

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

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16-17年度 総合研究報告書

主任研究者 高岡邦夫

平成18年（2006）年3月

目 次

I. 総合研究報告書

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. 資 料

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
6. 大腿骨頸部骨折発生の予測因子—縦断的調査— …………… 33
分担研究者 藤原佐枝子
7. 大腿骨頸部骨折の特徴とその頻度 …………… 42
分担研究者 白木正孝
8. 外側型ヒッププロテクターの効果判定と改良 …………… 49
分担研究者 小池達也・橋本 淳・小林千益
9. 海綿骨組織形態計測の関連性の検討 …………… 61
分担研究者 小林千益
10. 閉経後女性での転倒率に対するVitamin D内服の影響に関する検討 …………… 66
分担研究者 橋本 淳

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 長寿科学総合研究事業名簿

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
(H16一痴呆・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	信州大学医学部医学科運動機能学	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	水上直人	大阪市立大学医学部付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. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総合研究報告書

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
(H16一痴呆・骨折一014)

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、疫学的小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。さらに、コホート調査集団の追跡調査から、QUS 測定値とその後の骨折リスクを調べ、骨密度の骨折リスク予測力と比較した。対象は、放影研コホート 1,565 人（年齢 50 歳以上、平均年齢 65.4 ± 7.9 歳）で、踵骨超音波骨量測定 (A-1000 plus) および DXA (QDR-4500) による骨密度検査（腰椎、大腿骨頸部）を受けた。平均追跡期間は 6 年で、骨折の情報は、健診時の病歴聴取から得た。追跡期間中に、大腿骨頸部骨折発生は 13 人、骨粗鬆症性骨折（大腿骨頸部、脊椎、橈骨下端、上腕骨近位）102 人、その他の骨折は、148 人であった。大腿骨頸部骨折のリスクは、SOS、SI1 標準

偏差 (SD) 低下で、3.5 倍になった。骨粗鬆症性骨折、すべての骨折については、SOS、BUA、stiffness index(SI) 1 SD 低下でリスクは 1.4-1.6 倍上がった。BUA は、大腿骨頸部骨密度を調整すると大腿骨頸部骨折との関係は認められなくなったが、SOS、SI は、大腿骨頸部骨密度を補正しても、大腿骨頸部骨折を予測した。骨粗鬆症性骨折、全骨折については、SOS、BUA、SI は、腰椎、大腿骨頸部骨密度を調整しても骨折を予測した。また、QUS 測定値の骨折予測力は、腰椎、大腿骨頸部骨密度と変わらなかった。結論として、QUS 測定値は、将来の骨折リスクを予測し、その予測力は骨密度と差はなかった。

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。さらに翌年には症例数が増加し、この骨折発生につき前向き検討を行い、1993 年より 2005 年までに合計 32 例の新規大腿骨頸部骨折を観察し得た。本骨折の病前所見を検討し、観察期間内に骨折を起こさなかった例と比較し、clinical setting における本骨折の特徴を明らかにすることを目的として研究を行った。結果的に本骨折の発生に寄与する独立した危険因子は、年齢、体重、身長、総蛋白、クレアチニン、尿デオキシピリジノリン、および 25-OHD であった。しかし腰椎骨密度、Al-P 活性、血清 Ca、P、尿中カルシウム排泄、PTH は本骨折の予測因子とはならなかった。少数例ながら大腿骨頸部骨密度測定も行ったが、この部位の骨密度は骨折例で明らかに低値であった。以上の情報は本骨折の発生リスクを評価する上で重要な情報であると考えられた。

