

プロスタグランジン E1(以下 PGE1)の誘導体で、経口投与可能なリマプロストの基礎研究において、本剤が馬尾の血流を増加させることにより神経伝導速度の改善を促し、腰部脊柱管狭窄症患者の神経性間欠跛行に有効であることが報告されている。保存療法のなかでも重要な位置づけのリマプロストの腰部脊柱管狭窄症に対する効果を、今まで研究されていない QOL へ与える影響に関して、SF-36 を用いて多施設前向き研究で確認した。また腰痛、下肢痛へ与える効果も、患者本人が記載する VAS スケール、フェイススケールを用いて患者側からみた主観評価を新たに試みた。結果は、投与群 67 例において非投与群 26 例と比較して有意に JOA スコア、腰痛、下肢痛の VAS、SF-36 の体の痛み、活力、社会生活機能の 3 項目においてよい改善が得られた。これは PGE1 の血管拡張作用、血小板凝集抑制作用、赤血球変形能亢進作用などに基づく強力な循環改善作用が効果を示した結果と考える。

To determine the subjective and objective effectiveness of OP-1206,  $\alpha$ -CD (limaprost alfadex) on lumbar spinal canal stenosis, we conducted a comparative clinical study. We recruited 171 subjects and analyzed 93 (54.4%) for comparison. We used the JOA score, VAS, and SF-36 to objectively and subjectively evaluate and subjective evaluation of clinical results. The PGE1 group showed better JOA score, VAS of low back and lower leg pain, and body pain, activity, and social life of SF-36.

## はじめに

近年、高齢化社会到来の中で、腰部脊柱管狭窄症で日常生活上支障のある患者を診察する機会が増えてきている。この腰部脊柱管狭窄症の主症状である神経性間欠跛行に対し、プロスタグランジン E1(以下 PGE1)の誘導体で、経口投与可能なリマプロストの効果が栗原ら<sup>3)</sup>によって報告され、臨床応用されてきた。しかしこの効果判定において患者側に立った visual analog scale(以後 VAS)スケール(図 1)、quality of life(以後 QOL)評価の詳細を検討した報告は少ない。今回の研究目的は、これらの患者立脚アウトカムを従来の他覚評価を含め多施設前向き研究で行い、その結果を報告することである。

## 対象および方法

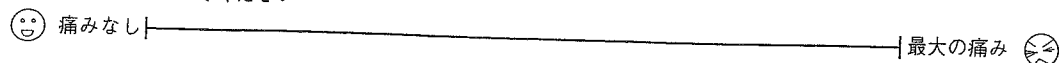
16 施設で行った前向き研究で、リマプロスト投与群(以下、投与群)、リマプロスト非投与群(以下、非投与群)の決定はランダムに行い、両群ともジクロフェナクナトリウムとテプレノンの内服を行った。対象は MRI で確認した腰部脊柱管狭窄症を有する患者で、手術歴、閉塞性動脈硬化症(ASO)、内臓合併症のある患者は除外した。参加者は 171 例で投与群は 110 例、非投与群は 56 例、不明が 5 例で、そのうち 8 週まで経過観察可能であった

93 例(54.4%)、投与群 67 例、非投与群 26 例を対象とした。投与群は男性 37 例、女性 30 例で平均年齢  $66.8 \pm 8.7$  歳、非投与群は男性 11 例、女性 15 例、平均年齢  $68.8 \pm 11.0$  歳であった(表 1)。また罹病期間と馬尾型、神経根型、混合型の病型分類においては両群間には差を認めなかった(表 2)。患者背景として、治療歴、コルセットの有無については投与群と非投与群で両群間に差はなかったが、理学療法に関しては非投与群のほうが受けている確率が高かった(表 3)。また 1 日のうちで一番痛い時間と、仕事内容も調査したが、両群とも起床時と仕事中あるいは終了時に痛みはきつく、仕事内容は運転手などの座り仕事が多かった(表 4、5)。

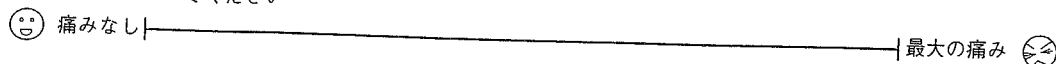
調査項目は JOA スコア(自覚症状、他覚所見、日常生活動作)、腰痛、下肢痛の VAS スコア(10 cm を基準)とフェイススケール(20 段階)(図 1)、QOL 評価の SF-36 とした。これらはすべて担当医が JOA スコアの他覚所見のみを記載し、ほかは第三者が患者に記載の仕方を説明後、待ち時間あるいは家で記載していただき郵送にて回収した。調査は研究開始時、4 週、8 週後に行った。

統計学的検定は  $\chi^2$  検定、Wilcoxon の順位検定、群間比較には Mann-Whitney の U 検定を使用した。

安静にしていたときに感じた腰の痛みは想像可能な最大の痛みを右端に、痛みなしを左端としたとき、どこにあたりますか、×をひとつ線上につけてください



安静にしていたときに感じた下肢の痛みは想像可能な最大の痛みを右端に、痛みなしを左端としたとき、どこにあたりますか、×をひとつ線上につけてください



フェイススケール

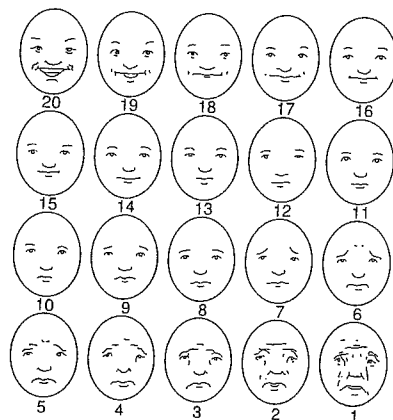


図 1 VAS スケール

10 cm を基本にし、計測をして数値化した。またフェイススケールは 20 段階で評価した。

表 1 投与群、非投与群の性別と年齢分布

		リマプロスト 投与群	非投与群	検定
症例数		67(%)	26(%)	
性別	男性	37(55.2)	11(42.3)	NS
	女性	30(44.8)	15(57.7)	
年齢 (歳)	～39	1(1.5)	0(0.0)	p<0.05
	40～49	1(1.5)	0(0.0)	
	50～59	8(11.9)	7(26.9)	
	60～69	28(41.8)	6(23.1)	
	70～79	26(38.8)	7(26.9)	
	80～	3(4.5)	6(23.1)	
Mean±SD		66.8±8.7	68.8±11.0	NS(1)

検定： $\chi^2$ 検定，Fisher 直接確率  
検定(1)：2 群の T 検定，Wlcoxon 順位検定

表 2 投与群、非投与群の罹病期間と病型分類

		リマプロスト 投与群	非投与群	検定
症例数		67(%)	26(%)	
罹病期間 (年)	～0.9	27(40.3)	13(50.0)	NS
	1～2.9	18(26.9)	6(23.1)	
	3～4.9	10(14.9)	2(7.7)	
	5～9.9	7(10.4)	2(7.7)	
	10～	4(6.0)	2(7.7)	
	記載なし	1(1.5)	1(3.8)	
Mean±SD		4.3±12.3	6.2±19.3	NS(1)
病型分類	馬尾型	25(37.3)	10(38.5)	NS
	神経根型	18(26.9)	8(30.8)	
	混合型	24(35.8)	8(30.8)	

検定： $\chi^2$ 検定，Fisher 直接確率  
検定(1)：2 群の T 検定，Wlcoxon 順位検定

表 3 投与群, 非投与群の治療歴と保存療法

症例数		リマプロスト 投与群	非投与群	検定
		67(%)	26(%)	
治療歴	あり	35(52.2)	18(69.2)	NS
	なし	29(43.3)	8(30.8)	
	記載なし	3(4.5)	0(0.0)	
コルセット	あり	33(49.3)	15(57.7)	NS
	なし	34(50.7)	10(38.5)	
	記載なし	0(0.0)	1(3.8)	
理学療法	あり	20(29.9)	15(57.7)	p<0.05
	なし	47(70.1)	11(42.3)	

