 1.18)	-
Total hip BMD T-score (1SD 増加)	0.41 (0.30 - 0.56)	0.76 (0.51 - 1.12)
Propensity score ^b (0.1 増加)	2.22 (1.68 - 2.94)	2.07 (1.47 - 2.90)

OR : Odds ratio

95% CI : 95% confidence interval

BMD: Bone mineral density

^a従属変数を椎体骨折既往、独立変数にechogenic plaque保有、大腿骨頸部BMD T-score、Propensity scoreと握力、TUG、10m最大歩行

^b Propensity scoreは、従属変数をプラークあり、独立変数を年齢、身長、体重、収縮期血圧、HbA1c (NGSP)、中性脂肪、HDLコレステロール、高血圧治療中、糖尿病治療中、脂質異常症薬治療中とし、ロジスティック回帰分析を用いて算出した。

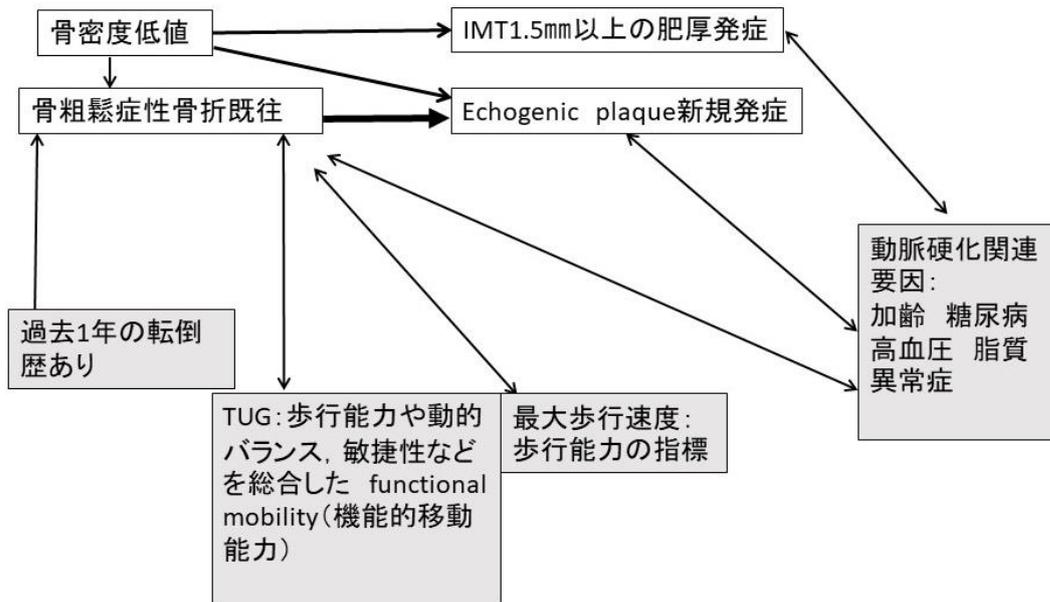


図2 本調査での echogenic plaque 及び IMT 肥厚と低骨密度、骨粗鬆症性骨折既往、その他骨血管連関要因の関連図

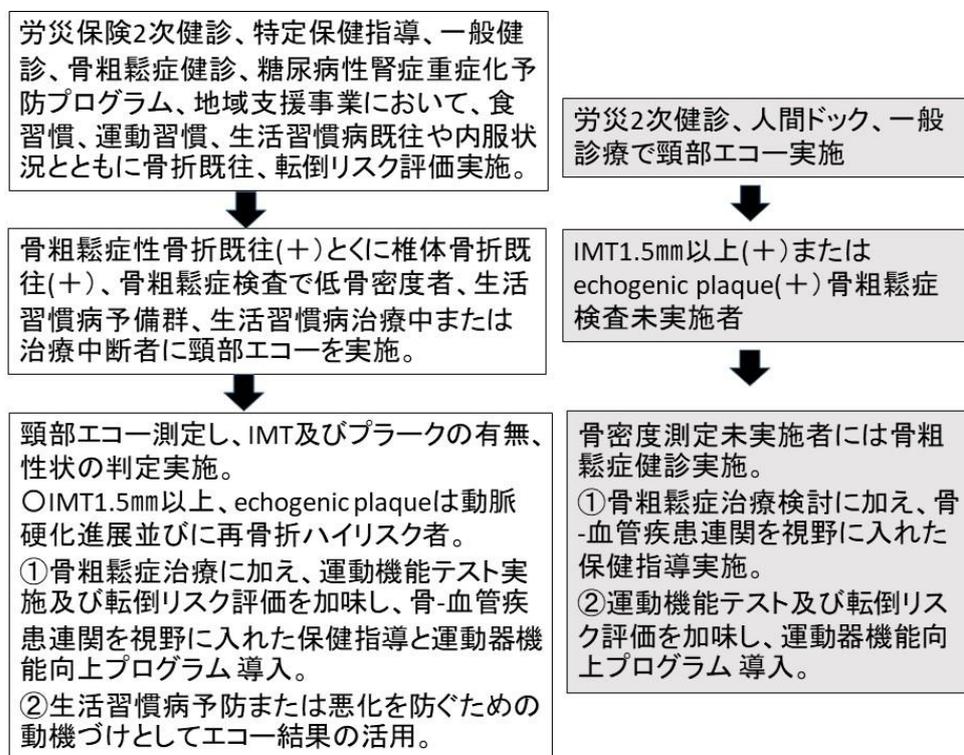


図3 骨折、動脈硬化進展予防に向けた保健指導指針

VIII. 謝辞

本研究を遂行し、論文をまとめるにあたり、2017年度までの指導教授である梶田悦子名古屋大学名誉教授に、長きにわたりご指導を賜り心より感謝いたします。また、海外論文執筆、投稿にあたり、近畿大学医学部 伊木雅之教授にも、丁寧なご指導を賜り心より感謝しております。最後に、博士後期課程予備審査・最終審査にあたり、指導教授の名古屋大学医学系研究 玉腰浩司教授には、丁寧なご指導と日程の調整等多くの配慮を賜り、心より感謝しております。

IX. References

- [1] L.B. Tanko, C. Christiansen, D.A. Cox, M.J. Geiger, M.A. McNabb, S.R. Cummings, Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women, *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 20 (2005) 1912-20.
- [2] X. Qu, X. Huang, F. Jin, H. Wang, Y. Hao, T. Tang, K. Dai, Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies, *International journal of cardiology* 166 (2013) 385-93.
- [3] N. Veronese, B. Stubbs, G. Crepaldi, M. Solmi, C. Cooper, N.C. Harvey, J.Y. Reginster, R. Rizzoli, R. Civitelli, P. Schofield, S. Maggi, S.E. Lamb, Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 32 (2017) 1126-1135.
- [4] I.R. Reid, M.C. Evans, R. Ames, D.J. Wattie, The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 72 (1991) 1372-4.
- [5] M.T. Vogt, R. San Valentin, K.Y. Forrest, M.C. Nevitt, J.A. Cauley, Bone mineral density and aortic calcification: the Study of Osteoporotic Fractures, *Journal of the American Geriatrics Society* 45 (1997) 140-5.

