

かった。

本調査は、約3000人を4年間追跡した大規模調査であるが、大腿骨頸部骨折発生数が少なく有意な関係を認められなかったのかもしれない。特に体幹部脂肪量を測定したのは全集団の20%であり、検出力不足の可能性もある。確認のためには長期の追跡が必要であろう。

E. 結論

体格に関連している要因と大腿骨頸部骨折との関係を検討した。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有意性は消失した。臀部周囲径、DXAで測定した体幹部脂肪量、10年間の体重変化と大腿骨頸部骨折リスクとは統計的に有意な関係は認められなかった。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と考えられる。

参考文献

1. Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, et al. Risk factors for hip fracture in white men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Bone Miner Res* 13:918-24,1998.
2. Margolis KL, Ensrud KE, Schreiner PJ, et al. Body size and risk for clinical fractures in older women. Study of Osteoporotic Fracture Research group. *Ann Inter Med* 133:123-7,2000.
3. Fujiwara S, Kasagi F, Yamada M, et al Risk factors for hip fracture in Japanese cohort. *J Bone Mineral Res*, 12;998-1004, 1997
4. Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, et al. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese

men and women. *J Bone Min Res* 18:1547-1553,2003

5. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporosis Fractures Research Group. *Am J Med* 103:274-80,1997.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

雑誌

1. 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
2. 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.
3. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eismans 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.

4. 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.
 5. Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, Mukai S, Yokoyama T, Kumagami T, Tsuda Y, Mishima K, Amemiya T, Nakashima E, Neriishi K, Hida K, Fujiwara S, Suzuki G, Akahoshi M. Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 80:339-345,2004
 6. 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
 7. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1968-1998, 2004
 8. 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.
 9. 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
 10. 藤原佐枝子 脊椎骨折の発生率 日本臨床 増刊号 62:201-204,2004
 11. 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
 12. 藤原佐枝子 腰椎変形とQOL 骨粗鬆症治療 3:32-37,2004
 13. 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
 14. 藤原佐枝子 脊椎骨折の位置付け 整形外科看護 9,17-19,2004
 15. 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
 16. 藤原佐枝子 骨粗鬆症の疫学 性差と医療 1:295-299, 2004
 17. 藤原佐枝子 骨粗鬆症・骨折の疫学 *Clinical Calcium* 11:13-18,2004
 18. 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
- 著書**
1. 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
 2. 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
 3. 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
- 学会発表**
1. 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)
 2. 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）

3. 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）

4. 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）

表1 対象者の特性

	男	女
基盤調査時(1994-95年)		
人数	1097	2226
年齢 (歳)	65.2±10.0	68.4±9.7
身長 (cm)	163.0±6.2	149.5±6.1
体重 (kg)	60.3±9.4	51.8±9.1
10年前の体重 (kg)	59.9±8.6	55.0±9.1
10年前からの体重差 (kg)	-0.4±5.1	0.5±4.9
BMI	22.7±3.0	23.0±3.5
臀部周囲径 (cm)	89.6±5.7	90.1±7.0
大腿骨頸部骨密度 (g/cm ²)	0.725±0.118	0.598±0.106
体幹部脂肪量 (kg)	13.4±5.1	17.0±6.6
大腿骨頸部骨折発生数	1	28

表2 体格関連要因と大腿骨頸部骨折発生
単変量解析 (性、年齢調整)

因子	Parameter Estimate	Standard Error	P値
体重 (1kg)	-0.047	0.025	0.06
Body mass index (1)	-0.090	0.060	0.13
10年前からの体重差 (-1kg)	0.061	0.041	0.14
臀部周囲径 (1cm)	-0.033	0.030	0.27
DXA測定体幹部脂肪量 (1kg)	0.040	0.087	0.64
大腿骨頸部骨密度(0.1g/cm ²)	-0.744	-0.265	0.005

表3 体格関連要因と大腿骨頸部骨折発生
多変量解析 (性、年齢調整)

