

も強力な骨折予防エビデンスを有する新世代ビスフォスホネートにはこの集団の大腿骨近位部骨折予防のエビデンスはまだない。その理由はおそらく、この集団では、骨強度依存性骨折リスクと転倒依存性骨折リスクが拮抗、あるいは逆転しているためと思われ、ビタミンD3とカルシウム併用の成功もこの両方のリスクに作用してのものと予想される。

さて、もう1つの方策として、本稿の主題であるヒッププロテクターがある。この方法が登場してもう10年以上となるが、当初の好成績と最近の無効例の報告が相みえ、その評価が一定しない段階であるが、その概要を以下に記述する。

ヒッププロテクターの原理と構造

大腿骨近位部骨折の発生には骨強度と転倒外力の2つがかかわっており、転倒外力を上回っていた若年成人の骨強度が高齢期には転倒外力の半分ほどまでに低下することが、高齢期の本骨折増加の基盤にある⁶⁾。この骨強度を越える転倒外力が大転子外側部に加わると、高率に大腿骨近位部骨折が生じることが実験的に確認されており⁶⁾、そこで大転子部に外力拡散や吸収のための素材をおけば、骨に伝播する外力が大いに低下して、骨折リスクが減少することが示されている(図1)⁶⁾。若年成人の大腿骨頸部は7200N程度で骨折するのに対して、高齢者の大腿骨頸部の強度は2100~3100N程度で骨折する骨強度まで低下している。立位からの転倒で大転子部に加わる荷重が5600N程度であることを勘案すれば、骨強度が低下した高齢者が大転子部から転倒する場合には、大腿骨近位部骨折は必発ともいえる⁶⁾。したがって、そのような危険度の高い転倒を起こす確率の高い高齢者には、大転子部にあらかじめ外力減衰装置を付けておくという発想は合理的かつ実用的である。

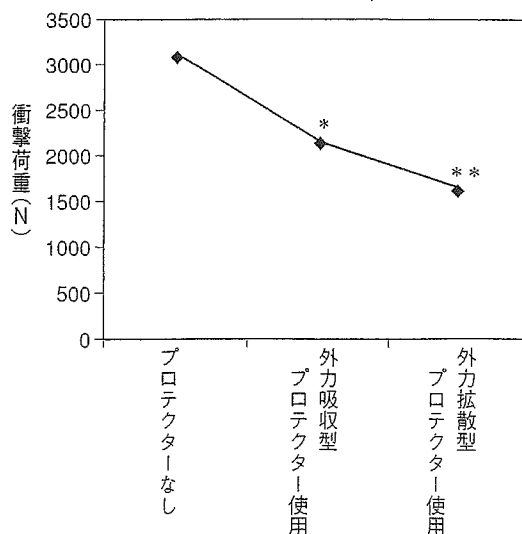
実際のヒッププロテクターの種類は、大きく外力の拡散型と吸収型に分けられる。外力拡散

型プロテクターでは、外力の加わる面積を増やすと同時に素材のもつ弾性による外力減衰を得るもので、ヘルメットと類似する。このタイプは、硬い材料でドーム式に作製されることが多く、硬性ヒッププロテクターとよばれる。軽いが硬いため使用感不良が生じやすく、辺縁にスポンジなどで皮膚の感触を改善する工夫がなされている。外力吸収型では、外力は素材の変形により熱変換されて外力減衰が得られ、クッションと類似する。柔らかい素材でつくられるので、軟性ヒッププロテクターとよばれ、柔らかいが重くなりがちである。両タイプとも、底付けした時点でその力学的効果は失われる。

実際の製品では、ほとんどでプロテクターが下着に組み入れられて大転子部を保護するようにつくられており、日常の下着として使用する(図2)。現在、このような製品は私的製作も入れると多種類つくられており、その正確な把握は困難であるが、ホームページで簡単に調べられる国内販売中の製品は、5種類ほ

図1 ヒッププロテクターの効果の実験的検証

* : プロテクターなしと比較して $p < 0.01$
 ** : 外力吸収型プロテクターと比較して $p < 0.01$



(文献⁶⁾より)

どである(表1)。その一部の力学性能を転倒シミュレーション試験にて調べると、すべての製品でヒッププロテクターなしと比べて外力は低減し、かつ製品間でその性能に差がみられた(図3)。

ヒッププロテクターの臨床試験

大腿骨近位部骨折を主要アウトカムとしたヒッププロテクターの無作為対照比較試験(RCT)は、現在までに14試験^{3), 7)-19)}が発表されており、試験参加者総数は11,819名に到達している(表2)。その多くは、介護施設入居を要する自立レベルの80歳代高齢者である。彼らは、身体的自立が低下して移動、移乗、排泄コントロール、セルフケアなどが困難な状況にあり、かつ精神的自立が低下して理解、問題解決、記憶などが障害されている状況にあると考えられる。そのような対象者をヒップ

図3 ヒッププロテクター製品の力学的比較
落錘式衝撃試験機にて測定した。コントロールおよび各製品の間には検定で有意差(p<0.001)がみられた。

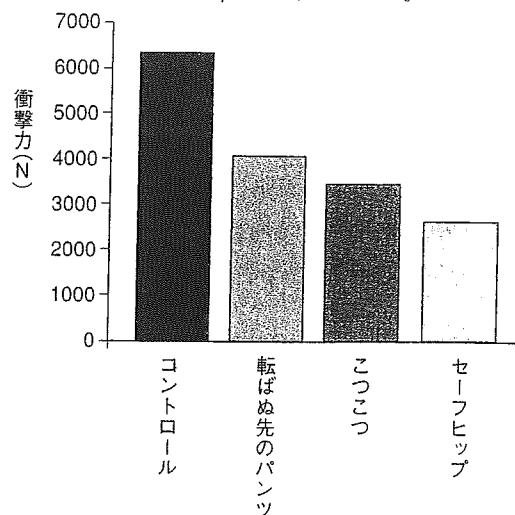


図2 実際のヒッププロテクター
ヒッププロテクターには大きく分けて外力拡散型、すなわちヘルメット式(㊸)と、外力吸収型、すなわち、クッション式(㊹)がある。下着の大転子部にプロテクターが組み込まれている。

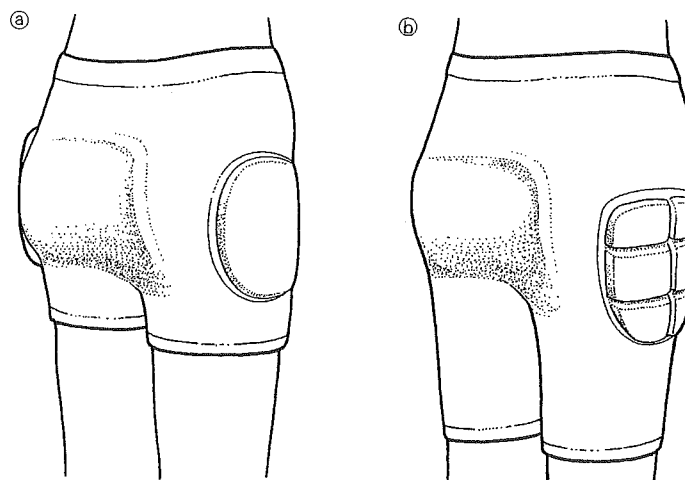


表1 国内で販売中のヒッププロテクター製品

販売会社	製品名	タイプ	価格
TEIJIN	セーフヒップ	外力減衰型	9,500円
MEDICAL PROJECT	ヒップスター	外力吸収型	9,030円
GUNZE	こつこつ	外力吸収型	9,800円-7,900円
Dermeister	転ばぬ先のパンツ	外力吸収型	8,295円
東京ANGEL	クッションパンツ	外力吸収型	4,500円-5,600円

表2 ヒッププロテクターのRCT

(文献3, 7~19より)