- [6] J. Zhu, F. Guo, J. Zhang, C. Mu, Relationship between carotid or coronary artery calcification and osteoporosis in the elderly, *Minerva medica* 110 (2019) 12-17.
- [7] L. Jorgensen, O. Joakimsen, G.K. Rosvold Berntsen, I. Heuch, B.K. Jacobsen, Low bone mineral density is related to echogenic carotid artery plaques: a population-based study, *American journal of epidemiology* 160 (2004) 549-56.
- [8] S.H. Kim, Y.M. Kim, M.A. Cho, Y. Rhee, K.Y. Hur, E.S. Kang, B.S. Cha, E.J. Lee, H.C. Lee, S.K. Lim, Echogenic carotid artery plaques are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with low bone mass, *Calcified tissue international* 82 (2008) 411-7.
- [9] J. Tamaki, M. Iki, Y. Hirano, Y. Sato, E. Kajita, S. Kagamimori, Y. Kagawa, H. Yoneshima, Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study, *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 20 (2009) 53-60.
- [10] M. Jaalkhorol, Y. Fujita, K. Kouda, J. Tamaki, M. Komatsu, N. DongMei, Y. Sato, T. Tachiki, A. Yura, E. Kajita, S. Kagamimori, M. Iki, Low bone mineral density is associated with an elevated risk of developing increased arterial stiffness: A 10-year follow-up of Japanese women from the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) cohort study, *Maturitas* 119 (2019) 39-45.
- [11] L. Jorgensen, O. Joakimsen, E.B. Mathiesen, L. Ahmed, G.K. Berntsen, V. Fonnebo, R. Joakimsen, I. Njolstad, H. Schirmer, B.K. Jacobsen, Carotid plaque echogenicity and risk of nonvertebral fractures in women: a longitudinal population-based study, *Calcif Tissue Int* 79(2006) 207-13.
- [12] M.L. Gronholdt, Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich, rupture-prone plaques in the carotid artery, *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 19 (1999) 2-13.
- [13] M.M. Sabetai, T.J. Tegos, A.N. Nicolaides, S. Dhanjil, G.J. Pare, J.M. Stevens, Reproducibility of computer-quantified carotid plaque echogenicity:

- can we overcome the subjectivity?, *Stroke* 31 (2000) 2189-96.
- [14] J.F. Polak, D.H. O'Leary, Carotid Intima-Media Thickness as Surrogate for and Predictor of CVD, *Global heart* 11 (2016) 295-312.e3.
- [15] K.J. Hunt, G.W. Evans, A.R. Folsom, A.R. Sharrett, L.E. Chambless, C.H. Tegeler, G. Heiss, Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, *Stroke* 32 (2001) 1120-6.
- [16] R. Komorovsky, A. Desideri, S. Coscarelli, L. Cortigiani, D. Tonello, A. Visona, L. Celegon, Prognostic implications of sonographic characteristics of carotid plaques in patients with acute coronary syndromes, *Heart (British Cardiac Society)* 91 (2005) 819-20.
- [17] A.D. Gepner, R. Young, J.A. Delaney, M.C. Tattersall, M.J. Blaha, W.S. Post, R.F. Gottesman, R. Kronmal, M.J. Budoff, G.L. Burke, A.R. Folsom, K. Liu, J. Kaufman, J.H. Stein, Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, *Circulation. Cardiovascular imaging* 8 (2015).
- [18] M. Iki, J. Tamaki, Y. Sato, A. Morita, Y. Ikeda, E. Kajita, T. Akiba, T. Matsumoto, S. Kagamimori, Y. Kagawa, H. Yoneshima, T. Matsukura, T. Yamagami, J. Kitagawa, JPOS Study Group, Cohort Profile: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *International journal of epidemiology*. 44(2015) 405-14.
- [19] P.K. Myint, A.B. Clark, C. S. Kwok, Y.K. Loke, J.K. Yeong, R.N. Luben, N.J. Wareham, K.T. Khaw, Bone mineral density and incidence of stroke: European prospective investigation into cancer-norfolk population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Stroke* 45 (2014) 373-82.
- [20] 上出 直人, 隅田 祥子, 渡辺 哲哉, 井村 貴之, 柴 喜崇, 佐藤 春彦, 骨粗鬆症患者における脊椎骨折と身体機能との関連. *理学療法学* 34(2007) 10-15.
- [21] T. Hida, S. Imagama, K. Ando, K. Kobayashi, A. Muramoto, K. Ito, Y. Ishikawa, M. Tsushima, Y. Nishida, N. Ishiguro, Y. Hasegawa, Sarcopenia and

physical function are associated with inflammation and arteriosclerosis in community-dwelling people: The Yakumo study. *Modern Rheumatology* 28 (2018) 345-50.

