

特集 生体材料—この10年の進歩

第17巻第11号

連通多孔体ハイドロキシアパタイトの開発と再生医療への展開

Interconnected porous hydroxyapatite ceramics: development, clinical applications and future prospects

名井 陽* 吉川 秀樹*

Akira Myoui

Hideki Yoshikawa

はじめに

世界をリードするマテリアルサイエンスの技術力を基盤に、わが国では多くのバイオマテリアルが開発され臨床応用されてきた。今日まで、金属製インプラントに加え、人工骨としてハイドロキシアパタイト (HA) をはじめとするリン酸カルシウムセラミックス、アルミナ、バイオガラスなどさまざまな素材が商品として開発され臨床現場で使用されてきた。中でも、HAは哺乳類の骨、歯の無機質成分に近く、骨と化学的に結合するバイオアクティブセラミックスであり、その優れた生体親和性、骨伝導能から人工骨として最も適していると考えられ、緻密体および多孔体HAは1980年代より整形外科、歯科口腔外科

領域において骨補填剤として広く臨床使用されてきた¹⁻⁷⁾。特に多孔体HAは、当初その気孔内に新生骨が侵入し母床骨と完全に同化すること、これに伴って骨のリモデリングにより材料が吸収され新たな骨組織に置換されることが期待されたが、HA多孔体が新生骨に完全に置換されるという報告はなく⁸⁾、長期の臨床症例の解析から気孔内への新生骨侵入は数ミリ程度に限られることが明らかになってきた¹⁾。このような新生骨の侵入していない気孔は強度面で不利であり、多孔体HA移植後2、3年経過してから骨折した症例も報告されている^{2,5,7)}。この気孔内の限られた骨新生は、気孔間の連通性が不十分である、すなわち気孔と気孔が組織侵入に十分なサイズの気孔間連通孔でつながっていないことが主な原因と考えられる。われわれが物質・材料研究機構(田中順三主任研究員、菊池正紀研究員、生駒俊之研究員)、東芝セラミックス(株)、(株)エム・エム・ティーと共同で開発した連通多孔体ハイドロキシアパタイトセラミックス(ネオボーン[®]、東芝セラミックス(株)製)は、気孔間の連通性に主眼において開発され深部の気孔にまで新生骨が侵入

Key words ▶

ハイドロキシアパタイト (hydroxyapatite)

骨補填材 (bone substitute)

連通多孔体構造 (interconnected porous structure)

組織工学 (tissue engineering)

骨再生 (bone regeneration)

*大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学
(〒565-0871 吹田市山田丘2-2)

しうる新しいコンセプトの合成多孔体HA骨補填材である⁸⁾。

I. 連通多孔体ハイドロキシアパタイトセラミックスの3次元構造

連通多孔体ハイドロキシアパタイトセラミックス (interconnected porous calcium hydroxyapatite ceramics; IP-CHA) の最大の特徴はその3次元構造にある。その気孔率は75%で、現在市販されている多孔体セラミック人工骨で最も高い気孔率を有する⁹⁾。走査電子顕微鏡像で明らかなように、IP-CHAの気孔はほぼ球形で、その直径は多くが150~200 μm と比較的均一なサイズであり、すべての気孔がたがいに密に隣接して分布している。さらに気孔の内壁には“連通孔”が開いており、隣接する気孔と交通しているのがわかる。この気孔間連通孔の直径は90%以上が10~80 μm (平均約40 μm)であり、1つの気孔に通常4~5個以上の連通孔が存在する。高温で焼成されているためHAの粒子がたがいに密に結合しており、気孔壁の表面がスムーズである。従来、臨床で使用されてきた多孔体HAセラミックス人工骨の走査電顕像と比較すると、IP-CHAの整然とした連通気孔構造が明らかである(図1)。特にわれわれが重要と考えている気孔の連通性について水銀圧入ポロシメーターを用いて評価すると、直径10 μm 以上の気孔間連通孔でつながっている気孔による気孔率(有効気孔率)はIP-CHAが67.3%であったのに対し、従来の市販多孔体HA人工骨では2.5~36.7%となっており、IP-CHAの気孔の連通性が極めて高いことがわかる。一方、IP-CHAの圧縮強度は10~12MPa程度(規格値:>8MPa)と、海綿骨の2~4倍

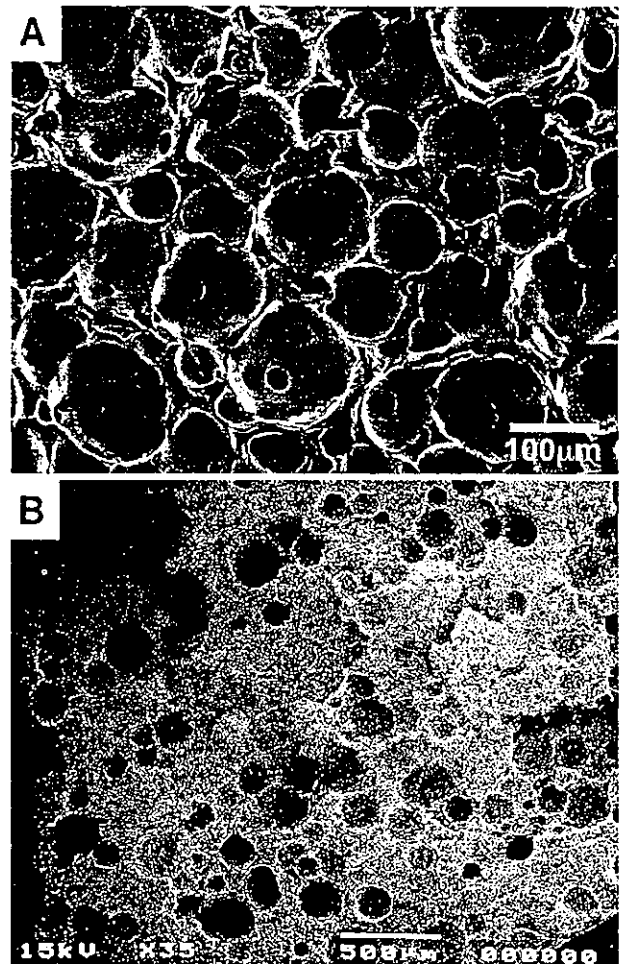


図1 IP-CHAと従来品多孔体HAの走査電子顕微鏡像
A: IP-CHAの気孔はほぼ球形で互いに密に隣接しており、気孔壁には多数の気孔間連通孔が観察される。壁の表面はスムーズでHA粒子が密に結合していることを示している。
B: 従来品多孔体HAの気孔は少なく不規則に分布しており、連通孔はほとんど観察されない。壁はHA粒子が目立ち焼成度が低い。

程度の強度があり、従来の多孔体HA人工骨の中で中間的な値を示していた(表1)。IP-CHAが極めて高い気孔率を有するにもかかわらず比較的高い圧縮強度を有するのは、焼成度が高くHAの粒子が密に結合しており壁の構造が緻密体HAに類似するためと考えられる。

表1 IP-CHAと市販多孔体HAの微細構造および圧縮強度の比較

	全気孔率 (%)	有効気孔率 (%)	平均気孔径 (μm)	平均連通孔径 (μm)	圧縮強度 (MPa)
IP-CHA	75	67.3	191	39	12
市販多孔体HA	47.6~64.5	2.5~36.7	176~268	<1~22	8~60

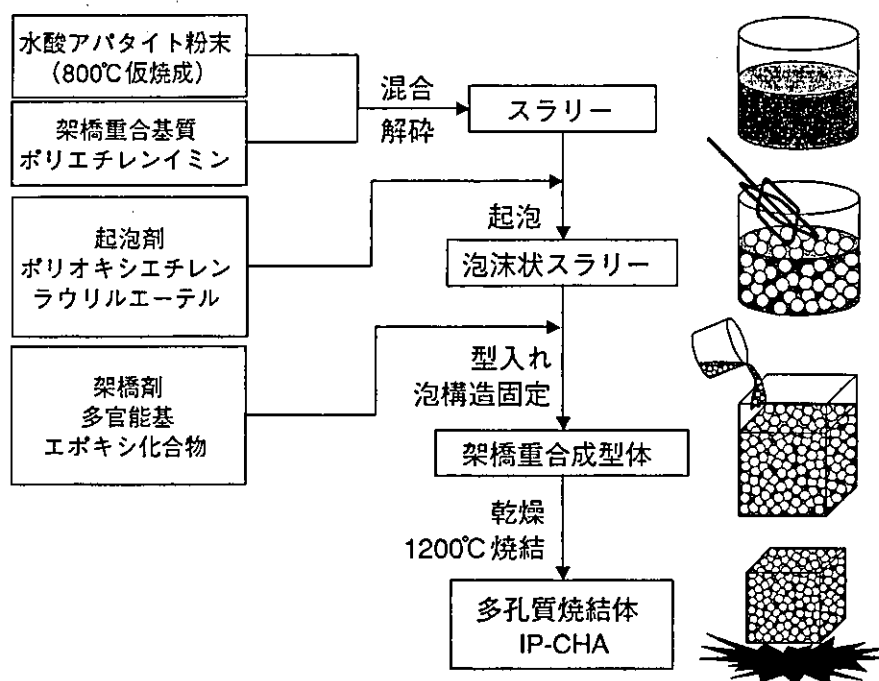


図2 IP-CHAの製法：気泡ゲル化技術

800℃仮焼成したHAを粉碎し、泥状のスラリーとし、起泡剤および架橋重合基質(ポリエチレンイミン)を加えて攪拌し起泡させる。泡沫状スラリーとなった時点で、架橋剤(水溶性多官能基エポキシ化合物)を加え、型入れして泡沫状の構造を保ったままゲル化させる。乾燥の後、1200℃で焼結する。

II. 製造法と気孔率、気孔径、気孔間連通路の最適化

このIP-CHAの製造方法は、東芝セラミックス(株)と物質・材料研究機構が半導体基板の洗浄水用の濾過フィルターの製造法として開発したものである。製法上の特徴は起泡ゲル化技術を取り入れたことである⁸⁾。起泡ゲル化技術とは、①起泡剤を加えて攪拌し起泡させたのち乾燥・焼結する泡セラミックスの手法に加え、②ポリエチレンイミンと水溶性の多官能基エポキシ化合物を

組み合わせた架橋重合反応により、瞬時に泡沫状のスラリーを全域にわたって同時に固める手法である(図2)。架橋重合を用いない単純な乾燥固化法による泡セラミックスでも大きい気孔と高い強度を得られるが、気泡を自然乾燥で固めるため気孔および気孔間連通路の制御が困難である。われわれはこの製造法によって作られるセラミックスが極めて均整な気孔構造を有し、気孔間に大きな連通路が形成され、攪拌の調整により気孔径、気孔間連通路径を制御できることに着目し、この方法を用いて気孔の連

