

厚生労働科学研究費補助金

痴呆・骨折臨床研究事業

**骨粗鬆症に伴う大腿骨頸部骨折の  
効果的かつ効率的予防に関する臨床的研究**

(H16-痴呆・骨折-014)

**平成16年度 総括・分担研究報告書**

主任研究者 高岡邦夫

平成 17(2005) 年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告書

骨粗鬆症に伴う大腿骨頸部骨折の効果的かつ効率的予防に関する臨床的研究

主任研究者 高岡邦夫

## II. 分担研究報告書

1. 体格関連要因と大腿骨頸部骨折発生との関係—縦断的調査— …………… 1

分担研究者 藤原佐枝子

2. 大腿骨頸部骨折の病前特徴 …………… 7

分担研究者 白木正孝

3. 日本人の生検腸骨の海綿骨形態計測 …………… 16

分担研究者 小林千益

4. 女性骨粗鬆症患者での転倒率に対するVitamin D内服の影響に関する検討 …… 19

分担研究者 橋本 淳

5. 外側型ヒッププロテクターの効果判定と改良 …………… 22

分担研究者 小池達也

## 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

厚生労働科学研究費補助金 痴呆・骨折臨床研究事業名簿

骨粗鬆症に伴う大腿骨頸部骨折の効果的かつ効率的予防に関する臨床的研究  
(H16-痴呆・骨折-014)

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	教授
分担研究者	藤原佐枝子	放射線影響研究所臨床研究部	部長
	白木正孝	成人病診療研究所	所長
	小林千益	信州大学医学部学科運動機能学	助教授
	橋本淳	大阪大学大学院医学研究科器官制御外科学	講師
	小池達也	大阪市立大学大学院医学研究科リウマチ外科学	助教授
経理事務連絡 担当責任者	中野洋志	大阪市立大学医学部附属病院管理課計理係 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3 TEL 06-6645-2811 FAX 06-6646-3463 E-mail; seikei@med.osaka-cu.ac.jp	計理係

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（痴呆・骨折臨床研究事業）  
総括研究報告書

骨粗鬆症に伴う大腿骨頸部骨折の効果的かつ効率的予防に関する臨床的研究  
(H16-痴呆・骨折-014)

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教授

### 研究要旨

高齢化とともに要介護人口の増加が続いている我が国において、骨粗鬆症および関連する骨折を防止することは非常に重要である。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、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。

コホート研究としての広島・長野における継続的な研究から、以下の二つの結果が得られた。まず、広島コホートでは大腿骨頸部骨折と関連する因子の抽出を行った。ヒッププロテクターは、転倒時の衝撃を和らげ、骨折予防効果があることが報告されている。そこで、一般住民を対象とするコホート調査から、臀部周囲の脂肪組織量を反映すると考えられる臀部周囲径、脂肪量、体重などの要因が、大腿骨頸部骨折発生を予知するかを検討した。対象者は放射線影響研究所の疫学調査集団3,323人（男1,097人、女2,226人、平均年齢67歳）である。この集団を2004年まで追跡し、体格関連因子と大腿骨頸部骨折との関係を検討した。追跡中に29人（男1人、女28人）に大腿骨頸部骨折が発生した。年齢、性を調整した単変量解析で、大腿骨頸部骨折発生と統計的に有意に関連があったのは、大腿骨頸部骨密度と体重であった。Body mass index, 10年前からの体重差、臀部周囲径、DXAで測定した体幹部脂肪量とは有意な関係は見られなかった。多変量解析で、体重、大腿骨頸部骨密度を変数として入れると、体重と骨折の関係の有意性は消失し、大腿骨頸部骨密度のみ骨折を予知した。体重が骨折を予知するのは、骨密度を介して予知すると考えられた。結論として、骨密度を考慮に入れない場合には、体重は大腿骨頸部骨折の予測因子となったが、骨密度を考慮に入れると、骨折との関係は見られなくなり、骨密度のみ骨折を予測した。臀部周囲径、脂肪量、10年間の体重変化は、大腿骨頸部骨折を予測しなかった。しかし、今回の調査では骨折発生数が少なく結論を得るためには、より長期の追跡が必要である。

長野コホートからは、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、病前の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、コラーゲン代謝の異常および脊椎変性の違いがそれぞれの骨折に関与していた。これらの病前特徴を考慮することにより各骨折発生の予知がなされる可能性があり、今後各骨折の予測アルゴリズムの開発に有効である

項目が抽出できた。

また、今後の研究の基礎データとして腸骨生検標本における日本人の特徴を抽出した。DXA骨密度測定などでは主に骨量しか解らないが、生検腸骨の骨形態計測では骨量ばかりでなく骨梁構築、類骨量、骨形成と骨吸収の状態、石灰化速度、骨代謝回転などが解り、骨粗鬆症などの骨代謝性疾患の診断や治療評価に有用である。しかし、これまでに日本人の正常値に関するデータが乏しく、外国文献などを診断時に参照してきた。今回、骨代謝異常のない成人日本人49人の生検腸骨の海綿骨形態計測を行い、性別・年齢階級別に平均と標準偏差を求めた。女性44人の値を骨量と骨代謝回転に関しReckerらの報告と比較した場合、骨量と骨代謝回転の両者が1標準偏差以内で一致したのは3人だけであり、35人(80%)は骨量減少があり、25人(57%)は低骨代謝回転であり、22人(50%)が低骨代謝回転性骨粗鬆であった。今回の結果は、日本人の生検腸骨の性別年齢階級別の海綿骨形態計測値が、外国人のものと異なることを示すとともに、今後、日本人の生検腸骨の骨形態計測の基準となりうる。

