

liferation, angiogenesis and capillary permeability (Ferrara and Davis-Smyth, 1997). VEGF is recognized to be produced and secreted from various types of cells (Ferrara and Davis-Smyth, 1997). It has been reported that inactivation of VEGF causes impaired trabecular bone formation and expansion of the hypertrophic chondrocyte zone in mouse tibial epiphyseal growth plate associated with the complete suppression of vascular invasion (Gerber et al., 1999). It has been shown that osteoblasts produce and secrete VEGF in response to various physiological agonists (Ferrara and Davis-Smyth, 1997; Harada and Thomas, 2002). On the other hand, it is well recognized that prostaglandins (PGs) act as autocrine/paracrine modulators in osteoblasts and play crucial roles in the regulation of bone metabolism (Nijweide et al., 1986; Pilbeam et al., 1996). Among them, $\text{PGF}_{2\alpha}$ is known as a potent bone-resorptive agent and stimulates the proliferation of osteoblasts and inhibits their differentiation (Pilbeam et al., 1996). We previously showed that $\text{PGF}_{2\alpha}$ stimulates both phosphoinositide-hydrolyzing phospholipase C (PI-PLC) and phosphatidylcholine-hydrolyzing phospholipase D (PC-PLD) (Miwa et al., 1990; Kozawa et al., 1994), recognized to be two major pathways of physiological protein kinase C (PKC) activation (Nishizuka, 1992; Exton, 1999), in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. In addition, we have recently reported that $\text{PGF}_{2\alpha}$ stimulates the VEGF synthesis through PKC-dependent activation of p44/p42 mitogen-activated protein (MAP) kinase in these cells (Tokuda et al., 2003).

Bisphosphonates, stable analogues of pyrophosphate, are generally known as potent inhibitors of bone resorption (Fleisch et al., 2002). They are widely used for the treatment of various metabolic bone diseases associated with increased osteoclastic bone resorption such as Paget's disease, tumoral bone disease, and osteoporosis (Kozawa et al., 1994). Inhibition of osteoclast recruitment, osteoclastic adhesion to bone surface and osteoclast activity are recognized as the main mechanisms of the anti-bone resorptive actions of bisphosphonates (Kozawa et al., 1994). On the other hand, it has been reported that the osteoclast inhibiting action of bisphosphonates is mediated in part through its actions on osteoblasts (Sahni et al., 1993; Nishikawa et al., 1995). Ibandronate and alendronate reportedly induce the synthesis of an inhibitor of osteoclastic bone resorption in osteoblastic cell line CRP 10/30 (Vitte et al., 1996). We previously demonstrated that tiludronate inhibits interleukin (IL)-6 synthesis in osteoblast-like MC3T3-E1 cells (Tokuda et al., 1998). Etidronate, alendronate, pamidronate and olpadronate have been reported to prevent apoptosis of murine primary cultured osteoblasts through the activation of p44/p42 mitogen-activated protein (MAP) kinase (Plotkin et al., 1999). Pamidronate and zoledronate have recently been shown to enhance the differentiation and bone forming activities of primary cultured human fetal osteoblasts (Reinholz et al., 2000). It has also been reported that pamidronate and zoledronate increase osteoprotegerin mRNA in primary human osteoblasts (Viereck et al., 2002). Pamidronate and

clodronate reportedly decrease receptor activator of nuclear factor κB ligand (RANKL) in UMR-106-01 osteosarcoma cells (Mackie et al., 2001). In addition, it has recently been reported that zoledronate upregulates osteocalcin and bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) gene expression in human osteoblast-like cells (Pan et al., 2004b), and decreases membrane RANKL expression by up-regulating tumor necrosis factor- α converting enzyme (Pan et al., 2004a). Thus, it is no longer doubtful that the effects of bisphosphonates on bone metabolism are exerted through not only osteoclasts but also osteoblasts. We have recently demonstrated that incadronate enhances $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced VEGF synthesis through the activation of p44/p42 MAP kinase in osteoblasts (Tokuda et al., 2003). However, the detailed mechanism of bisphosphonates in osteoblasts has not yet been fully clarified.

In the present study, we investigated the effects of tiludronate and etidronate, clinically used bisphosphonates, which are structurally different from incadronate, on the $\text{PGF}_{2\alpha}$ -stimulated VEGF synthesis in MC3T3-E1 cells. Our results strongly suggest that tiludronate, but not etidronate, inhibits the $\text{PGF}_{2\alpha}$ -stimulated VEGF synthesis in osteoblasts, and that the effect of tiludronate is exerted at the point between PKC and Raf-1.

2. Materials and methods

2.1. Materials

$\text{PGF}_{2\alpha}$ and 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) were purchased from Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO). Tiludronate and etidronate were kindly provided by Meiji Seika Co. Ltd. (Kawasaki, Japan) and Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd. (Osaka, Japan), respectively. Phospho-specific p44/p42 MAP kinase antibodies, p44/p42 MAP kinase antibodies, phospho-specific MEK1/2 antibodies, MEK1/2 antibodies, phospho-specific Raf-1 antibodies and β -actin antibodies were purchased from New England Biolabs Inc. (Beverly, MA). Mouse VEGF ELISA kit was purchased from R&D Systems Inc. (Minneapolis, MN). ECL Western blotting detection system was purchased from Amersham Japan (Tokyo, Japan). Other materials and chemicals were obtained from commercial sources. $\text{PGF}_{2\alpha}$ was dissolved in ethanol. TPA was dissolved in dimethyl sulfoxide. The maximum concentration of ethanol or dimethyl sulfoxide was 0.1%, which did not affect the assay for VEGF or the analysis of Western blot.

2.2. Cell culture

Cloned osteoblast-like MC3T3-E1 cells derived from newborn mouse calvaria (Sudo et al., 1983) were maintained as previously described (Kozawa et al., 1997a,b). Briefly, the cells were cultured in α -minimum essential medium (α -MEM) containing 10% fetal calf serum (FCS) at 37 °C in a humidified atmosphere of 5% CO_2 /95% air. The cells were

seeded into 35 mm (5×10^4) or 90 mm (2×10^5) diameter dishes in α -MEM containing 10% FCS. After 5 days, the medium was exchanged for α -MEM containing 0.3% FCS. The cells were used for experiments after 48 h.

2.3. Assay for VEGF

The cells were pretreated with various doses of tiludronate, etidronate or vehicle for 8 h, and then stimulated by $\text{PGF}_{2\alpha}$ or TPA in 1 ml of α -MEM containing 0.3% FCS for the indicated periods. The conditioned medium was collected, and VEGF in the medium was measured by VEGF ELISA kit.

2.4. Analysis of p44/p42 MAP kinase, MEK1/2 or Raf-1

The cultured cells were pretreated with various doses of tiludronate, etidronate or vehicle for 8 h, and then stimulated by $\text{PGF}_{2\alpha}$ or TPA in 4 ml of α -MEM containing 0.3% FCS for the indicated periods. The cells were washed twice with phosphate-buffered saline and then lysed, homogenized and sonicated in a lysis buffer containing 62.5 mM Tris/HCl, pH 6.8, 2% SDS, 50 mM dithiothreitol, and 10% glycerol. For the analysis of p44/p42 MAP kinase, MEK1/2 or Raf-1, the cytosolic fraction was collected as a supernatant after centrifugation at $125,000 \times g$ for 10 min at 4 °C. SDS-PAGE was performed as described by Laemmli (Laemmli, 1970) in 10% polyacrylamide gel. Western blotting analysis was performed as described previously (Kato et al., 1996) by using phospho-specific p44/p42 MAP kinase antibodies, p44/p42 MAP kinase antibodies, phospho-specific MEK1/2 antibodies, MEK1/2 antibodies, phospho-specific Raf-1 antibodies or β -actin antibodies with peroxidase-labeled antibodies raised in goat against rabbit IgG being used as second antibodies. Peroxidase activity on the nitrocellulose sheet was visualized on X-ray film by means of the ECL Western blotting detection system.

2.5. Determination

The absorbance of ELISA samples was measured at 450 nm with EL 340 Bio Kinetic Reader (Bio-Tek Instruments Inc., Winooski, VT). The densitometric analysis was performed using Molecular Analyst/Macintosh (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). Cell viability was assessed by trypan blue dye exclusion test.

2.6. Statistical analysis

The data were analyzed by ANOVA followed by the Bonferroni method for multiple comparisons between pairs, and a value of $P < 0.05$ was considered significant. All data are presented as the mean \pm S.D. of triplicate determinations. Each experiment was repeated three times with similar results.

3. Results

3.1. Effects of tiludronate or etidronate on the $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced VEGF synthesis in MC3T3-E1 cells

We have recently reported that $\text{PGF}_{2\alpha}$ induces the synthesis of VEGF in osteoblast-like MC3T3-E1 cells, and that incadronate amplifies the VEGF synthesis (Tokuda et al., 2003). Thus, we investigated the effects of tiludronate or etidronate on the $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced VEGF synthesis in these cells. Tiludronate, which by itself did not affect the levels of VEGF, significantly suppressed the VEGF synthesis induced by $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Table 1). The effect of tiludronate was significant at 50 μM , which caused about 35% inhibition in the $\text{PGF}_{2\alpha}$ -effect (Fig. 1). Etidronate, which alone did not affect the VEGF synthesis, had little effect on the $\text{PGF}_{2\alpha}$ -stimulated VEGF synthesis (Table 1). The viability of the cells incubated at 37 °C for 48 h in the presence of 50 μM tiludronate or 50 μM etidronate was more than 90% compared to that of the control cells.

3.2. Effects of tiludronate or etidronate on the $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced phosphorylation of p44/p42 MAP kinase in MC3T3-E1 cells

We have previously showed that $\text{PGF}_{2\alpha}$ activates p44/p42 MAP kinase in a PKC-dependent manner, resulting in the VEGF synthesis, in MC3T3-E1 cells (Pilbeam et al., 1996; Tokuda et al., 1999). We next examined the effect of tiludronate or etidronate on the phosphorylation of p44/p42 MAP kinase induced by $\text{PGF}_{2\alpha}$ in these cells. Tiludronate, which alone did not affect the phosphorylation of p44/p42 MAP kinase, significantly suppressed the $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced p44/p42 MAP kinase phosphorylation (Fig. 2). Etidronate, which by itself had no effect on the phosphorylation of p44/p42 MAP kinase, had a limited effect on the phosphorylation of p44/p42 MAP kinase induced by $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Fig. 2).

Table 1
Effects of tiludronate or etidronate on the $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced VEGF synthesis in MC3T3-E1 cells

Bisphosphonate (50 μM)	$\text{PGF}_{2\alpha}$ (10 μM)	VEGF (pg/ml)
–	–	25 \pm 3
–	+	1824 \pm 146
Tiludronate	–	21 \pm 2
Tiludronate	+	1222 \pm 98*
Etidronate	–	23 \pm 2
Etidronate	+	1788 \pm 142

The cultured cells were pretreated with 50 μM bisphosphonate or vehicle for 8 h, and then stimulated by 10 μM $\text{PGF}_{2\alpha}$ or vehicle for 48 h. Each value represents the mean \pm S.D. of triplicate determinations. Similar results were obtained with two additional and different cell preparations. The cell viability after the treatments was more than 90% of the control cells.

* $P < 0.05$, compared to the value of $\text{PGF}_{2\alpha}$ alone.

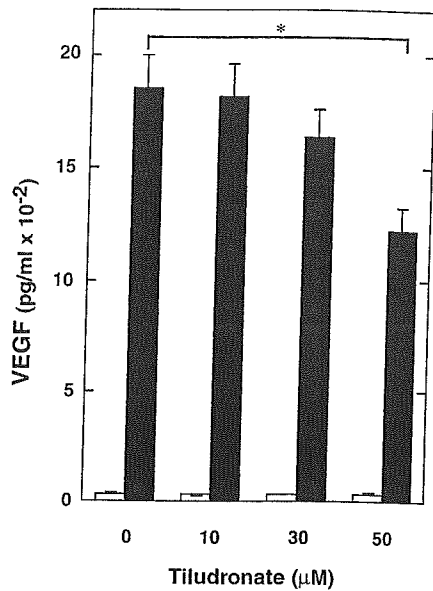


Fig. 1. Effect of tiludronate or etidronate on the PGF_{2α}-induced VEGF synthesis in MC3T3-E1 cells. The cultured cells were pretreated with various doses of tiludronate for 8 h, and then stimulated by 10 μM PGF_{2α} (closed bars) or vehicle (open bars) for 48 h. Each value represents the mean ± S.D. of triplicate determinations. Similar results were obtained with two additional and different cell preparations. The cell viability after the treatments was more than 90% of the control cells. * $P < 0.05$, compared to the value of PGF_{2α} alone.