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、BMI 21.2±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、介入試験の結果として次のような結果が得られた。ヒッププロテクター(HP)は高齢者の大腿骨頸部骨折(HF)予防に有用と考えられるが、既報の 14 Randomized controlled trials (RCTs)の結果は一致しない。我々は、様々な骨折危険因子を有する高齢者を対象とした試験で、評価項目の設定が不十分であることが不一致の原因であると考え、評価項目を増やした大規模 RCT にて HP の有効性を検討した。3 年を経て、600 名を越える RCT の結果を出すことが出来た。また、HP に 2 度にわたる改良を加え、その効果を検討した。76 高齢者施設を HP:コントロール(C)が 3:1 になるよう無作為割付を行った。逆に、職員負担を減らし継続率を高めるために、HP 群は 5 名・C 群は 15 名を各施設よりエントリーした。組入れ基準は 65 歳以上の骨折危険因子を有する起立可能な女性で、インフォームド Consent 取得後、身長・体重・体脂肪率・握力・踵骨骨量・認知度・服薬状況・骨折転倒歴・ADL 調査・床硬度調査を行った。エントリー数は 2005.3.31 の時点で 689 名(HP:357, C:332)であり、HF は計 38 件(HP:11, C:27)発生した。Cox 比例ハザードモデルにより HF 発生に対して有意であった因子は HP 装着・BMI・過去の転倒回数であった。年齢・床の硬さ・MMSE・BMI・過去の転倒回数及び HP 装着の有無を要因とした多変量解析では、HP 装着によるハザード比は 0.45(95%CI 0.21-0.95, P=0.036)であった。転倒は計 986 回生じ、HP 群(1.46/人)が C 群(1.38/人)より多かったが、他の部位の骨折発生頻度には差を認めなかった。HP 継続率は 82.7%で、全 RCT 中第一位の成績であった。股割れ型の改良は全く効果が無く、新しいジャージ型 HP の効果に関して、受け入れは良好ではなかった。これまでの RCT に欠けていた評価項目も考慮した我が国初の大規模 RCT で HP が高齢者の HF 予防に有効であることを証明した。ただし、HP 群の 12 例の骨折中、5 例は転倒時非着用・2 例は尻餅型転倒であったことから、HP の更なる改良も必要である。

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) 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 年目の対象集団は、放射線影響研究所において、1958 年から 2 年に 1 回の健診で追跡調査している成人健康調査集団である。今回の解析の対象者は、1998-2000 年の健診受診時に、踵骨超音波骨量測定 (A-1000 plus) および DXA (QDR-4500) による骨密度 (腰椎、大腿骨頸部) 検査を受けた 1,565 人 (男 491 人、女 1074 人、年齢 50 歳以上、平均年齢 65.4 ± 7.9 歳) である。骨折発生情報は、2004 年 12 月までの 2 年に 1 回の健診で、訓練された看護師による聞き取り調査された。追跡平均数は 6 年である。この間に大腿骨頸部骨折を起こした人は 13 例、骨粗鬆症性骨折 (大腿骨頸部、臨床的脊椎、橈骨下端、上腕骨近位) は 102 人、その他の部位の骨折は 138 人であった。解析は、ロジステック回帰分析で解析した。

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 pyrrole および pentosidine を測定した。

2 年目の対象は、成人病診療研究所骨粗鬆症長期介入試験に登録した 3024 例の女性集団(Nagano cohort)を対象とした。骨折は非外傷性骨折と考えられる例のみを採択した。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 1841 例の閉経後女性例から 32 例の新規大腿骨頸部骨折例が 1993 年から 2005 年 12 月までの間に観察された。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、血清 25-OHD、および腎機能、総蛋白などを測定した。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 年間隔でくり返し判定した。脊椎、大腿骨頸部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。

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 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間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 非服用期間中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 \pm 標準偏差: 年齢 69.3 \pm 8.3 歳、BMI 21.2 \pm 2.5、身長 153 \pm 5.5 cm) 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 76 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の振り分け (プロテクター: コントロール=3:1) を行った。エントリー条件は 65 歳以上の女性で、自立歩行可能で、一つ以上の転倒危険因子を有していることとした。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 659 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。退所や死亡で 89 名が追跡不能となったが、これらの対象者も含めて、intention-to-treat 解析にて Cox 比例ハザードモデルにてヒッププロテクター群の大腿骨頸部骨折ハザード比を算出した。

(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。患者の個人情報の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

