

**FIGURE 1:** Respiratory function on day 3 after oesophagectomy in 36 patients undergoing thoracoscopy or thoracotomy: (A) vital capacity, (B) forced expiratory volume in 1 s, (C) peak expiratory flow. \* $P < 0.05$  using Student's *t*-test. NS, not significant

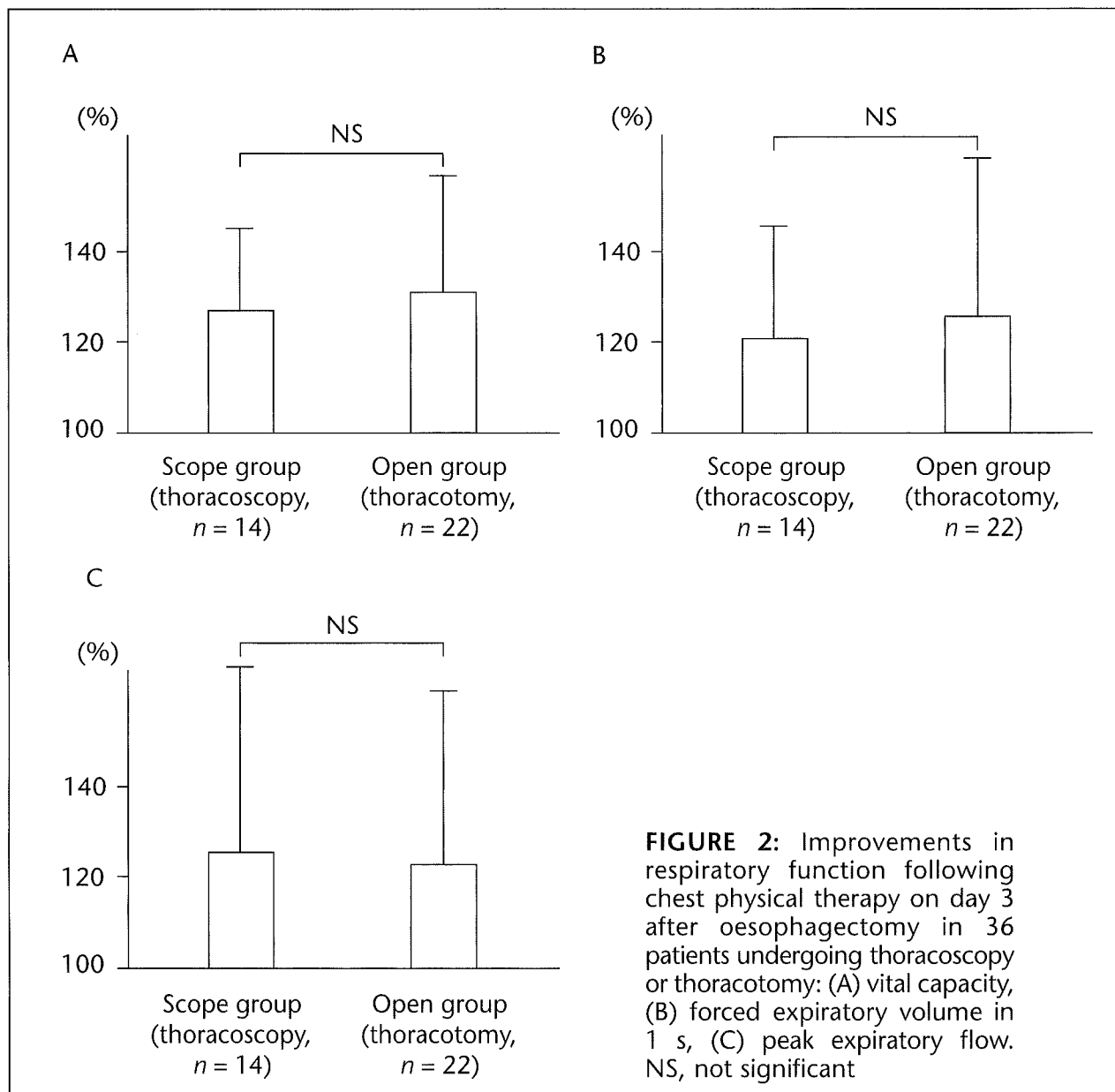
expiratory flow was significantly higher in the Scope group (Fig. 3).

## Discussion

Indications are that a reduction in coughing ability is caused by a direct disorder of the respiratory muscle related to thoracotomy/laparotomy, post-operative pain, reduction of pulmonary/thoracic compliance or glottic dysfunction.<sup>3</sup> Peak expiratory flow depends on lung capacity at

the zero point of coughing, but a restrictive disorder (inhalation-phase disorder) following thoracic/abdominal surgery may affect the start of coughing at high lung capacity, by not providing sufficient flow.<sup>6</sup>

Of the aetiological factors involved in reduced coughing ability, neither pain nor glottic function are affected by CPT: this therapy is performed to improve the activity of the respiratory muscle and thoracic compliance. Pontoppidan *et al.*<sup>6</sup> reported



**FIGURE 2:** Improvements in respiratory function following chest physical therapy on day 3 after oesophagectomy in 36 patients undergoing thoracoscopy or thoracotomy: (A) vital capacity, (B) forced expiratory volume in 1 s, (C) peak expiratory flow. NS, not significant

that, to achieve sputum expectoration without assistance, an FEV<sub>1</sub> of 10 ml/kg of body weight or higher was required for patients with acute respiratory failure. On day 3 post-surgery, however, before CPT only 17 of 32 patients with a FEV<sub>1</sub> of 10 ml/kg

body weight had level III coughing ability. In performing radical surgery for oesophageal cancer, the desired FEV<sub>1</sub> for coughing should also be established, considering the marked decreases in vital capacity and FEV<sub>1</sub> that occur immediately after surgery (Table 1 and

**TABLE 2:**  
 Ranking of coughing ability in patients undergoing oesophagectomy

I	Loss of cough reflex
II	Existence of cough reflex, but not effective (ineffective expectoration)
III	Existence of cough reflex, and effective (effective expectoration)

**TABLE 3:**  
 Improvement in coughing ability by chest physical therapy on day 3 after surgery for thoracic oesophageal cancer

	FEV <sub>1</sub> > 10 ml/kg body weight	FEV <sub>1</sub> < 10 ml/kg body weight
Scope group (thoracoscopy)	II → III (n = 6) II → II (n = 1)	I → I (n = 1)
Open group (thoracotomy)	II → III (n = 8)	II → III (n = 3)

I, Loss of cough reflex; II, existence of cough reflex, but not effective (ineffective expectoration); III, existence of cough reflex, and effective (effective expectoration).

