

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

高齢者の転倒と骨粗鬆症に伴う骨折の予防を  
目的とした疫学的環境医学的治療学的研究

(H13-痴呆・骨折-010)

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高岡邦夫

平成16(2004)年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

高齢者の転倒と骨粗鬆症に伴う骨折の予防を目的とした疫学的環境医学的治療学的研究  
主任研究者 高岡邦夫

### II. 分担研究報告書

1. 大腿骨頸部骨折の特徴とその頻度 . . . . . 1  
分担研究者 白木正孝
2. 転倒と骨折に関する縦断的調査 . . . . . 9  
分担研究者 藤原佐枝子
3. 施設入所者でのヒッププロテクター着用と転倒と骨折の調査 . . . . . 14  
分担研究者 小林千益
4. 簡単な問診票を用いた中高年者の転倒リスク評価 一第二報一 . . . . . 19  
分担研究者 橋本淳
5. 改良型ヒッププロテクターの着用率に与える影響 . . . . . 26  
分担研究者 小池達也
6. 転倒予防を目的とした運動療法の効果 . . . . . 35  
研究協力者 中土保

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

### IV. 研究成果の刊行物・別冊

## 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業名簿

高齢者の転倒と骨粗鬆症に伴う骨折の予防を目的とした疫学的環境医学的治療学的研究  
(H13-痴呆・骨折-010)

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	高岡 邦夫	大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学	教 授
分担研究者	藤原佐枝子 白木 正孝 橋本 淳	放射線影響研究所、臨床研究部 成人病診療研究所 大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学	副部長 所 長 講 師
	小林 千益 小池 達也	信州大学医学部、整形外科 大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学	助教授 助教授
	高橋 秀人	JA 長野厚生連富士見高原病院、 整形外科	医 長
	春日 和夫	市立岡谷病院、整形外科	医 長
	三澤 弘道	国保依田窪病院	院 長
	北側 恵史	JA 長野厚生連小諸厚生総合病院、 整形外科	医 長
	内山 茂晴 木下 哲也	諏訪赤十字病院、整形外科 市立甲府病院、整形外科	整形外科部長 医 師
(事務局) 経理事務連絡 担当責任者	霜尾智史	大阪市立大学大学院医学研究科 医学部、整形外科学 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 TEL:06-6645-3851 FAX:06-6645-6260 E-mail:seikei@med.osaka-cu.ac.jp	計理係

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
（総括）研究報告書

高齢者の転倒と骨粗鬆症に伴う骨折の予防を目的とした疫学的環境医学的治療学的研究  
（H13-痴呆・骨折-010）

主任研究者 高岡 邦夫 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科学教室教授

本研究の目的は、骨粗鬆症にともなう骨折の有効かつ効率の良い予防及び治療法を確立することである。骨粗鬆症にともなう脆弱性骨折の発生頻度とその要因を明らかにするために、疫学および環境医学的調査を行うとともに、種々の薬物療法の比較薬効検定とヒッププロテクターの大腿骨頸部骨折予防効果を検討した。

長野におけるコホート研究から、以下のような結果が得られた。日本人女性において、骨粗鬆症に伴って発生しやすい骨折（大腿骨頸部・脊椎・前腕骨遠位）は骨密度に依存して発生頻度が高まり、大腿骨頸部骨折発生頻度は3年間で0.6%と計算された。このうち高リスク群に限っても、大腿骨頸部骨折発生頻度は3年間で2%程度と推測された。したがって、大腿骨頸部骨折防止を目的とした介入試験を行うとすれば、莫大な数の症例数（約1万人）が必要であり、綿密に計画された研究が必要であることが判明した。

広島におけるコホート研究からは、以下のような結果が得られた。2000名の4年間の追跡調査からは、長野での調査と同様に大腿骨頸部骨折の危険因子として、骨密度低値と既存骨折の存在が浮かび上がった。同じ集団で、転倒危険因子についての調査も行った。70歳代の男女の60%は半年に一回以上の転倒を経験しており、そのうち10%は骨折に至る外傷を負っていた。転倒経験者が将来に非脊椎骨折を生じる相対リスクは男性で3.6倍、助成で2.1倍であった。しかし、転倒経験は将来の脊椎骨折リスクは予知しなかった。したがって、上記二つの研究から、大腿骨頸部骨折予防を目的とした介入試験を行う際には、危険因子を有する集団を対象にして実施すれば、比較的少ない症例数でも有意な結果が得られると考えられた。

転倒に関する調査では、過去の報告から易転倒性と関連が示唆される項目に関する簡単な自己記入式の間診票を用いて、過去1年間の転倒発生と関連する項目を見出し、易転倒生の評価に簡易間診票の有用性を検討した。身体活動性（現在の一日歩行量、自宅での運動習慣、運動施設での運動習慣、学生時代の運動習慣）、食習慣（食事制限の有無、食事を抜くことがあるかどうか）、乳製品の摂取頻度、アルコール摂取頻度）、喫煙習慣の有無、歩行能（歩行速度の低下を自覚しているかどうか、杖や歩行器を使用しているか）、身長低下を自覚しているかどうか、円背進行を自覚しているかどうか、膝関節痛を自覚しているかどうか、腰痛を自覚しているかどうか、体幹コルセットを自覚しているかどうかの間診項目の中で、Age-adjustedの単変量logistic regression analysisの結果転倒との関連が示された有意な関連の見られた8項目（一日歩行量、食事を抜くことがある、円背進行の自覚、膝関節痛、身長低下の自覚、歩行速度低下の自覚、杖や歩行器の使用、体幹コルセットの使用）を用いて多変量のlogistic regression analysisを行なった。その結果、円背の進行を自覚している、膝関節痛の自覚、杖や歩行器を使用の3項目のみが過去1年間の転倒の既往と有意な関連を認めることが明らかとなった。つまり円背の進行を自覚していること、膝関節痛を有すること、杖や歩行器を使用していることを問診で確認することで、転倒のリスクの高い患者を抽出することができることが明らかとなった。これらの内容を含む問診票は、限られた時間内で多くの患者の診察を必要とする一般外来では行なう転倒危険度評価として有用であると考えられる。

