

# 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

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/こいけ・たつや

## はじめに ●

骨粗鬆症の治療目標は疼痛をとることでも骨量を増加させることでもなく、骨折の予防にある。骨粗鬆症に随伴する主な骨折には、脊椎圧迫骨折・大腿骨頸部(近位端)骨折・上腕骨近位端骨折・橈骨遠位端骨折があるが、寝たきりの主要原因の一つである大腿骨頸部骨折の予防が最も重要である。何種類かの薬剤は、大腿骨頸部骨折発生を抑制することが証明されているし、運動療法やヒッププロテクター(装具療法)の有効性も報告されている。しかし、わが国における大腿骨頸部骨折の発生頻度は鈍化傾向を示してはいない。では発生してしまった大腿骨頸部骨折に対して、どのような治療がなされるべきであろうか。残念ながら、予防における薬物療法ほどEBM(evidence based medicine)に基づいた体系だった治療はなされていない。

## 大腿骨頸部骨折の発生頻度 ●

欧米に比較して、わが国における大腿骨頸部骨折の発生頻度は少ないことが知られている。しかし、超高齢化社会へ突入しようとしているわが国において、高齢者の占める割合の増加に押し上げられる形で、大腿骨頸部骨折発生数は増加している。

鳥取大学の萩野らが実施した全国規模での調査結果によれば、男女とも年齢とともに発生数の増加を認めるが、70歳以降は女性の骨折数が急激に増加し、80歳代にピークに達する(図1a)。全骨折の半数近くが80歳代に発生している。関節内骨折である内側骨折と転子部骨折である外側骨折の発生頻度を比較すると、75歳以降で外側骨折の割合が高くなる(図1b)。転子部骨折発生と低骨塩量が相関することが報告されており、その事実と良く合致する結果であろう。

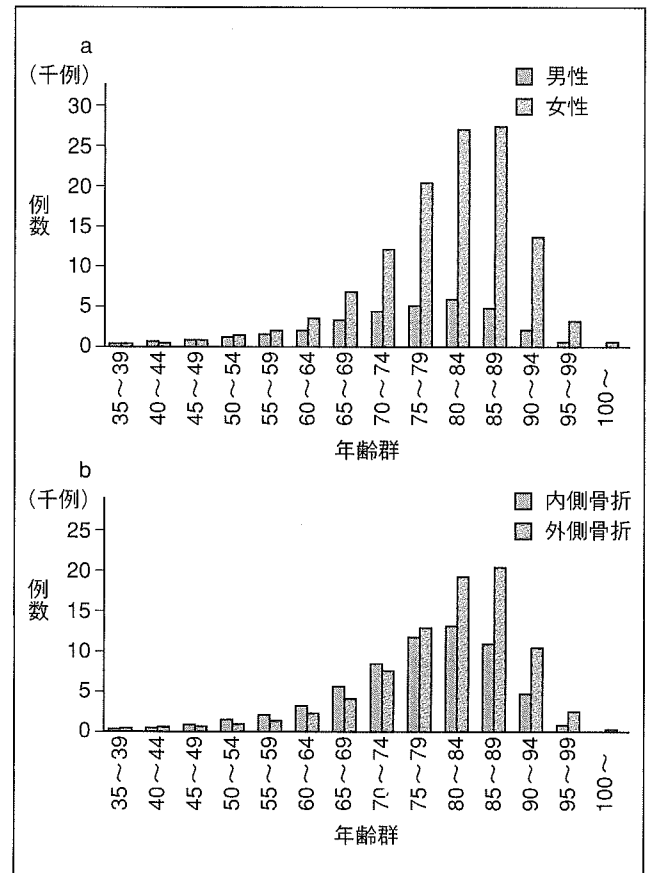


図1 年代別大腿骨頸部骨折発生頻度  
a 男女別発生頻度, b 骨折型別発生頻度  
1998~2001年に実施されたわが国での全国調査。3,800施設からの155,216症例の分析結果。(文献1)より改変)

## 大腿骨頸部骨折の予後 ●

表1に800例以上の大腿骨頸部骨折症例を追跡した研究の1年生存率を示す。各国における医療体制や年代による治療法の違い、さらには対象年齢も異なり、同列に比較することはできないが、決して高い数字ではない。先にあげた萩野らは、年代別の手術後1年時での死亡率を報告しているが、80歳以降は25%前後であり、生命表より算出される一般人口の死亡率よりも高い(図2)。したがって現在でも、大腿骨頸部骨折は生命予後の悪い疾患としてとらえるべきであり、十分な対策

- 日本人の大腿骨頸部骨折は、女性の70歳以降に急増する。
- 大腿骨頸部骨折は予後の悪い疾患である。
- 世界的にみても、1年生存率は高くない。

表1 800例以上の症例数を有する大腿骨頸部骨折予後調査

報告者	調査国	観察期間	例数	年齢分布	男女	1年生存率(%)
Shah	アメリカ	1987～1996	850	平均 79.7 歳	男性 179 例 女性 671 例	89.1
Fisher	アメリカ	1984～1986	22,039	65～74 歳 4,216 例 75～84 歳 9,082 例 85 歳以上 8,741 例	男性 4,445 例 女性 17,594 例	76.3
Heikkinen	フィンランド	1989～1997	2,083	平均 80.3 歳	男性 542 例 女性 1,541 例	75.1
Heikkinen	イギリス	1989～1997	1,702	平均 78.3 歳	男性 357 例 女性 1,345 例	72.9
Forsen	ノルウェー	1986～1995	1,825	50～74 歳 517 例 75～84 歳 784 例 85 歳以上 524 例	男性 487 例 女性 1,338 例	79.3
Sernbo	スウェーデン	1982～1985	1,429	平均 76 歳	男性 369 例 女性 1,060 例	75.5
Jensen	デンマーク	1971～1977	1,592	平均 77 歳	男性 368 例 女性 1,224 例	73
七田	日本	1973～1985	867	平均 78.8 歳	男性 181 例 女性 686 例	86.1

(文献2)より改変)

を立てるべきである。

さらに、生命予後のみならず、日常生活活動性をも著しく障害するのが大腿骨頸部骨折の特徴である。骨折後に、寝たきりや車いすでの生活を余儀なくさせられる人口が増加し、介助あるいは自立歩行できていた人の割合が減少する(図3)。その結果、被介護人口の増大を招き、わが国の介護制度そのものの崩壊にもつながりかねない。

#### 大腿骨頸部骨折の治療プロトコル ●

では、死亡例を減らし活動性を維持できるようにするには、どのような治療法を選択すべきであろうか。図4にわれわれが大腿骨頸部骨折症例に遭遇した場合に決断すべきポイントをフローチャートで示した。以下、各ポイントでの判断基準を解説する。以下に述べる大腿骨頸部骨折は、すべて高齢者に生じた場合のことで、若年者に生じた

ものについては、ここでは論じない。

#### 1. 手術か保存療法か<sup>3)</sup>

この選択には二通りの意味がある。手術が不要で保存療法を選択する場合と、手術は必要だが種々の理由により保存療法を選ばざるを得ない場合である。後者には、家族が手術を希望しないようなケースも含まれるが、本稿で論ずべき問題ではないので、ここでは患者本人の状態に依存する状況だけに限局して論を進める。