検定:  $\chi^2$ 検定, Fisher 直接確率

表 5 投与群, 非投与群の仕事内容

症例数		リマプロスト 投与群	非投与群	検定
		67(%)	26(%)	
重たい物を持つ, 運ぶ		2(3.0)	0(0.0)	NS
立ちっぱなし		4(6.0)	2(7.7)	
座りっぱなし(事務)		1(1.5)	0(0.0)	
座りっぱなし(運転)		10(14.9)	3(11.5)	
その他		20(29.9)	10(38.5)	

検定:  $\chi^2$ 検定, Fisher 直接確率

## 結果

術前の JOA スコア, その自覚症状, 他覚所見, 日常生活動作の点数においては投与群, 非投与群間においては有意差は認めなかった。

JOA スコアでは投与群で 0 週が  $14.2 \pm 5.2$  点から 4 週が  $15.7 \pm 5.0$  点で, 8 週には  $16.4 \pm 5.1$  点へと有意に改善したが, 非投与群では 0 週が  $14.4 \pm 5.4$  点から 4 週で  $15.2 \pm 5.8$  点, そして 8 週では  $15 \pm 6.2$  点で有意な改善を示さなかった。内容別に調べた結果は, 自覚症状では投与群で 0 週が  $3.9 \pm 1.1$  点から 4 週が  $4.5 \pm 1.0$  点, 8 週で  $4.5 \pm 0.8$  点であり有意な改善はなく, 非投与群でも同様に 0 週が  $3.57 \pm 0.7$  点で 4 週が  $4.1 \pm 1.1$  点, 8 週で  $4.4 \pm 0.7$  点であり同様に改善しなかった。

他覚所見では投与群で 0 週が  $4.6 \pm 0.8$  点から

表 4 投与群, 非投与群の痛みの時期

症例数		リマプロスト 投与群	非投与群	検定
		67(%)	26(%)	
朝, 起きたとき		11(16.4)	6(23.1)	NS
夜, 寝るとき		3(4.5)	2(7.7)	
夜中に目が覚めるとき		4(6.0)	1(3.8)	
仕事中または仕事後		14(20.9)	7(26.9)	
その他		9(13.4)	3(11.5)	

(重複あり)

検定:  $\chi^2$ 検定, Fisher 直接確率

4 週が  $5.1 \pm 1.1$  点, 8 週で  $5.3 \pm 1.4$  点で有意に改善したが, 非投与群では改善を認めなかった。

日常生活項目では投与群で 0 週が  $7.5 \pm 1.8$  点, 4 週で  $8.0 \pm 2.0$  点, そして 8 週で  $8.3 \pm 1.7$  点へ改善したが, 非投与群では 0 週が  $7.5 \pm 1.3$  点で 4 週が  $7.5 \pm 1.4$  点, そして 8 週には  $7.3 \pm 1.3$  点で有意な改善を認めなかった(図 2)。

腰痛と下肢痛 VAS は両群間に有意差は認めなかった。腰痛 VAS は 4 週で投与群で改善したのみで, 非投与群では改善していなかった(投与群: 0 週:  $31 \pm 21$ , 4 週:  $24 \pm 21$ , 8 週:  $26 \pm 26$  非投与群: 0 週:  $38 \pm 28$ , 4 週:  $34 \pm 26$ , 8 週:  $32 \pm 26$ )。下肢 VAS では, 4 週, 8 週の投与群でのみ改善していた(投与群: 0 週:  $40 \pm 23$ , 4 週:  $33 \pm 26$ , 8 週:  $34 \pm 26$  非投与群: 0 週:  $38 \pm 26$ , 4 週:  $36 \pm 28$ , 8 週:  $43 \pm 31$ )(図 3)。

腰痛, 下肢痛のフェイススケールでも同様の結果で, 非投与群には改善を認めなかったが, 投与群においては 4 週, 8 週において改善を認めた。腰痛のフェイススケール(投与群: 0 週:  $9.8 \pm 4.9$ , 4 週:  $12 \pm 4.2$ , 8 週:  $12 \pm 4.1$  非投与群: 0 週:  $10 \pm 4$ , 4 週:  $10 \pm 4$ , 8 週:  $11 \pm 4$ )。下肢痛のフェイススケール(投与群: 0 週:  $6.2 \pm 3$ , 4 週:  $9 \pm 4.5$ , 8 週:  $8.7 \pm 5$  非投与群: 0 週:  $9 \pm 3$ , 4 週:  $8.8 \pm 2.8$ , 8 週:  $8.6 \pm 2.6$ )(図 4)。

SF-36 においては体の痛み(投与群:  $36.3 \pm 16.9$  から  $48.1 \pm 15.7$ , 非投与群:  $38.5 \pm 16.3$  から  $44.7 \pm 15.8$ ), 活力(投与群:  $42 \pm 18.3$  から  $52 \pm 20.9$ , 非投与群:  $51 \pm 25.1$  から  $49 \pm 19.4$ ), 社会生活機能(投与群:  $62 \pm 26.9$  から  $70 \pm 26.3$ , 非投与群:  $74 \pm 21.9$  から  $73.9 \pm 19.2$ )において, 薬剤投与

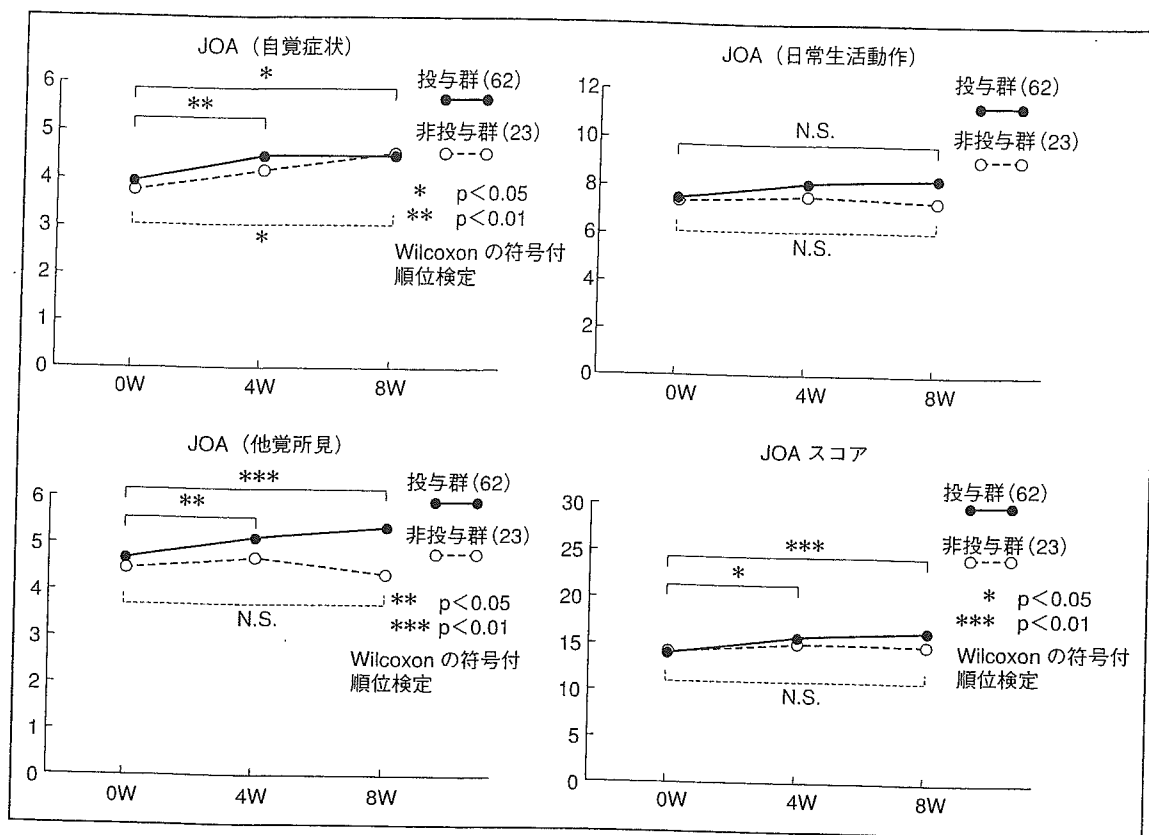


図 2 JOA スコア

自覚症状、他覚症状、日常生活動作に分けて比較検討した。日常生活に関しては両群間に有意差は認めなかったが、自覚症状と他覚症状においては内服群で有意に4週、8週で改善していた。JOA 総合スコアにおいても、内服後4週、8週で有意に改善していた。

