

表2 ビスフォスフォネート (BP) の無作為プラセボ対照試験での非椎体骨折 (NVF) 発生抑制効果

BP	報告 試験略称 年	対 象	経過 観察	NVF 発生 抑制	骨密度変化 部位
EHDP	Cranney et al ¹⁰⁾ 2001	13 試験のメタ解析 1267 人	1 年以上	NS	4.06% LS 2.35% FN 0.97% TB
EHDP	Cranney et al ¹¹⁾ 2002	7 試験のメタ解析 867 人	1 年以上	NS	
ALN	Lieberman et al ¹²⁾ 1995	骨量減少・骨粗鬆症 女性 994 人 (既存 VF ありが 20%)	3 年	NS	8.8% LS 5.9% FN 2.5% TB
ALN	Black et al ¹³⁾ FIT 1996	既存 VF がある骨粗鬆症 女性 2027 人	2.9 年	51% Hip-fx 48% Wrt-fx	8.0% LS 3.6% FN 3.0% TH
ALN	Cummings et al ¹⁴⁾ FIT 1998	既存 VF がない骨粗鬆症 女性 4432 人	4.2 年	56% Hip-fx	4.6% FN
ALN	Pois et al ¹⁵⁾ FOSIT 1999	閉経後骨粗鬆症 1908 人	1 年	47% NVF	5.0% LS 2.3% FN 4.1% TR 3.1% TH
ALN	Black et al ¹⁵⁾ FIT 2000	骨粗鬆症女性 3658 人	3-4 年	27% NVF 53% Hip-fx 30% Wrt-fx	
ALN	Cranney et al ¹¹⁾ 2002	8 試験のメタ解析 (5 mg) 8603 人 6 試験のメタ解析 (10-40 mg) 3723 人		NS 49% NVF	
ALN	Papapoulos et al ²⁶⁾	6 試験のメタ解析 (5-20 mg) T ≤ -2.0 SD か既存 VF あり 9023 人 T ≤ -2.5 SD か既存 VF あり 6804 人	1-4.5 年	45% Hip-fx 55% Hip-fx	
NE	Harris et al ²⁷⁾ VERT-NA 1999	VF がある閉経後女性 939 人	3 年	39% NVF	5.4% LS 1.6% FN 3.3% TR
NE	McClung et al ³⁰⁾ HIP, 2000	70-79 歳骨粗鬆症女性 5445 人 80-歳で Hip fx リスク ある女性 3886 人	3 年 3 年	40% Hip-fx NS Hip-fx	
NE	Cranney et al ¹¹⁾ 2002	7 試験のメタ解析 12958 人		27% NVF	

*症状のある臨床骨折抑制率

**多発骨折抑制率

骨折発生抑制の%値は有意な抑制率 (NS : not significant).

(部位) LS : lumbar spine, FN : femoral neck, TR : trochanter, TH : total hip, Hip-fx : hip fracture, Wrt-fx : wrist fracture, TB : total body

994人を対象に3年間のALNのRCTを行い、椎体骨折発生抑制は48%と有意であったが、非椎体骨折発生抑制は有意ではなかった。

米国11地域で行ったFracture Intervention Trial (FIT)は、対象者が多く、脱落率が低く、RCTとしての評価が高いが、既存椎体骨折があった2027人の群と、それがなかった1631人の群に分けて報告されている。前者はBlackらによって報告され、平均2.9年の経過で、X線像上の椎体骨折発生を47%抑制し、症状のある臨床的椎体骨折の発生を55%抑制し、2つ以上の椎体骨折の多発を90%抑制し、大腿骨頸部骨折を51%抑制し、手関節骨折を48%抑制した¹³⁾。この報告は、大腿骨頸部骨折発生抑制を初めて示した骨粗鬆症治療薬のRCTとして注目された。Cummingsらは、FIT研究の既存椎体骨折がなかった4432人について報告した¹⁴⁾。平均4.2年の治療で、椎体骨折発生抑制は44%、大腿骨頸部骨折発生抑制は56%と、有意な効果があった。

その後、FITの追加解析が報告されてきている。BlackらはWHOの骨粗鬆症基準に合致した3658人(既存椎体骨折があった2027人と、それがなく大腿骨頸部骨密度のT値が -2.5 SD未満であった1631人)について再解析を行い、骨折発生抑制は椎体で48%、非椎体骨折が27%、大腿骨頸部骨折が53%、手関節骨折が30%と有意な効果があった¹⁵⁾。さらにLevisらは、症状がある臨床骨折多発について追加解析を行い、平均経過観察4.3年で、臨床骨折の多発を42%、臨床椎体骨折の多発を84%と、有意に抑制したことを示した¹⁶⁾。Chrischillesらは、FITの既存椎体骨折があった2027人を対象に、骨折発生にともなう医療費を計算し、プラセボ群に比べALN群で、35%の医療費削減(\$190/人の削減)となり、医療経済面でのALNの有用性を示した¹⁷⁾。Bauerらは、治療1年時の骨代謝マーカーの低下率が大きいほど、椎体骨折、非椎体骨折、大腿骨頸部骨折の発生頻度が低下することを示した¹⁸⁾。Hochbergらは年齢層別解析を行い、3~4.5年の経過で、臨床的椎体骨折、大腿骨頸部骨折、手関節骨折について、全年齢層で有意な骨折発生抑制効果を示した¹⁹⁾。なお、骨量がWHO基準の -2.5 SD以上で既存骨折がない骨量減少者に対するALN投与は、骨折予防効果の点²⁰⁾からも、コスト効果の点²¹⁾からも推

奨するに足るEBMがない。

また、Cummingsらは、FITでALN投与による骨密度変化を調べた低骨密度閉経後女性2634人中18.3%で治療1年目に骨密度減少があったが、その内79.1%は2年目に比較的大きな骨密度増加があり、治療1年で骨密度が低下しても治療方針を変更するべきでないことを示した²²⁾。

Polsらは、34ヵ国で1908人を対象に1年間行ったRCTで、47%と有意な非椎体骨折発生抑制を認めた(椎体骨折発生抑制は評価していない)²³⁾。

2. わが国でのEBM

Kushidaらが、閉経後および老人性骨粗鬆症の365人で、活性型ビタミンD₃を対照に2年間RCTを行い、治療6ヵ月以降の椎体骨折発生抑制を確認した²⁴⁾。治験を1年間延長した170人でも、3年間で59%の椎体骨折発生抑制をみた²⁵⁾。

3. メタ解析

Cranneyらの8試験のメタ解析では、ALNの椎体骨折抑制は48%で有意な効果があるが、非椎体骨折には用量5mgでは有効でなく、10mg以上で49%と有意な抑制効果があった¹¹⁾。Papapoulosらによる大腿骨頸部骨折に関する6試験のメタ解析では、骨密度T値が -2.0 SD以下か既存骨折ありの患者では45%の骨折抑制率で、T値が -2.5 SD以下か既存骨折ありの対象では55%の骨折抑制率であった²⁶⁾。

□ リゼドロネート (NE) の骨折予防効果

1. 海外でのEBM

NEの椎体骨折抑制効果に関し、既存椎体骨折がある閉経後骨粗鬆症を対象としたRCTであるVERT (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy) が行われた。北米の110施設で行ったVERT-NA (North America) では、3年の治療で椎体骨折発生を41%抑制し、非椎体骨折も39%と有意に抑制した²⁷⁾。ヨーロッパとオーストラリアの80施設で行ったVERT-MN (multi-national) では、3年の治療で椎体骨折発生抑制は49%と有意であったが、非椎体骨折発生抑制は33%で $p=0.06$ と有意ではなかった²⁸⁾。