手術療法か保存療法かを判断する際の基準として、骨折のタイプがよく利用される。内側骨折の場合には、Garden分類(図5)が用いられることが多い。保存療法の対象となるのは、外反嵌入したステージIのみであり、他の型の場合には手術療法が選択される。しかし、多くの施設では、ステージIであっても手術療法が選択されている。外側骨折の場合には、Evans分類やJensen分類

- 大腿骨頸部内側骨折の病期分類には Garden 分類が用いられる。
- 外側骨折には, Evans, Jensen, AO/OTA 分類が用いられる。
- 保存療法と手術療法を比較した RCT はほとんどない。

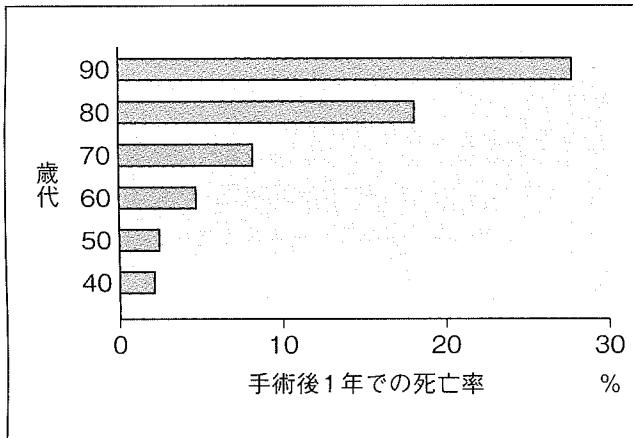


図2 大腿骨頸部骨折後1年での年代別死亡率  
1998~2001年に実施されたわが国での全国調査。3,800施設からの155,216症例のうち4,000例の定点調査。  
(文献1)より改変)

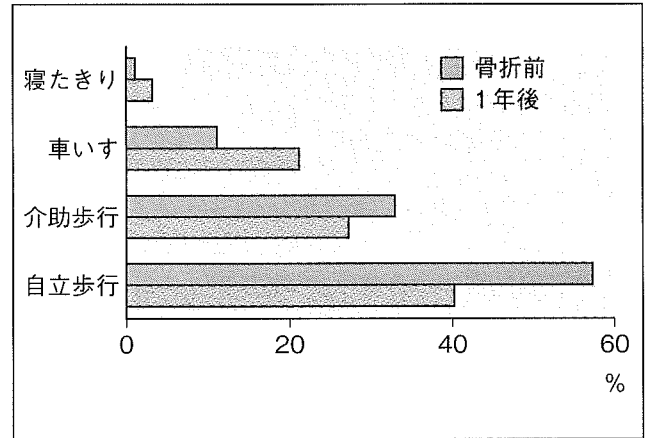


図3 大腿骨頸部骨折後1年での移動能力変化  
1998~2001年に実施されたわが国での全国調査。3,800施設からの155,216症例のうち4,000例の定点調査。  
(文献1)より改変)

が利用されているが、ポイントは安定性であり、より単純なAO/OTA分類の方が利用しやすい(図6)。この場合も、31A1型の場合には保存療法を選択する方法もあるが、他の型の場合には手術療法が選択される。内側骨折に比べて、手術療法が選択される率はより高い。骨折のタイプ以外の理由で保存療法が選択されるのは、全身状態が悪く手術ができない場合や痴呆が高度で手術の効果が期待できない場合である。

ところが、安定型の骨折を対象とした場合でも保存療法と手術療法を比較したRCT(randomised control trial)はわずかしがなく、はっきりどころかを推奨できるデータレベルではない。

## 2. 骨接合術か関節形成術(人工)か<sup>4)</sup>

外側骨折に対しては、特殊な状況を除いて骨接合術が選択される。意見が分かれるのは、内側骨折に対する手術の場合である。全タイプに対して骨接合を試みる施設や全タイプに人工物を用いる施設もあるが、多くの施設ではGarden分類ステージI・IIには骨接合術を選択し、ステージIII

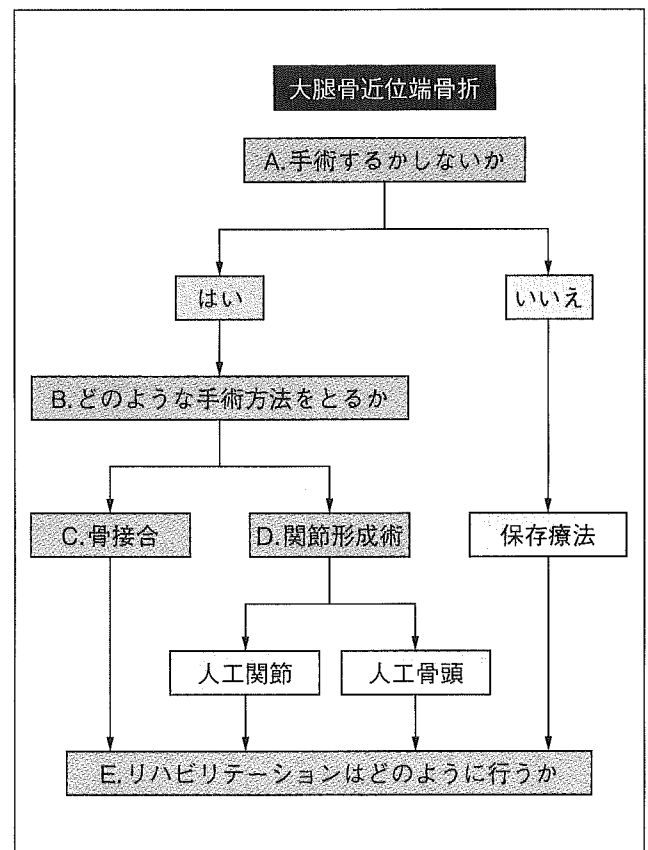


図4 大腿骨頸部骨折症例治療のフローチャート

- 骨接合術か人工かに関する明白な証拠はない。
- CHS と髄内釘を比較した研究では両者に差はない。
- 関節形成術には、人工関節と人工骨頭がある。

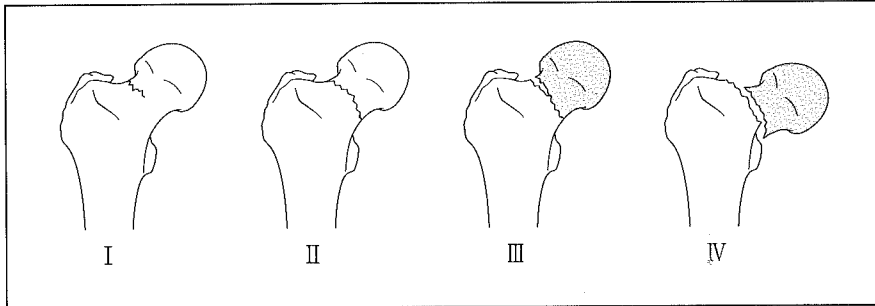


図5 大腿骨頸部内側骨折の Garden ステージ分類

I: 不全骨折, II: 転位のない完全骨折, III: 部分転位を伴う完全骨折, IV: 完全転位を伴う完全骨折。

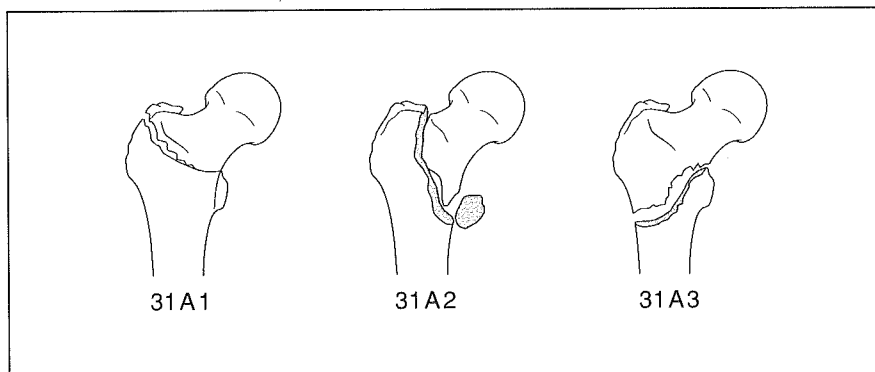


図6 大腿骨頸部外側骨折の AO/OTA 分類

31A1: 転子間貫通単純骨折, 内側骨皮質の損傷を伴う単純な二骨片骨折, 31A2: 転子間貫通多骨片骨折で不安定型, 31A3: 逆向きの骨折線が存在し, 外側骨皮質の損傷を伴う不安定型。