初年度の対象者の平均年齢は、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 年目では、性、年齢、既存骨折調整後、SOS、BUA、stiffness は、大腿骨頸部骨折、骨粗鬆症性骨折、すべての骨折のリスクを予測した。大腿骨頸部骨折の相対リスクは、SOS 1 SD 低下で 3.4(95%信頼区間 1.9-6.0)、BUA 1 SD 低下で 2.1(1.2-3.9)、stiffness index では 3.5(1.9-6.6)であった。大腿骨頸部骨折については、SOS, stiffness index の予測力が高かった。腰椎あるいは大腿骨頸部骨密度を調整すると、SOS, BUA, stiffness index は、相対リスクは少し低下するものの、大腿骨頸部骨折、骨粗鬆症性骨折、全骨折を予測した。すなわち、QUS パラメーターは、腰椎、大腿骨頸部骨密度と独立して、

骨折リスクを予測した。ただし、大腿骨頸部骨密度を調整すると、BUA は大腿骨頸部骨折を予測しなくなった。SOS は大腿骨頸部骨密度と同じ程度に骨折を予測した。

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 倍長くなる傾向が明らかであった。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で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。

2年目の解析では、骨折例は非骨折例に比べ年齢が高く、体重が少なく、身長が低値で、いずれの骨部位においても骨密度が低く、既存脊椎骨折数が多かった。しかし、骨密度は年齢と体格を補正したz score化すると腰椎および全身骨密度に差がなくなり、大腿骨頸部骨密度のZ scoreのみが残った。カルシウム代謝では、PTHおよび25-OHDに関して両群で差がみられた。また尿中カルシウム排泄にも差がみられた。また骨折群では血清総蛋白が低値であった。以上の検討から大腿骨頸部骨折新規発生例におけるリスク要因の候補が判明したので、次にこれら要因がそれぞれ独立した危険因子であるか否かをCox比例ハザードモデルにあてはめて検討した。結果的に抽出された独立リスク要因は、年齢（高いとリスク20%増加）、身長（高いとリスク17%増加）、総蛋白（高いとリスク70%低下）、DPD（高いとリスク23%増加）、および25-OH vitamin D（高いとリスク17%低下）などであった。その他の項目に独立性は認められなかった。これらのなかでも特に注目されるのは腰椎骨密度の測定が本骨折発生の予知因子とならなかったことであり、これは高齢者では共存する腰椎変性変形のためであると推定された。従って、大腿骨頸部骨密度

の測定は本部位の骨折予知のためには必須であると考えられた。

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

プロテクター群が認知度・BMI(Body mass index)・エントリー前 2 ヶ月間における転倒回数において、コントロール群よりも有意に劣っていた。年齢・床の硬さ・踵骨骨量(SOS)には差は認めなかった。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。この両群において、大腿骨頸部骨折は両群あわせて 37 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 55%であった。単変量解析では、プロテクターの大腿骨頸部骨折抑制効果はハザード比で 0.54 であったが、境界領域の有意差を示したのみであった。このとき、認知度の悪化と BMI の低値は大腿骨頸部骨折の有意な危険因子であり、過去に転倒を経験していれば大腿骨頸部骨折は 2 倍以上多くなる危険性があることが明らかになった。ところが、これらの要因を含めた多変量解析の結果では、認知度の影響は消失し、やせの影響も少なくなった。一方、プロテクターの大腿骨頸部骨折予防効果は有意へと変化した。この場合でも、過去の転倒は依然として有意な危険因子であった。プロテクター群には全部で 549 回の転倒が観察され、そのうち 463 回がヒッププロテクターを装着した転倒であった。転倒時装着率は 81.6%であり、これまでの報告と比較して世界一の結果であった。プロテクター群での継続率は 82.7%であったが、プロテクター群で大腿骨頸部骨折を生じた 12 例中 5 例はプロテクター装着時に骨折を生じていた。また、転倒時装着率は 81.6%であったが、各人の転倒時平均装着率は 30%前後しかなかった。この 2 つの理由により、やはりプロテクターは改良すべきであると考え、新規プロテクターを開発し、すでにプロテクター装着を拒否した参加者を対象に 3 ヶ月間のコンプライアンス試験を実施した。プロテクター装着から脱落した 47 名を対象に装着継続率を調査した。エントリーできなかった 22 名を除き、25 名に配布した。しかし、15 名は最初から受け入れを拒否し、受け入れた 10 名のうち 3 名も途中で脱落

