

牛乳・乳製品の十分な摂取は男性の骨折リスクを低減するか

—骨折予防のための日本人男性コホート研究の発進—

近畿大学医学部公衆衛生学

伊木 雅之、藤田 裕規、甲田 勝康

玉置 淳子、由良 晶子、門脇 英子

仁愛大学人間生活学部

佐藤 裕保

太成学院大学人間学部

文 鐘聲

緒 言

骨粗鬆症は骨折を介して高齢者の生活の質 (QOL) を低下させ、要介護状態の原因となる疾患として、公衆衛生上も医療経済上も極めて重要な対策課題である。骨粗鬆症の発症には閉経後の骨量減少が重要な役割を果たすことから、骨粗鬆症は女性の病気とされ、健康増進法による骨粗鬆症検診は女性のみを対象とし、骨粗鬆症予防教室の参加者もほとんどが女性である。男性への公的な予防対策やその周知はほとんど行われていないと言ってよい。患者調査でも、骨粗鬆症治療を受けている男性の数は女性の10分の1以下と少ないのが現状である。しかし、骨粗鬆症性骨折の中でもっとも重篤な大腿骨近位部骨折の2002年の発生数は女性91,000件、男性25,000件で、男性が全体の22%を占めている(1)。しかも、骨折後の生命予後は女性よりも男性の方が悪いと報告されている(2)。椎体骨折も女性での有病率45% (70歳代) ほど高くはないが、男性でも約25%となっている(3)。以上のように骨粗鬆症は男性においても看過できない問題なのである。

それにもかかわらず、男性における予防対策やその周知が不十分なのは、対策の基盤となるべき疫学研究が決定的に不足しているために他ならない。我が国での研究は、藤原ら(4)の、広島・長崎の被曝生存者コホートを対象に椎体骨折の罹患状況と骨密度の関連を検討した研究以外にはほとんどない。しかし、この集団は被曝の影響を検討するために医学的に管理された集団であり、一般住民を代表しているとは言い難いし、男性総数は763人、内、60歳以上は524人しかなく、追跡期間も最大4年で、十分な検出力をもつものとはならなかった。一方、海外では、2004年に男性を対象とするコホート研究、MrOS研究が開始され(5)、近年コホート研究の成果が報告され始めているし(6,7,8)、WHOの研究グループによる絶対骨折リスク評価モデルの男性版も公開されている(9)。

我が国においては、予防対策に必要な、骨折リスクを評価して、だれにどのような対策を講じるべきかを判断するスキームはおろか、リスク評価の基礎となるリスク要因の把握すら十分でないのが現状である。

そこで、本研究は捨て置かれた男性骨粗鬆症に光を当て、男性においても骨粗鬆症の罹患や骨

折の発生に重要な影響を及ぼすと考えられる牛乳・乳製品摂取、運動習慣、体力等の骨折・骨粗鬆症予防効果を明らかにするために、我が国初の地域在住高齢男性を対象とする大規模コホート研究を立ち上げた。本報告書はそのベースライン研究の解析結果である。

対象と方法

1. 対象

奈良県において実施された「高齢者のQOLと住居環境に関するコホート研究—藤原京スタディ—」に参加した男性ボランティア全員を対象とした。藤原京スタディは、奈良県立医科大学と奈良市、橿原市、大和郡山市、ならびに香芝市の共同プロジェクトで、対象市在住で、調査時65歳以上の住民男女4448人からなる大規模コホート研究である。平成19年から20年度にbaseline研究を完了し、少なくとも5年、状況により10年の追跡を予定している。本研究は藤原京コホート中の、男性2182人を対象とするコホート研究（藤原京スタディ男性骨粗鬆症研究）のbaseline研究にあたり、平成20年11月末までにデータが出そろった1202人分の解析を行った。

本研究の実施にあたっては、その目的、予想される結果、受診者の受ける利益と不利益、特に骨密度測定やイメージングに伴う放射線被曝のリスク等につき文書と口頭で説明し、参加者からは署名捺印をもって承諾を得た。本研究は奈良県立医科大学医の倫理委員会、並びに近畿大学医学部倫理委員会から承認された。