および IV には人工骨頭や人工関節手術を選択することが多い。不安定型に対しての骨接合術は骨頭壊死などを生じる確率が高く、安定型の Garden 分類ステージ I・II に対して、どのような手術を選択するかが議論の対象となる。これに関しては、いくつかの RCT が実施されている。その結果によれば、骨接合術は初期の侵襲としては少ないが再手術の率が高く、疼痛・残存機能・死亡率・入院期間などに関しては両者の間に差を認めなかった。現時点では、どちらかを積極的に推奨する証拠はない。

### 3. 骨接合術であれば、CHS か髄内釘か

骨接合材料として複数の方法が開発されている。内側骨折に対しては、最も一般的な CHS (compression hip screw) に始まり、径が小さい故に髄内血行を温存できると考えられる canulated cancellous hip screw, 骨頭・頸部・刺

入部骨皮質での三点支持固定を目指すユニークな Hansson pin などがある。外側骨折に対しては、同じく CHS, elastic fixation を実現する Ender 釘, 骨頭内スクリューと髄内釘の組み合わせであるガンマネイルなどがある。これらの方法のうち、どれを選択するかについては明確な基準が存在しない。外側骨折のうち不安定型である 31A3 型(図6)に対しては、CHS では骨折部に剪断力がかかり骨癒合に不利であるから、圧迫力をかけられるガンマネイルを用いるべきであるという考えが多い。しかし、あくまで CHS で対応している施設も多い。複数の方法を比較した RCT も少数ながら報告されており、結果としては比較した方法間に成績の差を認めていない。

### 4. 関節形成術であれば、人工関節か人工骨頭か

骨折前に関節症が存在すれば、人工関節が選択

- 人工骨頭と人工関節の比較では後者が優れているとする報告が多い。
- 術後のリハビリテーションに関して、エビデンスは少ない。

されるが、そうでない場合には人工骨頭が実施されることが多い。この二つの方法の比較を表2に示す。骨折後の最初の手術として、どちらを選択するかを比較したRCTでは、人工関節手術の方が優秀であるとする報告が多い。ただし、対象とした患者の年齢・活動性・選択した機種などにより、結果はさまざまな修飾を受ける可能性がある。また、人工骨頭でも unipolar か bipolar か、セメント使用か不使用方法など結論の出ていない選択肢が多い。

#### 5. リハビリテーションの進め方は<sup>5)</sup>

いずれの治療法を選択しても、リハビリテーションが重要であることは明白であると思われる。しかし、リハビリテーションそのものが、RCTになじまないこともあり、エビデンスは多くない。股関節術後に、訓練回数を増やしたり強度を上げたりすること、大腿四頭筋筋力強化、トレッドミルを用いた歩行訓練、神経筋刺激、骨接合術後の早期荷重などに関するRCTが実施されているが、いずれも有効性を証明するには至っていない。さまざまな社会的要求により、入院期間の短縮が図られ、早期リハビリテーションが推奨され、実際に入院期間は急激に短縮されているが、そのことが大腿骨頸部骨折患者の術後生活にどのような影響を及ぼしているかは明らかにされていない。

#### おわりに ●

骨粗鬆症に伴う大腿骨頸部骨折は予防することが一番大切であり、この点に関しては信頼できる

表2 人工骨頭と人工関節の相違点

	術後臼蓋変化	術後疼痛	手術侵襲	費用
人工関節	なし	なし	比較的大きい	高い
人工骨頭	発生しやすい	生じやすい	比較的小さい	安い

データが徐々に蓄積されてきた。しかし、不幸にして頸部骨折が生じてしまった後の治療に関しては、上述のごとく明白なエビデンスはないに等しい。EBMとして最も信頼性の乏しい「私の治療法」がまかり通っているのが現状である。手術に関していえば、施術が一度で済む可能性が最も高い方法を採用すべきであると筆者は考えるが、明確なエンドポイントを設定した大規模なRCTを早急の実施する必要がある。

#### 文 献

- 1) Hagino, H. et al. : Nationwide survey of hip fractures in Japan. J Orthop Sci 9 : 1-5, 2004
- 2) 石橋英明 : 大腿骨頸部骨折患者の生命予後. MB Orthop 16 : 15-23, 2003
- 3) Parker, M. J. et al. : Conservative versus operative treatment for hip fracture (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2004. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK
- 4) Masson, M. et al. : Internal fixation versus arthroplasty for intracapsular proximal femoral fractures in adults (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2004. : John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK
- 5) Handoll, H. H. G. et al. : Mobilization strategies after hip fracture surgery in adults (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 1, 2004. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK

## 開始時筋力による股関節運動療法の効果判定

大阪市立大学整形外科

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

大阪市立大学整形外科

松下直史・大橋弘嗣・中土保

小池達也・高岡邦夫

## はじめに

変形性股関節症は臼蓋形成不全や亜脱臼など骨構造上の変化は早期から認められるが、早期より疼痛などの症状は発現しない。多くは30~40歳になり身体活動の低下による筋力の低下や体重増加を誘因として症状の発現をみる。また本症状のレントゲン上の変化からみると、大腿骨が外旋しながら上外方へ亜脱臼していく現象がほとんどの例で散見される<sup>6)</sup>。これら2点より本症の進行のメカニズムには骨形態変化だけではなく股関節周囲筋の弱力も大きな要因であると考えられる。我々は1984年より、若年層の前期・初期変形性股関節症患者を中心に股関節周囲筋の筋力強化を目的とした運動療法を指導し、変形性股関節症に対する治療方針の中で運動療

法を手術療法前に考慮すべき治療法として位置づけ、進行期・末期などのより重篤な症例に対しても適応を拡大し治療効果をあげてきた<sup>3,7)</sup>。その研究の一環として Visual Analogue Scale による評価で疼痛が改善した群と増悪した群とで開始時と6ヶ月で運動効果判定を行ったところ、疼痛改善群では有意差はないが外転筋力の増強と有意な伸展筋力の増強と運動能力の改善を認め、疼痛増悪群でも有意差はなく疼痛改善群と同様の結果を得た。この結果からは運動効果と疼痛との関連性ははっきりしないが、外転筋力に対してより伸展筋力により有効であるとの結果を得た。外転筋力は骨盤の安定性の指標であり、伸展筋力は歩行の推進力の指標であるが、いままでも運動療法開始時の筋力による運動療法の有効性の調査を行っておらず、開始時筋力差による筋力・可能運動量・疼痛・歩行速度などの変化は不明である。今回の目的は運動開始時の外転筋力と伸展筋力を強い群と弱い群に二分し、運動開始時の筋力と運動療法の効果について検討し外転筋群と伸展筋群のどちらにより作用するのかを判定するものである。

Effectiveness of hip muscle strengthening exercise for coxarthrosis in reference to the initial muscle strength

Department of Orthopaedic Surgery,  
Osaka City University Medical School  
Naofumi Matsushita et al.