した。脱落及び拒否の最大の理由は予想に反して見栄えが悪いという理由であった。

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高い値であった。

D. 考察

多くの縦断調査のシステマテック・レビューによると、BUA、SOS 1 SD 低下による大腿骨頸部骨折リスクはそれぞれ 1.7-2.0 倍であった。これらの調査は主に、欧米の白人を対象にしているが、我々の結果でも、QUS パラメーターは、骨粗鬆症性骨折、骨折全体のリスクを予測し、相対リスクは、大腿骨頸部骨折については 2-3 倍、その他の骨折については 1.5 倍前後で、相対リスクはほぼ同じであった。われわれの調査では、QUS は、骨密度と独立して骨折を予知し、予知力に差は見られなかった。この結果は、超音波測定値は、骨質に関する骨折リスクの一面を評価している可能性を示唆している。レントゲンを使用せずに簡便に行える方法であり、大腿骨頸部骨折ハイリスク集団を識別するのに有用と思われるが、ヒッププロテクター介入試験では大腿骨頸部骨折を予測し得なかった。また、長野コホートからは腰椎骨塩量も大腿骨頸部骨折を予測できないという結果が得られた。これらの結果から、対象集団の特徴に合わせた危険因子の抽出が必要であることが判明した。長野コホートでは骨折発生リスクに関する傾向は症例数が増加しても全く変化せず、大腿骨頸部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、リスクの高い群において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。しかし、プロテクター介入試験では、700人未満の対象者でも、プロテクターの有効性を示すことが出来た。介入試験を行う際には、このように骨折発生頻度の高い集団を対象とするか、あるいは考え得る予防法をすべて注入して介入効果を極限にまで高める方法を選択すべきである。

E. 結論

今年度も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。600名以上の大規模試験で、ヒッププロテクターが50%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。

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。

ある部位の骨折を制御するために

は、対象とする集団を限定し、その集団に特有害な危険因子を抽出し、最も適した対処法を考案する、じつに当たり前のことであるが、これが一番重要であることが判明した。

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、日本人に特有害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, Salim E. I., Morimura K, Murai T, Nomura T, Takaoka K, Fukushima S: Carcinogenic Potential of 2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoxaline (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 prostanoid 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, Nikaido,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 Disord.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, 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.
 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, Neriishi 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, Kiriyaama 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, Kamijo 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際：考えう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., Ogihara 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. T 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
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、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 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
76. Toyoda H, Terai H, Sasaoka R, Oda K, Takaoka K: Augmentation of bone morphogenetic protein-induced bone mass by local delivery of a prostaglandin E EP-4 receptor agonist. Bone. 37: 555-562. 2005
77. Nawata M, Wakitani S, Nakaya H, Tanigami A, Seki T, Nakamura Y, Saito N, Sano K, Hidaka E, Takaoka K: Use of bone morphogenetic protein 2 and diffusion chambers to engineer cartilage tissue for the repair of defects in articular cartilage. Arthritis & Rheum. 52: 155-163. 2005
78. Tada M, Inui K, Koike T, Takaoka K: Use of local electroporation enhances methotrexate effects with minimum dose in adjuvant-induced arthritis. Arthritis & Rheum. 52: 637-641. 2005
79. Masahiro Yoneda, Hidetomi Terai, Yuuki Imai, Takao Okada, Kazutoshi Nozaki, Hikaru Inoue, Shimpei Miyamoto, Kunio Takaoka: Repair of an Intercalated Long Bone Defect with a Synthetic Biodegradable Bone-inducing Implant. Biomaterials. 26: 5145-5152. 2005
80. Takashi Namikawa, Hidetomi Terai, Eisuke Suzuki, Masatoshi Hoshino, Hiromitsu Toyoda, Hiroaki Nakamura, Shimpei Miyamoto, Naoyuki Takahashi, Tadashi Ninomiya, Kunio Takaoka: Experimental Spinal Fusion with Recombinant Human Bone Morphogenetic protein-2 Delivered by a Synthetic Polymer and Beta-Tricalcium Phosphate in a Rabbit Model. Spine. 30: 1717-1722. 2005
81. Takeshi Komatsu, Yoshinori Kadoya, Shigeru Nakagawa, Gen Yoshida, Kunio Takaoka: Movement of the posterior cruciate ligament during knee flexion - MRI analysis. Journal of Orthopaedic Research. 23: 334-339. 2005
82. Masahiro Yoneda, Hidetomi Terai, Yuuki Imai, Takao Okada,