発表者	発表年	国	居住状況	参加者数	平均年齢	試験月数	参加基準
Lauritzen	1993	デンマーク	施設入居	665	?	11	老人ホーム入所者
Jantti	1996	フィンランド	施設入居	72	84	12	歩行が可能な転倒歴のある老人ホーム入所者
Ekman	1997	スウェーデン	施設入居	744	84	11	老人ホーム入所者
Chan	2000	オーストラリア	施設入居	71	?	9	老人ホーム入所者
Kannus	2000	フィンランド	施設入居+在宅	1,801	81	18	70歳以上・1つ以上の大腿骨頸部骨折リスク・歩行可能
Harada	2001	日本	施設入居	164	83	13	車椅子以上のADLの老人ホーム入所女性
Hubacher	2001	スイス	施設入居	548	85	10	転倒骨折歴、過去2年に1回以上転倒、不安定歩行、椅子から転落の危険大、転倒防止抑制、視覚低下、痴呆による視覚失認
Cameron	2001	オーストラリア	施設入居	174	85	18	75歳以上、過去3カ月に2回以上転倒か、要入院転倒を1回経験した老人施設居住者
Meyer	2003	ドイツ	施設入居	942	87*	18	70歳以上、寝たきりでない、3カ月以上老人ホームに住む
Cameron	2003	オーストラリア	在宅	600	83	24	女性、自宅在住、高齢者介護医療サービス受けている、74歳以上、前年に2回以上転倒か、要医療転倒1回、1股関節は未手術、同意得るのに十分な認知機能、3カ月は自宅で生活し、1年以上生存する可能性が高い
van Schoor	2003	オランダ	施設入居	561	85	23	老人ホーム、居住型老人施設入所者で、70歳以上、かつ(1)BUA<40、あるいは(2)40<BUA<60かつ転倒リスクファクター2つ、あるいは(3)60<BUA<70かつ転倒リスクファクター3つ
Birks	2003	イギリス	在宅	366	81	14	70歳以上の参加同意のある大腿骨頸部骨折既往者
Warnke A	2004	ドイツ	施設入居	942	87**	15	70歳以上、寝たきりでない、3カ月以上老人ホームに住む
Birks	2004	イギリス	在宅	4,169	78	28	12カ月以内に転倒し、1つ以上の大腿骨頸部骨折リスクを有する70歳以上の女性

*：着用者の年齢。非着用者は86歳。

11,819

**：着用者の年齢。非着用者不明。

表3 ヒッププロテクターによる大腿骨頸部骨折予防効果

(文献^{3),7)-20)より)}

発表者	無作為化	ヒッププロテクター群		コントロール群						
		大腿骨頸部骨折者数	参加者	大腿骨頸部骨折者数	参加者	相対危険度	95%CI	使用ヒッププロテクター	コンプライアンス ^a	Protected fall ^b
Lauritzen	cluster	8	247	31	418	0.44	0.20-0.93	Safehip	24%***	24%
Ekman	cluster	4	302	17	442	0.34	0.12-1.01	JOFA AB	44%	27%
Kannus	cluster	13	653	67	1148	0.34	0.19-0.61	KPH	48%	74%
Harada	cluster	1	88	8	76	0.11	0.01-0.84	Safehip	87%	—
Meyer	cluster	21	459	42	483	0.53	0.32-0.87	Safehip	34%	58%
上記5試験のメタアナリシス*		47	1749	165	2567	0.40	0.29-0.55			
Jantti	individual	1	36	5	36	0.20	0.02-1.63	Safety Pants	68%	77%
Chan	individual	3	40	6	31	0.39	0.11-1.43	新たに製作した	—	—
Cameron 2001	individual	8	86	7	88	1.17	0.44-3.08	Safehip	57%	54%
Hubacher	individual	7	384	2	164	1.49	0.31-7.12	HIPS	36%	—
Cameron 2003	individual	21	302	22	298	0.94	0.53-1.68	Safehip	57%****	—
van Schoor	individual	18	276	20	285	0.93	0.50-1.72	Safehip	37%****	—
Birks 2003	individual	6	182	2	184	3.3	0.62-14.8	Safehip	34%	—
上記7試験のメタアナリシス*		64	1306	64	1086	0.94	0.67-1.31			
Warnke A	cluster	21	237	42	274	0.58	0.34-0.95**	Safehip	34%	58%
Birks 2004	individual	39	1388	66	2781	1.19	0.8-1.78	Safehip	31%****	—

a: コンプライアンスの定義は試験間で一定していない。

b: 大転子から転倒したときにヒッププロテクターが使われていて大転子部を保護した割合。

*: Cochrane Library, 2003による。

** : 著者の手計算による。

*** : 45名のサブグループでのデータ。

**** : 試験開始後12カ月の時点でのコンプライアンス。

プロテクター着用者と非着用者に無作為に分けて、その後の大腿骨近位部骨折発生率を両群で比較している。

それらを見ると(表3)、無作為化が個人ごと(individual randomization)か、施設、病棟、部屋などの集団ごと(cluster randomization)かで、その結果が大きく分かれることになった。2003年までのデータを解析したCochrane Libraryのメタアナリシス²⁰⁾によれば、cluster randomizationによる試験全体では、ヒッププロテクターによって大腿骨近位部骨折を有意に60%減少させる結果となったが、individual randomizationの試験では有意差は得られなかった。2004年にも、両無作為法の試験が1つづ

つ発表されているが、やはり同じ結果であった。Parkerらはcluster randomizationから得られたデータの検定に個人ごとに比較する統計学的解析法を用いる場合、95%信頼区間が実際より狭く算定される傾向があるので、その信頼性が低くなると述べている²⁰⁾。

このように大腿骨近位部骨折のリスクが高い高齢者において、ヒッププロテクター使用が必ずしも有意な骨折減少をもたらさなかった理由は、第1にヒッププロテクターの力学的性能が実際の転倒骨折予防に不十分であること、第2に実際の転倒時にヒッププロテクターを着けていなかったこと、のどちらかであろう。第1の力学的性能については、各製品に差

はあるものの、先述したような一定の外力減衰能を有することは間違いなく(図3)、それは大規模試験では骨折率の差に反映するはずである。しかしながら、転倒時に使用していただければ効果はゼロであり、この転倒時の低使用率がおそらく真の原因と思われる。実際の転倒時にヒッププロテクターで大転子を守れた割合を観察できている試験が半数にすぎないことが、そのことを示唆する。さらに、要介護高齢者は、ヒッププロテクターの必要性が理解できない、自分で着脱ができない、排泄時の障害になるなど、ヒッププロテクター使用の自立ができないため、介護者がそこにかかわらざるをえない。そのような状況で要介護者だけを個人別に無作為化すれば、介護者との間が分断され、ヒッププロテクターのコンプライアンス低下につながる可能性があることも、理由の1つであろう。

おわりに：将来像

大腿骨近位部骨折の予防がますます重要性を帯びてくるこれから、骨強度と転倒の両面から、さまざまな手段でその実現が図られていくことと思われる。その一候補であるヒッププロテクターは、理論的には十分骨折を減少させる能力がありながら、実際の要介護高齢者での骨折予防成績は安定したものにはなっていない。ヒッププロテクターは第二世代へ転換する必要がある、その過程では、医療・介護関係者や行政への啓蒙啓発が進められると同時に、転倒時使用率をあげるための製品開発が最重要課題となると思われる。私見では、力学性能に一定の基準が設けられ、その範囲内で使いやすさが徹底的に追求されることで、コンプライアンスも含めて、本当に有効な新しいヒッププロテクターが生まれてくると考えている。