因子	Parameter Estimate	Standard Error	P値
体重 (1kg)	-0.012	0.029	0.65
大腿骨頸部骨密 (0.1g/cm ²)	-0.685	-0.294	0.019

厚生労働科学研究費補助金（痴呆・骨折臨床研究事業）
分担研究報告書

大腿骨頸部骨折の病前特徴

分担研究者 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、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しうる可能性があり、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。

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や骨折予防治療方法の開発に関しおおきな障害となっている。もしも各種の脆弱性骨折の病前特徴が明らかにされれば、各種骨折発生リスクの予測がなしうるばかりでなく、一つ一つの骨折発生に対する効果的予

防治療法の開発にも大きく資することになると予想される。そこで今年度においては、Nagano cohort 研究参加者を用い、新規に脆弱性骨折を発生した患者の病前背景につき検討することにした。検討した項目は身体計測値、骨密度、脊椎変性変形、膝関節変性変形、栄養因子、コラーゲン代謝、遺伝子多型など多岐にわたり、これらの解析を介して最終的には骨折発生を予知するためのアルゴリズムを作成することを目的としている。

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。ここで新規脊椎骨折の判定は Genant らの方法による半定量法により行われ、判定が困難な例は morphometry により判定した。Morphometry の判定基準は Fukunaga らにより報告された方法に従って判定した。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。すなわち self-reported fracture ではなく、あくまでも客観的に骨折が確認できたもののみを新規骨折と判定した。

骨粗鬆症の判定は日本骨代謝学会診断基準により判定した。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。

C 結果

1) 対象症例の背景

対象の背景につき表 1 に示した。

表 1 対象の背景

項目	平均±SD
年齢(才)	65.8±9.1
体重(Kg)	50.1±7.8
身長(cm)	149.9±6.2
閉経後期間(年)	16.4±9.5
平均観察期間(日)	1227±862
骨粗鬆症有病率	54.9%

2) 新規骨折発生のまでの期間

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 2 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	306	1034±823
Colles	41	1139±916
大腿骨 頸部	28	1374±1032
その他	32	800±609

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 3 である。

表 3 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	+	230	834	<0.0001
	-	76	1641	
大腿骨頸部	+	15	988	0.0041
	-	13	1819	
Colles	+	19	717	0.0002
	-	22	1505	
その他	+	21	643	ns
	-	11	1099	

表から明らかなように、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 倍長くなる事が明らかであった。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。

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 4 は検討した臨床背景のうち、身体諸計測値についてまとめた。これらの値は全て観察開始時の値である。表中の比較は全て新規骨折を認めない群(No)と新規骨折発生例との統計学的差を検討したものである。

表 4 骨折部位別身体計測値の特徴

項目	No	VF	FA	HIP	Others	P
Age	64.4±	70.5±	66.0±	75.2±	65.7±	a,b vs No
(yo)	0.3	0.5a	1.5	2.0b	1.7	<0.0001
BW	50.4±	49.3±	51.0±	46.9±	48.4±	a=0.0227
(Kg)	0.2	0.4a	1.0	1.8b	1.4	b=0.0176
BH	151±	148±	151±	148±	149±	a<0.0001
(cm)	0.2	0.4a	1.0	1.6	1.1	
LBMD	0.888±	0.781±	0.881±	0.855±	0.807±	a<0.0001
(g/cm ²)	0.005	0.009a	0.026	0.044	0.029b	b=0.0098
TBMD	0.970±	0.911±	0.962±	0.881±	0.903±	a<0.0001
(g/cm ²)	0.003	0.006a	0.015	0.024b	0.023c	a<0.0001 c=0.0007
FNBMD	0.732±	0.711±	0.745±	0.612±	0.676±	a=0.0054
(g/cm ²)	0.005	0.010	0.015	0.035a	0.036	

No: 骨折無、VF;脊椎骨折、FA; Colles 骨折、HIP;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、FNBMD; 大腿骨頸部骨密度