高齢者で転倒危険因子を有するものでは、ビスフォスフォネート製剤といえども大腿骨頸部骨折を予防できないことが判明している。そのような危険因子を有する高齢者のために開発されたのが、ヒッププロテクターである。北欧を中心にいくつかの大規模試験により、その効果は確認されているが、否定的な研究も存在する。そこで、我が国においては、ヒッププロテクターが果たして有効であるのか否かを明らかにするため、研究を開始した。第一次調査として、北欧で実際に使用されているヒッププロテクター（商品名：セーフヒップ）を用いて、65歳以上の施設入所女性354名を対象に1年間の追跡を行った。しかし、着用継続者はわずか29%で、有用性を検出することは出来なかった。着用率を低下させている原因として、排泄時の着脱困難・不快感・暑さ・疼痛などがあげられた。そこで、第二次調査として、股割れ型のパンツを試作するとともにシエルの有無が装着率に与える影響を検討した。同じく施設に入所する65歳以上の女性103名を半年間追跡した。シエルあり従来型パンツ群、シエルなし従来型パンツ群、シエルなし従来型パンツ群、シエルあり股割れ型パンツ群の4群に無作為に分けて装着率を検討した。いずれの群においても、装着率は急激に減少し、シエルあり群の低下率がより高い傾向が認められた。したがって、股割れ型パンツによっても装着率を上げることは出来ず、さらに装着率低下の主因はシエルにあることが判明した。今後は、パンツ及びシエルともに改良が必要である。また、この研究を通じて介護者の意識改革が装着率に大きな影響を与えていることが明らかになったため、現在は第三次調査として、従来のヒッププロテクターを用いて、施設数を増加（約70施設）させ、施設間における装着率の差とその原因を調査している。

海外に比して大腿骨頸部骨折が少ないとされている我が国においても、大腿骨頸部骨折は被介護人口を増加させる主因であり、特に高齢者集団において本骨折を予防することが厚生労働行政にとって重要である。上に述べた研究結果から、危険因子を有する高齢者をスクリーニングにて抽出し、最適な運動指導のもと、最適な組み合わせの薬物療法を行うかヒッププロテクターを処方することにより、大腿骨頸部骨折発生頻度は激減し、被介護人口の低下につながると確信する。そのためには、さらに詳細な危険因子の抽出・薬物療法のエビデンスの蓄積・ヒッププロテクターの改良が必要である。

分担研究者氏名・所属・職名は別にまとめて記載。

## A. 研究目的

本研究の目的は、骨粗鬆症にともなう骨折の有効かつ効率の良い予防及び治療法を確立することである。骨粗鬆症にともなう脆弱性骨折の発生頻度とその要因を明らかにするために、疫学のおよび環境医学的調査を行うとともに、種々の薬物療法の比較薬効検定とヒッププロテクターの大腿骨頸部骨折予防効果を検討した。

## B. 研究方法

### (1) 長野コホート

成人病診療研究所骨粗鬆症長期介入試験(RIPID-OFIS)に登録した3024例の女性集

団(Nagano cohort)を対象とした。これらの症例からは二次性骨萎縮を来すと考えられる副甲状腺機能亢進症例、副腎腺腫例、ステロイド使用例、腎不全例などを除外した。骨折は外傷性、非外傷性を問わず採用した。結局290例の新規骨折例が1993年から2003年一月までの間に観察された。脊椎新規骨折の診断はGenantらにより報告された半定量法(semi-quantitative method: SQ)により行った。その他の骨折については、骨折が疑われる事象があった場合にその都度疑われる骨折の有無をレントゲン撮影にて確認した。これらの例については同意を得た登録時に採血、採尿し、カルシウム代謝調節ホルモン、骨代謝マーカーを測定した。また脊椎レントゲン撮影を行い、既存の脊椎骨折の有無、および新規脊椎骨

折の有無を1-2年間隔でくり返した。脊椎および全身骨密度をDXA法にて測定し、脊椎レントゲン読影結果とあわせて骨粗鬆症の診断を決定した(2000年度改訂日本骨代謝学会診断基準)。

## (2) 広島コホート

疫学調査集団2356人(47~95歳)を対象に、大腿骨頸部骨折の発生及び転倒発生頻度とその要因に関し、4年間の前向き調査を行った。対象は、放射線影響研究所の成人健康調査(AHS)対象者である。AHSは、原爆放射線被曝が健康に及ぼす影響を調査するために、1950年の国勢調査に基づき、広島市、長崎市およびその周辺地域住民から原爆被曝者およびその対照者からなる約2万人を抽出し、固定集団を設定して、1958年から2年に1回の健診を続け追跡調査を行っている。1994年から1995年の健診時に骨密度測定、脊椎X線検査などを受け、2000年12月末まで追跡された。骨密度は、腰椎(L2-L4)、大腿骨を二重エネルギーX線吸収法(dual X-ray absorptiometry, DXA, QDR-2000, Hologic)で測定した。転倒については、1995年に過去6ヶ月の転倒経験について郵便調査を行った。脊椎骨折X線検査は、1994-95年と1998-2000年に行った。脊椎骨折の診断は半定量的診断法を使った。新しい骨折の判定は、追跡前後のX線椎体像を比較して、椎体高が20%低下している場合を骨折ありとした。脊椎以外の骨折については、6ヶ月に1回行っている郵便調査で骨折の発生を尋ねた。

## (3) 転倒調査及び運動療法

リスク評価のためには、大阪大学骨粗鬆症外来を受診した41歳以上の女性464人を対象とし、アンケート調査を行った。最近1年間の転倒に関連する因子をlogistic regression analysisで検討した。新たに大阪市立大学に設立した転倒予防外来では、外来通院されている65歳以上の独歩可能な女性で、今回の調査の趣旨を理解し、同意を得られた人を対象に研究を行なった。これらの対象者を無作為に運動指導群と非指導群に分け、骨の状態や運動機能を評価

し、その後の転倒と骨折の発生を追跡した。腰椎、胸椎のレントゲン撮影、骨塩定量検査を受けた後、リハビリテーション部診察にてアンケートを記載し運動機能のチェックを受け、運動指導群に対しては運動指導を行なった。

## (4) ヒッププロテクター

一次調査では、老人ホーム入所中の65歳以上の女性を対象とし、無作為にヒッププロテクターを処方し(処方なしとありを設定)、着用してもらい、大腿骨頸部骨折発生予防効果を判定する調査を開始した。老人ホーム等入所の65歳以上の女性354人を本調査に登録した。第二次調査では、研究目的および方法を4施設の入所者に説明し、参加を承諾した歩行可能な65歳以上の女性103名(年齢 $81.2 \pm 7.5$ )を無作為に4群に分け、6ヶ月間の装着率および転倒骨折率の調査を行った。本人あるいは家族から書面によるインフォームドコンセントを得た。従来型パンツか股割れ型パンツかの選択に関しては、クラスター毎に無作為に分け、シエルのあるなしに関しては封筒法による無作為化を行った。開始時に移動能力や歩行速度および嗜好品などについてのアンケート調査を行い、また、観察開始1ヶ月の時点で、施設介護職員に対するアンケート調査も行った。