◆文 献◆

- 1) Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al : International variations in hip fracture probabilities : implications for risk assessment. *J Bone Miner Res*, 17 : 1237-1244, 2002.
- 2) Orimo H, Sugioka Y, Fukunaga M, et al : Trends in the incidence of hip fracture in Japan, 1987-1997 : The third nationwide survey. *J Bone Miner Metab*, 18 : 12-13, 2000.
- 3) Harada A, Mizuno M, Takemura M, et al : Hip fracture prevention trial using hip protectors in Japanese nursing homes. *Osteoporos Int*, 12 : 215-221, 2001.
- 4) Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, et al : Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ*, 308 : 1081-1082, 1994.
- 5) 原田 敦 : 高齢者の転倒・骨折予防. *日本医師会雑誌*, 122 : 1955-1959, 1999.
- 6) Okuizumi H, Harada A, Iwata H, et al : Effect on the femur of a new hip fracture preventive system using dropped-weight impact testing. *J Bone Miner Res*, 13 : 1940, 1998.
- 7) Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B : Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet*, 341 : 11-13, 1993.
- 8) 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, p576- 578.
- 9) Ekman A, Mallmin H, Michaelsson K, et al : External hip protectors to prevent osteoporotic hip fractures. *Lancet*, 350 : 563-564, 1997.
- 10) 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*, 343 : 1506-1513, 2000.
- 11) Chan DK, Hiller G, Coore M, et al : Effectiveness and acceptability of a newly designed hip protector : a pilot study. *Arch Gerontol Geriatr*, 30 : 25-34, 2000.
- 12) Hubacher M, Wettstein A : Acceptance of hip protectors for hip fracture prevention in nursing homes. *Osteoporos Int*, 12 : 794-799, 2001.
- 13) 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*, 30 : 477-481, 2001.
- 14) Meyer 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*, 326 : 76-80, 2003.
- 15) 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*, 9 : 138-141, 2003.
- 16) van Schoor NM, Smit JH, Twisk JWR, et al : Prevention of hip fractures by external hip protectors. A randomized controlled trial. *JAMA*, 289 : 1957-1962, 2003.
- 17) Birks YF, Hildreth R, Campbell P, et al : Randomised controlled trial of hip protectors for the prevention of second hip fractures. *Age Ageing*, 32 : 442-444, 2003.
- 18) Wanke A, Meyer G, Bender R, et al : Predictor of adherence to the use of hip protectors in nursing home residents. *JAGS*, 52 : 340-345, 2004.
- 19) Birks YF, Porthouse J, Addie C, et al : Randomized controlled trial of hip protectors among women living in the community. *Osteoporos Int*, 15 : 701-706, 2004.
- 20) Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ : Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. In : *The Cochrane Library*. Oxford, England : Update Software; issue 3, 2003.

転倒の予防とヒッププロテクターによる骨折の予防

原田 敦

国立長寿医療センター整形外科/はらだ・あつし

はじめに ●

高齢者の骨折は、骨強度リスクと転倒リスクの二つが相俟って発生する。その予防には、この二大リスクのどちらか一方だけではなく、両方を同等に評価して対策を決定する診療システムが必要である(図1)。現在は、骨粗鬆症の診療と転倒予防の診療は別々に行われていることが多く、担当医も異なったり、患者も両方にかかることは少ないようである。しかし、有効な骨折予防実現のためには、これからはこれらが融合して二つの異なる骨折リスクを総合的に扱うことが求められる。

以下に骨折予防のための転倒対策について記述する。

転倒の予防 ●

転倒骨折の予防において、転倒予防に勝る方策はないとわが国の平均的整形外科医が考えていることが、全国調査によって判明している¹⁾。転倒骨折を実際に診療する立場にある整形外科医にとって、交通事故や労災事故で生じた骨折と同様に、転倒骨折も転倒という事故によるものであって、直接原因の転倒事故を減らすことが最も有効な予防法と考えるのはきわめて自然な発想である。そして、転倒事故を減らすためには、転倒の危険因子を改善する必要がある。

1. 危険因子のチェック

転倒の危険因子には大変多くの項目がある。それらは内的因子(身体因子)と外的因子(環境因子)に分けられ、各因子が転倒に関与する関係が鈴木によって整理されたものを示す(図2)²⁾。内的因子の身体的疾患のうち、不整脈、起立性低血圧、一過性脳虚血発作、てんかん発作などによる一過性の意識消失、あるいは視力障害による障害物認識能低下のほかは、ほとんどがバランス能力、筋力、歩行能力を低下させることで易転倒性を増大させるものばかりである。すなわち、この三つの

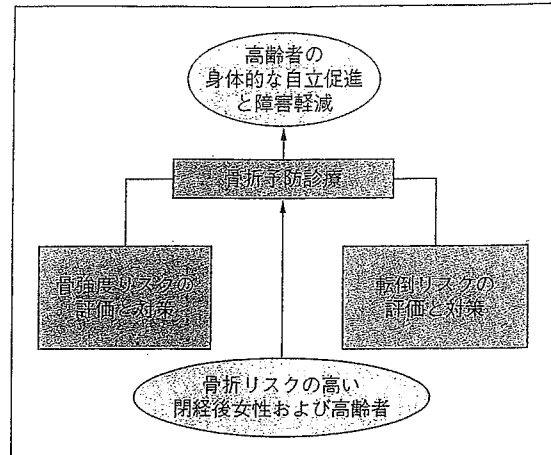


図1 高齢者の転倒による骨折予防のための診療
骨折リスクの高い閉経後女性および男女を問わず高齢者には、骨強度と転倒の両方のリスクを評価して、介入する診療システムが必要である。

能力は加齢変化による衰えに加えて、これらの疾患がさらなる低下の原因となって、転倒の引き金を引いていると考えられる。ほかの内的因子としては、直接、間接に易転倒性を高める可能性のある薬剤が多数存在する。また、外的因子としては、対象者が生活する範囲の屋内、屋外における段差や履物などの不適切がつかずいたり、滑ったりする原因となって転倒を惹起することは容易に理解される。これらの危険因子と独立して強い影響を有する非常に重要な因子に転倒既往がある。大腿骨頸部骨折のリスクは、骨粗鬆症性骨折の既往があると約2倍に増大するとされているが、同じように、転倒も同一人が繰り返すことが多いことは、いくつかの疫学調査で明らかになっている。転倒経験者は3.8倍転びやすいというデータもあり、転倒既往は聴取も比較的容易な、リスク評価時に欠かせない項目である³⁾。

- 高齢者の骨折予防には骨強度リスクと転倒リスクの両方に対策を講じることが必要である。
- 歩行能力の低下と転倒既往は重要な転倒の危険因子である。
- 薬物や生活環境も転倒の危険因子である。