2. 方法

(1) 胸腰椎のデジタル画像撮影と椎体骨折の診断

椎体骨折は自覚症状が少なく、必ずしも本人が骨折と認識しないので、診断にはX線撮影が必要である。椎体骨折は治癒しても変形が残るので、陳旧性骨折も把握できる。問題はX線撮影による無視できない被曝と撮影装置が調査現場にないことである。そこで、研究協力機関が管理する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った。この時の放射線曝露は通常のX線撮影の1/100未満である。脊椎側面のデジタル画像をHologic社製Lateral Image Analyzeソフトウェアで半自動morphometryを行い、McCloskey-Kanis基準⁽¹⁰⁾で椎体骨折を診断するが、2009年1月末現在、morphometryを実施中で、本研究報告には結果は使えなかった。

(2) 症候的骨折の把握

椎体骨折以外の骨折は治癒するので、調査時にX線撮影を行ってもすべての骨折が把握できるわけではない。そこで、これまでの骨折罹患については「痛みを伴い、医療機関でX線撮影を受けて医師によって診断された骨折」と定義し、問診で把握した。これを一般に症候的骨折(Clinical fracture)といい、海外の研究でも広く用いられている。追跡期間中の骨折は毎年実施する郵送回収によるアンケート調査で同様に把握する。本研究では、症候的骨折の内、「50歳以上で低外力によって起こった骨折」を骨粗鬆症性骨折とした。

(3) 骨密度の測定

Hologic 社 QDR4500A 車載型を用い、二重X線吸収法 (DXA) により第2～4腰椎正面と大腿骨近位部の骨密度を測定した。本機は定期的に校正され、再現性はいずれも in vivo で1% (CV) 程度と良好である(11)。

(4) 体格、筋力の測定

椎体骨折を生じると身長が短縮が起き、低体重は低骨密度を引き起こすので、体格の計測は重要な項目である。本研究では半自動身長体重計で測定した。

(5) 既往歴、家族歴、ライフスタイルについての面接調査

骨折や骨密度の変化に影響する要因として、牛乳・乳製品の摂取状況、その他の食生活習慣、喫煙・飲酒歴、運動習慣、労働状況などのライフスタイル項目を、医師、または保健師、看護師が詳細に聴取した。対象者の一部についてはカルシウムをはじめとする栄養素別摂取量を1週間の食事記録法によって把握したが、2009年1月現在、栄養素別摂取量を解析中である。

3. 分析

(1) アウトカム指標の設定

研究の全体では、主要アウトカムは追跡期間中の椎体骨折の新規発生率、副次的アウトカムは骨粗鬆症性の非椎体骨折の新規発生率と腰椎骨密度と大腿骨近位部骨密度の追跡期間中の変化率であるが、本研究はコホート研究の baseline study であるので、アウトカム指標は、腰椎、大腿骨近位部、および大腿骨頸部の骨密度、ならびに問診で得られた症候的骨折の内、骨粗鬆症性の非椎体骨折有病率とした。

(2) 牛乳・乳製品摂取の骨密度との関連性の検討

部位別骨密度に対する牛乳・乳製品摂取の影響を、やはり年齢、身長、体重、運動状況などの影響を一般化線形回帰分析で調整して検討した。

(3) 牛乳・乳製品摂取の骨粗鬆症、骨減少症との関連性の検討

骨密度から判定した骨粗鬆症、あるいは骨減少症について、牛乳・乳製品総摂取状況との関連性を、年齢、身長、体重などの共変量の影響を調整したロジスティック回帰分析で検討した。

(4) 牛乳・乳製品摂取の既存骨折との関連性の検討

既存の全症候的骨折との骨粗鬆症性症候的骨折について、牛乳・乳製品総摂取状況との関連性を検討した。

結果

1. 対象者の基本的属性

(1) 体格

Baseline 研究の受診者は合計で4448人、内、男性は2182人で、その内、骨密度測定を受けた者は2036人であった。2008年11月末までに骨密度測定結果、身体計測結果、問診結果のす

べてが電子化できた者が 1202 人、基本的なデータに欠損がなかったのは 1195 人で、本報告はこの解析結果である。

解析対象の平均年齢は 72.2 歳（最低 65 歳、最高 93 歳、標準偏差 5.1 歳）であった。表 1 に年齢階級別に見た体格値を示す。国民健康栄養調査の年齢階級別の値と大差はなかった。

表 1 対象者の年齢階級別に見た体格

	全体	65-	70-	75-	80-	85-
人数	1195	465	409	224	78	19
年齢(歳)	72.2±5.1	67.5±1.3	72.2±1.4	77.2±1.4	82.3±1.3	88.2±2.7
体重(kg)	61.4±8.7	63.2±8.5	61.7±8.5	58.9±11.1	57.9±9.0	65.4±8.6
身長(cm)	162.9±5.0	164.4±5.3	162.7±5.6	161.6±5.3	160.4±6.0	158.4±6.2
BMI (kg/m ²)	23.1±2.8	23.4±2.7	23.3±2.8	22.5±2.8	22.4±2.9	22.0±2.9

