

帝人；セーフヒップ

目的

- 我が国初の大規模RCTを実施し、効果を確認する
- 危険因子の影響を検討する
- コンプライアンス向上を目標に新規プロテクタを作成する

図1 セーフヒップと目的

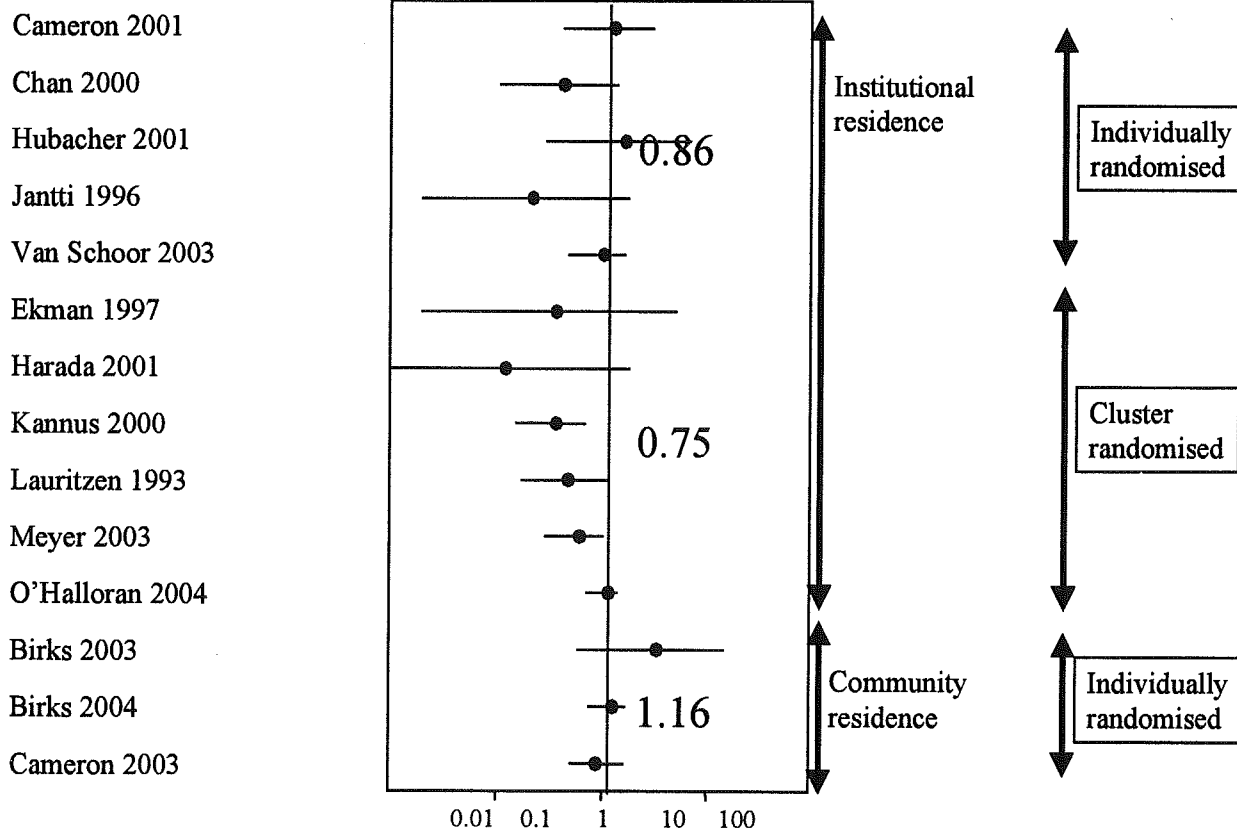


図2 これまでの全RCTにおける頸部骨折相対リスク

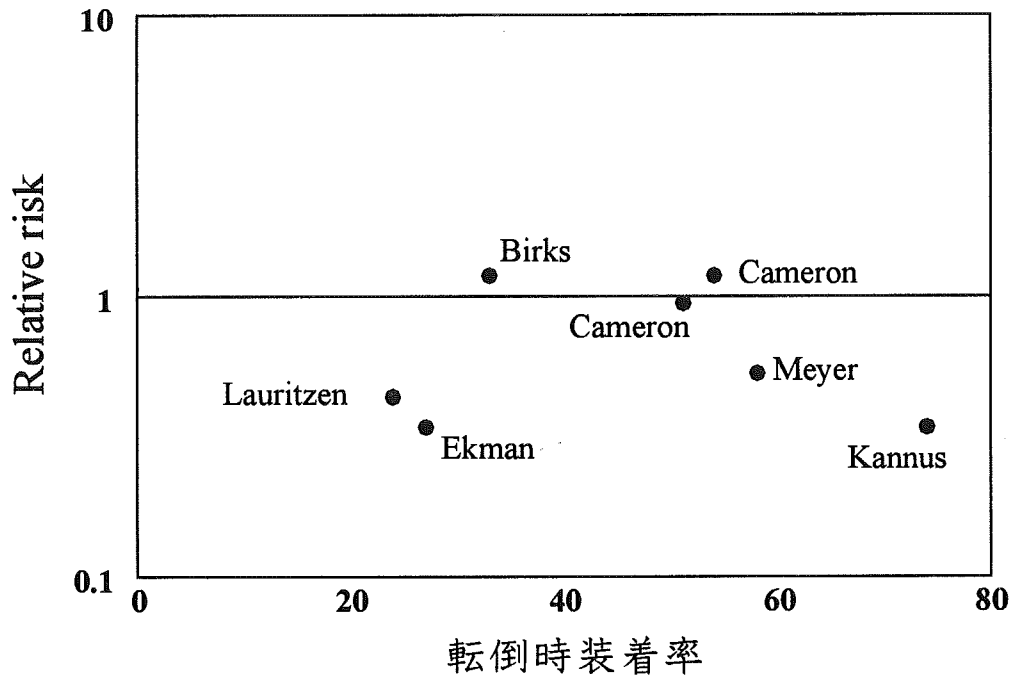


図3 過去のRCTにおける転倒時プロテクター装着率と相対危険率

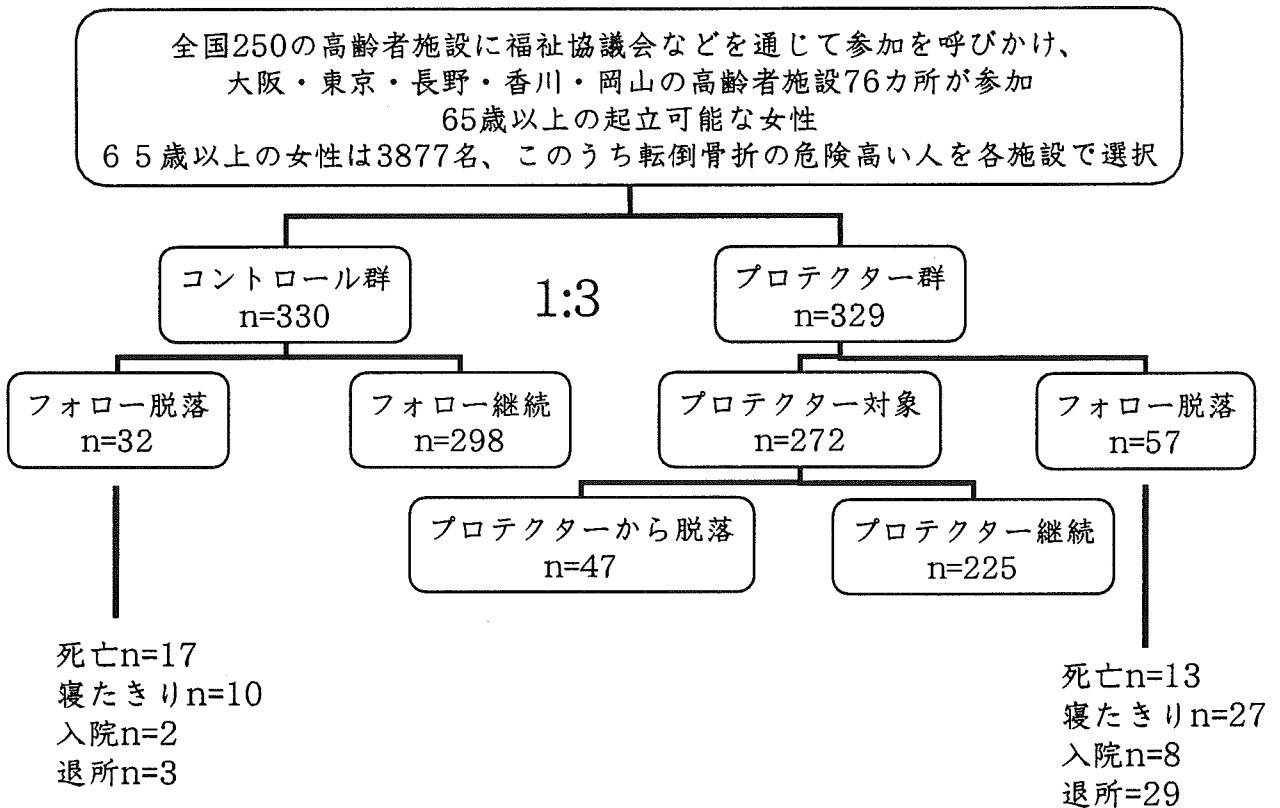


図4 参加者登録カスケード

表1 登録時参加者プロフィール

	コントロール	プロテクタ	P value
年齢 (y)	85.2±7.0	85.2±6.6	0.800
床硬さ (V)	1.38±0.26	1.41±0.24	0.150
MMSE (pts)	14.6±9.8	11.3±8.6	0.0001
BMI	21.6±3.9	20.4±3.5	0.0001
過去の転倒(2ヵ月)	0.39±0.80	0.79±1.12	<0.0001
SOS (m/s)	1456.5±28.5	1460.1±30.5	0.121

Wilcoxon順位和

表2 Cox比例ハザードモデル解析

コントロール n=330 プロテクタ n=329	頸部骨折あり n=37 n(%)	頸部骨折なし n=621 n(%)	単変量 HR(95% CI) P value	多変量(644例で解析) HR(95% CI) P value
プロテクタ				
なし	25 (67.6)	305 (49.0)	1	1
あり	12 (32.4)	317 (51.0)	0.54 (0.27-1.08) 0.084	0.45 (0.21-0.95) 0.036
年齢 (age)				
66-82	12 (32.4)	196 (31.6)	1	1
83-88	10 (27.0)	217 (34.9)	0.80 (0.34-1.85) 0.608	0.62 (0.25-1.55) 0.312
89-	15 (40.6)	208 (33.5)	1.16 (0.54-2.47) 0.707	1.01 (0.46-2.22) 0.964