既存椎体骨折のない骨粗鬆症女性640人での検討では、1.5~3年の経過で、プラセボ対比のNEによる椎体骨折発生抑制率は75%であった²⁹⁾。

大腿骨頸部骨折発生抑制効果を検討したHIP試験では、2つの対象群に分けて検討している³⁰⁾。

1群は70~79歳の女性で、大腿骨頸部骨密度T値が-4SD未満か、-3SD未満でも歩行障害や易転倒性などの骨以外の大腿骨頸部骨折危険因子がある5445人であった。他群は80歳以上の女性で、1つ以上の骨以外の大腿骨頸部骨折危険因子があるか、大腿骨頸部骨密度T値が-4SD未満か-3SD未満で大腿骨頸部軸長が11.1cm以上の3886人であった。3年間の治療の大腿骨頸部骨折発生抑制は、70~79歳の群では40%と有意であったが、80歳以上の群では有意でなかった。この後者の群では、ヒッププロテクターなどによる予防が必要であると考えられる³¹⁾。

VERTやHIPなどの試験の追加解析も報告されてきている。70歳以上、2つ以上の既存椎体骨折、骨密度-2.5SD以下などのハイリスク群で、治療1年の椎体骨折発生抑制率が48~68%であることと、全体で2つ以上の椎体骨折発生抑制率が90%であることが示された³²⁾。骨代謝マーカーを開始時と経過観察時に1回以上測定した693人での解析で、治療開始後6ヵ月までの骨代謝マーカーの低下によってNE治療3年間の椎体および非椎体骨折予防効果の約2/3が説明できることが示された³³⁾。臨床椎体骨折³⁴⁾と非椎体骨折³⁵⁾予防効果が、NE開始後6ヵ月の早期に有意となることも示された。

2. わが国でのEBM

Kushidaらによって、1~4個の既存椎体骨折がある547人で、EHDP間歇投与を対照に、2年間で椎体骨折予防上、非劣性が示された³⁶⁾。

3. メタ解析

Cranneyらのメタ解析では、椎体骨折発生抑制は36%、非椎体骨折発生抑制は27%と、ともに有意な予防効果があった¹¹⁾。

□ BPをめぐるそのほかのトピックス

1. 週1回投与

ALNの70mg週1回投与が、10mg連日投与と、治療1年³⁷⁾と2年³⁸⁾で、骨密度増加、骨代謝マーカー抑制、上部消化管異常発生率に関し同等であることが示された。わが国でも、ALNの35mg週1回投与と5mg連日投与が、治療1年で、骨密度増加、骨代謝マーカー抑制、有害事象発生に関し同等であることが示された³⁹⁾。NEの35mg週1回投与と5mg連日投与が、腰椎骨密度増加、骨代謝マーカー抑制、椎体および非椎体骨折発生、上部消化管障害などの発生に関して同等であるこ

とが示されている⁴⁰⁾。

2. BP間比較

Wehrenらによる6骨吸収抑制薬のメタ解析では、椎体骨折予防ではBP間に有意差はなかったが、非椎体骨折予防ではALNがEHDPやNEを含む他の5薬剤より優れていた⁴¹⁾。直接(いわゆる「Head-to-head」)比較では、ALN70mg週1回起床空腹時投与のほうがNE5mg連日食間投与より、3,6,12ヵ月での骨代謝マーカーの低下率が大きく、6,12ヵ月時の骨密度増加が大きかった⁴²⁾。起床空腹時週1回投与のALN70mgとNE35mgの比較では、ALNの方がNEより、3,6,12ヵ月での骨代謝マーカーの低下率が大きく、6,12ヵ月時の骨密度増加が大きかった⁴³⁾。

3. BPの長期投与

EHDPの7年までの投与で、持続的腰椎骨密度増加、投与期間が長くなるほど椎体骨折発生率が低下することが示された⁴⁴⁾。ALNでは、7年⁴⁵⁾および10年⁴⁶⁾まで治療を延長した群で、腰椎骨密度増加の継続が確認された。NEでは、VERT-MNで、盲検性を保ったままNEとプラセボの投与を5年まで延長した結果、3年時までと同等の椎体骨折予防効果と、持続的腰椎骨密度増加が見られた⁴⁷⁾。その後、両群にNEを7年まで投与したところ、6~7年時に、両群に良好な椎体骨折予防効果と、骨密度増加があった⁴⁸⁾。いずれの薬剤でも、上部消化管障害などの有害事象の発生率は、長期投与によって増加しなかった。

4. 骨組織形態計測

EHDP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⁴⁹⁾。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⁴⁹⁾。生検標本の定量的マイクロラジオグラフィーでは海綿骨と皮質骨の石灰化の増加がみられ⁵⁰⁾、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⁵¹⁾。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⁵²⁾。VERT-NAの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髄は見られず、皮質の厚さと多孔性が増加していた²⁷⁾。NEかプラセボ投与1年⁵³⁾と3年⁵⁴⁾の生検腸骨の μ CTによる比較では、NE群のほうが骨量、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。

おわりに

現在わが国で骨粗鬆症治療薬として認可されているBPである、EHDP、ALN、NEの骨折予防効果のEBMを概説した。第1世代であるEHDPには、椎体骨折予防効果はあるものの、非椎体骨折予防効果は示されていない。ALNは骨折予防効果のEBMに富み、椎体、非椎体、大腿骨頸部、手関節の各骨折発生抑制効果が示されている。NEも椎体骨折予防効果が示され、70~79歳の骨粗鬆症女性での大腿骨頸部骨折予防効果が示されている。EBMに基づいた骨粗鬆症治療が推奨される。

文 献

1) 折茂 肇, 太田博明, 岸本英彰, 他: 骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン: 2002年度改訂版. *Osteoporosis Japan* 10(4): 635-709, 2002

2) Eddy D, Johnston CC Jr, Cummings SR, et al on behalf of the National Osteoporosis Foundation: Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost effectiveness analysis. The basis for a guideline for the medical management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 8(Suppl 4): 1-88, 1998

3) Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, et al on behalf of the European Foundation for Osteoporosis and Bone disease: Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 7: 390-406, 1997

4) Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada: 2002 clinical practice guidelines for the

diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Assoc J* 167(10 suppl): S1-S34, 2002

5) Sambrook PN, Seeman E, Phillips SR, et al: Preventing osteoporosis: outcomes of the Australian Fracture Prevention Summit. *Med J Aust* 176(Suppl): S1-S16, 2002

6) 小林千益, 高岡邦夫: ビスフォスフォネート. 中村利孝(編), 骨粗鬆症ナビゲーター, pp: 242-243, メディカルレビュー, 東京, 2001

7) 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(18): 1265-1271, 1990

8) Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al: Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 323: 73-79, 1990

9) 藤田拓男, 折茂 肇, 井上哲郎, 他: *Clin Eval* 21: 261-302, 1993

10) Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, et al and the Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG): A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 12: 140-151, 2001

11) Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al, The Osteoporosis methodology Group, and the Osteoporosis Research advisory Group: IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23(4): 570-578, 2002

12) Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 333(22): 1437-1443, 1995

13) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al (FIT Res Group): Randomized trial of effect of Alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348: 1535-1541, 1996

14) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al: Effect of alendronate on risk of fracture in

women with low bone density but without vertebral fractures : results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280 : 2077-2082, 1998

15) Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al (FIT Res Group) : Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis : the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 4118-4124, 2000

16) Levis S, Quandt SA, Thompson D, et al : Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures : results from the fracture intervention trial. *JAGS* 50 : 409-415, 2002

17) Chrischilles EA, Dasbach EJ, Rubenstein LM, et al (for the FIT Res Group) : The effect of alendronate on fracture-related healthcare utilization and costs : the fracture intervention trial. *Osteoporos Int* 12 : 654-660, 2001

18) Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al : Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women : the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 19(8) : 1250-1258, 2004

19) Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, et al : Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. *J Bone Mineral Res* 20(6) : 971-976, 2005

20) Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, et al : Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck : the fracture intervention trial. *Mayo Clin Proc* 80(3) : 343-349, 2005

21) Schousboe JT, Nyman JA, Kane RL, et al : Cost-effectiveness of alendronate therapy for osteopenic postmenopausal women. *Ann Intern Med* 142 : 734-741, 2005

22) Cummings SR, Palermo L, Browner W, et al : Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry : misleading changes and regression to the mean. *JAMA* 283(10) : 1318-1321, 2000

23) Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, et al (for the Fosamax International Trial Study Group) : Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on

bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass : results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 9 : 461-468, 1999

24) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, et al : The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis. *Curr Ther Res* 63(9) : 1170-1175, 2002

25) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, et al : Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis : a 3-year follow-up study. *J Bone Miner Metab* 22(5) : 462-468, 2004

26) Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al : Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 16 : 468-474, 2005

27) 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) : 1344-1352, 1999

28) Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, et al (VERT study group) : Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 11 : 83-91, 2000

29) Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, et al : Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 13 : 501-505, 2002

30) McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al : Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 344 : 333-340, 2001

31) 小林千益, 高岡邦夫 : ヒッププロテクターのEBM. *Clinical Calcium* 13(8) : 1058-1063, 2003

32) Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, et al : Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endo Metab* 88(2) : 542-549, 2003

33) Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al : Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate.