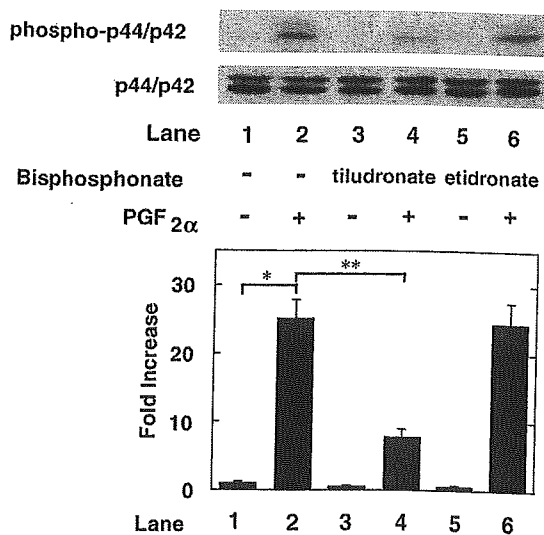


Fig. 2. Effects of tiludronate or etidronate on the PGF_{2α}-induced phosphorylation of p44/p42 MAP kinase in MC3T3-E1 cells. The cultured cells were pretreated with 50 μM tiludronate, 50 μM etidronate or vehicle for 8 h, and then stimulated by 10 μM PGF_{2α} or vehicle for 30 min. Extracts of cells were subjected to SDS-PAGE with subsequent Western blot analysis using antibodies against phospho-specific p44/p42 MAP kinase or p44/p42 MAP kinase. The histogram shows quantitative representations of p44/p42 MAP kinase phosphorylation obtained from laser densitometric analysis. Each value represents the mean ± S.D. of triplicate determinations from three independent experiments. * $P < 0.05$, compared to the value of control; ** $P < 0.05$, compared to the value of PGF_{2α} alone.

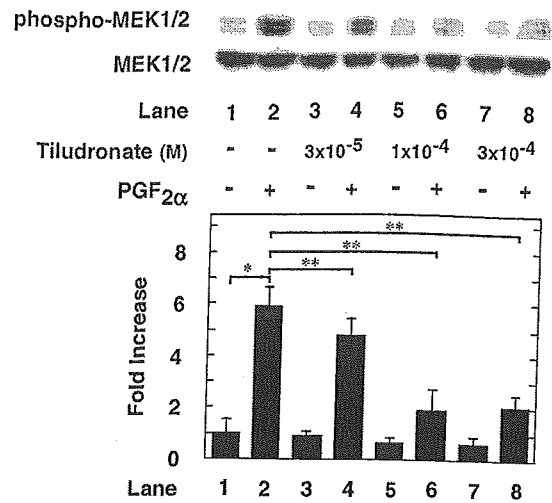


Fig. 3. Effects of tiludronate on the phosphorylation of MEK1/2 induced by PGF_{2α} in MC3T3-E1 cells. The cultured cells were pretreated with indicated doses of tiludronate or vehicle for 8 h, and then stimulated by 10 μM PGF_{2α} or vehicle for 30 min. Extracts of cells were subjected to SDS-PAGE with subsequent Western blot analysis using antibodies against phospho-specific MEK1/2 or MEK1/2. The histogram shows quantitative representations of MEK1/2 phosphorylation obtained from laser densitometric analysis. Each value represents the mean ± S.D. of triplicate determinations from three independent experiments. * $P < 0.05$, compared to the value of control; ** $P < 0.05$, compared to the value of PGF_{2α} alone.

3.3. Effects of tiludronate on the phosphorylation of MEK1/2 or Raf-1 induced by PGF_{2α} in MC3T3-E1 cells

It is well recognized that the activation of p44/p42 MAP kinase is regulated by MEK1/2, activated by the upstream kinase known as Raf-1 (Widmann et al., 1999). We previously demonstrated that PGF_{2α} stimulates the phosphorylation of both MEK1/2 and Raf-1 in MC3T3-E1 cells (Tokuda et al., 2003). To know whether the inhibition by tiludronate of the PGF_{2α}-induced phosphorylation of p44/p42 MAP kinase is due to the suppression of the upstream kinase or not, we next examined the effects of tiludronate on the phosphorylation of MEK1/2 or Raf-1 induced by PGF_{2α} in these cells. Tiludronate, which by itself had a limited effect on the phosphorylation of MEK1/2, significantly inhibited the phosphorylation induced by PGF_{2α} in a dose-dependent manner in the range between 30 and 300 μM (Fig. 3). The inhibitory effect of tiludronate reached almost plateau at 100 μM. The phosphorylation of Raf-1 was hardly affected by tiludronate alone. However, the PGF_{2α}-induced phosphorylation of Raf-1 was significantly suppressed by tiludronate (Fig. 4).

3.4. Effect of tiludronate on TPA-induced VEGF synthesis in MC3T3-E1 cells

To clarify whether the inhibitory effect of tiludronate on the PGF_{2α}-stimulated VEGF synthesis is exerted at a point downstream of PKC or not, we examined the effect of tiludronate on the VEGF synthesis elicited by TPA, a direct

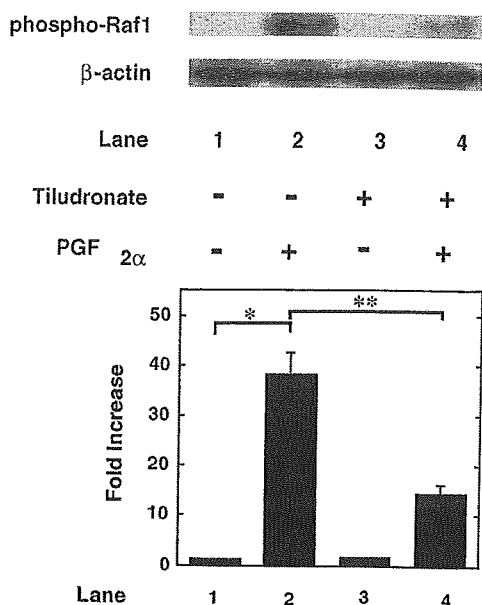


Fig. 4. Effects of tiludronate on the phosphorylation of Raf-1 induced by PGF_{2α} in MC3T3-E1 cells. The cultured cells were pretreated with 30 μM tiludronate or vehicle for 8 h, and then stimulated by 10 μM PGF_{2α} or vehicle for 15 min. Extracts of cells were subjected to SDS-PAGE with subsequent Western blot analysis using antibodies against phospho-specific Raf-1 or β-actin. The histogram shows quantitative representations of MEK1/2 phosphorylation obtained from laser densitometric analysis. Each value represents the mean ± S.D. of triplicate determinations from three independent experiments. **P* < 0.05, compared to the value of control; ***P* < 0.05, compared to the value of PGF_{2α} alone.

activator of PKC (Nishizuka, 1986), in MC3T3-E1 cells. As previously reported (Tokuda et al., 2003), TPA significantly stimulated the synthesis of VEGF, and the VEGF synthesis induced by TPA was markedly suppressed by tiludronate (Table 2).

3.5. Effects of tiludronate on the phosphorylation of p44/p42 MAP kinase, MEK1/2 or Raf-1 induced by TPA in MC3T3-E1 cells

We previously reported that TPA stimulates the phosphorylation of p44/p42 MAP kinase, MEK1/2 and Raf-1 in MC3T3-E1 cells (Tokuda et al., 2003). Therefore, we further

Table 2
Effects of tiludronate on the TPA-induced VEGF synthesis in MC3T3-E1 cells

Tiludronate (50 μM)	TPA (100 nM)	VEGF (pg/ml)
-	-	23 ± 3
-	+	563 ± 45
+	-	21 ± 2
+	+	45 ± 4*

The cultured cells were pretreated with 50 μM tiludronate or vehicle for 8 h, and then stimulated by 100 nM TPA or vehicle for 48 h. Each value represents the mean ± S.D. of triplicate determinations. Similar results were obtained with two additional and different cell preparations.

* *P* < 0.05, compared to the value of TPA alone.

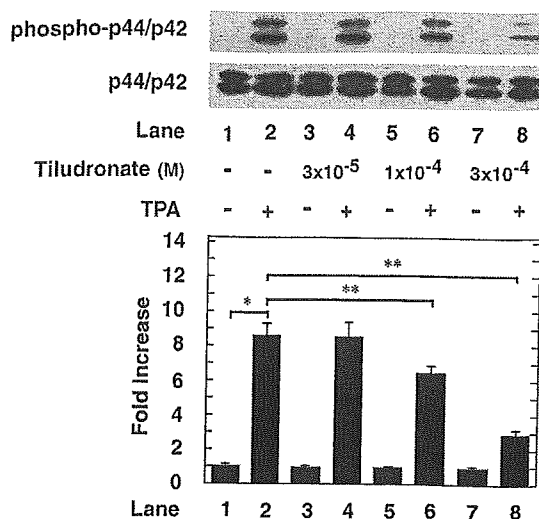


Fig. 5. Effects of tiludronate on the TPA-induced phosphorylation of p44/p42 MAP kinase in MC3T3-E1 cells. The cultured cells were pretreated with indicated doses of tiludronate or vehicle for 8 h, and then stimulated by 100 nM TPA or vehicle for 60 min. Extracts of cells were subjected to SDS-PAGE with subsequent Western blot analysis using antibodies against phospho-specific p44/p42 MAP kinase or p44/p42 MAP kinase. The histogram shows quantitative representations of p44/p42 MAP kinase phosphorylation obtained from laser densitometric analysis. Each value represents the mean ± S.D. of triplicate determinations from three independent experiments. **P* < 0.05, compared to the value of control. ***P* < 0.05, compared to the value of TPA alone.

examined the effect of tiludronate on the TPA-induced phosphorylation of these kinases. Tiludronate significantly reduced the TPA-induced phosphorylation of p44/p42 MAP kinase in a dose-dependent manner in the range between 30 and 300 μM (Fig. 5). The maximum inhibitory effect of tiludronate on the phosphorylation of p44/p42 MAP kinase induced by TPA was observed at 300 μM. In addition, tiludronate dose-dependently inhibited the TPA-induced phosphorylation of both MEK1/2 (Fig. 6). Moreover, the Raf-1 phosphorylation by TPA was attenuated by tiludronate (Fig. 7).

4. Discussion

In the present study, we showed that tiludronate inhibited the PGF_{2α}-induced VEGF synthesis in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. To the best of our knowledge, this represents the first report showing the inhibitory effect of bisphosphonate on the VEGF synthesis in osteoblasts. In contrast to the findings presented here, we have recently reported that incadronate enhances the VEGF synthesis induced by PGF_{2α} in these cells (Tokuda et al., 2003). In addition, we showed here that etidronate had little effect on the VEGF synthesis stimulated by PGF_{2α} in MC3T3-E1 cells. Thus, it is probable that the inhibitory effect of tiludronate on the VEGF synthesis is the specific effect of this agent and is not the common effect of bisphosphonates. It has recently been reported

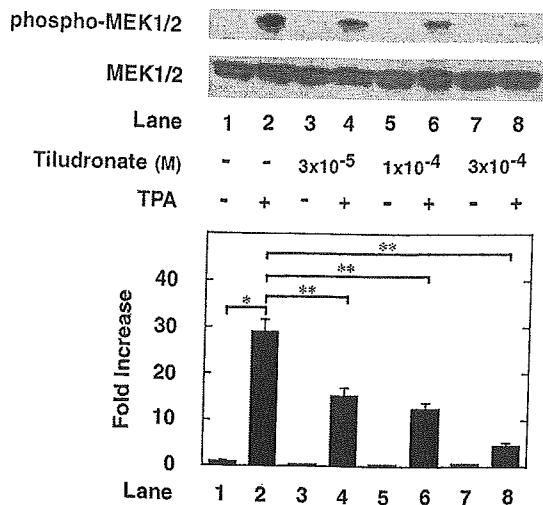


Fig. 6. Effects of tiludronate on the phosphorylation of MEK1/2 induced by TPA in MC3T3-E1 cells. The cultured cells were pretreated with indicated doses of tiludronate or vehicle for 8 h, and then stimulated by 100 nM TPA or vehicle for 60 min. Extracts of cells were subjected to SDS-PAGE with subsequent Western blot analysis using antibodies against phospho-specific MEK1/2 or MEK1/2. The histogram shows quantitative representations of MEK1/2 phosphorylation obtained from laser densitometric analysis. Each value represents the mean \pm S.D. of triplicate determinations from three independent experiments. * $P < 0.05$, compared to the value of control; ** $P < 0.05$, compared to the value of TPA alone.