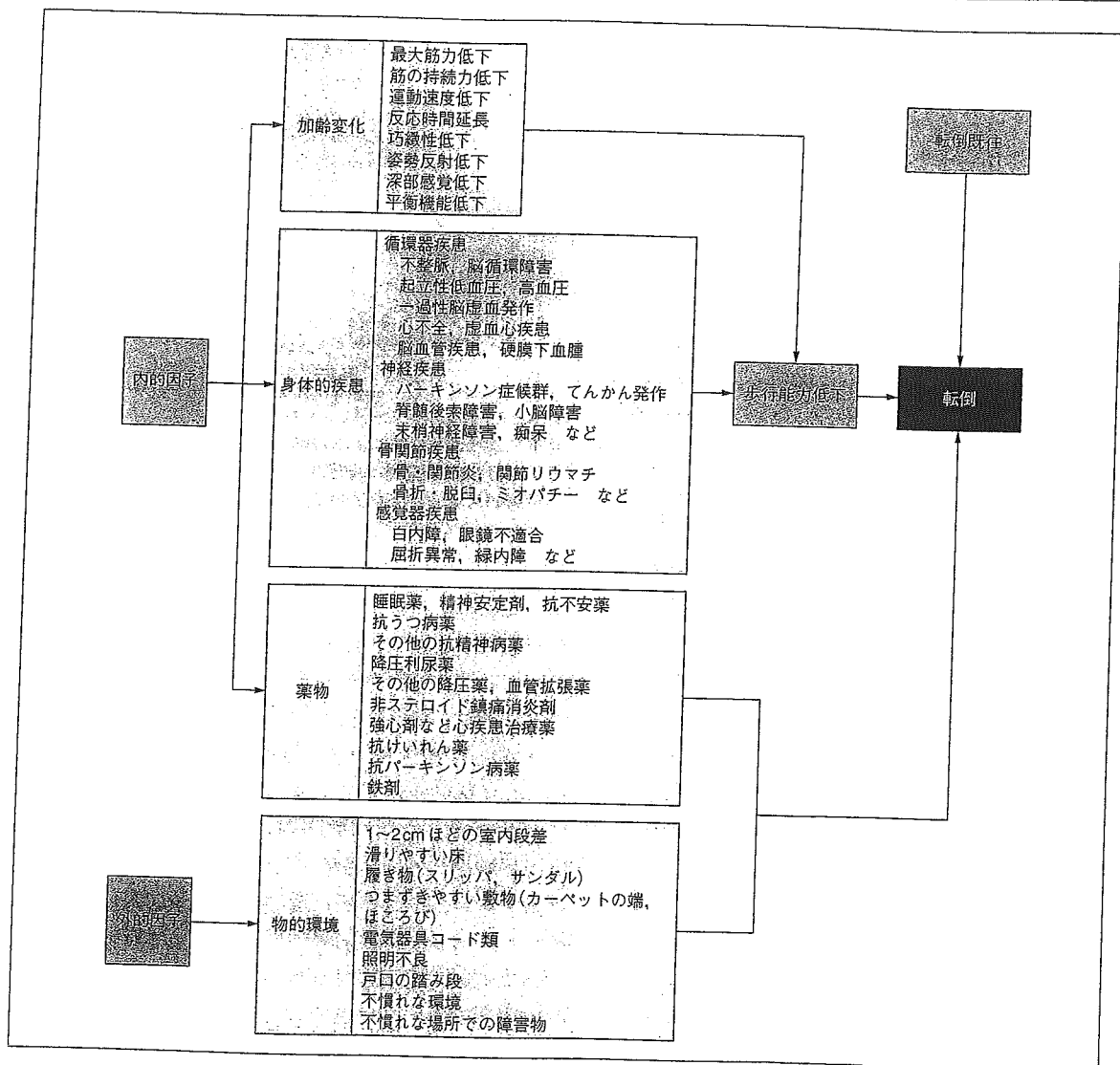


図2 転倒の危険因子

内的因子および外的因子が多数存在するが、それから独立した重要な因子として転倒の既往がある。その評価に当たっては、臓器別専門医、理学療法士、薬剤師、ケアマネージャーなど多くの職種がチームを組んだ体制が必要となる。
(文献2)より改変)

2. 危険因子の改善

転倒予防診療を進める際には、転倒歴、骨折歴、一般病歴、服薬歴などを聴取の後、バランス

能力、筋力、歩行能力を評価して、それらの低下を有する対象者には、原因疾患の鑑別を進め、特定された原因疾患の適切な治療を行う。例えば、

- ④ 転倒の原因となる疾患、薬剤、物的環境など改善可能な因子には可及的に介入する。
- ⑤ バランス、筋力、歩行能力に対する運動訓練を簡便なメニューで継続する。
- ⑥ 転倒予防の大切さはよく認識されており、実践を日常診療に定着させることが重要である。

変形性膝関節症、パーキンソン症候群、うっ血性心不全などを正確に診断してできるだけコントロールする。また、一過性の意識消失や視力障害の原因疾患が明らかにある者も同様に治療による改善を進める。例えば、不整脈、起立性低血圧、一過性脳虚血発作、白内障などに対して、その病態を可及的に探り、最適な治療により改善させる。また、前述のように、多くの薬剤が転倒危険因子でありうることを十分認識し、患者にも説明する必要がある。高齢者は複数の疾患に罹患しており、多剤使用していることが多く、必ず服薬調査を行って基礎疾患の状況に合わせた調整を行う。例えば、睡眠障害による睡眠薬常用はよくみられる例であるが、長時間作用型の睡眠剤使用の場合は、慣れた薬であってもよく説明して、短時間型に切り替えるか、短時間型でも危険度は変わらないとする最近の報告も考慮すれば、睡眠薬そのものの中止も視野に入れて指導する。

このように可変性危険因子に介入してそれを可能な限り改善しながら、低下したバランス能力、筋力、歩行能力に対する運動療法的介入を行う。その内容は、最初に下肢各関節のストレッチングを行い、その後、筋力強化訓練、バランス訓練、足指の運動、関節可動域訓練、歩行指導などを行う。筋力強化の対象部位は、主に腹筋・背筋、臀筋、大腿四頭筋で、方法は、専用機器、重錘バンド、自重などで行う抵抗運動である。代表的な自重による下肢筋力強化法には、スクワット、立位姿勢での踵上げとつま先立ちがある。スクワットは、両手を頭の後ろに組み、両足を肩幅より少し広い位置にして両膝を直角に曲げるまでしゃがみ、元に戻す運動である。バランス訓練は専用の高価な機器もあるが、片足立ち、つぎ足歩行(タンデムゲート)などどこでも容易にできる運動だけでも効果が上がる。例えば、片足立ちは、開眼

で、最初はつかまって片脚起立位を保持し、慣れたらつかまらずに10秒、20秒、30秒、60秒と保持時間を延ばしていく。バランス能力がかなり低下している場合は、最後までつかまりで行ってもかまわない。足指の運動は、足指を握る、開く、つまむなどをタオル巻き取りなどで行う。これらの運動から転倒の予防効果を開花させるためには、長期に継続することが最も大切なポイントである。体力、意欲、環境がそれぞれ異なる高齢者が家庭で続けることができる簡便かつ安全な個別メニューを作成することが求められる。

同時に、家庭内外の物的生活環境が危険因子になることを患者、家族、介護者に十分説明して、その除去、改良を指導する。ただし、あまりにバリアフリーにすると逆に廃用性萎縮が進行してしまう場合もあることには留意すべきである。

以上のような転倒予防が大変重要であることはよく理解されている一方、前述したように、転倒骨折の予防に転倒予防が最も有用と回答した整形外科医の39%しか、自分の診療でそれを実践していないという現実があり¹⁾、これからは転倒予防の実践を日常診療に定着させることが最も重要かつ急がれる課題であろう。最後に、多数のRCTのMeta-analysisによれば、転倒予防が転倒の減少を実現するものの、骨折の予防にはまだ成功していない²⁾ことに留意して、これからのさらなる転倒予防の発展を見守る必要があることをつけ加える。

ヒッププロテクター ●

交通事故は起こらないのが最善であるが、起こってしまったら、被害を最小限にすることが次善の策である。そのための工夫が高度な技術を駆使してシートベルトやエアバッグとして開発され、普及して死亡や重度外傷発生を減らすのに成功している。転倒事故に対する同じアイデアがヒップ

- ① 自動車のシートベルトに相当するのが大腿骨頸部骨折予防のためのヒッププロテクターである。
- ② 立ち上がりにつかまりを要するような、すぐにでも転びそうな高齢者がヒッププロテクターの適応となる。
- ③ ヒッププロテクターは転倒時に着けていれば必ず一定の骨折予防効果がある。

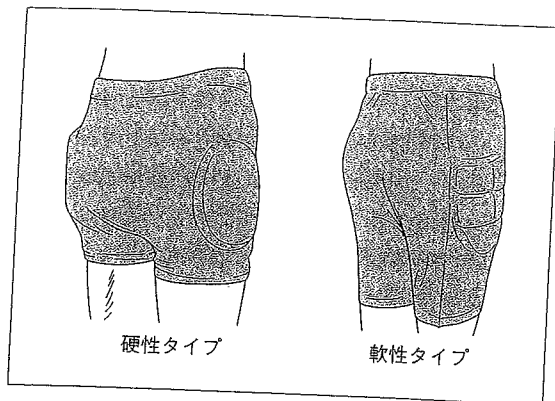


図3 ヒッププロテクター

下着の大転子相当部にプロテクターが入っている。硬性タイプはヘルメット式、軟性タイプはパッド式で、転倒時の衝撃をやわらげる。

プロテクターである(図3)。転倒骨折で最も重篤な大腿骨頸部骨折をターゲットとして、骨折発生の直接原因である大転子部の強打を弱める方法として、1980年代にドイツで始まり、1990年前半からスカンジナビアを中心に徐々に世界に広がった。