- Kazutoshi Nozaki, Hikaru Inoue, Shimpei Miyamoto, Kunio Takaoka. Repair of an intercalated long bone defect with a synthetic biodegradable bone-inducing implant. *Biomaterials*. 26:5145-5152. 2005
83. Yoshio Matsui, Yoshinori Kadoya, Kazunori Uehara, Akio Kobayashi, Kunio Takaoka: Rotational Deformity in Varus Osteoarthritis of the Knee. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 433:147-151. 2005
 84. Tamai N, Myoui A, Hirao M, Kaito T, Ochi T, Tanaka J, Takaoka K, Yoshikawa H: A new biotechnology for articular cartilage repair: subchondral implantation of a composite of interconnected porous hydroxyapatite, synthetic polymer (PLA-PEG), and bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). *Osteoarthritis and Cartilage*. 13:405-417. 2005
 85. Ito Y, Sakai T, Tomo H, Nakao Y, Inui K, Koike T, Nakatsuchi T, Takaoka K: Computerized assessment of Bankart lesions under tension with magnetic resonance arthrography. *J Shoulder Elbow Surg*. 14: 247-251. 2005
 86. Tomo H, Ito Y, Aono M, Takaoka K: Chest wall deformity associated with osteochondroma of the scapula: a case report and review of the literature. *J Shoulder Elbow Surg*. 14:103-106. 2005
 87. Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Miyaguchi M, Kadoya Y, Ohashi H, Takaoka K: Polyethylene wear particle generation in vivo in an alumina medial pivot total knee prosthesis. *Biomaterials*. 26: 6034-6040. 2005
 88. Saito N, Murakami N, Takahashi J, Horiuchi H, Ota H, Kato H, Okada T, Nozaki K, Takaoka K: Synthetic biodegradable polymers as drug delivery systems for bone morphogenetic proteins. *Advanced Drug Delivery*. 57:1037-48. 2005
 89. Matsumoto I, Ito Y, Tomo H, Nakao Y, Takaoka K: Case reports: ossified mass of the rotator cuff tendon in the subacromial bursa. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 437:247-250. 2005
 90. Nakaya H, Shimizu T, Isobe K, Tensho K, Okabe T, Nakamura Y, Nawata M, Yoshikawa H, Takaoka K, Wakitani S. Microbubble-enhanced ultrasound exposure promotes uptake of methotrexate into synovial cells and enhanced antiinflammatory effects in the knees of rabbits with antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 52:2559-2566. 2005
 91. Kaito T, Myoui A, Takaoka K, Saito N, Nishikawa M, Tamai N, Ohgushi H, Yoshikawa H: Potentiation of the activity of bone morphogenetic protein-2 in bone regeneration by a PLA-PEG/hydroxyapatite composite. *Biomaterials*. 26: 73-79. 2005
 92. Ohta,H. Wakitani,S. Tenshou,K. Horiuchi,H. Wakabayashi,S. Saito,N. Nakamura,Y. Nozaki,K, Imai,Y. and Takaoka,K: The effect of heat on the biological activity of recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J. Bone & Miner. Metab*. 23: 420-425.2005
 93. Nakamura,Y. Wakitani,S. Saito,N. and Takaoka,K: Expression profiles of BMP-related molecules induced by BMP or BMP-4 in muscle-derived primary culture cells. *J. Bone & Miner. Metab*. 23: 426-434. 2005
 94. Sugama,R. Koike, T. Imai,Y. Nomura-furuwatari, C. and Takaoka,K: Bone morphogenetic