Key words : 運動療法 (muscle strengthening exercise)  
変形性股関節症 (coxarthrosis)  
閉鎖運動連鎖 (closed kinetic chain)

## 症例及び方法

人工股関節置換術を行っていない片側性変形性股関節症の女性22例を対象とした。

運動開始時年齢は平均51.4歳 (30~65歳)・身長は平均153.5cm (141~163.5cm)・体重は平均53.1kg (40.7~70.9kg)・BMIは平均22.6 (17~31.1)・

疼痛持続期間は平均27.6ヶ月（2～120ヶ月）であった。対象症例の病期分類は前期3例・初期11例・進行期8例となっていた（図1）。運動療法は主動作筋と拮抗筋が同時に働いて関節に対して安全かつ関節面への負荷が均一化される閉鎖運動連鎖（closed kinetic chain）の動作を基本とし通常の日常生活動作に習熟する意味も加えて、スクワット・椅子からの片脚起立・階段昇降を基本メニューとして取り入れた<sup>2,5)</sup>（図2）。評価方法はKIN/COMを用いて股関節外転筋・伸展筋の最大等尺性筋力を測定し、開始時外転筋力20～98Nm（中央値：60.5Nm）・伸展筋力14～78Nm（中央値：44.5Nm）を中央値にて

2群に分割し、運動療法の有効性を1・3・6ヶ月後に判定する。評価項目としてまずKIN/COMにて外転筋力・伸展筋力を計測した。疼痛についてはVisual Analogue Scaleにて疼痛を評価した。また運動能力を正確に評価する為にスクワット・片脚起立・階段昇降（30秒間の回数）など通常の運動療法のメニューだけではメニューに対する習熟による回数の増加の可能性も考えられる為、伸展筋力の指標である歩行速度を運動能力の適正な評価のため、採用した。

## 結 果

### ●外転筋力及び伸展筋力について

運動療法施行後6ヶ月経過後の開始時筋力の強弱と外転筋の変化は図3に示すごとくであり、開始時伸展筋力の弱い群で有意な筋力増強を認めた。開始時筋力の強弱と伸展筋の変化については図4に示す。開始時外転筋力の弱い群は開始時3ヶ月から有

	前期	初期	進行期
外転筋力強い群	2	7	2
外転筋力弱い群	1	4	6
伸筋力強い群	1	8	2
伸筋力弱い群	2	3	6

図1 病期分類



図2 我々が指導している股関節運動療法

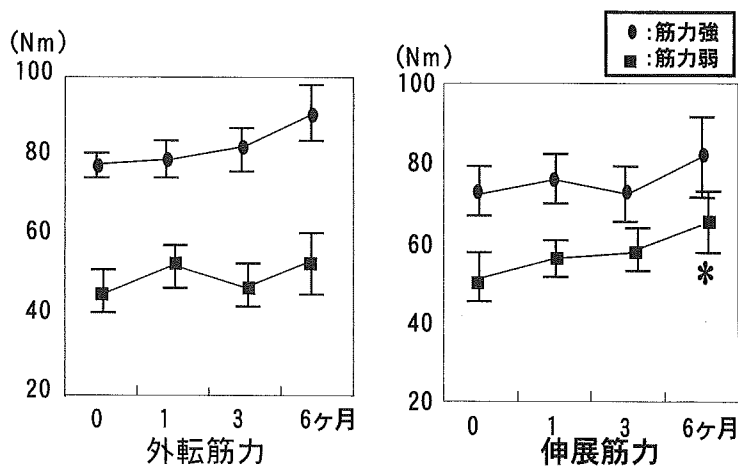


図3 開始時筋力の強弱と外転筋の変化  
 (\*P<0.05 vs 開始時筋力, \*\*P<0.001 vs 開始時筋力)



意な筋力の増強を認めた。伸展筋については、開始時の筋力の強弱にかかわらず、6ヶ月後には有意な筋力増強を認めた。このように運動療法施行後6ヶ月経過後には特に開始時伸展筋力の弱い群で有意な外転筋力・伸展筋力の増強を認めた。

●疼痛について

Visual Analogue Scale で評価した疼痛に関しては、特に開始時から6ヶ月後まで統計学的に有意な変動は認めなかった。

●運動能力について

運動能力の指標となるスクワット・片脚起立・階段昇降は運動療法開始後1ヶ月目より全ての群で回数の増加を認め6ヶ月目まで運動能力が上昇傾向を示した。歩行速度は開始時外転筋力及び伸展筋力の強い群では共に3ヶ月目まで歩行速度は速くなるが、6ヶ月目では共に低下傾向を示した。開始時外転筋力及び伸展筋力の弱い群では6ヶ月後まで順調

に歩行速度が上昇しているが、特に開始時伸展筋力の弱い群で $3,521 \pm 148.7$ から $3,842 \pm 142.8$ m/hrと有意な改善を示していた(図5)。

●筋力と病期分類について

伸展筋力は、初期変形性股関節症の2例が6ヶ月運動療法施行後低下しており、進行期変形性股関節症では低下している症例は認めなかった。開始時伸展筋力の強い群で2例伸展筋力の低下を認めたが、開始時伸展筋力の弱い群では全例伸展筋力の増強を認め、本運動療法がより伸展筋力の増強に有用であることを証明する結果となった(図6)。一方外転筋力は初期変形性股関節症の3例と進行期変形性股関節症の3例で筋力が低下しており、伸展筋力に比べて有用な効果が6ヶ月時点では発現しなかった。

●疼痛増悪例の外転筋力と伸展筋力の変動について

また6ヶ月経過時に9例が疼痛の増悪を認めた。疼痛増悪例では外転筋力は $61.7 \pm 6.4$ から $68 \pm 7.1$

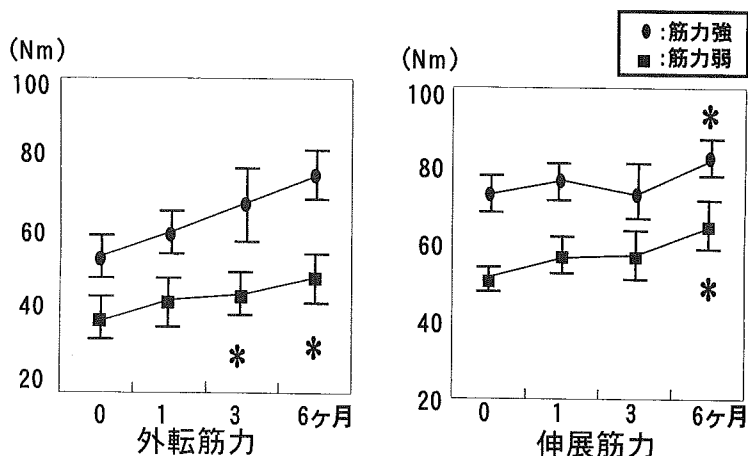


図4 開始時筋力の強弱と伸展筋の変化  
(\*P<0.05 vs 開始時筋力, \*\*P<0.001 vs 開始時筋力)