1. ヒッププロテクターの適応

この方法は、立ち上がりでつかまりを要するような、すぐにでも転倒しやすく骨折しそうな高リスクの高齢者が適応となる。ちなみに、立ち上がりにつかまりを要する状況は、介護認定が要支援の84.5%、要介護1の89.8%に認められ、介護認定者には、軽度の段階からヒッププロテクターを使用して意味があると考えられる者が多数存在するが、さらに、その中から転倒既往、骨折既往、両親の大腿骨頸部骨折歴、視力障害、やせ、抗うつ薬や鎮静剤服用中、片麻痺、パーキンソン病、痴呆などの項目を有し、かつ完全寝たきりでない者に絞れば、大腿骨頸部骨折リスクのきわめて高く、ヒッププロテクターの最善適応の集団に

なると思われる。ヒッププロテクターのRCTが行われた要介護高齢者のコントロールにおける大腿骨頸部骨折年間発生率をみると平均7.8%であり、在宅一般高齢者の大腿骨頸部骨折率1%と比べて明らかに高い集団である。逆に、外来へ一人で来られるような日常生活が完全自立している高齢者は骨折率の低さと着用負担を考えれば、使用する必要はない。

2. ヒッププロテクターの種類と選択

現在、わが国で購入できる製品は、ホームページ検索でわかる範囲では、6種類あり、いずれも下着の大転子相当部にプロテクターを入れて使用する方式である(表1)。プロテクターには硬いヘルメット式と柔らかいパッド式の2種類ある。これらの製品間の性能の違いは、製品が公的に検定される段階にはまだないが、われわれの試験にても力学的には歴然としている(図3)。一方、最初の受け入れとその後の継続性によるコンプライアンスの違いは明らかにされていない。力学性能をみると、最も劣る製品でも立位からの転倒外力に一致する6312Nを4082Nまでに減らし、転倒外力の35%を減衰できており、これは奥泉らの求めた大腿骨頸部骨折荷重と大腿骨頸部骨密度の直線回帰式[骨折荷重(N)=501+2908×骨密度値, $r^2=0.718$, $p<0.001$]に当てはめると、実に62%の骨密度増加に相当する⁴⁾。しかも、これらの効果が使用開始直後から得られるので、今すぐにでも転倒して骨折しそうな高齢者を目の前にした場合の有力な予防手段となる。

しかしながら、いくら力学性能がよくても転倒時に着けてくれないければ、まったく無効であることはいうまでもない。一概に力学性能がよい製品ほどコンプライアンスが劣ることが多く、履きやすさと続けやすさと力学的性能のどちらを優先して製品選択をすればよいかには、まだ指標は

- ヒッププロテクターにはクッション式とヘルメット式の2種類がある。
- ヒッププロテクターの骨折予防効果は肯定的な報告と否定的な報告が混在する。
- 後期高齢期の骨折予防には転倒リスク対策が地域医療に浸透することが必要である。

表1 販売中のヒッププロテクター製品

販売会社	TEIJIN	MEDICAL PROJECT	GUNZE	Dermeister	東京 ANGEL
製品名	SAFEHIP	POSEY HIPSTAR	こつこつ	転ばぬ先のパンツ	クッションパンツ
タイプ	硬性	軟性	軟性	軟性	軟性
価格	9,500 円	9,030 円	9,800~7,900 円	8,295 円	4,500~5,600 円

ない。ヨーロッパでは製品間の差違を比較できる公的基準の設定が始まっているが、日本ではまだその動きはない。

3. ヒッププロテクターの骨折予防効果

ヒッププロテクターによる大腿骨頸部骨折予防は、介護施設入所者と在宅高リスク者で臨床試験が行われてきた。その総勢 6,708 名に及ぶ Meta-analysis によれば、Cluster randomization による施設ごとあるいは棟ごとの無作為試験では、ヒッププロテクター使用によって 60% の大腿骨頸部骨折減少をみているが、Individual randomization による試験では、その効果は認められなかった⁵⁾。この差には種々の理由が考えられ、Cluster randomization 試験の統計学的解析における 95% 信頼区間の過大評価がその一つと解釈されているが、厳密な Individual randomization によって、同一介護区域内にヒッププロテクター使用者と非使用者の混在がもたらす介護者側の骨折予防意識の停滞も一因と思われる。ヒッププロテクター使用群の大腿骨頸部骨折率が減少しないことは、結局、転倒時にヒッププロテクターを着けていなかったということである。このようにコンプライアンスが不良な点がこの方法の一番の問題点で、着用負担を承知のうえで大腿骨頸部骨折を予防しようとする介護側意識がコンプライアンスの良否に直結して成績向上に結びつく。なぜなら要介護高齢者が自分で大腿骨頸部骨折の脅威を理解して自らの意志でヒッププロテクターを使い続けることは、痴呆や身体虚弱のために期待でき

ないことが多く、介護側が使用継続を促進することが必要となるからである。

おわりに ●

転倒の予防とヒッププロテクターによる骨折の予防について概説した。転倒骨折の予防に転倒予防が最も有望と回答した医師が実際に実施している率は必ずしも高くなく、ヒッププロテクターをよく知っている医師はまだ少ない。しかし、骨強度対策だけで後期高齢期の骨折を減らすことには限界があり、転倒リスクの対策を地域医療を担う立場の医師が専門科を問わず講じることがこれからますます重要になるものと考えられる。

◎

文 献

- 1) Harada, A., Matsui, Y., Mizuno, M. et al. : Japanese orthopedists' interests in prevention of fractures in the elderly from falls. *Osteoporos Int* 15 : 560-566, 2004
- 2) 鈴木隆雄 : 「転倒予防」の実践的リスク評価法. *Osteoporos Jp* 11 : 日本骨粗鬆症学会教育講座 転倒予防シリーズ No.2, 2003
- 3) 大高洋平, 里宇明元, 宇沢充圭ほか : 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* 40 : 374-388, 2003
- 4) Okuizumi, H., Harada, A., Iwata, H. et al. : Effect on the femur of a new hip fracture preventive system using dropped-weight impact testing. *J Bone Miner Res* 13 : 1940-1945, 1998
- 5) Parker, M. J., Gillespie, L. D., Gillespie, W. J. : Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. *The Cochrane Library*, Oxford, England, Update Software ; issue 3, 2003

Hip protector による 大腿骨頸部骨折の予防

原田 敦*

現在までの RCT (randomized controlled trial) によれば、大腿骨頸部骨折リスクの特に高い施設入所高齢者に対して、hip protector を用いるというプログラムが大腿骨頸部骨折発生率を減少させると思われ、在宅の自立した高齢者には適応は少ない。その効果に大きく影響するのはコンプライアンスで hip protector の問題点であり続けている。

Prevention of hip fractures using hip protectors

National Center for Geriatrics and Gerontology, Department of Functional Restoration

Atsushi Harada

Based on the results of 13 randomized controlled trials, programs for the use of hip protectors in institutionalized elderly people with particularly high risks of hip fractures seem to decrease the incidence of hip fractures. On the other hand, there is little indication for the use of hip protectors by elderly people dwelling independently in their own homes. Compliance greatly influences the effect of hip protectors, and continues to be serious problem.