			(Trend: p=0.681)	(Trend: p=0.910)
床硬さ (V)				
0.64-1.35	11 (29.7)	200 (32.2)	1	1
1.36-1.56	17 (46.0)	210 (33.7)	1.56 (0.73-3.33) 0.250	1.86 (0.83-4.17) 0.132
1.57-	9 (24.3)	212 (34.1)	0.79 (0.33-1.91) 0.600	1.01 (0.40-2.53) 0.968
			(Trend: p=0.626)	(Trend: p=0.940)
MMSE (points)				
0-7	16 (45.7)	205 (33.4)	1	1
8-17	10 (28.6)	194 (31.7)	0.65 (0.30-1.44) 0.287	0.83 (0.37-1.86) 0.659
18-	9 (25.7)	214 (34.9)	0.49 (0.22-1.12) 0.091	0.63 (0.26-1.51) 0.304
			(Trend: p=0.085)	(Trend: p=0.304)
BMI				
11.3-19.1	18 (50.0)	202 (32.6)	1	1
19.2-22.3	11 (30.6)	207 (33.4)	0.61 (0.29-1.28) 0.191	0.62 (0.28-1.39) 0.253
22.4-	7 (19.4)	210 (34.0)	0.39 (0.16-0.93) 0.033	0.45 (0.18-1.12) 0.089
			(Trend: p=0.027)	(Trend: p=0.075)
過去の転倒 (times)				
0	19 (51.4)	428 (68.9)	1	1
1-4	14 (37.8)	155 (25.0)	2.04 (1.02-4.07) 0.043	2.25 (1.09-4.64) 0.027
5-	4 (10.8)	38 (6.1)	2.89 (0.98-8.52) 0.054	2.94 (0.83-10.38) 0.093
			(Trend: p=0.012)	(Trend: p=0.013)