転倒を防ぐことも骨折予防に有効であると考えられるが、今年度はビタミンDの影響を前向き研究ではないが検討した。これまでの多数の報告で、ビタミンDと転倒の関係が論じられてきた。転倒と関連するbody swayや筋力がビタミンD投与や血中のビタミンD濃度と関連すること、ビタミンDとカルシウムの併用により転倒が減少することなどが報告され、血中のビタミンD濃度が高いことあるいはビタミンDの投与により転倒が減少すると考えられている。しかし、日本人高齢女性でのデータはなく、今回は骨粗鬆症外来通院中の日本人高齢女性を対象にビタミンDと転倒の関係を調査した。110名（平均±標準偏差：年齢69.3±8.3歳、BMI21.2±2.5、身長153±5.5 cm）の骨粗鬆症患者を対象とした解析を行った。予想に反して、ビタミンD使用群と非使用群の間に転倒率に全く差は見られなかった。さらに同一患者でビタミンD使用期間と非使用期間での転倒率の比較をしたところ、borderline significantではあるがビタミンD投与中の時期の方がむしろ転倒率の高い傾向がみられた。さらに詳細な検討が必要である。

最後に、ヒッププロテクターの無作為化試験での約1年間の結果を報告できる段階に達した。骨粗鬆症に伴う大腿骨頸部骨折は、高齢者の生活レベルを著しく損ね、時には寝たきりや死亡を引き起こす。その予防に関しては、これまでに薬物療法や運動療法が報告されているが、十分な効果を発揮しているとは言い難い。一方、外側型ヒッププロテクターは大腿骨頸部骨折の予防方法として開発された装具であるが、いくつかの臨床研究では非常に有用な予防方法であることが示された。しかし、その後の研究では効果がないと判定されたものもあり、現時点ではやはり十分な証拠があるとは言い難い。そこで、約600名の施設入所高齢女性を対象として、無作為化前向き試験を行い、プロテクターにより60%以上の骨折予防効果が存在することが判明した。

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) 広島コホート

対象は、放射線影響研究所の成人健康調査(AHS)対象者で、1994年から1995年の健診時に骨密度測定、脊椎X線検査、体格測定などを受け、2000年まで追跡された3,323人(男1,097人、女2,226人)である。1994年から1995年の健診時に体重、身長を測定した。体重差は、10年前の健診時に測定した体重と現在の体重差を求めた。骨密度は二重エネルギーX線吸収法(dual X-ray absorptiometry, DXA, QDR-2000, Hologic)を用いて、大腿骨頸部骨密度を測定した。対象者の一部651人(男236人、女415人)については、DXAを用いて、全身脂肪量を測定し、頭部を除いた体幹部脂肪量を算出した。大腿骨頸部骨折は、健診時に医師が病歴を聴取した。解析はCox回帰分析を使った。

### 2) 長野コホート

成人病診療研究所骨粗鬆症観察研究(Nagano cohort)に登録した3024例の女性集団(Nagano cohort)より、以下の基準に合致する例を選択した。

- 1) 一年以上の経過観察が行われた例。
- 2) 閉経後婦人
- 3) 二次性骨粗鬆症を除外
- 4) 代謝性骨疾患を除外
- 5) 治療の有無を問わず。

以上の選択基準で選択された例は1617例であり、そのうち409例に何らかの新規骨折が見い出された。新規脊椎骨折の判定はGenantらの方法により、その他の部位の骨折は骨折を疑わせるeventがある度に当該部位のレントゲン撮影を行い確認するか、または他診療施設による判定をもって骨折が発生したと考えた。骨密度はDXA法にて行い、骨代謝マーカーとして尿中pyridinolineおよびdeoxypyridinolineをHPLC法にと測定した。PTHはNichols社製Intact PTH IRMAキットにより測定した。25-hydroxyvitamin DはHPL法により精製後、CPB法にて測定した。コラーゲン変性の指標としてコラーゲンの過酸化物であるpyrralineおよびpentosidineを測定した。

### 3) 海綿骨形態計測

変形性股関節症で人工股関節置換術を行う患者で、骨代謝性疾患の合併や骨代謝に影響する薬剤を使用していない者に、手術時に腸骨生検を行った。生検に先立ってテトラサイクリンを2回投与した。生検腸骨は70%アルコール固定、Villanueva骨染色、メチルメタクリレート包埋を行った後、約5 $\mu$ m厚の非脱灰薄切標本を作製した。半自動骨形態計測システムで骨形態計測を行った。

### 4) ビタミンDと転倒

骨粗鬆症外来に定期的に通院し、年1度の定期的骨密度測定を行なっている女性患者を対象とする。毎年の骨密度測定時に転倒回数を問診で調査を行ない、定期的な骨密度測定の際の骨粗鬆症の薬物療法の変更は行わず、薬剤の変更は骨密度検診、転倒に関する問診調査の後に行う。調査期間中に継続的にビタミンD内服のなかった群と、継続的にビタミンDの内服をしていた群との比較は対応のない二群間比較を行い、観察期間中にビタミンDを内服した時期としていなかった時期の両者がある患者に関し

ては、ビタミンD内服期間中の転倒率とビタミンD非服用期間の転倒率の比較を対応ある二群間比較で行う。今回は中間報告として、合計110名（平均±標準偏差：年齢69.3±8.3歳、BMI21.2±2.5、身長153±5.5cm）の患者集計での解析を行った。

#### 5) ヒッププロテクター

研究目的および方法を約250施設の開設者あるいは施設長に行い、研究協力の得られた80施設を対象とした。この時点で封筒法により無作為に施設を振り分け（プロテクター：コントロール=3：1）、参加者の振り分けを行った。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て、合計614名の入所者のエントリーを得ることが出来た。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、握力（非利き手）・体脂肪率（インピーダンス法）・踵骨骨量

（SOS;CM-100）・身体計測・アームスパン・認知度(MMSE)調査を行った。退所や死亡の21名を除き、コントロール群306名とプロテクター群308名を解析対象とした。

#### （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。患者の個人情報管理を徹底してプライバシーの保護に配慮している。特に、ヒッププロテクター研究では、参加者が認知障害のために十分な意思を示すことの出来ない例が多