はじめに

大腿骨頸部骨折を生じた患者のうち、WHO (世界保健機関) によって設定された骨密度基準値で骨粗鬆症と診断される T スコアが $-2.5SD$ (標準偏差) 未満の患者は、26% を占めるに過ぎず、骨量減少と診断される T スコアが $-2.5SD$ 以上で $-1.0SD$ 未満の患者を入れてようやく 77% を占めるという報告¹⁾は、この骨折が骨粗鬆症だけで

なく、骨量減少から正常者まで幅広く発生していることを示している。このことを考慮すると、WHO の診断基準による骨粗鬆症患者だけに薬剤による骨粗鬆症治療を行うことで、大腿骨頸部骨折発生の実数を有効に減少させるという、老年医学本来の目的を達成できるかについては疑問が感じられる。

このような骨密度による骨強度判定と実際の大

*国立長寿医療センター 機能回復診療部長 (はらだ・あつし)

腿骨頸部骨折発生の大きな乖離は、本骨折の80%以上が転倒によって起こっているという事実²⁾と、転倒時の大転子部への衝撃力は、高い筋緊張がある場合など、条件によっては、正常若年成人にさえ大腿骨頸部骨折を起こすほど大きなものである³⁾、ということによっても説明され得る。やはり、転倒そのものへの対策なしで、大腿骨頸部骨折の予防を実現することは困難ではなからうか。

ただし、転倒予防策そのものは、いまだに骨折予防、なかでも大腿骨頸部骨折予防には成功しておらず⁴⁾、転倒に関連する対策のうちでは、転倒時の骨折予防策であるhip protectorだけが現時点で大腿骨頸部骨折予防のエビデンスを有している⁵⁾。

■ Hip protector 製品とその普及度

hip protector は、実用化されて最初の臨床試験⁶⁾が報告されてから10年を越え、その間に多くの製品が市場に登場しており、多くの臨床追試も施行されてきた⁵⁾。これらの報告をみると、その効果についてはなお確定的ではなく、言わば賛否両論である。また、その存在の周知度も決して高いとは言えず、筆者による2001年の調査では、わが国の整形外科医が、hip protector についてある程度以上の知識を有していたのは約40%にすぎなかった⁶⁾。

hip protector は、力学的挙動が主に外力拡散である硬性製品と、主に外力吸収型である軟性製品に分けられる。また、通常下着の大転子部に挿入して使用し、protector を入れ替えてできるタイプと、封入されて不可能なタイプがある。現在まで、世界で多くの製品が開発され使われている状況で、日本国内でも、使用されているすべての製品の把握は困難である。昨年後半の段階で、ホームページで調べ得た国内販売品は5種類である。

■ RCT での hip protector 装着の効果

大腿骨頸部骨折をエンドポイントとしたRCT (randomized controlled trial) は、現在まで13試験^{7)~19)}(表1)で、総参加者数は11,819名に達しており、いずれも後期高齢者を対象としている。使われたhip protector は6種類で、そのうち「Safehip」が8試験で用いられて最も多かった。

hip protector 着用群に生じた大腿骨頸部骨折のうち、転倒時にhip protector を着用していても骨折した割合が12試験で平均13.5%であったことは、着用していれば全く骨折しないほど力学的性能が優れている訳ではなく、その限界の一端も明らかとなった。

反面、残りの86.5%の大腿骨頸部骨折は、転倒時に着用せずに発生しており、いかにコンプライアンスが重要であるかが示唆される。このように、有効性に大きく影響するhip protector のコンプライアンスは平均47%で、31%~87%と大きな幅があるが、各試験間で用いられたコンプライアンスの定義が一定でないため、正確な実態把握は難しいと考えられる。いずれにしても、hip protector のコンプライアンスは、シートベルト装着率と同様に、その効果に決定的な影響を与えるが、シートベルトとは違って低いコンプライアンスが、hip protector にとっては依然として大きな課題として残っている。

大腿骨頸部骨折予防効果について、hip protector が有効だったのは13試験のうち5試験で、他は無効であった。無作為化の手法と参加者の生活場所で結果が分かれ、大腿骨頸部骨折を有意に減少させ得た試験はすべてcluster randomization 試験であり、逆に8つのindividual randomization 試験のすべてで有意な骨折減少は認められなかった。また、大腿骨頸部骨折を有意に減少させ得た試験はすべて施設入所者を含む対象のものであり、逆に在宅者のみで行われた試験のすべて

表1 Hip protector のRCT

報告者	無作為化	対象者の生活場所	参加者	年齢	相対危険度 (95%信頼区間)	使用製品	コンプライアンス***	報告年
Lauritzen	Cluster	介護施設	665	-	0.44 (0.01 ~ 0.94)	Safehip	-	1993
Heikinheimo	Individual	介護施設	72	84	0.2 (0.02 ~ 1.63)	Safety Pants	68%	1996
Ekman	Cluster	介護施設	744	84	0.33 (0.11 ~ 1.00)	JOFA AB	44%	1997
Kannus	Cluster	介護施設 と在宅	1,801	81	0.40 (0.2 ~ 0.8) *	KPH	48%	2000
Chan	Individual	介護施設	71	-	0.39 (0.11 ~ 1.43)	Locally made	50%	2000
Harada	Cluster	介護施設	164	83	0.11 (0.01 ~ 0.84) *	Safehip	87%	2001
Cameron	Individual	介護施設	174	85	1.17 (0.44 ~ 3.08)	Safehip	57%	2001
Hubacher	Individual	介護施設	548	85	1.49 (0.31 ~ 7.12)	HIPS	36%	2001
Cameron	Individual	在宅	600	83	0.92 (0.51 ~ 1.68)	Safehip	57%	2003
Meyer	Cluster	介護施設	942	87	0.53 (0.32 ~ 0.87)	Safehip	34%	2003
van Schoor	Individual	介護施設	561	85	0.93 (0.5 ~ 1.72)	Safehip	37%	2003
Birks	Individual	在宅	366	81	3.03 (0.62 ~ 14.83) **	Safehip	34%	2003
Birks	Individual	在宅	4,169	78	1.19 (0.8 ~ 1.78) **	Safehip	31%	2004

* : ハザード比, ** : オッズ比

*** : 各研究におけるコンプライアンスの定義や測定法は一定しておらず、この数値のままで比較することは困難である。
RCT : randomized controlled trial

(文献7~9より)

においては、有意な骨折減少は認められなかった。例えば、Birksらが行った4,169名のRCTでは、在宅者で、12カ月以内に転倒し、1つ以上の大腿骨頸部骨折リスク(骨折歴、低体重、大腿骨頸部骨折家族歴、喫煙者)を有する70歳以上女性を対象として、hip protector装着者とコントロールを28カ月追跡観察したところ、大腿骨頸部骨折はhip protector装着者の2.8%、コントロールの2.4%に生じ、オッズ比は1.19 (95% CI: 0.8 ~ 1.78)と、その有効性は証明されなかった¹⁹⁾。このように在宅者に在宅者自身の管理でhip protector着用をさせるシステムでは、hip protectorの力学的有効性が相殺されてしまうようである。その理由の詳細は明らかでないが、転倒時の非着用率が高いことが一番の要因であろう。

■ おわりに

このように、現時点においてhip protectorは、施設入所者に対するcluster randomization試験のみで大腿骨頸部骨折予防効果を発揮するという結果が明らかとなった。このことから、Cochrane reviewの最新版でも、“大腿骨頸部骨折の高い頻度を背景に有する施設入所高齢者に対して、hip protectorを用いるというプログラムが大腿骨頸部骨折発生率を減少させると思われる”と結論されている⁵⁾ように、自宅から外来通院できる患者のように自立した高齢者には適応は少なく、施設入所高齢者に施設側の転倒骨折予防プログラムとして適応することが有用と考えられる。

文 献

- 1) Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al : Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 164 : 1108-1112, 2004.
- 2) Committee for Osteoporosis Treatment of The Japanese Orthopaedic Association : Nationwide survey of hip fractures in Japan. *J Orthop Sci* 9 : 1-5, 2004.
- 3) Courtney AC, Wachtel EF, Myers ER, et al : Age-related reductions in the strength of the femur tested in a fall-loading configuration. *J Bone Joint Surg* 77-A : 387-395, 1995.
- 4) 大高洋平, 里宇明元, 宇沢充圭ほか : 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* 40 : 374-388, 2003.
- 5) Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ : Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly. In : *The Cochrane Library*. Oxford, England : Update Software ; issue 3, 2004.
- 6) Harada A, Matsui Y, Mizuno M, et al : Japanese Orthopedists' Interests in Prevention of Fractures in the Elderly from Falls. *Osteoporos Int* 15 : 560-566, 2004.
- 7) Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B : Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet* 341 : 11-13, 1993.
- 8) Heikinheimo RJ, Jantti PO, Aho HJ, et al : To fall but not to break-safety pants. 3rd International Conference on Injury Prevention and Control ; 576- 578, 1996.
- 9) Ekman A, Mallmin H, Michaelsson K, et al : External hip protectors to prevent osteoporotic hip fractures. *Lancet* 350 : 563-564, 1997.
- 10) 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* 343 : 1506-1513, 2000.
- 11) Chan DK, Hiller G, Coore M, et al : Effectiveness and acceptability of a newly designed hip protector : a pilot study. *Arch Gerontol Geriatr* 30 : 25-34, 2000.
- 12) Harada A, Mizuno M, Takemura M, et al : Hip fracture prevention trial using hip protectors in Japanese nursing homes. *Osteoporos Int* 12 : 215-221, 2001.
- 13) 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* 30 : 477-481, 2001.
- 14) Hubacher M, Wettstein A : Acceptance of hip protectors for hip fracture prevention in nursing homes. *Osteoporos Int* 12 : 794-799, 2001.
- 15) 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* 9 : 138-141, 2003.
- 16) 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* 326 : 76-80, 2003.
- 17) van Schoor NM, Smit JH, Twisk JWR, et al : Prevention of hip fractures by external hip protectors. A randomized controlled trial. *JAMA* 289 : 1957-1962, 2003.
- 18) Birks YF, Hildreth R, Campbell P, et al : Randomised controlled trial of hip protectors for the prevention of second hip fractures. *Age Ageing* 32 : 442-444, 2003.
- 19) Birks YF, Porthouse J, Addie C, et al : Randomized controlled trial of hip protectors among women living in the community. *Osteoporos Int* 15 : 701-706, 2004.