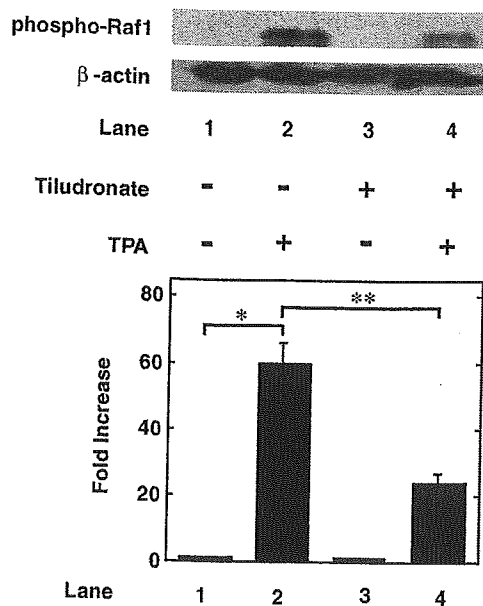


Fig. 7. Effects of tiludronate on the phosphorylation of Raf-1 induced by $\text{PGF}_{2\alpha}$ in MC3T3-E1 cells. The cultured cells were pretreated with 30 μM tiludronate or vehicle for 8 h, and then stimulated by 100 nM TPA or vehicle for 60 min. Extracts of cells were subjected to SDS-PAGE with subsequent Western blot analysis using antibodies against phospho-specific Raf-1 or β -actin. The histogram shows quantitative representations of MEK1/2 phosphorylation obtained from laser densitometric analysis. Each value represents the mean \pm S.D. of triplicate determinations from three independent experiments. * $P < 0.05$, compared to the value of control; ** $P < 0.05$, compared to the value of TPA alone.

that pamidronate and zoledronate clinically induce avascular necrosis of the jaw (Marx, 2003; Carter and Goss, 2003). However, it has also been presented that no other bisphosphonates including tiludronate and etidronate are associated with avascular bone necrosis in the jaws (Marx, 2003). Thus, it is possible that the specific effects of each agent are involved in the clinical features, supporting our present findings about the agent-specific effect of bisphosphonates.

We have previously reported that $\text{PGF}_{2\alpha}$ activates both PI-PLC and PC-PLD via heterotrimeric GTP-binding protein in MC3T3-E1 cells (Miwa et al., 1990; Kozawa et al., 1994), recognized as two major physiological PKC-activating pathways (Nishizuka, 1992; Exton, 1999). Indeed, we have also shown that $\text{PGF}_{2\alpha}$ activates p44/p42 MAP kinase in a PKC-dependent manner in these cells (Tokuda et al., 1999). In addition, we previously demonstrated that TPA, a direct activator of PKC (Nishizuka, 1986), induces the phosphorylation of p44/p42 MAP kinase in these cells (Tokuda et al., 2003; Nishizuka, 1986). Moreover, we have recently reported that $\text{PGF}_{2\alpha}$ induces VEGF synthesis through the PKC-, probably PKC β I-dependent activation of p44/p42 MAP kinase in MC3T3-E1 cells (Tokuda et al., 2003). It is well known that p44/p42 MAP kinase is activated through the phosphorylation of threonine and tyrosine residues by the dual specificity MAP kinase kinase, known as MEK1/2 (Widmann et al., 1999). MEK1/2 is recognized to be activated through its phosphorylation induced by MAP kinase kinase, Raf-1 (Widmann et al., 1999). Thus, we further investigated the exact mechanism of tiludronate in the $\text{PGF}_{2\alpha}$ signaling in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. Herein, we demonstrated that tiludronate inhibited the phosphorylation of p44/p42 MAP kinase induced by $\text{PGF}_{2\alpha}$. In addition, tiludronate suppressed the phosphorylation of MEK1/2 as well as that of Raf-1 induced by $\text{PGF}_{2\alpha}$, suggesting that the effect is exerted at a point upstream of Raf-1. On the other hand, we showed here that tiludronate inhibited the synthesis of VEGF induced by TPA. These findings suggest that the inhibitory effect of tiludronate on the VEGF synthesis is exerted at a point downstream of PKC. Furthermore, the phosphorylations of p44/p42 MAP kinase, MEK1/2, or Raf-1 promoted by TPA were thoroughly inhibited by tiludronate. Therefore, it is probable that the effect of tiludronate is exerted at the point between PKC and Raf-1. Taking these findings into account as a whole, it is most likely that tiludronate inhibits $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced VEGF synthesis in osteoblasts, and the suppressive effect on the VEGF synthesis is exerted at the point between PKC and Raf-1. The potential mechanism of tiludronate in $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced VEGF synthesis in osteoblasts shown here is summarized in Fig. 8.

The expansion of the capillary network providing microvasculature is thought to be an essential process for bone remodeling (Erlebacher et al., 1995). As VEGF is a specific mitogen of vascular endothelial cells (Ferrara and Davis-Smyth, 1997), the synthesis by osteoblasts is recognized to be an important intercellular mediator between the osteoblasts and the vascular endothelial cells. In fact, VEGF is reportedly involved in trabecular bone formation and expansion of the

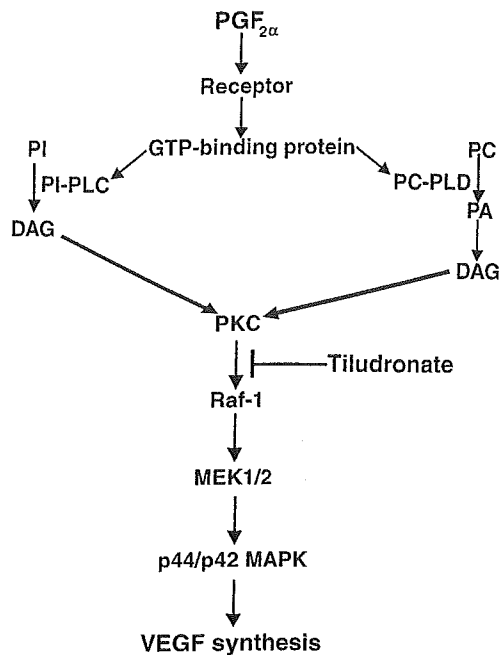


Fig. 8. Diagram of the regulatory mechanism of tiludronate on the $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced VEGF synthesis in MC3T3-E1 cells (—, negative modulation; PKC, protein kinase C; MAPK, mitogen-activated protein kinase; VEGF, vascular endothelial growth factor).

hypertrophic chondrocyte zone in epiphyseal growth plate of mouse (Gerber et al., 1999). In addition, it has recently been reported that Flk-1, a VEGF receptor, is expressed in osteoblasts (Karsenty and Wagner, 2002) and plays a role in bone formation synergistically with BMP-4 (Peng et al., 2002). Therefore, it is probable that VEGF synthesis by osteoblasts plays a role in the regulation of bone remodeling in an autocrine/paracrine fashion. We previously reported that incadronate, in opposition to tiludronate, amplifies $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced VEGF synthesis in MC3T3-E1 cells and that the effect of incadronate is exerted at the point between PKC and Raf-1 (Tokuda et al., 2003). Interestingly, the opposite effects of two bisphosphonates on the $\text{PGF}_{2\alpha}$ -stimulated VEGF synthesis in osteoblasts, the attenuation by tiludronate and the amplification by incadronate, are exerted at the similar point. As for the R2 side chain of these agents, tiludronate possesses (4-chlorophenyl)thiol-methylene structure (Fleisch et al., 2002). On the other hand, etidronate and incadronate possess cycloheptylamino-methylene and 1-hydroxyethylidene structures in their R2 side chains, respectively (Fleisch et al., 2002). Although the precise mechanism of the significant difference of the effects on $\text{PGF}_{2\alpha}$ -induced VEGF synthesis remains unclear, it is probably due to the marked differences among R2 side chain of them. In addition, it is possible that the different effects of these bisphosphonates on the VEGF synthesis relate to the relative potency on the anti-bone resorptive activities of them. In metabolic bone diseases, it is certain that the rate of bone remodeling alters in each case. Our findings might allow us to speculate that we could select the class of bisphosphonate as a clinical tool for the metabolic

bone diseases according to the specific effect of the agent on the bone forming cells. When compared with our previous finding of the VEGF-enhancing activity of incadronate (Tokuda et al., 2003), a new generation bisphosphonate, the significance of the inhibitory effect of tiludronate or the no effect of etidronate on the VEGF synthesis induced by $\text{PGF}_{2\alpha}$ shown here might be somewhat diminished. In addition, the clinical utility of the old generation bisphosphonates such as tiludronate and etidronate are limited by the greater toxicity. However, it is important to clarify the unique agent-specific effect(s) among bisphosphonates for the adequate therapeutics by these drugs. Therefore, our present findings could provide insight into the subtle differences between related bisphosphonates. Further investigation would be required to clarify the exact mechanism of bisphosphonates in bone cells.

In conclusion, our results strongly suggest that tiludronate inhibits the VEGF synthesis induced by $\text{PGF}_{2\alpha}$ in osteoblasts, and the inhibitory effect is exerted at the point between PKC and Raf-1.

Acknowledgments

This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research (16590873, 16591482) from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan and Research Grants for Longevity Sciences (15A-1 and 15C-2) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

References

- Carter, G.D., Goss, A.N., 2003. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust. Dent. J.* 48, 268.
- Erlebacher, A., Filvaroff, E.H., Girelman, S.E., Derynck, R., 1995. Toward a molecular understanding of skeletal development. *Cell* 80, 371–378.
- Exton, J.H., 1999. Regulation of phospholipase D. *Biochim. Biophys. Acta* 1439, 121–133.
- Ferrara, N., Davis-Smyth, T., 1997. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Rev.* 18, 4–25.
- Fleisch, H., Reszka, A., Rodan, G.A., Rogers, M., 2002. Bisphosphonates. In: Bilezikian, J.P., Raisz, L.G., Rodan, G.A. (Eds.), *Principles of Bone Biology*, 2nd ed. Academic Press, San Diego, CA, pp. 1361–1385.
- Gerber, H.P., Vu, T.H., Ryan, A.M., Kowalski, J., Werb, Z., Ferrara, N., 1999. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat. Med.* 5, 623–662.
- Harada, S., Thomas, K.A., 2002. Vascular endothelial growth factors. In: Bilezikian, J.P., Raisz, L.G., Rodan, G.A. (Eds.), *Principles of Bone Biology*, 2nd ed. Academic Press, San Diego, CA, pp. 883–902.
- Karsenty, G., Wagner, E.F., 2002. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development. *Dev. Cell* 2, 389–406.
- Kato, K., Ito, K., Hasegawa, K., Inaguma, Y., Kozawa, O., Asano, T., 1996. Modulation of the stress-induced synthesis of hsp27 and α B-crystallin by cyclic AMP in C6 rat glioma cells. *J. Neurochem.* 66, 946–950.
- Kozawa, O., Suzuki, A., Kotoyori, J., Tokuda, H., Watanabe, Y., Ito, Y., Oiso, Y., 1994. Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ activates phospholipase D indepen-