前においては、両群間には有意差は認めなかったが、投与後8週においては、投与群のみ改善を認めた。しかし、他の身体機能(投与群:  $52 \pm 20$  から  $58 \pm 20$ , 非投与群:  $48 \pm 18$  から  $49 \pm 14$ ), 日常役割機能(身体)(投与群:  $53.2 \pm 26.5$  から  $56.2 \pm 25.9$ , 非投与群:  $51.1 \pm 25.3$  から  $48.2 \pm 24.1$ ), 全体的健康観(投与群:  $43.6 \pm 15.3$  から  $48.9 \pm 17.2$ , 非投与群:  $49.2 \pm 19.6$  から  $46.8 \pm 20.8$ ), 日常役割機能(精神)(投与群:  $60.2 \pm 28.6$  から  $63.5 \pm 28.7$ , 非投与群:  $65.8 \pm 31.1$  から  $64.1 \pm 24.8$ ), 心の健康(投与群:  $62 \pm 19.5$  から  $65.4 \pm 18.2$ , 非投与群:  $63.8 \pm 20.3$  から  $65.8 \pm 17.8$ )においては、両群間で投与前において有意差は認めず、また8週後においても両群とも改善を認めなかった(図 5-a~h)。

## 考 察

腰部脊柱管狭窄症の主症状である下肢痛、間欠跛行は、神経根、馬尾が脊柱管内、あるいは椎間孔内で機械的圧迫を受け、その結果として起こる神経循環障害が原因とされている。しかし、循環障害が静脈性なのか動脈性なのかなど詳細は明らかではない。保存的治療として、理学療法、コルセット固定などの装具療法、神経根ブロック療法、消炎鎮痛剤と併用での神経循環改善剤の投与があげられる。われわれはこの保存療法すべてを集中的に2カ月間行い、効果がある、なしで、手術の適応を決めてきた。特にリマプロストは血管拡張作用<sup>10)</sup>、血小板凝集抑制作用<sup>15)</sup>、赤血球変形能亢進作用<sup>8)</sup>およびラジカル産生抑制作用<sup>6)</sup>を有し、伊

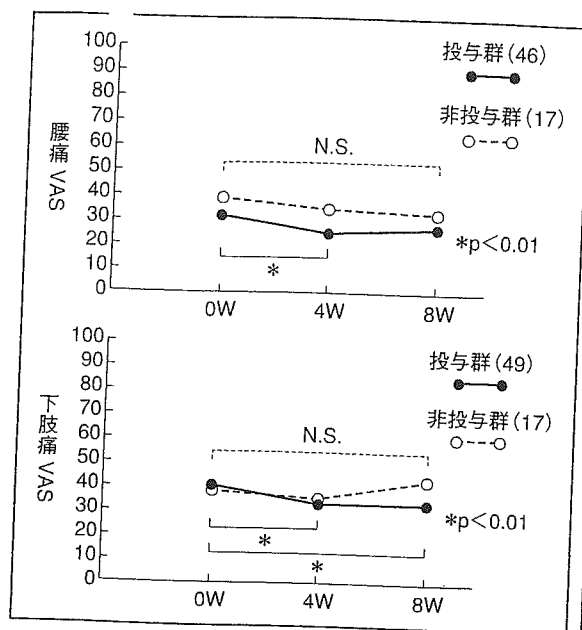


図 3 腰痛と下肢痛の VAS

腰痛に関しては内服群において2週でのみ有意に改善していた。しかし下肢痛に関しては4週、8週ともに内服群で改善していた。

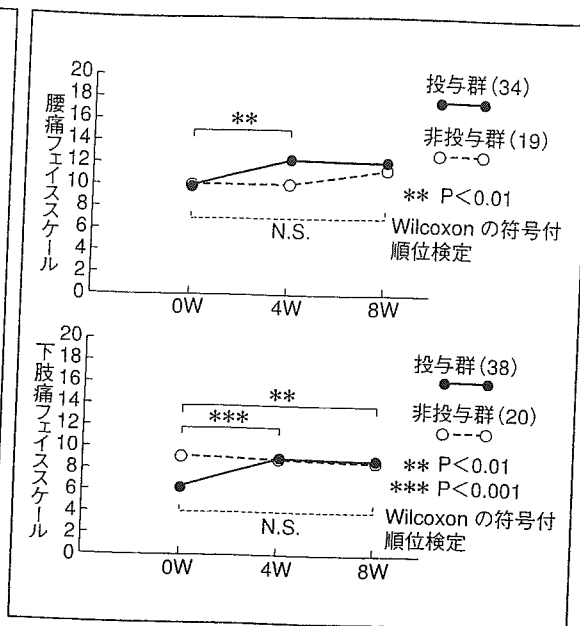


図 4 フェイススケールを使用したの痛みの評価

結果は VAS スケールと同様で、腰痛は内服群が4週でのみ改善し、下肢は4週、8週で有意に改善した。

藤ら<sup>2)</sup>は犬の馬尾狭窄モデルおよび非狭窄モデルにおいて馬尾血流が本剤により増加することを報告し、また鹿山ら<sup>7)</sup>は犬の馬尾狭窄モデルを使用し、本剤が狭窄前部、後部の神経伝導速度を正常に近づけると報告した。また竹信ら<sup>9)</sup>はラットの脊柱管狭窄モデルを作成し、トレッドミルによる歩行障害について本剤の有効性を検討し、有意にリマプロスト投与群の歩行距離がのびていたと報告した。これらの基礎研究において、本剤が馬尾の血流を増加させることにより神経伝導速度の改善を促すことから、腰部脊柱管狭窄症患者の神経性間欠跛行に有効であろうと推察される。このように、保存療法のなかでも重要な位置づけのリマプロストの腰部脊柱管狭窄症に対する効果を多施設前向き研究で、しかもいままであまり研究されていない QOL へ与える影響を SF-36 を用いて確認した。また腰痛、下肢痛へ与える効果も、患者本人が記載する VAS スケール、フェイススケールを用いて患者側からみた患者立脚アウトカムを新たに試みた。結果としては、投与群において有意に JOA スコア、腰痛、下肢痛の VAS、フェイス

スケール、SF-36 の体の痛み、活力、社会生活機能の3項目において良い改善が得られた(表6, 表7)。また紺野<sup>4)</sup>も同様に SF-36 の身体機能と体の痛みに関してはリマプロスト投与群が有意に改善していたと報告している。これは PGE1 の血管拡張作用、血小板凝集抑制作用、赤血球変形能亢進作用などに基づく強力な循環改善作用が効果を示した結果と考えた。意外であったのは、腰痛も投与群において有意な改善をみた点であった。病型としては、神経根型、馬尾型、混合型は均一に散らばっていたが、下肢痛だけでなく、腰痛も有意に改善した理由としては、馬尾、あるいは神経根が機械的圧迫あるいは血流循環障害を受けることによつての神経原性の腰痛が多かったのではないかと推察できる。しかし、今回の研究においては経過観察可能であったのは171例中93例で、follow up 率は54.4%であった。また症例数が少なく、RCTではなかったことが今回の研究の限界であったことは否めない。いずれにせよ、腰部脊柱管狭窄症の保存療法の主体をなすリマプロストが、客観的にも、主観的にも、また QOL に対し