I. 骨粗鬆症と骨密度測定

3. 骨密度測定の実用

(3) 軟部組織量の測定

はじめに

骨の量を正確に測定する方法として始まった単一光子吸収測定法 (single photon absorptiometry) は、やがて二光子吸収測定法 (dual photon absorptiometry) に発展したが、この方法による体組成組織量の測定が報告されるようになったのは1980年代半ばからである。さらに二重エネルギーX線吸収測定法 (dual energy X-ray absorptiometry: DXA) が登場し、全身および各部位における脂肪量の高精度の算定によって、骨量と軟部組織量の計測能が大きく向上した。以来、我々はDXAの全身モードによって容易に正確で再現性のよい体組成測定ができるようになった。

ただ、この手段は現在のところ広く臨床使用されているとは言い難い。それは骨粗鬆症を対象とした臨床においては、当然ながら最も関心が高いのは骨量であるため、DXAで最も使用される測定モードは腰椎正面と大腿骨近位となり、測定時間の長い全身モードはそれに加えづらいことと、行っても骨量データしか利用しないということが多いからであろう。しかし、高齢者や種々の代謝性疾患を扱う際に、体組成データは貴重な情報を与えてくれる。この項では、DXAによって得られる軟部組織量 (脂肪量 (fat mass: FM) と bone-free lean tissue mass: LTM) について記述する。

I. 軟部組織量測定の意味

軟部組織量を測定する第一の意味は肥満にある。肥満度の評価・判定には体重、体格指数 (body mass index: BMI) と並んで体脂肪量が重要な指標となる。全身脂肪量と体重およびBMIは極めて高い相関関係を有する。

第二の意味は肥満とは逆のやせにある。やせの程度を表すにも脂肪量の増減だけを考える場合は、指標は体重、BMIと体脂肪量で十分であるが、骨粗鬆症や高齢者を診療・研究の対象とする場合、体組成組織全体の減少が重要な意味を持ち、特に高齢者の虚弱性 (frailty) の評価には、筋肉量などに相当するLTMが鍵の一つになる。骨粗鬆症が進行し

て骨強度が低下し、易転倒性も高く容易に脆弱性骨折を生じるような段階に至った高齢者の虚弱性は、骨量のみならず、筋肉量、脂肪量など中胚葉由来組織が全体に減少した病態とも捉え直すことができ、体組成評価は大きな意義を持つ。

II. DXA 法による軟部組織量測定の原理

DXA の全身モードで測定されるのは、全身骨塩量 (total body bone mineral: TBBM)、全身骨塩密度 (total bone mineral density: TBMD)、LTM、FM、軟部組織量 (soft tissue mass: STM [= LTM + FM]) と fat-free mass: FEM (= LTM + TBBM) である¹⁾。

体を通過する時の X 線の減衰は、組成組織、組織の厚さ、X 線エネルギーに依存して決まる。そこで DXA ではエネルギーの異なる 2 種類の X 線を照射して、その減衰率の差から TBBM および STM が測定される。用いられるアルゴリズムは様々であるが、原理的には同じで、pixel 毎の減衰前後の X 線量、軟部組織および骨の質量減衰係数から面積当たりの骨密度、軟部組織密度が計算され、その積分から TBBM、STM が得られる。計算に用いる 2 種のエネルギーの X 線に対する軟部組織の質量減衰係数比は、軟部組織のみの pixel の平均から求められ、骨を含む pixel にも使用される。さらに、この比から脂肪率が求められて FM が算定される。

III. DXA 法による軟部組織量測定の利点

STM のうち FM の計測法には、体密度法 (水中体重法)、体水分法、インピーダンス法・電気伝導度法、近赤外分光法、皮下脂肪厚法などがあり、それぞれ特長を有する。体密度法は、体脂肪率測定法として最も信頼されているが、水中に体を沈めたり、最大呼出時残気量の測定など高齢者には不向きな欠点がある。最も簡便なのは皮下脂肪厚法であるが、測定値の妥当性を得るのに熟練を要し、局所から全身脂肪量を推定するにもおのずと限界がある²⁾。現時点で最も精度が高いのは、DXA、体水分法、体密度法の 3 つから体組成を計算する 4 コンポーネント法とされている。

このような他の方法と比較して、DXA による測定は簡便で、検者間誤差が少なく、信頼性が高い測定値が得られる。脂肪率の標準偏差はおおよそ 1% で、これは他の方法 (体密度法、インピーダンス法) とほぼ同じである。変動係数は 3.8 ~ 6.9% と報告されている。また、他法にはない最大の利点は、LTM が同時に得られることで、かけがえがない。LTM に対する変動係数は 0.6 ~ 1.6% とされている¹⁾。さらに CT や MRI による方法とも異なり、DXA は各 pixel の lean と fat の比率を提供するので、筋肉組織量や脂肪組織量ではなく、LTM、FM を算定する。

IV. DXA 法による軟部組織量測定の問題点

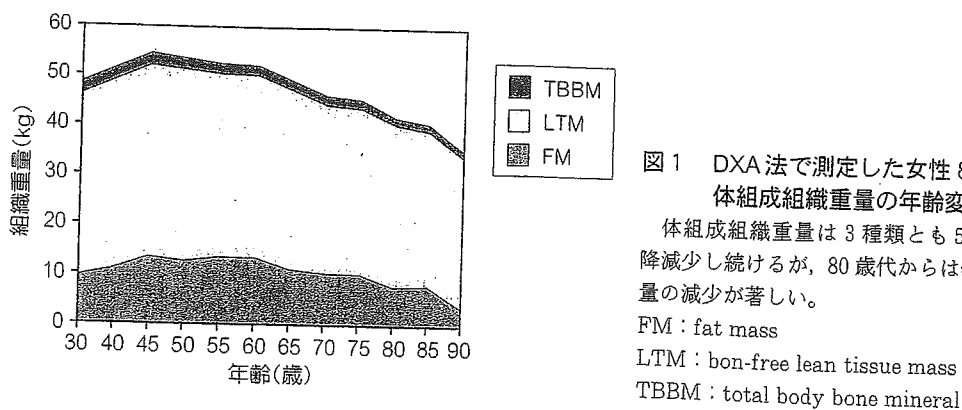
DXA 法では、X線を使用するので被曝が問題となるが、DXA の全身スキャンによる被曝量は、およそ 0.05 ~ 1.5 mrem とされる。この値は通常の胸部 X 線撮影の 5 % 以下である¹⁾。脂肪率に関して、体密度法と DXA からの算出値を比較すると若い男女においては優れて一致するが、高齢者では男性で 6.1%、女性で 5.4% の過小評価が生じていた²⁾。これには高齢者の体幹脂肪が影響していると考えられており、腹部の脂肪量が多いと過小評価になる傾向がある点には注意すべきである。逆に組織構成が単純な四肢では、より正確な評価が可能である。筋肉量の評価において問題になるのは、DXA は体水分と fat-free mass を区別するための水分蓄積による干渉の可能性である。さらに DXA による体組成組織量の測定は、医療保険に認められていないので、研究的な使用しかできないという現実的な問題がある。