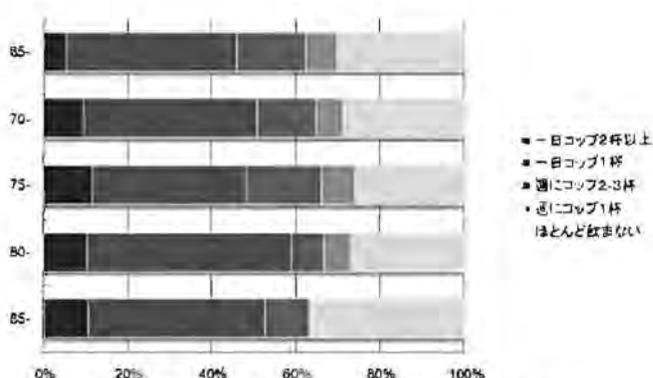


図 1 対象者の年齢階級別に見た牛乳飲用状況

(2) 牛乳摂取状況

図 1 は年齢階級別に見た調査時現在の牛乳の飲用状況である。全体では毎日コップ 1 杯以上飲用している者は 49.0%あったが、ほとんど飲まない者が 28.9%存在した。前者の割合は加齢と共に上昇し、後者は低下する傾向にあったが、最高齢群ではほとんど飲まない者が 36.8%を占めていた。

2. 骨密度、並びに骨粗鬆症有病率

(1) 年齢階級別に見た骨密度

表 2 と図 2 に 5 歳階級別に見た腰椎、大腿骨近位部、および大腿骨頸部の骨密度の平均値を示した。腰椎骨密度は高齢になっても明らかな低下を示さなかったが、大腿骨では骨密度は加齢と共に低下した。腰椎では加齢と共に骨棘の形成や骨の変形、石灰化が増加し、腰椎の前面にある大動脈の石灰化も起こってくる。明らかな変形は除外して分析したが、高齢になっても骨密度の低下が明らかでなかったのは、これらの影響が残存しているものと考えられる。そのような石灰化や骨棘の影響が少ない大腿骨でも、骨密度の加齢に伴う低下は、女性に比べると明らかに緩やかであった。

表2 対象者の年齢階級別に見た骨密度

	全体	65-	70-	75-	80-	85-
腰椎 (g/cm^2)	1.007 \pm 0.174	1.013 \pm 0.170	1.004 \pm 0.163	0.990 \pm 0.182	1.031 \pm 0.203	0.975 \pm 0.269
大腿骨近位部 (g/cm^2)	0.876 \pm 0.124	0.895 \pm 0.116	0.874 \pm 0.121	0.855 \pm 0.131	0.861 \pm 0.141	0.800 \pm 0.130
大腿骨遠位部 (g/cm^2)	0.739 \pm 0.114	0.759 \pm 0.111	0.737 \pm 0.110	0.711 \pm 0.113	0.727 \pm 0.134	0.686 \pm 0.133

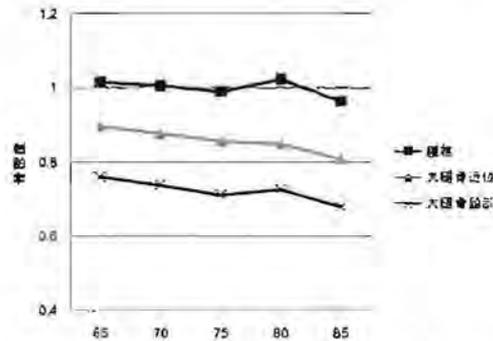


図2 対象者の年齢階級別に見た骨密度

(2) 年齢階級別に見た骨粗鬆症判定

日本骨代謝学会の診断基準は、測定された骨密度の健常若年成人平均値のパーセンタイル値 (%T-score) が 70 %未満を骨粗鬆症、70%以上 80%未満を骨減少症と定義しているのので、本研究でもこれを適用した。さらに、80%以上を細分し、90 %以上を「正常」、80 %以上 90 %未満を「やや低下」と判定した。この判定は腰椎と大腿骨近位部のそれぞれについて行い、総合判定には2部位の%T-scoreの平均値を用いた。ただし、いずれか一方でも骨粗鬆症と判定された場合には総合判定は骨粗鬆症とした。