- dently from activation of protein kinase C in osteoblast-like cells. *J. Cell Biochem.* 55, 373–379.
- Kozawa, O., Suzuki, A., Tokuda, H., Uematsu, T., 1997a. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ stimulates interleukin-6 synthesis via activation of PKC in osteoblast-like cells. *Am. J. Physiol.* 272, E208–E211.
- Kozawa, O., Suzuki, A., Tokuda, H., Uematsu, T., 1997b. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ stimulates interleukin-6 synthesis via activation of PKC in osteoblast-like cells. *Endocrinol. Metab.* 35, E208–E211.
- Laemmli, U.K., 1970. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227, 680–685.
- Mackie, P.S., Fisher, J.L., Zhou, H., Choong, P.F., 2001. Bisphosphonates regulate cell growth and gene expression in the UMR 106-01 clonal rat osteosarcoma cell line. *Br. J. Cancer* 84, 951–958.
- Marx, R.E., 2003. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 61, 1115–1118.
- Miwa, M., Tokuda, H., Tsushita, K., Kotoyori, J., Takahashi, Y., Ozaki, N., Kozawa, O., Oiso, Y., 1990. Involvement of pertussis toxin-sensitive GTP-binding protein in prostaglandin $F_{2\alpha}$ -induced phosphoinositide hydrolysis in osteoblast-like cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 171, 1229–1235.
- Nijweide, P.J., Burger, E.H., Feyen J.H.M., 1986. Cells of bone: proliferation, differentiation and hormonal regulation. *Physiol. Rev.* 66, 855–886.
- Nishikawa, M., Akatsu, T., Katayama, Y., Yasutomo, Y., Kado, S., Kugai, N., Yamamoto, M., Hagata, N., 1995. Bisphosphonates act on osteoblastic cells and inhibit osteoclast formation in mouse marrow cultures. *Bone* 18, 9–14.
- Nishizuka, Y., 1986. Studies and perspectives of protein kinase C. *Science* 233, 305–312.
- Nishizuka, Y., 1992. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science* 258, 607–614.
- Pan, B., Farrugia, A.N., To, L.B., Findlay, D.M., Green, J., Lynch, K., Zannettino, A.C.W., 2004a. The nitrogen-containing bisphosphonate, zoledronic acid, influences RANKL expression in human osteoblast-like cells by activating TNF- α converting enzyme (TACE). *J. Bone Miner. Res.* 19, 147–154.
- Pan, B., To, L.B., Farrugia, A.N., Findlay, D.M., Green, J., Gronthos, S., Evdokiou, A., Lynch, K., Atkins, G.J., Zannettino, A.C.W., 2004b. The nitrogen-containing bisphosphonate, zoledronic acid, increases mineralisation of human bone-derived cells in vitro. *Bone* 34, 112–123.
- Peng, H., Wright, V., Usas, A., Gearhart, B., Shen, H.-C., Cummins, J., Huard, J., 2002. Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell-expressed VEGF and bone morphogenic protein-4. *J. Clin. Invest.* 110, 751–759.
- Pilbeam, C.C., Harrison, J.R., Raisz, L.G., 1996. Prostaglandins and bone metabolism. In: Bilezikian, J.P., Raisz, L.G., Rodan, G.A. (Eds.), *Principles of Bone Biology*. Academic Press, San Diego, CA, pp. 715–728.
- Plotkin, L.I., Weinstein, R.S., Parfitt, A.M., Roberson, P.K., Manolagas, S.C., Bellido, T., 1999. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J. Clin. Invest.* 104, 1363–1374.
- Reinholz, G.G., Getz, B., Pederson, L., Sanders, E.S., Subramaniam, M., Ingle, J.N., Spelsberg, T.C., 2000. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. *Cancer Res.* 60, 6001–6007.
- Sahni, M., Guenther, H.L., Fleisch, H., Collin, P., Martin, T.J., 1993. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J. Clin. Invest.* 91, 2004–2011.
- Suda, T., Takahashi, N., Udagawa, N., Jimi, E., Gillespie, M.T., Martin, T.J., 1999. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocrine Rev.* 20, 345–357.
- Sudo, M., Kodama, H., Amagai, Y., Yamamoto, S., Kasai, S., 1983. In vitro differentiation and calcification in a new clonal osteogenic cell line derived from newborn mouse calvaria. *J. Cell Biol.* 96, 191–198.
- Tokuda, H., Harada, A., Hirade, K., Matsuno, H., Ito, H., Kato, K., Oiso, Y., Kozawa, O., 2003. Incadronate amplifies prostaglandin $F_{2\alpha}$ -induced vascular endothelial growth factor synthesis in osteoblasts. Enhancement of MAPK activity. *J. Biol. Chem.* 278, 18930–18937.
- Tokuda, H., Kozawa, O., Harada, A., Uematsu, T., 1998. Tiludronate inhibits interleukin-6 synthesis in osteoblasts: Inhibition of phospholipase D activation in MC3T3-E1 cells. *J. Cell Biochem.* 69, 252–259.
- Tokuda, H., Kozawa, O., Harada, A., Uematsu, T., 1999. p42/p44 mitogen-activated protein kinase activation is involved in prostaglandin $F_{2\alpha}$ -induced interleukin-6 synthesis in osteoblasts. *Cell Signal.* 11, 325–330.
- Viereck, V., Emos, G., Lauck, V., Frosch, K.H., Blaschke, S., Grundker, C., Hofbauer, L.C., 2002. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 291, 680–686.
- Vitte, C., Fleisch, H., Guenther, H.L., 1996. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 137, 2324–2333.
- Widmann, C., Gibson, S., Jarpe, M.B., Johnson, G.L., 1999. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human. *Physiol. Rev.* 79, 143–180.

骨粗鬆症の医療経済
—疫学，費用と介入法別費用・効用分析—

原田 敦 松井 康素 竹村真里枝
伊藤 全哉 若尾 典充 太田 壽城

骨粗鬆症の医療経済 —疫学、費用と介入法別費用・効用分析—

原田 敦* 松井 康素* 竹村真里枝*
伊藤 全哉* 若尾 典充* 太田 壽城*

〈要 約〉 老年病の需要増加に対する有限の医療・介護資源をいかに合理的に活用するかが問われている。本稿では、骨粗鬆症・骨折の疫学と費用を述べ、次いで費用対効果の研究を介入法別に総説した。

骨粗鬆症性骨折による生命予後及び機能予後の悪化、並びに QOL 低下の存在は多くの研究から明らかで、骨粗鬆症治療の効果は QOL を考慮した質調整生存年 (QALY) によって測定され、費用・効用分析にて解析されるべきである。従って、その費用対効果は、単なる得られた生存年ではなく、獲得された QALY 当たりの費用で評価されるのが適正で、QALY も得られ、費用も節減が最も望ましいが、妥当な費用閾値を越えなければ費用対効果は良好とされる。

骨粗鬆症・骨折における治療の費用対効果は、対象の有する骨粗鬆症性骨折リスクと介入法の効果及び費用に依存しており、特に骨折リスクとしての年齢と介入費用の影響が強かった。高価な治療であっても高齢であれば、平均骨折リスクの女性では合理的費用対効果が認められ、安価で効果のある治療なら、閉経直後の正常女性でも合理的費用対効果が得られる。さらに介入効果として薬剤中止後の効果残存にも費用対効果は大きく左右され、効果残存のない薬剤では、最も安価でかつ最大の効果のある場合以外は、費用対効果を得るのは困難とする報告もあった。

介入法ごとの費用対効果を現時点の文献をもとに検討すると、HRT に関しては、有益作用を有害作用が上回った最近の報告を元にした検討はまだ発表されていない。アレンドロネートは既存脊椎骨折のある高齢骨粗鬆症女性で十分な費用対効果が認められ、効果は対象が高齢の方が優れており、既存脊椎骨折を有する方が脊椎骨折のない場合より優れていた。リセドロネートも 65 歳以上の骨粗鬆症女性では既存骨折にかかわらず、良好な費用対効果を示し、既存骨折があれば 70 歳以上ですべて費用節減に至った。カルシウムとビタミン D 併用は大腿骨頸部骨折リスクを減少し、高齢女性で費用節減に到達した。ラロキシフェンは乳癌抑制作用も合わせると、既存骨折の有無にかかわらず、骨粗鬆症女性における費用対効果はどの年代でも良好であった。ヒッププロテクターは、高齢者においては男女とも費用節減で、特に高齢女性では大きい費用節減と QALY 獲得が予測された。

このように骨折リスクの高い高齢者にも費用対効果が十分期待できる介入法がいくつかあり、それらによる積極的な治療は医療経済的にも大いに有意義であると考えられる。

Key words : 骨粗鬆症, 骨折, 費用対効果, 薬剤, ヒッププロテクター

(日老医誌 2005; 42: 596—608)

はじめに

世界的な高齢人口の増加の先頭を走る我が国では、急激な社会の高齢化の進行に合わせて老人医療費総額も急

増し、2001 年度には 11 兆 6,560 億円となった¹⁾。しかし、支払い側にはその増加にいつまでも耐えられる保証はなく、限られた医療・介護資源を増加する需要に対していかに合理的に活用するかが問われている。一般に、医療行為の医療経済的価値を評価するとき、その合理性の主要な尺度として使用される指標に費用対効果がある。これは医療行為に必要な費用とそこから得られる効果を同一の指標を用いて分析し、その医療の効率性を客観的に表すものである²⁾。高齢者医療もこのような手法で評価され、いっそう効率的な政策決定に寄与することが望ま

Cost-utility analysis of osteoporosis

*Atsushi Harada, Yasumoto Matsui, Marie Takemura, Zenya Ito, Norimitsu Wakao : 国立長寿医療センター 整形外科

**Toshiki Ota : 同 内科

受付日 : 2004. 9. 8, 採用日 : 2005. 8. 4

れている。同様に、高齢者が要介護となる原因疾患として、脳血管障害に次いで認知症と並んで上位を占める骨折³とその原因となる骨粗鬆症に対する医療も、医療経済的価値が評価され、その意義が正当に認識されるべきと考えられる。本稿では、医療経済の基本となる骨粗鬆症と骨粗鬆症性骨折の疫学的データをもとに骨粗鬆症性骨折に関わる費用を概算し、次いでその費用対効果の研究をもとに現状での費用対効果における有効な対策を検討する。使用文献は、PubMedにてosteoporosis, fracture, cost-effectiveness, cost-benefit等のキーワードで検索を行った。また、国内の原著、総説については共同研究者の文献ファイルから目的に合致したものを採用した。

医療の経済的分析

医療サービスの経済的評価では、費用と結果をいかに正しく評価するかが問題となるが、費用は直接費用（薬剤費など直接医療行為に要する費用）と間接費用（労働損失など医療に直接結びついていない費用）に大別され、もたらされる健康結果の尺度として、すべてを金銭評価する便益（benefit）や効用（utility）あるいはquality of life (QOL)で調整した生存年（quality-adjusted life years: QALY）などが用いられる。分析法としては、費用と結果をすべて金銭単位で評価するのが費用・便益分析（cost-benefit analysis: CBA）で、費用・効果分析（cost-effectiveness analysis: CEA）では、結果を延命年数など身体的、自然的単位で評価し、費用・効用分析（cost-utility analysis: CUA）では、結果をQALYなど、健康状態に依存する効用で評価する⁹。本稿で扱うのは、CUAによる骨粗鬆症の医療経済評価である。

骨粗鬆症の疫学

①骨粗鬆症患者の新規発生率

骨粗鬆症患者の新規発生率に関する正確なデータはない。

②骨粗鬆症の有病率

骨粗鬆症の疫学調査は、骨量を客観的かつ標準的に評価できるdual energy X-ray absorptiometry (DXA)が医療機関に普及して診断基準に骨密度の値が採用された以降に、大きく進展して地域間の比較から国際間の比較も可能となった。骨密度による判定を基本とした診断基準の国際標準は、WHOによる診断基準で1994年に設定された⁹。我が国では1996年に日本骨代謝学会診断基準が提案され、現在その2000年度改訂版が主に使用されている⁹。使用する診断基準と骨密度の判定部位に

よって診断に差が生じ、骨粗鬆症の有病率も変化するが、WHOの診断基準に則った我が国における有病率は、Ikiらによる新潟と、藤原らによる広島での住民から抽出された疫学調査集団の検討によれば、50歳以上の女性では、腰椎骨密度での診断で25~35%、大腿骨頸部骨密度での診断で9~13%、50歳以上の男性では、大腿骨頸部骨密度での診断で4%であった（表1）¹⁰。これに比して世界の報告をみると大腿骨頸部を用いた診断で、50歳以上の女性では、英国で23%⁸、カナダで8%⁹、米国で20%¹⁰とされている。米国の調査では、さらに人種別の差異がみられ、白人22%、メキシコ系13%、黒人7%であった¹⁰。このように、我が国の骨粗鬆症有病率は、米英より低く、米国の非白人に近いと考えられた。

③骨粗鬆症の患者数

我が国の2004年における年齢・性別人口構成のうち、50歳以上の女性と男性は、それぞれ28,235(千人)、23,967(千人)と推計されており¹¹、これと前述した大腿骨頸部の骨密度による有病率から見積もられる骨粗鬆症患者数は、50歳以上の女性で254万人から367万人、50歳以上の男性で96万人と推計され、合計350万人から460万人であると考えられる。この数字は腰椎骨密度による有病率を用いると、50歳以上の女性で706万人から988万人に増加する。

④骨粗鬆症の自然経過

骨粗鬆症の自然経過の一つの指標である骨密度の変化は、日本の腰椎骨密度の横断データを見ると、20~44歳までは若年成人値からほとんど変化ないが、45~49歳から年齢とともに低下が始まり、高齢期に達すると70~74歳で若年成人値の74%まで減少し、80~84歳では若年成人値の69%と日本骨代謝学会診断基準で骨粗鬆症と判定されるレベルにまで平均値は低下する¹²。さらに日本の在宅女性の前向きコホート調査では、以前あまり知られていなかった大腿骨頸部の骨密度の自然経過が追跡され、4年間に70~74歳で2.1%減少、81~84歳で4%減少と、大腿骨頸部骨折に直結するこの部位でも腰椎に劣らず、高齢期においても骨密度減少が続くことが明らかにされた¹³。つまり、女性は50歳以降骨格部位を問わず、骨密度減少が進行し、それはそのまま骨折リスク増加につながるため、脆弱性骨折が骨粗鬆症の合併症として生じるようになる。しかも、一度骨折が生じるとそれ自身が、年齢や骨密度から独立して次の新たな骨折発生の強力な危険因子となり、骨折が累積されていく。これらの骨折への骨粗鬆症の寄与度に関して、たとえば、米国の65歳以上の白人においては、全大腿骨頸部骨折と脊椎骨折の少なくとも90%は骨粗鬆症によ

表1 骨粗鬆症の有病率 (WHO 診断基準による)

年齢・性	国	人種	診断部位	有病率	文献	報告年	報告者	
50歳以上 女性	日本	白人 メキシコ系 黒人 全体	大腿骨頸部	9.4%	7	1997	Iki M, et al.	
			腰椎	35.1%	7			
	英国 カナダ アメリカ		大腿骨頸部	12.8%	6	2001	藤原佐枝子ほか	
			腰椎	25.5%	6			
			大腿骨頸部	22.5%	8	1994		Kanis JA, et al.
			大腿骨頸部	7.9%	9			
			大腿骨頸部	22.0%	10	1997		Tenenhouse A, et al.
			大腿骨頸部	13.0%	10			
			大腿骨頸部	7.0%	10	1997		Looker AC, et al.
			大腿骨頸部	20.0%	10			
50歳以上 男性	日本	大腿骨頸部	3.8%	6	2001	藤原佐枝子ほか		
	英国	大腿骨頸部	5.8%	8	1994	Kanis JA, et al.		
	カナダ	大腿骨頸部	4.8%	9	2000	Tenenhouse A, et al.		