骨折例は非骨折例に比べ表 4 に示すような特徴が明らかであった。第一に FA 群と Others 群を除き、他の新規骨折発生例は高齢であった。VF 群と HIP 群は体重が小さく、VF 群では身長も低下もみられた。骨密度においては VF 群が大腿骨頸部骨密度を除きその他のいずれの骨密度において非骨折群に比べ低値であった。この傾向は年齢と体重を調整した指標である Z Score で比較しても同様であった。これらの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。

4) 骨折部位別骨代謝マーカー値

表 5 各骨折部位別にみた骨代謝動態

マーカー	No	VF	FA	HIP	Others	p
Al-P, IU	185± 2	196± 4a	179± 9	178± 12	201± 11	a=0.0038
BAP, U	31.3± 0.6	34.8± 1.4a	31.1± 2.1	35.2± 6.0	35.8± 4.5	a=0.0120
Pyridinoline, nM/mMcr	32.6± 0.4	39.2± 0.7a	34.6± 1.7	45.8± 4.3b	38.0± 2.1c	a<0.0001 b<0.0001 c=0.0165
Deoxypyridinoline nM/mMcr	7.2± 0.1	8.3± 0.2a	7.8± 0.4	9.4± 0.9b	8.0± 0.5	a<0.0001 b=0.0002
NTX, nM/mMcr	52.4± 1.3	57.4± 2.8	55.9± 4.4	74.5± 12.0a	63.3± 9.6	a=0.0126
Osteocalcin, ng/ml	12.8± 0.2	12.7± 0.3	12.2± 0.5	13.6± 1.4	13.5± 1.1	ns

表から明らかなように VF 群は非骨折群に比べ骨代謝マーカー値は殆どの項目で有意の高値を示した。HIP 群もまた高値を示したが、主として骨吸収マーカー値が高値であった。Others 群はいずれのマーカーも高値を示す傾向はあったが、ばらつきが大きく有意差までは示さなかった。これはこの群における代謝動態の不

均一性によるものかもしれない。一方 FA 群はいずれのマーカーも対照群とは差を示さなかった。従って FA 群は骨代謝動態上の異常はないものと推定された。

5)各骨折部位別にみたカルシウム代謝
各群のカルシウム代謝指標を比較した結果を表 6 に示す。

表 6 骨折部位別にみたカルシウム代謝

指標	No	VF	FA	HIP	Others	p
s-Ca, mg/dl	9.15± 0.01	9.17± 0.02	9.10± 0.06	9.04± 0.07	9.09± 0.08	ns
s-P, mg/dl	3.48± 0.01	3.47± 0.03	3.45± 0.08	3.29± 0.08a	3.45± 0.08	a=0.0399
PTH, pg/ml	36.6± 0.5	36.6± 1.1	39.0± 3.0	49.0± 3.7a	39.1± 3.1	a=0.0002
25-OHD, ng/ml	21.2± 0.3	20.9± 0.4	19.9± 1.2	16.5± 1.2a	19.2±1.4	a=0.0010

骨折部位別のカルシウム代謝は明らかに HIP 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。

6) 各種骨折部位別にみた脊椎変性変形の程度。

骨粗鬆症による骨折発生と脊椎変性変形の程度との間の関連は従来あまり検討されなかった。しかし最近、OFLEY 研究や Rotterdam 研究などにより、脊椎や膝関節の変性変形が骨折の危険因子となりうることが報告されており、我々もその点を検討した。表 7 にその結果を示す。

表 7 骨折部位別に見た脊椎変形

変性変形	No	VF	FA	HIP	Others	p
Narrowing	1.97± 0.08	1.73± 0.13	1.57± 0.28	2.82± 0.51	1.55± 0.31	ns
Sclerosis	0.29± 0.03	0.34± 0.06	0.22± 0.15	0.29± 0.17	0.30± 0.13	ns
Osteophytosis	5.21± 0.14	6.42± 0.28a	5.87± 0.83	6.47± 0.90	4.85± 0.73	a<0.0001