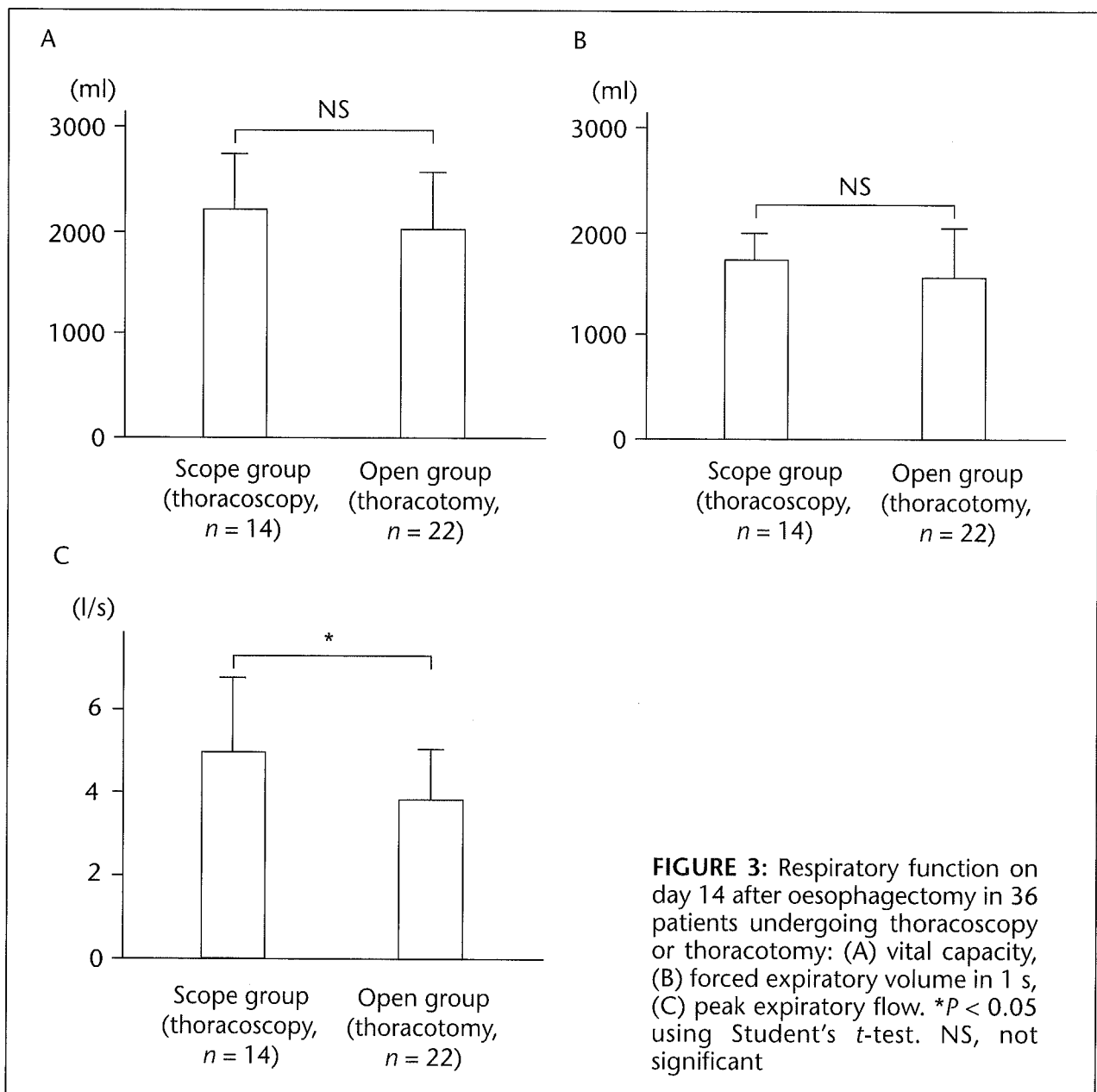


Fig. 1), although CPT sufficiently improved the coughing level even in patients with low FEV<sub>1</sub> values (Table 3).

To investigate factors influencing the coughing ability of respiratory muscle, patients were divided into a thoracoscopic surgery group and a thoracotomy group. There was no significant difference in respiratory function immediately after surgery between the groups (Fig. 1). Concerning the rate of change after CPT, the thoracotomy group showed higher improvement ratings for two of three items, although there were no significant differences (Fig. 2). Generally, a thoracotomy-related wound is larger than a thoracoscopic surgery-related wound but, with sufficient analgesia, wound size does not negatively affect CPT. In the thoracoscopic surgery group, palpation and chest X-ray showed that the dilatation of the superior lung field involving the site of port insertion was slightly reduced compared with the dilatation of other areas, even when analgesic effects were achieved. This may be because of the long duration of compression associated with hemilateral lung ventilation compared with that in the thoracotomy group. For these reasons, the improvement rating may have been higher

in the thoracotomy group.

Incentive spirometry alone does not relieve post-operative respiratory complications.<sup>7,8</sup> CPT relieves various complications, although it does not markedly influence respiratory function,<sup>9,10</sup> and it is regularly performed as standard treatment after thoracic or abdominal surgery.<sup>11</sup> Recently, thoracoscopic surgery has been indicated for an increasing number of patients and there have been considerable changes in surgical procedures.<sup>12</sup> The results of this study suggest, however, that thoracoscopic surgery – which is considered less invasive in the acute post-surgical phase – also requires the respiration training and management that is performed after standard thoracotomy.

The limitation of this study is that patients were randomized to either thoracoscopy or thoracotomy and both groups received CPT: we were examining the effect of surgery rather than physical therapy. In future, CPT should be investigated in a randomized, controlled, study.

## Conflicts of interest

No conflicts of interest were declared in relation to this article.

• Received for publication 5 March 2005 • Accepted subject to revision 25 March 2005

• Revised accepted 29 March 2005

Copyright © 2005 Cambridge Medical Publications

## References

- 1 Otani M, Osugi H, Higashino M, Okubo M: Usefulness of pre- and postoperative chest physical therapy in the patients who had esophagectomy for esophageal cancer (in Japanese). *Physical Therapy* 1995; **22**: 417 – 420.
- 2 Fagevik Olsen M, Hahn I, Nordgren S, Lonroth H, Lundholm K: Randomized controlled trial of prophylactic chest physiotherapy in major abdominal surgery. *Br J Surg* 1997; **84**: 1535 – 1538.
- 3 Castillo R, Haas A: Chest physical therapy: comparative efficacy of preoperative and postoperative in the elderly. *Arch Phys Med Rehabil* 1985; **66**: 376 – 379.
- 4 Law SY, Fok M, Chu KM, Wong J: Thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 1997; **122**: 8 – 14.
- 5 Osugi H, Takada N, Takemura M, Lee S, Ueno M, Tanaka Y, *et al*: Thoracoscopic esophagectomy. *J Jpn Surg Soc* 2002; **103**: 354 – 358.
- 6 Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E: Acute respiratory failure in the adult. 2. *N Engl J Med* 1972; **287**: 743 – 752.
- 7 Jenkins SC, Soutar SA, Loukota JM, Johnson LC, Moxhan J: Physiotherapy after coronary artery surgery: are breathing exercises necessary? *Thorax* 1989; **44**: 634 – 639.

- 8 Overend TJ, Anderson CM, Lucy SD, Bhatia C, Jonsson BI, Timmermans C: The effect of incentive spirometry on postoperative pulmonary complications: a systemic review. *Chest* 2001; **120**: 971 – 978.
- 9 Stiller KR, Munday RM: Chest physiotherapy for the surgical patient. *Br J Surg* 1992; **79**: 745 – 749.
- 10 Hall JC, Tarala RA, Tapper J, Hall JL: Prevention of respiratory complications after abdominal surgery: a randomised clinical trial. *Br Med J* 1996; **312**: 148 – 152.
- 11 Gillinov AM, Heitmiller RE: Strategies to reduce pulmonary complications after transhiatal esophagectomy. *Dis Esophagus* 1998; **11**: 43 – 47.
- 12 Dieter RA, Jr: Thoracoscopic esophageal surgery. *Int Surg* 1997; **82**: 119 – 122.