J Bone Miner Res 18(6) : 1051-1056, 2003

34) Roux C, Seeman E, Eastell R, et al : Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 20(4) : 433-439, 2004

35) Harrington JT, Ste-Marie L-G, Brandi ML, et al : Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 74 : 129-135, 2004

36) Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, et al : 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

37) Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al : Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 12(1) : 1-12, 2000

38) The alendronate once-weekly study group : Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 17(11) : 1988-1996, 2002

39) Uchida S, Taniguchi T, Shimizu T, et al : Therapeutic effects of alendronate 35 mg once weekly and 5 mg once daily in Japanese patients with osteoporosis : a double-blind, randomized study. *J Bone Miner Metab* 23 : 382-388, 2005

40) Harris ST, Watts NB, Li Z, et al : Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 20(5) : 757-764, 2004

41) Wehren LE, Hosking D, Hochberg MC : Putting evidence-based medicine into clinical practice comparing anti-resorptive agents for the treatment of osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 20 : 525-531, 2004

42) Hosking D, Adami S, Felsenberg D, et al : Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alen-

dronate and daily risedronate : a randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 19(5) : 383-394, 2003

43) Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al : Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis : a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 20(1) : 141-151, 2005

44) 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

45) Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al : Skeletal benefits of alendronate : 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 3109-3115, 2000

46) Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, et al : Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350 : 1189-1199, 2005

47) Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, et al : Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 75 : 462-468, 2004

48) Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al : Long-term efficacy of risedronate : a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 32 : 120-126, 2003

49) 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 : 1475-1480, 1997

50) 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

51) 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

52) 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

53) 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 : 423-432, 2003

54) 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

併用療法の効果

小林 千益* 白木 正孝** 高岡 邦夫***

WHO(世界保健機関) technical report では、活性型ビタミンDと骨吸収抑制剤(アレンドロネート, エチドロネート, HRT(ホルモン補充療法))の併用療法による骨密度への効果が紹介されているが、骨折予防効果はいまだ明らかでないとして述べている。原発性骨粗鬆症の治療薬の併用について、我々が行った多施設共同研究の結果を紹介し、併用療法の報告をレビューする。

Effects of concurrent therapy

Department of Orthopaedic Surgery, Shinshu University School of Medicine

Seneki Kobayashi

Research Institute and Practice for Involutional Diseases

Masataka Shiraki

Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University School of Medicine

Kunio Takaoka

In the WHO technical report, vitamin D metabolites have been suggested to have a role as an adjunctive therapy when given with an antiresorptive agent. Beneficial effects on BMD have been reported following the addition of calcitriol to alendronate, etidronate, and HRT, but no data on fracture rates are available. Here we summarize our clinical study on the concurrent therapy and review reports on the concurrent treatments.

はじめに

日常診療では、骨粗鬆症に対し治療薬を併用することが多く、全国アンケート調査によれば、約

85%の臨床家が併用療法を行っている¹⁾。しかし、臨床データが乏しいので、骨粗鬆症治療ガイドラインでも多剤併用療法を積極的に推奨していな

*信州大学医学部・助教授(こばやし・せんえき)

**成人病診療研究所・所長(しらき・またたか)

***大阪市立大学大学院医学研究科・教授(たかおか・くにお)

3-G-7

Harris-Galante Porous 型セメントレス人工股関節の長期成績

神川 康也、村田 忠雄、李 泰鉉、常泉 吉一

【目的】当院では 87 年 6 月から 90 年 10 月まで主に臼蓋形成不全による二次性変形性股関節症に Harris Gallante Porous 人工股関節 (HGP) を用いてセメントレス THA を施行してきた。今回平均 15 年以上の長期経過例の成績を検討し報告する。

【対象および方法】施行された 65 例 68 関節中、調査可能であった 64 関節 (94.1%) のうち死亡例 8 関節を除き直接検診可能であった 53 例 56 関節を対象とした。使用機種は全例、臼蓋側が multi hole の spherical cup の HGP1、大腿側が近位に部分的に porous が施してある HGP stem である。手術時年齢は 28 歳から 70 歳、平均 54.6 歳。平均経過観察期間 15.5 年 (13.6 から 16.9 年)、原疾患は変形性股関節症 54 関節、関節リウマチ 2 関節であった。臨床成績は日整会変股症判定基準 (JOA score)、再置換術の有無、X 線学的評価は最終観察時における移動の有無、implant 周囲の骨変化と固定性、polyethylene wear を調べた。

【結果】JOA score は術前平均 43.2 点が調査時 84.7 点へと改善を維持していた。再置換を受けたものは cup 4 関節、stem 4 関節 (7.1%)、loosening と判断されたものは cup 3 関節、stem 5 関節 (8.9%) であった。cup の 2 例は PE の worn out、1 例は感染によりブロック骨移植した臼蓋が圧潰し cup が移動していた。残りの 1 例は脱臼を繰り返したため再置換を要した。stem の 3 例はいずれも一度も bony fixation が得られていなかった。osteolysis を cup 2 関節 (3.6%)、stem には 25 関節 (44.6%) 認めた。年間線摩耗量は平均 0.10mm/y であった。osteolysis の出現頻度は年間線摩耗率との間に有意な相関を示した。stem の固定様式は遠位の骨皮質の肥厚、pedestal を伴う遠位固定が多く見られた。【考察】HGP の 15 年生存率は cup、stem ともに 92.9% と概ね満足できるものであった。ただし stem 側の osteolysis を含め今後も経過観察を要すると思われた。

千葉リハビリテーションセンター整形

3-G-8

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

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

【目的】人工股関節置換術 (以下 THA) の耐用性とその関連因子を、多施設共同 (10 施設) で調査した。

【方法】1986~1987 年に行った primary THA 618 関節を対象とした。調査項目は、患者関連では年齢 (34~89 歳、平均 61 歳)、性別 (女 89%)、身長、体重、診断 (股関節症 80%、関節リウマチ 12% など) などで、手術関連では進入法、ソケットの機種と内径 (22mm64%、26mm3%、28mm33%) と固定法、人工骨頭の材質、ステムの機種と固定法などである。術後経過観察期間は 10 日~17 年 (平均 10 年) であった。再手術を必要とした状態を終点として多変量生存率解析を行った。

【結果】95 関節 15% で再手術を要し (48 関節で再置換施行、他の 47 関節の 74% は経過観察中)、生存率は 10 年で 86%、15 年で 74% であった。その理由は、非感染性固定破綻がソケットのみのものが 59 関節、ステムのみのものが 14 関節、両コンポーネントのものが 16 関節で、ポリエチレン摩耗が 4 関節、深部感染が 2 関節であった。ソケットの非感染性固定破綻の危険因子は、診断が関節リウマチであることと、28mm 内径のソケットと threaded 型セメントレスソケットの使用であった。ステムの非感染性固定破綻には、男性患者であることが危険因子となっていた。