[22] 永田 昌子, 篠原 将貴, 林田 賢史, 梶木 繁之, 前野 有佳里, 鳩野 洋子, 曾根 智史, 森 晃爾, 保健指導サービス実施機関の保健指導の質の管理に関する実態調査. *日本公衆衛生雑誌* 61(2014) 637-46.

[23] The Joint Committee of "The Japan Academy of Neurosonology" and "The Japan Society of Embolus Detection and Treatment" on Guideline for Neurosonology, Carotid Ultrasound Examination, *Neurosonology* 19 (2006) 50-69(in Japanese).

[24] O. Joakimsen, K.H. Bonna, E. Stensland-Bugge, Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness, and morphology. The Tromso Study, *Stroke* 28(11) (1997) 2201-7.

[25] D. Hans, R.W. Downs, Jr., F. Duboeuf, S. Greenspan, L.G. Jankowski, G.M. Kiebzak, S.M. Petak, Skeletal sites for osteoporosis diagnosis: the 2005 ISCD Official Positions, *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* 9 (2006) 15-21.

[26] M. Iki, J. Tamaki, E. Kadowaki, Y. Sato, N. Dongmei, R. Winzenrieth, S. Kagamimori, Y. Kagawa, H. Yoneshima, Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study, *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 29 (2014) 399-407.

[27] E.V. McCloskey, T.D. Spector, K.S. Eyres, E.D. Fern, N. O'Rourke, S. Vasikaran, J.A. Kanis, The assessment of vertebral deformity: a method for use in population studies and clinical trials, *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 3 (1993) 138-47.

- [28] H.K. Genant, C.Y. Wu, C. van Kuijk, M.C. Nevitt, Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique, *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 8 (1993) 1137-48.
- [29] A.A. Ismail, T.W. O'Neill, W. Cockerill, J.D. Finn, J.B. Cannata, K. Hoszowski, O. Johnell, C. Matthis, H. Raspe, A. Raspe, J. Reeve, A.J. Silman, Validity of self-report of fractures: results from a prospective study in men and women across Europe. EPOS Study Group. *European Prospective Osteoporosis Study Group, Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 11 (2000) 248-54.
- [30] G. FitzGerald, S. Boonen, J.E. Compton, J. Pfeilschifter, A.Z. LaCroix, D.W. Hosmer, Jr., F.H. Hooven, S.H. Gehlbach, Differing risk profiles for individual fracture sites: evidence from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW), *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 27(9) (2012) 1907-15.
- [31] G.A. Ballinger, Using Generalized Estimating Equations for Longitudinal Data Analysis, *Organizational Research Methods* 7(2) (2004) 127-50.
- [32] D. Wei, G. Zheng, Y. Gao, J. Guo, T. Zhang, Abdominal aortic calcification and the risk of bone fractures: a meta-analysis of prospective cohort studies, *Journal of bone and mineral metabolism* 36 (2018) 439-446.
- [33] I.M. van der Meer, M.L. Bots, A. Hofman, A.I. del Sol, D.A. van der Kuip, J.C. Witteman, Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study, *Circulation* 109 (2004) 1089-94.
- [34] K. Wattanakit, A.R. Folsom, L.E. Chambless, F.J. Nieto, Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, *American heart journal* 149 (2005) 606-12.
- [35] R.G. Russell, N.B. Watts, F.H. Ebetino, M.J. Rogers, Mechanisms of action

of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy, *Osteoporosis international* : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 19 (2008) 733-59.

[36] H. Lennernas, G. Fager, Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences, *Clinical pharmacokinetics* 32 (1997) 403-25.

[37] P.D. Ross, S. Fujiwara, C. Huang, J.W. Davis, R.S. Epstein, R.D. Wasnich, K. Kodama, L.J. Melton, 3rd, Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. *International journal of epidemiology* 24 (1995) 1171-7.

[38] 木村 友子, 藤本 恭子, 大輪 孝子, 石川 伸子, 山地 治子, 杉山 園美, 角南 祐子, 鈴木 公典, 動脈硬化危険因子保有者に対する頸動脈超音波検査の有用性. *調査研究ジャーナル* 4 (2015)27-33.