表3 危険因子で二分位した場合のハザード比

MMSE	高	0.26 (0.07-1.01) P=0.052
	低	0.67 (0.27-1.68) P=0.397
BMI	大	0.25 (0.04-1.43) P=0.120
	小	0.45 (0.19-1.06) P=0.069
過去の転倒	多	0.43 (0.12-1.00) P=0.050
	少	0.55 (0.20-1.50) P=0.243

年齢・床硬さを含め他の因子で調整済み

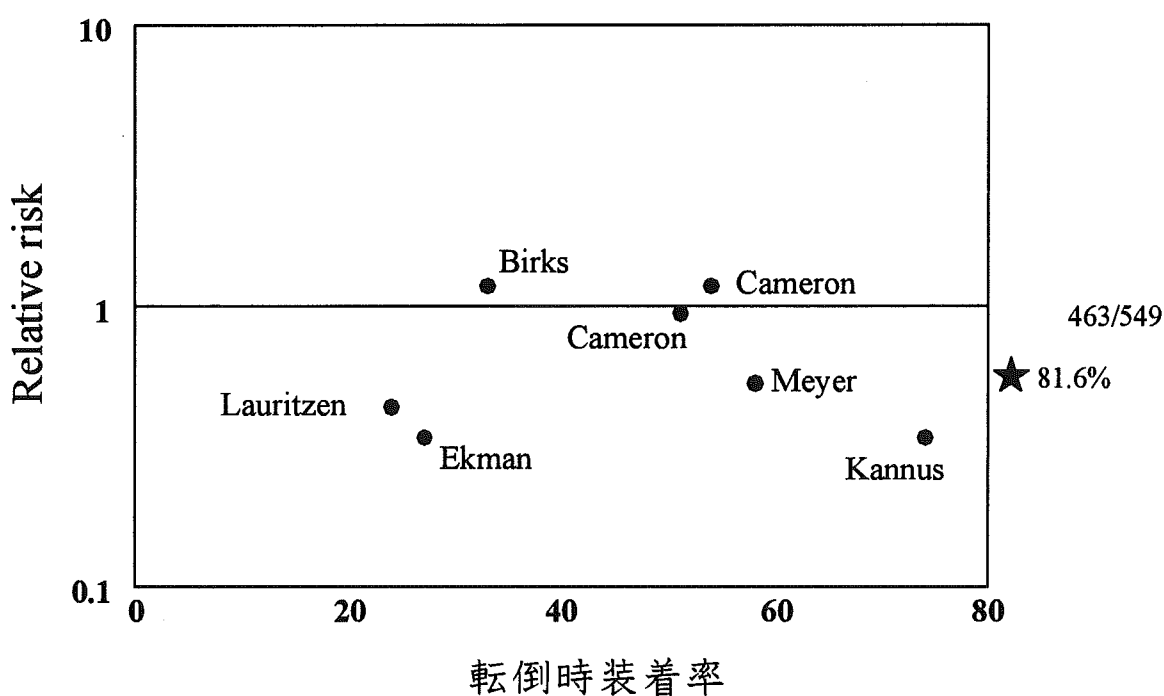
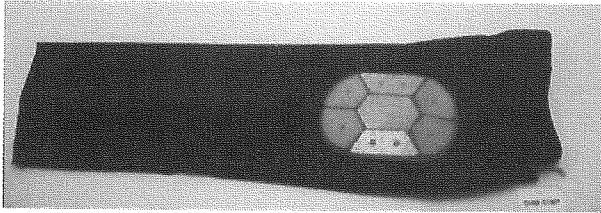