かった。そのような場合には必ず親族に説明を行い、書面によるインフォームドコンセントが得られるまで、研究を開始しなかった。

## C. 研究結果

### 1) 広島コホート

平均年齢は、男性65.2±10.0歳、女性68.4±9.7歳であった。2004年までの追跡期間中に新しく大腿骨頸部骨折を起こしたのは、男1人、女28人であった。年齢、性を調整した単変量解析で、体重、大腿骨頸部骨密度が少ないほど、大腿骨頸部骨折リスクは有意に高かった。Body mass indexが小さいほど、10年前の体重差が大きいほど骨折リスクが高い傾向にあったが、有意ではなかった（ $p=0.13$ ,  $p=0.14$ ）。臀部周囲径、体幹部脂肪量との関係は認められなかった。多変量解析で、年齢、性調整後、体重、大腿骨頸部骨密度を変数とすると、体重の骨折との関係の有意性は消失し、大腿骨頸部骨密度のみ骨折を予知した。

### 2) 長野コホート

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。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306例中76例（24.8%）、大腿骨頸部骨折では28例中13例（46.4%）、Colles骨折で41例中22例（53.7%）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7例中4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。

指標のうち最も注目すべきは骨密度であって、各骨折が発生する部位の骨密度が最も低値を示すという部位特異性を示した。脊椎骨折の予知には恐らく大腿骨頸部骨密度の測定はあまり適切ではなく、逆に大腿骨頸部骨折の予知には腰椎骨密度の測定は効率的ではないと想定できた。一方もっとも予知が困難なのは前腕骨骨折(Colles)であり、この骨折はどの骨部位の測定でも予知が困難であると推定できる。

骨折部位別のカルシウム代謝は明らかに大腿骨頸部骨折群においてのみ障害されており、低ビタミンD血症、高PTH血症および低P血症であった。この三つの異常は互いに矛盾するものではなく、恐らくはわずかなビタミンD不足が根底に存在し、二次性副甲状腺機能亢進症が惹起され、低P血症が発生したものと推定できる。従って、PTHもしくは血中ビタミンD濃度は大腿骨頸部骨折発生の予知因子となりうるものと推定できる。

脊椎体における骨棘形成が多くの椎体にみられる例で、その後脊椎体の新規骨折がみられることが観察された。この所見は従来報告がないものであり、新しい知見であると考えられる。骨棘形成は椎体に対する応力変形と考えられるが、応力変形が数多くの椎体で起っているということはとりもなおさず、それらの椎体に過大な圧ストレスが負荷されていることの反映とも考えられ、そのような場合、椎体に十分な強度がないと骨折に至るものと推定される。

上記の観察結果から骨折の予測には骨の量や代謝回転ばかりでなく、骨の質を考慮した検討が必要と考え、その一つの可能性としてコラーゲンの過酸化の問題を取り上げた。ここでコラーゲン劣化の指標として、pyrralineとpentosidineを測定した。

Pyrralineは特に糖尿病や過剰栄養摂取により産生されると想定される。今回の検討では有意の差はないものの骨折群で低値を示す傾向にあった。骨折の発生には種々の栄養障害が関与すると思われるので、今回のpyrralineが骨折発生群で低い傾向にあったことの説明としてこれらの低栄養状態を反映したものかもしれない。Pentosidineの尿中排泄は加齢とともに高まることが知られており、今回の検討でも年齢との間に強い正相関を認めた。しかし前腕骨折群における高値は明らかに脊椎骨折や大腿骨頸部骨折とは条件が異なる。この群は他の骨折発病者に比べると年齢は高くないので前腕骨骨折におけるpentosidineの高値は特異的な上昇であるといってもよいかもしれない。

### 3) 海綿骨形態計測

女性44人(年齢38~81歳、平均61±11[SD]歳)と男性5人(年齢39~68歳、平均55±13歳)で腸骨骨生検を得た。各女性患者の計測値を、骨量(BV/TV)と骨代謝回転(BFR/BS)に関し、Reckerらの報告と比較した場合、骨量と骨代謝回転の両者が平均値から±1SD以内で一致したのは3人だけであり、35人(80%)は骨量減少があり、25人(57%)は低骨代謝回転で、22人(50%)が低骨代謝回転性骨粗鬆であった。男性5人の海綿骨計測結果を同様に以前の報告と比較すると、全例骨粗鬆があり、3人は低骨代謝回転を呈した。

### 4) ビタミンDと転倒

今回の調査はまだ症例数も少なく検討途中であるが、外来通院中の通常歩行が可能な閉経後女性では骨粗鬆症治療目的で使用したビタミンDの転倒への影響をみたところ予想に反してビタミンD使用群と非使用群の間に転倒率に全く差は見られなかった。さらに同一患者でビタミンD使用期間と非使用期間での転倒率の比較をしたところ、borderline significantではあるがビタミンD投与中の時期の方がむしろ転倒率の

高い傾向がみられた。

#### 5) ヒッププロテクター

各群間に、年齢・身長・体重・握力・体脂肪率・認知度(MMSE)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、両群間に差を認めなかった。差を認めたのは、観察期間のみであった。

この両群において、大腿骨頸部骨折は両群あわせて23例発生し、ヒッププロテクターによる大腿骨頸部骨折抑制率は64.5%であった。これを世界におけるRCTの中で、登録者数では世界第4位であったか、有効率では世界第2位であった。とくに500名を越えるような大規模RCTでは最も優秀な成績を示したことになる。また、ヒッププロテクターにおいて最も問題となる継続率に関しては、80%以上という非常に優秀な成績を収めることが出来た。

しかし、我々の研究では施設数を増加させて、登録者数を増加させる戦略を選択したため施設間格差が問題となる。そこで、施設間格差に関して検証を行った。まず、各施設で利用者がよく利用する空間及び転倒骨折が生じた場所を数カ所ずつ測定し、その平均を求めた。驚くべきことに、各施設の床は非常に硬く、30施設以上が「非常に硬い」床に分類された。しかし、コントロール群とプロテクター群間には差を認めず、骨折を生じた施設と骨折を生じなかった施設を比較しても床の硬さには差を認めなかった。