【結論】28mm 内径のソケットと threaded 型セメントレスソケットは耐用性が不良である。ソケットの耐用性は関節リウマチでは低く、ステムの耐用性は男性が女性に比べて劣った。これらの危険因子に注意して THA を行うことと、それらを克服するための研究が必要である。

人工股関節置換術の合併症と耐用性調査研究班

い^{2)~6)}。最近のWHO(世界保健機関) Technical Reportでは、活性型ビタミンDと骨吸収抑制剤(アレンドロネート、エチドロネート、HRT[ホルモン補充療法])の併用による骨密度への効果が紹介されているが、骨折予防効果ははまだ明らかでないと述べている⁷⁾。我々が行った活性型ビタミンD₃とビタミンK₂、エチドロネート(EHDP)の併用に関する多施設共同研究の結果を紹介し⁸⁾、骨粗鬆症治療薬の併用に関する臨床報告をレビューする。

活性型ビタミンD₃、ビタミンK₂、EHDPの 2剤併用に関する多施設共同研究

1 α OH ビタミンD₃(1 μ g/日)、ビタミンK₂(45 mg/日)、EHDP(200 mg/日)を2週間投与後10~12週休薬)に関し、単剤投与と2剤併用を検討した。単剤投与群をそれぞれD₃群、K₂群、EHDP群とし、2剤併用群として、D₃+K₂群、EHDP+D₃群、EHDP+K₂群を設定した。これら6治療群に、原発性骨粗鬆症患者⁹⁾(女性、平均66歳、既存骨折ありが46%)を封筒法で振り分けた。

薬効を、腰椎骨密度変化率と、新脊椎圧迫骨折発生率で判定した。治療半年、1年、2年で、腰椎骨密度変化率と、胸椎・腰椎単純X線像上での新脊椎圧迫骨折発生を調べた。成人病診療研究所独自の治療例と無治療群(対照群)を加え、7群間で検討を行った。検討対象は、治療半年時757人、治療1年時679人で、治療2年時529人であった。尿中デオキシピリジノリン(DPD)濃度変化率を、治療1、3、6、12カ月で調べた。治療半年、1年、2年のいずれの検討対象でも、患者背景に群間の有意差がなかった。

経過観察半年の腰椎骨密度変化率は、対照群と比べ、いずれの治療群でも有意に高く、EHDP非使用の3群とEHDP使用の3群間に有意差があり、EHDP群よりEHDP+D₃群の方が高値であった。

経過観察1年の腰椎骨密度変化率は、D₃+K₂群の平均が減少に転じ、対照群との比較で有意差がなくなり、各薬剤単剤投与群(D₃群とK₂群)より低値となっていた。EHDP使用の3群は、EHDP非使用の3群より高値であったが、EHDP投与の3群間には有意差がなかった。

経過観察2年の骨密度変化率が、対照群より有意に高かったのは、D₃群とEHDP使用の3群であった。EHDP使用の3群は、D₃群より高値であったが、EHDP投与の3群間には有意差がなかった。

新規骨折発生率に関して、経過観察1年で対照群の10%と有意差があったのはEHDP+K₂群の0%だけであった。経過観察2年では、対照群の骨折発生率15%と比べ、D₃+K₂群は30%と有意に高く、EHDP+K₂群は新骨折発生がなく、有意に低値であった。

尿中DPD変化率は、各時点でD₃+K₂群が高値を示した。EHDPを使用した3治療群では、DPDの抑制が各時点で見られた。

活性型ビタミンD₃とビタミンK₂の併用

ビタミンK₂製剤が骨粗鬆症治療薬として用いられているのは日本だけなので、D₃+K₂の併用の報告は本邦からのものがある。Sugiyamaらは、8~13歳の寝たきりの男女各4人に、この併用を15カ月間行い、第2中手骨皮質骨密度Z値増加を得た¹⁰⁾。Ushiroyamaらは、骨量減少および骨粗鬆症の閉経後女性172人を、D₃群、K₂群、D₃+K₂群、対照群に分け、2年間経過観察した。その結果、併用群の骨密度増加率が他群より有意に高かったが、併用群の初期骨密度が他群より低かったため、併用の有用性を明確に示すことができなかった¹¹⁾。Iwamotoらは、閉経後5年以上の骨粗鬆症患者を同様に4群に分け、2年間経過観察した92人(平均64歳)で、腰椎骨密度増加率が併用群で他の3群より高かった¹²⁾。

我々が行った多施設共同研究では、 $D_3 + K_2$ の併用は、治療1年、2年で腰椎骨密度変化率に対照群と有意差がなく、2年時の新骨折発生率が対照群(15%)の2倍(30%)と有意に高く、不利な併用であった。この併用では各時点で、DPDが増加傾向にあった。この結果は、Iwamotoらの結果と異なる。Iwamotoらの報告では、対象の既存骨折の有無、骨代謝マーカー、骨折発生率に言及していない¹²⁾。我々の対象は、平均年齢が66歳とやや高く、46%に既存骨折があり、Iwamotoらの対象より重度の骨粗鬆症患者であった可能性がある。最近、高骨代謝回転が独立した骨折危険因子であることがはっきりしてきている¹³⁾。我々の対象では、 $D_3 + K_2$ の併用によって骨代謝回転が亢進し、骨密度増加に乏しく、骨折率が高くなったものと思われる。

ビスホスホネート(BP)とビタミン D_3 の併用

ビタミン D_3 は、高齢者の脆弱性骨折、特に大腿骨頸部骨折予防に関連する骨の栄養素として知られている^{14)~16)}。さらに、BP投与は2次的に副甲状腺ホルモン分泌を刺激する可能性があり、その是正のためにビタミン D_3 を併用することは理論的に好ましい²⁾。BPの無作為対照試験の多くは、栄養素としてのビタミンD(いわゆる native vitamin D, 250~500 IU/日)を補充していることが多く、ビタミンD欠乏状態を回避して試験を行っている^{17)~22)}。Heckmanらは、EHDPもしくはアレンドロネート(ALN)治療1年で骨密度増加に乏しいノンレスポonderに、ビタミン D_3 (1000 IU/d)を追加し、有意な増加を得た²³⁾。

活性型ビタミン D_3 とBPの併用に関しては、Masudらが閉経後骨粗鬆症に対し、EHDP単独療法(n=23)に比べ、EHDP+ D_3 (n=24)で有意に高い腰椎および大腿骨頸部の骨密度増加を得た(経過観察1年)、と報告している²⁴⁾。Iwamotoらは、腰椎骨折のない閉経後女性を、EHDP

群とEHDP+ D_3 群に分け(各群20人)、1年間治療を行い、前者では有意な腰椎骨密度増加がなく、後者で有意な増加を得たが、群間に有意差はなかった²⁵⁾。Fredianiらは、閉経後骨粗鬆症患者で、ALN単剤投与より、ALNに活性型ビタミン D_3 を併用した方が骨密度増加に優れていたと報告している(2年間の経過観察)²⁶⁾。我々の研究では、原発性骨粗鬆症に対する治療半年の骨密度増加率が、EHDP群よりEHDP+ D_3 群で高く、この併用は骨密度を速やかに増加させる点で有用であると考えられる。BP治療の骨折予防効果発現には数カ月かかるが²⁷⁾、活性型ビタミン D_3 の併用により、その期間を短縮できると期待される。

BPとビタミン K_2 の併用

我々の多施設共同研究で、2年時の新骨折発生率が対照群と比べ低かったのは、EHDP+ K_2 の併用群だけであった。骨折予防の点で期待される併用であるが、その基礎的データがなく、現在、検討中である。