Narrowing: Disc space narrowing, Sclerosis: endplate sclerosis, 数字はいずれもそれらの所見がみとめられる椎体数をあらわす。

結果的に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。このような現象は従来のように椎体の骨量のみで骨折発生を予測しようとすることの限界を示しているのかもしれない。なぜならば骨棘形成が起った椎体の骨密度は一般に高値となるからであり、骨棘形成による骨量の増加が応力に対応しきれていない、換言すれば骨棘形成の起った椎体の骨強度が低下している、す

なわち骨の質の劣化が起っている可能性を考慮すべきである。HIP 群でも同様の傾向がみられたが観察数が不足しているため有意の差には至らなかった。いずれにせよ今後、変性変形の骨強度が本当に低下しているか否かを検討しなければならない所見と考えられる。

7) 折部位別にみたコラーゲン変性の程度

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。前者はコラーゲンの架橋部分の糖化された変性コラーゲン代謝産物であり、後者はコラーゲンの架橋部分が過酸化された変性コラーゲン代謝産物である。

表8 各種骨折部位別にみた変性コラーゲン代謝産物尿中濃度

変性コラーゲン	No	VF	FA	HIP	Others	p
Pyrraline nM/mgCr	23.2± 1.4	19.4± 1.8	14.8±2.9	11.1±1.7	16.0± 4.8	ns
Pentosidine pM/mgCr	42.7± 1.2	53.2± 3.1a	69.6± 19.9b	65.0± 11.7c	46.1± 4.1	a=0.0025 b=0.0002 c=0.0364

Pyrraline は非酵素的 glycation により生成される過酸化コラーゲンであり、

一方 pentosidine は種々の酸化ストレスにより産生される過酸化コラーゲ

ンである。従って前者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。従って例えば VF や HIP 群で高値を示したのは加齢の影響であると片付けられる可能性があった。VF 群や HIP 群のように高齢者で多発する骨折に関しては pentosidine の骨折群における高値は実は年齢による効果を観察しているのみで、骨折との間の関連は加齢を通してみた結果であるともいえる。しかし FA 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 FA 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。FA 群は骨密度的にもマーカー的にもまたカルシウム代謝上も No 群との臨床上的差が見い出されていない特異な骨折である。ここではじめてコラーゲンの異化亢進

という特徴が示された。

D 考案

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。このような過酸化コラーゲンは変性関節や皮膚など骨以外の組織にもみられるため、骨における臓器特異性に欠ける可能性がある。今回の結果は従って、全身のコラーゲン繊維の過酸化を反映しているとも考えられるため、今後、骨における特異性が検討されなければならないであろう。現在のところこの点の検討が不足しているので、今回の結果は原因と考えるよ

りは association と考えておいたほうがより正確な考え方であろうと思われる。今後はさらに過酸化コラーゲン産生を高める病態を解析し、そのような病態で骨折が多いか否かを検討することにより、全身のコラーゲン異化の骨折への寄与のありかたが明確になるであろう。

F.健康危険情報：特になし。

G.研究発表：次年度各種学会にて発表予定。

H.知的財産権の出頭・登録状況：とくになし。

厚生労働科学研究費補助金（痴呆・骨折臨床研究事業）
分担研究報告書

日本人の生検腸骨の海綿骨形態計測

分担研究者 小林千益 信州大学医学部医学科運動機能学・助教授

研究協力者

信州大学医学部医学科運動機能学 堀内博志、天正恵治、脇谷滋之
信州大学医学部保健学科理学療法学 斎藤直人
新潟骨の科学研究所 伊藤明美、山本智章、高橋榮明

研究要旨

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。

A. 研究目的

DXA骨密度測定などでは主に骨量しかわからないが、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判定に有用である。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。

B. 方法

変形性股関節症で人工股関節置換術(THA)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(ステロイド剤や各種ホルモン剤など)を使用していない者に、インフォームドコンセントを得た後(施設内倫理委員会承認済み)、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。腸骨生検は、前上腸骨棘より後方へ2cmの腸骨稜より末梢へ2cmの部位で、内径8mmのドリルを用いて行った。この生検部位に同側股関節疾患が骨代謝学的影響を及ぼさないことは、先の研究で確認している[1]。