図3は腰椎、大腿骨近位部の骨密度の判定と総合判定の分布である。総合判定では63.5%が正常と判定され、7%が骨粗鬆症と判定された。

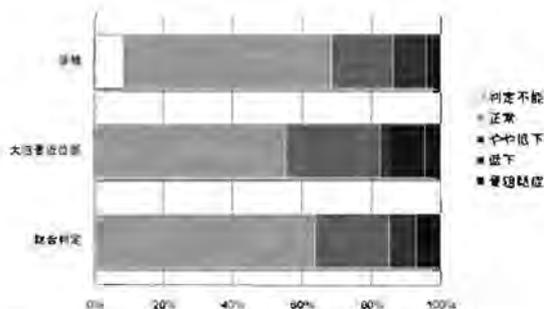


図3 部位別の骨密度判定と総合判定

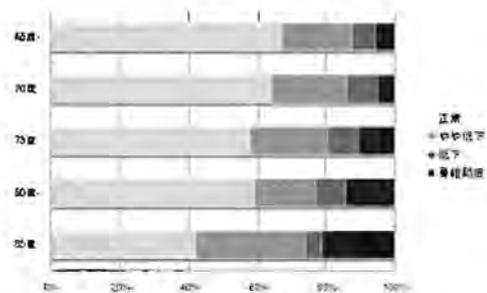


図4 年齢階級別に見た骨密度総合判定の分布

図4は5歳階級別に見た骨密度総合判定の分布を示す。骨粗鬆症と判定される者は65～69歳では5.6%だが、加齢と共に増加し、85歳以上では21.1%となった。逆に正常の割合は加齢と共に低下した。

3. 骨折と骨粗鬆症性骨折の発生状況

全骨折は424件起こっていた。部位は図5のとおりで部位別の割合を図6に示す。足首が84件(19.8%)と最も多く、ついで肋骨の67件(15.8%)、手指の45件(10.6%)などであった。長