ると見積もられている¹⁴⁾。骨粗鬆症の自然経過の最終部分ではこの骨折による身体的自立能低下と死亡率上昇が知られているが、その詳細は骨折の疫学の項で述べる。現在のところ、骨折と関係なく、骨粗鬆症自体が独立して死亡率に影響するというエビデンスはない。

骨粗鬆症性骨折の疫学

骨粗鬆症による骨折は脆弱性骨折と呼ばれ、低骨量が原因で立位からの転倒等、軽微な外力によって発生する非外傷性骨折で、骨折部位は大腿骨頸部、脊椎、上腕骨頸部、橈骨遠位端、骨盤、肋骨などである⁹⁾。その新規発生率の年齢別変化は世界的に類似している。すなわち、前3者の骨折は高齢期に加齢とともに指数関数的増加を示すが、橈骨遠位端骨折は閉経直後の50歳代で急増した後は漸増となる¹⁵⁾。

①大腿骨頸部骨折の疫学

1) 大腿骨頸部骨折の新規発生患者数

我が国での大腿骨頸部骨折新規発生数を推計した研究として、Orimoらによる全国調査がある¹⁶⁾。日本の整形外科のある9,422施設のうち、5,919施設が抽出されて2002年の大腿骨頸部骨折数が調べられた。その結果、その1年間における大腿骨頸部骨折新規発生数は117,900 (114,700~121,100)例と推計された。男性が25,300例、女性が92,600例であった。同様な調査が1987年から5年ごとになされており、その15年間で新規発生数は2.2倍、1997年からの5年間では1.3倍に増加していた。年齢別発生頻度は、男性では40~49歳で0.84 (年間1万人当たり)、50~59歳で1.82、60~69歳で5.26、70~79歳で17.49、80~89歳で58.61、90歳以上で141.39であり、女性では40~49歳で0.58 (年間1万

人当たり)、50~59歳で2.41、60~69歳で9.11、70~79歳で41.07、80~89歳で156.10、90歳以上で315.52と70歳代から90歳代にかけて指数関数的増加を呈している。

国別に大腿骨頸部骨折発生率を比較すると、日本は北欧、米国、英国の1/2から1/3で、フランス、イタリア、香港と同等で、マレーシア、韓国より高い (表2)¹⁵⁾。さらにKanisらは各国のデータから10年間の大腿骨頸部骨折有病率の推計値で国別の大腿骨頸部骨折リスクを比較しているが、それによればノルウェーは日本の3.2倍、スウェーデンは2.6倍、米国は2倍、ドイツは1.9倍、カナダは1.7倍、イタリアは1.6倍、イギリス、オーストラリアは1.5倍、香港が1.3倍、フランス、スペインは同等、中国は0.7倍、韓国は0.4倍という違いがみられた¹⁷⁾。さらに年齢別の女性における10年間の大腿骨頸部骨折確率も国ごとに推計されており、日本女性は、50歳では0.2%、60歳では0.8%、70歳では3.2%、80歳では9.6%とされている¹⁷⁾。いずれにしても、我が国では現在年間に約12万人の大腿骨頸部骨折の新規患者が発生していると推定される。

2) 大腿骨頸部骨折の予後

骨粗鬆症性骨折のうち最も生命予後に影響を与えるのは大腿骨頸部骨折である。女性は、本骨折後1年間に同年代者より10~20%多く死亡する。このような死亡率悪化は男性においてはさらに大きい¹⁸⁾。Jensenらは1,592例の大腿骨頸部骨折患者の生命予後を調査して、骨折後死亡率が3カ月で17%、6カ月で22%、1年で27%、5年で56%と、骨折後の生存曲線が骨折後1.6年までは期待生存曲線より急峻に低下し、その後は期待生存曲線と平行に推移するとしている¹⁹⁾。どの年代でも大

表2 骨粗鬆症性骨折の国際比較 (文献15による)

地域	国	大腿骨頸部骨折		橈骨遠位端骨折		上腕骨頸部骨折	
		男性	女性	男性	女性	男性	女性
Rochester	US	147	335	89	438	54	161
Stockholm	Sweden	155	379	148	671		
Malmo	Sweden	173	405	166	766	91	221
Dundee and Oxford	UK	97	273	73	330	36	63
Picardy	France	68	161				
Siena	Italy	28	128				
Hong Kong	China	52	136				
Kuala Lumpur	Malaysia	48	72				
Honam	Korea	28	25				
Tottori	Japan	54	155	57	196	21	52

データは1995年の35歳以上の日本の人口構成で補正した頻度(10万人年)

腿骨頸部骨折直後は死亡率が一般人口より上昇し、それ以後6カ月以降まで下降するが、その後も一般住民より高率にとどまる²⁰⁾。

我が国では、七田らの報告が最初で1,048例中867例を追跡し、生存率は6カ月で92.5%、1年で86.1%、2年で65.2%としている²¹⁾。他の報告では、1年生存率は、松林らが87%、水野らが84%、関らが82%、大田らが86%、井村らが81%としている²²⁾。

欧米白人の調査では、大腿骨頸部骨折受傷前に歩行できていた患者の半数がその後自立して歩けなくなり、受傷前に自立して生活していた患者のやはり半数が骨折後、日常生活上の介護や支援を長期にわたって受けるようになり、最終的には1/3以上で介護度が高まり施設入所のリスクも高まる¹⁸⁾。

我が国でも、七田らは1973年から1984年までに東京都老人医療センターを退院した1,048例の大腿骨頸部骨折患者のうち、867例の患者について経過及び予後を平均4.1年追跡したところ、471例(54%)が生存しており、寝たきり24%(114例)、寝たり起きたり15.5%、起きているが歩けない14%としている²³⁾。

太田らは、七田らのデータと同時に示された80歳代の非骨折患者における自立度の分布、寝たきり5.4%、寝たり起きたり4.3%という分布から、骨折者と非骨折者の差が骨折による変化と仮定すると、大腿骨頸部骨折による寝たきりの発症は18.8%、寝たり起きたり11.2%、起きているが歩けない12%となり、これらを合計すると42%となるとしている²³⁾。

②脊椎骨折の疫学

1) 脊椎骨折の新規発生率と新規発生患者数の推定

脊椎骨折は骨粗鬆症性骨折のなかで最も高頻度であるにもかかわらず、無症状例も多く、骨折発生の把握が困

難であるためか、地域住民を対象とした疫学調査は少なく、大腿骨頸部骨折のような全国規模の医療機関受診者の調査もないため、日本の脊椎骨折の有病率などを推定する根拠は限られている。なかでも、脊椎骨折の新規発生調査は、コホートの脊椎X線撮影による縦断研究を要するため、疫学調査はさらに少ないが、その一つに我が国では最近発表された広島調査がある²⁴⁾。これは2,356人の日本人高齢者の平均4年のコホート縦断追跡で、男性では3.5%、女性では9.5%に新規脊椎骨折発生が確認され、男性と女性の年代別新規脊椎骨折発生率(1,000人年)は、Fijiwaraに直接確認したところ、それぞれ50~59歳で2.71, 6.6, 60~69歳で7.51, 13.77, 70~79歳で24.09, 40.15, 80歳以上で25.32, 84.28で、新規骨折発生率には既存脊椎骨折の有無が強く影響していた。

これに対して、ヨーロッパの縦断研究では、Rotterdam studyからは女性における脊椎骨折新規発生率(1,000人年)は、55~65歳で7.8, 65~75歳で17.8, 75歳以上で19.6と報告され²⁵⁾、European Prospective Osteoporosis Studyでも、女性で50~54歳が3.6, 55~59歳が5.5, 60~64歳が9.5, 65~69歳が12.3, 70~74歳が17.9, 75~79歳が29.3と報告されている²⁷⁾。これらを比較すると、日本人は、欧米白人に比較して脊椎骨折発生率が高いことが明らかとなった。

広島での調査結果と2004年の日本の50歳以上の人口構成をもとに、日本におけるX線撮影で診断される脊椎骨折の新規発生患者数を推定すると、年間約103万人となった。

2) 脊椎骨折の有病率

脊椎骨折の横断研究には、日本では広島、和歌山、Hizen-Oshimaで行われた研究があり^{28)~30)}、それらから

脊椎骨折の有病率が推定できる。

広島調査によれば、女性における脊椎骨折の有病率は、60~64歳で5%、65~69歳で8%、70~74歳で25%、75~79歳で37%、80~84歳で43%であった²⁸⁾。また、和歌山、肥前の女性における調査では、60~69歳でそれぞれ14%、11%、70~79歳で45%、25%で、肥前の80~84歳以上で50%という結果が報告されている²⁹⁾³⁰⁾。

これに対して、ヨーロッパの女性の脊椎骨折有病率は、50~54歳で5%、55~59歳で7.6%、60~64歳で9.9%、65~69歳で13.4%、70~74歳で17%、75~79歳で24.7%と³¹⁾、大腿骨頸部骨折とは異なり、脊椎骨折の有病率は日本の方が高かった。ちなみに、ヨーロッパ内の地域差は、スカンジナビアで20%、西ヨーロッパで11.4%、東ヨーロッパで11.1%、地中海地方で12.2%であった³¹⁾。

3) 脊椎骨折の予後

大腿骨頸部骨折と違って、脊椎骨折後の生命予後悪化は少ないと考えられている。最近の研究でも、1つ以上の脊椎骨折のあった女性の死亡リスクは、年齢補正後も脊椎骨折のない者に比べて1.32 (95%CI=1.10~1.58) 倍高いとされたが、体重減少、虚弱性マーカー、9つの他の死亡予測因子で補正後は有意ではなくなり、併存する他疾患の死亡リスクを増強させる可能性が指摘されたにとどまっている³²⁾。

脊椎骨折後の主要な遺残症状は、背部痛、後彎であるが、それに加えてさらなる脊椎骨折の累積があることを考慮すべきである³³⁾。Kanisらによれば、実際に臨床骨折の累積による機能的損失は実在しており、大腿骨頸部骨折のその50~62%であった。しかも、75歳までは大腿骨頸部骨折より脊椎骨折の方が罹病の原因となっていたという³³⁾。

我が国でも、ADL低下は、オッズ比 (odds ratio) で1つの脊椎変形のある女性で1.4倍、2つ以上の女性で3.1倍であったとの疫学的調査もあり³⁰⁾、脊椎骨折後の機能低下は、発生頻度の高さから前期高齢期の要因としてもっと問題にすべきであろう。

骨粗鬆症・骨折のQOL

骨粗鬆症に合併する骨折によって、死亡率や身体的自立機能の悪化が生じることは、これまで述べてきた通りである。そうであれば当然そこには心理的障害も含む生活の質の低下がもたらされ、患者の損失となる。従って、それを客観的に捉えて定量化、標準化することは、実態を明らかにし、治療の効果を明確にする上で大変重要で