Address for correspondence

Dr T Koike

Department of Rheumatology, Osaka City University Medical School,  
Abenoku Asahimachi 1-4-3, Osaka, 545-8585, Japan.

E-mail: tatsuya@med.osaka-cu.ac.jp

## Use of Local Electroporation Enhances Methotrexate Effects With Minimum Dose in Adjuvant-Induced Arthritis

Masahiro Tada, Kentaro Inui, Tatsuya Koike, and Kunio Takaoka

**Objective.** To investigate the effects of electrical pulses on the ability of methotrexate (MTX) to attenuate inflammation and subsequent joint destruction in rats with adjuvant-induced arthritis (AIA).

**Methods.** Rats in the experimental group received an intraperitoneal injection of MTX (0.125 mg/kg body weight), followed 30 minutes later by application of direct electrical pulses (50V, 8 Hz) to their left hind paws with an electroporation apparatus (M+/E+ group; n = 8). The procedure was repeated twice weekly for 3 weeks. Three control groups received the following treatments, respectively: MTX without electrical treatment (M+/E- group; n = 9), electrical treatment but no MTX (M-/E+ group; n = 10), or no electrical treatment and no MTX (M-/E- group; n = 9). Progression of AIA was monitored by joint swelling and radiologic and histologic changes in the ankle joint.

**Results.** Three weeks after injection of the adjuvant, and at the height of the arthritic reaction, the swelling and radiologic and histologic changes in the left hind paws in the M+/E+ rats were significantly reduced, as compared with changes observed in the control groups.

**Conclusion.** These results demonstrate that application of electrical pulses in combination with use of systemic low-dose MTX can ameliorate local arthritic reactions. This response probably occurs because electrical stimulation promotes transient passage of MTX through pores in the cell membranes, with a resultant

local increase in the concentration of the drug within the cells. These results point to a potential use of electrochemotherapy to increase the efficacy of MTX or other drugs in an arthritic joint that is refractory to treatment, without increasing the dose of the drug.

Although new biologic agents (1) can ameliorate inflammatory reactions and consequently protect the joints of patients with rheumatoid disease from progressive damage (2), methotrexate (MTX) remains one of the most effective and widely used disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) (3). However, chronic inflammation often persists in isolated joints even after effective systemic MTX treatment, presumably as a result of an inadequate concentration of MTX in the joint that is refractory to treatment. In patients with persistent inflammation, synovectomy is often indicated for symptomatic relief, although data on the long-term clinical effectiveness of this approach are limited (4). Another option is an additional dose of MTX, but this increases the risk of adverse events. Because MTX has weak cell permeability, and the pharmacologic effects of this drug depend upon its intracellular concentration, any method for increasing intracellular MTX levels in the joint may be effective in attenuating the inflammatory response.

Electroporation has been used to facilitate the transport of nonpermeable molecules into cells. Transient cell membrane pores, generated electrically, allow nonpermeable molecules, including genes and drugs, to enter into the cells (5). Electroporation systems are now available for clinical use to deliver anticancer drugs into malignant solid tumor cells (6-8) as electrochemotherapy. Encouraging clinical results have been reported for the treatment of malignancies, in terms of efficacy, safety, and cost (9). This suggests that electroporation may be useful for the local treatment of rheumatoid arthritis (RA) that is refractory to conventional therapy.

We used electroporation to enhance the effect of

Supported by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (grant-in-aid 15591594).

Masahiro Tada, MD, Kentaro Inui, MD, PhD, Tatsuya Koike, MD, PhD, Kunio Takaoka, MD, PhD: Osaka City University, Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

Address correspondence and reprint requests to Masahiro Tada, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Osaka City University, Graduate School of Medicine, 1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan. E-mail: m-tada@med.osaka-cu.ac.jp.

Submitted for publication May 11, 2004; accepted in revised form October 21, 2004.

low-dose MTX treatment on the progression to severe arthritis and associated joint destruction in a rat model of adjuvant-induced arthritis (AIA) (10–12).

## MATERIALS AND METHODS

**Animals.** Inbred 7-week-old male Lewis rats were purchased from Charles River Japan (Kanagawa, Japan) and housed with free access to standard laboratory chow and water, under 12-hour dark/light cycles in conditioned air.

**Induction of arthritis.** The adjuvant mixture was prepared by mixing dried heat-killed *Mycobacterium butyricum* (Difco, Detroit, MI) in paraffin oil (Wako, Tokyo, Japan) at a concentration of 5 mg/ml. To induce systemic arthritis, 0.2 ml of the preparation was injected into the tail bases of 8-week-old rats that had received anesthesia via ethyl ether inhalation.

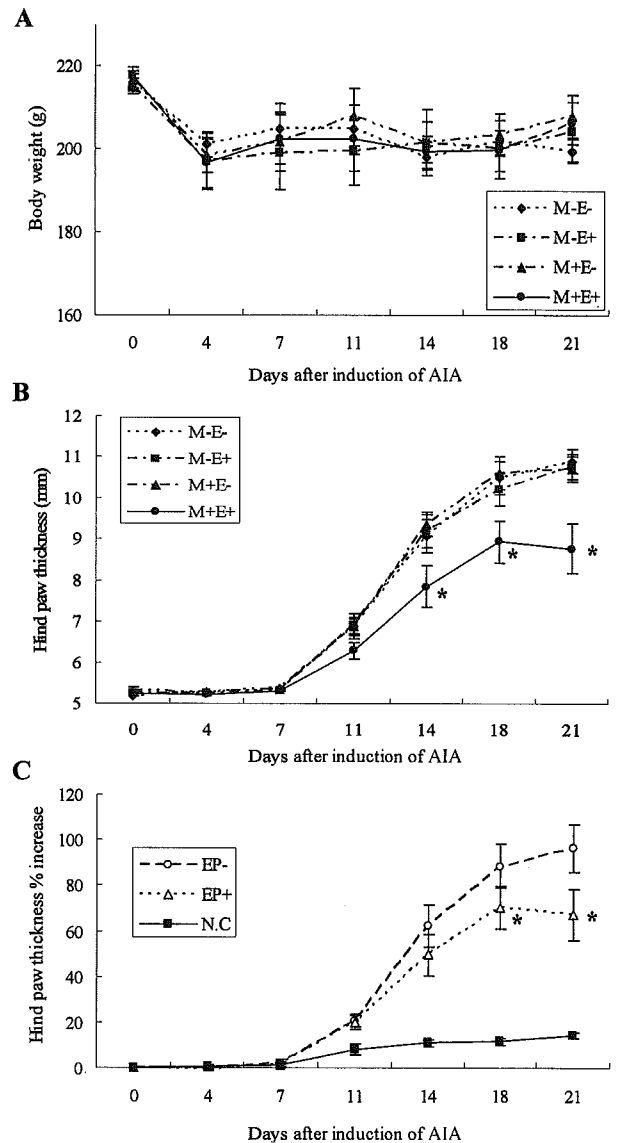
**Pulsed electrical stimulation for electroporation.** For electrical stimulation to generate transient pores in cell membranes at the target tissue site, we used an electroporation apparatus (CUY-21; Gene System, Osaka, Japan). Direct-current electrical pulses (8 Hz, 75 msec pulse duration, 50 volts/cm electrode distance) of 1-second duration were delivered 6 times during a single procedure. Each of the six 1-second pulses was applied by 2 parallel stainless steel electrodes that were moved between each pulse through 60° in a plane perpendicular to the long axis of the left hind paws, 30 minutes after an intraperitoneal injection of MTX or saline. We used electrode paste (Gelaide; Nihon Koden, Tokyo, Japan) to prevent skin burns.