次に、施設間格差を介護レベルと過去の転倒骨折率で比較した。介護レベルを比較することは困難であるので、介護職員数を比較したが、日中の数では両群間に差を認めず、夜間介護者数ではプロテクター群の方が介護者が少ない(一人で見る利用者が多い)結果となった。また、過去の転倒はいずれの年度においても両群間に差を認め

ず、大腿骨頸部骨折の発生数にも差を認めなかった。

実際に、大腿骨頸部骨折を生じた23名について、さらに解析を行った。両群間にCM-100で測定した踵骨のSOS(Speed of sound)に両群間に有意な差は認めなかった。また、握力及び認知度はプロテクター群の方が低く、とくに握力は有意にプロテクター群が劣っていた。骨折を生じるまでの転倒回数を比較すると、プロテクター群で大腿骨頸部骨折を生じた対象者の方が、数多く転倒を経験していた。

両群間でさらに詳細な検討を行うと、大腿骨頸部骨折以外の骨折では両群間の発生数は同じであり、観察期間中の全転倒回数を比較すると全体ではプロテクター群の方が多かった。骨折群に限ると、例数が少ないこともあり総数はコントロール群が多い値を示した。一方、エントリー時点でも全体としても、骨折例に限っても、プロテクター群の方が過去の転倒は多い傾向が認められ、実際の観察期間中の平均転倒回数もプロテクター群の方が多い値であった。

## D. 考察

### 1) 広島コホート

高齢者における体重、BMI、あるいは体重変化と骨折との関係を検討した報告は多い。体重と大腿骨頸部骨折リスクとの関係は、骨密度を調整した場合にも見られるという報告もあるが、骨密度を調整すると有意差は見られなくなるという報告もある。本調査においては、体重は、大腿骨頸部骨折リスクを予知したが、骨密度を調整すると有意差は見られなくなった。我々の以前の報告では、4573人を1978年から1992年まで追跡した調査から、BMIが1低下すると大腿骨頸部骨折の相対リスクは1.1になることを報告した。この報告では、骨密度は考慮していなかったが、ベースラインで骨密度を測定し、4年間の追跡した結果において、

年齢、既存骨折、骨密度を調整すると、体重、BMIは骨折との関係は認められないという結果を得ている。骨密度と体重は非常に強い関係があり、体重が骨折を予知するのは、骨密度を介して予知すると考えられる。

体重が少ないと大腿骨頸部骨折リスクが高くなる理由の1つとして、体重が多い人では臀部周囲部の脂肪が大腿骨頸部のプロテクターの役割をすると考えられている。そこで、本調査は、大腿骨周囲径、体幹部脂肪量は臀部の脂肪を反映している可能性があると考え検討したが、有意な関係は見られなかった。

## 2) 長野コホート

今回の研究の目的は骨粗鬆症における骨折発生の危険因子を抽出し、将来の骨折発生予測アルゴリズムの作成に資することであった。その前提として骨粗鬆症による骨折がどの部位であれ同一の基盤で発生するか否かを検討した。結果的に骨粗鬆症による骨折発生の基盤は骨折部位により大きく異なり、それぞれの骨折において危険因子の関与は異なっていた。脊椎骨折においては、脊椎骨密度の低下、年齢、高代謝回転、脊椎骨棘形成およびコラーゲンの異化亢進がリスクとしてとりあげられた。また大腿骨頸部骨折リスクとしては、年齢、大腿骨頸部骨密度低下、高骨吸収、コラーゲン異化亢進が関与していると推定された。その他の骨折に関しては骨折種が様々であるためか、特異的なリスクが抽出しにくかった。最も特徴的な骨折は前腕骨骨折であり、この骨折は比較的若年で発生し、骨密度、骨代謝回転、カルシウム代謝、変性変形のいずれもが関与を否定された。しかし唯一コラーゲンの異化亢進のみがリスクとして抽出できた。コラーゲンの異化は加齢とともに亢進し、また糖代謝異常などによっても亢進する。今回は糖化コラーゲンの代表的産物であるpyrralineと過酸化コラーゲンの代表であるpentosidineをとりあげ検討したが、この両者間ではpenntosidineの関与がより明確に示され

た。

## 3) 海綿骨形態計測

今回の結果は、日本人の生検腸骨の性別・年齢階級別の海綿骨形態計測値が、外国人のものと異なることを示すとともに、今後、日本人の基準となりうる。

## 4) ビタミンDと転倒

今回の結果はまだ少数例での検討途中であるが、これまでの多くの報告と異なる傾向が確認されたことは、年齢や歩行能力、活動性、食事摂取状況などの対象患者の状況や、使用薬剤の種類によっては、転倒に対して必ずしも防止的な効果がない可能性も念頭に入れて、今後のさらに症例数を増やすと共に詳細な検討を進める予定である。

## 5) ヒッププロテクター

大腿骨頸部骨折の発生要因は単一のものではなく、種々の要因が絡み合って形成されている。多くの大腿骨頸部骨折は、骨量が骨折閾値以下に低下した高齢者に発生する。しかし、骨量だけでは将来の頸部骨折を予測することは出来ないとされており、大腿骨頸部骨折発生に関しては転倒というイベントが重要な意味を持つ。実際、大腿骨頸部骨折の90%以上は転倒にともなって発生する。そのため転倒要因と骨強度規定因子のバランスを理解することが重要である。薬物療法も無効と考えられる高齢者で転倒危険因子を有する集団に対してヒッププロテクターが考案された。

ヒッププロテクターには大きく分けて二つの種類がある。衝撃分散型 (energy-shunting) と衝撃吸収型 (energy-absorbing) で、前者は硬くて軽いシェル構造を、後者は柔らかくて重いジェル構造をしている。臨床試験での成績は、1993年にLauritzenらによって報告されて以来、いずれの報告でも大腿骨頸部骨折発生の相対危険率を50%以下に抑制することに成功している。ただし、最近では、後述する装着率の低さを含めて、ヒッププロテクター効果に関する否定的な結果も報告されてい