図5 我々の転倒時プロテクター装着率

介入試験のプロテクター群で骨折を生じた被験者はプロテクター非装着が半数

5/12がプロテクター装着時に骨折

改良が必要



コンプライアンス調査を目的とした3ヵ月の研究

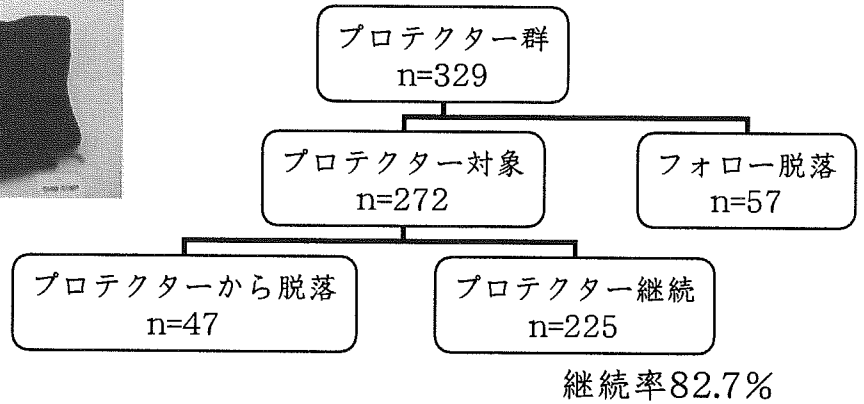


図6 新規プロテクターと対象

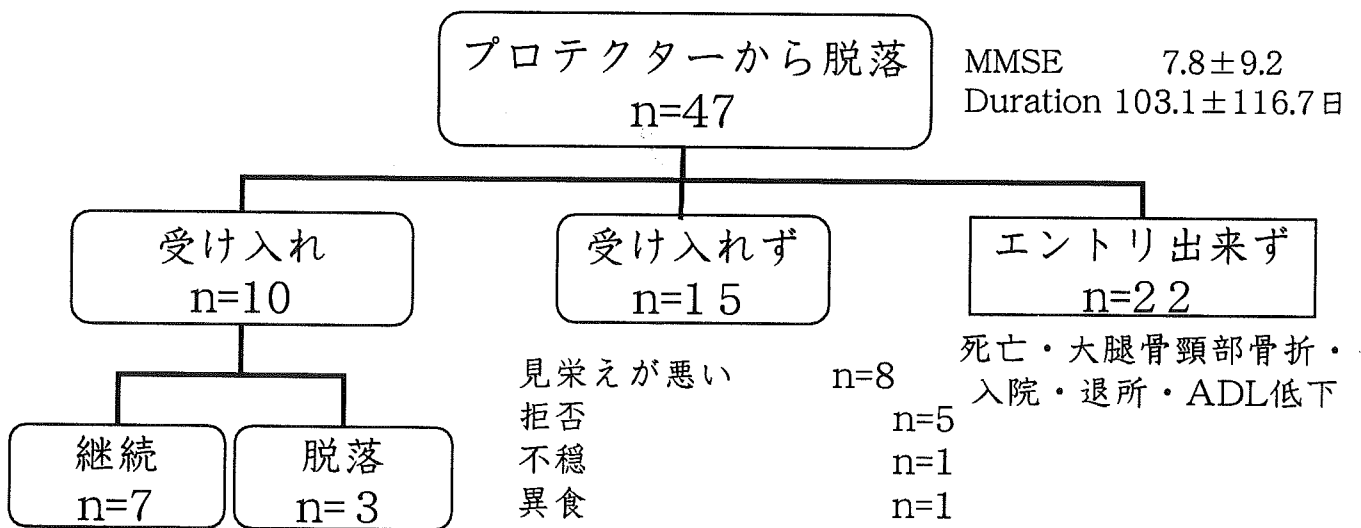


図7 新プロテクター装着率

日常臨床で測定する骨量及び骨代謝マーカ―と

海綿骨組織形態計測の関連性の検討

分担研究者 小林千益 信州大学医学部運動機能学・助教授

研究協力者

信州大学医学部運動機能学

斎藤直人、堀内博志、天正恵治、小平博之

新潟骨の科学研究所

高橋榮明、伊藤明美、山本智章

大阪市立大学大学院医学研究科・医学部 整形外科

高岡邦夫

研究要旨

骨粗鬆症の診療では、椎体骨折診断のための X 線撮影、DXA などによる骨量(骨密度)測定、骨代謝マーカ―測定が基本的な検査となっている。一方、生検腸骨の骨形態計測では骨量や骨代謝回転ばかりでなく骨梁構築、類骨量、骨形成と骨吸収の状態、石灰化速度などが解り、骨代謝性疾患の診断や治療判定に有用である。しかし、日常臨床で測定する骨量や骨代謝マーカ―と生検腸骨の海綿骨形態計測値との関連性は明らかにされていない。今回、生検腸骨の海綿骨形態計測値と日常臨床で測定する骨量や骨代謝マーカ―との関連性を検討した。

股関節疾患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の使用がない 52 人(38 ~81 歳[平均 61 歳]、女性 47 人、男性 5 人、股関節疾患は変形性股関節症 46 人、大腿骨頭壊死症 4 人、その他 2 人)で、インフォームドコンセントを得た後、手術時に腸骨生検を施行し、海綿骨組織形態計測を行った。骨量の代表的指標である BV/TV と、日常臨床で計測する骨量(腰椎骨密度、両股関節 X 線前後像での Barnett & Nordin の femur score と Noble の canal flare index)との間に有意な相関がなかった。骨組織形態計測の中で骨代謝回転の代表的指標である BFR/BS と骨代謝マーカ―(BAP、OC、NTX、DPD)との間に有意な相関がなかった。

これらの結果は、日常臨床で測定する骨量や骨代謝マーカ―が、海綿骨の組織学的変化を必ずしも反映していないことを意味している。対象患者の中で原発性骨粗鬆症の診断基準に合致したのは 3 人だけであった。今後、骨粗鬆症症例を増やして、骨粗鬆症診療で測定する骨量と骨代謝マーカ―の骨組織形態学的意義を検討することが必要と考える。

A. 研究目的

骨粗鬆症の診療では、椎体骨折診断のための X 線撮影、DXA などによる骨量(骨密度)測定、骨代謝マーカ―測定が基本的な検査となっている。一方、生検腸骨の骨形態計測では骨量や骨代謝回転ばかりでなく骨梁構築、類骨量、骨形成と骨吸収の状態、石灰化速度などが解り、骨代謝性疾患の診断や治療判定に有用である。しかし、日常臨床で測定する骨量や骨代謝マーカ―と生検腸骨の海綿骨形態計測値との関連性は明らかにされていない。今回、生検腸骨の海綿骨形態計測値と日常臨床で測定する骨量や骨代謝マーカ―との関連性を検討した。

B. 研究方法

股関節疾患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の使用がない者に、インフォームドコンセントを得た後、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。腸骨生検部位(前上腸骨棘より後方へ 2cm の腸骨稜より末梢へ 2cm)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。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[1]。なお、股関節病変が腸骨生検部に影響を及ぼさないこ

とは、先の研究で定量的骨シンチグラフィーによって確認している[2]。

術前検査時に、腰椎(L2-4)DXA 骨密度測定を行った。両股関節X線前後像でBarnett & Nordinのfemur score(大腿骨骨幹部での骨皮質幅の外径に対する割合で同部の骨量の指標)[3]と、Nobleのcanal flare index(大腿骨皮質が菲薄化し髓腔が拡大した寸胴な髓腔形状の指標)[4]を計測した。また、骨代謝マーカー(血清骨型アルカリフォスファターゼ[BAP]、オステオカルシン[OC]、尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド[NTX]、デオキシピリジリン[DPD])の測定も行った。

52人の患者より腸骨生検を行った。年齢が38~81歳(平均61歳)で、女性が47人で男性が5人で、股関節疾患は変形性股関節症46人、大腿骨頭壊死症4人、その他2人であった。患者活動性は、Gustilo I(sedentary)1人、II(non-strenuous)13人、III(moderately strenuous)29人、IV(very active)9人であった。3人に胸腰椎のX線像で椎体骨折があったが、腰椎骨密度のT値は67%、71%、90%であった。残りの50人には骨折の既往がなく、腰椎骨密度のT値は73~115%であった。従って、原発性骨粗鬆症の診断基準に当てはまる例は3人であった。

本研究は、信州大学医学部倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

日常臨床で測定する骨量と骨代謝マーカーの結果を表1に、生検腸骨骨形態計測結果を表2に示す。

表1. 日常臨床で測定する骨量と骨代謝マーカー

計測項目	平均値	SD
[骨量]		
腰椎L2-4骨密度	0.914 g/cm ²	0.122
T値	90%	12.0
Z値	109%	14.5
Femur score	53	7.0
Canal flare index	3.7	0.75
[骨代謝マーカー]		
BAP	27 U/L	5.7
OC	7.6 ng/ml	3.3
NTX	87 nmolBCE/mmol・Cr	48.3
DPD	7.2 nmol/mmol・Cr	2.5