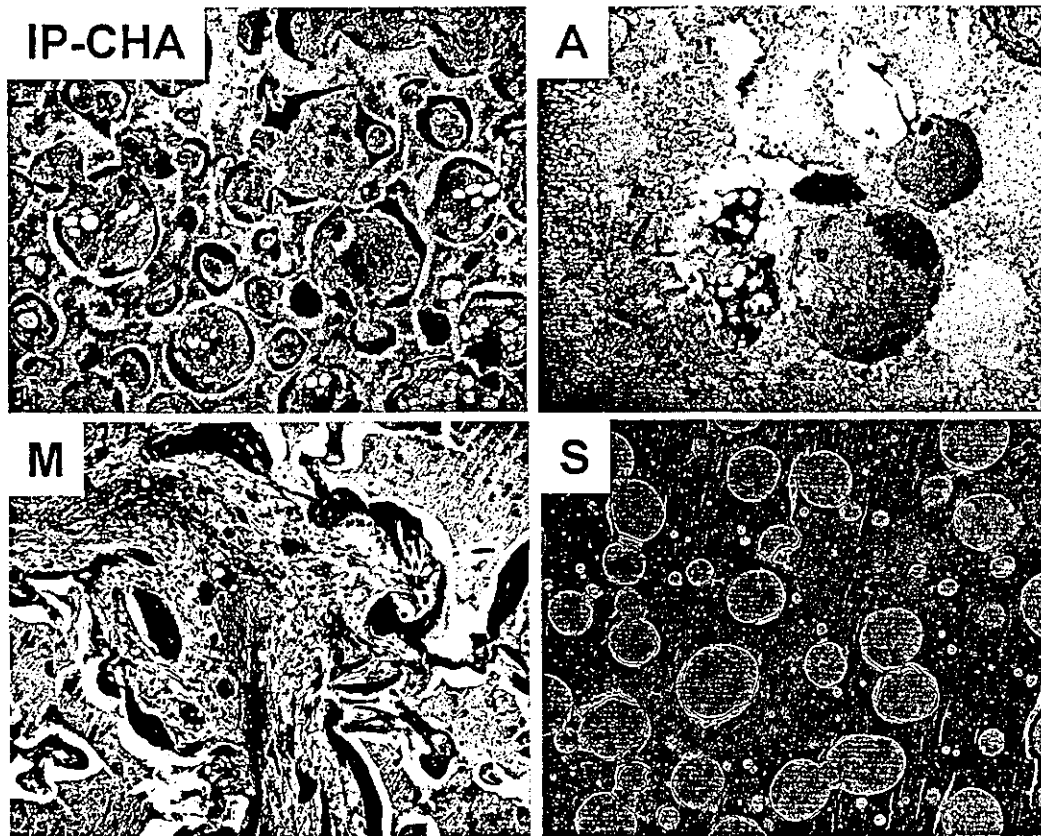


図3 IP-CHAと従来品多孔体HAの深部気孔における骨形成

IP-CHAと従来品多孔体HA (A, M, S)の円柱形ブロック体(φ6 mm)をウサギ大腿骨顆部に作成したドリルホールに挿入し、6週間後に回収した。中心部分(ブロック表面から3 mmの深さ)の組織像では、IP-CHAの気孔がすべて成熟した骨組織で置換されているのに対し、A, Sではほとんど組織が侵入していなかった。Mでは亀裂状の気孔の一部に骨形成がみられた。

通性とそれによる深部気孔内への速やかな骨組織侵入性を得ることを重視してIP-CHAの開発を行った。

これまで気孔径と気孔内骨形成についての基礎的検討はいくつか報告されており、気孔径150～500 μm程度が至適な気孔径とされているが、気孔間連通孔の径についての検討はされていない^{10,11)}。IP-CHAの初期開発目標は高い気孔率を有し大きな気孔間連通孔を持たせることにより高い骨伝導能を有する骨補填材を開発することであったため、気孔率75%、気孔径150～200 μm、平均気孔間連通孔径40 μmのIP-CHAに加え、気孔径が300 μm前後、600 μm前後の試

作品も上記の方法にて作成し圧縮強度を測定した。IP-CHAの圧縮強度が約10～12 MPaであるのに対し、300 μm前後、600 μm前後の試作品の圧縮強度は約8 MPa以下と脆弱であり、整形外科手術での術中操作、形状の加工、荷重部での使用などを考慮すると人工骨としての適用範囲が限られると考えられた。深部気孔内への新生骨形成を評価するためにウサギ大腿骨顆部に径6 mmの円柱形ブロックを埋入し組織学的に検討したところ、気孔内の骨組織の侵入はいずれも良好で、6週間で円柱の中心部、すなわち表層から3 mmまではほぼすべての気孔内に成熟骨組織の侵入がみられたが、組織切片上

表2 低気孔率試作品の微細構造および圧縮強度

	試作品			IP-CHA (ネオボーン®)
	IP-CHA57	IP-CHA63	IP-CHA69	
全気孔率 (%)	57	63	69	75
平均気孔径 (μm)	58.2	68.5	80.4	191
気孔間連通孔径 (μm)	5	12	25	39
実質有効気孔率 (%)	40.0	50.2	65.3	67.3
圧縮強度 (MPa)	68.6	39.8	25.1	12.0

での骨基質の面積を計測すると、気孔径300 μm 前後、600 μm 前後の試作品に比べ気孔径150～200 μm のIP-CHAの方が豊富な骨基質産生がみられた(図3)。一方、気孔率を下げた場合、気孔率69%では平均気孔径は通常のIP-CHAに比べ半分以下の80.4 μm にまで減少、気孔間連通孔径は約半分の25 μm と低下するが、気孔間連通性は保たれ、有効気孔率は65%であり、なおかつ圧縮強度は25.1 MPaと約2倍に上昇した。気孔率をさらに下げた63%、57%のものでは圧縮強度は通常のIP-CHAに比べ3～5倍に達するものの、有効気孔率は50～40%に低下し、細胞や組織の侵入は困難になると予想された(表2)。実際、気孔率69%の試作品のウサギ大腿骨顆部埋入実験を行うと、6週で表層から2 mmまでの気孔内にしか骨形成がみられず、中心部の深さ3 mmでは骨は形成されず線維性結合織が形成されており、気孔率を下げると気孔内への骨組織侵入の速度が低下すると考えられた。また、気孔径150～200 μm のIP-CHAの初期強度は10～12 MPaであるが、気孔内の新生骨形成により海綿骨内埋植後6週で20 MPa、9週で30 MPa以上の圧縮強度に達しており、移植後速やかに強度を獲得する。これらのことから、臨床で用いるには気孔率75%、気孔径150～

200 μm 、平均気孔間連通孔径40 μm のものが至適と考え骨補填材として臨床用に開発した。

Ⅲ. 骨補填材としてのネオボーン®の臨床成績

IP-CHAを骨補填材として開発するにあたり行った臨床治験の結果は、すでに報告しているのをご参照されたい¹²⁾。本稿では良性骨腫瘍および腫瘍類似疾患の手術において使用し、1年以上の経過観察が行われた31症例の結果についてその成績をまとめた(図4～7)。男女比は19:12、年齢は4～75歳(平均37歳)、診断は内軟骨腫8例、骨巨細胞腫8例、単発性骨嚢腫4例、その他11例で、経過観察期間は12～44カ月(平均24カ月)であった。手術部位は上肢11例、下肢19例、骨盤1例で、使用したネオボーン®は顆粒がのべ31例、直方体、円柱、円錐などのブロック体がのべ6例であった。骨補填材としての骨伝導能の臨床評価としては、単純X線を用いて以下の基準で判定した⁹⁾。

Grade 0: 骨溶解(移植部周囲のレントゲン透過性の上昇)

Grade 1: 不変

Grade 2: 軽度癒合(移植部レントゲン透過性の軽度低下および移植部/周囲骨間

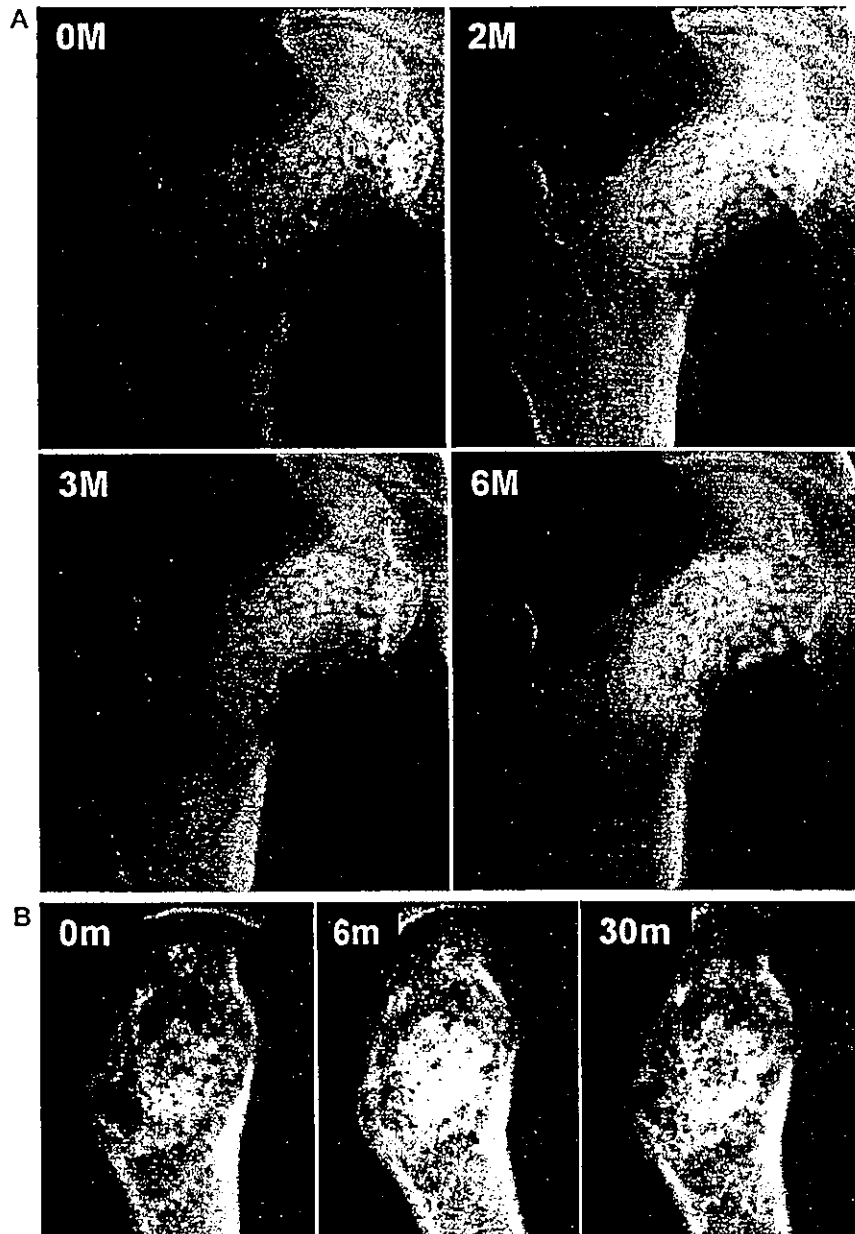


図4 良性骨腫瘍切除後にネオボーン®を充填した代表症例のX線経過
 A: 18歳女性, 大腿骨頭部骨巨細胞腫. 移植後2カ月でわずかに移植部のX線透過性が低下し, 6カ月では顆粒が融合し強い硬化像を示している.
 B: 52歳女性, 中手骨内軟骨腫. 移植後6カ月で強い硬化像がみられるが, 30カ月のX線像では明かな吸収がみられる.