## (倫理面への配慮)

これらの研究遂行にあたっては、信州大学医学部と大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認および、共同研究を実施する施設の倫理委員会での承認を得て行っている。ヘルシンキ宣言を遵守し、対象者の人権を尊重している。特に研究に協力を依頼する住民および患者には研究の目的および研究の発展によってもたらされる利益、患者に求められる不利益、さらに研究への協力を拒否しても不利益がないことなどについて、十分な理解を得るように説明した上で文書でインフォームドコンセントを得ることを徹底している。患者の個人情報の管理を徹底してプライバシーの保護に配慮している。

## C. 研究結果

### (1) 長野コホート

臨床的背景として、脊椎骨折と大腿骨頸部骨折にはいくつかの特徴が存在した。すなわち、脊椎骨折例は身長が短縮しており、腰椎骨密度、全身骨密度が低く、Al-PおよびDPDが高いことから、高代謝回転である、という特徴であった。一方大腿骨頸部骨折例は高齢であり、体格（体重、身長）が低下しており、全身骨密度が低く、骨吸収が亢進しており、おそらくビタミンD不足によると思われる二次性副甲状腺機能亢進状態であった。Colles骨折、およびその他の骨折についてはこの検討では特徴的な所見は明らかではなかったが、傾向として骨吸収が亢進していた。

骨折部位別に既存骨折の存在を調査したところ、新規骨折無発生例では19%であるのに対し新規脊椎骨折では62%、Colles骨折では31%、大腿骨骨折では57%、その他の骨折では44%に既存の脊椎骨折がみられた。このことから既存骨折の存在はどの部位の新規骨折であれ、危険予知因子であると考えられた。この対象を用いて新規大腿骨頸部骨折の発生率をカップラン-マイヤー推定にて算出した。いずれの階層においても新規大腿骨頸部骨折発生率は極めて低く、10年間の累積で約0.1%程度であった。しかし無介入の例のみをとりだすと、骨粗鬆症例では3年間で1.3%程度の発生率であった。大腿骨頸部骨折新規発生の予測は骨密度によるよりも既存骨折の有無によったほうがより予測効率はよく、3年間で2.2%の発生率であった。

### (2) 広島コホート

広島での長期観察では、1994-95年における平均年齢は、男性63.2±9.9歳、女性65.9±9.7歳であった。追跡期間中に新しく脊椎骨折を起こしたのは、男28人、女163人、脊椎以外の骨折を起こしたのは、男35人、女106人であった。大腿骨頸部骨折発生率は0.9%であった。その危険因子は、高齢、既存骨折、低骨密度であった。高齢になるほど骨量以外の因子の関与が強くなった。過去6ヶ月間に転倒したと

答えた人は、男性では50歳代4%、60歳代7%、70歳代18%、80歳以上20%であった。女性では50歳代5%、60歳代11%、70歳代17%、80歳以上19%で、転倒経験は男女で差はなかった。転倒した人の10-15%に骨折が認められた。

脊椎骨折、脊椎以外の骨折について、年齢、骨密度、過去6ヶ月間の転倒との関係を検討した。脊椎骨折は、年齢が高いほど、骨密度が低いほど、リスクが高かったが、過去6ヶ月間の転倒経験とは関連がなかった。脊椎以外の骨折については、年齢、骨密度、転倒との関連を認めた。年齢が高いほど、骨密度が低いほど骨折発生率は高かった。年齢、骨密度を調整しても、転倒歴があると、骨折リスクは男性で3.6倍、女性で2.1倍であった。

### (3) 転倒調査及び運動療法

歩行能力の低下と関連する項目が転倒歴と関連していた。速度の低下、膝痛、歩行補助具使用が、転倒しやすさと関連していた。歩行速度の低下の自覚に関し、自覚のある群とない群の10m歩行速度を測定したところ、前者は後者と比べて有意に遅かった。簡単な問診票で、転倒危険度を評価することが可能であった。

大阪市立大学病院における転倒予防外来では、現在までのところエントリー数は81名（運動指導あり群41名、なし群40名）であり、再診に至った症例は48名（中途脱落者は4名）であった。これらのうち初診から再診までの間に転倒があったものは15名であった。運動指導群と対照群の間で転倒回数には差を認めず、身体能力では柔軟性の高いものが転倒回数が少ない傾向であった。また、運動指導群では、継ぎ足歩行速度の向上が認められた。

### (4) ヒッププロテクター

一次調査では、老人ホーム等入所の65歳以上の女性354人を本調査に登録した。調査開始1年の中間集計では、着用継続者は29%で、71%は着用を中断していた。着用継続者の約半数(全体の14%)は、着用継続に問題がなかったが、残りの半数(全体の15%)は、着用を継続してはいるものの、片麻痺



や軽度の痴呆があり排泄時に着脱困難を訴えていた。また、着用中断者(全体の71%)の着用中断理由は、着脱不自由が全体の24%、不快(窮屈・蒸れ)が22%、寝たきりとなった者が18%、その他が5%であった。

二次調査では、シェルあり従来型パンツ群、シェルなし従来型パンツ群、シェルなし従来型パンツ群、シェルあり股割れ型パンツ群の4群比較を行った。各群間に、年齢・身長・体重に差は認めなかった。また、20歳時と比較しての身長低下・歩行速度・移動能力・合併症・閉経時期・アルコール、コーヒー、牛乳飲用量・睡眠薬服用頻度に関しても、各群間に差を認めなかった。観察期間中、両群ともに大腿骨頸部骨折は1例も生じなかった。他の部位の骨折も観察されなかった。転倒回数は、シェルあり群9回、シェルなし群3回、従来型パンツ群7回、股割れ型パンツ群5回で各群間に差を認めなかった。装着率は各群ともに、開始直後より急激に低下したが、低下率はシェルあり群でより急激であり、従来型パンツと股割れ型パンツ群の間では、シェルのあるなしにかかわらず差を認めなかった。1ヶ月時点での介護者に対するアンケート調査では、どの群においても対象者に対する指導頻度が少ないことが判明したが、指導を行えば対象者の装着率が向上することも判明した。