ホルモン補充療法(HRT)とビタミン D_3 の併用

Komulainenらは、閉経後女性(平均53歳)でHRTとビタミンD(300 IU/日)の併用を検討し(治療5年間)、HRTを含む治療で相対リスク0.43と、非脊椎骨折を有意に抑制したが、ビタミンDの併用効果は明らかでなかった²⁸⁾。Goraiらは、閉経後5年以内の女性で骨量増加率を比較したが(治療2年間)、HRT単独群とHRTと活性型ビタミン D_3 併用群間の有意差は明らかでなかった²⁹⁾。Gallagherらは、65~77歳の高齢女性で骨量増加率を比較した(治療3年間)。HRT単独群とHRTと活性型ビタミン D_3 併用群間の差は、全対象者での解析では有意でなかったが、治療を遵守した対象での検討では有意であった³⁰⁾。

HRT とビタミン K₂ の併用

Aisaka らは、58 人の閉経後女性を、HRT 群と HRT + K₂ 群に分け、1 年間経過観察したが、骨密度変化率に有意差がなかった³¹⁾。

BP と HRT の併用

Wimalawansa は、閉経後骨粗鬆症に対し、HRT より HRT + EHDP の方が、骨密度増加に優れていることを示した（治療 4 年間）³²⁾。また、Lindsay らは、HRT を 1 年以上行っている閉経後骨粗鬆症患者に、ALN もしくはプラセボを 1 年間追加投与し、HRT + プラセボ群より HRT + ALN 群で有意に高い骨密度増加率を得た³³⁾。

おわりに

WHO technical report では、活性型ビタミン D と骨吸収抑制剤（アレンドロネート、エチドロネート、HRT）の併用療法による骨密度への効果が紹介されているが、骨折予防効果はいまだ明らかでないとして述べている。我々が行った多施設共同研究の結果を紹介し、文献をレビューした。概して、併用による骨折予防効果が明らかになっていないのが現状であり、今後の研究結果が待たれる。

文 献

- 1) 西沢良記：骨粗鬆症の診断と治療に関する調査。Osteoporosis Japan 11 (3) : 631-643, 2003.
- 2) 折茂 肇, 太田博明, 岸本英彰ほか：骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン：2002 年度改訂版。Osteoporosis Japan 10 (4) : 635-709, 2002.
- 3) Eddy D, Johnston CC Jr, Cummings SR, et al : on behalf of the National Osteoporosis Foundation : Osteoporosis : review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost effectiveness analysis. The basis for a guideline for the medical management of osteoporosis. Osteoporosis Int 8 (Suppl 4) : 1-88, 1998.
- 4) Kanis, et al on behalf of the European Foundation for Osteoporosis and Bone disease : Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. Osteoporosis Int 7 : 390-406, 1997.
- 5) Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada : 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. Can Med Assoc J 167 (10 suppl) : S1-S34, 2002.
- 6) Sambrook PN, Seeman E, Phillips SR, Ebeling PR : Preventing osteoporosis : outcomes of the Australian Fracture Prevention Summit. Med J Aust 176 (Suppl) : S1-S16, 2002.
- 7) WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis : WHO Technical Report Series 921 : Prevention and Management of Osteoporosis. 2003.
- 8) 小林千益, 白木正孝, 高岡邦夫 : ビスフォスフェートと活性型ビタミン D₃. 日本臨床 62 : 461-465, 2004.
- 9) Orimo H, Sugioka Y, Fukunaga M, et al : Diagnostic criteria of primary osteoporosis. J Bone Miner Metab 16 : 139-150, 1998.
- 10) Sugiyama T, Saito Y, Kaichi I, et al : Menatetrenone plus alfacalcidol treatment for bone problems in 8 children with skeletal unloading. J Bone Miner Metab 18 : 41-44, 2000.
- 11) Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M : Effect of continuous combined therapy with vitamin K₂ and vitamin D₃ on bone mineral density and coagulation function in postmenopausal women. Maturitas 41 : 211-221, 2002.
- 12) Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S : Effect of combined administration of vitamin D₃ and vitamin K₂ on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. J Orthop Sci 5 : 546-551, 2000.
- 13) Riggs BL, Melton LJ III : Bone turnover matters : the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. J Bone Miner Res 17 (1) : 11-14, 2002.
- 14) Chapuy MC, et al : Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 327 : 1637-1642, 1992.

- 15) Ranstam J, Kanis JA: Influence of age and body mass on the effects of vitamin D on hip fracture risk. *Osteoporosis Int* 5 (6) : 450-454, 1995.
- 16) Dawson-Hughes B, et al : Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337 : 670-676, 1997.
- 17) 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 (18) : 1265-1271, 1990.
- 18) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al (FIT Res Group) : Randomized trial of effect of Alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348 : 1535-1541, 1996.
- 19) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al : Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures : results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280 : 2077-2082, 1998.
- 20) Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al : Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis : a randomized controlled trial. *JAMA* 282 (14) : 1344-1352, 1999.
- 21) Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, et al (VERT study group) : Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 11 : 83-91, 2000.
- 22) McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al : Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 344 : 333-340, 2001.
- 23) Heckman GA, Papaioannou A, Sebaldt RJ, et al : *BMC Musculoskeletal Disorders* 3 (6) : 1-6, 2002.
- 24) Masud T, Mulcahy B, Thompson AV, et al : Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Ann Rheum Dis* 57 : 336-349, 1998.
- 25) Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S, et al : Effects of cyclical etidronate with alfacalcidol on lumbar bone mineral density, bone resorption, and back pain, in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 8 : 532-537, 2003.
- 26) Frediani B, et al : Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis 2 years of continuous treatment. *Clin Drug Invest* 15 (3) : 235-244, 1998.
- 27) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, et al : The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis. *Curr Ther Res* 63(9):1170-1175, 2002.
- 28) Komulainen MH, Kröger H, Tuppurainen MT, et al : HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women ; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 31:45-54, 1998.
- 29) Gorai I, Chaki O, Taguchi Y, et al : Early postmenopausal bone loss is prevented by estrogen and partially by 1 alpha-OH-vitamin D₃ : therapeutic effects of estrogen and/or 1 alpha-OH-vitamin D₃. *Calcif Tissue Int* 65 (1) : 16-22, 1999.
- 30) Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, et al : Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (8) : 3618-3628, 2001.
- 31) Aisaka K, Nakagawa K, Miwa A, et al : Evaluation of vitamin K₂ (menatetrenone) administration with hormone replacement therapy on prevention of osteoporosis in climacteric women. *Osteoporosis Japan* 8 (3) : 481-488, 2000.
- 32) Wimalawansa SJ : A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 104 : 219-226, 1998.
- 33) Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al : Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis : a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 3076-3081, 1999.

人工関節置換術と骨質

小林 千益*

人工股関節置換術 (total hip arthroplasty, 以下 THA) は、手術手技や、人工股関節のデザインや素材の改良によって、耐用性が向上した。その結果、股関節の骨質の不良が今日の THA の耐用性を制限する重要な危険因子となっている。ソケット固定のための股臼母床作成法では、臼蓋の軟骨下骨もしくは象牙化骨を温存することが長期耐用性のために重要である。骨棘形成が乏しい股関節症 (OA) である atrophic OA では、ソケットがゆるみやすい。髄腔が広く寸胴な stovepipe canal の大腿骨近位に固定した大腿骨コンポーネントはゆるみやすい。今後、THA の耐用性をさらに向上させるためには、股関節の骨質の問題に対処しなければならない。

Total Joint Arthroplasty and Bone Quality ～ atrophic OA [osteoarthrosis] and stovepipe canal ~

Department of Orthopaedic Surgery, Shinshu University School of Medicine

Seneki Kobayashi

Durability of total hip arthroplasty (THA) has been improved after serial innovations in prosthetic design and material and in surgical technology. Consequently, bone quality of the hip joint has emerged as an important risk factor limiting durability of a contemporary THA. Subchondral bone or eburnated bone in the acetabular roof should be preserved for the long-term durability of the socket. In atrophic osteoarthrosis (OA), i.e., OA with little osteophyte formation, prevalence of socket loosening was higher than in OA with osteophyte formation. Femoral components fixed in the proximal femur with a stovepipe canal (a wide and cylindrical canal) were more likely to develop loosening than the others. These bone-quality problems should be solved to further improve durability of THA.