の骨透瞭線の消失)

Grade 3: 高度癒合 (移植部レントゲン透過性の高度低下および人工骨顆粒間の境界消失)

単純X線所見による評価では術後2カ月の時点で70%, 3カ月で100%の症例でGrade

2以上の骨硬化像の出現が確認され, 6カ月ではほぼすべての症例でGrade 3の強い骨硬化に伴いネオボーン®顆粒間や骨との間が不明瞭になっていた(図4, 5). このようなX線変化は従来の多孔体HA人工骨では通常平均術後12カ月ごろでみられるとされており,

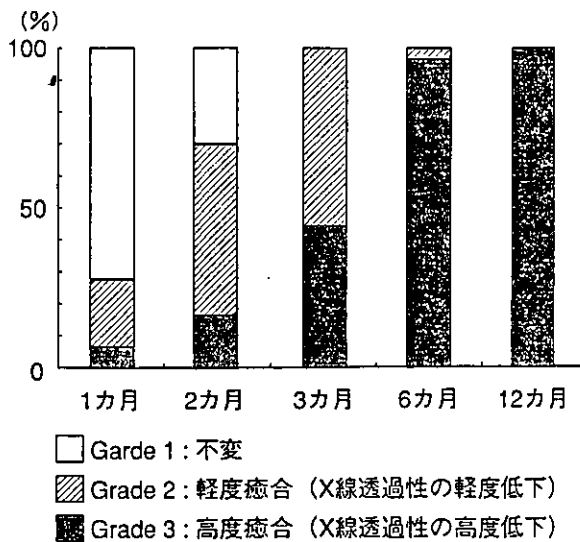


図5 良性骨腫瘍切除後にネオボーン®を充填した31症例のX線経過

術後2カ月の時点で70%，3カ月で100%の症例でGrade 2以上の骨硬化像の出現が確認され，6カ月ではほぼすべての症例でGrade 3の強い骨硬化を示していた。

ネオボーン®のX線上の変化は極めて速いと考えられるが，これはネオボーン®では顆粒間だけでなく気孔の内部にも骨形成が起るためと考えられる。また，このようにX線上早期から硬化像が明らかとなることは，臨床医にとって荷重開始可能時期を推測するのに好都合である。

この硬化像は多くの症例で術後24カ月以

上の最終追跡時でも保たれていたが，再発・再手術例を除く26例のうち6例(23%)では，移植したネオボーン®の部分的吸収像が認められた。これらの多くは手指などの小病巣の症例であった。一般にHAの生体内における吸収は同じリン酸カルシウムであるリン酸三カルシウムに比べ遅いとされているが，ネオボーン®で3年以内に吸収像がみられた原因としては，高い気孔間連通性に伴い生体骨組織とHAの接触面積が大きいために従来品に比べ骨のリモデリングに伴う吸収を受けやすくなった可能性が考えられる。

ネオボーン®を実際に使用した時の印象では術前・術中の加工・操作性は良好であり，また対象症例では術中の合併症，破損，変形，骨折，感染などの術後合併症は1例も経験されなかった。

ネオボーン®の優れた臨床的骨伝導能を確認したことから，最近われわれは骨欠損を伴う骨折の手術の骨欠損補填および関節固定術，矯正骨切り術のスペーサーとしてネオボーン®を単独で，偽関節手術の移植骨として対してネオボーン®単独または自家骨と

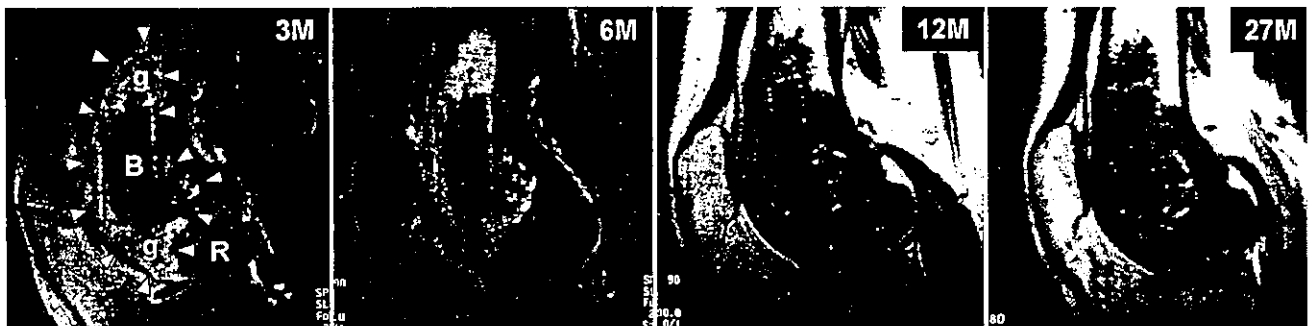


図6 良性骨腫瘍切除後にネオボーン®を充填した代表症例のMRI像

46歳男性，大腿骨遠位骨巨細胞腫再発。再発病巣を搔爬後，2つのネオボーン®直方体ブロック(B)と顆粒(g)を充填した(矢頭で示す範囲)。Rは初回手術で移植された従来品多孔体HA。術後3カ月，6カ月のMRI T1強調造影脂肪抑制像と12カ月，27カ月のT1強調造影像。術後3カ月でIP-CHA顆粒の移植部はすべて強く造影されているが，ブロックは辺縁部のみ造影されていた。このブロック体移植部の造影範囲は経時的に拡大し，27カ月では中心部分にわずかに非造影部を残すのみであった。顆部後方の従来品多孔体HA移植部は，経過中を通じてほとんど造影されていない。

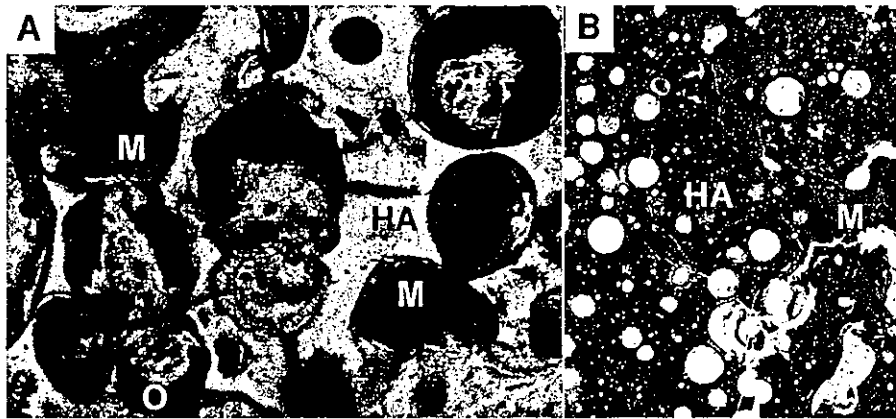


図7 ネオボーン®と従来品多孔体HAの臨床使用例の組織像

非脱灰硬組織切片トルイジンブルー染色像。A:ネオボーン®移植後7カ月、抜釘時に得られた組織では多孔体骨格部(HA)で囲まれた気孔内に豊富な類骨(O)および石灰化骨基質(M)が観察される。B:従来品多孔体HA移植後3年の組織像。顆粒間の隙間に骨形成がみられるが(M),気孔内にはほとんど骨形成がみられない。

併用での使用を試みており、症例数はまだ少ないが良好な印象を得ている⁹⁾。

IV. IP-CHAを使用した新たな試み—骨再生医療の Scaffold としてのIP-CHA

これまで骨欠損の修復においては自家骨移植が中心的役割を担ってきたが、近年、多孔体HA人工骨をはじめとする種々の骨補填材料の開発が進み、日本整形外科学会のアンケート調査でも骨移植機会の約30%で人工骨が使用されるようになってきた。しかし現場の整形外科医の間では人工材料が自家骨に匹敵する性能を有しているという認識はいまだなく、骨形成にとって不利な条件の病巣においては自家骨を使用する傾向が強い。また、悪性腫瘍切除後や外傷・骨髄炎などによる巨大な骨欠損の機能的な再建はいまだ極めて困難である。これらの問題を解決するための新しい治療法として注目されているのが、自己の自然修復能力を有効に利用して欠損した組織や臓器を再生する再生医療である。これまで骨の再生

医療の試みとしては、組織幹細胞の1つである間葉系幹細胞を用いた系^{13,14)}や骨形成因子(bone morphogenetic protein; BMP)を用いた系¹⁵⁾を中心に研究が行われ、一部臨床応用もされてきている¹⁶⁾(図8)。

IP-CHAの最大の特徴はその気孔の連通性である。理論上、気孔の90%程度が平均直径40 μ mの気孔間連通孔でつながっており、動物実験でもその気孔の連通性が証明されている。この連通気孔構造は、血管や新生骨など再生に必要な組織の侵入が容易だけでなく、液体に浮遊させた細胞やBMP溶液の多孔体構造内への導入が容易であり、骨の再生医療における間葉系幹細胞やBMPなどの足場(scaffold)として有用であると考えられるため、IP-CHAをscaffoldとして用いた骨再生の実験を行った¹⁷⁻¹⁹⁾。

BMPを用いた骨再生のscaffoldとしてIP-CHAを用いた実験では、ポリ乳酸-ポリエチレングリコール・ブロック共重合体(PLA-PEG, 多木化学より供与)を担体として、ヒト遺伝子組み換えBMP-2(山之内製薬より供