#### D. 考察

##### (1) 長野コホート

脊椎新規骨折発生、および大腿骨頸部骨折の新規発生に関するリスクを同定することができた。今年度まで観察を継続することにより若干の症例増加が得られた。骨折発生リスクに関する傾向は症例数の増加にもかかわらず全く変化せず、これらの骨折発生には低骨密度、骨代謝、カルシウム代謝、および転倒リスクがそれぞれ独立に関与していることが推定された。このデータベースを用い、我が国の大腿骨頸部骨折発生率の推定を行い、リスクの高い群でさえ、3年間で2.2%という推定値をえた。今後本骨折予防の介入を行うには約1万人規

模の臨床試験が必要であることから考え、よほど効率的に本骨折を予防する手段が開発されないかぎり、この介入試験を行うことはリスクが大きいと考えられた。本骨折の発生が高齢者に遍在していることより、life time riskは更に低いと予想され、このことも介入試験の実施に対するハードルを高めている。しかし一方では本骨折の発生率は我が国全体としては年ごとに高まっており、その対策は急務である。このようなジレンマを解決する一つの方法は無介入群に対し、介入群に対し、有効であると推定されるあらゆる手段を用いて、介入効果を極限まで高めるという方法が考慮しうるのであろう。そのためにも本骨折の背景解析をどのように行うかは戦略的価値が高い。さらに今回の検討では脊椎既存骨折例において大腿骨頸部骨折発生率が高かったので、脊椎骨折発生抑制効果をsurrogateとして検討してみるのも方法であると考えられた。

##### (2) 広島コホート

転倒は、骨折の重要な危険因子の一つである。大腿骨頸部骨折の受傷機転を調査した結果では、その75%以上が立位もしくは歩行中の転倒によるものであった。地域・老人ホームに住む65-100歳の高齢者を対象にした大腿骨頸部骨折の症例・対照研究では、過去の転倒数と大腿骨頸部骨折の間に強い関係があった。この関係は、女性より男性に強かった。向きを変えるときに転倒は、1方向に歩いている時の転倒よりも大腿骨頸部骨折になりやすかった。また、地域に住んでいる高齢者約7500人を対象にした調査において、転倒と大腿骨頸部骨折発生との関連をみると、調査開始前に転倒経験があったものにおいて大腿骨頸部骨折のリスクが高いことが認められている。本調査においては、年齢、骨密度を調整しても、骨折経験と脊椎以外の骨折との関連が認められた。しかし、脊椎骨折と転倒経験は関連が見られなかった。これは、脊椎骨折の受傷機転は、からだを曲げたり捻ったりした時に、あるいは気づかないうちに骨折していることも多いため、必ずしも転倒が受

傷機転とはならないためと考えられた。骨密度が低い人、過去に転倒経験のある高齢者に対しては、転倒予防の生活指導、ヒッププロテクターなどの装着を指導することは、骨折予防のために重要であると考えられる。

### (3) 転倒調査及び運動療法

簡単な問診表で転倒危険度を調査することが可能であることが判明したので、今後は、これを他の集団にも応用して、評価を行いたい。

運動処方では、股関節骨密度低下を防ぐ維持効果があり、重心動揺、上体起こし、ハーフスクワットなどの運動能力改善効果があった。運動処方によって、転倒と大腿骨頸部骨折を予防できることが期待できる。転倒予防外来の運動処方にも同じ運動メニューを使用しており、より長期で対象者も多い研究へ繋げて行きたい。

### (4) ヒッププロテクター

一次調査で、着用継続者の半数と、着用中断理由のトップを占めた着脱困難に対処するために、新たに会陰部に大きな穴を設け、脱がずに排泄が可能な、ヒッププロテクターを開発した。さらに、着用中断理由の第2位を占めた不快感(窮屈・蒸れ)に対処するために、生地をメッシュにしたヒッププロテクターも開発した。二次調査で、新しく開発したヒッププロテクターによって、着用率が向上することが期待されたが、装着率の向上は認められなかった。最近の研究では、ヒッププロテクターを着けていても大腿骨頸部骨折を予防出来ないという報告も見られる。まず、ヒッププロテクターにより、我が国においても大腿骨頸部骨折予防効果が認められるのか否かを早急に明らかにする必要がある。そこで、より多くの対象者で骨折予防効果を確認するために、本研究事業骨折分野に参加されている他の主任研究者にもご協力をお願いして、大規模なグループ研究(第三次)を開始している。また同時に、ヒッププロテクターの改良そのものにも取り組み始めている。

## E. 結論

海外に比して大腿骨頸部骨折が少ないとされている我が国においても、大腿骨頸部骨折は被介護人口を増加させる主因であり、特に高齢者集団において本骨折を予防することが厚生労働行政にとって重要である。上に述べた研究結果から、危険因子を有する高齢者をスクリーニングにて抽出し、最適な運動指導のもと、最適な組み合わせの薬物療法を行うかヒッププロテクターを処方することにより、大腿骨頸部骨折発生頻度は激減し、被介護人口の低下につながると確信する。我々は、コホート研究を通じて、いくつかの危険因子を捕捉することに成功した。現在は二つのコホートは別々に研究が進行しているが、それぞれのデータを比較し、さらに詳細な危険因子の抽出が可能となると思われる。また、薬物療法のエビデンスの蓄積を行い、日本人にとって最も有効な薬物療法の組み合わせを見つける努力を続けるべきであると考えている。最後に、ヒッププロテクターの改良を行い、日本独自の大腿骨頸部骨折防止装具の開発に取りかからねばならない。

## F. 研究発表

- 1) Clinical outcome and survival after palliative surgery for spinal metastasis. Hirabayashi, H., Ebara, S., Kinoshita, T., Yuzawa, Y., Nakamura, I., Takahashi, J., Kamimura, M., Otsuka, K. and Takaoka, K. *Cancer* 15: 476-484 2003
- 2) Embryonic stem cells injected into the mouse knee joint form teratoma and subsequently destroy the knee joint. Wakitani, S., Takaoka, K., Hattori, T., Miyazawa, N., Iwanaga, T., Takeda, S., Watanabe, T.K. and Tanigami, A. *Rheumatology* 42: 162-165, 2003
- 3) Repair of a proximal femoral bone defect in dogs using porous surfaced prosthesis in combination with recombinant BMP-2 and a synthetic polymer carrier. Murakami N., Saito