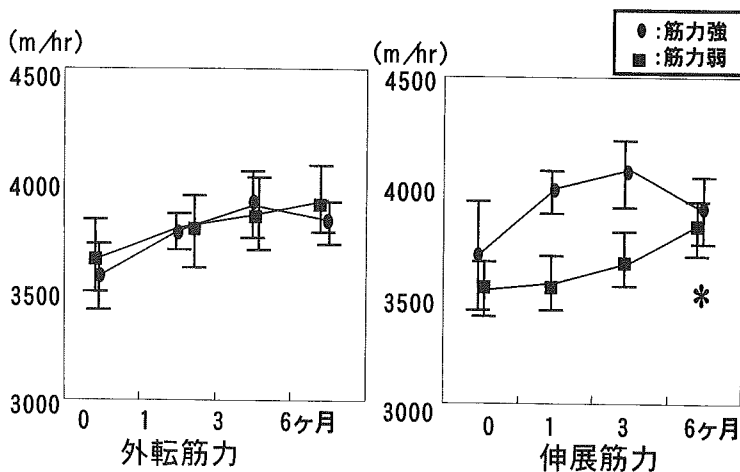


図5 開始時筋力の強弱と歩行速度の変化  
(\*P<0.05 vs 開始時筋力, \*\*P<0.001 vs 開始時筋力)

		病 期 分 類		
		前期(例)	初期(例)	進行期(例)
伸展力強い群	増強	1	6	2
	低下	0	2	0
伸展力弱い群	増強	2	3	6
	低下	0	0	0

図6 伸展筋力と病期分類の関連

Nm, 伸展筋力は $51.6 \pm 5.5$ から $64.8 \pm 9.2$ Nmとなり, 特に伸展筋力はより大きな増強傾向を示した(図7)。

## 考 察

我々は, 日常生活動作の基本動作は二足での起立及び歩行であるため, Ducroquet<sup>1)</sup>あるいはStrangeらの歩行解析を参考にして本運動療法を考案した。従来, 過度の荷重を避けるという観点から下肢に重錘を付けて持ち上げる非荷重運動(open kinetic chain)が指導されてきた。しかし股関節は荷重関節であり, 通常より荷重状態での動作を行っているため, 衝撃緩衝能力の向上を目的とし, 閉鎖運動連鎖(closed kinetic chain)を採用している。closed kinetic chainはopen kinetic chainに比べ, 筋力・持久力・収縮速度などの刺激を身体能力に応じて変化させやすく, 特定の運動器具(重錘など)が不要なため, home exerciseに適している, 運動様式が日常生活動作に即しているため, 機能改善が日常生活動作の改善につながる, などの利点がある。このようにclosed kinetic chainは, 適切な症例の選択と評価, メニュー選択と適切な運動負荷により非常に優れた効果を得ることができる。そのような観点から本研究の目的は運動療法の適応を調査することであり, 個々の症例に対し適切な運動量の負荷をかけ最大の効果をだすTaylor Made Therapy化を目指している。その一環として今回開始時筋力による運動効果判定の調査を行った。以前の研究では, 川井らの剛体バネモデル(RBSM)<sup>4)</sup>を用い外転筋力の理論値を設定しそれを目標値とする外転筋力と骨盤の平衡に主眼をおいた研究や, 病期分類と運動療法の効果判定などを行ってきたが, 開始時筋力による運動効果判定を行ってはいない。本運動療法には, 伸展筋力をより強化するメニューが多く含まれているため, 特に伸展筋力が改善したと考えられ

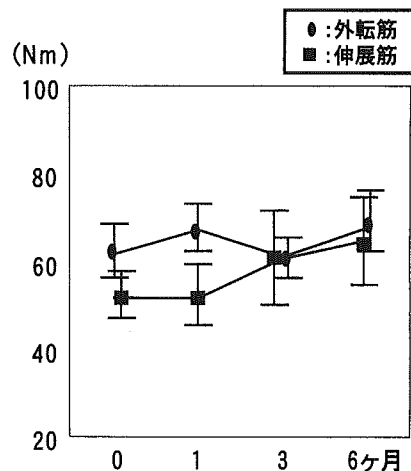


図7 疼痛増悪例の外転筋力・伸展筋力の変動

る。また伸展筋力は歩行時の推進力であるため, 有意な伸展筋力の改善の結果歩行速度が上昇したものと考えられる。その結果特に開始時伸展筋力の弱い群で有用であったと考えられる。また開始時の外転筋力の高い群と伸展筋力の高い群では運動能力の上昇をみたが, より有意な上昇を認めなかった理由として, 身体能力の上限により近づいている可能性がある。これについては, これから同年代の健常者との比較検討を行う予定である。今回の結果では外転筋力は伸展筋力に比べあまり上昇していなかったが, これから自由歩行での骨盤の平衡性の調査も行い, 更なる検討を加え, 必要であれば外転筋力を中心に強化するメニューも加える必要があると考える。次に疼痛についてはVisual Analogue Scaleを用い検討を行ったが, 前回の研究と本研究からは共に運動効果と疼痛との関連性は認められなかった。だが今回のVisual Analogue Scaleの採取方法は前回のデータを提示せずに患者の主観に基づき採取しており, 運動開始時の状態を患者が正確に把握していない可能性がある。このことより以前のデータを提示し, 患者本人が以前の状態を十分に把握した上でVisual Analogue Scaleの採取を行わなければ, 正確に運動効果と疼痛との関係は導き出すことができないと考える。

## ま と め

- (1) 人工股関節置換術を行っていない片側性変形性股関節症の女性22例を対象とし開始時の外転筋力・伸展筋力の高い群・低い群に分類し運動療法の有用性を検討した。

- (2) 開始時伸展筋力の低い群では外転筋力・伸展筋力・運動能力が有意な改善を示していた。
- (3) 疼痛と筋力増強とは今回の研究では相関はなかった。
- (4) 運動療法は特に開始時伸展筋力の低い群で有効であった。

#### 文 献

- 1) Ducroquet et al. : Walking and Limping, pp. 20-65, JB Lippincott Company, Philadelphia & Tronto, 1968.
- 2) 廣橋賢次ほか：股関節障害に対する運動療法の試み. 臨床スポーツ医学, 2 : 143-152, 1985.
- 3) 廣橋賢次ほか：二次性変股症に対する運動療法. Hip Joint, 13 : 27-34, 1987.
- 4) 廣橋賢次ほか：変形性股関節症に対する保存療法の効果とその作用機序ならびに適応と限界—運動療法について—. 第5回股関節研究セミナー, 財団法人日本股関節研究振興財団編, ライフサイエンス, 東京 : 21-35, 1987.
- 5) 廣橋賢次ほか：股関節疾患に対する運動療法の位置づけと有用性. 関節外科, 20 : 1536-1548, 2001.
- 6) 大橋弘嗣ほか：二次性変股症における骨頭移動に関する基礎的研究. 中部整災誌, 30 : 808-811, 1985.
- 7) 大橋弘嗣ほか：変形性股関節症に対する運動療法の中期成績. Hip Joint, 29 : 663-667, 2003.