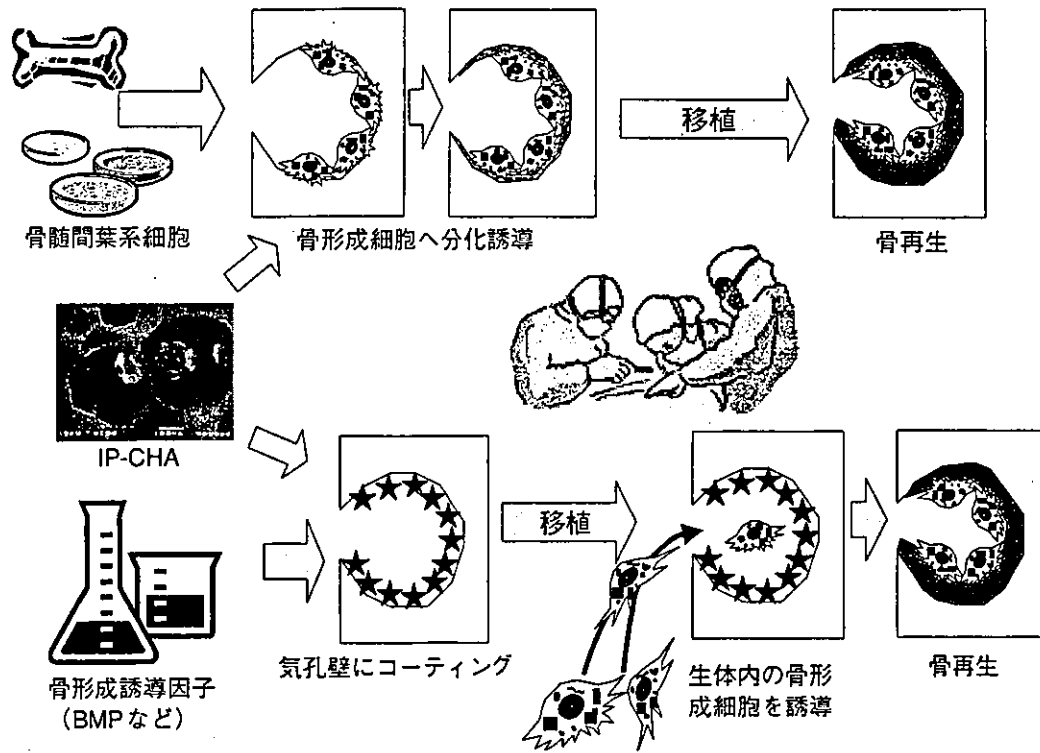


図8 IP-CHA/ネオボーン®を scaffold として用いた骨再生

骨髓由来間葉系細胞を利用した骨再生(上段)と骨形成因子(BMP)を利用した骨再生(下段)。IP-CHA/ネオボーン®の連通気孔構造は、血管や新生骨など再生に必要な組織の侵入が容易なだけでなく、液体に浮遊させた細胞やBMP溶液の多孔体構造内への導入が容易であり、骨の再生医療における間葉系幹細胞やBMPなどの足場(scaffold)として有用である。大阪大学医学部未来医療センターでは、上段の方法を利用した「自家骨髓由来培養細胞導入人工骨による骨疾患の治療 第I/II相臨床試験」を開始している。

与)をIP-CHAの気孔内壁にコーティングしてBMP/PLA-PEG/IP-CHA複合体を作成した。ウサギ橈骨骨幹部15mmの骨欠損部にこの複合体を移植したところ、極めて良好な骨欠損の修復が得られ、しかもBMPの必要量は同様の実験でこれまで必要とされていた量のわずか10分の1程度であった。IP-CHAなどのscaffoldを上手に利用することは、BMPの臨床応用で課題となっている必要量や生産コストの面の解決に大きく貢献すると思われる¹⁷⁾。

骨髓由来間葉系細胞による異所性(皮下)骨形成の実験は、吉川らの方法²⁰⁾に準じて行った。ラット大腿骨骨髓より得た骨髓細胞を、15%仔ウシ血清(FBS)を含む α MEM

培地で10日間ほど培養すると、紡錘形の付着性細胞が増殖してくる。この細胞は約90%が増殖能と骨芽細胞など間葉系細胞への分化能を維持する間葉系幹細胞である。この細胞の浮遊液(10^6 細胞/ml)に、IP-CHAの円盤状ブロック(ϕ 5mm×h2mm)を一晩浸すとIP-CHAの気孔内に細胞が導入され気孔壁に付着する。これをさらに2週間、アスコルビン酸、 β -グリセロリン酸、デキサメサゾンを追加した15%FBS含 α MEMで培養したのち、ラット背部皮下に移植した。移植後8週で移植したブロックを回収し、組織学的に検討したところ、ほとんどすべての気孔内に良好な骨形成を認めた。国内で市販されている他の多孔体HA人工骨をscaf-

foldとして用いた場合は、IP-CHAを用いた場合と比べブロック表層の一部の気孔にのみしか骨形成がみられず、IP-CHAは国内で認可された多孔体HA人工骨のなかで骨髄由来間葉系細胞を利用した骨再生医療に最も適したscaffoldといえる¹⁸⁾。

これらの実験結果を得て、われわれは大阪大学医学部附属病院未来医療センターの臨床研究プロジェクトとして「自家骨髄由来培養細胞導入人工骨による骨疾患の治療第I/II相臨床試験」を開始している。これは良性骨腫瘍および骨腫瘍類似疾患の患者を対象に、上記の骨髄由来間葉系細胞を用いた実験とほぼ同様の手技を用いて骨再生を試みるプロジェクトで、骨髄採取から細胞培養、移植のすべてのステップの手順書の作成、製品の品質管理、安全性、有効性について、その評価方法を含めて検討する予定である。

まとめ

IP-CHA/ネオボーン®は、骨補填材としてこれまで臨床現場で実績を積み重ねてきた多孔体HA人工骨に、リファインされた3次元構造を付加して生まれた新しい多孔体人工骨である。その最大の特徴は、気孔が細胞や組織が通過するのに十分な大きさの気孔間連通孔で連続していることであり、それと同時に臨床的に骨補填材として使用可能な強度を有している。力学的強度は脊椎椎体間固定や荷重部での単独使用には不十分であり、セラミックスの特性上弾性率などの物性には問題点も多く残しているが、経時的X線変化で評価したその臨床的骨伝導能は従来の多孔体HA人工骨に比べ強力であり、多孔体HA人工骨に新たな可能性を生ん

だといっても過言ではない。この20年あまりの期間に、人工骨への期待が膨らみ、そしてその限界も明らかになってきたが、この新しい多孔体人工骨がこれまでに自家骨移植が標準的治療であった領域にまで適応できる可能性や、IP-CHAがscaffoldとしてわが国の骨の再生医療の発展に貢献することに期待して、今後の臨床成績を見守りたい。

国立病院機構相模原病院 越智隆弘院長，産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門 大串 始先生，大阪市立大学整形外科 高岡邦夫教授，大阪府立成人病センター整形外科 荒木信人部長をはじめ，本研究にご協力・ご指導いただいた多くの先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) Ayers RA, Simske SJ, Nunes CR et al : Long-term bone ingrowth and residual microhardness of porous block hydroxyapatite implants in humans. *J Oral Maxillofac Surg* 56 : 1297-1301, 1998
- 2) 日比敦夫，石川忠也，浅野昌育，他：良性骨腫瘍に対するハイドロキシアパタイト充填後の成績不良例についての検討。 *整形外科* 45 : 1423-1428, 1994
- 3) Kamegaya M, Shinohara Y, Shinada Y et al : The use of a hydroxyapatite block for innominate osteotomy. *J Bone Joint Surg* 76B : 123-126, 1994
- 4) Uchida A, Araki N, Shinto Y et al : The use of calcium hydroxyapatite ceramic in bone tumor surgery. *J Bone Joint Surg* 72B : 298-302, 1990
- 5) 吉田行雄，松井宣夫，大塚隆信：骨腫瘍および腫瘍類似疾患に対する合成水酸化アパタイトの長期成績。 *関節外科* 14 : 1379-1385, 1995
- 6) Matsumine A, Myoui A, Kusuzaki K et al : Calcium hydroxyapatite ceramic implants in bone tumor surgery. A long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg* 86B : 719-725, 2004
- 7) Yoshikawa H, Uchida A : Clinical application of calcium hydroxyapatite ceramic in bone tumor surgery. In: Wise DL ed, *Biomaterials and Bioengineering Handbook*, Marcel Dekker, New York, 2000, pp433-455
- 8) Tamai N, Myoui A, Tomita T et al : Novel hydroxy-

- apatite ceramics with an interconnective porous structure exhibit superior osteoconduction in vivo. *J Biomed Mater Res* 59 : 110-117, 2001
- 9) Myoui A, Tamai N, Nishikawa M et al : Three-dimensionally engineered hydroxyapatite ceramics with interconnected pores as a bone substitute and tissue engineering scaffold. In: Yaszemski MJ et al eds, *Biomaterials in Orthopedics*, Marcel Dekker, New York, 2003, pp287-300
 - 10) Hulburt SF, Morrison SJ, Klawitter JJ : Tissue reaction to three ceramics of porous and non-porous structures. *J Biomed Mater Res* 6 : 347-374, 1972
 - 11) Flatley TJ, Lynch KL, Benson M : Tissue response to implants of calcium phosphate ceramic in the rabbit spine. *Clin Orthop* 179 : 246-252, 1983
 - 12) 名井 陽, 古野雅彦, 荒木信人, 他 : 連通気孔を有する新規ハイドロキシアパタイトセラミックスの優れた骨伝導能. *臨床整形外科* 36 : 1381-1388, 2001
 - 13) Ohgushi H, Caplan AI : Stem cell technology and bioceramics: from cell to gene engineering. *J Biomed Mater Res* 48 : 913-927, 1999
 - 14) Petite H, Viateau V, Bensaid W et al : Tissue-engineered bone regeneration. *Nat Biotechnol* 18 : 959-963, 2000
 - 15) Reddi AH : Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. *Nat Biotechnol* 16 : 247-252, 1998
 - 16) Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R et al : Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow cells. *New Engl J Med* 344 : 385-386, 2001
 - 17) Kaito T, Myoui A, Takaoka K et al : Potentiation of the activity of bone morphogenetic protein-2 in bone regeneration by a PLA-PEG/hydroxyapatite composite. *Biomaterials* 26 : 73-79, 2005
 - 18) Nishikawa M, Myoui A, Ohgushi H et al : Bone tissue engineering using novel interconnected porous hydroxyapatite ceramics combined with marrow mesenchymal cells: Quantitative and three-dimensional image analysis / ceramic construct: comparison with marrow mesenchymal cell/ ceramic composite. *Cell Transplant* 13 : 367-376, 2004
 - 19) Akita S, Tamai N, Myoui A : Capillary vessel network integration by inserting a vascular pedicle enhances bone formation in tissue-engineered bone using interconnected porous hydroxyapatite ceramics. *Tissue Eng* 10 : 789-795, 2004
 - 20) Yoshikawa T, Ohgushi H, Tamai S : Immediate bone forming capability of prefabricated osteogenic hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res* 32 : 481-492, 1996

* * *

at <0.001 for lumbar spine, femoral neck and trochanter and not significant for wards triangle ($p = 0.130$). For CTX, changes for group A was 28% and -35% for group B (p value = 0.008).