- N., Takahashi, J., Ota, H., Horiuchi, H., Nawata, M., Okada, T., Nozaki, K. and Takaoka, K. *Biomaterials* 24: 2153-2159, 2003.
- 4) Anterior thoracic spinal fusion in dogs by injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and a synthetic polymer. Takahashi, J., Saito, N., Ebara, S., Kinoshita, T., Ito, h., Okada, T., Nozaki, K. and Takaoka, K. *Journal of Spinal Disorders & Techniques* 16: 137-143, 2003.
  - 5) Polyethylene wear particles in synovial fluid after total knee arthroplasty. Minoda, Y., Kobayashi, A., Iwaki, H., Miyaguchi, M., Kadoya, Y., Ohashi, H., Yamano, Y. and Takaoka, K. *Clinical orthopedics & Related Research* 410: 165-172, 2003.
  - 6) Triple primary sarcoma in Werner syndrome with a novel mutation. Nakamura, Y., Shimizu, T., Ishikawa, Y., Matsumoto, T., Sugimoto, M., Goto, M., Yoshimura, Y., Wakitani, S. and Takaoka, K. *Rheumatology* 42:797-800, 2003.
  - 7) Local bone formation by injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 contained in polymer carriers. Saito, N., Horiuchi, H., Ota, H., Takahashi, J., Murakami, N., Nawata, M., Kojima, S., Nozaki, K. and Takaoka, K. *Bone*, 23:381-386, 2003.
  - 8) High serum level of menatetrenone in male patients with ossification of posterior longitudinal ligament. Yamada, K., Inui, K., Iwamoto, M., Nakamura, H., Tsujio, T., Konishi, S., Ito, Y., Takaoka, K. and Koike, T *Spine* 28: 1789-1793, 2003.
  - 9) Cooperative inhibition of bone morphogenetic protein signaling by smurf1 and inhibitory smads. Murakami, G., Watanabe, T., Takaoka, K., Miyazono, K. and Imamura, T. *Molecular Biology of the Cell*. 14: 2809-2817, 2003.
  - 10) Temporal and spatial expression of BMP receptors and noggin during BMP-2-induced ectopic bone formation. Nakamura, Y., Wakitani, S., Nakayama, J., Wakabayashi, S., Horiuchi, H. and Takaoka, K. *J. Bone and Mineral Research* 18: 1854-1862, 2003.
  - 11) Palsy of nerve root after midsagittal-splitting laminoplasty of the cervical spine. Minoda, Y., Nakamura, H., Konishi, S., Nagayama, R., Suzuki, E., Yamano, Y. and Takaoka, K. *Spine* 28: 1123-1127, 2003.
  - 12) Ishida R, Emi M, Ezura Y, Iwasaki H, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, et al. Association of a haplotype (196Phe/532Ser) in the interleukin-1-Receptor-associated kinase (IRAK1) gene with low radial bone mineral density in two independent populations. *J Bone Miner Res* 18: 419-423, 2003.
  - 13) Shiraki M, Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H, Taketani Y, Minaguchi H, Inoue T, Morita R, Morii H, Yamamoto K, Ohashi Y, Orimo H. A double-blind dose-ranging study of risedronate in Japanese patients with osteoporosis (a study by the risedronate late phase II research group). *Osteoporosis Int* 14: 225-234, 2003.
  - 14) J-T Chen, Shiraki M. Menopausal hot flush and calcitonin gene-related peptide; effect of Keishi-bukuryogan, a kampo medicine, related to plasma calcitonin gene-related peptide level. *Maturitas* 45:199-204,

- 2003.
- 15) Ishida R, Ezura Y, Emi M, Kajita M, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T, Inoue S, Shiraki M, Ito H, Orimo H. Association of a promotor haplotype (1542G/-525C) in the tumor necrosis factor receptor associated factor-interacting protein gene with low bone mineral density in Japanese women. *Bone* 33:237-241, 2003.
  - 16) Ezura Y, Nakajima T, Kajita M, Ishida R, Inoue S, Yoshida H, Suzuki T, Shiraki M, Hosoi T, Orimo H, Emi M. association of molecular variants, haplotypes, and linkage disequilibrium within the human vitamin d-binding protein (DBP) gene with post menopausal bone mineral density. *J Bone Mineral res* 18: 1642-1649, 2003.
  - 17) Fukunaga M, Nakamura T, Shiraki M, Kuroda T, Ohta H, Hosoi T, Orimo H. Absolute height reduction and percent height ratio of the vertebral body in incident fracture in Japanese women. *J Bone Miner Metab* 22: 104-110 2004.
  - 18) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suguki G, Fukunaga M. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Min Res* 2003 18:1547-1553,2003.
  - 19) Hagino H, Fujiwara S, Nakashima E, Nanjyo Y, Teshima R. Case-control study of risk factors for fractures of the distal radius and proximal humerus among the Japanese population. *Osteoporosis Int* 15:226-230,2003.
  - 20) 藤原佐枝子 骨量測定・骨粗鬆症検診による骨折・骨粗鬆症予防のエビデンス 日本衛生学雑誌 58:338-346,2003
  - 21) 藤原佐枝子, 増成直美, 鈴木元, 福永仁夫 超音波骨量測定値による骨折予知 Osteoporosis Japan 12:73-76,2004
  - 22) 藤原佐枝子 骨粗鬆症の診断 骨粗鬆症治療 2:54-59,2003
  - 23) 藤原佐枝子 疫学(発生頻度など)的事項 The BONE 17:559-562,2003.
  - 24) 藤原佐枝子 骨折のrisk assessment. Geriatric Medicine 41:1601-04,2003.
  - 25) 藤原佐枝子 骨粗鬆症の疫学と骨折リスク Hormone Frontier in Gynecology. 10:335-340,2003.
  - 26) 藤原佐枝子 骨粗鬆症の疫学 性差に注目して Clinical Calcium 13:1385-90,2003.
  - 27) 藤原佐枝子 危険因子の民族差 カレントセラピー 22:59-61,2004
  - 28) 藤原佐枝子 脊椎の発生率 日本臨床 62(Suppl 2):201-204,2004.
  - 29) 藤原佐枝子 骨折リスクの予測因子 日本臨床 62(Suppl 2):583-586,2004.
  - 30) 藤原佐枝子 骨代謝マーカーによる骨粗鬆症スクリーニング 骨代謝マーカー(福永仁夫編)メディカルビュー社 東京 p215-218, 2003
  - 31) 小林千益, 高岡邦夫: 変形性股関節症. 宮坂信之, 野田正樹, 西岡久寿樹(編), 骨関節疾患. pp365-368, 朝倉書店, 東京, 2003
  - 32) 小林千益: B. 股関節. 中村利孝, 吉川秀樹(編), ゴールドスタンダード整形外科: 外傷・救急. pp293-301, 南江堂, 東京, 2003
  - 33) 小林千益: チャンレイ人工股関節①. 村瀬鎮雄, 廣橋賢次(編), 股関節症: 患者と医師のためのガイド, 第2版, pp194-200, 金原出版, 東京, 2003
  - 34) Kobayashi S, Takahashi HE, Ito A, Saito N, Nawata M, Horiuchi H, Ohta H, Ito A, Iorio R, Yamamoto N, Takaoka K: Trabecular minimodeling in human iliac bone. *Bone* 32(2): 163-9, 2003
  - 35) Kobayashi S, Saito N, Nawata M, Horiuchi H, Iorio R, Takaoka K: Total hip arthroplasty with bulk femoral head autograft for acetabular