日本臨牀 62 卷 増刊号 2 (2004 年 2 月 28 日発行) 別刷

# 骨粗鬆症学

—基礎・臨床研究の新しいパラダイム—

X. 骨粗鬆症の治療法

薬物療法 併用療法

活性型ビタミン D<sub>3</sub> とビタミン K<sub>2</sub> の併用療法

小池達也 高岡邦夫

## X. 骨粗鬆症の治療法

### 薬物療法 併用療法

## 活性型ビタミン D<sub>3</sub> とビタミン K<sub>2</sub> の併用療法

Effect of combined administration of vitamin D<sub>3</sub> and vitamin K<sub>2</sub>

小池達也 高岡邦夫

**Key words** : vitamin D<sub>3</sub>, vitamin K<sub>2</sub>, osteoporosis

### はじめに

現在、骨粗鬆症に対する薬物療法を行おうとすれば、我が国においても多くの選択肢が用意されている。evidence-based medicine (EBM) に基づいて確かな証拠が提出されている薬剤もあれば、そうでない薬剤もある。そして、それ以上に問題なのが併用療法である。それぞれ骨粗鬆症に適応をもつ2つの薬剤を同時投与すればどのような効果があるのか。実は、はっきりした根拠のないまま、日常診療では頻用されている。一見理論的に正しいように思われるが、病態代謝に基づいた類推にすぎない。

EBMでよく例にあげられる問題として、βカロチンの癌予防効果がある。緑黄色野菜にはβカロチンが多く含まれ、癌患者は緑黄色野菜の摂取が少なく、血中βカロチン濃度は低い。ならば、βカロチンを投与すれば癌の発生は抑えられるはずであったが、実際には逆の結果となった。もしかすると、骨粗鬆症治療においても同じ轍を踏んでいる可能性もある。ここでは、日本特有の代表的骨粗鬆症治療薬であるビタミンDとビタミンKの併用療法に関するこれまでの研究をまとめてみる。なお、本論文では、ビタミンDは活性型ビタミンD<sub>3</sub>を、ビタミンKはビタミンK<sub>2</sub>(メナテトレノン)を指すことと

する。

### 1. 単独投与の効果

骨粗鬆症に対するビタミンDの投与により、骨塩量増加作用はわずかであるが、大腿骨頸部骨折や脊椎圧迫骨折の発生を抑制し得ることが報告されている<sup>1)</sup>。我が国においても、randomized control studyではないが、765人のビタミンD治療群(6カ月以上服用群)の大腿骨頸部骨折発生率は10,169人の無治療群に比して有意に低い(それぞれ10.8, 39.8/10,000人・年)ことが3年の調査で明らかになっている<sup>2)</sup>。

ビタミンDの骨塩量増加作用がわずかしかないのは周知の事実であるが、それにもかかわらず骨折を予防できる理由として、最近ではビタミンDの筋肉組織への影響が盛んに調べられている<sup>3)</sup>。それによると、ビタミンDは筋肉に作用してバランスを改善し、転倒ひいては骨折を予防し得ると考察されている。

一方、ビタミンKに関しては2年間のrandomized control studyが行われている<sup>4)</sup>。約200人の骨粗鬆症患者を2群に分け、2年間ビタミンKを投与したところ、コントロール群(無治療群)の腰椎骨塩量は2.6%減少したが、治療群の減少率は0.4%であった。これは有意な差ではあったが、ビタミンKを投与しても骨塩量

Tatsuya Koike, Kunio Takaoka: Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University Medical School 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科

表1 ビタミンDとビタミンKの併用療法(文献<sup>8)</sup>より引用改変)

	D(n=29)	K(n=22)	DK(n=21)	C(n=20)
年齢(年)	63.4±0.8	65.8±1.2	63.6±1.0	63.5±1.5
身長(m)	1.53±0.01	1.52±0.01	1.53±0.01	1.54±0.02
体重(kg)	48.8±0.9	49.4±1.8	51.4±1.1	50.3±1.9
Ca摂取(mg/d)	505.0±20.1	495.1±26.0	476.6±31.1	495.3±32.0
開始時腰椎骨塩量(g/cm <sup>2</sup> )	0.697±0.009	0.682±0.018	0.677±0.028	0.691±0.018
1年目の腰椎骨塩量 平均変化率(%)	-0.44	-0.20	+1.49	-0.53
2年目の腰椎骨塩量 平均変化率(%)	+0.38	+0.90	+1.35	-0.79

D: アルファカルシドール 0.75 μg/day 投与, K: メナテトレノン 45mg/day 投与, DK: アルファカルシドールとメナテトレノン併用投与, C: 乳酸カルシウム 2g/day 投与. 腰椎骨塩量は L2-L4 の平均で, Norland XR-26 あるいは XR-36 にて測定. 変化率以外は平均±標準誤差.

は増加しないことが改めて確認された。しかし、骨折率を比較すると、脊椎圧迫骨折でコントロール群が30.3%, ビタミンK群が10.9%と治療群で有意に低い値であった。血清オステオカルシン濃度は治療群で有意に増加していたが、骨吸収マーカーには変動が認められず、骨塩量を増加させずに骨折率を低下させた理由は十分には説明されていない。

いずれにせよ、ビタミンDもビタミンKも骨塩量増加に対する寄与は少なく、にもかかわらず骨折は抑制する。非常によく似た臨床的効果を示すわけであるが、併用すれば効果は相加されるのか、あるいは相殺されるのであろうか。

## 2. *In vitro* での併用効果

Koshiharaら<sup>5)</sup>によるヒトの骨膜細胞を用いた研究では、ビタミンDとビタミンKの併用投与により、石灰化が促進され、オステオカルシンの細胞層への蓄積も増強されることが示された。

卵巣摘出ラットを用いた研究では、ビタミンDとビタミンKそれぞれの単独投与では脛骨海綿骨<sup>6)</sup>あるいは大腿骨海綿骨<sup>7)</sup>の骨量減少を予防することはできなかった。しかし、ビタミンDとビタミンKの併用投与によっては、脛骨海綿骨の骨量減少を完全に<sup>6)</sup>、大腿骨海綿骨骨量減少を完全ではないものの、単独群よりは有意

に抑制した<sup>7)</sup>。これらの事実は、ビタミンDとビタミンKの併用投与がヒトの閉経後骨粗鬆症に対しても単独投与よりも優れた効果を示すと期待させてくれる。

## 3. 臨床での併用効果

Iwamotoら<sup>8)</sup>は、閉経後5年以上経過した92人の骨粗鬆症患者を無作為に4群に分け、腰椎骨塩量を評価項目として2年間の追跡を行った(表1)。彼らは、ビタミンDとビタミンKの併用群が他の3群に比較して有意に高い骨塩量変化率を示したと報告している。しかし、彼らも論文中に記載しているように、骨塩定量の誤差は1.2%程度である。現時点では、十分に証明されたとするには例数も不足していると思われる。

同様に、閉経後骨粗鬆症患者172人(平均年齢52.8-54.1)を対象としたUshiroyamaら<sup>9)</sup>の研究でも、同じグループ分けで2年間の追跡が行われ、ビタミンDとビタミンKの併用群のみが有意な骨塩量増加を示したと報告されている。しかし、先の報告と同様に、併用群の治療開始時腰椎骨塩量が他の群よりも低い傾向があり、無作為化の正確性に疑問が残る。