*信州大学医学部運動機能学 (整形外科) ・助教授 (こばやし・せんえき)

はじめに

人工股関節置換術 (total hip arthroplasty, THA) は、1960年代から1970年代前半にかけて、英国のCharnleyがセメント固定、ポリエチレンソケット、小骨頭径の大腿骨コンポーネントを導

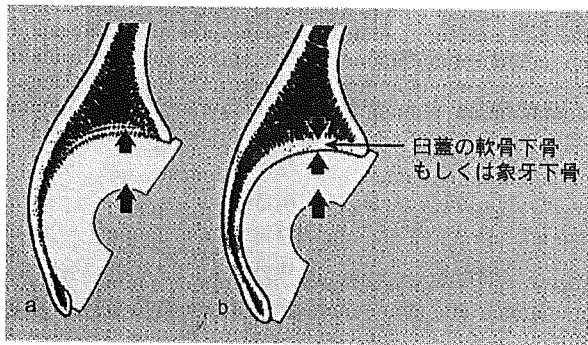


図1 股臼母床作成法: 臼蓋の軟骨下骨もしくは象牙化骨(矢印)の温存がソケットの耐用性に重要

- a: 臼蓋の軟骨下骨もしくは象牙化骨を除去する術式: 臼蓋の海綿骨が、人工骨頭からソケットを介し伝達されてくる荷重(ブロック矢印)を受ける。
- b: 臼蓋の軟骨下骨もしくは象牙化骨を温存する術式: 臼蓋の軟骨下骨もしくは象牙化骨が、人工骨頭からソケットを介し伝達されてくる荷重(ブロック矢印)を受ける。

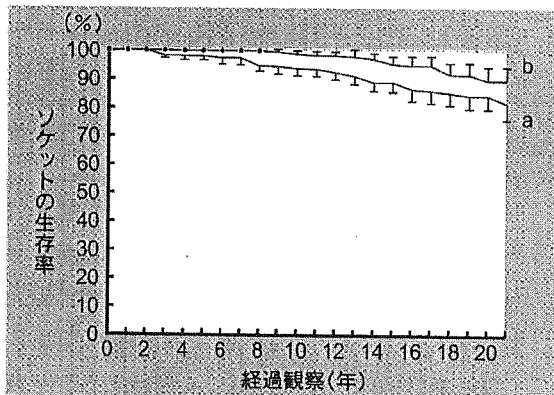


図2 ソケットの生存率

- a: 終点をX線的ゆるみとした場合で、20年生存率は84%。
- b: 終点を再置換術とした場合で、20年生存率は90%。

入し、クリーン手術室を開発したことによって、耐用性が飛躍的に向上し、今日のTHAの基礎が築かれた。その後、人工股関節のデザインや素材や、手術手技の改良がなされ、耐用性が向上した。その結果、今日のTHAでは、股関節の骨質がその耐用性を制限する重要な危険因子としてクローズアップしてきた。当科では、Charnley THAの症例を、術後長期に渡って経過観察し、臨床結果に影響する因子の検討を行ってきた。その結果を紹介し、THAのデザインや素材、手術手技などの改良を概説し、股関節の骨質とTHAの耐用性との関連に言及する。

こまごまぼう
股臼母床作成時の臼蓋の軟骨下骨
もしくは象牙化骨温存の重要性

THAのソケット固定のための股臼母床作成法は、当初は臼蓋(股臼の近位部で荷重を主に受ける部分)の軟骨下骨もしくは硬化した象牙化骨を削除していた。Eftekhari¹⁾は、それらを温存し、多数の6mm径アンカーホールをあけてセメント固定する方法でソケットの固定性が增大することを生体力学的に示した。(図1)。Charnley

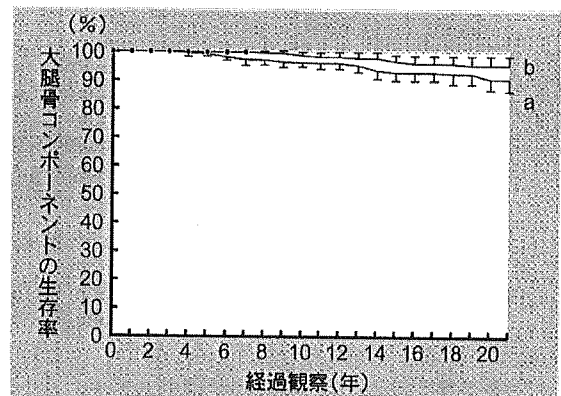


図3 大腿骨コンポーネントの生存率

- a: 終点をX線的固定破綻とした場合で、20年生存率は90%。
- b: 終点を再置換術とした場合で、20年生存率は95%。

表1 ソケットに関する検討項目

1) 患者関連 (年齢, 性別, 診断, 身長, 体重など)	7 項目
2) ポリエチレン摩耗 (摩耗量, 急速摩耗)	2 項目
3) 手術手技 (臼蓋象牙化骨の削除・温存)	1 項目
4) コンポーネント関連 (デザイン, サイズ, 骨頭の材質)	3 項目
5) 術前X線所見 (OA 生物学的分類, 亜脱臼分類など)	3 項目
6) 退院前X線所見 (ソケット位置, ソケット傾きなど)	5 項目
計	21 項目

表2 大腿骨コンポーネントに関する検討項目

1) 患者関連 (年齢, 性別, 診断, 身長, 体重など)	7 項目
2) ポリエチレン摩耗 (摩耗量, 急速摩耗)	2 項目
3) 手術手技 (第1世代 vs 第2世代)	1 項目
4) コンポーネント関連 (デザイン, サイズ, ネック径, 材質)	4 項目
5) 術前X線所見 (canal flare index, femur score)	2 項目
6) 退院前X線所見 (ステム位置, セメント占拠率など)	6 項目
計	22 項目

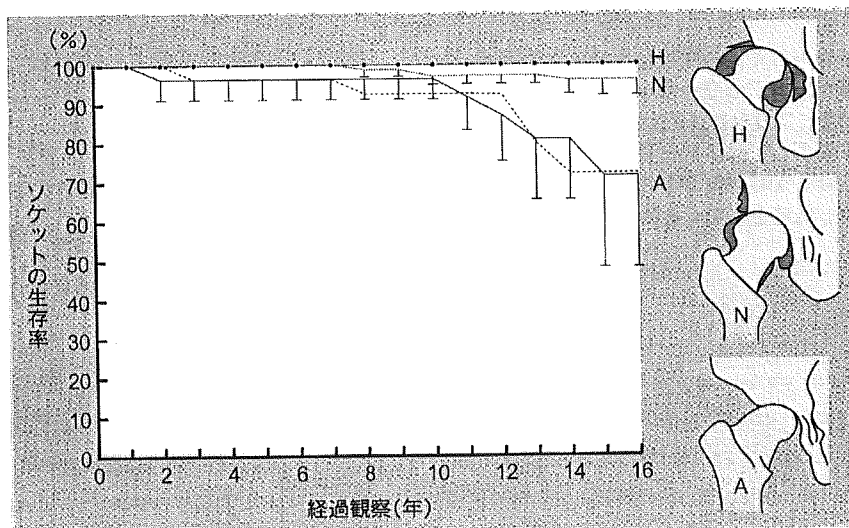


図4 Ortron 80 群でのソケットのX線の生存率

15年生存率：Hypertrophic OA (H, 43 関節) 100%, Normotrophic OA (N, 136 関節) 97%, Atrophic OA (A, 33 関節) 72%, OA 以外 (破線, 36 関節) 73%