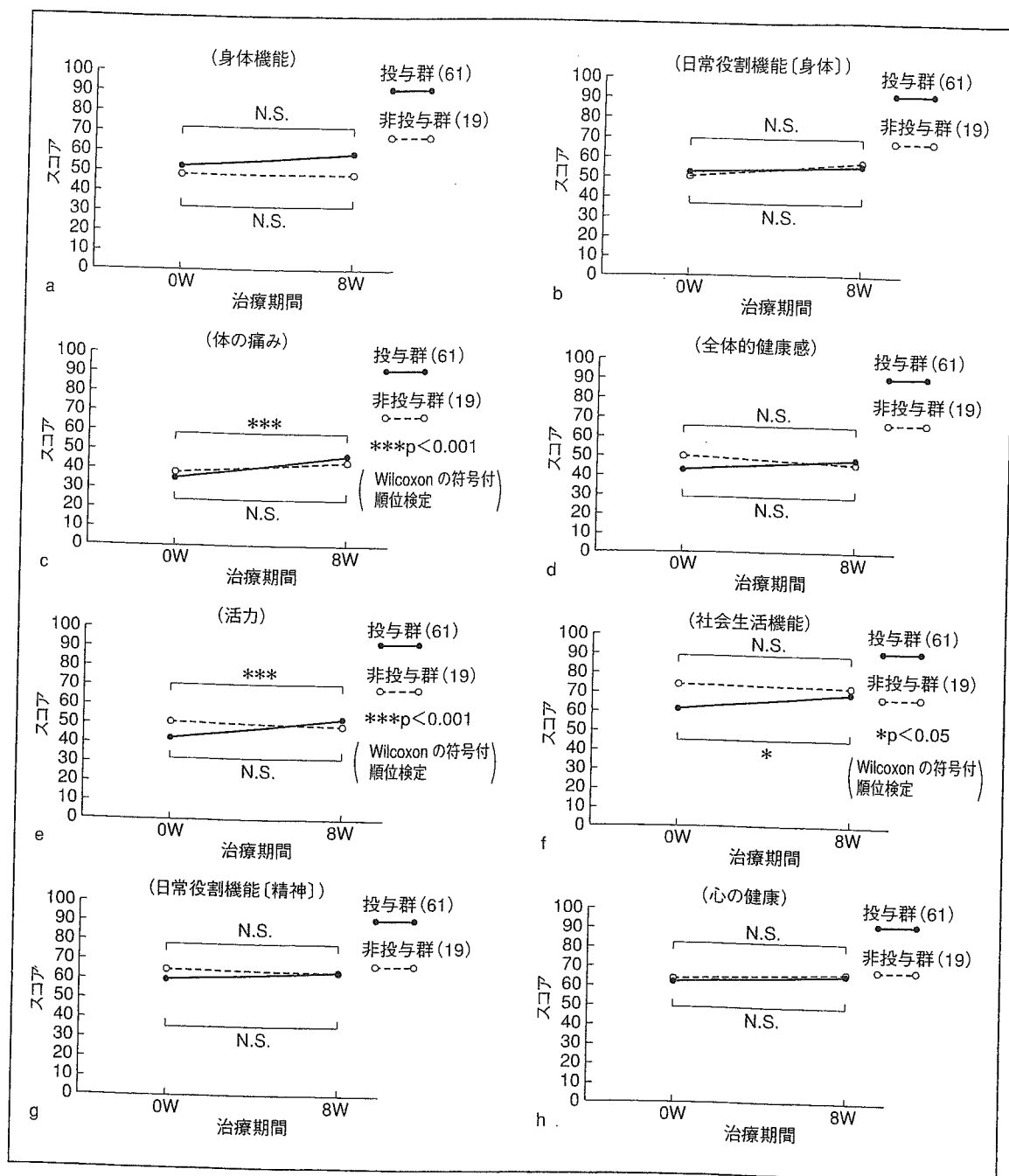


図 5 SF-36 による評価

- a : 身体機能評価では効果がなかった。
- b : 日常役割機能評価では効果がなかった。
- c : 体の痛みに関する評価では効果を認めた。
- d : 全体的健康感の評価では効果がなかった。
- e : 活力評価では効果を認めた。
- f : 社会生活機能評価では 8 週で効果を認めた。
- g : 日常役割機能評価では効果がなかった。
- h : 心の健康評価では効果がなかった。

表 6 JOA, VAS, フェイススケールの結果

	リマプロスト投与群	非投与群
JOA (自覚症状)	○	○
JOA (日常生活動作)	—	—
JOA (他覚症状)	○	—
JOA (合計)	○	—
腰痛 VAS	○	—
下肢痛 VAS	○	—
腰痛フェイススケール	○	—
下肢痛フェイススケール	○	—

○：有意差あり，—：有意差なし

表 7 SF-36 の結果

	リマプロスト 投与群	非投与群
(身体機能)	—	—
(日常役割機能〔身体〕)	—	—
(体の痛み)	○	—
(全体的健康感)	—	—
(活力)	○	—
(社会生活機能)	○	—
(日常役割機能〔精神〕)	—	—
(心の健康)	—	—

○：有意差あり，—：有意差なし

でも効果があることを，前向き研究で明らかにできたことは手術適応，そして手術時期を考慮するうえでの福音は大きい。

## 結 論

われわれの研究で，リマプロストは患者側からみた主観評価，また QOL へもよい効果を及ぼすことが明らかとなった。腰部脊柱管狭窄症の重要な保存療法で，手術適応を考える際の重要な一助になりうると考えた。

## 謝 辞

この研究を行うに当たり，愛知医科大学，井戸田病院，岩田外科・整形外科，江崎病院，岡崎市民病院，春日井整形外科，岐阜社会保険病院，刈谷総合病院，国立長寿医療センター，後藤病院，トヨタ記念病院，名古屋第二赤十字病院，名古屋大学，名城病院，市立半田病院，米田病院（順不同）に多大なご協力をいただいた，ここに記して感謝の意を表す。

## 文 献

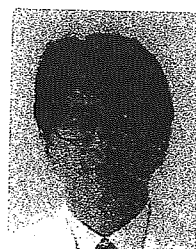
- 1) 橋本英世，岩坂壽二，斧山英毅・他：Prostaglandin E<sub>1</sub>誘導体の血行動態に及ぼす影響。日臨生会誌 11：21-24, 1981
- 2) 伊藤邦臣，長島晃司，竹信敬史・他：OP-1206・

$\alpha$ -CD のイヌの馬尾神経圧迫下における馬尾神経血流に及ぼす効果。基礎と臨床 29：2577-2585, 1995

- 3) 栗原 章，片岡 治，菅原幸子・他：腰部脊柱管狭窄症に対する OP-1206・ $\alpha$ -CD の臨床的有用性。二重盲検比較臨床試験。臨床医薬 12：511-529, 1996
- 4) 紺野慎一：腰部脊柱管狭窄症に対するリマプロストアルファデックスの治療効果の検討。整形外科の最新医療。pp365-370, 先端医療技術研究所, 2003
- 5) 前田義春，金山春洋，岡嶋 泰・他：PGE<sub>1</sub> analogue (ONO-1206) の血小板機能に及ぼす効果について。血液と脈管 13：142-145, 1982
- 6) 丹羽鞠負：皮膚潰瘍を中心とした OP-1206・ $\alpha$ -CD の臨床効果とその薬理作用機序。現代医療 18 (増 II)：243-253, 1986
- 7) 鹿山 悟，紺野慎一，菊池臣一：圧迫下馬尾機能に対する OP-1206・ $\alpha$ -CD (Prostaglandin E<sub>1</sub>誘導体) の効果。基礎と臨床 30：229-236, 1996
- 8) 瀬尾留美，藤岡麻由里，杉岡真紀子・他：赤血球変形能に及ぼす OP-1206・ $\alpha$ -CD の影響。現代医療 20：1374-1380, 1988
- 9) 竹信敬史，勝部伸夫，中井久郎：ラットの馬尾神経圧迫による歩行障害モデルに対する OP-1206・ $\alpha$ -CD の作用。基礎と臨床 30：221-227, 1996
- 10) Tsuboi T, Hatano N, Nakatsuji K, et al：Pharmacological evaluation of OP-1206, a prostaglandin E<sub>1</sub> derivative, as an anginal agent. Arch Int Pharmacodyn Ther 247：89, 1980