**Experimental protocol.** The animals were assigned to an experimental group or to 1 of 3 control groups, as follows: MTX injection with electroporation (M+/E+ [experimental] group; n = 8), MTX without electroporation (M+/E- group; n = 9), electroporation with saline (M-/E+ group; n = 10), or no treatment (M-/E- group; n = 9).

MTX was provided by Wyeth-Pharmaceutical (Tokyo, Japan). The dose of MTX was set to 0.125 mg/kg body weight, based on preliminary experimental data indicating that no significant systemic antiarthritic changes were recognized at this dose. The drug was administered intraperitoneally twice weekly for 3 weeks, and the animals were killed by asphyxia in carbon dioxide (for radiologic and histologic examination).

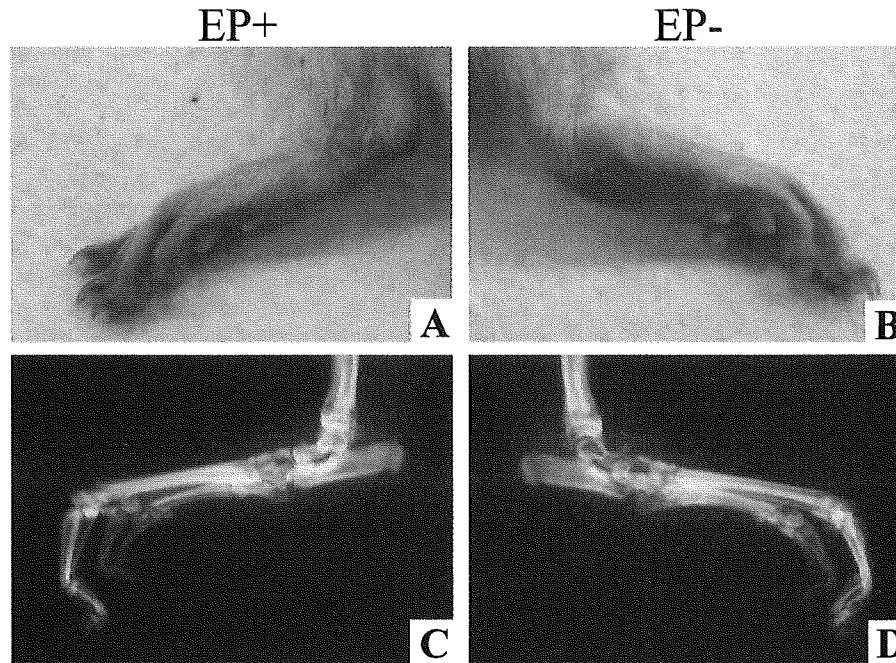
These experimental protocols were in accordance with institutional regulations for animal care and were approved by the Institutional Committee for Animal Care of Osaka City University.

**Gross inspection and radiologic evaluation.** Twice weekly, the animals were weighed using an electronic balance, and hind paw thickness was measured with digital calipers. Three weeks after the adjuvant was injected, the animals were killed using CO<sub>2</sub> asphyxiation, and both hind limbs were harvested and fixed by perfusing cold 4% paraformaldehyde through the left ventricle, followed by immersion in cold 4% paraformaldehyde solution. Soft x-ray images of the hind paws were obtained with a soft x-ray apparatus (DCS-600EX; Aloka, Tokyo, Japan) using settings of 45 kV, 4 mA, and 30 seconds of exposure time. Destructive changes in hind paw bones seen on radiographs were evaluated by criteria previously described by Clark et al (13), with some modifications. Briefly, radiographic



**Figure 1.** Effects of electrochemotherapy with methotrexate (MTX) on body weight and paw swelling in rats with adjuvant-induced arthritis (AIA). **A**, Weight loss was observed in all groups on day 4. There was no significant weight difference between the 4 groups throughout the entire study period. **B**, Left hind paw thickness, as measured by digital calipers, was maximal on day 21 in the M-/E- (no treatment; n = 9), M-/E+ (electroporation with saline; n = 10), and M+/E- (MTX without electroporation; n = 9) groups. The thickness of the left hind paw treated with electrical pulses after administration of MTX, 0.125 mg/kg/week (M+/E+; n = 8) was significantly decreased when compared with the other groups. \* =  $P < 0.05$  versus the M-/E-, M-/E+, and M+/E- groups. **C**, Effects of electrical pulses on paw swelling in the M+/E+ group. Electrical pulses were applied to the left hind paw only (electrically treated [EP+]) (n = 8), not the right paw (not electrically treated [EP-]) (n = 8). Application of electrical pulses after administration of low-dose MTX significantly inhibited hind paw swelling on days 18 and 21, as assessed by paw thickness and when compared with EP- paws. NC = negative control (non-adjuvant-injected model) (n = 5). \* =  $P < 0.05$  versus EP-. Bars show the mean  $\pm$  SEM.





**Figure 2.** Gross appearance and radiographs of the hind paws of the same rat in the M+/E+ group on day 21. Following administration of MTX (0.125 mg/kg/week), electrical pulses were applied to the left hind paw only (EP+) (A and C). Note the obvious difference in the degree of swelling and joint damage between the left paw (EP+) and right paw (EP-) in gross appearance (A and B), as well as on soft x-ray (C and D). See Figure 1 for definitions.

changes in terms of radiodensity, subchondral bone erosion, periosteal reaction, and cartilage space were evaluated under blinded conditions by 2 rheumatologists (KI and TK) and graded on a 0–3 scale (where 0 = normal and 3 = severely damaged).

**Histologic sections.** Both hind paws were harvested from the animals for histopathologic examination. After the removal of skin, bones in the hind paws were decalcified in a neutral buffered 14% solution of EDTA/10% formalin, dehydrated in a graded ethanol series, embedded in paraffin, sectioned sagittally into 4- $\mu$ m sections, and stained with hematoxylin and eosin or toluidine blue. Pathologic changes were evaluated by 2 observers according to a previously reported rating system (14), as follows: grade 0 = normal synovium, cartilage, and bone; grade 1 = hypertrophic synovium with cellular infiltration without pathologic change in bone and cartilage; grade 2 = pannus formation and cartilage erosion in addition to the hypertrophic synovium; grade 3 = additional severe erosion of cartilage and subchondral bone; grade 4 = loss of joint integrity and ankylosis.

In order to identify and count osteoclastic cells, sections were stained for tartrate-resistant acid phosphate (TRAP) using a staining kit (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). TRAP-positive multinucleated cells were counted in 11 selected fields (8 fields in the distal tibia and 3 fields in the talus), all at 100 $\times$  magnification.

**Statistical analysis.** Body weight and hind paw thickness were evaluated by repeated analysis of variance and Fisher's protected least significant difference test. Pairwise comparisons were made using Wilcoxon's signed rank tests

among groups. All statistical analyses were carried out using StatView software version 5.0 (SAS Institute, Cary, NC). *P* values less than or equal to 0.05 were considered significant.

## RESULTS

**Effects of electrochemotherapy on progression of AIA.** No significant difference in body weight was noted between the 4 groups during the course of this experiment (Figure 1A), indicating that low-dose MTX, with or without electroporation, had little effect on the systemic physical condition of the rats with AIA.