る。前述のように、ヒッププロテクター装着は大腿骨頸部骨折発生を抑制しうるが、それは当然のことながらヒッププロテクターを正しく装着していた場合のみである。これまでの研究においても、脱落症例が多いことが問題となっている。対象者は様々な理由でヒッププロテクターを装着しない。シェル型は硬くて痛みをとまなうことが多く、ジェル型は柔らかい代わりに重くてかさばる。不快感（プロテクターがきつい、暑い、装着そのものに対する拒否反応）や見栄え（腰回りが膨らむ）、あるいは不自由さ（トイレ動作時の煩雑さ）を理由にヒッププロテクターを着けないことが多く、特に夜間の装着率は著しく低下する。

そこで、本年度の研究では、施設介護者への強制力を強め、利用者のプロテクター装着率を向上させ、プロテクターの有効性が本当に存在するか否かを検討した。結果は、60%以上の大腿骨頸部骨折抑制率を示し、ヒッププロテクターは施設入所の高齢女性における大腿骨頸部骨折予防に有効であった。

ヒッププロテクターは正しく装着されれば、大腿骨頸部骨折発生率を有意に減少させることが出来る。特に、施設入所者などで転倒のコントロールが難しいと思われるような対象者には最適の装具と思われる。問題点である装着率の低さを改善するために、今後もスタイルの変更などを模索すべきであるが、シェルそのものの構造にも改良を加える必要がある。さらに、より重要なことは、介護する側の意識を高め、転倒骨折を防ぐ努力を日々の業務に取り入れてゆくことであると考えられた。

## E. 結論

今年度は各分担研究者の努力により、多くの新しい知見が得られた。特筆すべきは、ヒッププロテクターの結果である。中間報告ではあるが、600名以上の大規模試

験で、ヒッププロテクターが60%以上の大腿骨頸部骨折抑制効果を示すことが明らかとなった。臨床研究レベルの低さが指摘され続けている我が国ではあるが、世界に十分通用する研究だと確信している。さらに詳細な検討を加え、プロテクターそのものの改良も含め、ヒッププロテクター研究を完成させたい。

今回のヒッププロテクター研究では、対象者の選択に施設介護者の「目」を利用した。結果としては示していないが、彼らが対象者として選んだ施設利用者以外からはほとんど骨折が発生していない。彼らの判断基準を科学的に証明できるであろうか。その答えも、今回の各分担研究者の結果の中に含まれていると思われる。広島・長野のコホート研究からは今年も斬新な結果が得られた。これら結果から、骨折予備軍を抽出し、薬物療法やヒッププロテクターを適応すれば、少ない資源で最大限の効果を得ることが出来ると考えられる。

また、海綿骨形態計測やビタミンDと転倒に関する研究では、これまでの諸外国の報告とは異なる結果が得られた。これこそが、我々の目指す結果であり、日本人に特有な治療法の開発につながるものと期待される。いずれの研究もまだ完成の域には達していない。今後、さらに努力を継続し、我が国の厚生労働行政に貢献したいと考えている。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

- 1) Horiuchi H, Hashikura Y, Hisa K, Saito N, Ikegami T, Nakazawa Y, Karakida O, Kobayashi S, Nawata M, Kawasaki S, Takaoka K: Osteonecrosis of the femoral head in Japanese adults after liver transplantation: a preliminary report. Journal of Orthopaedic

- Science. 9: 119-121.2004
- 2) Hoshi M, Wanibuchi H, Salm E. I., Morimura K, Murai T, Nomura T, Takaoka K, Fukushima S: Carcinogenic Potential of 2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) in Severe Combined Immunodeficient (SCID) Mice. Journal of Toxicologic Pathology. 17: 17-23.2004
  - 3) Akita S, Tamai N, Myoui A, Nishikawa M, Kaito T, Takaoka K, Yoshikawa H: Capillary Vessel Network Integration by Inserting a Vascular Pedicle Enhances Bone Formation in Tissue-Engineered Bone Using Interconnected Porous Hydroxyapatite Ceramics. Tissue Engineering. 10: 789-795.2004
  - 4) Saito N, Horiuchi H, Murakami N, Takahashi J, Okada T, Nozaki K, Takaoka K: New Synthetic Biodegradable Polymers for Bone Morphogenetic Protein Delivery Systems. Tissue Engineering And Novel Delivery Systems. 475-482.2004
  - 5) Saito N, Horiuchi H, Kobayashi S, Nawata M, Takaoka K: Continuous Local Cooling For Pain Relief Following Total Hip Arthroplasty. The Journal of Arthroplasty. 19: 334-337.2004
  - 6) Sasaoka,R, Terai,H., Toyoda,H., Imai,Y., Sugama,R. and Takaoka,K.: A prostanoïd receptor ER4 agonist enhances ectopic bone formation induced by recombinant human bone morphogenetic protein-2. Biochemical and Biophysical Research Communication.318:704-709.2004
  - 7) Matsusita,N., Terai,H., Okada,T., Nozaki,K., Inoue,H. Miyamoto,S., Takaoka,K.: A new bone-inducing biodegradable porous beta-tricalcium phosphate. J Biomed. Mater. Res. 70(A):450-458.2004
  - 8) Horiuchi,H., Saito,N.,Kinoshita,T.,Wakabayashi,S., Tsutsumimoto,T. ,Otsuru,S. and Takaoka,K.: J Bone Miner. Metab.22:329-334.2004
  - 9) Toyoda,H., Nakamura,H., Konishi,S., Terai,S. and Takaoka,K.: Does chronic cervical myelopathy affect respiratory function?. J Neurosurg. Spine. 2:175-178.2004
  - 10) Isobe,K., Shimizu,T, Nikaïdo,T and Takaoka,K.: Low-voltage electrochemotherapy with Low-dose methotrexate enhances survival in mice with osteosarcoma.. Clin. Orthop.426:226-231.2004
  - 11) Toyoda,H., Seki,M., Nakamura,H. Inoue,Y., Yamano,Y. and Takaoka,K.: Intradural extramedullary hemangioblastoma differentiated by MR images in the cervical spine. J Spinal Dis ord.Tech.4:343-347.2004
  - 12) Minoda,,Y., Sakawa,A., Fukuoka,S., Tada,K. and Takaoka,K.: Blood management for patients with hemoglobin level lower than 130g/l in total knee arthroplasty. Arch Orthop. Trauma Surg.124:317-319.2004
  - 13) Hata Y, Saitoh S, Murakami N, Kobayashi H, Takaoka K: Atrophy of the Deltoid Muscle Following Rotator Cuff Surgery. J Bone Joint Surgery. 86A: 1414-1419.2004
  - 14) Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eismans JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV,

- Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2004
- 15) 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* 2004 15:226-230.
- 16) Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Elsmans JA, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375-382.
- 17) Taguchi A, Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G. Self-reported number of remaining teeth is associated with bone mineral density of the femoral neck, but not of the spine, in Japanese men and women. *Osteoporosis Int* 2004;15:842-846.
- 18) Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, Mukai S, Yokoyama T, Kumagami T, Tsuda Y, Mishima K, Amemiya T, Nakashima E, Nerishi K, Hida K, Fujiwara S, Suzuki G, Akahoshi M. Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 80:339-345,2004
- 19) 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骨密度による予知との比較 *Osteoporosis Japan* 12:73-75,2004
- 20) Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1968-1998, 2004
- 21) Cologne JB, Pawel D, Sharp G, Fujiwara S. Uncertainty in estimating probability of causation in a cross-sectional study: joint effects of radiation and hepatitis-C virus on chronic liver disease. *J Radiol Prot* 2004;24:131-145.
- 22) 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
- 23) 藤原佐枝子 脊椎骨折の発生率 日本臨床 増刊号 62:201-204,2004
- 24) 藤原佐枝子 骨折リスクの予測因子 日本臨床 増刊号 62:583-586,2004
- 25) 藤原佐枝子 腰椎変形とQOL 骨粗鬆症治療 3:32-37,2004
- 26) 藤原佐枝子 脆弱性骨折の背景因子 ホルモンと臨床 52:279-283,2004
- 27) 藤原佐枝子 脊椎骨折の位置付け 整形外科看護 9,17-19,2004
- 28) 藤原佐枝子 骨折とEBM II 脊柱骨折 骨粗鬆症治療 3:70(258)-73(261),2004
- 29) 藤原佐枝子 骨粗鬆症の疫学 性差と医療 1:295-299, 2004
- 30) 藤原佐枝子 骨粗鬆症・骨折の疫学 *Clinical Calcium* 11:13-18,2004
- 31) 藤原佐枝子 骨粗鬆症による椎体・非椎体骨折リスクのEBM 医学のあゆみ 212:139-142, 2005
- 32) 藤原佐枝子 骨量測定・骨粗鬆症検診の有効性 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 (伊木雅之編) 日本公衆衛生協会 東京 p68-72,2004
- 33) 藤原佐枝子 骨粗鬆症検診・個別健康教育の進め方 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 (伊木雅之編) 日本公衆衛生協会 東京 p92-96,2004
- 34) 藤原佐枝子 骨密度減少率 基礎から臨床まで 最新骨塩定量法 (福永仁夫監修) メデカル レビュー社 東京 p125-130, 2004