# 骨折を防ぐ

国立長寿医療センター機能回復診療部長  
原田 敦



## 1. 高齢者の骨折を防ぐことの意義

高齢者の骨折を防ぐことの意義は大きい。その理由は言うまでもなく、骨折は高齢者の健康長寿を損ねる代表的原因疾患の一つだからである。健康長寿の2つの主要基盤のうち、いくつになっても“動ける”という状況を骨折は一瞬にして“動けない”という介護を要する状況へ急変させてしまう。平成13年度の国民生活基礎調査の介護が必要となった原因についての調査結果をみると、年齢とともに割合が減り続ける脳血管疾患に対して、骨折・転倒は、高齢による衰弱と並んで年齢とともに増加し続け、90歳以上では第2位の原因となる(図1)<sup>1)</sup>。しかも、骨折の急性発症時には、強い疼痛が伴うため、医療を要することがほとんどで、医療の後にも介護を要する場合が多

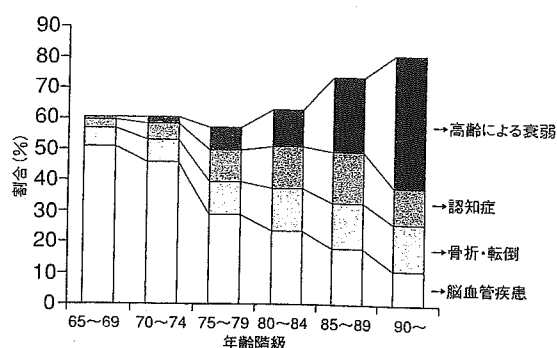


図1 介護を要する原因となった疾患の年齢階級別割合<sup>1)</sup>

前期高齢期では1位を占めるが脳血管疾患は年齢とともに割合が低下し続けるのに対して、骨折・転倒は割合が増え続け、90歳以上では高齢による衰弱に次いで2位の原因となる。

く、その期間も長期に亘ることが少なくない。

このような骨折の高齢期における増加の予測は深刻である。高齢者の骨折の代表で、治

### プロフィール

Atsushi Harada

1977年 名古屋大学医学部卒業、名古屋掖済会病院整形外科 78年 名古屋大学医学部整形外科入局 79年 県西部浜松医療センター整形外科 82年 名古屋大学医学部整形外科医員 85年 久美愛総合病院整形外科、医学博士学位取得 86年 名古屋大学医学部整形外科助手 89年 名古屋大学医学部整形外科講師、国立療養所中部病院整形外科医長 01年 厚生労働省健康局国立病院部併任 04年 国立長寿医療センター機能回復診療部長 専門分野は整形外科、骨粗鬆症、脊椎脊髓外科、リハビリテーション。



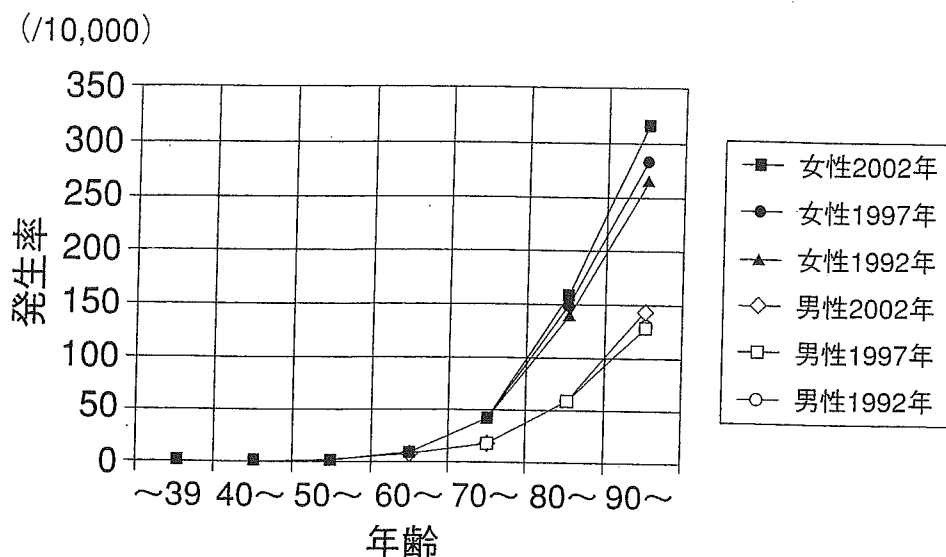


図2 我が国の大腿骨頸部骨折の年齢階級別発生率<sup>3)</sup>

大腿骨頸部骨折は後期高齢期で指数関数的に頻度が上昇する。2002年の調査結果では、それ以前に比して80歳以上の女性と90歳以上の男性で発生率の増加が認められた。

療後も起きているが歩けない以下の身体的自立低下に陥る率が42%<sup>2)</sup>とされる大腿骨頸部骨折を例にとると、この骨折は2002年には117,900人発生し、患者数は15年間で2.2倍増加しており、その年齢別発生頻度は女性が3.7倍で60歳以降は一貫して高く、後期高齢期から指数関数的に急増している。しかも、高齢者母集団の増加によるだけでなく、5年ごとに比較すると80歳以上の女性と90歳以上の男性では、発生率そのものが上昇している(図2)<sup>3)</sup>。我が国の老年人口は今後増加の一途をたどり、ピークに達する2043年には3647万人になるとされているが<sup>4)</sup>、現在の発生率そのものの上昇も続けば、その頃には大腿骨頸部骨折患者は30万人を越える可能性さえある。

このような骨折の増加を仕方ないと座して

待つのではなく、できる範囲から防止策を講じてその予防を実現させて行くことが健康長寿を目指す社会的取り組みとして必要である。高齢者の骨折を防ぐことは、いくつになっても“動ける”という身体的自立を維持することに繋がり、健康長寿の達成に貢献するという大きな意義を有するからである。

## 2. 薬で防ぐ

骨折を予防するために我が国で使用できる薬剤は、現在のところ骨粗鬆症に対する治療薬に限られており、骨粗鬆症を有する患者の将来の骨折リスクを半分ほどに減少させるエビデンスを備えた薬剤も複数登場している。反面、骨量減少や骨量正常の者への骨折予防

エビデンスを有する薬剤は今のところ存在しない。

骨粗鬆症は、骨強度の低下によって骨折リスクが高くなる骨の障害と定義されている<sup>5)</sup>。骨強度は骨量と骨質の両方によって決まるとされるが、臨床的評価が可能な手段のない骨質は扱いようがなく、国際的にはWHOによって設定された骨量、つまり、骨密度による骨粗鬆症診断によって薬剤使用の適応が決まっている。すなわち、骨密度が若年成人値より2.5SD以上低下した場合を骨粗鬆症と診断して治療対象にするというものである。