Conclusion: A single infusion of 60mg of Pamidronate with oral calcium supplementation prevents bone loss after steroid therapy for exacerbation of asthma and COPD up to 6 months and can be a useful strategy for osteoporosis prevention in this group of patients.

Disclosure: S.A. Ramakrishnan, None; E. Murphy, None; M. Barry, None.

1277

Parathyroid Hormone's Effects on Bone Resorption and Formation Markers in Women with Rheumatoid Arthritis. Francine N. Ton, Samantha C. Gunawardene, Robert M. Neer. Massachusetts General Hospital, Boston, MA

Objectives: We tested whether parathyroid hormone (PTH) treatment has paradoxical effects on serum and urine indices of bone resorption in Rheumatoid Arthritis (RA) patients taking tumor necrosis factor (TNF) antagonists, as recently reported in an animal model of RA. PTH is an anabolic agent recently approved for osteoporosis treatment which may be used in osteoporotic RA patients.

Methods: Twenty-two postmenopausal RA females self-administered a daily subcutaneous injection of 37 ug hPTH-(1-34) for 8 weeks followed by a 6-week washout period. Primary endpoints were markers of bone resorption (urine and serum N-telopeptide and free urinary deoxypyridinoline) and formation (serum procollagen type I N-terminal propeptide and bone-specific alkaline phosphatase) determined at weeks 0,2,4,6,8,10,12, and 14. For each marker, we compared the mean changes observed in 17 patients not taking TNF antagonists versus 5 patients taking TNF antagonists, during PTH treatment (weeks 0-8), and after PTH treatment (weeks 8-14), using unpaired t-tests.

Results: At baseline, the two groups had similar age, height, weight, alcohol consumption, hormone replacement therapy, 25-OH vitamin D levels, calcium supplementation, bone mineral density of the hip and spine, and bone resorption and formation markers. During PTH therapy (weeks 0-8) and during the subsequent washout phase (weeks 8-14), mean changes in the group not taking and taking TNF antagonists were similar for each bone marker. Even after stratifying women by estrogen status or by c-reactive protein (CRP) levels, no difference was noted.

Conclusion: Mean bone resorption and bone formation markers were similar in women taking and not taking TNF antagonists, before, during, and after 8 weeks of daily PTH therapy. Unlike results recently reported in transgenic mice hyper-secreting TNF, PTH does not have blunted or paradoxical effects on bone resorption in humans with RA, regardless of their concomitant treatment.

Disclosure: F.N. Ton, None; S.C. Gunawardene, None; R.M. Neer, Eli Lilly 5.

1278

Bone Mineral Density and Frequency of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. Hisanori Nakayama, Futoshi Hagiwara, Shigeto Tohma. Department of Rheumatology National Hospital Organization, Sagami National Hospital, Sagami City, Kanagawa Pref., Japan

Purpose: To examine the bone mineral density (BMD) and frequency of osteoporosis and vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis (RA), who have not been treated with anti-bone-absorptive drugs.

Methods: We recruited 675 patients with RA, 609 women (25-88 years old) and, 66 men (47-84 years old) at Sagami National Hospital in Japan. BMD was measured at lumbar spine (LS), femoral neck (FN), and total hip (TH) by dual energy X-ray absorptiometry technique, and we checked thoracic and lumbar vertebral fractures by X-ray. All these measurements were performed before prevention or treatment with bisphosphonates. Osteoporosis was defined as a T score of ≤ 2.5 SD.

Results: Mean age of the patients was 61.0 ± 10.1 , and 524 (77.6%) patients were postmenopausal women. Mean BMD was 0.814 ± 0.166 at LS, 0.596 ± 0.139 at FN, and 0.655 ± 0.148 at TH. The overall frequency of osteoporosis was 32.9% for LS, 29.2% for FN, and 34.8% for TH. The patients whose T score of any site was 2.5 SD or lower were accounted for 47.7%. The total number of patients with fragility vertebral fractures was 130 (19.3%), and 67 (9.9%) patients had two and more vertebral fractures. The rate of occurrence of osteoporosis and vertebral fractures was much higher in

women (35.6% at LS, 31.6% at FN, 36.8% at TH, and 19.7% for fractures) than men (7.6% at LS, 7.6% at FN, 17.2% at TH, and 15.2% for fractures). Premenopausal RA women also had osteoporosis (2.4% at LS, 9.6% at FN, 9.8% at TH), and vertebral fractures (1.2%). Four hundred seventy-one patients out of all were treated with oral glucocorticoid (GC). In GC user the frequency of osteoporosis 36.7% at LS, 32.3% at FN, and 40.3% at TH. Ninety-four of the patients with GC have vertebral fractures.

Conclusions: Osteoporosis is a frequent feature in RA patients in Japan, and developed vertebral fractures. This complication occurred in not only postmenopausal women but premenopausal women and men. The use of GC increased the risk of osteoporosis and fractures.

Disclosure: H. Nakayama, None; F. Hagiwara, None; S. Tohma, None.

1279

The Efficacy of Alendronate, Risedronate and Etidronate in Treatment of Osteoporosis and in Reducing the Risk for Vertebral Fractures of Rheumatoid Arthritis Patients (fracture intervention trial). Hisanori Nakayama, Futoshi Hagiwara, Shigeto Tohma. Department of Rheumatology National Hospital Organization, Sagami National Hospital, Sagami City, Kanagawa Pref., Japan

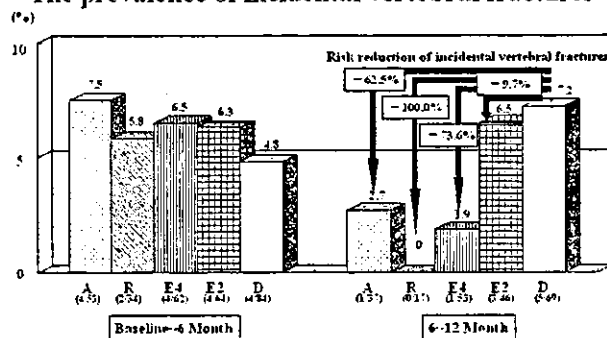
Purpose: To evaluate the efficacy of alendronate, risedronate and etidronate in the change of bone mineral density (BMD), bone metabolic markers and, reducing the risk for vertebral fractures of rheumatoid arthritis (RA) patients.

Methods: We carried out 12-month, randomized, intervention trial of five groups in 355 patients with RA (329 women and 26 men). Group A ($n = 72$): alendronate (ALN) 5mg + alfacalcidol (VD) 0.5 μ g, Group R ($n = 50$): risedronate (RIS) 2.5mg + VD 0.5 μ g, Group E4 ($n = 72$): cyclical (every 3 month) etidronate (EHDP) 400mg + VD 0.5 μ g, Group E2 ($n = 71$): cyclical etidronate (EHDP) 200mg + VD 0.5 μ g, and Group D ($n = 90$): VD 0.5 μ g. Every dose of bisphosphonates was licensed in Japan. BMD was measured at lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) by dual energy X-ray absorptiometry technique, and we checked thoracic and lumbar vertebral fractures by X-ray at baseline, 6, and 12 month later. BAP and urine NTX (uNTX) were measured at baseline, 3, 6, and 12 month.

Results: Mean age of the patients of every group was 61-63 years. The mean percent change from baseline to 12 month in LS/FN BMD was +3.7/+3.5% in Group A, +3.3/-0.7% in Group R, +2.0/-2.2% in Group E4, +0.7/-1.9% in Group E2, and +0.5/2.4% in Group D. The mean percent change in BAP/uNTX was -25.7/-37.9% in Group A, -23.2/-23.8% in Group R, -8.2/-26.7% in Group E4, -13.1/-11.2% in Group E2, and +3.9/-7.7% in Group D. The frequency of incidental vertebral fracture for latter 6 months was 2.7% in Group A, 0% in Group R, 1.9% in Group E4, 6.5% in Group E2, and 7.2% in Group D. Reductions in risk of vertebral fractures were 62.5% in Group A, 100% in Group R, 73.6% in Group E4, 9.7% in Group E2 (Figure)

Conclusions: ALN increased both LS and FN BMD significantly, and RIS also increased LS BMD. ALN and RIS decreased both BAP and uNTX significantly, cyclic EHDP 400mg also decreased uNTX. ALN, RIS and cyclic EHDP 400mg reduced the risk of vertebral fractures by less than half. These effects were superior to with cyclic EHDP 200mg or VD alone.

The prevalence of incidental vertebral fractures



Disclosure: H. Nakayama, None; F. Hagiwara, None; S. Tohma, None.

Wednesday, October 20

末期関節リウマチにおける骨粗鬆症および椎体骨折

Key words: rheumatoid arthritis,
osteoporosis,
vertebral fracture,
glucocorticoid,
bone mineral density

国立相模原病院 リウマチ科

中山 久徳 松井 利浩
杉井 章二 小澤 義典
當間 重人

はじめに

関節リウマチ (RA) はその病態解明が進み、以前に比べ治療内容も格段に進歩している。しかし、専門的な医療を十分に享受できなかった¹⁾、あるいは治療抵抗性であったなどの理由により不幸にも末期 RA といわざるを得ない状態に陥った症例も多く見られる。ここでいう末期 RA とは、RA に伴う関節骨破壊あるいは臓器障害が進行し、その結果 QOL や ADL が著しく低下し、その障害が高度かつ不可逆である状態を意味する。末期 RA には、関節や骨病変による肢体不自由、重症肺病変による慢性呼吸不全、アミロイドーシスによる腎不全や消化器障害、および骨粗鬆症による椎体圧迫骨折などの病態が含まれる。本稿では特に RA に伴う骨粗鬆症と椎体骨折に照準を絞り、その現状を当科における検討をもとに概説したい。

方 法

当科通院中の RA 患者のうち二重エネルギー X 線吸収法 (DXA) により骨密度を測定し得た 415 症例を対象とした。骨粗鬆症の評価は、日本骨代謝学会の「原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版)」¹¹⁾ に準じた。すなわち、脆弱性骨折が認められるかあるいは腰椎骨密度が若年成人平均値 (YAM) の 70% 未満であるとき骨

粗鬆症と診断した。但し、退行性変化などにより腰椎骨密度が実勢を反映していないと考えられる場合には大腿骨頸部骨密度を用いた。男性の場合もこの基準に則った。対象患者は胸腰椎単純写真にて椎体骨折の有無を判定¹⁶⁾ し、さらに DXA 法 (QDR-4500) により腰椎正面および大腿骨頸部の骨密度を測定し上記に従って骨粗鬆症の診断を行った。グルココルチコイドを投与されている患者は診療録より可能な限り投与期間およびプレドニゾン (PSL) 換算の総投与量を調べた。

結 果

1. 患者背景 (表 1)

RA 患者 415 例のうち、男性は 39 例 (平均年齢 64.6 歳)、女性は 376 例 (平均年齢 60.5 歳) であった。女性のうち閉経後女性は 329 例 (平均年齢 62.7 歳) であり、閉経より平均 13.4 年経過していた。274 例 (66.0%) はグルココルチコイド (GC) を服用しており、診療録から GC の投与状況を調べ得た 118 例では、平均投与量は 5.4 mg/日 (PSL 換算) であり、平均投与期間は 1875.8 日 (約 5 年)、平均総投与量は 10.2 g (PSL 換算) であった。

2. 骨粗鬆症の有病率 (表 2)

RA 患者の 39.8% は骨粗鬆症を合併していた (図 1)。これを性別で比べると、男性では 20.5

Osteoporosis and vertebral fractures in the patients with rheumatoid arthritis, as influential complications with impaired daily activities.