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 μ 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[2,3]を行った。

C. 結果

女性44人(年齢38~81歳、平均61 \pm 11[SD]歳)と男性5人(年齢39~68歳、平均55 \pm 13歳)で腸骨骨生検を得た。女性44人の海綿骨形態計測の結果を表1に示す。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[3-6]と比較した場合、骨量と骨代謝回転の両者が平均値から \pm 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。

D. 結論

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、外国人のものとは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。

参考文献

- 1) Kobayashi S et al: Bone 32:163-9, 2003
- 2) 乗松尋道ほか：日骨形態誌 3:1-6, 1993
- 3) Parfitt AM et al: JBMR 2:595-610, 1987
- 4) Recker RR et al: JBMR 3:133-144, 1988
- 5) 今野俊幸：日整会誌 61:1081-1092, 1987
- 6) Parfitt AM: Metabolic Bone Disease. Avioli & Klane Sunders, 320-396, 1990

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

次年度各種学会で発表予定

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 日本人女性 44 人の生検腸骨の海綿骨形態計測結果 (平均値±標準偏差)

パラメター(単位)[2,3]	38-81 歳	38-49 歳	50-59 歳	60-69 歳	70-81 歳
対象人数	44	7	13	7	17
骨構造 :					
骨量 BV/TV (%)	13.0±5.82	11.3±5.17	13.8±6.26	12.1±3.54	13.4±6.67
類骨量 OV/BV(%)	1.65±1.36	0.83±1.01	0.20±0.12	1.22±0.75	2.11±1.68
骨梁幅 Tb.Th(μ m)	124±40.8	108±33.8	129±47.4	117±20.4	129±44.9
類骨幅 O.Th(μ m)	7.94±1.83	7.66±2.52	7.77±1.45	7.43±1.82	8.39±1.84
骨梁面 :					
形成面 OS/BS(%)	11.4±8.6	4.9±5.6	11.7±6.1	8.7±4.1	14.9±11.0
吸収面 ES/BS(%)	11.0±6.0	5.3±3.6	11.8±4.9	10.9±5.1	12.7±6.9
破骨細胞数 N.Oc/BS (/mm)	0.11±0.14	0.06±0.06	0.13±0.09	0.10±0.11	0.12±0.20
骨代謝回転 :					
骨石灰化速度 MAR (μ m/day)	0.54±0.19	0.42±0.26	0.58±0.12	0.50±0.26	0.59±0.14
骨形成速度 BFR/BS (mm ³ /mm ² /yr)	0.0075±0.011	0.002±0.003	0.007±0.010	0.005±0.006	0.012±0.015

厚生労働科学研究費補助金（痴呆・骨折臨床研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 橋本 淳 大阪大学医学部整形外科講師

研究要旨

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。

A. 研究目的

古くより筋力維持にはビタミンDが重要であることが基礎的・臨床的研究で報告されていた（Grady D, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1991）。またビタミンDとカルシウム剤併用で高齢女性でのhip fractureの防止効果があることが1992年に報告（Chapuy MC, et al. N Engl J Med. 1992）されて以降、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濃度との関連すること、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（Pfeifer M, et al. Trends Endocrinol Metab. 1999、Pfeifer M, et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001、Pfeifer M, et al. J Bone Miner Res. 2000、Glerup H, et al. Calcif Tissue Int. 2000、Bischoff HA, et al. J Bone Miner Res. 2003、Larsen et al.