あると考えられる。

Tostesonらは、健康に関連したQOLを評価するためのインタビューを行って、健康の自己評価とSF-36を用いて、50歳以上の骨粗鬆症性骨折のない女性と脊椎や大腿骨頸部の骨折のある女性とを比較した。その結果、382例の女性のうち、骨折のある女性は、骨折のない女性より有意に身体的機能に低下がみられ、その質調整生存年、QALYに換算するための選考ウェイトは1つ以上の脊椎骨折を有する女性では0.82 (95%CI: 0.76, 0.87)、大腿骨頸部骨折の女性では0.63 (95%CI: 0.52, 0.74)と、骨折のない女性の0.91 (95%CI: 0.88, 0.94)より有意に低く、年齢、HRTで補正後も有意な差が認められた³⁴⁾。

他の評価法による骨粗鬆症性骨折のQOL検討結果を表3に示した³⁵⁾。これらの評価法によって示された骨粗鬆症性骨折後の明らかなQOL低下の存在は、骨粗鬆症の治療の費用対効果を適正に測定するためには、効果には単なる生存の延長ではなく、QOLを考慮したQALYの使用を考慮すべき根拠となる。QALYは、1年の生存がまったく健康であれば1、歩行障害があれば0.8、老人ホーム入所は0.4など、生存年をQOLで調整した値で、実際に最近常用されるようになった³⁶⁾。

骨粗鬆症性骨折に要する費用

骨粗鬆症医療の最大の目標は骨折予防である。従って、その効果とは骨折の予防効果であり、経済的には骨折治療費に始まる骨折の医療・介護の総費用が、骨折予防によって削減される効果である。それでは、骨粗鬆症性骨折の治療に要する費用は、どれほどのものであろうか。

1995年の米国のNational Osteoporosis Foundationによる全国調査では、骨粗鬆症性骨折の直接治療費は13,764,000,000ドルで、そのうち大腿骨頸部骨折は63%に相当する8,682,000,000ドル、脊椎骨折は5%、前腕骨折は3%、その他の骨折は29%を占めた³⁷⁾。このように骨粗鬆症性骨折の治療費の大半を大腿骨頸部骨折が占め、その入院費が骨粗鬆症性骨折の全費用の80%以上を占めるとの報告もある³⁸⁾。

① 大腿骨頸部骨折に要する費用

我が国における大腿骨頸部骨折の治療費用については、多く報告がある。そのうち、最近の萩野らの調査によれば、鳥取県で2年間に5病院で治療された101例の大腿骨頸部骨折の入院治療費は、平均147万円で、1日当たり3.1万円であった³⁹⁾。

林も大腿骨頸部骨折入院治療費を140万円としており、1999年の新規発生大腿骨頸部骨折患者推計数92,000

表3 各種評価法による骨粗鬆症性骨折のQOL (文献35を改変)

研究者	骨折	評価法	平均測定値	症例数
Dolan, et al.	橈骨骨折	EQ-5D (骨折直後)	0.54 ± 0.10	50
		EQ-5D (骨折治療後)	0.93 ± 0.10	50
Gabriel, et al.	大腿骨頸部骨折	HUI: 2	0.61 ± 0.08	37
		Estimated QWB	0.93 ± 0.10	37
Oleksik, et al.	脊椎骨折	HUI: 2	0.80 ± 0.16	94
		Estimated QWB	0.66 ± 0.09	94
	EQ-5D 骨折なし	0.82 ± 0.21	293	
	EQ-5D 骨折1つ	0.75 ± 0.23	130	
	EQ-5D 骨折2つ	0.74 ± 0.25	69	
	EQ-5D 骨折3つ	0.81 ± 0.18	36	
	EQ-5D 骨折4つ	0.66 ± 0.30	60	

EQ-5D = EuroQoL Instrument, HUI: 2 = Health Utilities Index 2, QWB = Quality of Well-Being

人から全体の大腿骨頸部骨折医療費を1,288億円と推計している⁴⁰⁾。

前述の萩野の調査では、大腿骨頸部骨折の2つの骨折型のうち、内側骨折は手術料が外側骨折より高額であるため、入院治療費も外側骨折の2倍となっていた³⁹⁾。2000年の日本整形外科学会の全国調査からは、内側骨折が31,000人、外側骨折が50,000人と推計されたので⁴¹⁾、萩野は、内側骨折治療費が540億円、外側骨折治療費が640億円と、大腿骨頸部骨折全体で1,300億円を要していると推計したが⁴²⁾、この金額は林らの推計とよく一致している。さらに萩野は、人口構成の高齢化に伴って25年後には内側骨折と外側骨折がそれぞれ64,000人、116,000人に増加すると予想されることから、治療費が現在のままであれば、2025年には2,500億円に達すると予想している⁴²⁾。

また、前述した大腿骨頸部骨折のQOLについての記述をみても分かるように、骨折治療後も機能低下が回復せず、要介護となる高齢者は後を絶たない。しかし、大腿骨頸部骨折後の機能回復が不十分なため必要になる介護費用は、我が国では調査がなされておらず、明らかでない。そこで、太田は大腿骨頸部骨折にかかわる医療・介護費用総額を推計した²³⁾。すなわち、大腿骨頸部骨折発生頻度はOrimo (1997) のデータから年間92,400人、退院後の自立障害者割合は七田、鈴木らのデータから36~42%、骨折後生命予後は七田、高橋のデータから5年、入院費用は140~180万円、自立障害者の費用を要介護度1の242万円と仮定して、年間大腿骨頸部骨折にかかわる医療・介護費用を5,318.5~6,359.0億円と推計した。この推計式を5年後の大腿骨頸部骨折患者数(2002)11.79万人¹⁶⁾に当てはめると、年間費用は6,786~8,114億円となる。

②脊椎骨折に要する費用

米国の調査では、X線撮影で診断される脊椎骨折を有する患者は、無症状の者も多く、自覚症状がある臨床的骨折の割合は23%⁴³⁾から34%⁴⁴⁾とされているが、その実際の診療内容は明らかでない。我が国でも同様な状況と考えられ、骨折発生の疫学調査が進まなかったと同様に、脊椎骨折の治療実態を把握することは極めて困難である。さらに、疼痛などの臨床症状を有する患者も医療機関以外に受診する者も少なくないと予想される我が国では、直接医療費を推計することは現時点は大きな困難を伴う。とはいえ、入院した脊椎骨折患者の治療費を推定する試みはなされており、萩野らは、入院治療を行った60歳以上の新鮮椎体骨折患者の治療費を診療録、診療報酬明細書に基づき、入院期間の治療費全額を調査した結果、脊椎骨折患者の入院治療費は平均776,000円で、入院1日当たり22,000円であったと報告しており⁴²⁾、脊椎骨折の入院治療費が大腿骨頸部骨折のおよそ半分であることを示した。

藤原らの研究²⁵⁾から推計された日本におけるX線撮影で診断される脊椎骨折患者数と症状のある臨床骨折の割合⁴³⁾から、治療を受ける脊椎骨折患者数はおよそ23.7~35.5万人と算定される。そのうち入院する割合を1/3、外来治療費7万5千円、入院治療費を77万6千円と仮定すると⁴²⁾、脊椎骨折の年間医療費は、731.0~1,096.0億円と推定される。さらに、脊椎骨折後の介護度は不明であるが、大腿骨頸部骨折より軽い要支援(6万4千円/人・30日)で、その期間を90日と仮定すると⁴²⁾、脊椎骨折の介護費用は457~685億円となり、医療・介護費用は1,188~1,781億円と試算される。

従って、大腿骨頸部骨折と脊椎骨折を合わせた総医療費は、2,382~3,218億円、医療・介護費用は、7,974~

表4 1994～2005年の骨粗鬆症の薬物治療の

著者	発表年	文献	使用薬剤	解析モデル	予防対象	年齢	性	検討された骨折リスク	投与期間	中止後の効果残存期間
Geelhoed	1994	49	HRT	Decision analytic model	一般住民	50歳～	女	なし	15年あるいは生涯	考慮なし
Jonsson	1995	50	骨粗鬆症薬	Markov model	患者	62歳	女	骨密度	5年あるいは10年	考慮なし
Zethraeus	1999	51	HRT	Markov model	一般住民	50～70歳	女	なし	10年	考慮なし
Kanis	2001	47	骨粗鬆症薬	Markov model	一般住民	50～90歳	女	なし	5年	5年
Coyle	2001	52	Calcitonin, Alendronate, Etidronate	Markov model	患者	65歳	女	骨密度, 既存骨折	5年あるいは10年	考慮なし
Nagata-Kobayashi	2002	53	HRT	Markov model	一般住民と患者	50歳	女	骨密度	30年	考慮なし
Iglesias	2002	54	Risedronate	Markov model	患者	75歳	女	骨密度, 既存骨折	3年	0年
Willis	2002	55	Ca + Vitamin D ₃	Markov model	一般住民と患者	50～70歳	女	骨密度, 既存骨折, 喫煙, 母骨折歴	生涯	考慮なし
Coyle	2003	56	HRT	Decision analytic model	一般住民	50歳	女	なし	5年	考慮なし
Johnell	2003	57	Alendronate	Markov model	患者	65～77歳	女	骨密度, 既存骨折	5年あるいは10年	5年
Kanis	2004	58	Risedronate	Markov model	患者	60～80歳	女	骨密度, 既存骨折, 喫煙, ステロイド使用, 母骨折歴	5年あるいは10年	0年～15年
Kanis	2005	59	Raloxifene	Markov model	患者	50～80歳	女	骨密度, 既存骨折	5年	5年

9,895億円と試算される。

骨粗鬆症の治療に関する費用経済効果

①評価方法と関連要因

便益の評価に対して恣意性が指摘されるCBAに対して、CEAは、効果が社会的に見合う費用の範囲内で得られるか等、介入の投資効率を明らかにすることで医療・介護資源の配分を社会全体として適正化するための有効な客観的データを提供するものの、救命数、治癒数、正確に診断された症例数など同一の尺度で測定されたものとは比較できない。その点、CUAは健康状態の効用の近似値、主にQALYを尺度とするので、異なった治療法間の異なった群や異なった地域での費用経済効果の比較を可能とする²⁾。

介入による費用と効用を総和した関係は次のどれかに当てはまる。すなわち、a)費用は節減され(cost saving)、QALYも獲得する、b)費用は節減されるが、QALYは損失する、c)費用は増えるが、QALYは獲得する、d)費用は増え、QALYも損失する、の4つである。ある

介入による費用対効果は、もちろん費用節減かつQALY獲得という結果が最も望ましいが、たとえ費用が増加しても獲得されたQALY当たりの費用が妥当な閾値を越えなければ推奨できるとされている⁴⁵⁾。このような費用対効果の妥当な閾値に関する国際的な基準はないが、一般的なコンセンサスとして獲得されたQALY当たりの費用は20,000～40,000ドルとされている⁴⁶⁾。

Kanisらは、大腿骨頸部骨折リスクを下げる治療がスクリーニングや早期発見対策なしに一般女性住民に使われてよいかを決定することを目的に検討をおこなった。費用対効果は、獲得されたQALY当たりの費用で測定され、その妥当とされる費用閾値は20,000～30,000ドルとして、スウェーデン女性に治療中及び治療後をコンピュータシミュレーションして評価した。基本症例では、5年間の治療が大腿骨頸部骨折リスクを35%減少させ、中止後効果は漸減して5年間で治療前のリスクに戻ると仮定した。感度分析では、年齢、治療薬の効果と費用などの前提条件を変えて検討したところ、費用対効果は、年齢と介入費用に強く依存していることが判明した。比