しかしながら、前述の大腿骨頸部骨折では、患者のうち、骨密度が若年成人値より-2.5SD未満の骨粗鬆症患者は26%に過ぎず、骨密度が若年成人値の-2.5SD以上で-1.0SD未満の骨量減少と診断される者を含めてようやく77%になるという報告<sup>6)</sup>をみると、大腿骨頸部骨折が骨粗鬆症のみならず、骨量減少から骨量正常まで広く生じていることが分かる(図3)。

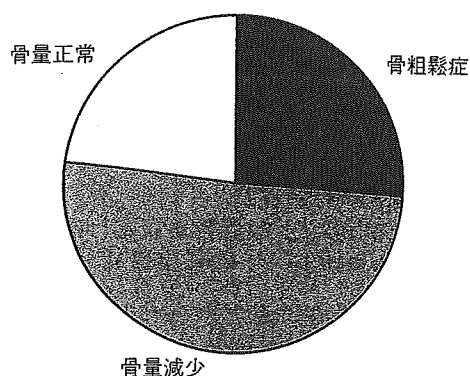


図3 大腿骨頸部骨折患者に骨粗鬆症患者が占める割合<sup>6)</sup>

骨粗鬆症患者は大腿骨頸部骨折患者の四分の一を占めるにすぎないだけでなく、骨量正常者もほぼ同じ割合存在した。

すなわち、骨密度による診断基準で診断された骨粗鬆症患者だけを骨粗鬆症薬で治療しても、大腿骨頸部骨折のうちの四分の一に対するアプローチにしかない。

ここに、我が国の骨粗鬆症の診断基準の特徴である既存骨折評価の重要性が浮上する。つまり、我が国では、骨量減少であっても既存骨折があれば骨粗鬆症と診断するので、WHOの診断基準では見逃されるような骨量減少の段階でも既存骨折という骨折リスクを有する患者も含めて治療対象とすることができる。既存骨折は重要な独立した骨折リスクで、たとえば、大腿骨頸部骨折リスクは既存骨折があるとその部位を問わず2倍以上に増加する<sup>7)</sup>。このような診断基準によって骨粗鬆症と診断された患者は、骨粗鬆症薬による治療によって将来の骨折率を低下させることが可能である。

骨折は部位によって骨粗鬆症薬の治療効果が異なっている。部位別に、脊椎骨折と非脊椎骨折に大きく分けられる。脊椎骨折の中には形態的脊椎骨折が含まれる。多くの形態的脊椎骨折は、転倒などの急性外力にさらされずに時期の特定が困難な状況で発生し、身長短縮や脊柱後彎くらいの症状しかない。自覚症状に乏しいため、医療を要することは少なく、単純レントゲン写真で初めて診断されることが多い。一方、非脊椎骨折は、ほとんどが転倒などの急性外力によって強い疼痛を伴って起り、医療を要することが多く、一般に理解されている骨折の病態に近い。これらの2つの骨折部位別に骨粗鬆症薬の効果をまとめると次のようになる。脊椎骨折に対する骨粗鬆症薬の予防効果(表1)

閉経後骨粗鬆症に対する骨粗鬆症薬の脊椎骨折予防効果に関する無作為比較試験(R-

表1 脊椎骨折に対する骨粗鬆症薬の予防効果<sup>8)</sup>

	相対危険度	95%CI	P
カルシウム	0.77	0.54-1.09	0.14
ビタミンD	0.63	0.45-0.88	<0.01
アレンドロネート (5-40mg)	0.52	0.43-0.65	<0.01
エチドロネート (400mg)	0.63	0.44-0.92	0.02
リセドロネート	0.64	0.54-0.77	0.01
カルシトニン	0.79	0.62-1.00	0.05
ラロキシフェン	0.60	0.50-0.70	0.01
エストロゲン	0.66	0.41-1.07	0.12

有効な薬剤はビタミンD、アレンドロネート、エチドロネート、リセドロネート、ラロキシフェンであった。

andomized Controlled Trial 以下RCTと略す)のメタアナリシスによれば、カルシウム、ビタミンD、アレンドロネート、エチドロネート、リセドロネート、カルシトニン、ラロキシフェン、エストロゲンのうち、脊椎骨折の予防率は、ビタミンDが平均37%で少なくとも12%、アレンドロネートが平均48%で少なくとも35%、エチドロネートが平均37%で少なくとも8%、リセドロネートが平均36%で少なくとも23%、ラロキシフェンが平均40%で少なくとも30%であった<sup>8)</sup>。他の薬剤には有意な脊椎骨折減少がみられなかった。これらのうち、骨折発生率が急上昇する後期高齢期の患者を対象にしているのは、ビタミンDの3試験だけで、他の試験は平均年齢が前期高齢期に属するものばかりであった。そこからこれらのエビデンスは、最も骨折予防が求められる後期高齢期にも通用するかどうかは不明であったが、最近のリセドロネートの80歳以上の患者1,392名だけのデータを再解析した報告をみると、脊椎骨折はリセドロネート投与後1年で81%も減少し、3年でも

44%減少と有効性を保っており、後期高齢期における薬剤による脊椎骨折予防に大きな期待を抱かせる結果であった(図4)<sup>9)</sup>。

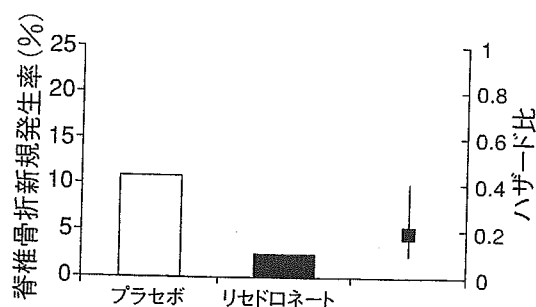


図4 80歳以上の高齢者における  
リセドロネートの脊椎骨折予防効果

80歳以上の骨粗鬆症患者に対してリセドロネートは投与1年で実に81%の骨折予防効果を示した。

非脊椎骨折に対する骨粗鬆症薬の予防効果(表2)  
閉経後骨粗鬆症に対する骨粗鬆症薬の非脊椎骨折予防効果に関するRCTのメタアナリシスによれば、カルシウム、ビタミンD、ア

表2 非脊椎骨折に対する骨粗鬆症薬の予防効果<sup>8)</sup>

	相対危険度	95%CI	P
カルシウム	0.86	0.43-1.72	0.66
ビタミンD	0.77	0.57-1.04	0.09
アレンドロネート (5mg)	0.87	0.73-1.02	0.09
アレンドロネート (10-40mg)	0.51	0.38-0.69	<0.01
エチドロネート	0.99	0.69-1.42	0.97
リセドロネート	0.73	0.59-0.87	<0.01
カルシトニン	0.80	0.59-1.09	0.16
ラロキシフェン	0.91	0.79-1.06	0.24
エストロゲン	0.87	0.92-1.08	0.10

有効な薬剤はアレンドロネート、リセドロネートであった。

アレンドロネート、エチドロネート、リセドロネート、カルシトニン、ラロキシフェン、エストロゲンのうち、非脊椎骨折の予防率は、アレンドロネート (10-40mg) が平均49%で少なくとも31%、リセドロネートが平均27%で少なくとも13%であった。他の薬剤には有意な脊椎骨折減少がみられなかった<sup>8)</sup>。このように非脊椎骨折に対する予防効果は、新しいビスホスホネートの2剤に限られていた。試験参加者の平均年齢はやはり前期高齢期で、後期高齢期における薬効は不明であったが、脊椎骨折と同じになされたリセドロネートの80歳以上の患者だけの再解析では、非脊椎骨折に対する投与3年後の有意な予防効果は認められなかった。その理由として、この再解析では、確実に骨粗鬆症と診断された症例に限って行われており、骨粗鬆症でない患者を含めたためではなく、やはり、後期高齢期における転倒リスクの増大が薬剤効果を相殺したのではないかと考察されている。ちなみに、