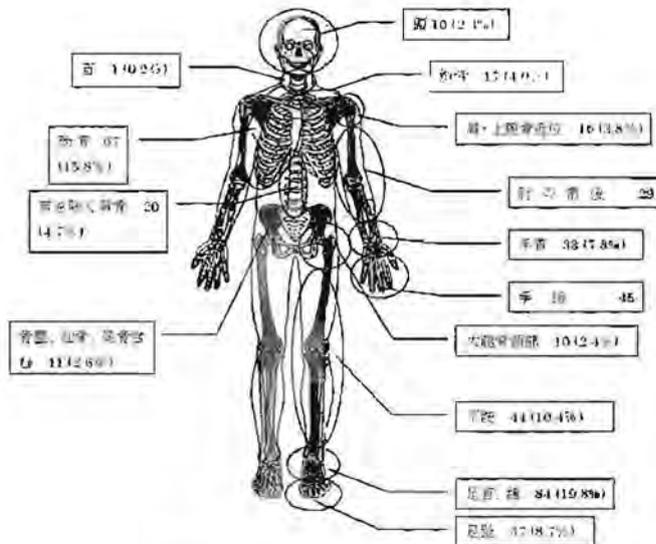


図5 骨折の部位と部位別件数

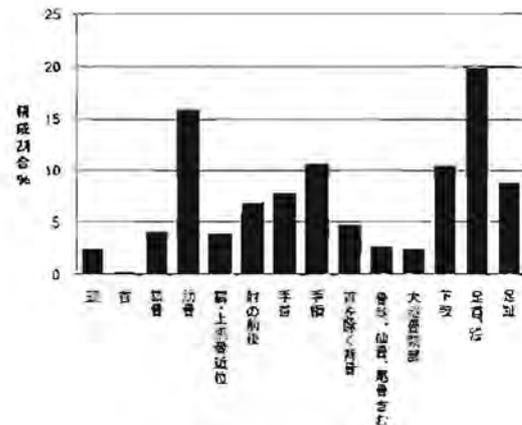


図6 骨折の部位別構成割合

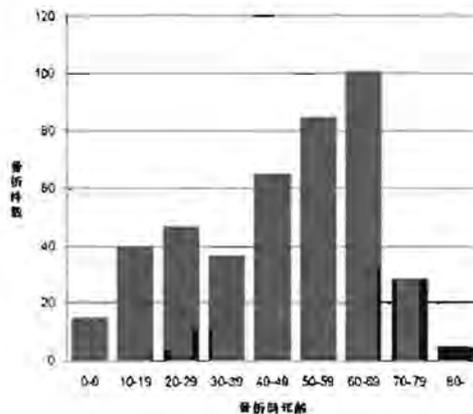


図7 骨折時の年齢

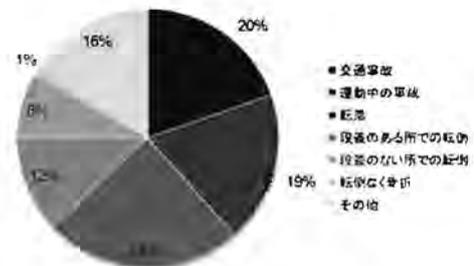


図8 骨折時の状況

管骨の骨粗鬆症性骨折でもっとも多いとされる橈骨遠位端（手首）の骨折は33件（7.8%）であった。

骨折時の年齢の分布をみたものが図7である。40歳以降60歳代までは骨折の件数は加齢と共に上昇していた。70歳以降で骨折が減るのは対象者が少なくなるためである。高齢期に増加する骨折は骨の脆弱性の増大や転倒しやすくなるためと考えられる。なお、10歳代と20歳代にも骨折のピークがあるが、この頃は戦前から1960年代にあたり、レントゲン撮影を受けていない場合が多かった。これを骨折に加えるとこのピークはさらに高くなり、50歳代に匹敵するほどになった。

図8は骨折時の状況を示したものである。骨折の多くは交通事故や運動、転落などの大きな外力によって生じていたが、比較的小さな外力によると考えられる骨折も21%発生していた。

図9に5歳階級別に見た骨折経験者の割合を示す。骨折は全体と骨粗鬆症性骨折に分類した。骨折の経験全体では高齢者ほど低下したが、骨粗鬆症性骨折に限ると逆に増加する傾向にあった。

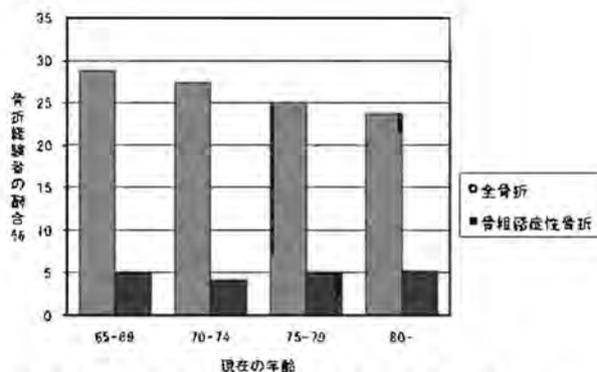


図9 年齢階級別に見た骨折経験者の割合

4. 牛乳摂取状況と骨密度

現在の牛乳の飲用状況と骨密度の関係を検討した。表3には牛乳飲用状況別に各部位の骨密度の平均を示した。骨密度は年齢や体格の大きな影響を受けるので、これらを調整した平均値も示してある。いずれの部位も牛乳飲用が少ないほど骨密度は低くなり、年齢や体格を調整してもこの傾向は変化しなかった。

図10は年齢と体格を調整した骨密度の平均値を牛乳飲用状況別に群間比較をしたものである。大腿骨では1日1杯以上牛乳を飲む群では、ほとんど飲まない群よりも有意に高い骨密度となっていた。腰椎でも同様な傾向は見られたものの、統計学的に有意にならなかったのは、腰椎には変形や石灰化が強かったためと考えられる。

表3 牛乳の飲用状況別に見た骨密度

	腰椎		大腿骨近位部		大腿骨頭部	
	粗平均	調整平均	粗平均	調整平均	粗平均	調整平均
1日コップ一杯以上	1.018	1.018	0.884	0.885	0.748	0.748
週にコップ数杯	1.008	1.011	0.874	0.876	0.732	0.734
ほとんど飲まない	0.987	0.990	0.864	0.865	0.729	0.730
傾向性の検定	$p=0.040$	$p=0.069$	$p=0.050$	$p=0.028$	$p=0.026$	$p=0.026$

調整平均、年齢、身長、体重を調整

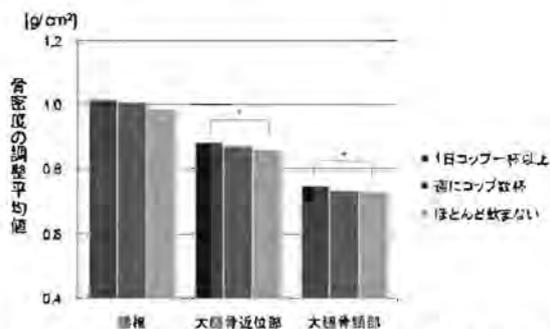


図10 年齢、身長、体重を調整した骨密度平均値の牛乳飲用状況別群間比較

5. 牛乳摂取状況と骨粗鬆症、骨減少症

現在の牛乳摂取状況と骨密度の判定結果との関連を検討した。図11に腰椎での判定、図12に大腿骨近位部での判定について示した。腰椎では牛乳の摂取状況別に見ても、骨密度の判定の分布は大きくは変わらなかった。しかし、大腿骨近位部では、牛乳の飲用が少ない群ほど、正常が