- reconstruction in developmental dysplasia of the hip. *J Bone Joint Surg (Am)* 85:615-621, 2003
- 36) 小林千益、高岡邦夫：セメント固定人工股関節の臨床成績. *New Mook 整形外科* 13: 232-238, 2003
- 37) Ohta H, Kobayashi S, Saito N, Nawata M, Horiuchi H, Takaoka K: Sequential changes in periprosthetic bone mineral density following total hip arthroplasty: a 3-year follow-up. *J Bone Miner Metab* 21: 229-233, 2003
- 38) 太田浩史、小林千益、斎藤直人、縄田昌司、薄井勇紀：股関節疾患に合併した腸恥滑液包炎の3例. *中部整災誌* 46:711-2, 2003
- 39) 小林千益、白木正孝、高岡邦夫：骨粗鬆症学(基礎・臨床研究の新しいパラダイム)：骨粗鬆症の治療法：薬物療法：併用療法：ビスホスフォネートと活性型ビタミンD3. *日本臨床* 62(増刊号2): 461-5, 2004.
- 40) 堀内博志、小林千益、水野理介、大橋俊夫：ステロイド誘発大腿骨頭壊死症モデル家兎へのサイクロオキシゲナーゼ阻害剤投与の影響：骨壊死予防の可能性の検討. *厚生労働省難治性疾患克服研究事業：骨・関節系調査研究班：特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会：平成15年度研究報告書* 27-9, 2004
- 41) 小林千益、堀内博志、山本卓明、本村悟朗、神宮寺誠也、佛淵孝夫、重松正森、樋口富士男、大園健二、坂井孝司、菅野伸彦、高尾正樹、進藤裕幸、榎本寛、岡野邦彦、大橋弘嗣、高岡邦夫、久保俊一、井上重洋、藤岡幹浩、松本忠美、杉森端三：特発性大腿骨頭壊死症に対する人工股関節置換術の術後成績：多施設共同研究. *厚生労働省難治性疾患克服研究事業：骨・関節系調査研究班：特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会：平成15年度研究報告書* 92-3, 2004
- 42) 大橋俊夫、水野理介、堀内博志、小林千益：ステロイド誘発大腿骨頭壊死症モデル家兎へのサイクロオキシゲナーゼ阻害剤投与の影響：骨髄内抵抗血管のアラキドン酸による拡張反応に対する作用. *厚生労働省難治性疾患克服研究事業：骨・関節系調査研究班：特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会：平成14~15年度総合研究報告書* 5-8, 2004
- 43) 小林千益、堀内博志、山本卓明、本村悟朗、神宮寺誠也、佛淵孝夫、重松正森、樋口富士男、大園健二、坂井孝司、菅野伸彦、高尾正樹、進藤裕幸、榎本寛、岡野邦彦、大橋弘嗣、高岡邦夫、久保俊一、井上重洋、藤岡幹浩、松本忠美、杉森端三：特発性大腿骨頭壊死症に対する人工股関節置換術の術後成績：多施設共同研究. *厚生労働省難治性疾患克服研究事業：骨・関節系調査研究班：特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会：平成14~15年度総合研究報告書* 103-4, 2004
- 44) 小池達也：骨粗鬆症 ガイドライン外来診療2003 (泉隆英編、日経メディカル開発、pp236-244、東京、2003)
- 45) 大川得太郎、和田麻由子、北輝男、佐藤哲也、高岡邦夫、小池達也：高齢女性の骨塩量に対する体操療法の長期経過観察 *Osteoporosis Japan* 11: 242-245, 2003
- 46) K. Yamada, K. Inui, M. Iwamoto, H. Nakamura, T. Tsujio, S. Konishi, Y. Ito, K. Takaoka, T. Koike: High serum levels of menatetrenone in male patients with ossification of the posterior longitudinal ligament *Spine* 28 1789-1793, 2003
- 47) 小池達也：骨疾患からみた軟骨細胞の分子制御 *骨粗鬆症治療* 2: 279-285, 2003
- 48) 小池達也：足関節・足 整形外科徒手検査法 (高岡邦夫編)、メジカルビュー社、東京、98-113, 2003
- 49) Nakajima R, Inada H, Koike T, Yamano T.: Effects of leptin to cultured growth plate chondrocytes. *Horm Res* 60: 91-98, 2003
- 50) 小池達也・高岡邦夫：大腿骨頸部骨折の予防ーヒッププロテクターの効用

Medicina 40 : 1732-1734, 2003

80,1839-1842, 2003

51)小池達也、小林章郎、木村浩明、中尾佳裕、鞆浩康、伊藤陽一、乾健太郎、上原千典：関節リウマチ患者における民間療法の利用状況 Clin Rheumatol

15 : 290-294, 2003

52)島津晃、中土保、小池達也、八木敬子、北野和美、西平久美子、佐藤祐介、中尾はるみ：脳血管障害例の脳computer tomography所見と手指変形との関連

南大阪病院医学雑誌 51 : 17-24, 2003

53)Nampei A., Hashimoto J., Hayashida K., Tsuboi H., Shi K., Miyashita H., Yamada T., Matsukawa N., Matsumoto M., Morimoto S., Ogihara T., Ochi T., Yoshikawa H. Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) is highly expressed in osteocytes in human bone J Bone Min Metab 22, in press

54)Nishikawa M., Tomita T., Fujii M., Watanabe T., Hashimoto J., Sugamoto K., Ochi T., Yoshikawa H. Total ankle replacement in rheumatoid arthritis Int Orthop. 28, 123-126, 2003