転倒骨折の最たるものである大腿骨頸部骨折の予防は、アレンドロネート<sup>10)</sup>とリセドロネート<sup>11)</sup>が70歳代までの骨粗鬆症女性においてエビデンスを有しており、ビタミンDはカルシウム併用で80歳代の老人施設女性において効果が認められた<sup>12)</sup>。さらにエストロゲンもエビデンスがあるも、全身的有害事象が多いため、その使用は推奨されない<sup>13)</sup>。

### 3. 転倒予防で防ぐ

前述したように、後期高齢期の転倒リスク増大は同時期の骨折頻度上昇と密接に関連しているため、転倒リスクを減少させるような運動訓練、環境改善は転倒による骨折の予防に有用な可能性があり、介護予防の目的で転倒予防のための評価と訓練がその効果を期待されている。ただ、これまでのエビデンスによれば、これらの転倒予防策は予想通りに転倒率を減少させて転倒予防に有効であるが、

予想に反して、転倒で起る外傷の減少効果は必ずしも一定せず、骨折に限るとその減少率には差がみられない<sup>14)15)</sup>。つまり、現在のところ転倒予防策だけでは転倒は減らせても骨折まで防げていないという状況であるが、これは転倒という呼称で一括される事象における外傷リスクの大きさは千差万別で、外傷までに至らない転倒と重度外傷を生じる転倒の間に存在する違いなどまだ不明の点が多い。ただし、これらのRCTは、試験デザインが均一性に乏しく、研究の質、量とも不十分な段階であり、この状況でメタアナリシスを実施することはかえって真実を見失う可能性があり、弊害も多いことには注意を喚起するべきである<sup>16)</sup>。

#### 4. プロテクターで防ぐ

転倒によって加わる外力を減衰させて、骨折発生を減らす方策がプロテクターで、現在のところ、大腿骨頸部骨折を対象としてヒッププロテクターが実用化されている。これは下着の大転子部にパッドやヘルメット様の外力保護材を入れて、転倒時に大転子部を保護する仕組みである（図5）。これらのプロテクターはそれぞれ差はあるものの、一定の外力減衰能を有しており、大転子から打撲する転倒時に着けていれば、必ず一定の骨折率減少が期待される。この方法は、転倒による骨折リスクの高い高齢者に適応がり、当然ながら大腿骨頸部骨折しか減らせないが、薬剤や運動訓練と違って着けた直後から有効性を発揮するのが優れた点である。転倒骨折のリスクが高い高齢者は、身体的及び精神的な虚弱性が高いことが多く、認知症合併も多い。その

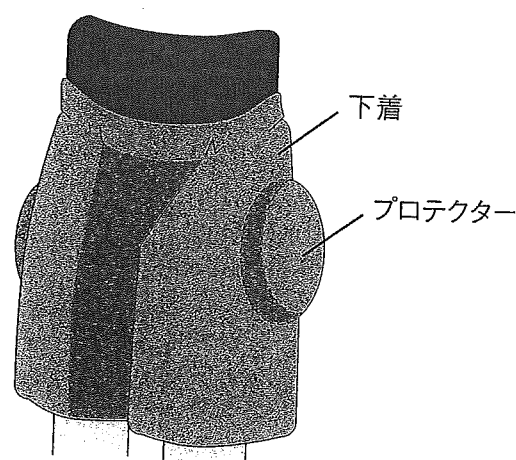


図5 ヒッププロテクター

ヒッププロテクターは転倒時に大転子が打撲して生じる大腿骨頸部骨折を、大転子部を保護することで予防しようという装具である。

ため、リスクを十分理解して自発的にヒッププロテクターを装着できることは少なく、コンプライアンスが容易に低下してしまうのが欠点である。ヒッププロテクターは転倒リスクの低い高齢者にも負担感の割にはリスクが高くないので、やはりコンプライアンスは低くなる。このように転倒時に着用していれば有効であるが、着用していなければまったくの無効であるため、転倒時着用率が大腿骨頸部骨折予防率に最も関連する因子である。

ヒッププロテクターのRCTも多く行われており<sup>17)~28)</sup>、大腿骨頸部骨折の予防結果は、個人別あるいは群別の無作為化法および居住場所によって異なっていた（表3）。メタアナリシス<sup>29)</sup>では、ヒッププロテクターにより大腿骨頸部骨折は、群別無作為化試験では60%減少したが、個人別無作為化試験では有意な効果は認められなかった。また、居住場所別

表3 ヒッププロテクターのRCT<sup>(17)・(28)</sup>

発表者	居住場所	無作為化	相対危険度	95%CI
Lauritzen	老人施設	Cluster	0.44	0.20-0.93
Ekman	老人施設	Cluster	0.34	0.12-1.01
Kannus	老人施設と在宅	Cluster	0.34	0.19-0.61
Harada	老人施設	Cluster	0.11	0.01-0.84
Meyer	老人施設	Cluster	0.53	0.32-0.87
Heikinnheimo	老人施設	Individual	0.20	0.02-1.63
Chan	老人施設	Individual	0.39	0.11-1.43
Cameron	老人施設	Individual	1.17	0.44-3.08
Hubacher	老人施設	Individual	1.49	0.31-7.12
Cameron	在宅	Individual	0.94	0.53-1.68
van Schoor	老人施設	Individual	0.93	0.50-1.72
Birks	在宅	Individual	3.3	0.62-14.8

ヒッププロテクターによる大腿骨頸部骨折予防効果は無作為化と居住場所によって異なっていた。

にも差がみられ、ヒッププロテクターが有効であった試験はすべて老人施設で行われたもので、反対に、在宅の高齢者を対象に行った試験はすべて大腿骨頸部骨折の予防効果は認められなかった。ヒッププロテクターを使用するプログラムを施設にて施行した場合は有効だが、在宅高齢者個人に任せればコンプライアンスが低下するため効果は低いということを示唆する。

## 5. まとめ

高齢者の骨折を予防は実現可能なことになってきている。骨粗鬆症の診断がなされた、特に既存骨折を有する骨粗鬆症由来の骨折リスクが高い者には、骨粗鬆症薬を有効に使用することで、骨折リスクを低下させることができる。さらに、転倒リスクが高い老人施設入所者には、ヒッププロテクターの使用が薦められる。

## 文献

- 1) 高齢者を取りまく世帯の状況：国民生活基礎調査報告/厚生省大臣官房統計情報部編。東京：厚生統計協会、「第3号、平成13年」, 2001.
- 2) 大田壽城、原田敦、徳田治彦.日本における大腿骨頸部骨折の医療経済. 日老医誌 2002; 39: 483-488.
- 3) 折茂肇, 坂田清美. 第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績－2002年における新発生患者数の推定と15年間の推移－. 日本医事新報 2004; 4180: 25-30.
- 4) 日本の将来推計人口－平成13(2001)～62(2050)年－. 国立社会保障・人口問題研究所編, 厚生統計協会2002
- 5) NIH Concensus Development Panel. JAMA 2001; 285: 785-795
- 6) Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al:

- Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1108-12
- 7) Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721-39
  - 8) Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 570-578
  - 9) Boonen S, McClung MR, Eastell R, El-Hajj Fuleihan G, Barton IP, Delmas P. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 1832-9.
  - 10) Adachi JD. Alendronate for osteoporosis. Safe and efficacious nonhormonal therapy. *Can Fam Physician* 1998; 44: 327-32
  - 11) McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40
  - 12) Gillespie WJ, Avenell A, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD000227
  - 13) Anonymous. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002; 288: 321-33
  - 14) Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, Lipsitz LA, Miller JP, Mulrow CD, et al. The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FICSIT Trials. Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques. *Jama* 1995; 273: 1341-7
  - 15) Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, Devlin N. Preventing injuries in older people by preventing falls: a meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 905-11
  - 16) 大高洋平, 里宇明元, 宇沢充圭, 千野直一. エビデンスからみた転倒予防プログラムの効果-1. 狭義の転倒予防-. リハビリテーション医学 2003; 40: 374-388
  - 17) Lauritzen, J B, Petersen, M M, Lund, B. Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 11-13
  - 18) Heikinheimo RJ, Jantti PO, Aho HJ, et al: To fall but not to break - safety pants. 3rd International Conference on Injury Prevention and Control 1996; 576- 578
  - 19) Ekman, A, Mallmin, H, Michaelsson, K, et al.: External hip protectors to prevent osteoporotic hip fractures *Lancet* 1997; 350: 563-564
  - 20) Kannus, P, Parkkari, J, Niemi, S, et al.: Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector *N Eng J Med* 2000; 343: 1506-1513
  - 21) Chan DK, Hiller G, Coore M, et al: Effectiveness and acceptability of a newly de-