The thickness of the hind paws in all rats was

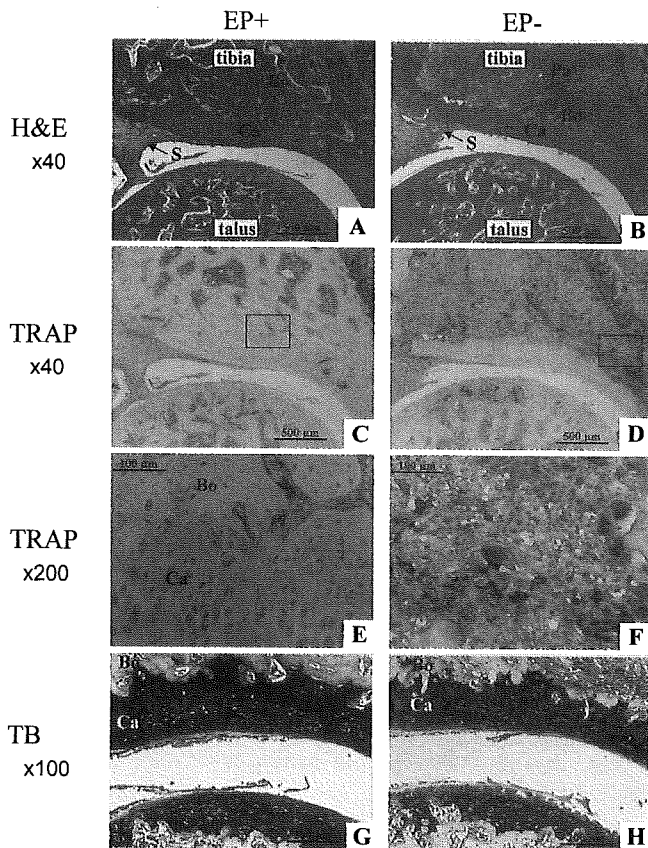
**Table 1.** Radiologic and histologic scores and osteoclast numbers in rat AIA, 21 days after injection of adjuvant\*

Group	Radiologic score (n = 8)	Histologic score (n = 8)	Osteoclast number (n = 5)
Right hind paw, EP-negative	3.8 $\pm$ 4.5	2.5 $\pm$ 1.2	77.6 $\pm$ 10.2
Left hind paw, EP-positive†	1.8 $\pm$ 2.2	1.3 $\pm$ 0.5	22.0 $\pm$ 2.4

\* Values are the mean  $\pm$  SD. AIA = adjuvant-induced arthritis; EP = electroporation.

† For all comparisons, *P* < 0.05 versus EP-negative.





**Figure 3.** Histologic analysis of the ankle joints of the same rat in the M+/E+ group on day 21. **A** and **B**, Staining with hematoxylin and eosin (H&E). **C**, **D**, **E**, and **F**, Staining with tartrate-resistant acid phosphate (TRAP). **G** and **H**, Staining with toluidine blue (TB). The electroporation procedure was applied to the left ankle joint only (EP+) (**A**, **C**, **E**, and **G**). No inflammatory synovial tissue erosion into subchondral bone was observed with application of electroporation (**A**) compared with MTX only (**B**). Inflamed synovium infiltrated with lymphocytes was found to contain abundant osteoclastic multinucleated cells on TRAP staining (**D** and **F**). However, there was no difference in metachromasia of articular cartilage in the left and right hind paws. **E**, Higher-magnification view of the boxed area in **C**. **F**, Higher-magnification view of the boxed area in **D**. Bo = subchondral bone; Ca = cartilage; Pa = pannus; S = synovial tissue (see Figure 1 for other definitions).

significantly and consistently increased from day 11 until the end of the experiment. However, in the M+/E+ group, swelling of the left hind paw was significantly suppressed on days 14, 18, and 21 (Figure 1B) when compared with the 3 control groups (M+/E-, M-/E+, and M-/E-). The gross appearance of the hind paws is shown in Figures 2A and B. Thus, application of electrical pulses appeared to prevent the hind paw joints from progressing to advanced AIA. The degree of swelling differed significantly between the left (electrically

treated [EP+]) and right (EP-) paws of the same rat in the M+/E+ group (Figure 1C).

**Radiologic evaluation of bones and joints.** Radiologic analysis revealed that the hind paw joints were severely damaged in the M-/E-, M-/E+, and M+/E- groups at 21 days after injection of the adjuvant. Therefore, at a dose of 0.125 mg/kg body weight, MTX did not prevent the joint damage (Figure 2D) or local swelling (Figure 2B) caused by progression of arthritis. In contrast, the radiologic damage score was significantly lower in the electrically treated left (EP+) hind paws in the M+/E+ group (Figures 2A and C and Table 1).

**Histologic analyses.** In the M+/E+ group, the histologic scores were significantly lower in the left hind paws (EP+) than in the right hind paws (EP-) (Figures 3A and B and Table 1). Inflamed synovial tissues with abundant lymphocytes were observed to erode into subchondral bone (Figure 3B). In sections of these joints, the population of TRAP-positive multinucleated osteoclastic cells was significantly lower in the bones of the left hind paw (EP+) than in those of the right hind paw (EP-) (Figures 3C, D, E, and F and Table 1). Toluidine blue staining revealed no degenerative changes of cartilage tissue, including irregularity of articular surface, disorganization of tidemark, and alternation of metachromasia, in either hind paw (Figures 3G and H).

## DISCUSSION

These results indicate positive effects of pulsed electrical stimulation for attenuating arthritis by enhancing the antiarthritic effect of MTX. We believe that this is attributable to micropores created by the electrical pulses in the cytoplasmic membranes of cells in the synovium or other inflamed cells. The subsequent passive influx of MTX into the cells would attenuate the inflammatory responses that led to the AIA, although this study did not provide direct evidence of MTX influx. In this preliminary study, we could not identify the cells targeted by electrochemotherapy, and MTX-negative synovial cells, inflammatory cells, or both, may be targets for the drug.

The effects of electrical fields on living cells have been investigated since the 1960s, and high-voltage electrical pulses have been reported to generate transient and reversible pores in cell membranes. This phenomenon has been termed electroporation and is currently used to transfer genes or drugs into cells (6). Electrochemotherapy involves electroporation with drugs, and this methodology is used for the treatment of malignant tumors (5-9). The use of electrochemotherapy to introduce anticancer drugs into malignant tumors has been reported, e.g., bleomycin

for melanoma, basal cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, squamous cell carcinoma (6), or chondrosarcoma (15). However, electrochemotherapy with MTX for the treatment of RA has not been reported, although the less-permeable character of MTX and its use as a DMARD in RA would make it an ideal candidate for this approach. Because the effect of pulsed electrical stimulation is expected only at the local site, this method might be applicable for an isolated joint with arthritis that is refractory to systemic chemotherapy or in the early stages of RA involving a limited number of joints without significant joint-destructive changes.

Clinical application of this therapy should not affect normal tissues. Using TUNEL staining, we did not observe any difference in the number of apoptotic cells between the M+/E+ and M+/E- groups (data not shown). We also confirmed in the pilot study that electrical pulses, used under the same conditions as those used in this experiment, did not influence the normal tissues of inbred 9-week-old male Lewis rats. In this pilot study, no inflammatory reactions were observed on histologic examination of the area treated with the electrical pulses, suggesting that electroporation under these conditions did not cause any damage to normal tissue, including cartilage, bone, muscle, and blood vessels (results not shown). However, the clinical application of electrochemotherapy requires further study, including the dose of MTX and the parameters of the electrical pulses.