- 35) 藤原佐枝子 日本の骨粗鬆症の疫学  
第1回アジア・パシフィック骨形態学  
会(2004年6月25-26日:高松)
- 36) 藤原佐枝子、福永仁夫 QUSによる骨  
折リスクの評価 第22回日本骨代謝学  
会学術集会(2004年8月4-7日:大阪)
- 37) 藤原佐枝子、曾根照喜、山崎薫、吉村  
典子、中塚喜義、増成直美、串田一  
博、福永仁夫 定量的超音波踵骨骨量  
測定値は女性と同様男性の非脊柱骨折  
を予知する 第26回アメリカ骨ミネラ  
ル学会年次総会(2004年10月1-5日:  
アメリカ、シアトル)
- 38) 藤原佐枝子 高齢者の身長低下、脊柱  
骨折と健康関連QOL 第6回日本骨粗鬆  
症学会(2004年11月17-20日:大宮)
- 39) Shiraki m, Fukuchi M, Kiriyama T,  
Okamoto S, Ueno T, Sakamoto H,  
Nagai T. : Alfacalcidol reduces  
accelerated bone turnover in elderly  
women with osteoporosis. J Bone  
Miner Metab 22:352-359, 2004.
- 40) Urano T, Shiraki M, Ezura Y, Fujita  
M, Sekine E, Hoshino S, Hosoi  
T, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S.  
Association of a single-nucleotide  
polymorphism in low-density  
lipoprotein receptor-related protein  
5 gene with bone mineral density. J  
Bone Miner Metab 22:341-345, 2004.
- 41) Ezura Y, Kajita M, Ishida R, Yoshida  
S, Yoshida H, Suzuki T, Hosoi T,  
Inoue S, Shiraki M, Orimo H, Emi M.  
Association of multiple nucleotide  
variations in the pituitary glutamyl  
cyclase gene (QPCT) with low radial  
BMD in adult women. JBMR  
19:1296-1301, 2004.
- 42) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T  
Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K,  
Kaneda K, Fukunaga M, Inoue T,  
Nakashima M, Orimo H. Alendronate  
reduced vertebral fracture risk in  
postmenopausal Japanese women  
with osteoporosis: a 3-year follow-  
up study. J Bone Miner Metab 22:  
462-468, 2004.
- 43) Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto  
H, Shiraki M, Itabashi A, Inoue T,  
Kaneda K, Morii H, Nawata H,  
Yamamoto K, Ohashi Y, Orimo H, for  
the risedronate phase III research  
group. A comparison of incidences of  
vertebral fracture in Japanese  
patients with Involutional  
osteoporosis treated with  
risedronate and etidronate: a  
randomized, double-masked trial. J  
Bone Miner Metab 22: 469-478,  
2004.
- 44) Fujita M, Urano T, Shiraki M,  
Momoeda M, Tsutsumi O, Hosoi T,  
Orimo H, Ouchi Y, Inoue S.  
Association of a single nucleotide  
polymorphism in the secreted  
frizzled-related protein 4 (sFRP4)  
gene with bone mineral density.  
Geriat Gerontol Int 4: 175-180 2004.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) 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: Surgical techniques. *J Bone Joint Surg (Am)* 86, Suppl: 11-7, 2004
- 48) 小林千益、斎藤直人、堀内博志、加藤博之: THAのポイント: Charnley型人工股関節置換術: 大腿骨側の処置. *関節外科* 23(4月号増刊): 16-21, 2004
- 49) Horiuchi H, Hashikura Y, Hisa K, Saito N, Ikegami T, Nakazawa Y, Karakida O, Kobayashi S, Nawata M, Kawasaki S, Takaoka K: Osteonecrosis of the femoral head in Japanese adults after liver transplantation: a preliminary report. *J Orthop Sci* 9:119-121, 2004
- 50) Saito N, Horiuchi H, Kobayashi S, Nawata M, Takaoka K: Continuous local cooling for pain relief following total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 19(3): 334-7, 2004
- 51) Horiuchi H, Nawata M, Kamiyo T, Saito N, Wakitani S, Kobayashi S, Shimizu T, Koto H: Locking of the knee caused by localized pigmented villonodular synovitis: a case report. *Mod Rheumatol* 14:184-6, 2004
- 52) 小林千益、久保俊一、高岡邦夫: 特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭・人工関節置換術の適応と限界. *関節外科* 23(10):1340-1345, 2004
- 53) 小林千益、高岡邦夫: 骨粗鬆症. *New Mook 整形外科* 16:133-7, 2004
- 54) 小林千益、白木正孝、高岡邦夫: 特集: ガイドラインから考える骨粗鬆症の薬物療法の実践: 考える薬剤の併用療法の実践. *骨粗鬆症治療* 3(1):53-7, 2004
- 55) 小林千益: ビスホスフォネート製剤とビタミンD3製剤, ビタミンK製剤との併用は可能でしょうか?(解答). *骨粗鬆症治療* 3(2):177-9, 2004
- 56) Nampei A., Hashimoto J., Hayashida K., Tsuboi H., Shi K., Miyashita H., Yamada T., Matsukawa N., Matsumoto M., Morimoto S., Ogiwara T., Ochi T., Yoshikawa H.: Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) is highly expressed in osteocytes in human bone. *J Bone Min Metab* 22: 176-184, 2004
- 57) Toyosawa S., Tomita Y., Kishino M., Hashimoto J., Ueda T., Tsujimura T., Aozasa K., Ijihin N., Komori T.: Expression of dentin matrix protein 1 in tumors causing oncogenic osteomalacia *Modern Pathology*, 5: 2004
- 58) Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Azuma J, Kishimoto T.: Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 50: 1761-9, 2004
- 59) 小池達也、渡邊具子、豊田宏光、州鎌亮、松下直史、高岡邦夫: 改良型ヒッププロテクターの着用率に与える影響 第10回近畿骨粗鬆症研究会 2004.2.21
- 60) 小池達也: 外側型ヒッププロテクターの改良及び有効性に関する研究(第1報) 第12回代謝性骨疾患研究会 2004.3.6
- 61) T. Koike, H. Toyoda, R. Sugama, N. Matsushita, T. Watanabe, K. Takaoka: Acceptability of a newly designed hip protector for Japanese elderly women 14th European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine 2004.5.14



- 62) 小池達也、豊田宏光、洲鎌亮、多田昌弘、松下直史、伊藤陽一、中土保: 外側型ヒッププロテクターの装着率低下の主因はシェルに存在する 第41回日本リハビリテーション学会 2004.6.5
- 63) T. Koike, H. Toyoda, R. Sugama, M. Tada, Y. Orito, K. Takaoka: Low adherence with external hip protectors due to both hip protector itself and garment ASBMR 26th Annual Meeting 2004.10.4
- 64) 渡邊具子、豊田宏光、多田昌弘、洲鎌亮、折戸芳紀、小池達也、高岡邦夫: 外側型ヒッププロテクター普及への試み 第31回日本股関節学会 2004.10.15
- 65) 小池達也: 外側型ヒッププロテクターの改良及び有効性に関する研究(第2報) 第13回代謝性骨疾患研究会 2004.3.6
- 66) 小池達也: 治療薬としてのPTH カレントセラピー 22:291-295,2004
- 67) 小池達也: 骨粗鬆症に対する運動療法が骨代謝に及ぼす影響 日本臨床 62:501-504,2004
- 68) 小池達也、高岡邦夫: 活性型ビタミンD3とビタミンK2の併用療法 日本臨床 62:480-483,2004
- 69) 大川得太郎、佐藤哲也、小池達也: 高齢女性に対する運動療法の長期効果 日本臨床 62:510-514,2004
- 70) 大川得太郎、佐藤哲也、小池達也: 運動による骨折予防 日本臨床 62:602-606,2004
- 71) 小池達也: 骨粗鬆症患者の骨折予防と薬物療法 Medicament News 2004年4月25日号:1-2,2004
- 72) 小池達也: TNF-a 骨粗鬆症治療 3:264-266,2004
- 73) 小池達也、渡邊具子、豊田宏光、洲鎌亮、松下直史、高岡邦夫: 改良型ヒッププロテクターの着用率に与える影響 Osteoporosis Japan 12:403-407,2004
- 74) 小池達也: 大腿骨頸部骨折の治療と予後、およびリハビリテーションの進め方 Medical Practice 21:1735-1739,2004
- 75) Kentarou Inui, Takafumi Maeno, Masahiro Tada, Kunio Takaoka, Tatsuya Koike: Open reduction of the dislocated hip in juvenile idiopathic arthritis: a case report Mod Rheumatol 14:399-401,2004