- signed hip protector: a pilot study. Arch Gerontol Geriatr 2000; 30: 25-34, 2003; 3
- 22) Hubacher M, Wettstein A.: Acceptance of hip protectors for hip fracture prevention in nursing homes. Osteoporos Int 2001; 12: 794-799
- 23) Harada, A, Mizuno, M, Takemura, M, et al: Hip fracture prevention trial using hip protectors in Japanese nursing homes. Osteoporos Int 2001; 12 :215-221
- 24) Cameron ID, Venman J, Kurrle SE, et al: : Hip protectors in aged-care facilities: randomized trial of use by individual higher-risk residents. Age Ageing 2001; 30: 477-481
- 25) Myer G, Warnke A, Bender R, et al: Effect on hip fractures of increased use of hip protectors in nursing homes: cluster randomised controlled trial. BMJ 2003; 326: 76-80
- 26) Cameron ID, Cumming RG, Kurrle SE, et al: A randomized trial of hip protector use by frail older women living in their own homes. Injury Prevention 2003; 9: 138-141
- 27) van Schoor NM, Smit JH, Twisk JWR, et al: Prevention of hip fractures by external hip protectors. A randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 1957-1962
- 28) Birks YF, Hildreth R, Campbell P, et al: Randomised controlled trial of hip protectors for the prevention of second hip fractures. Age Ageing 2003; 32: 442-444
- 29) Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ: Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. In: The Cochrane Library. Oxford, England: Update Software; issue



## 大腿骨頸部/転子部骨折の 危険因子

- |     |             |      |
|-----|-------------|------|
| 3.1 | 骨に関連した危険因子  | p.28 |
| 3.2 | 骨に関連しない危険因子 | p.37 |

RESEARCH  
QUESTION

1

## 骨密度の低下は危険因子か

## 推奨

Grade A

骨密度の低下は危険因子である。

## ● 解説

DXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) で測定された大腿骨近位部骨密度 1 SD 低下による骨折発生予知能は、血圧 1 SD 上昇の脳血管障害予見能力と同等で、コレステロール濃度 1 SD 上昇の冠動脈疾患予見能力より勝っている。

ただし、骨密度が正常であることは骨折しないことの保証にはならない。骨密度は感度が低く、骨折を生じる個人を同定することはできない。

## ● サイエнтиフィックスステートメント

- DXA で測定された骨密度の低下は大腿骨頸部/転子部骨折の危険因子である (EV level R-I)。
- 大腿骨近位部骨密度が 1 SD 低下することにより大腿骨頸部/転子部骨折の危険率は 2.6 倍になる (EV level R-I)。
- DXA で測定された骨密度以外に手指エックス線撮影から自動測定された骨密度 (EV level R-II) や超音波で測定された骨量低下 (EV level R-I) も骨折予測能力がある。

## ● エビデンス

- 11 の文献における約 9 万人の対象と、うち 2000 人を超える骨折患者の meta-analysis によれば、大腿骨近位部での BMD 計測から大腿骨近位部骨折 (骨密度 1 SD 低下による相対危険度 2.6 (95% CI 2.0~3.5) を予測することが可能である。この予測能は、血圧 1 SD の上昇からの脳血管障害の予見能力と同等で、冠動脈疾患における 1 SD のコレステロール濃度の上昇より勝っていた。ただし、血圧からの脳血管障害の発生予測と同じく、骨密度から骨折発生の予測は可能だが、骨折を生じる個人を同定することはできない。骨折を生じた患者と生じていない患者間で、骨密度には広範なオーバーラップがあり、感度が低く、骨粗鬆症に対するスクリーニングプログラムは推奨できない。骨密度は、骨折が生ずるリスクが増加した人を確認できるが、実際どの人に将来骨折が起こるかの確定はできない (FF03045, EV level R-I)。

- 65歳以上の8134名の女性における65例の大腿骨頸部骨折発生を前向きに1.8年調査した研究では、大腿骨頸部BMDは脊椎、橈骨、踵骨のBMDに比較して大腿骨近位部骨折と高い相関を有しており、BMDの1 SD当たりの減少で、大腿骨近位部骨折のリスクが2.6倍になると報告されている。(FF10045, EV level R-II).
- EPIDOSの登録患者の検討で、平均年齢80.5歳の女性6933人のうち平均体重以下の3546人に大腿骨近位部骨折発生率は、1000人当たり、T-score -2.5以上では5.5人、-2.5から-3.5の間では13.3人、-3.5以下では30.5人であった(FF00311, EV level R-II).
- EPIDOSの登録患者の検討で、75歳以上の7598名の女性の平均2年の追跡の結果、154例が大腿骨近位部骨折を起こした。大腿骨近位部骨折リスクは1 SD減少ごとに、大腿骨頸部で1.9倍(95% CI 1.5, 2.3)、大転子で2.6倍(95% CI 2.0, 3.3)、Ward三角で1.8倍(95% CI 1.4, 2.2)、全身骨では1.6倍(95% CI 1.2, 2.0)増加した。各大腿骨近位部と全身骨のBMDは有意に大腿骨近位部骨折相対危険度と関連した(FF10046, EV level R-II).
- 超音波による骨量値も同じような予後予測能がある。多くの研究結果は、broad band ultrasound attenuationやspeed of soundの計測は骨密度1 SD減少に対するリスク増加の1.5から2.0倍に関連することを示している(FF10047, EV level R-I).
- 65歳以上の9704名の前向き cohort study (the Study of Osteoporotic Fracture) からの大腿骨近位部骨折に関するcase-cohort studyで、手指のエックス線撮影の自動解析で骨密度を評価する方法であるDigital X-ray radiogrammetry (DXR)で測定されたBMDの1 SD当たりの減少で、大腿骨近位部骨折のリスクが1.8倍(95% CI 1.4, 2.2)になると報告されている。これはDXAによる大腿骨頸部には劣るが、他の部位(腰椎、踵骨、前腕)と同様な予測能であった(FF10048, EV level R-II).

## ▶▶ 文 献

- 1) FF03045 Marshall D, Johnell O, Wedel H : Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996 ; 312 : 1254-1259
- 2) FF10045 Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al : Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1993 ; 341 : 72-75
- 3) FF00311 Dargent-Molina P, Douchin MN, Cormier C et al : Breart For The ESGG : Use of Clinical Risk Factors in Elderly Women with Low Bone Mineral Density to Identify Women at Higher Risk of Hip Fracture : The EPIDOS Prospective Study. Osteoporos Int 2002 ; 13 : 593-599
- 4) FF10046 Schott AM, Cormier C, Hans D et al : How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women : the EPIDOS Prospective Study. Osteoporos Int 1998 ; 8 : 247-254
- 5) FF10047 Gluer CC : Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis : expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. J Bone Miner Res 1997 ; 12 : 1280-1288

- 6) **FF10048** Bouxsein ML, Palermo L, Yeung C et al : Digital X-ray radiogrammetry predicts hip, wrist and vertebral fracture risk in elderly women : a prospective analysis from the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2002 ; **13** : 358-365
-