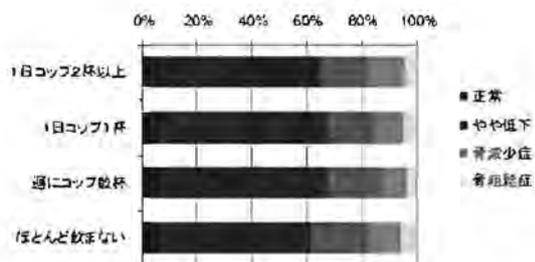


図 11 牛乳摂取状況別に見た腰椎における骨密度判定の分布

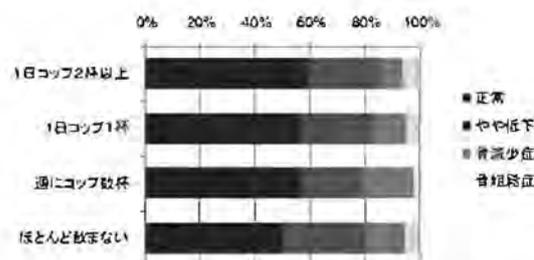


図 12 牛乳摂取状況別に見た大腿骨近位部における骨密度判定の分布

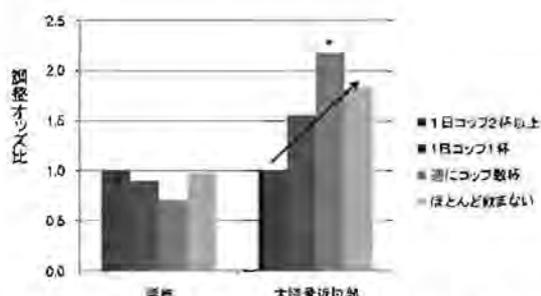


図 13 牛乳飲用状況と骨粗鬆症+骨減少症の年齢・身長・体重調整オッズ比*: $p < 0.05$, →: 有意な上昇傾向 ($p < 0.05$)

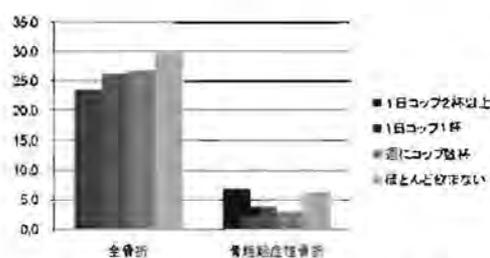


図 14 牛乳飲用状況と骨折既往率

少なく、骨粗鬆症と骨減少症の割合が多い傾向が見られた。

骨粗鬆症や骨減少症は加齢と共に増加し、体格の影響も受けるので、年齢、身長、体重の影響を調整し、1日にコップ2杯以上の牛乳を飲む群を基準とした骨粗鬆症+骨減少症のオッズ比を算出し、図13に示した。腰椎では明らかな関係は認められなかったが、大腿骨近位部では、牛乳飲用が少なくなるほど骨粗鬆症と骨減少症を持つオッズ比が高くなる有意な傾向が認められ、週にコップ数杯の群では2.18 (95%信頼区間: 1.05-4.50) と有意になった。腰椎では明確な関連が認められなかったが、骨の変形や石灰化が高齢者ほど多く、そのために骨密度が見かけ上、高く出たためと考えられる。

6. 牛乳摂取状況と骨折既往

対象者における骨折の既往、並びにその内の骨粗鬆症性骨折の既往と牛乳飲用状況との関連を検討した。図14には骨折既往を有するものの割合を牛乳飲用状況別に示した。骨折既往率は全骨折については有意ではないものの、牛乳飲用の少ない群ほど、高い傾向にあった。一方、骨粗鬆症性骨折の骨折既往率は牛乳をよく飲む群と飲まない群で高かった。後者には牛乳飲用が少ないことによる骨の脆弱性が、前者には骨粗鬆症性骨折を起こしたために牛乳を飲み始めた者が含まれている可能性が考えられた。