表2. 生検腸骨の海綿骨組織形態計測値

計測項目	平均値	SD
BV/TV	12.7%	5.6
OV/BV	1.6%	1.3
Tb.Th	120 μm	39
OS/BS	10.7%	8.2
ES/BS	10.6%	5.9
BFR/BS	0.0069mm ³ /mm ² /yr	0.0105

骨組織形態計測の中で骨量の代表的指標であるBV/TVと日常臨床で計測する骨量との相関を調べたが、有意な相関がなかった(表3, 図1)。

表3. BV/TVと日常臨床での測定する骨量との相関

骨量の指標	相関係数	p値
腰椎L2-4骨密度	0.005	0.97
T値	0.001	0.99
Z値	0.014	0.93
Femur score	-0.027	0.85
Canal flare index	-0.20	0.17

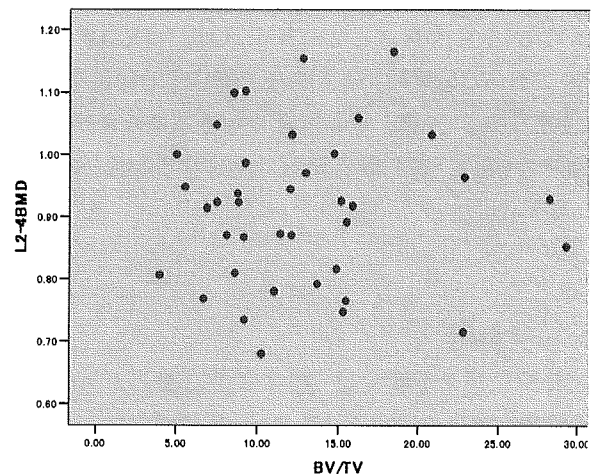


図1. BV/TVとL2-4BMDの散布図

骨組織形態計測の中で骨代謝回転の代表的指標であるBFR/BSと骨代謝マーカーとの相関を調べたが、有意な相関がなかった(表4)。

表4. BFR/BS と骨代謝マーカ－との相関

骨代謝マーカ－	相関係数	p 値
BAP	-0.39	0.88
OC	0.027	0.91
NTX	0.34	0.41
DPD	0.14	0.57

対象を変形性股関節症患者 46 人に絞って同様の検討を行ったが、いずれの組合せでも有意な相関はなかった。

D. 考察

生検腸骨の骨形態計測では骨量や骨代謝回転ばかりでなく骨梁構築、類骨量、骨形成と骨吸収の状態、石灰化速度などが解り、骨代謝性疾患の診断や治療判定に有用であると考えられてきている。ビスフォスフォネートなどの骨粗鬆症治療薬が骨組織学的異常を惹起していないか検証する手段として用いられてきた。

エチドロネートを 7 年投与した 46 例の骨生検では、骨軟化症など、臨床的に問題となる骨代謝異常はなかった[5]。アレンドロネート(ALN)もしくはプラセボを 2、3 年投与した例の腸骨骨生検の形態計測では、ALN 投与により類骨と骨代謝回転は減少するが、石灰化速度は保たれることが示された[6]。生検標本の定量的マイクロラジオグラフィでは海綿骨と皮質骨の石灰化の増加がみられ[7]、走査電子顕微鏡学的解析では石灰化粒子のサイズや特性を損ねることなく石灰化が増加することと皮質骨の多孔性が減少することが示された[8]。Recker らは、骨組織形態計測と μ CT 解析を行い、2~3 年の ALN 投与はプラセボと比べ、骨量、骨梁幅、骨梁数を増し、骨代謝回転と骨梁間隙を減らすことを示し、ALN による微細構造変化が骨質改善に寄与していると述べている[9]。VERT-NA のリゼドロネート(NE)かプラセボ 3 年投与各 31 例の骨組織形態計測では、NE によって骨代謝回転が約 50% 低下していたが、石灰化障害や異常骨髓は見られず、皮質の厚さと多孔性が増加していた[10]。NE かプラセボ投与 1 年[11]と 3 年[12]の生検腸骨の μ CT による比較では、NE 群の方が骨量、骨梁の幅と数とプレート様/ロッド様骨梁割合が高値で、骨梁間距離、髓腔 star volume が低値となっていた。従って、ALN も NE も骨量ばかりでなく、骨の微細構造(骨質)も改善

することで、骨強度向上、すなわち骨折予防に寄与していることが示された。

骨粗鬆症の診療では、既存骨折とともに、骨量(骨密度)と骨代謝マーカ－は、新規骨折発生を予測する重要な検査項目となっている。しかし、日常臨床で測定する骨量や骨代謝マーカ－と生検腸骨の海綿骨形態計測値との関連性は明らかにされていない。

今回の研究では、生検腸骨の海綿骨形態計測での BV/TV と日常臨床で測定する骨量の間に関連がなく、BFR/BS と骨代謝マーカ－の間にも相関がなかった。このことは、日常臨床で測定する骨量や骨代謝マーカ－が、海綿骨の組織学的変化を必ずしも反映していないことを意味している。今回の対象群は、腰椎骨密度が平均で 0.914 g/cm²、T 値 90%、Z 値 109% で、原発性骨粗鬆症の診断基準に合致したのは 3 人だけであった。今後、骨粗鬆症症例を増やして、骨粗鬆症診療で測定する骨量と骨代謝マーカ－の骨組織形態学的意義を検討することが必要と考える。

E. 結論

生検腸骨の海綿骨形態計測値と日常臨床で測定する骨量や骨代謝マーカ－との関連性を検討した。股関節疾患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の使用がない 52 人(38~81 歳[平均 61 歳]、女性 47 人、男性 5 人、股関節疾患は変形性股関節症 46 人、大腿骨頭壊死症 4 人、その他 2 人)で、手術時に腸骨生検を施行し、海綿骨組織形態計測を行った。

骨量の代表的指標である BV/TV と、日常臨床で計測する骨量(腰椎骨密度、両股関節 X 線前後像での Barnett & Nordin の femur score と Noble の canal flare index)との間に有意な相関がなかった。骨組織形態計測の中で骨代謝回転の代表的指標である BFR/BS と骨代謝マーカ－(BAP、OC、NTX、DPD)との間に有意な相関がなかった。