This experimental study is limited in 2 key areas. First, electrochemotherapy was not applied to joints with established arthritis, and the effect of electrochemotherapy was estimated based on the progression of arthritis. This differs from the clinical situation, in which, as indicated previously (10,11), the inflammatory phase in this AIA model is self-limiting. Therefore, the efficacy of electrochemotherapy for the treatment of established chronic arthritis is difficult to determine in this model. Second, optimization of the application of pulsed electrical current may not be sufficient to obtain maximum delivery of MTX into cells and to achieve maximal antiinflammatory effect in RA. The conditions that enable the efficacy of electrical stimulation in electrochemotherapy may be quite different from the condi-

tions used in the clinical treatment of malignancies that were reference sources for the present study. The potential value of electrochemotherapy for the treatment of RA has been illustrated by these studies, and further work is required to optimize electrochemotherapy to control disease in joints with RA refractory to treatment.

## REFERENCES

1. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al, and the ATTRACT Study Group. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-9.
2. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al, and the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
3. Furst DE, Kremer JM. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:305-14.
4. Multicenter evaluation of synovectomy in the treatment of rheumatoid arthritis: report of results at the end of three years. *Arthritis Rheum* 1977;20:765-71.
5. Heller R, Gilbert R, Jaroszeski MJ. Clinical applications of electrochemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 1999;35:119-29.
6. Mir LM, Orlowski S. Mechanisms of electrochemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 1999;35:107-18.
7. Hyacinthe M, Jaroszeski MJ, Dang VV, Coppola D, Karl RC, Gilbert RA, et al. Electrically enhanced drug delivery for the treatment of soft tissue sarcoma. *Cancer* 1999;85:409-17.
8. Horiuchi A, Nikaido T, Mitsushita J, Toki T, Konishi I, Fujii S. Enhancement of antitumor effect of bleomycin by low-voltage in vivo electroporation: a study of human uterine leiomyosarcomas in nude mice. *Int J Cancer* 2000;88:640-4.
9. Gothelf A, Mir LM, Gehl J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treat Rev* 2003;29:371-87.
10. Welles WL, Silkworth J, Oronsky AL, Kerwar SS, Galivan J. Studies on the effect of low dose methotrexate on rat adjuvant arthritis. *J Rheumatol* 1985;12:904-6.
11. Kawai S, Nagai K, Nishida S, Sakyo K, Murai E, Mizushima Y. Low-dose pulse methotrexate inhibits articular destruction of adjuvant arthritis in rats. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:213-5.
12. Morgan SL, Baggott JE, Bernreuter WK, Gay RE, Arani R, Alarcon GS. MTX affects inflammation and tissue destruction differently in the rat AA model. *J Rheumatol* 2001;28:1476-81.
13. Clark RL, Cuttino JT Jr, Anderle SK, Cromartie WJ, Schwab JH. Radiologic analysis of arthritis in rats after systemic injection of streptococcal cell walls. *Arthritis Rheum* 1979;22:25-35.
14. Shiozawa S, Shimizu K, Tanaka K, Hino K. Studies on the contribution of c-fos/AP-1 to arthritic joint destruction. *J Clin Invest* 1997;99:1210-6.
15. Shimizu T, Nikaido T, Gomyo H, Yoshimura Y, Horiuchi A, Isobe K, et al. Electrochemotherapy for digital chondrosarcoma. *J Orthop Sci* 2003;8:248-51.

# 第7回日本骨粗鬆症学会 奨励賞受賞演題

アレンドロネート投与後の骨量改善に伴う  
動脈硬化進展に及ぼす影響について

山田 真介（大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学）他

ヒッププロテクターは大腿骨頸部骨折ハイリスク集団の  
頸部骨折を抑制する

小池 達也（大阪市立大学大学院医学研究科リウマチ外科学）他

## ヒッププロテクターは大腿骨頸部骨折ハイリスク集団の 頸部骨折を抑制する

小池達也<sup>1)</sup>・折戸芳紀<sup>2)</sup>・多田昌弘<sup>2)</sup>・洲鎌 亮<sup>2)</sup>  
豊田宏光<sup>2)</sup>・小林千益<sup>3)</sup>・高岡邦夫<sup>2)</sup>

### はじめに

骨粗鬆症の治療目標は時代とともに変遷し、現在では骨折予防が第一義と考えられている。特に大腿骨頸部骨折(HF)の予防が重要であるが、転倒骨折危険因子を有する高齢者には薬物療法も無効であるとの報告がある<sup>1)</sup>。そのような高齢者の大腿骨頸部骨折予防を目的に開発されたのがヒッププロテクター(HP)である(図1)。しかし、HPに関する既報の14 Randomized controlled trial (RCT)のメタアナリシスでは、その効果が疑問視されている(図2)<sup>2)</sup>。各RCTの結果が異なる理由は明らかではないが、たとえば施設入所者を対象にし、クラスター無作為化を行った同様な二つの研究(図2のKannus 2000<sup>3)</sup>とO'Halloran 2004<sup>4)</sup>)の相対危険率が95%CIまでを含めてもまったく重ならないことから、研究そのものの普遍性に疑問がもたれる。そこで、骨折ハイリスク群を対象とし、危険因子・環境因子も考慮したわが国初の多施設RCTにてHPの有効性を検討した。

### 1 対象と方法

われわれの研究に賛同した76高齢者施設を封筒法にてHP:コントロール(C)が3:1になるよう無作為割付を行った(図3)。逆に、職員負担

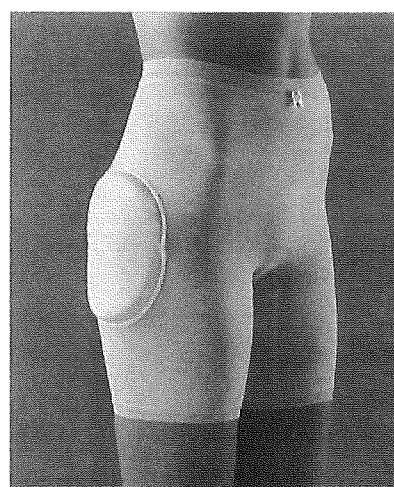


図1 帝人製セーフヒップ  
外側部にシェルがあり転倒時の衝撃が大転子に伝わらないように分散させる

を減らし継続率を高めるために、HP群は5名、C群は15名を各施設よりエントリーした。組入れ基準は65歳以上の骨折危険因子を有する起立可能な女性で、インフォームドコンセント取得後、身長・体重・体脂肪率・握力・踵骨骨量・認知度・服薬状況・骨折転倒歴・ADL調査を行った。さらに、施設間格差を調べるため、施設の職員数・過去3年間の転倒骨折数・床の硬さ調べを行った。各施設へは月に1度の訪問を行うとともに、教育講演などを通じてスタッフへの

---

### Hip Protectors Prevent Hip Fractures in the Elderly with Risk Factors

Tatsuya Koike: Rheumatology, Osaka City University Medical School, et al.