は、はじめは臼蓋海綿骨を露出してソケットをセメント固定していたが、術後12～15年でX線的なゆるみを高率に認めた²⁾。Charnleyは、Eftekharの研究結果を受けて、臼蓋の軟骨下骨もしくは

は象牙化骨を温存する術式に変更した。Charnleyは、その組織学的結果を見て、この方法によるソケットのセメント固定が優れていると述べている³⁾。当科の症例では、臼蓋の軟骨下骨もしくは

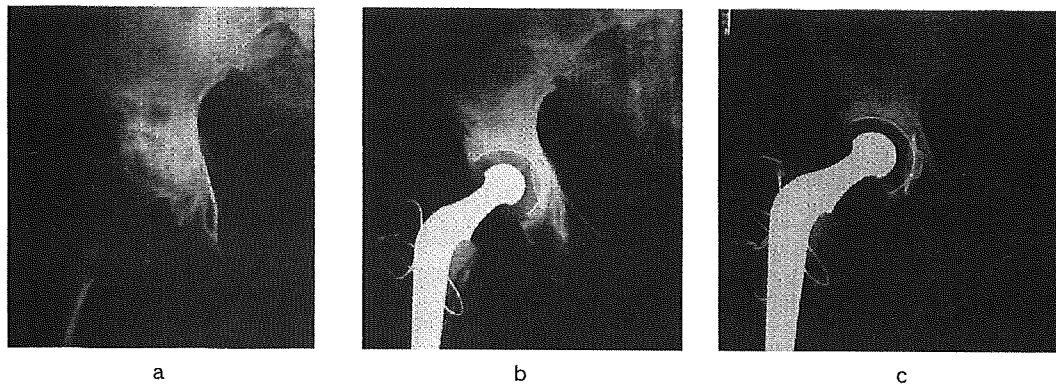


図5 症例1 (62歳, 女, 一次性 OA) の股関節X線前後像

- a : 術前 : Atrophic OA.
 b : 術直後
 c : 術後 13年 : ソケットはゆるみ (移動) を生じている。

象牙化骨を温存する術式によってソケットの耐用性が改善していた⁴⁾⁵⁾。しかし、信州大学医学部整形外科では、この新しい臼蓋母床作成法の導入と同時に、セメント圧を上げるためのフランジ付きソケットを導入しており、どちらの効果でソケットの耐用性が改善したか不明であった。その後、Eftekhar と私どもの共同研究で、Eftekhar の症例に臼蓋の軟骨下骨もしくは象牙化骨を温存しフランジなしソケットを固定した症例が多数あり、その耐用性が良好であった⁹⁾。この研究によって、フランジ付きソケットデザインよりも、臼蓋の軟骨下骨もしくは象牙化骨を温存することの方が、ソケット耐用性に重要であることが判明した。

大腿骨側手術手技と大腿骨コンポーネント

大腿骨側の手術手技については、Harris らが、大腿骨コンポーネント末梢の大腿骨髄腔に栓をしてセメント固定する第2世代のセメント手技によって、大腿骨コンポーネントの耐用性が向上したことを報告してきた⁷⁾。しかし、Charnley THA では、Johnston のシリーズでも⁸⁾、Eftekhar の症例や当科の症例でも、その臨床効果は明らかではなかった⁹⁾。Charnley THA の大腿骨コ

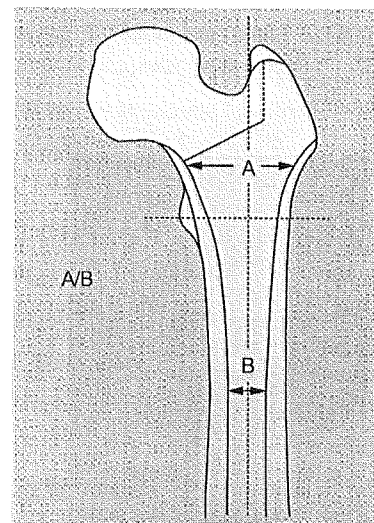


図6 大腿骨近位髄腔形状の指標

Canal Flare Index = A/B. この値が3未満の寸胴な髄腔を、stovepipe canal と呼ぶ。

(Noble, et al 1988)

ンポーネントの耐用性は概して良く、第1世代と第2世代セメント手技間で有意差がなかった。Klapach らも、両手術手技群の良結果の理由を、Charnley 大腿骨コンポーネントのデザインと大腿骨コンポーネント表面仕上げに帰している⁸⁾。

彼らは、同時に、髓腔内セメント充填が良いほど大腿骨コンポーネントの耐用性が良かったとも述べている。従って、第2世代のセメント手技は、

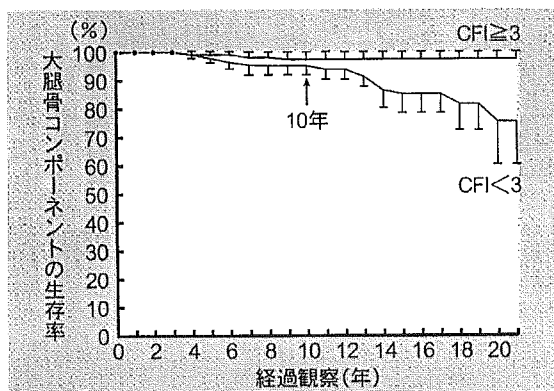


図7 大腿骨コンポーネントのX線の生存率

20年生存率は、Canal Flare Index (CFI) が3以上の場合は98%で、3未満の stovepipe canal の場合は75%。

彼らのようなエキスパート股関節外科医には必要ないかもしれないが、一般の整形外科医には良好な髓腔内セメント充填を再現性良くために有用であると考えられる。

Charnley 大腿骨コンポーネントの耐用性は概して良好で、その理由はシングルテーパーでストレートな大腿骨コンポーネントデザインと大転子を切離する外側進入法のため髓腔内至適設置が得やすいことなどによると考えられている。大腿骨コンポーネントの表面仕上げが粗くなるほど、大腿骨コンポーネントの固定破綻が高率となることが示されている¹⁰⁾。Charnley 大腿骨コンポーネントの表面仕上げは、satin-finish で、matte-finish ほど粗くはないが、スムーズではない。Charnley 大腿骨コンポーネントの良好な耐用性は、この表面仕上げを、大腿骨コンポーネントデ

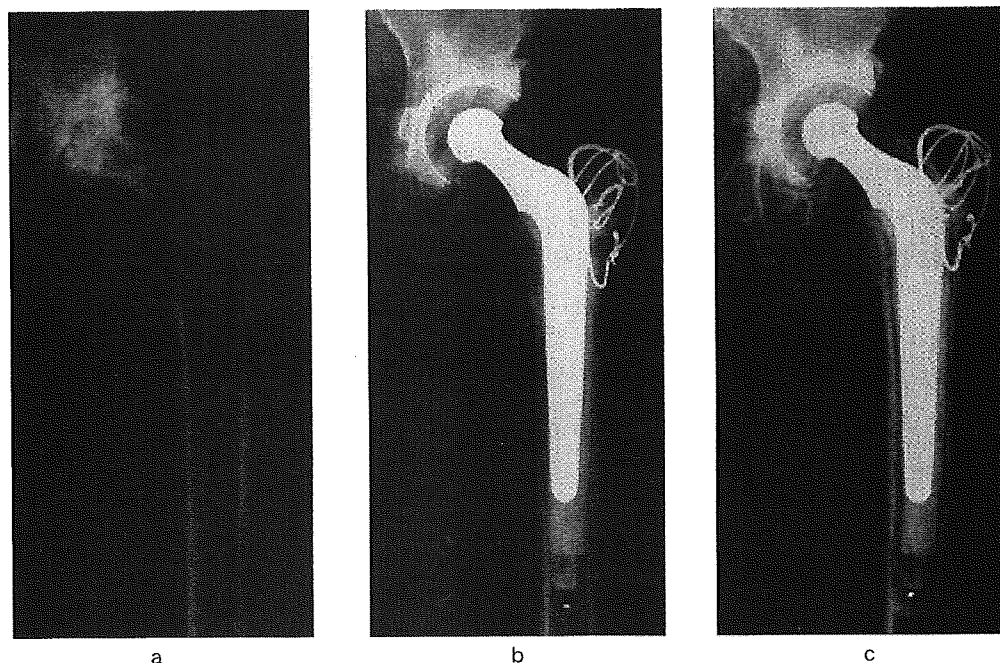


図8 症例2 (50歳, 女, 亜脱臼性 OA) の股関節前X線前後像

- a : 術前 : stovepipe canal (CFI = 2.4)
- b : 術直後
- c : 術後3年 : 大腿骨コンポーネントはゆるみ (移動) を生じている。