考 察

近年の科学的根拠に基づく医療 (EBM) の普及には目を見張るものがあり、その流れは予防医学の分野にも押し寄せている。これは一般的には歓迎すべき状況であるが、効果を示すエビデンスが十分でないとその要因は軽んじられる風潮も出ている。

骨折・骨粗鬆症対策の分野でも、予防策としては最も重要なものの1つである牛乳・乳製品摂取ですら、骨折予防効果を支持するエビデンスが十分に強固ではないために、摂取が少なく、改善が必要な日本国民、中でも男性高齢者に対しても、そのような生活習慣の改善指導を十分にせず、骨粗鬆症治療薬に頼る傾向が専門家の中にもうまれている。一方、巷には牛乳に対する根拠のない批判が出版され⁽¹²⁾、かなりの影響力を持つという由々しき事態も起こっている。本研究はこのような現状に牛乳・乳製品摂取を初めとするライフスタイルの改善の重要性を明確にし、科学的根拠のある生活習慣対策の重要性を改めて強調し、その上で薬剤を投与する本来の予防と医療の姿を取り戻す契機とするものである。

男性における骨折・骨粗鬆症に関する我が国での研究は極めて乏しい。藤原ら (4) は広島・長崎の被曝生存者コホートを対象に椎体骨折の罹患状況と骨密度の関連を検討した。しかし、この集団は被曝の影響を検討するために医学的に管理された集団であり、一般住民を代表しているとは言い難い。しかも、男性総数は 763 人、内、60 歳以上は 524 人しかなく、追跡期間も最大 4 年で、十分な検出力をもつものとはならなかった。

白人については、牛乳・乳製品の十分な摂取が中高年者の骨密度の維持に有効であるとする知見は多いが、それが骨折を抑制するという研究結果は多くない。申請者らが行った系統的文献調査では、女性の骨折についてはコホート研究 3 件、患者対照研究 5 件、横断研究 1 件、男性についてはコホート研究 2 件と患者対照研究 1 件、男女を込みにしたコホート研究 1 件と患者対照研究 1 件があった。無作為割付比較試験などの実験的研究はなかった⁽¹³⁾。

白人男性のコホート研究では、乳製品由来のカルシウム摂取量と大腿骨や前腕の骨折罹患率との関連は認められず⁽¹⁴⁾、地中海周辺国の白人を対象とした大腿骨頸部骨折の患者対照研究である MEDOS 研究では、女性では牛乳摂取が 1 日 1 杯未満の群でそれ以上の群より骨折リスクが有意に大きく、男性でも牛乳やチーズの低摂取が骨折リスクを上げていたが、他の関連要因を調整すると有意でなくなった⁽¹⁵⁾。このように、男性における牛乳・乳製品摂取が骨折リスクを下げるという結果は得られていない。これは、対象が牛乳・乳製品の摂取量が多い集団であったので、乳製品の単位摂取量当たりの骨折リスクの低下量が小さかったと考えられ、それを検出するだけの標本数が確保できていなかったものと思われる。この点、日本人は白人に比べて乳製品の摂取が少ないので、単位摂取量当たりの骨折リスク低減量が大きく、関連性を見出しやすいのではないかと考えられる。

本研究は、向こう 5 年間のコホート研究の baseline 研究である。したがって、今回の検討は断片的、あるいは回顧的なものとなったが、それでもいくつかの興味ある知見は得られた。第 1 点

は、現在の牛乳飲用が少ないほど、現在の骨密度が低いという有意な関連が認められたこと、第2点は、現在の牛乳飲用が少ないほど、骨粗鬆症＋骨減少症の有病率が上昇する傾向が認められたこと、そしてこれらの関係は重要な交絡要因である年齢、身長、体重を調整しても変わらなかったことである。

本研究は断面研究であるので、牛乳飲用が高い骨密度や低い骨粗鬆症＋骨減少症の有病率に結びついたという因果関係を示すものではない。しかし、一般に牛乳飲用は習慣的なもので、相当長期間の摂取状況を示すものと考えられるので、これが現在の高い骨密度に帰着していることを十分に予想させる結果と言ってよいであろう。しかし、より確実なことは今後の追跡研究の結果を待たねばならない。