V. 測定法の実際

全身骨の測定と同じで、体の前後像を用いる。ポジショニングが極めて重要となる。操作訓練、被検者のポジショニング、データ管理は正確で高精度の結果を得るためには必須である。測定領域からはみ出るような大きい体格の患者や、体厚の大きい人では、軟部組織と骨量の減衰係数が体厚に依存しているため、測定の正確性が劣る。食物や水分摂取からはわずかな影響しか受けないので、検査前の食事制限などは必要ない。

VI. 実際の測定データ

筆者らが測定した女性 826 例における体組成組織重量の年齢変化を図 1 に示す。この患者群では 45 ~ 50 歳をピークに体重は加齢とともに減少し、TBBM, LTM, FM の 3 種の組成とも減少し、特に 80 歳代からは FM の低下が著しいことが伺える。このような状態に陥ると、転倒骨折に対するリスクが高まるのではないかと予想される。



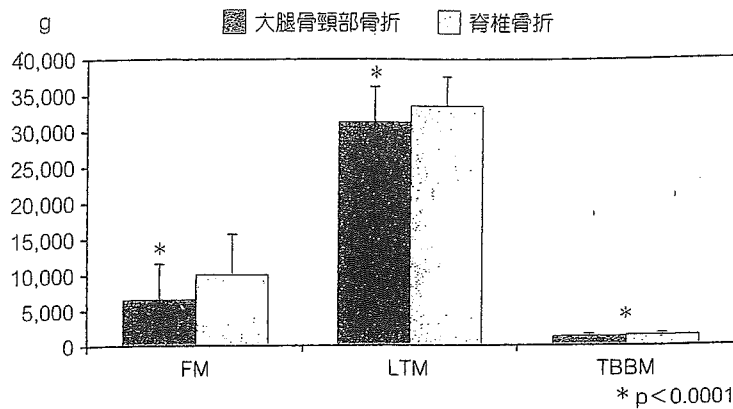


図2 大腿骨頸部骨折例と脊椎骨折例の体組成組織重量の比較

大腿骨頸部骨折 136 例は脊椎骨折 109 例より骨塩量が少ないが、それだけでなく筋肉量に相当する LTM および脂肪量も低値であった。ただし、ロジスティック回帰モデルによる解析によって、体組成組織の中では脂肪量のみにおいて有意な差がみられた。

その検討を転倒骨折の代表である大腿骨頸部骨折で検討すると、やはり体組成組織のうち FM は他より大腿骨頸部骨折に関連が深いことが分かった。65 歳以上の女性の大腿骨頸部骨折 136 例を対象に DXA にて体組成組織量を測定し、同時期に同じ計測を行った 65 歳以上の脊椎骨折を有する骨粗鬆症女性 109 例と比較した。体組成については、FM, LTM, TBBM いずれも大腿骨頸部骨折において低値であった ($p < 0.0001$) (図 2)。ロジスティック回帰モデルでの解析では、年齢、骨量指標と体組成のうち大腿骨頸部骨折に独立して有意に関連する因子は年齢 ($p = 0.0025$) と FM ($p = 0.0130$) で、この骨折発生に脂肪量が少ないことが何らかの悪影響を及ぼしている可能性が示された⁴⁾。

▶ おわりに

DXA による軟部組織量の測定は、骨量測定と同時に簡便に行えて信頼性も高い、大変に有用な方法である。臨床や研究にさまざまな用途があり、これまで以上に普及利用されることが望まれる。

(原田 敦)

◆ 文献

- 1) Lohman TG: Dual energy X-ray absorptiometry. Human body composition P.63-78, 1996, Human Kinetics, P.O. Box 5076, Champaign, IL, USA
- 2) 甲田道子, 宮下充正: 1995 年特別号 肥満症; 皮下脂肪厚法. 日本臨床 53: 189-193, 1995
- 3) Snead DB, Birge SJ, Kohrt WM: Age-related differences in body composition by hydrodensitometry and dual-energy X-ray absorptiometry. J Applied Physiol 74: 770-775, 1993
- 4) 原田 敦, 水野雅士, 鈴木健司ほか: 大腿骨頸部骨折の Body Composition の検討. 日本整形外科学会雑誌 75: S461, 2001

Tiludronate inhibits prostaglandin $F_{2\alpha}$ -induced vascular endothelial growth factor synthesis in osteoblasts

Minoru Yoshida^{a,b}, Haruhiko Tokuda^{a,c}, Akira Ishisaki^a, Yosuke Kanno^a,
Atsushi Harada^d, Katsuji Shimizu^b, Osamu Kozawa^{a,*}

^a Departments of Pharmacology, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu 501-1194, Japan

^b Departments of Orthopaedic Surgery, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu 501-1194, Japan

^c Departments of Clinical Laboratory, National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi 474-8511, Japan

^d Departments of Functional Restoration, National Hospital for Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi 474-8511, Japan

Received 24 June 2004; accepted 10 February 2005

Abstract

We have previously reported that prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) activates p44/p42 mitogen-activated protein (MAP) kinase through protein kinase C (PKC), resulting in the synthesis of vascular endothelial growth factor (VEGF) in osteoblast-like MC3T3-E1 cells, and that in cadronate, a bisphosphonate, amplifies the VEGF synthesis. In the present study, we investigated the effects of tiludronate and etidronate, other bisphosphonates, on the $PGF_{2\alpha}$ -stimulated VEGF synthesis in these cells. Tiludronate reduced the synthesis of VEGF induced by $PGF_{2\alpha}$. The $PGF_{2\alpha}$ -stimulated phosphorylation of p44/p42 MAP kinase was suppressed by tiludronate. On the other hand, etidronate affected neither the VEGF synthesis nor the phosphorylation of p44/p42 MAP kinase elicited by $PGF_{2\alpha}$. Tiludronate attenuated the phosphorylation of both Raf-1 and MEK1/2 induced by $PGF_{2\alpha}$. The VEGF synthesis stimulated by 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA), a direct activator of PKC, was suppressed by tiludronate. The TPA-induced phosphorylations of Raf-1, MEK1/2 and p44/p42 MAP kinase were inhibited by tiludronate. These results strongly suggest that tiludronate but not etidronate suppresses the $PGF_{2\alpha}$ -stimulated VEGF synthesis in osteoblasts, and that the effect of tiludronate is exerted at the point between PKC and Raf-1.

© 2005 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Bisphosphonate; Prostaglandin $F_{2\alpha}$; Vascular endothelial growth factor; Osteoblast

1. Introduction

Bone metabolism is well recognized to be regulated by two types of functional cells, osteoblasts and osteoclasts, the former is responsible for bone formation and the latter for bone resorption (Nijweide et al., 1986). Accumulating evidence indicates that bone resorptive agents such as parathyroid hormone and 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ upregulate RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) expression through binding specific receptors on osteoblasts, suggesting that osteoblasts play pivotal roles in the regulation of bone resorp-

tion (Suda et al., 1999). The bone remodeling results from the finely coordinated process, bone resorption by activated osteoclasts coupled with subsequent deposition of new matrix by osteoblasts. During the process, capillary endothelial cells provide the microvasculature, and osteoblasts and osteoprogenitor cells, which locally proliferate and differentiate into osteoblasts, migrate into the resorption lacuna. Thus, it is currently recognized that the activities of osteoblasts, osteoclasts and capillary endothelial cells are closely coordinated via humoral factors as well as by direct cell-to-cell contact, and that these cells cooperatively regulate bone metabolism (Erlebacher et al., 1995).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is known as a potent angiogenic factor that induces endothelial cell pro-

* Corresponding author. Tel.: +81 58 230 6214; fax: +81 58 230 6215.
E-mail address: okozawa@cc.gifu-u.ac.jp (O. Kozawa).