費用対効果を QALY で評価した研究

効果を得る疾患	費用対効果 (得られた QALY 当たりの費用)	費用対効果の 妥当な金額	備考
大腿骨頸部骨折, 冠状動脈疾患, 乳癌, 子宮内腺癌	50 歳から生涯治療で 8,800 ドル, 15 年間治療で 16,500 ドル, 65 歳から生涯治療で 8,500 ドル	記載なし	65 歳から生涯治療継続が最も費用対効果に優れる
大腿骨頸部骨折, 脊椎骨折, 前腕骨折, その他の骨折	骨粗鬆症治療は 5 年で 105,000SEK, 10 年 215,000SEK	記載なし	骨粗鬆症治療はと中等症高血圧治療 103,000SEK と同等
大腿骨頸部骨折, 乳癌, 冠状動脈疾患	大腿骨頸部骨折 40% 減, 冠状動脈疾患 20% 減で 50 歳は 1,060,000SEK*, 大腿骨頸部骨折 50% 減, 冠状動脈疾患 50% 減で 70 歳は 200,000SEK**	記載なし	介入で乳癌は 35% 増と一定. *: 介入なしに劣る. **: 費用対効果あり
大腿骨頸部骨折	年間介入費 625 ドルで 50 歳は 1,095,000 ドル, 70 歳は 113,000 ドル, 63 ドルで 50 歳は 65,000 ドル, 70 歳は費用節減 (cost saving)	20,000 ~ 30,000 ドル	介入の大腿骨頸部骨折減少率 35%
大腿骨頸部骨折, 前腕骨折, 脊椎骨折	カルシトニンは 5 年で 46,500 カナダドル, 10 年で 35,800 カナダドル	記載なし	カルシトニンはエチドロネートより優れるが, アレンドロネートとの比較に結論でない
大腿骨頸部骨折	骨粗鬆症と診断された女性では 5,360,000 円, 骨量減少も含めると 14,700,000 円, 全員では 3,940,000 円	5,500,000 円	スクリーニング後の骨粗鬆症患者への治療だけが 536 万円/QALY とぎりぎり費用対効果あり
大腿骨頸部骨折, 2 回目大腿骨頸部骨折, 脊椎骨折, 前腕その他の骨折	3 年で 8,625 ポンド, 25 年では費用節減 (cost saving)	20,000 ポンド	対照の大腿骨頸部骨折頻度 2.57% で算定.
大腿骨頸部骨折	70 歳で大腿骨頸部骨折減少率 15% で 74,000SEK, 18% 以上で費用節減 (cost saving)	200,000SEK	既存骨折, 喫煙, 母骨折歴のいずれかを有する 70 歳女性ではすべて費用節減 (cost saving)
大腿骨頸部骨折, 性器出血, 閉経後症候群	NA/EE*併用によって一次予防で 20,300 カナダドル, 二次予防で 16,400 カナダドル	記載なし	*: Norethisterone acetate/ethinylestradiol. この併用は一次及び二次予防で費用対効果のみられ, 従来のエストロゲン/プロゲステロン併用より有用
大腿骨頸部骨折, 脊椎骨折, 前腕骨折	71 歳では 5 年で 76,384SEK, 10 年で 102,182SEK, 65 歳では 172,520SEK, 77 歳では 523,48SEK	300,000SEK	71 歳で 5 年投与の中止後残存効果が 0 年だと 266,986SEK
大腿骨頸部骨折, 脊椎骨折, 前腕骨折	5 年投与 5 年効果残存のもと骨粗鬆症で脊椎骨折あれば 60 歳で 18,600 ポンド, 70 歳以上は費用節減 (cost saving), 脊椎骨折なければ 60 歳で 53,600 ポンド, 70 歳で 13,500 ポンド,	30,000 ポンド	骨密度が骨粗鬆症基準値であれば 65 歳以上の全年代で費用対効果あり. 骨量減少との境界で脊椎骨折のない例は全年代で費用対効果なし
大腿骨頸部骨折, 前腕骨折, 冠状動脈疾患, 乳癌, 静脈血栓症	低骨密度で既存骨折のない場合, 50 歳で 18,268 ポンド, 70 歳で 17,626 ポンド, 既存骨折例は 50 歳で 18,234 ポンド, 70 歳で 17,503 ポンド	30,000 ポンド	

較的高価な介入費用でも平均的リスクを有する 84 歳以上の女性では合理的な, すなわち妥当な費用閾値以下の費用対効果が認められた. 最も安価な介入 (63 ドル/年) なら, 53 歳から費用対効果がみられた. このように安価で治療効果が無作為比較対照試験 (Randomized controlled trials (RCT)) で確認されている介入法なら, 明らかに健康な女性, すなわち, 閉経直後の正常女性でも経済合理性をもって治療から利益を受けることができる⁴⁷⁾.

同様に, Jonsson らは, 費用対効果の妥当な費用閾値は獲得された QALY 当たり 30,000 ドルとして, 5 年間で大腿骨頸部骨折リスクを 50% 減らせ, かつ中止後 5 年間はその効果が漸減しながら継続する介入を仮定し, 70 歳以上で 2 倍のリスクを有する女性への合理的な費用対効果を得たとしている. 彼等は, 費用対効果は介入効果の中止後残存に大きく左右され, もし残存効果がなければ, 最も安価でかつ最大の効果を有する薬以外は, 費用対効果が妥当な金額以下になることは困難としている⁴⁸⁾.

このような骨粗鬆症治療の費用対効果に関連する要因として①対象の選び方: 一般住民か患者か, 年齢, 性, 骨折リスク (骨密度, 既存骨折, 喫煙, 母親の大腿骨頸部骨折歴, ステロイド使用等) ②介入方法: 種類, 骨折抑制率, 有害事象出現率, 金額, 投与期間, 効果が得られる疾患, 中止後残存効果等があげられる. 2005 年までの骨粗鬆症の薬物治療の費用対効果を QALY で評価した研究^{47) 49) ~ 50)}をそのような要因についてまとめて表 4 に示す.

②ホルモン補充療法 (以下 HRT) の費用対効果

2002 年に Women's Health Initiative (以後 WHI と略す) による大規模な RCT が遂行された結果, HRT による大腿骨頸部骨折予防効果が初めて証明された. 脊椎骨折や他の非脊椎骨折の予防効果及び直腸がんの予防効果もあることも示された. しかしながら, 同時に有害作用として, 冠状動脈疾患, 脳卒中, 静脈血栓症, 乳癌 (5 年以上の使用で), 胆のう炎 (5 年以上の使用で) のリスクが増加することが判明した⁵⁰⁾. この結果をみると, それまで各研究者の前提であった心血管疾患への有益作

表5 大腿骨頸部骨折予防に対するヒッププロテクターの費用対効果の研究

著者	発表年	文献	予防対象	費用節減	獲得 QALY	費用対効果	備考
Gomez MS	2002	45	65歳以上の一般住民女性	2,430ドル	0.064	費用節減 (cost saving)	女性は全年代でヒッププロテクターは費用を節減して QALY を獲得 *男性全体ではヒッププロテクター常時使用による不便性のため QALY は損失するが、85歳以上で得られた QALY 当たりの費用は 16,000ドルに改善して、有用となる
			65歳以上の一般住民男性	270ドル	-0.052*	なし*	
太田壽城	2002	23	80歳代の一般住民女性	13,099円	—	—	
Colon-Emeric CS	2003	65	介護施設入所高齢者	300ドル	0.01	費用節減 (cost saving)	ヒッププロテクター費用が 18カ月1名当たり 397ドル以下なら検討したすべての条件で費用節減、QALY 獲得となる
Singh S	2004	66	介護施設入所高齢者	予防された骨折 当たり 10,000 カナダドル	記載なし	費用節減 (cost saving)	Ca とビタミン D 補給群と比べても費用節減 (cost saving)

用が有害作用に逆転したことから、HRT の費用対効果結果は大幅に変更されることになると考えられるが、現時点ではまだ WHI のデータを元にした検討は発表されていない。

Vestergaard らの総説によれば、HRT による 50 歳女性への一次予防は、予防される大腿骨頸部骨折や心疾患からの節減を越える費用を要し (予防できた大腿骨頸部骨折当たり 19,846 ドル)、乳癌が増加するとされた。しかし、70 歳女性では、同じシナリオが純節減 (net saving) (同 3,075 ドル) になり⁶³⁾、Geelhoed らによっても、65 歳で開始された場合は、50 歳で開始する場合より獲得された QALY 当りの費用が低く、65 歳から生涯治療継続が最も費用対効果に優れることが確認されている⁶⁴⁾。また 70 歳未満の女性では、介入費用が可能性のある節減分を越えてしまうという。HRT の費用対効果研究における効果は心血管疾患予防効果に依存しているの、その仮定を変えると、一次予防の 70 歳女性のシナリオの純節減 (同 2,659 ドル節減) は正味の費用 (net cost) (同 23,412 ドル出費) になる。HRT は、全女性に一律に行うのではなく、低骨量の女性に限定すれば、費用対効果が改善すると結論している⁶⁵⁾。

また、日本における HRT の費用対効果研究がある。仮想コホートにおいて、4 つの策 (無介入、スクリーニングで骨粗鬆症と診断された患者に HRT、スクリーニングで低骨量あるいは骨粗鬆症と診断された患者に HRT、スクリーニングなしですべての者に HRT) を行った。HRT はスクリーニングによる骨粗鬆症患者に最も費用対効果が良好で、獲得された QALY 当たり 5,360,000

円だった。日本人の閉経女性をスクリーニングして治療することは、了解できる対策であるが、今のところ、費用対効果比はわずかなものであった⁶³⁾。

HRT は心血管疾患と骨粗鬆症を予防するための費用対効果のある治療法であるという評価は、あくまでも HRT が心血管疾患を 30~50% 減少させることが前提である。最近のエビデンスは、HRT が心血管疾患予防効果について否定的なだけでなく、有害としている。

HRT の薬剤効果については、日本人における大規模な検討も必要であると考えられるが、費用対効果については WHI の結果に基づく費用対効果の検討が待たれる。

③ビスホスホネートの費用対効果

新しいビスホスホネートのなかでも最も豊富な RCT を有するアレンドロネートは、リスクの高い患者の骨折発生を部位を問わず、およそ半分に抑制することで知られている。本剤の代表的な RCT である Fracture Intervention Trial (FIT) でもアレンドロネートは骨粗鬆症女性の大腿骨頸部骨折、脊椎骨折、橈骨骨折を約半分に減らすことを示した。Johnell らは、この FIT のデータを使用して、アレンドロネートの費用対効果解析を行った。彼等は、FIT の脊椎骨折アームに参加した女性と同じ骨折リスクを有するスウェーデン女性、すなわち、1 つ以上の既存脊椎骨折を有する低骨量の 71 歳女性のコホートに Markov model を適用し、治療期間は 5 年で、その後薬剤効果が消失するまで 5 年間かかると仮定して計算したところ、獲得された QALY 当りの費用は 76,000 SEK (スウェーデン・クローネ) で、費用対効果の妥当

な費用閾値とされる 300,000SEK を大きく下回る数字であった。獲得された QALY 当りの費用は、65 歳女性では 173,000SEK に増加するもやはり閾値以下であり、77 歳女性では 52,000SEK まで減少した。このように、アレンドロネートの費用対効果は、対象の骨粗鬆症女性が高齢の方が若い場合より優れており、さらに、骨粗鬆症女性が既存脊椎骨折を有する方が脊椎骨折のない場合より優れていた。そして、投与開始年齢、投与期間、骨折による QOL 損失率、薬剤中止後の効果残存期間などの前提条件を変更した感度分析のすべてで妥当な費用対効果と算定された⁵⁷⁾。

アレンドロネートと並ぶ、新しいビスホスホネートのもう一つの代表薬であるリセドロネートも、費用対効果の検討がなされている。Iglesias らは、リセドロネートの費用対効果を評価するために、RCT データに基づいた閉経後骨粗鬆症の Markov model を作成し、対象を RCT に合致する 75 歳のイギリス骨粗鬆症患者に絞って検討した。つまり、1,000 人の 75 歳女性にリセドロネートで 3 年間治療し、その平均余命の間の費用と効果をモデル化した結果、1,000 人の治療女性の群においては 25 年間に 786,000 ポンドの純節減があった。感度分析において、3 年に限定して解析すると、純節減は 1,000 治療人当たり 138,000 ポンドに減って、1,000 人当たり 16 QALY が獲得された。その結果、獲得された QALY 当りの費用は治療女性一人当たり 8,625 ポンドとなった。前提条件を変えた感度分析の結果、低骨量と既存脊椎骨折を有した大腿骨頸部骨折の高リスクのある後期高齢期女性に対して、リセドロネート治療は骨折予防によって費用を節減しつつ、QOL を向上するとしている⁵⁸⁾。さらにもう一つのリセドロネート研究では、3つの RCT から求めた骨折減少率に年齢、既存脊椎骨折、その他の骨折危険因子（喫煙、ステロイド使用、母親の大腿骨頸部骨折歴）を考慮して解析し、65 歳以上の骨粗鬆症女性では既存脊椎骨折の有無にかかわらず、費用対効果（妥当な閾値 30,000 ポンド以下）があり、既存脊椎骨折があれば 70 歳以上ですべて費用節減（cost-saving）に到達した⁵⁹⁾。

これらの結果は、アレンドロネートとリセドロネートは、特に既存骨折を有する骨粗鬆症の高齢女性において費用対効果が高まることを示している。

④カルシウムとビタミン D の費用対効果

ビタミン D の骨折予防効果に関するメタアナリシスによれば、カルシウムとビタミン D の併用が平均 84 歳の老人ホーム入所女性の大腿骨頸部骨折を 26% 減少させたとされている⁶⁰⁾。そこで、Willis らは、スウェー