55)Toyosawa S., Tomita Y., Kishino M., Hashimoto J., Ueda T., Tsujimura T., Aozasa K., Ijuhin N., Komori T. Expression of dentin matrix protein 1 in tumors causing oncogenic osteomalacia. Modern Pathology, 5 : 2004

56)橋本 淳:疾患の解説：骨粗鬆症、関節リウマチ、変形性関節症わかりやすい疾患と処方薬の解説 p126、p128-129、p130-131, 2003

57)岸本英彰、楊 鴻生、太田博明、五來逸雄、橋本 淳、中塚喜義、吉本祥生、牧田和也:CM-100によるQUSの基準値とcut-off値 Osteoporosis Japan 11, 307-310, 2003

58)橋本 淳、吉川秀樹:特集・抗加齢療法  
のめざすもの 骨粗鬆症 臨床と研究

G. 知的所有権の取得状況：特になし

## II. 分担研究報告

## 大腿骨頸部骨折の特徴とその頻度

白木正孝 成人病診療研究所、所長

### 要旨

高齢女性の骨折発生に関して前向き研究を行い、その危険因子解析を行うことで、臨床的特徴を骨折部位別に明らかにした。骨折の発生には低骨密度（骨粗鬆症）、高代謝回転、ビタミン D 不足などが関与しており、転倒リスク因子としての中樞神経系異常や姿勢の異常および変性変形の存在などが骨折の発生に関与していた。これら高リスク群にあっても大腿骨頸部骨折新規発生率は脊椎骨折にくらべると極めて低く、3 年間で 2%程度と予測された。従って大腿骨頸部骨折の介入試験実施においては慎重な試験計画がたてられなければ実施リスクは極めて高いと予想された。いくつかの解決方法について考察した。

### A. 研究目的

骨粗鬆症に伴う骨折は骨粗鬆症の合併症であり、このものが発生すると、完全な意味での治癒は期待しがたく、骨折後に各種の後遺症を残し、結果的に患者の ADL や QOL が障害される。骨粗鬆症の骨折の発生部位は頻度順に脊椎、前腕骨遠位端、大腿骨頸部などが知られている。しかし、これら骨折の発生頻度を前向きに検討した報告は少なくとも我が国においてはなく、このことが、骨折に対する介入試験の試験デザインの設定に関し大きな障害となっている。前年度においては骨粗鬆症に伴いやすい骨折の病前検査の特徴について調査し、どのような代謝上の特性を有する例がより骨折のリスクが高いかを骨折部位別に検討した。さ

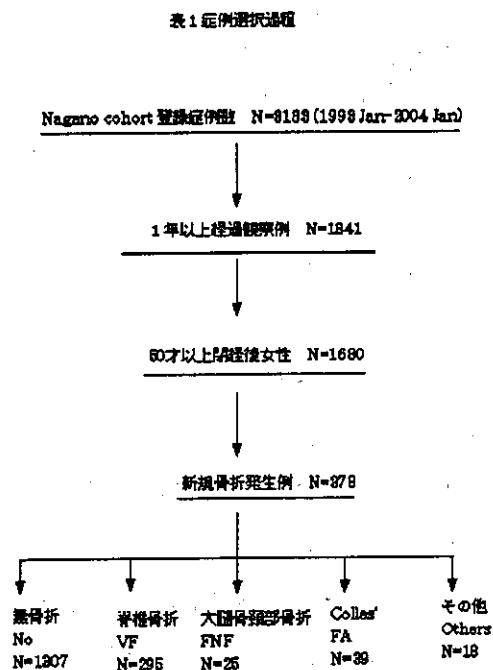
らに骨折の契機には転倒が関与すると思われるので、転倒リスクと骨折の発生について前向き調査で検討を加えた。結果的に高齢女性の骨折のなかには既知の骨折危険因子では説明できない骨折群が存在することが明らかとなり、その臨床的特徴を明らかにすることができた。今年度においては前向き調査により日本人閉経後女性の大腿骨頸部骨折の頻度調査をまとめ、カプラン-マイヤー法による骨折発生頻度推定を行った。この結果をもとに、大腿骨頸部骨折予防試験においてはどの程度の症例数が必要であるかを推定した。このような研究は大腿骨頸部骨折予防介入試験デザイン上不可欠な基礎データである。

### B. 研究対象および方法：研究対象



は成人病診療研究所骨粗鬆症長期介入試験(RIPID-OFIS)に登録した3024例の女性集団(Nagano cohort)より、以下の表1に示す過程で症例選択を行った。

表1 症例選択過程



これらの症例からは二次性骨萎縮を来すと考えられる副甲状腺機能亢進症例、副腎腺腫例、ステロイド使用例、腎不全例などを除外した。骨折は外傷性、非外傷性を問わず採用した。今回の検討では骨粗鬆症治療の有無は問わなかった。結局 290 例の新規骨折例が 1993 年から 2003 年一月までの間に観察された。脊椎新規骨折の診断は Genant らにより報告された半定量法(semi-quantitative method: SQ)により行った。その他の骨折については、骨折が疑われる事象があっ

た場合にその都度疑われる骨折の有無をレントゲン撮影にて確認した。これらの例については同意を得た登録時に採血、採尿し、カルシウム代謝調節ホルモン、骨代謝マーカーを測定した。また脊椎レントゲン撮影を行い、既存の脊椎骨折の有無、および新規脊椎骨折の有無を 1-2 年間でくり返した。脊椎および全身骨密度を DXA 法にて測定し、脊椎レントゲン読影結果とあわせて骨粗鬆症の診断を決定した(2000 年度改訂日本骨代謝学会診断基準)。

## C 結果

### 1) 対象症例の背景

対象の背景につき表2に示した。

表2 対象の背景

項目	平均±SD
年齢(才)	65.5±8.9
体重(Kg)	49.9±7.6
身長(cm)	150.0±6.2
閉経後期間(年)	16.0±10.0
平均観察期間(日)	1150±784
骨粗鬆症有病率	55.5%

### 2) 新規骨折発生までの期間。

これらの例において新規骨折が発生するまでの期間を調査した。

**表 3 各骨折の発生までの観察期間。**

骨折種類	N	平均観察期間 (日) ±SD
脊椎	295	962±728
Colles	39	1031±869
大腿骨 頸部	26	1248±887
その他	18	885±600