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

本年度は無し

## Ⅱ. 分担研究報告書

## 体格関連要因と大腿骨頸部骨折発生との関係-縦断的調査-

分担研究者 藤原佐枝子 放射線影響研究所臨床研究部・部長

### 研究要旨

ヒッププロテクターは、転倒時の衝撃を和らげ、骨折予防効果があることが報告されている。本調査は、一般住民を対象とするコホート調査から、臀部周囲の脂肪組織量を反映すると考えられる臀部周囲径、脂肪量、体重などの要因が、大腿骨頸部骨折発生を予測するかを検討した。対象者は放射線影響研究所の疫学調査集団3,323人（男1,097人、女2,226人、平均年齢67歳）である。この集団を2004年まで追跡し、体格関連因子と大腿骨頸部骨折との関係を検討した。追跡中に29人（男1人、女28人）に大腿骨頸部骨折が発生した。

年齢、性を調整した単変量解析で、大腿骨頸部骨折発生と統計的に有意に関連があったのは、大腿骨頸部骨密度と体重であった。Body mass index, 10年前からの体重差、臀部周囲径、DXAで測定した体幹部脂肪量とは有意な関係は見られなかった。多変量解析で、体重、大腿骨頸部骨密度を変数として入れると、体重と骨折の関係の有意性は消失し、大腿骨頸部骨密度のみ骨折を予測した。体重が骨折を予測するのは、骨密度を介して予測すると考えられた。

結論として、骨密度を考慮に入れない場合には、体重は大腿骨頸部骨折の予測因子となったが、骨密度を考慮に入れると、骨折との関係は見られなくなくなり、骨密度のみ骨折を予測した。臀部周囲径、脂肪量、10年間の体重変化は、大腿骨頸部骨折を予測しなかった。しかし、今回の調査では骨折発生数が少なく結論を得るためには、より長期の追跡が必要である。

### A. 研究目的

大腿骨頸部骨折後は、死亡率が高く、寝たきり、要介護の原因となり、高齢者のQOLを低下させることはよく知られている。本研究班では、ヒップ・プロテクターの骨折予防効果の検証を行っている。ヒップ・プロテクターは、転倒時の大腿骨頸部への衝撃を和らげ、骨折予防効果がある。本研究では、臀部周囲の脂肪組織量を反映する可能性のある因子として、臀部周囲径、脂肪量、体重などの要因が、大腿骨頸部骨折発生に影響を及ぼすか、一般住民を対象にしたコホート調査を使って検討した。

### B. 研究方法

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。今回の対象者は、1994年から1995年の健診時に骨密度測定、脊椎X線検査、体格測定などを受け、2000年まで追跡された3,323人（男1,097人、女2,226人）であ

る。

1994年から1995年の健診時に体重、身長を測定した。体重差は、10年前の健診時に測定した体重と現在の体重差を求めた。臀部周囲径は、被験者に薄い下着をつけた状態で、立位で臀筋が最大に突出する部分の周囲径を測定した。

骨密度は二重エネルギーX線吸収法 (dual X-ray absorptiometry, DXA, QDR-2000, Hologic) を用いて、大腿骨頸部骨密度を測定した。対象者の一部651人 (男236人、女415人) については、DXAを用いて、全身脂肪量を測定し、頭部を除いた体幹部脂肪量を算出した。

大腿骨頸部骨折は、健診時に医師が病歴を聴取した。

解析はCox回帰分析を使った。

#### (倫理面への配慮)

この調査は、対象者に検査項目について同意を得て行った。得られたデータの解析においては、匿名化を行って集団として解析した。

### C. 研究結果

1994-95年における平均年齢は、男性 $65.2 \pm 10.0$ 歳、女性 $68.4 \pm 9.7$ 歳であった。1994-1995年における対象者の特性を表1に示した。2004年までの追跡期間中に新しく大腿骨頸部骨折を起こしたのは、男1人、女28人であった。

年齢、性を調整した単変量解析で、体重、大腿骨頸部骨密度が少ないほど、大腿骨頸部骨折リスクは有意に高かった (表2)。Body mass indexが小さいほど、10年前の体重差が大きいほど骨折リスクが高い傾向にあったが、有意ではなかった ( $p=0.13$ ,  $p=0.14$ )。臀部周囲径、体幹部脂肪量との関係は認められなかった。

多変量解析で、年齢、性調整後、体重、大腿骨頸部骨密度を変数とすると、体重

の骨折との関係の有意性は消失し、大腿骨頸部骨密度のみ骨折を予知した (表3)。

### D. 考察

高齢者における体重、BMI、あるいは体重変化と骨折との関係を検討した報告は多い。体重と大腿骨頸部骨折リスクとの関係は、骨密度を調整した場合にも見られるという報告<sup>1)</sup>もあるが、骨密度を調整すると有意差は見られなくなるとい報告<sup>2)</sup>もある。本調査においては、体重は、大腿骨頸部骨折リスクを予知したが、骨密度を調整すると有意差は見られなくなった。我々の以前の報告では、4573人を1978年から1992年まで追跡した調査から、BMIが1低下すると大腿骨頸部骨折の相対リスクは1.1になることを報告した<sup>3)</sup>。この報告では、骨密度は考慮していなかったが、ベースラインで骨密度を測定し、4年間の追跡した結果において、年齢、既存骨折、骨密度を調整すると、体重、BMIは骨折との関係は認められないという結果を得ている<sup>4)</sup>。骨密度と体重は非常に強い関係があり、体重が骨折を予知するのは、骨密度を介して予知すると考えられる。

体重減少と骨折リスクについては、地域居住の女性2180人を22年間追跡したコホート研究<sup>5)</sup>では、最大体重から、10%以上の体重減少があった場合に大腿骨頸部骨折の相対リスクが上昇することが報告されている。本調査では、10年前の体重差が大きいほど骨折リスクが高い傾向にあったが、統計的に有意ではなかった。

体重が少ないと大腿骨頸部骨折リスクが高くなる理由の1つとして、体重が多い人では臀部周囲部の脂肪が大腿骨頸部のプロテクターの役割をすると考えられている。そこで、本調査は、大腿骨周囲径、体幹部脂肪量は臀部の脂肪を反映している可能性があると考え検討したが、有意な関係は見られな