これらの結果は、日常臨床で測定する骨量や骨代謝マーカ－が、海綿骨の組織学的変化を必ずしも反映していないことを意味している。対象患者の中で原発性骨粗鬆症の診断基準に合致したのは 3 人だけであった。今後、骨粗鬆症症例を増やして、骨粗鬆症診療で測定する骨量と骨代謝マーカ－の骨組織形態学的意義を検討することが必要と考える。

F. 参考文献

- 1) Parfitt AM et al: Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units. *J Bone Miner Res* 2: 595-610, 1987
- 2) Kobayashi S et al: Trabecular minimodeling in human iliac bone. *Bone* 32: 163-169, 2003
- 3) Barnett E, Nordin BEC: The radiographic diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol* 11: 166-174, 1960
- 4) Noble PC et al: The anatomic basis of femoral component design. *Clin Orthop* 235: 148-165, 1988
- 5) Miller PD, Watts NB, Licata AA et al: Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 103: 468-476, 1997
- 6) Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, et al: Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 100: 1475-80, 1997
- 7) Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, et al: Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 27(5): 687-694, 2000
- 8) Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J et al: Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 29(2): 185-191, 2001
- 9) Recker R, Masarachia P, Santora A, et al: Trabecular bone microarchitecture after alendronate treatment of osteoporotic women. *Curr Med Res Opin* 21(2): 185-194, 2005
- 10) Harris ST, Watts NB, Genant HK et al: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 282 (14): 1344-52, 1999
- 11) Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, et al: Risedronate preserve bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as

measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int* 73: 423-32, 2003

- 12) Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, et al: Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Bone* 34: 736-746, 2004

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小林千益: 股関節の機能解剖と疾患と外傷. *日本義肢装具学会誌* 21(1):8-12, 2005
- 2) 小林千益、白木正孝、高岡邦夫: 骨粗鬆症の予防と管理: WHO テクニカルレポートをめぐって: 併用療法の効果. *Clinical Calcium* 15(4): 661-5, 2005
- 3) 小林千益: 人工関節置換術と骨質. *Clinical Calcium* 15(6): 970-6, 2005
- 4) 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関節置換術の成績: 人工骨頭置換術との比較. *別冊整形外科* 48: 173-177, 2005
- 5) 小林千益: EBMに基づく骨粗鬆症の薬物療法: ビスフォスフォネート製剤の使い方. *特集: 骨粗鬆症の薬物療法と予防. Modern Physician* 35(11): 1368-1376, 2005

2. 学会発表

- 1) 小林千益、斎藤直人、堀内博志、天正恵治、小平博之、伊藤明美、山本智章、高橋榮明、高岡邦夫: 日本人成人女性の生検腸骨の海綿骨形態計測. 第25回 日本骨形態計測学会、東京都、2005
- 2) 小林千益、堀内博志、天正恵治、高橋榮明、伊藤明美、高岡邦夫: 日本人の生検腸骨の海綿骨形態計測. 第20回 日本整形外科学会基礎学術集会、伊勢市、2005
- 3) 小林千益: 骨粗鬆症とその予防. 平成16年度長野県医師会生涯教育講座, 教育研修講演, 松本市, 2005
- 4) 天正恵治、小林千益、斎藤直人、脇谷滋之、堀内博志、岡部高弘、加藤博之、縄田昌司、太田浩史: Spongiosa metal I・IIの短・中期成績. 日本

- 人工関節学会(第 35 回) 宜野湾市, 2005
- 5) Kobayashi S: The quest for improved long-term survivorship of total hip arthroplasty: Studies with Dr. Eftekehr and their ramifications. Biennial Meeting of New York Orthopaedic Hospital Alumni Association (第 70 回), 教育研修講演, New York, 2005
 - 6) Kobayashi S: C-stem Japanese Experience: Total hip arthroplasty using C-stem through direct lateral approach. 中部整災(第 104 回) Cement THA イブニングセミナー: C-stem Japanese experience, 大阪市, 2005
 - 7) 小林千益、久保俊一、山本卓明、樋口富士男、菅野伸彦、大園健二、進藤裕幸、大橋弘嗣、佛淵孝夫、松本忠美:人工股関節置換術の長期耐用性に関する多施設共同研究. 日本整形外科学会学術総会(第 78 回), 横浜市, 2005
 - 8) Kobayashi S, Horiuchi H, Tensho K, Saito N, Kodaira H, Nawata M: Cemented revision THAs by impaction bone grafting and uncemented revision THAs using solution prostheses: experience at Shinshu University Hospital. Senimor on Advanced Technologies in Hip and Knee Arthroplasties. Anderson Orthopaedic Research Institute, Alexandria, Virginia, USA, 2005
 - 9) Kobayashi S, Horiuchi H, Tensho K, Kodaira H, Saito N, Iorio R: Charnley total hip arthroplasty with structural autogenous acetabular bone grafting for developmental dysplasia of the hip. Annual symposium of the International Society for Technology in Arthroplasty (第 18 回), Symposium A7 『THA-long-term Results』, Kyoto, Japan, 2005
 - 10) Saito N, Horiuchi H, Kobayashi S, Nawata M, Takaoka K: Cryotherapy for pain relief following total hip arthroplasty. Annual symposium of the International Society for Technology in Arthroplasty (第 18 回), Kyoto, Japan, 2005
 - 11) 平林洋樹、小林千益、加藤博之、伊藤一人、山田誠司、北側恵史、宮 正彦、佐藤新司、春日和夫、大和俊彦:閉経後骨粗鬆症に対するリゼドロネート併用療法の検討. 日本骨粗鬆症学会(第 7 回), 大阪市, 2005
 - 12) 小池達也、折戸芳紀、多田昌弘、洲鎌亮、豊田宏光、小林千益、高岡邦夫:ヒッププロテクターは大腿骨頸部骨折ハイリスク集団の頸部骨折を抑制する. 日本骨粗鬆症学会(第 7 回), 大阪市, 2005
 - 13) 小林千益、斎藤直人、堀内博志、天正恵治、小平博之:人工股関節再置換術で impaction 同種骨移植により再建した Charnley 大腿骨コンポーネント周囲の長期骨密度変化. 日本股関節学会学術集会(第 32 回), 新潟市, 2005
 - 14) 片桐佳樹、小林千益、斎藤直人、堀内博志、太田浩史、天正恵治、小平博之、脇谷滋之、加藤博之:セメント人工股関節とセメントレス人工股関節のステム周囲の骨密度変化の比較. 日本股関節学会学術集会(第 32 回), 新潟市, 2005
 - 15) 小林千益、斎藤直人、堀内博志、天正恵治、小平博之、寺山和雄:股関節におけるセメント固定の現況と展望: Charnley 人工股関節置換術長期成績より. 日本人工関節学会(第 36 回), シンポジウム『人工関節インプラントの固定の現状と展望』, 京都市, 2006