デンの閉経女性におけるカルシウムとビタミン D の生涯にわたる投与の費用対効果を検討した。彼等がスウェーデンの大腿骨頸部骨折発生率を用いて解析したところ、カルシウムとビタミン D 併用は、3 年間で大腿骨頸部骨折リスクを 27% 減少させ、ストックホルムに入院した女性 1,080 例の大腿骨頸部骨折治療費用から試算した場合、70 歳女性において費用節減に至った。また、もっと控えめな骨折減少率に仮定しても、50 歳と 60 歳のリスクの高い女性では、カルシウムとビタミン D 併用治療は、費用節減、あるいは少なくとも費用対効果があり、特に骨粗鬆症と診断された女性や母親の大腿骨頸部骨折歴がある女性ではそうであった⁵⁹⁾。

⑤カルシトニンの費用対効果

鼻注カルシトニンの費用対効果研究が出されている。無治療、エチドロネート、アレンドロネートと既存骨粗鬆症性骨折のある閉経女性の治療効果を比較している。65 歳の女性に対して 5 年間の治療を行い、鼻注カルシトニンの費用対効果は獲得された QALY 当り 46,500 カナダドルでエチドロネートより優れていたが、アレンドロネートとは比較の結論が出なかったとしている⁵⁹⁾。

⑥ラロキシフェンの費用対効果

選択的エストロゲン受容体作用薬であるラロキシフェンは、大腿骨頸部骨折予防のエビデンスはないが、脊椎骨折を減少させる効果に加えて、エストロゲンとは逆に乳癌を抑制する効果を有しており、HRT と同様に骨以外の有益作用も含めて費用対効果の研究が発表された。それによれば、ラロキシフェンの既存脊椎骨折のない骨粗鬆症女性における費用対効果は、50 歳、60 歳、70 歳、80 歳で、獲得された QALY 当たり、それぞれ 18,300 ポンド、23,600 ポンド、17,600 ポンド、20,600 ポンドで、既存脊椎骨折のある女性では、10,000 ポンド、24,000 ポンド、18,000 ポンド、20,000 ポンドであった。どれも妥当な費用閾値 30,000 ポンド以下であった。ただし、乳癌への効果を除いて、脊椎骨折への効果のみで費用対効果を計算すると、どの年代でも 30,000 ポンドを越えてしまい、好ましいものではなかった。この結果は骨粗鬆症薬が大腿骨頸部骨折予防効果なしに良好な費用対効果を得ることが困難であることを示唆する⁵⁹⁾。

⑦ヒッププロテクターによる骨折予防の費用対効果 (表 5)

ヒッププロテクターは、転倒時の臀部のヘルメットと表現できる装具で、骨粗鬆症薬とはまったく異なった機序で大腿骨頸部骨折を予防する方法である。Lauritzen がヒッププロテクターの RCT で老人ホームで大腿骨頸部骨折発生抑制結果 (Relative Risk = 0.44) を報告して

文 献

以来⁶³⁾, 我が国でもさらによい抑制率のRCTが発表され⁶⁴⁾, 大腿骨頸部骨折予防のための手段として認知されてきている。

太田は, ヒッププロテクターを80歳代女性全員に適用した場合, 大腿骨頸部骨折発生抑制によるコスト削減が502.3~600.6億円となり, 対してヒッププロテクターの費用が357.6億円と計算し, コストは114.7~243億円の適正化という結果となることを報告している²³⁾。

最近, QALYによるヒッププロテクターの費用対効果の検討を行った論文が発表されている⁴⁵⁾⁶⁵⁾⁶⁶⁾。それによると, 65歳以上の500,000人ずつの男女の仮想コホートにヒッププロテクターを使用して生涯追跡したところ, ヒッププロテクターを使うことは, 高齢男女にとって純節減であった。女性では12.15億ドルもの費用節減に至り, 同時に全女性で32,000 QALYが得られた。これは費用を減らしながらQALYを増やしたという費用対効果の理想的な予測結果である。85歳以上の男性では, ヒッププロテクターの効果としてQALY増加が得られた。ヒッププロテクターは, 使用時に問題となる不便性をモデル計算に入れてもなお, 女性においては大きな費用節減に到達した。男性でも1.35億ドルの費用節減だったが, 不便性による25,000 QALYの損失が生じた⁴⁵⁾。さらに最も新しい検討では, 老人ホームでのヒッププロテクター使用はカルシウムとビタミンDの補給群と比較しても費用節減かつQALYを獲得でき, 無治療との比較では大腿骨頸部骨折発生頻度が120(年間1万人当たり)以上なら費用節減であった⁶⁴⁾。

これらの検討から, ヒッププロテクターの医療経済的価値は使用時の不便性など特有な問題点を加味しても高いことが伺われる。しかしながら, 最近のヒッププロテクター試験には有効性が認められないものも複数報告されるようになり, その真の医療経済的価値にも未知数の部分が多く残されている⁶⁷⁾。

ま と め

骨粗鬆症とその合併症の骨粗鬆症性骨折について, 疫学データおよびそれらに関わる費用を述べ, 次いで現在用いることができる骨粗鬆症に対する介入法について, その費用・効用分析研究を概説した。骨粗鬆症に対する介入には薬物治療, ヒッププロテクターなどの骨折予防のエビデンスがある方法がいくつかあり, その費用対効果は, 年齢, 介入費用, 薬剤中止後の残存効果などに強く影響され, 対象の骨折リスクが高いほど十分な費用対効果が期待でき, 高齢骨粗鬆症患者に対する積極的な治療は医療経済的にも大いに有意義であることが示された。

- 1) 国民衛生の動向. 厚生指針. 厚生統計協会, 東京, 2004, p213.
- 2) 赤澤とし子: 医療サービスの経済的評価. 医療経済学(漆博雄編), 第4版, 東京大学出版会, 東京, 2004, p171-178.
- 3) 高齢者と健康. 厚生白書(平成12年度版)ぎょうせい, 東京, 2000, p58-85.
- 4) World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organization Tech Rep 1994; 843: 1-129.
- 5) 折茂 肇, 林 泰史, 福永仁夫, 曾根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝ほか: 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版). 日本骨代謝学会雑誌 2001; 18: 76-82.
- 6) 藤原佐枝子, 増成直美, 児玉和紀, 福永仁夫: 腰椎・大腿骨骨塩量カットオフ値を使った骨粗鬆症有病率の検討. Osteoporos Jpn 1997; 5: 223-226.
- 7) Iki M, Kagamimori S, Kagawa Y, Matsuzaki T, Yonishima H, Marumo F: Bone mineral density of the spine, hip and distal forearm in representative samples of the Japanese female population: Japanese population-based osteoporosis (JPOS) study. Osteoporos Int 2001; 12: 529-537.
- 8) Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N: The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994; 9: 1137-1141.
- 9) Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L, et al.: Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard; the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). Osteoporos Int 2000; 11: 897-904.
- 10) Looker AC, Johnston CC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, et al.: Prevalence of low femoral bone density in older U.S. women from NHANES III. J Bone Miner Res 1995; 10: 796-802.
- 11) 日本の将来推計人口(平成9年1月集計). 国立社会保障・人口問題研究所, p74.
- 12) Orimo H, Sugioka Y, Fukunaga M, Muto Y, Hotokebuchi T, Gorai I, et al.: Diagnostic criteria of primary osteoporosis. J Bone Miner Metab 1998; 16: 139-150.
- 13) 鈴木隆雄: 骨粗鬆症の自然歴. 日本臨床 2002; 60: 149-154.
- 14) Melton LJ 3rd, Thamer M, Ray NF, Chan JK, Chesnut CH 3rd, Einhorn TA, et al.: Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. J Bone Miner Res 1997; 12: 16-23.
- 15) Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H, Nakamura T, Kishimoto H, Nose T: Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori prefecture, Japan. Bone 1999; 24: 265-270.
- 16) 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.
- 17) Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK: International variations in hip fracture prob-

- abilities: Implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1237—1244.
- 18) Cummings SR, Melton 3 LJ: Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761—1767.
 - 19) Jensen JS, Tondevold E: Mortality after hip fractures. *Acta Orthop Scand* 1979; 50: 161—167.
 - 20) Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK: The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003; 32: 468—473.
 - 21) 七田恵子, 遠藤千恵子, 柴崎公子, 軽部俊二, 織田弘美, 五十嵐三都男ほか: 大腿骨頸部骨折患者の生命予後追跡調査—生存率と身体的活動性. *日老医誌* 1988; 25: 563—568.
 - 22) 石橋英明: 大腿骨頸部骨折患者の生命予後. *MB Orthop* 2003; 16: 15—23.
 - 23) 太田壽城, 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.
 - 24) 藤原佐枝子: 脊椎骨折の発生率. *日本臨床* 2004; 増刊号 2 201—204.
 - 25) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M: Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 2003; 8: 1547—1553.
 - 26) van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Hofman A, Pols HA: The incidence of vertebral fractures in men and women; the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1051—1056.
 - 27) The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group: Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17: 716—724.
 - 28) 藤原佐枝子: 骨粗鬆症性脊椎骨折の疫学—有病率と発生率—. *CLINICAL CALCIUM* 2000; 10: 760—766.
 - 29) Yoshimura N, Kinoshita H, Danjoh S, Yamada H, Tamaki T, Morioka S, et al.: Prevalence of vertebral fractures in a rural Japanese population. *J Epidemiol* 1995; 5: 171—175.
 - 30) Jinbayashi H, Aoyagi K, Ross PD, Ito M, Shindo H, Takemoto T: Prevalence of vertebral deformity and its associations with physical impairment among Japanese women: the Hizen-Oshima Study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 723—730.
 - 31) O'neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ, et al.: The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 7: 1010—1018.
 - 32) Kado DM, Duong T, Ston KL, Ensrud KE, Nevitt MC, Greendale GA, et al.: Incident vertebral fracture and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporos Int* 2003; 14: 589—594.
 - 33) Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zerthraeus N, De Laet C, et al.: The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2003; 14: 1463—1467.
 - 34) Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ 3rd: Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int* 2001; 12: 1042—1049.
 - 35) Tosteson AN, Hammond CS: Quality-of-life assessment in osteoporosis: health-status and preference-based measures. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 289—303.
 - 36) Tosteson AN, Rosenthal DI, Melton LJ 3rd, Weinstein MC: Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis; bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 594—603.
 - 37) Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd: Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 24—35.
 - 38) Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, et al.: Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10: 259—264.
 - 39) 萩野 浩, 片桐浩史, 岡野 徹, 豊島良太: 大腿骨頸部骨折症例の治療費調査. *中部整災誌* 2000; 43: 881—882.
 - 40) 林 泰史: 寝たきり患者数と原因. *CLINICAL CALCIUM* 1999; 9: 1186—1188.
 - 41) 日本整形外科学会骨粗鬆症委員会: 平成 11 年大腿骨頸部骨折発生頻度調査結果報告. *日整会誌* 2001; 75: 387—391.
 - 42) 萩野 浩: 骨粗鬆症治療の費用対効果分析. *日本臨床* 2002; 60: 増刊号 3 645—654.
 - 43) Lindsay R, Sliverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al.: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320—323.
 - 44) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al.: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535—1541.
 - 45) Segui-Gomez M, Keuffel E, Frick KD: Cost and effectiveness of hip protectors among the elderly. *Int J Technol Assess Health Care* 2002; 18: 55—66.
 - 46) Goldman L, Garber AM, Grover SA, Hlatky MA: Task force 6: cost effectiveness of assessment and management of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1966; 27: 1020—1030.
 - 47) Kanis JA, Dawson A, Oden A, Johnell O, de Laet C, Jonsson B: Cost-effectiveness of preventing hip fracture in the general female population. *Osteoporos Int* 2001; 12: 356—361.
 - 48) Jonsson B, Kanis J, Dawson A, Oden A, Johnell O: Effect and offset of effect of treatments for hip fracture on health outcomes. *Osteoporos Int* 1999; 10: 193—199.
 - 49) Geelhoed E, Harris A, Prince R: Cost-effectiveness analysis of hormone replacement therapy and lifestyle intervention for hip fracture. *Aust J Public Health* 1994; 18: 153—160.
 - 50) Jonsson B, Christiansen C, Johnell O, Hedbrandt J: Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Osteoporos Int* 1995; 5: 136—142.
 - 51) Zethraeus N, Johannesson M, Jonsson B: A computer model to analyze the cost-effectiveness of hormone replacement therapy. *Int J Technol Assess Health Care*