閉経後骨粗鬆症患者ではないが、種々の原因(子宮内膜症など)により抗エストロゲン療法を受けた患者を対象に、ビタミンDとビタミンK

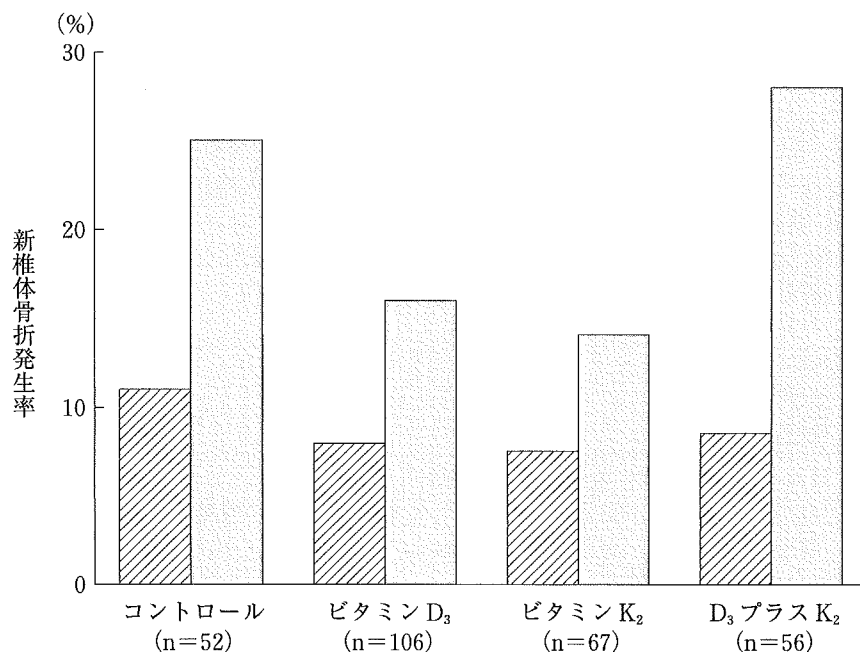


図1 斜線カラムが1年目、黒塗りカラムが2年目の新椎体骨折発生率(文献<sup>1)</sup>より一部引用)

人数は2年目での追跡者数。コントロール群の経過からも高齢者が多く含まれる研究である。

の併用療法の効果を調べた研究もある<sup>10)</sup>。この研究でも、110人の対象者(平均年齢46.2歳)を同様に4群に分けて、6カ月間の追跡を行っている。いずれの群においても骨塩量は減少したが、コントロール群(-5.25%)に比して、ビタミンDとビタミンKの併用群は有意に低い減少率(-3.59%)を示したと報告されている。

一方、これらの報告とは異なり、ビタミンDとビタミンKの併用投与によっても骨塩量増加効果は認めず、骨折抑制効果もないとする報告もある<sup>11)</sup>。図1に示すように、群間差はないものの、併用群の方が2年次においてより高い新椎体骨折率を示した。図1に示したのは、全

部で1年目630例、2年目420例の一部であるが、例数はこれまでで最も多く、脊椎圧迫骨折に関する評価は初めてのものである。

### おわりに

現時点では、ビタミンDとビタミンKの併用が骨塩量維持あるいは骨折予防に有効であるかどうかに関する結論は出ていない。年齢などで規定される併用療法の効果があるsubsetが存在する可能性はあるが、その証明のためにも大規模で正確なrandomized control studyが必要である。

### 文献

- 1) Chapuy MC, et al: Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in the elderly females. *N Engl J Med* 327: 1637-1642, 1992.
- 2) Tanizawa T, et al: Treatment with active vitamin D metabolites and concurrent treatment in the prevention of hip fractures: a retrospective study. *Osteoporos Int* 9: 163-170, 1999.
- 3) Dhesi JK, et al: Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res* 17: 891-897, 2002.
- 4) Shiraki M, et al: Vitamin K<sub>2</sub>(menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 15: 515-521, 2000.

- 5) Koshihara Y, et al: Vitamin K<sub>2</sub> promotes 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>-induced mineralization in human periosteal osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 59: 466-473, 1996.
- 6) Matsunaga S, et al: The effect of vitamin K and D supplementation on ovariectomy-induced bone loss. *Calcif Tissue Int* 65: 285-289, 1999.
- 7) 原 久仁子ほか：卵巣摘除ラットでの骨量減少に対するビタミン K<sub>2</sub>(メナテトレノン)と 1 $\alpha$ (OH)ビタミン D<sub>3</sub>の併用効果. *日薬理誌* 118: 231-240, 2001.
- 8) Iwamoto J, et al: Effect of combined administration of vitamin D<sub>3</sub> and vitamin K<sub>2</sub> on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 5: 546-551, 2000.
- 9) Ushiroyama T, et al: Effect of continuous combined therapy with vitamin K<sub>2</sub> and vitamin D<sub>3</sub> on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 41: 211-221, 2002.
- 10) Somekawa Y, et al: Use of vitamin K<sub>2</sub>(menatetrenone) and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the prevention of bone loss induced by leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2700-2704, 1999.
- 11) 小林千益ほか：薬剤の併用療法. *骨粗鬆症治療* 2: 59-63, 2003.



日本臨牀 62 卷 増刊号 2 (2004 年 2 月 28 日発行) 別刷

# 骨粗鬆症学

—基礎・臨床研究の新しいパラダイム—

X. 骨粗鬆症の治療法

運動療法

骨粗鬆症に対する運動療法が骨代謝に及ぼす影響

小池達也

## X. 骨粗鬆症の治療法

### 運動療法

## 骨粗鬆症に対する運動療法が骨代謝に及ぼす影響

The effects of exercise for osteoporosis on bone metabolism

小池達也

**Key words** : 骨粗鬆症, 運動, 歩行

### はじめに

骨の量を規定する因子は、遺伝・運動・栄養の3つであるといわれている。遺伝を除いて、運動も栄養も日常生活の中で十分にコントロールできるはずである。そこで、多くの研究者が最初は横断的分析により、後には縦断的追跡調査により、運動と骨代謝の関係について研究を重ねてきた。ほとんどの報告は、運動が骨量維持に有効であるとしているが、推奨すべき運動の内容・強度・期間などに関して意見が一致しているわけではない。

また、縦断研究のエンドポイントはほとんどが骨量の増加あるいは維持であった。骨粗鬆症の薬物療法の目標は、疼痛の緩和から骨量増加へ、更に骨折予防へと変化してきた。運動療法の目標も変化して当然であろう。最も重要な問題は、実際に運動することによって、本当に骨折を予防するのに必要な分だけ骨が増えるのかという点である。最近では、骨代謝マーカーの研究発展に伴い、運動療法の作用機序に関する報告も出始めている。これらの点をふまえ、骨代謝からみた運動療法の意義について述べてみたい。

### 1. どのような運動が骨量増加に有効か？

スポーツ種目と骨量の関係を調査した数多くの研究はハイレベルスポーツ<sup>1)</sup>であっても、アマチュアレベルスポーツ<sup>2)</sup>であっても、同じ傾向の解析結果を示している。つまり、荷重負荷がかかる運動(重量挙げや柔道)を行っているものの方が、非荷重運動(水泳など)参加者よりも高い骨量を示すというものである。これは臨床現場でも実感することで、がっちりした人は高い骨量を示すという直感は多くの場合正しい。

しかし、これらの研究には大きなバイアスが含まれている。体格が大きいために重量挙げを選択し、身長が高いためにバスケットボールに参加した可能性が高いからである。つまり、運動の効果ではなく、遺伝の効果を見ているにすぎない可能性がある。

同一人物の身体各部位の骨量を比較することで、この問題の答えを得ようとした研究がある。Morelら<sup>3)</sup>は全身骨量に対する身体各部位の骨量の比を種目別に検討し、サッカー・長距離では足の比率が高く、登山・水泳では腕の比率が高いことを報告している。この事実は、運動による骨量増加作用が身体各部位に特異的に及んでいることを示しており、特定の部位に非日常的負荷がかかることが重要であることがわかる。