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

大阪大学医学部整形外科

橋本 淳

[背景・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 の転倒抑止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 の内服の転倒抑止効果がどの程度期待できるかを明らかにすることを目的とする。

[対象・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たす疾患患者は除外する。毎年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転倒率の比較を ANOVA で統計解析を行う。

[結果]

対象患者数 183 名、転倒経験患者数 41 名

ビタミン D 投与期間のみの観察例：113 名

ビタミン D 非投与期間のみの観察例：70 名

	ビタミンD投与例	非投与例	p
n	113	70	
年齢	69.5±9.7	70.4±7.3	0.5
身長	153.0±6.1	152.8±5.4	0.82
BMI	21.1±2.3	21.4±2.6	0.47
転倒経験患者数	27	14	
観察期間(日)	607±503	652±453	0.54
年平均転倒回数	0.23±0.60	0.15±0.34	0.33

[考察]

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。その結果ビタミン 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。この結果はこれまでのいくつかの報告と異なる。年齢や歩行能力、活動性、食事摂取状況、居住環境などの対象患者の状況により、このような検討結果は影響されると考えられるが、ビタミン D の転倒防止効果はあるとしてもこのような他の因子の影響により差がとらえられなくなる程度のもので考えられ、転倒防止効果を目指した薬物療法としてはさらに効果の強い薬剤の開発が必要であると考ええる。