Hisanori Nakayama, Toshihiro Matsui, Syoji Sugii, Yoshinori Ozawa, Shigeto Tohma.

Division of rheumatology, National Sagami Hospital.

(2002. 7. 4 受付, 2002. 7. 18 受理)

表1 患者背景データ

症例数	全体 415	女性 376	閉経前女性 47	閉経後女性 329	男性 39
年齢, * (歳)	60.9±0.5	60.5±0.5	62.7±0.4	44.7±1.0	64.6±1.3
閉経後年数, * (年)	13.4±0.4	13.4±0.4	13.4±0.5	0	---
身長, * (cm)	152.8±0.3	151.7±0.3	151.2±0.3	155.0±0.8	163.6±0.9
体重, * (kg)	51.8±0.4	51.0±0.4	50.8±0.5	52.1±1.3	59.5±1.8
Body mass index, * (kg/m ²)	22.2±0.2	22.2±0.2	22.2±0.2	21.7±0.5	22.2±0.6
罹患期間, * (年)	15.1±0.5	15.5±0.5	16.0±0.6	11.4±1.2	11.3±1.6
グルココルチコイド使用, (例, %)	274 (66.0)	248 (66.0)	220 (66.9)	28 (59.6)	26 (66.8)
PSL 換算総投与量, * (mg)	10173.8±717.8	10170.0±770.9	9772.7±674.6	12894.1±4097.9	10220.0±1730.7
投与期間, * (日)	1875.8±112.7	1837.7±116.9	1935.3±130.6	1206.7±200.7	2349.8±448.1
PSL 換算平均投与量, * (mg/日)	5.4±0.2	5.3±0.3	5.3±0.3	4.9±0.2	5.2±0.4

* 平均±標準誤差

表2 骨密度, 骨粗鬆症および椎体骨折の患者数と有病率

症例数	全体 415	女性 376	閉経前女性 47	閉経後女性 329	男性 39
腰椎 BMD, * (g/cm ²)	0.811±0.008	0.799±0.008	0.776±0.009	0.959±0.020	0.928±0.029
大腿骨頸部 BMD, * (g/cm ²)	0.600±0.007	0.588±0.007	0.575±0.008	0.678±0.020	0.692±0.022
骨粗鬆症, (例, %)	165 (39.8)	157 (41.8)	157 (47.7)	0	8 (20.5)
椎体骨折≥1, (例, %)	83 (20.0)	77 (20.5)	77 (23.4)	0	6 (15.4)
椎体骨折≥2, (例, %)	40 (9.6)	38 (10.1)	38 (11.6)	0	2 (5.2)

* 平均±標準誤差

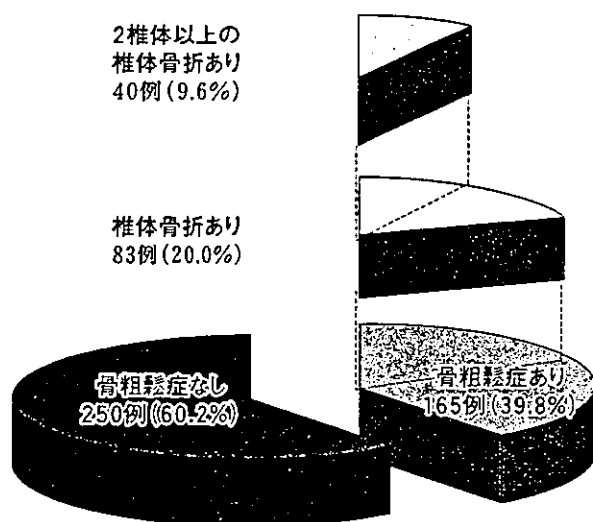


図1 RA 症例 (n=415) における骨粗鬆症および椎体骨折の有病率

%であるのに対し女性では41.8%と有意に高率であった。閉経前後の比較では、閉経前女性では骨粗鬆症は1例もなかったが閉経後女性では47.7%と約半数にみられた。各年代別に骨粗鬆症の有病率をみると、50歳未満では0%であるが多くの女性が閉経を迎える50歳代では23.0%を占め、60歳代以降では半数以上に骨粗鬆症が認められた (図2)。

3. 椎体骨折の有病率 (表2, 図1)

RA 患者で1椎体以上の骨折は20.0%にみられた。これは骨粗鬆症を合併したRA患者の約半数を占めた。さらに2椎体以上の骨折は9.6%にみられ、椎体骨折を有する患者の約半数は2つ以上の椎体骨折があるということになった。女性では加齢とともに椎体骨折の有病率も高まるが、男性では一定の傾向は認められなかった (図3)。女性骨粗鬆症患者のうち椎体骨折を認

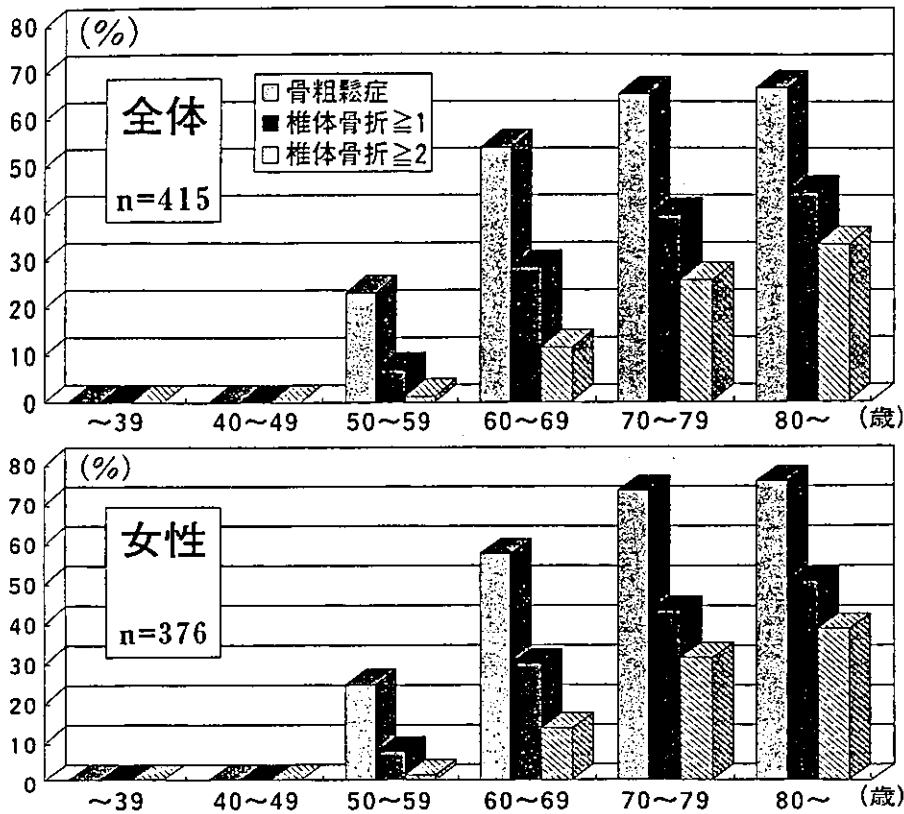


図2 年代別の骨粗鬆症および椎体骨折の有病率

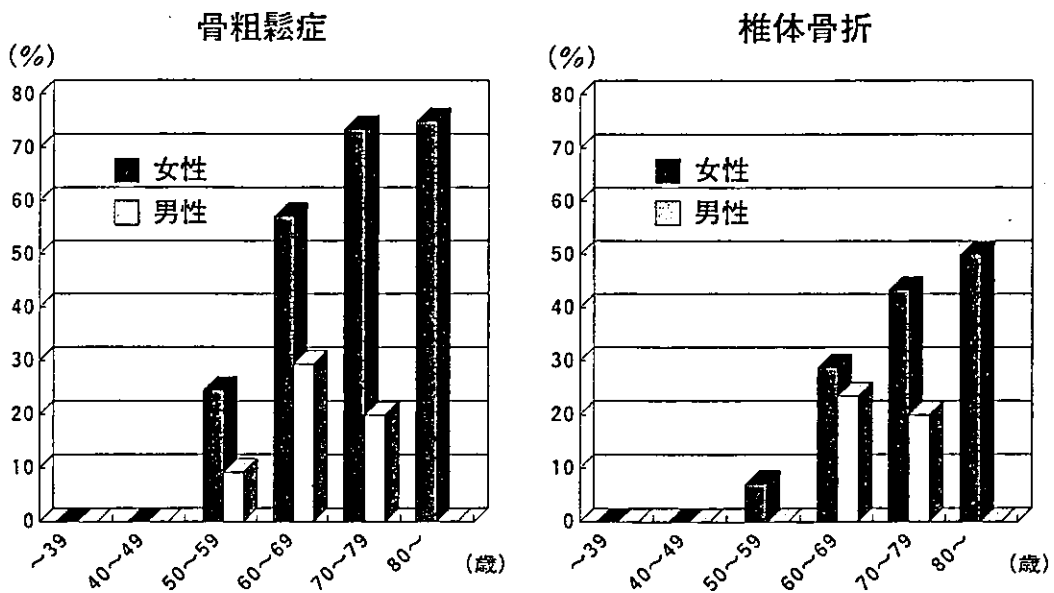


図3 骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の性別比較

める割合は50代女性では30.3%, 60歳, 70歳代ではそれぞれ50.6%, 58.5%であり80歳代以降では66.7%に及んだ(図2)。

4. RA 罹病期間による骨粗鬆症, 椎体骨折(図4)

RA 発症から5年未満の患者では24.3%に骨粗鬆症の合併があった。この比率は罹患期間が長くなるにつれ高まる傾向を示し、発症から30年以上経過している患者では骨粗鬆症合併が62.5%を占めた。椎体骨折の有病率も罹患期間