**Key words :** Hip fracture, Osteoporosis, Hip protector

---

<sup>1)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科リウマチ外科学, <sup>2)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科整形外科, <sup>3)</sup>信州大学医学部整形外科

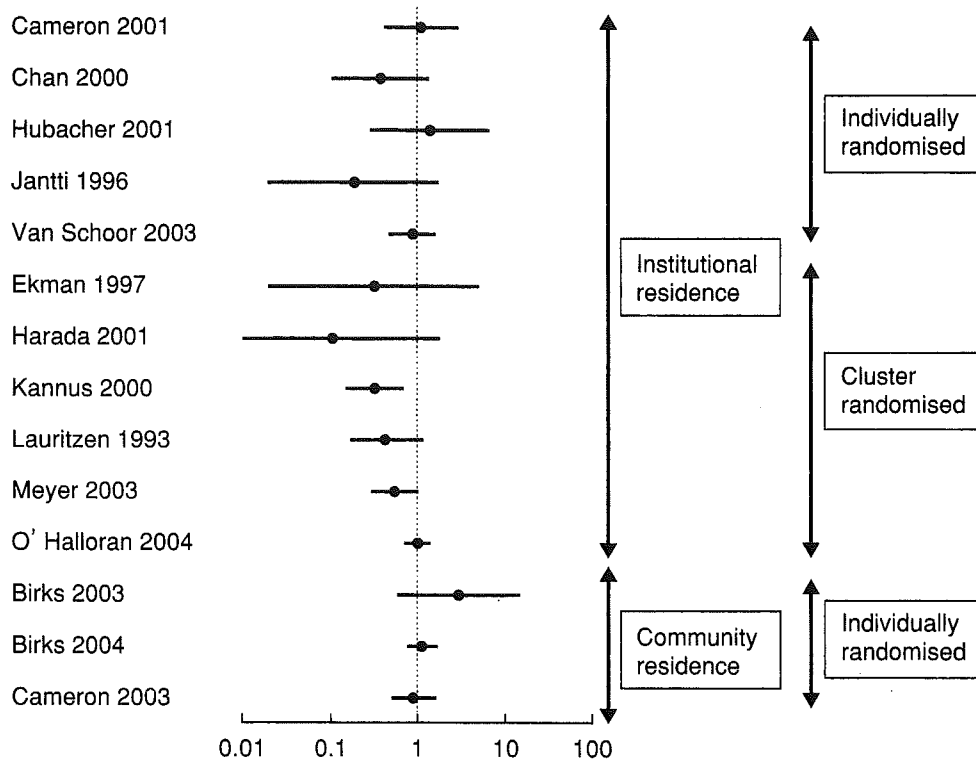


図2 14 RCTの相対危険率比較 (文献2より引用改変)

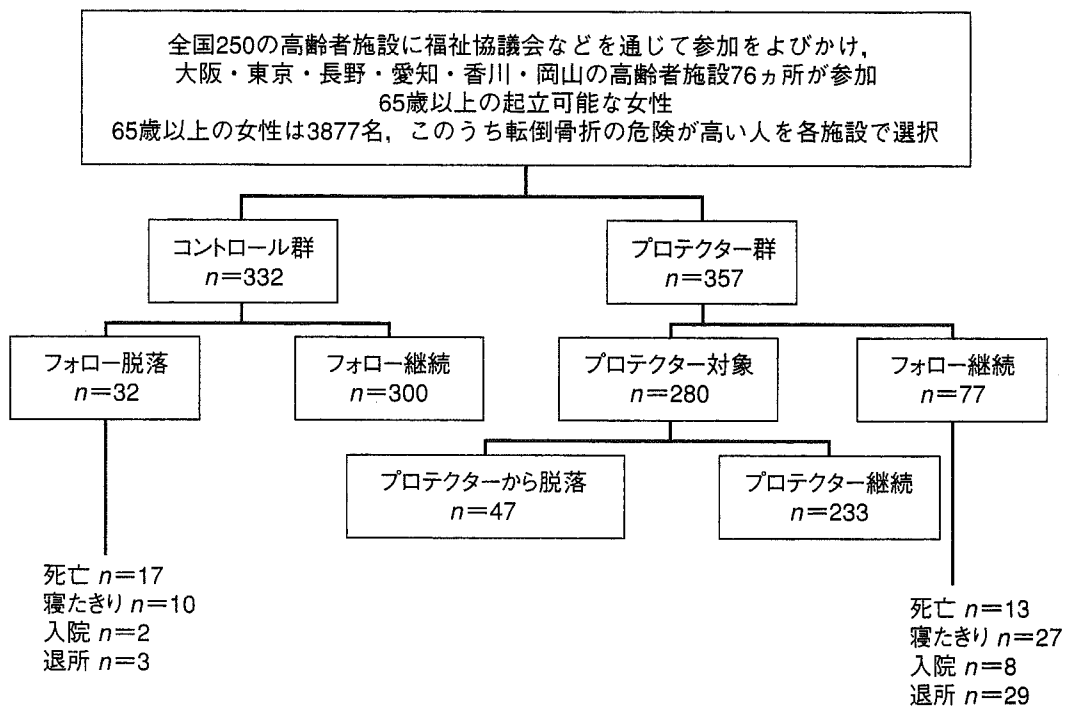


図3 エントリー方法および脱落者

表1 エントリー例の開始時プロフィール  
 観察期間にのみ両群間に有意差を認めた。

	コントロール	プロテクター
人数	332	357
年齢(年)	85.2 ± 7.0	85.2 ± 6.6
身長(cm)	144.6 ± 7.4	143.2 ± 7.5
アームスパン(cm)	146.2 ± 9.0	146.3 ± 7.1
体重(Kg)	45.1 ± 8.5	41.8 ± 7.7
握力(Kg)	9.7 ± 3.8	9.7 ± 4.5
体脂肪(%)	30.6 ± 7.4	29.4 ± 7.2
MMSE	14.6 ± 9.8	11.3 ± 8.6
SOS(m/s)	1456.5 ± 28.5	1460.1 ± 30.5
観察期間(日)	302 ± 114.4	256 ± 121.2*

\*  $p < 0.05$

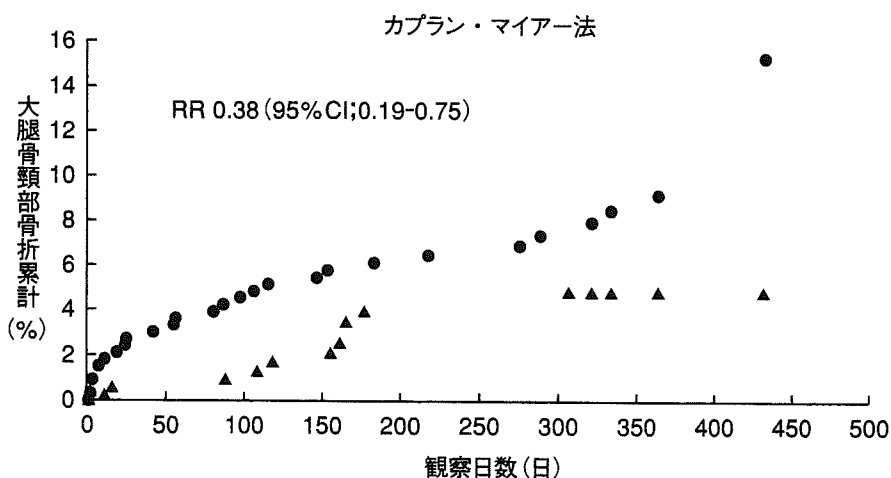


図4 大腿骨頸部骨折発生頻度  
 ●：コントロール群，▲：プロテクター群

強力な介入を行った。2002年12月からエントリーを開始し、今回は2005年3月31日時点までの中間解析を行った。この間にさまざまな脱落が観察(図3)されたが、それらも含めて解析を行った。