特に骨折への影響は本研究では結論できない。本研究で把握された骨折の多くは相当以前に生じている。骨折の結果として、対象者が骨粗鬆症を心配して、あるいは主治医から指導されて、牛乳を飲み始めた人もあろう。実際に、牛乳を1日に2杯以上飲む群で骨粗鬆症性骨折の既往率が高かったのはこういった関係によるものと思われる。2007～2008年に完了した baseline 研究で、報告者らは2,036人について調査を実施し、有効対象者約2000人を確保した。椎体骨折の日本人男性高齢者における年間発生率は70歳代で1000対20程度と報告されているので(4)、2,000人を5年間追跡すると、約200件の発生が見込まれる。また、非椎体の骨粗鬆症性骨折は40件程度と見込まれる(16)。今、骨折を2倍にし、集団の3割が保有するリスク要因があるとして、それを両側5%の有意水準でロジスティック回帰分析を用いて検出する場合の検出力は、椎体骨折でほぼ100%、症候的骨折でも71%となり、十分な成果を上げるコホート研究となる。本研究が予定通り遂行できれば、日本人高齢男性における骨折に関連する要因を初めて十分に高い検出力をもって明らかにするコホート研究となると考えている。

結 論

報告者らは、向こう5年間のコホート研究である藤原京スタディの部分研究である藤原京男性骨粗鬆症研究の Baseline 研究として本研究を遂行し、全受診者4448人中の男性2182人の内、2036人を調査し、2008年11月末までに骨密度測定結果、身体計測結果、問診結果のすべてが電子化でき、基本的なデータに欠損がなかった1195人について分析した。

その結果、現在の牛乳飲用が少ないほど、現在の大腿骨近位部と大腿骨頸部骨密度が低いという有意な関連が認められ、現在の牛乳飲用が少ないほど、大腿骨近位部における骨粗鬆症＋骨減少症の有病率が上昇する傾向が認められた。これらの関係は重要な交絡要因である年齢、身長、体重を調整しても変わらなかった。この断面解析における知見を縦断研究によって確認する予定である。

文 献

1. 折茂肇、坂田清美. 第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績. 日本医事新報 2004;4180 : 25-30.
2. Takayama S, Iki M, Kusaka Y, Takagi H, Tamaki S. Rate of mortality with hip fracture and its prognostic factors in an elderly Japanese population. Environ Health Prevent Med 2001 ; 5 : 160-166.
3. Yoshimura N, Kinoshita H, Danjoh S, et al. Prevalence of vertebral fractures in a rural Japanese population. J Epidemiol 1995 ; 5 : 171-175.
4. Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M. Fracture Prediction from Bone Mineral Density in Japanese men and women. J Bone Miner Res 2003 ; 18 : 1547-53.
5. Orwoll E, Blank JB, Barrett-Connor E, et al. Design and baseline characteristics of the osteoporotic fractures in men (MrOS) study—a large observational study of the determinants of fracture in older men. Contemp Clin Trials. 2005 ; 26 : 569-85.
6. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Ensrud KE ; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men : the Osteoporotic Fractures in Men Study. Arch Intern Med. 2008 ; 168 : 735-40.
7. Lynn HS, Woo J, Leung PC, Barrett-Connor EL, Nevitt MC, Cauley JA, Adler RA, Orwoll ES ; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. An evaluation of osteoporosis screening tools for the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. Osteoporos Int. 2008 ; 19 : 1087-92.
8. Freitas SS, Barrett-Connor E, Ensrud KE, Fink HA, Bauer DC, Cawthon PM, Lambert LC, Orwoll ES ; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Rate and circumstances of clinical vertebral fractures in older men. Osteoporos Int. 2008 ; 19 : 615-23.
9. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008 ; 19 : 385-97.
10. McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS, Fern ED, O' Rourke N, Vasikaran S, Kanis JA : The assessment of vertebral deformity : a method for use in population studies and clinical trials. Osteoporos Int 1993, 3 : 138-147
11. Iki M, Kagamimori S, Kagawa Y, Matsuzaki T, Yoneshima H, Marumo F for JPOS Study Group : Bone mineral density of the spine, hip and distal forearm in representative samples of the Japanese female population : Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study Osteoporos Int 2001, 12: 529-537
12. 新谷弘実. 病気にならない生き方. 2005 ; サンマーク出版.
13. 伊木雅之編. 地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン. 2004 ; 日本公衆衛生協会.
14. Owusu W, Willet WC, Feskanich D, et al. Calcium intake and the incidence of forearm and hip fractures among men. J Nutr 1997 ; 127 : 1782-1787.
15. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, et al. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe :

The MEDOS Study. *Osteoporos Int* 1999 ; 9 : 45-54.

16. Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H, Nakamura T, Kishimoto H, Nose T. Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. *Bone*. 1999;24:265-70.