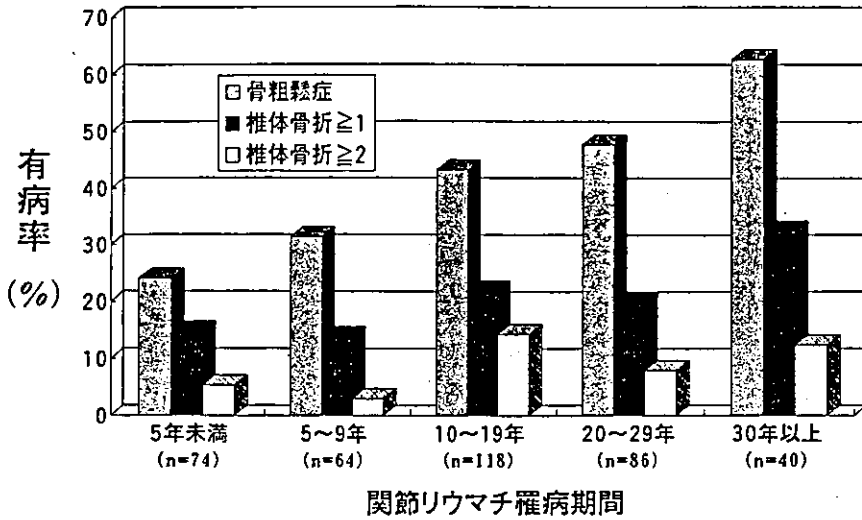


図4 罹病期間による骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の比較

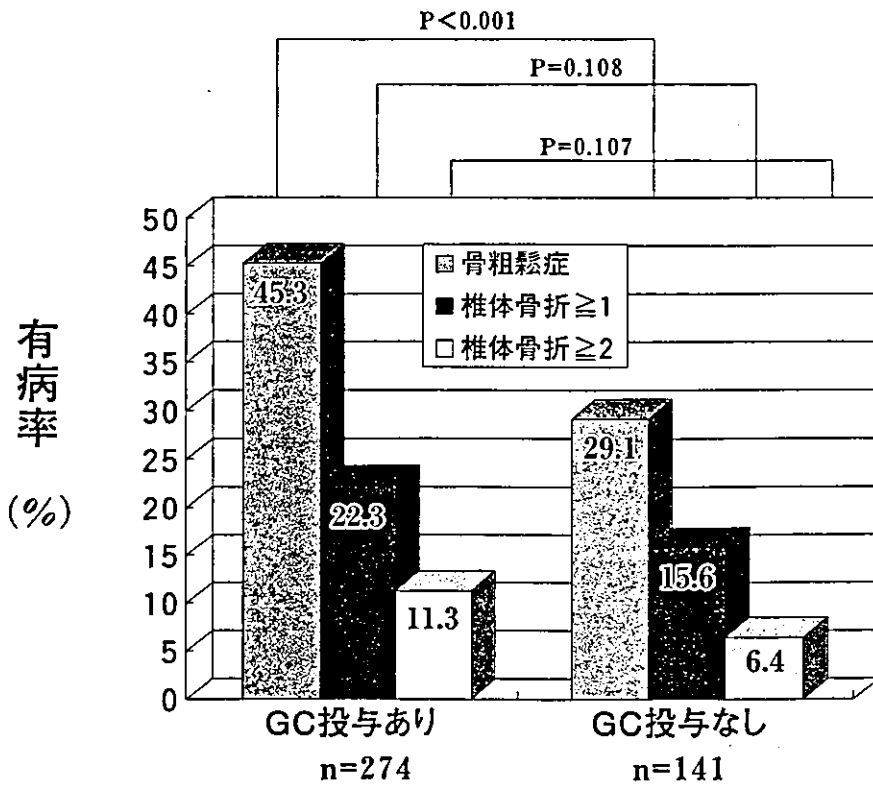


図5 グルコルチコイド投与の有無による骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の比較

が長いほど高率であり、罹患年数が5年未満では14.9%であるが、30年以上では32.5%と増加していた。罹患期間が長くなるということは加齢も進むためRAの要因に比べ年齢が骨粗鬆症の有病率に及ぼす影響が強まると考えられる。そこで、閉経後女性に限り罹患期間と骨粗鬆症および椎体骨折の有病率を検討したが結果はほぼ同様であった(結果未掲載)。

5. グルコルチコイド(GC)投与と骨粗鬆症、

椎体骨折(図5)

GCを投与されているRA患者群の45.3%は骨粗鬆症を合併しており、これはGC非投与患者群の29.1%に比べて有意に(p<0.001)高率であった。椎体骨折の有病率もGC投与群では22.3%、GC非投与群では15.6%であり前者が高率であったが統計学的には有意ではなかった。GCの服用状況を把握し得た118例については総投与量、投与期間および1日平均投与量に

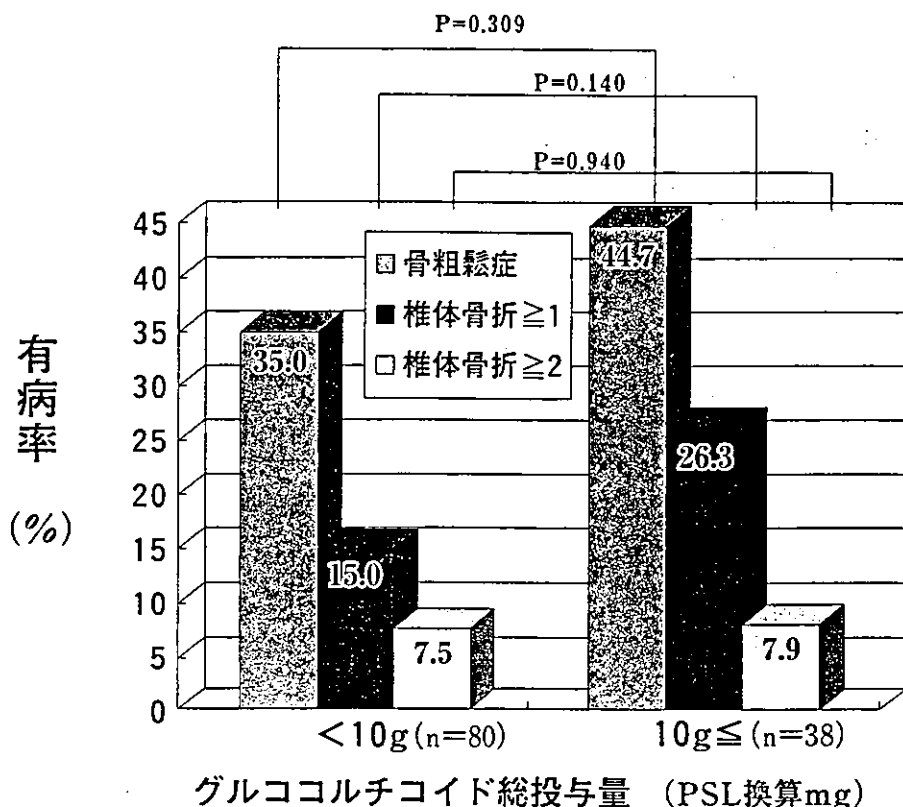


図6 グルココルチコイド総投与量による骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の比較

よる骨粗鬆症, 椎体骨折の有病率の差異を検討した. PSL換算で10g以上のGCを服用している患者群では骨粗鬆症と椎体骨折の有病率はそれぞれ44.7%, 26.3%であるのに対して, 10g未満の患者群ではそれぞれ35.0%, 15.0%でありいずれもPSL換算10g以上を投与されている群で高率であったが統計学的に有意差は認められなかった. 2つ以上の椎体骨折の発生率は両群で差がなかった(図6). GC総投与量を段階的に区分し, それぞれの骨粗鬆症や椎体骨折の有病率についても解析したが一定の傾向は認められなかった. GCの投与期間との関係では, 投与10年以上の患者群では50.0%が骨粗鬆症を有し, 27.3%に椎体骨折が見られた. しかし, 投与1年以内の患者においても骨粗鬆症は38.1%, 椎体骨折は19.0%に認められており, GC投与期間と有病率にも一定の傾向はみられなかった. PSL換算2.5mg/日以下の服用では骨粗鬆症は9例中1例のみに認め, 椎体骨折はなかった. 2.5mgを超え5mg/日以下のGC服用では37.0%に骨粗鬆症を, 15.1%に椎体骨折を認めた. 5mgを超え7.5mg/日以下ではそれぞ

れ53.9%, 30.8%と増加し, いずれの有病率も概ね平均投与量の増加とともに高くなる傾向がみられた. さらに, PSL 5mg/日を超える服用群はこれ以下の群に比べて有意に(p=0.028)椎体骨折が明らかになった.

6. 病期分類別の骨粗鬆症, 椎体骨折(図7)

調査時点でSteinbrockerの病期分類¹⁴⁾ Stage Iの患者群では26.1%に骨粗鬆症を, 11.6%に椎体骨折を合併していた. 一方, Stage IVの患者群ではそれぞれ49.1%, 24.2%であり, 病期が進むにつれて骨粗鬆症, 椎体骨折とも有病率は高まる.

7. 機能障害度分類別の骨粗鬆症, 椎体骨折(図8)

RAの機能障害度分類⁹⁾ Class 1の患者群では骨粗鬆症および椎体骨折はそれぞれ29.9%, 15.9%を占め, Class 2では44.4%, 18.3%, Class 3では53.3%, 20.0%と増加し, Class 4では全例骨粗鬆症および椎体骨折を認めた. Class 4に該当する患者が4例と少なかったのは, 椎体骨折の存在が明らかであるが骨密度測定が困難であり対象外となったためである.