骨折までの期間は症例によりばらつきが大きかったが、大腿骨頸部骨折発生までの期間が他の骨折に比べ長い傾向にあった。

この骨折までの期間を骨粗鬆症の有無別に比較したものが表 4 である。

**表 4 骨密度および骨折種類別にみた新規骨折発生までの期間**

骨折種類	骨粗鬆症	N	平均日数	P
脊椎	+	228	826	<0.0001
	-	80	1478	
大腿骨 頸部	+	14	886	0.0050
	-	12	1669	
Colles	+	21	667	0.0005
	-	18	1456	
その他	+	11	762	ns
	-	7	1078	

表から明らかのように、全ての

骨折部位において非骨粗鬆症例は骨粗鬆症例に比べ、骨折に至る期間が約 1.5-2 倍長くかかることが明らかであった。このことはこれらの骨折の発生に骨密度依存性および罹病期間依存性が存在することを示している。しかし、一方では非骨粗鬆症であるにもかかわらず骨折を生じている例は脊椎骨折で 295 例中 80 例 (27.1%)、大腿骨頸部骨折では 26 例中 12 例 (46%)、Colles 骨折で 39 例中 18 例 (46%) 存在している。非骨粗鬆症の大腿骨頸部骨折例中、大腿骨頸部骨密度測定が行えた 6 例中 3 例は大腿骨頸部骨密度が骨粗鬆症領域にあった。すなわちこれらの例を脊椎骨密度で評価すると骨粗鬆症の見のがしが発生することを示している。見のがしの最大の要因は脊椎変性変形の存在であった。従って、脊椎変性変形が強く骨密度が骨粗鬆症領域にならないものについては大腿骨頸部骨密度を測定しなければならない。

### 3) 骨折種類別臨床背景

まず各骨折の臨床的特徴を知るため骨折部位別の臨床背景を検討した。表 5 は検討した臨床背景のうち、特に重要と思われるものにつきまとめた。

表 5 骨折部位別特徴

項目	No	VF	FA	FNF	Others	P
Age (yo)	<b>64.1± 8.5</b>	<b>71.1± 7.7</b>	65.2± 9.4	<b>77.4± 7.5</b>	65.3± 8.8	No vs VF, FNF <0.0001
BW (Kg)	<b>50.1± 7.5</b>	49.1± 8.1	50.7± 1.0	<b>47.8± 9.0</b>	48.8± 8.2	No vs VF, FNF, 0.0305, 0.0467
BH (m)	<b>1.50± 0.06</b>	<b>1.47± 0.06</b>	1.51± 0.06	<b>1.47± 0.08</b>	1.49± 0.06	No vs VF, FNF 0.0109~0.0001
LBMD (Z Score)	<b>-0.296± 1.407</b>	<b>-0.795± 1.228</b>	-0.477± 1.348	0.218± 1.555	-0.776± 1.189	No vs VF 0.0001
TBMD (Z Score)	<b>0.177± 1.035</b>	<b>-0.174± 0.992</b>	0.036± 1.018	-0.005± 1.000	-0.249± 0.973	No vs VF 0.0001
Al-P (IU)	<b>183±59</b>	<b>163±64</b>	185±63	185±67	192±54	No vs VF 0.0013
OC (ng/ml)	12.9± 4.9	12.8± 5.0	12.1± 3.4	12.6± 4.1	12.7± 4.2	Ns
DPD (nM/mM Cr)	<b>7.2±3.2</b>	<b>8.4±2.9</b>	7.9±2.3	<b>9.4±3.8</b>	8.0±2.5	No vs VF, FNF 0.0001, 0.0027
PTH (pg/ml)	<b>36±14*</b>	37±18	39±17	<b>47±16</b>	43±18	No vs FNF 0.0009
25-VD (ng/ml)	<b>21±7*</b>	21±6	19±6	<b>16±5</b>	18±5	No vs FNF 0.0015

No: 骨折無、VF;脊椎骨折、FA; Colles 骨折、FNF;大腿骨頸部骨折、Others;  
その他骨折、LBMD;腰椎骨密度、TBMD;全身骨密度、OC;オステオカルシ  
ン(RIA)、DPD;デオキシピリジノリン、25-VD;25-OH vitamin D

骨折例は表5より明らかかなように脊椎骨折と大腿骨頸部骨折にはいくつかの臨床的特徴が存在した。すなわち、脊椎骨折例は身長が短縮しており、腰椎骨密度、全身骨密度が低く、AI-P および DPD が高いことから、高代謝回転である、という特徴であった。一方大腿骨頸部骨折例は高齢であり、体格（体重、身長）が低下しており、全身骨密度が低く、骨吸収が亢進しており、おそらくビタミンD 不足によると思われる二次性副甲状腺機能亢進状態であった。Colles 骨折、およびその他の骨折についてはこの検討では特徴的な所見は明らかではなかったが、傾向として骨吸収が亢進していた。

#### 4) 既存骨折有病率

骨折部位別に既存骨折の存在を調査したところ、新規骨折無発生例では19%であるのに対し新規脊椎骨折では62%、Colles 骨折では31%、大腿骨骨折では57%、その他の骨折では44%に既存の脊椎骨折がみられた。このことから既存骨折の存在はどの部位の新規骨折であれ、危険予知因子であると考えられた。

#### 5) 新規大腿骨頸部骨折発生頻度。

この対象を用いて新規大腿骨頸部骨折の発生率をカップラン-マイヤー推定にて算出した。図1には観察開始時の骨密度を正常、骨減少、お

よび骨粗鬆症に分類し、それぞれの階層における発生率を算出した。いずれの階層においても新規大腿骨頸部骨折発生率は極めて低く、10年間の累積で約0.1%程度であった。しかし無介入の例のみをとりだすと、骨粗鬆症例では3年間で1.3%程度の発生率であった。図2は既存脊椎骨折の有無別にみた発生率を示す。ここからもわかるように大腿骨頸部骨折新規発生の予測は骨密度によるよりも既存骨折の有無によったほうがより予測効率はよく、3年間で2.2%の発生率であった。

#### 6) 大腿骨頸部骨折介入試験に必要な症例数。

ここで試験デザインは二群間比較とし、介入により骨折予防効果が30%抑制しうると仮定した。検定方法はログランク検定で有意水準は片側検定で5%、検出力80%に設定し、必要症例数をnQuery Advisor Ver5.0にて算出した。結果を表6に示す。表から明らかかなように最も発生頻度が高いと予想される既存骨折を有する例を集積しても一群5300例、二群合計で約1万人の症例が必要であることになる。海外ではリセドロネートのHIP研究において8000名規模の試験が行われているが、我が国における頸部骨折の発生頻度の少なさを考慮