Ⅲ. 研究成果の刊行に 関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小池達也、高岡邦夫	薬物療法 併用療法 活性型ビタミンD3とビタミンK2の併用療法	日本臨床	62	480-3	2004
寺井秀富、高岡邦夫	BMPによる骨形成の制御	Medical Science Digest	30	15-8	2004
香月憲一、恵木丈、岡田充弘、高岡邦夫	舟状骨無腐性壊死(Preiser病)に対する血管柄付き橈骨移植術の治療経験	日本マイクロサージヤリー学会会誌	17	31-6	2004
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	119-21	2004
Hoshi M, Wanibuchi H, SalimElsayed 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
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	789-95	2004
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		475-82	2004
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	334-7	2004
Hata Y, Saitoh S, Murakami N, Kobayashi H, Takaoka K	Atrophy of the Deltoid Muscle Following Rotator Cuff Surgery.	JBJS	86A	1414-9	2004
Sasaoka R, Terai H, Toyoda H, Imai Y, Sugama R, 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	704-9	2004
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.	70A	450-8	2004
Horiuchi H, Saito N, Kinoshita T, Wakabayashi S, Tsutsumimoto T, Otsuru S, Takaoka K	Enhancement of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP)-induced new bone formation by concurrent treatment with parathyroid hormone and phosphodiesterase inhibitor, pentoxifylline.	J Bone Miner. Metab	22	329-34	2004
Toyoda H, Nakamura H, Konishi S, Terai S, Takaoka K	Does chronic cervical myelopathy affect respiratory function?	J Neurosurg. Spine	2	175-8	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Isobe K, Shimizu T, Nikaido T, Takaoka K	Low-voltage electrochemotherapy with Low-dose methotrexate enhances survival in mice with osteosarcoma.	Clin. Orthop	426	226-31	2004
Toyoda H, Seki M, Nakamura H, Inoue Y, Yamano Y, Takaoka K	Intradural extramedullary hemangioblastoma differentiated by MR images in the cervical spine.	J Spinal Dis ord.Tech	4	343-7	2004
Minoda Y, Sakawa A, Fukuoka S, Tada K, Takaoka K	Blood management for patients with hemoglobin level lower than 130g/l in total knee arthroplasty.	Arch Orthop. Trauma Surg	124	317-9	2004
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	403-8	2004
Isobe K, Shimizu T, Nikaido T, Takaoka K	Low-Voltage Electrochemotherapy with Low-Dose Methotrexate Enhances Survival In Mice with Osteosarcoma.	Clinical Orthopaedics and Related Research	426	226-31	2004
Inui K, Maeno T, Tada M, Takaoka K, Koike T	Open reduction of the dislocated hip in juvenile idiopathic arthritis: a case report.	Mod Rheumatol	14	399-401	2004
Tokuhara Y, Kadoya Y, Nakagawa S, Kobayashi A, Takaoka K	The flexion gap in normal knees.	JBJS	86B	1133-6	2004
恵木丈、香月憲一、岡田充弘、高岡邦夫	橈骨遠位端骨折に伴う関節内軟部組織損傷の診断と治療	別冊整形外科	46	89-96	2004
田邊裕治、大橋弘嗣、高岡邦夫	クロスリンクポリエチレンを用いた人工股関節の衝撃力伝達特性	日本臨床バイオメカニクス学会誌	25	369-74	2004
徳原善雄、中田信昭、格谷義徳、小林章郎、高岡邦夫	正常膝の屈曲位でのlaxityの定量化 内外反ストレス下でのMRIによる解析	日本臨床バイオメカニクス学会誌	25	161-6	2004
松下直史、大橋弘嗣、中土保、小池達也、高岡邦夫	開始時筋力による股関節運動療法の効果判定	Hip Joint	30	185-9	2004
大橋弘嗣、小林章郎、松下直史、高岡邦夫、廣橋賢次	THAを要した例からみた股関節運動療法の適応の検討	Hip Joint	30	176-80	2004
上村卓也、香月憲一、岡田充弘、恵木丈、高岡邦夫、大園健二	逆行性浅腓腹動脈皮弁で治療した広範踵部皮膚壊死の1例	整形外科	55	1596-7	2004
田邊裕治、田村隆、大橋弘嗣、政田俊明、高岡邦夫	骨セメントの曲げ強度に及ぼす抗生剤添加の影響	日本臨床バイオメカニクス学会誌	24	281-5	2004
中野貴由、石本卓也、李志旭、馬越佑吉、山本雅哉、田畑泰彦、小林章郎、岩城啓好、高岡邦夫、山本敏男	骨の力学機能とミネラルの配向	日本バイオレオロジー学会誌	18	100-10	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
五谷寛之、榎本誠、門口竜司、吉田玄、山野慶樹、栗田聡、加藤昇、行岡秀和、高岡邦夫	前腕重度外傷症例に対する組織再建術	日本マイクロサーージャリー学会会誌	17	329-40	2004
鞆浩康、伊藤陽一、中尾佳裕、高岡邦夫	肩関節造影検査で、腱板断裂の大きさ推測は可能か?	肩関節	28	229-32	2004
高松聖仁、越宗勝、中塚洋直、今井祐記、金城養典、榎本誠、高岡邦夫	新たに開発した生体吸収性polymer tubeによるhybrid型人工神経の作成	末梢神経	13	403-7	2004
中尾佳裕、伊藤陽一、鞆浩康、高岡邦夫	反復性肩関節前方脱臼術後の外旋可動域の獲得	肩関節	28	489-92	2004
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		68-72	2004
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		92-6	2004
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	339-45	2004
Hagino H, Fujiwara S, Nakashima E, Nanjyo Y, Teshima R	Case-control study of risk factors for fractures of the distal radius and proximal humerus among the Japanese population.	Osteoporosis Int	15	226-30	2004
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 Int	12	73-5	2004
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	Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis.	Osteoporosis Int			2004
Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G	Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors.				2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	35	375-82	2004
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	24	131-45	2004
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	15	842-6	2004
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
藤原佐枝子	脊椎骨折の発生率	日本臨床増刊号	62	201-4	2004
藤原佐枝子	骨折リスクの予測因子	日本臨床増刊号	62	583-6	2004
藤原佐枝子	腰椎変形とQOL	骨粗鬆症治療	3	32-7	2004
藤原佐枝子	脆弱性骨折の背景因子	ホルモンと臨床	52	279-83	2004
藤原佐枝子	脊椎骨折の位置付け	整形外科看護	9	17-9	2004
藤原佐枝子	骨折とEBM II 脊柱骨折	骨粗鬆症治療	3	70-3	2004
藤原佐枝子	骨粗鬆症の疫学 性差と医療	性差と医療	1	295-9	2004
藤原佐枝子	骨粗鬆症・骨折の疫学	Clinical Calcium	11	13-8	2004
Shiraki m, Fukuchi M, Kiriya T, Okamoto S, Ueno T, Sakamoto H, Nagai T	Alfacalcidol reduces accelerated bone turnover in elderly women with osteoporosis.	J Bone Miner Metab	22	352-9	2004
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	341-5	2004
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	1296-301	2004
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	462-8	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	469-78	2004
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	175-80	2004
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	104-10	2004
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（増刊号2）	62	461-5	2004
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) , Suppl	86	11-7	2004
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（4月号増刊）	23	16-21	2004
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	119-21	2004
Saito N, Horiuchi H, Kobayashi S, Nawata M, Takaoka K	Continuous local cooling for pain relief following total hip arthroplasty.	J Arthroplasty	19	334-7	2004
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
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	1340-5	2004
小林千益、高岡邦夫	骨粗鬆症	New Mook 整形外科	16	133-7	2004
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	53-7	2004
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	177-9	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nampe 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	176-84	2004
T 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
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
Tsuboi H, Matsui Y, Hayashida K, Yamane S, Maeda-Tanimura M, Nampei A, Hashimoto J, Suzuki R, Yoshikawa H, Ochi T	Tartrate resistant acid phosphatase (TRAP) positive cells in rheumatoid synovium may induce the destruction of articular cartilage.	Ann Rheum Dis	62	196-203	2003
Miyaji T, Nakase T, Onuma E, Sato K, Myoui A, Tomita T, Joyama S, Ariga K, Hashimoto J, Ueda T, Yoshikawa H	Monoclonal antibody to parathyroid hormone-related protein induces differentiation and apoptosis of chondrosarcoma cells.	Cancer Lett	199	147-55	2003
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		2004
小池達也	治療薬としてのPTH	カレントセラピー	22	291-5	2004
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	501-4	2004
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	480-3	2004
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	510-4	2004
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	602-6	2004
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
小池達也	TNF-a	骨粗鬆症治療	3	264-6	2004
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	403-7	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	1735-9	2004
Inui K, Maeno T, Tada M, Takaoka K, Koike T	Open reduction of the dislocated hip in juvenile idiopathic arthritis:a case report	Mod Rheumatol	14	399-401	2004
小池達也	骨粗鬆症	ガイドライン外来診療2003 (泉隆英編、日経メディカル開発)		236-44	2003
大川得太郎、和田麻由子、北輝男、佐藤哲也、高岡邦夫、小池達也	高齢女性の骨塩量に対する体操療法の長期経過観察	Osteoporosis Japan	11	242-5	2003
Yamada K, Inui K, Iwamoto M, Nakamura H, Tsujio T, Konishi S, Ito Y, Takaoka K, Koike T	High serum levels of menatetrenone in male patients with ossification of the posterior longitudinal ligament.	Spine	28	1789-93	2003
小池達也	骨疾患からみた軟骨細胞の分子制御	骨粗鬆症治療	2	279-85	2003
小池達也	足関節・足 整形外科徒手検査法 (高岡邦夫編)	メジカルビュー社		98-113	2003
Nakajima R, Inada H, Koike T, Yamano T	Effects of leptin to cultured growth plate chondrocytes.	Horm Res	60	91-8	2003
小池達也、高岡邦夫	大腿骨頸部骨折の予防ーヒッププロテクターの効用	Medicina	40	1732-4	2003
小池達也、小林章郎、木村浩明、中尾佳裕、梶浩康、伊藤陽一、乾健太郎、上原千典	関節リウマチ患者における民間療法の利用状況	Clin Rheumatol	15	290-4	2003
島津晃、中土保、小池達也、八木敬子、北野和美、西平久美子、佐藤祐介、中尾はるみ	脳血管障害例の脳computer tomography所見と手指変形との関連	南大阪病院医学雑誌	51	17-24	2003