ザインでカバーしているためと思われる。

股関節の骨の質と構造の不良

Charnley THA の非感染性固定破綻（ゆるみと骨融解）とポリエチレンの急速摩耗（ ≥ 0.2 mm/年）の危険因子を同定するために、初回 Charnley THA 405 関節を検討した¹¹⁾。多変量生存率解析で危険因子の検討を行ったが、終点は再置換術もしくはX線学的固定破綻とした。再置換術とX線学的固定破綻を終点としたソケットの20年生存率はそれぞれ90%と84%であった。（図2）。大腿骨コンポーネントの生存率については、それぞれ95%と90%であった。（図3）。ソケットに関しては21項目、大腿骨コンポーネントについては22項目について、耐用性を制限する危険因子の検討を行った。（表1，2）。

再置換術とX線学的固定破綻のどちらを終点としても、ソケットの固定破綻の危険因子はポリエチレンの急速摩耗と骨質の不良（atrophic OA）¹²⁾であり、大腿骨コンポーネントのそれは骨の構造の不良（stovepipe canal [広くストープパイプ状の髓腔] であること）であった。

ポリエチレンの急速摩耗は5.2%に生じたが、その関連因子は大腿骨コンポーネントの材質の改良だけであった。1981年に大腿骨コンポーネントのステンレススチールの種類が、CFT 100からより硬く強度の高いOrtron 80に変わった。この変更によって、急速摩耗の発生頻度が12.7%から0.4%に有意に減少し、平均年摩耗も0.066 mm/年から0.045 mm/年に有意に低下した。

ソケットのゆるみの危険因子は、CFT 100群ではポリエチレンの急速摩耗とatrophic OAであることであったが、Ortron 80群ではatrophic OAであることだけであった。（図4）。BombelliはX線的に股関節症（OA）を、骨棘形成の著しいHy-

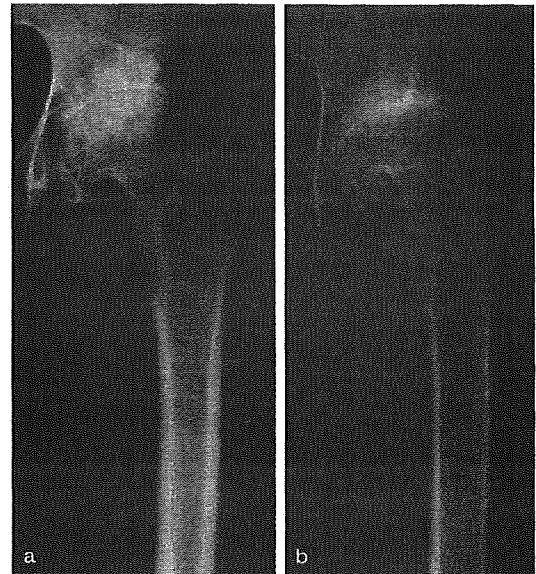


図9 症例3（女，亜脱臼性OA）の股関節前X線前後像

- a : 初診時：48歳，Canal Flare Index = 3.2
b : 術直前：63歳，Canal Flare Index = 2.2
stovepipe canal となっている。

pertrophic OA，中等度の Normotrophic OA，骨棘形成がほとんどない Atrophic OA に分類したが¹²⁾，Atrophic OA でソケットの耐用性が不良であった。（図5）。

Nobleらは¹³⁾，大腿骨近位の髓腔形状を示す canal flare index（図6）を考案し，この値が3未満の寸胴な髓腔をストープパイプ状髓腔と呼んだ。ストープパイプ状髓腔の症例では，大腿骨コンポーネントの耐用性が不良であった。（図7，8）。

Ortron 80を用いたCharnley THAの耐用性を制限する危険因子は，ポリエチレン摩耗ではなく，骨の質の不良（atrophic OA であること）と構造の不良（stovepipe canal であること）であった。術前待機中に stovepipe canal を生じた症例を図9に示す。THAの耐用性をさらに向上させるためには，股関節の骨の質と構造の不良を生じる機

atrophic OA : OA = osteoarthritis, 骨棘形成に乏しいOAであること

序を明らかにし、それらの対策を見出すことが必要である。

文 献

- 1) Eftekhar NS, Pawluk RJ: Role of surgical preparation in acetabular cup fixation. In Riley LH Jr (ed). *The Hip : Proceedings of the 8th Open Scientific Meeting of The Hip Society*. St Louis, CV Mosby p.308-328, 1980.
- 2) Charnley J : *Low Friction Arthroplasty of the Hip : Theory and Practice*. Berlin, Springer-Verlag, 1979.
- 3) Charnley J: The future of total hip replacement. In Nelson JP (ed). *The Hip : Proceedings of the 10th Open Scientific Meeting of the Hip Society*. St Louis, CV Mosby, 1982.
- 4) Kobayashi S, Terayama K : Radiology of the hip : a comparison of socket fixation techniques. *J Bone Joint Surg* **72B** : 439-443, 1990.
- 5) Kobayashi S, Terayama K : Factors influencing survival of the socket after primary low-friction arthroplasty of the hip. *Arch Orthop Trauma Surg* **112** : 56-60, 1993.
- 6) Kobayashi S, Eftekhar NS, Terayama K, Iorio R : Risk factors affecting radiological failure of the socket in primary Charnley low friction arthroplasty : a 10- to 20-year follow-up study. *Clin Orthop* **306** : 84-96, 1994.
- 7) Smith SW, Estok DM, Harris WH: Total hip arthroplasty with use of second-generation cementing techniques : an eighteen-year-average follow-up study. *J Bone Joint Surg* **80A** : 1632-1640, 1998.
- 8) Klapach AS, Callaghan JJ, Goetz DD, Olejniczak JP, Johnston RC : Charnley total hip arthroplasty with use of improved cementing techniques. *J Bone Joint Surg* **83A** : 1840-1848, 2001.
- 9) Kobayashi S, Eftekhar NS, Terayama K: Predisposing factors in fixation failure of femoral prostheses following primary Charnley low friction arthroplasty : a 10- to 20-year followup study. *Clin Orthop* **306** : 73-83, 1994.
- 10) Sporer SM, Callaghan JJ, Olejniczak JP, Goetz DD, Johnston RC : The effects of surface roughness and polymethylmethacrylate precoat on the radiographic and clinical results of the Iowa hip prosthesis : a study of patients less than 50 years old. *J Bone Joint Surg* **81A**:481-492, 1999.
- 11) Kobayashi S, Saito N, Horiuchi H, Iorio R, Takaoka K : Poor bone quality or hip structure as risk factors affecting survival of total-hip arthroplasty. *Lancet* **355** : 1499-1504, 2000.
- 12) Bombelli R : *Osteoarthritis of the hip : classification and pathogenesis : the role of osteotomy as a consequent therapy*, 2nd edn. New York : Springer, p98-108, 1983.
- 13) Noble PC, Alexander JW, Lindahl LJ, Yew DT, Granberry WM, Tullos HS : The anatomic basis of femoral component design. *Clin Orthop* **235** : 148-165, 1988.