Tatsuya Koike: Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University Medical School 大阪市立大学大学院医学研究科整形外科

表 1 歩行が骨量に与える影響

報告者(発表年)	対 象	研究 デザイン	観察期間 (年)	骨に対する影響		
				腰椎 BMD	大腿骨 BMD	踵骨 BUA
Cavanaugh (1988)	閉経後女性 17 人	CT	1	効果なし	ND	ND
Jones (1991)	30-61 歳の閉経 前後女性 40 人	CT	1	ND	ND	効果あり
Brooke-Wavell (1997)	閉経後 5 年以上 の女性 84 人	RCT	1	効果なし	効果なし	効果あり
Ebrahim (1997)	上肢に骨折を生 じた女性 165 人	RCT	2	効果なし	効果あり	ND

CT: control trial, RCT: randomized control trial, ND: not done, BMD: bone mineral density, BUA: bone ultrasonic attenuation, 詳細は文献参照.

しかし、骨粗鬆症における運動療法を考えるとき、中高年女性に柔道や重量挙げを勧めるものはないであろう。少なくとも年齢に応じた最適の運動を探す努力が必要である。

## 2. どのような年齢層に、どのような運動が有効か？

成長期に行う負荷運動を中心とした運動は明らかに peak bone mass を増加させるのに有利に作用する<sup>3,4)</sup>。これは、先に述べた運動種目と骨量の関係にも影響を与える。なぜならば、多くのスポーツ選手は‘若い’頃から特定のスポーツを継続することが多いからである。したがって、若い人たちには、積極的に運動をするように指導することは重要であろう。しかし、骨量増加がスポーツの目標ではなく、水泳より柔道を勧める理由はどこにもない。

一方、骨粗鬆症の予防や治療を考えた場合に最も重要な集団である閉経前後の女性に対する効果はどうであろうか。どのようなタイプの運動<sup>5,6)</sup>であっても、閉経前後の女性の腰椎骨量の減少は阻止し得るようであるが、大腿骨骨量維持には抵抗性運動<sup>5)</sup>や衝撃性負荷<sup>6)</sup>のみが効果を示すようである。しかし、このような効果的な運動方法によってもコントロールに比較して 1-2% 程度の増加(減少抑制)が得られるのみである。骨粗鬆症治療薬剤で現時点で最も強い作用を示すビスホスフォネート製剤の年間 5% に

も及ぶ骨量増加作用にはとてもかなわない。しかも、衝撃を与えるような運動は変形性関節症の原因になる可能性も示されており、もはや運動療法は骨量増加を目標とすべきではなからう。

## 3. 歩行は骨量維持に有効か？

歩行は最も簡便で高齢者に対しても安全に行える運動であるが、骨代謝に対する効果という点では意見が分かれる<sup>7-10)</sup>。表 1 に代表的論文をまとめてみた。十分な数の論文とはいえないが傾向を読みとることはできる。歩行という単純な運動であっても、踵骨の骨量低下は予防できる可能性があり、長く続けることによって大腿骨骨量に対しても維持効果を期待できるだろう。一方、腰椎骨量に関しては、歩行のみでは減少をコントロールすることはできないようである。Brooke-Wavell らは、更に 1 年間の追跡調査を行って、歩行運動を継続しても、1 年で中断しても腰椎骨量の変動には群間差を認めなかったと報告している。

また、ここで注目すべきは、プロトコルに依存すると思われるが、研究によってはかなり高い脱落率<sup>10)</sup>を示していることである。実際の臨床現場では、この点も十分に考えて運動療法の内容を決定する必要がある。

さて、歩行は骨粗鬆症の運動療法として劣っているのだろうか？骨量増加あるいは維持を最終目標とすれば、先にあげた衝撃性の運動メニ

表2 運動が骨代謝マーカーに及ぼす影響

報告者 (発表年)	対象	性別	年齢	調査方法	結果
Zanker (2000)	長距離選手	男性	21-38	トレッドミルによる運動負荷	OC・DPD・NTXは変化せず。栄養を制限すると、コラーゲン合成は低下した。
Rudberg (2000)	一般	女性	51-62	エルゴメーターによる運動負荷	BAPが上昇し、休息により20分後には前値に復した。OC・ICTPは変化せず。
		女性	21-27	ジョギングによる運動負荷	高齢女性のBAPとはサブタイプの異なるBAPが上昇したが、やはり、休息により20分後には前値に復した。
Valentino (2001)	バレエダンサー	女性	20前後	横断分析 コントロールとの比較	年齢を一致させたコントロールと比較して、OC・副甲状腺ホルモン・ハイドロキシプロリンのいずれも差はなかった。
Creighton (2001)	運動選手	女性	18-26	横断分析 群間比較	水泳選手のOCレベルがバスケット・バレーボール・サッカー選手に比べて低値であった。 NTXは群間差を認めず。

OC: osteocalcin, DPD: deoxypyridinoline, NTX: N-terminal cross-linking telopeptide, BAP: bone alkaline phosphatase, ICTP: C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen, 詳細は文献参照。

ユーよりも効果が劣るのは明らかである。しかし、最終目標が骨折防止であれば話は変わってくる。今後、この観点からの研究が行われることが必要であろう。

#### 4. 運動は骨代謝マーカーをどのように変動させるか？

現在、実に多くの骨代謝マーカーが研究レベルも含めて利用可能となっている。これらのマーカーに対する運動の影響を調査した最近の研究報告を表2にまとめてみた。運動負荷による経時的変動を調べた研究<sup>11,12)</sup>でも横断分析<sup>13,14)</sup>でも一定の見解は得られていない。これらの研究から、運動負荷がコラーゲン代謝をはじめとする全身性の骨代謝に影響を与えることは間違いないと思われる。しかし、その変化が体全体の骨代謝を骨形成側に傾け得ると断言することはできない。また、対象としている運動様式は持久力運動が多く、衝撃運動の骨代謝に与える短期および長期の研究報告はない。したがって、骨粗鬆症患者に運動療法を処方することによって、薬剤投与と同様な全身性の骨代謝への効果が保証されるわけではない。

また、どの骨代謝マーカーを用いて調査する

かに関して一定の見解は得られていない。最近登場した新しい骨粗鬆症治療薬(ビスホスホネートやラロキシフェン)は代謝マーカーに劇的な変動をもたらすことが証明されているが、効果のあったマーカーは研究ごとに異なる。

#### 5. 薬剤投与が運動に影響を与えるか？

ビタミンDの投与によって骨量は増加しないにもかかわらず、脊椎圧迫骨折の発生頻度は有意に低下することが知られている。この現象を説明する一つの仮説として、ビタミンDの標的臓器は骨ではなく、筋肉にあるとするユニークな研究が幾つか出てきた。幾つかの研究でビタミンDの投与により筋力の増強や体の揺れの減少が認められ、転倒発生を抑制するというデータも報告されている。そうすると、骨粗鬆症治療薬の目的も骨量増加だけではなくてくる。ならば、運動療法の目標は、転倒防止そのものを目指すべきではないだろうか。

#### おわりに

骨粗鬆症の治療目標は時代により少しずつ変化してきた。当初は、骨粗鬆症に伴う疼痛の緩和が最も重要なゴールであった。その後、骨量