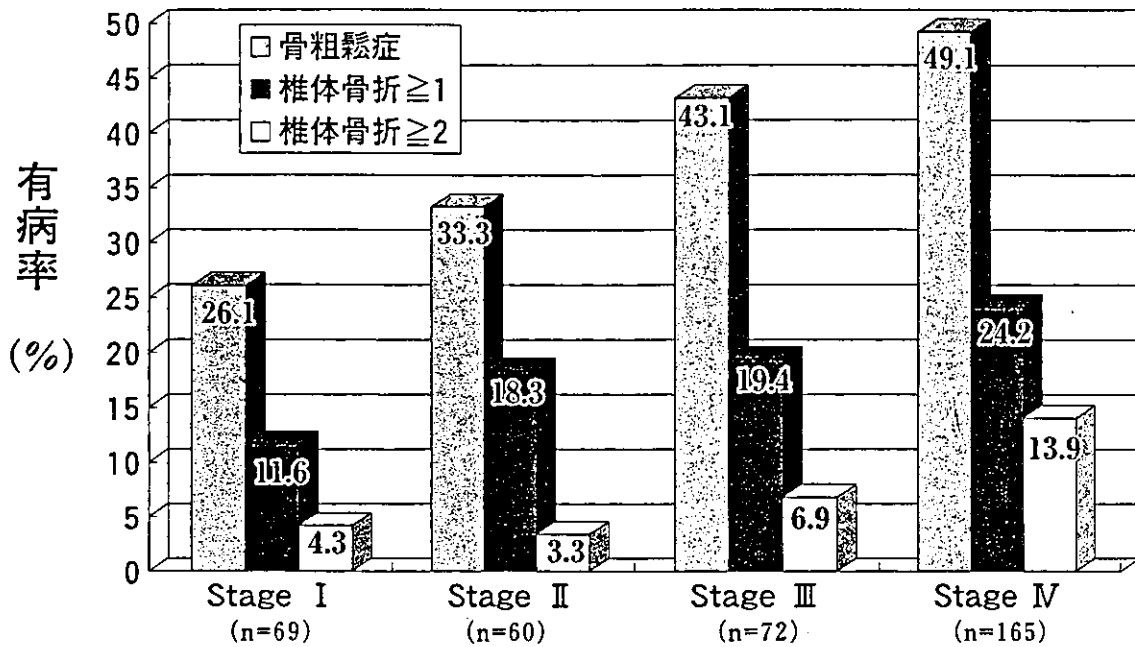


図7 病期分類別の骨粗鬆症および椎体骨折の有病率

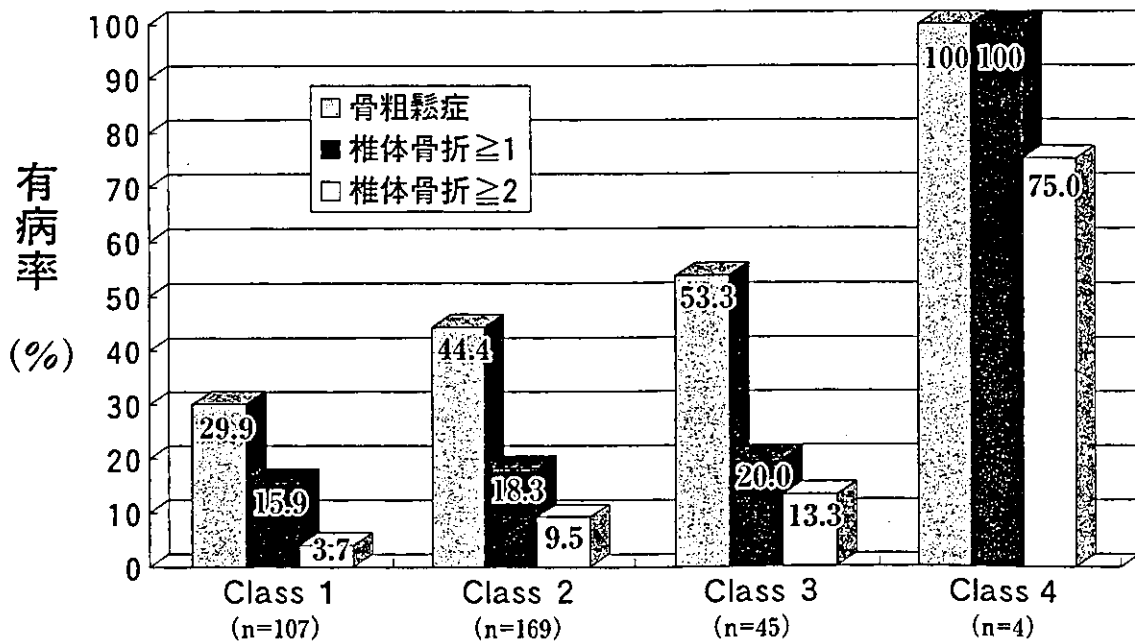


図8 機能障害度分類別の骨粗鬆症および椎体骨折の有病率

考 察

今回当科に通院中の患者で検討した結果、RA 症例の約40%に骨粗鬆症の合併があり、その半数の20%は椎体骨折を有しており、さらにその半数では2椎体以上に骨折がみられた。女性の年代別解析では、加齢につれて骨粗鬆症、

椎体骨折とも増加する傾向があり、年齢の要因が強いことがうかがえる。しかし、日本人女性の骨粗鬆症患者の年代別比率¹⁰⁾と比較すると、50歳以降では各年代とも今回示したRA患者における骨粗鬆症有病率が約2倍高いことになる。これは Haugeberg らの報告と一致する⁷⁾。RA患者に多くみられる骨粗鬆症は単に加齢に

伴う変化ばかりでなく, RA を有するが故にその危険性が高まるといえる。

RA 患者に骨粗鬆症が高率に合併する原因として, ① RA と骨粗鬆症はともに女性に多い疾患であること, ②性ホルモンなど内分泌環境の異常, ③炎症性サイトカインによる骨破壊, ④活動性の低下, ⑤グルココルチコイド使用, ⑥衰弱による低体重, ⑦栄養吸収障害, の7点が考えられる。RA 症例ではこれらの多因子が累積し骨粗鬆症が比較的早期からみられ, 椎体骨折を生ずる確率が高まる。そして, 病期および機能障害度が進むにつれて骨粗鬆症と椎体骨折の有病率は上昇し, 末期 RA の状態に陥っていく。一度椎体骨折を生じると新たな椎体骨折を起こしやすくなるが⁹⁾, 実際に末期 RA 患者では多重椎体骨折を多く認め, 5 椎体以上の骨折は18例あった。こうした患者は寝たきり生活を余儀なくされるばかりでなく, 死亡率も高まるとの報告もある⁹⁾。

RA 患者への長期にわたる GC 投与も骨粗鬆症のリスクを高める。今回の検討では GC 投与例は非投与例に比べて有意に骨粗鬆症の有病率が高く, 椎体骨折も多い傾向が見られた。また, GC の総投与量が多いほど, また投与期間が長いほど骨粗鬆症および椎体骨折は増える傾向が見られたが, 両群で統計学的な有意差は認めなかった。GC 投与により GC の副作用としての骨粗鬆症は増えるものの, 一方で GC の抗炎症作用によりサイトカイン産生が減り骨破壊が抑制されたり, また関節炎症状が軽快することにより活動性が向上し骨粗鬆症の発症が抑えられることもあると考えられる。

RA 患者ではいくつかの原因により骨粗鬆症をきたしやすく, その合併症としての椎体骨折は患者の ADL および QOL を著しく障害する要因である。末期 RA の病態のうち, 骨粗鬆症による椎体骨折, 少なくとも多重骨折は早期からの予防的治療により回避し得ると考える。強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートはこれまでのエチドロネートに加えアレンドロネートやリセドロネートも本邦で投与可能となった。これらは原発性骨粗鬆症の椎体骨折抑制

効果を有するのみならず²⁾⁴⁾⁶⁾¹²⁾¹⁵⁾, GC 誘発性骨粗鬆症の椎体骨折も抑えると報告されており¹³⁾¹³⁾ 大いに期待できる。RA に対してのこうした薬剤の治療効果を検討し, RA 患者の骨粗鬆症予防の戦略を構築することが必要である。

文 献

- 1) Adachi, J.D., Bensen, W.G., Brown, J., et al.: Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 337: 382-387, 1997.
- 2) Black, D.M., Cummings, S.R., Karpp, D. B., et al.: Randomized trial of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 348: 1535-1541, 1996.
- 3) Cohen, S., Levy, R., Keller, M., et al.: Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.*, 42: 2309-2318, 1999.
- 4) Cummings, S.R., Black, D.M., Thompson, D.E., et al.: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA*, 280: 2077-2082, 1998.
- 5) Ensrud, K.E., Thompson, D.E., Cauley, J. A., et al.: Prevention vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 48: 241-249, 2000.
- 6) Harris, S.T., Watts, N.B., Genant, H.K., et al.: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA*, 282: 1344-1352, 1999.
- 7) Haugeberg, G., Uhlig, T., Falch, J.A., et al.: Bone mineral density and frequency osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394

- patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum.*, 43 : 522-530, 2000.
- 8) Hochberg, M.C., Chang, R.W., Dwosh, I., et al.: The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 35 : 498-502, 1992.
- 9) Lindsay, R., Silverman, S.L., Cooper, C., et al.: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*, 285 : 320-323, 2001.
- 10) 折茂 肇, 杉岡洋一, 福永仁夫, 他: 原発性骨粗鬆症の診断基準—1996年度改訂版一. *日骨代謝誌*, 14. 219-223, 1997.
- 11) 折茂 肇: 原発性骨粗鬆症の診断基準—2000年度改訂版一. *日骨代謝誌*, 18. 76-81, 2001.
- 12) Reginster, J.Y., Minne, H.W., Sorensen, O.H., et al.: Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 11 : 83-91, 2000.
- 13) Saag, K.G., Emkey, R., Schnizer, T.J., et al.: Alndronate for the prevention and treatment of flucocorticoid-induced osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 339 : 292-299, 1998.
- 14) Steinbrocker, O., Traeger, C.H., Batterman, R.C.: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA*, 140 : 659-662, 1949.
- 15) Storm, T., Thamsborg, G., Steiniche, T., et al.: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 322 : 1265-1271, 1990.

ABSTRACT

Osteoporosis and vertebral fractures in the patients with rheumatoid arthritis, as influential complications with impaired daily activities

Hisanori Nakayama, Toshihiro Matsui, Syoji Sugii, Yoshinori Ozawa, Shigeto Tohma

Division of rheumatology, National Sagamihara Hospital

Complications of osteoporosis increase the risk of vertebral fractures (VFs) which could reduce daily activities in patients with rheumatoid arthritis (RA). Though patients suffering from osteoporosis and VFs are not uncommon in RA, the rate of their occurrence in Japan remains unclear. In this study, we investigated the prevalence of osteoporosis and VFs in Japanese patients with RA. We measured bone mineral density (BMD) both of lumbar spine and of femoral neck, and checked thoracic and lumbar VFs in 415 patients with RA (39 men, 47 premenopausal women, and 329 postmenopausal women). As a result, 165 out of all 415 patients (39.8%) were diagnosed as osteoporosis, and the occurrence of osteoporosis in female patients with RA (41.8%; 157 out of 376 patients) was approximately twice as high as that of primary osteoporosis. None of the premenopausal female patients had osteoporosis. Eight out of 39 male patients (20.5%) had osteoporosis, however, its occurrence was significantly less frequent than in