JBMR 2002 suppl)、ビタミンDの転倒抑制効果を示す多くの研究結果が報告されてきている。しかし、日本人高齢女性でも同様の効果がみられるのかどうかに関してはまだ明らかになっていない。そこでこの研究は、骨粗鬆症外来通院中の通常歩行可能な閉経後女性を対象として、ビタミンDの内服の転倒抑制効果がどの程度期待できるかを明らかとすることを目的とする。

B. 研究方法

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。パーキンソン病や関節リウマチなど歩行能力の低下を来す疾患患者は除外する。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ため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。調査は2000年よ

り始めている転倒調査を基に、各年のビタミンD内服状況との関連を、解析する。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。目標症例数は200名としている。

C. 研究結果

現時点で、合計110名（平均±標準偏差：年齢69.3±8.3歳、BMI21.2±2.5、身長153±5.5 cm）の患者集計での解析結果を下記に記載する。

- ・同一患者でビタミンD投与時期と非投与時期両者の観察ができている例：29名
年齢69.3±8.3歳、BMI21.2±2.5、身長153±5.5 cm、転倒経験患者数 11名

表1 ビタミンD投与期間と非投与期間での年平均転倒回数の比較

	ビタミンD投与期間	非投与期間	p
平均観察期間（日）	605±275	736±384	0.10
年平均転倒数	0.21±0.37	0.096±0.35	0.06

- ・ビタミンD投与期間のみあるいは非投与期間のみの観察例：81名

年齢69.3±8.3歳、身長153±5.5 cm、BMI21.2±2.5、転倒経験患者数 27名

表2 ビタミンD投与例と非投与例の比較

	ビタミンD投与例	非投与例	p
n	39	41	
年齢	68.2±10.2	70.0±7.3	0.35
身長	153.7±5.8	152.6±5.0	0.36
BMI	21.2±2.5	21.2±2.6	0.86
転倒経験患者数	15	12	
平均観察期間（日）	1035±651	803±499	0.08
年平均転倒回数	0.22±0.36	0.21±0.38	0.93

D. 考察

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。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。

E. 結論

これまでの報告と異なり、日本人高齢女性においてはビタミンD投与が転倒予防に有効ではない可能性が示された。今後、例数を増加させてさらに詳細な検討を行う必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

次年度各種学会で発表予定

H. 知的財産権の出願登録状況

なし

外側型ヒッププロテクターの効果判定と改良

分担研究者 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

研究要旨

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。

A. 研究目的

骨粗鬆症とは種々の原因によって骨量が減少し、骨折が起こりやすくなった状態と定義されている。骨粗鬆症の治療目標は、疼痛緩和や骨量増加とされた時代もあったが、現在では骨折の予防がエンドポイントとされている。臨床的に認められる骨粗鬆症にともなう骨折には、脊椎圧迫骨折・上腕骨近位端骨折・橈骨遠位端骨折・大腿骨頸部骨折がある。このうち、大腿骨頸部骨折は患者の移動能力を著しく低下させ、重度の場合にはいわゆる「寝たきり」患者を生み出し、被介護者人口の増加につながる。世界に類を見ない速度で高齢化が進行する我が国においては、高齢者が有意義な老後を送るためにも、大腿骨頸部骨折をいかに予防するかが最重要課題の一つとなっている。

大腿骨頸部骨折は転倒により大腿骨に衝撃が加わり発生する。転倒時に側方を打撲した場合に大腿骨頸部骨折の発生率が高い

ことが明らかになっている。そこで、開発されたのが外側型ヒッププロテクターである。図1に示すように大転子部に、衝撃を吸収あるいは分散させる素材を装着することにより、転倒打撲時の大転子への衝撃力を弱めることを目的としている。多くの無作為化試験(RCT; randomized control study)が行われているが、これまで、骨折を半減させるとする報告と効果がないとする報告がある(図2)。

しかし、いずれの研究においても、装着率の低さが問題点として指摘されている。我々が、以前に行った施設入所高齢女性100名規模の研究でも、半年間で装着率は30%以下であった。装着率を低下させている原因を解析すると、トイレ動作時の着脱困難が上位の原因としてあげられた。我々は新しくデザインしたプロテクターを用いて研究を行ったが、その効果は認められなかった。そこで、同じ施設入所高齢女性を対象とするが、施設介護者への介入を強化し、装着率の向上を図り、ヒッププロテク