## 2 結 果

エントリー数は689名(HP：357, C：332)で、開始時の個人データに両群間に差を認めなかった(表1)。各施設の床は「非常に硬く」、施設でHFが多い一因と考えられたが、両群間に差を認めなかった。職員数や過去の転倒骨折数にも施設間差を認めなかった。HFは、計38件(HP：11,

C：27)発生し、相対危険度は0.38 (95%CI; 0.19-0.75)で、観察期間も考慮したカプラン・マイアール法にてもログランク検定にてHP群にHFが有意に少なかった(図4)。転倒は計986回生じ、HP群(1.46/人)がC群(1.38/人)より多かったが、他の部位の骨折発生頻度には差を認めなかった。HP継続率は83.8%で、全RCT中第一位の成績であった。

## 3 考 察

個人ランダム化試験で有効な成績が出ない理由として、HF発生頻度が一般住民の間では低いこと、およびそれらのRCTでは継続率が3~50%

と非常に低いことが要因としてあげられる<sup>5~7)</sup>。われわれは施設数を飛躍的に増加させ、個人ランダム化に近い条件で、しかも環境因子も考慮してRCTを行い、HPが転倒危険因子を有した高齢者のHF予防に有効であることを証明した。しかし、この結果からだけでは過去のRCTの成績の相違を説明することはできない。現在、2006年春までのデータを収集中であり、危険因子をも考慮したハザードモデルでの解析により、普遍的な結論を得ることができると期待している。

また、強力な介入を行ったにもかかわらず、HP群の11例の骨折中、5例は転倒時非着用・2例は尻餅型転倒であったことから、HPのさらなる改良も必要である。

**【謝 辞】** 本研究は、厚生労働科学研究費痴呆・骨折臨床研究事業補助金(痴呆・骨折H16-痴呆・骨折-014)および代謝性骨疾患研究会研究助成(2003-5)の一部を用いて実施した。

## 文 献

- 1) McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on

the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.

- 2) Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Sys Rev* 2005:CD001255.
- 3) Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Jarvinen M, et al. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med* 2000;343:1506-13.
- 4) O'Halloran PD, Cran GW, Beringer TR, Kernohan G, O'Neill C, Orr J, et al. A cluster randomised controlled trial to evaluate a policy of making hip protectors available to residents of nursing homes. *Age Ageing* 2004;33:582-8.
- 5) Birks YF, Hildreth R, Campbell P, Sharpe C, Torgerson DJ, Watt I. Randomised controlled trial of hip protectors for the prevention of second hip fractures. *Age Ageing* 2003;32:442-4.
- 6) Birks YF, Porthouse J, Addie C, Loughney K, Saxon L, Baverstock M, et al. Randomized controlled trial of hip protectors among women living in the community. *Osteoporos Int* 2004;15:701-6.
- 7) Cameron ID, Cumming RG, Kurrle SE, Quine S, Lockwood K, Salkeld G, et al. A randomised trial of hip protector use by frail older women living in their own homes. *Inj Prev* 2003;9:138-41.



# ヒッププロテクターによる 大腿骨頸部骨折の予防

小池 達也\*

## KEY WORD

骨粗鬆症  
大腿骨頸部骨折  
ヒッププロテクター  
予防

## POINT

- ヒッププロテクターは外力を減弱させ、大腿骨頸部骨折を予防する。
- すべての Randomized controlled trial の結果が一致しているわけではない。
- ヒッププロテクターの問題点は受け入れと継続性である。

0387-1088/06/¥500/論文/JCLS

## はじめに

わが国における大腿骨頸部骨折の発生頻度は、多くの骨粗鬆症治療薬が開発販売されているにもかかわらず、年々増加の一途をたどっている。しかし、海外においては検診や治療法の普及により骨折頻度が減少を始めたとする報告<sup>1)</sup>も出始めている。この現象がわが国でも認められるようになるかは、現時点では定かではない。

骨粗鬆症治療に関して、薬物療法を中心に精力的に研究が進められ、多くの薬剤が世に送り出された。その際に開発の指標となるのは、かつては骨量増加作用であったが、現在は骨折予防効果である。骨粗鬆症治療の目標の変遷によって、薬剤の開発戦略も影響を受けてきたわけである。そして、骨量が増えなくても骨折が防止できるのであれば、薬物以外の予防方法もあり得る。その代表が、運動療法とヒッププロテクター(図1)である。いずれも転倒がキーワードになるが、運動療法は転倒を防止し、ヒッププロテクターは転倒しても骨折しないことを目

標とする。

この10年の間にヒッププロテクターに関する研究は数多く実施され、当初は非常に有効な方法だと考えられたが<sup>2)</sup>、最近では否定的な論調に変わり<sup>3)</sup>、2003年以降のヒッププロテクターに関するすべての無作為化試験(Randomized controlled trial: RCT)である5つの報告<sup>4-8)</sup>では、ヒッププロテクターの有効性は否定されている。筆者らのグループは現在600名を超す大規模RCTを実施中であるが、そこで得られた結果(投稿前であり詳しいデータは示さない)を含めて、ヒッププロテクターの有効性を検証する。

## ヒッププロテクター以外の骨粗鬆症治療

現在、わが国で保険適応のある骨粗鬆症治療薬は8種類存在する。しかし、すべての薬剤において骨折抑制が証明されているわけではない。最も有効と考えられているのがビスホスホネート製剤であり、脊椎圧迫骨折も大腿骨頸部骨折も約半分に抑制することが報告<sup>9)</sup>されている。しかし、80歳以上で転倒骨折危険因子(転倒歴、喫煙など)を有する女性を対象とした場合には、

\*こいけ たつや：大阪市立大学大学院医学研究科リウマチ外科学

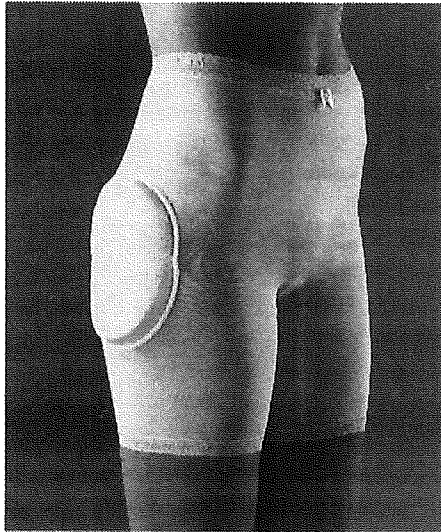


図1 ヒッププロテクター

帝人ファーマ株式会社製セーフヒップ(Safehip)。ドーム状の硬質ポリウレタンを下着型のパンツ外側に作成したポケットに挿入し、大転子部の位置にできるようにする。ポケットの内側にもやや厚めのクッションがあり、装着時の痛みを軽減するように工夫されている。オリジナルはデンマークのタイテックス社製。

ビスホスホネート製剤でも有意な大腿骨頸部骨折抑制効果は認められなかった<sup>10)</sup>。したがって、このような集団に対しては薬物以外の治療法を提供する必要がある。特に骨折をいつ起こしてもおかしくはない高齢者にとっては、理論的に遅効性である薬物療法よりも、装着した時点から効果を発揮するプロテクターが有効である可能性がある。

薬物療法以外に運動療法も骨粗鬆症治療の大きな柱であるが、骨折抑制に関しては効果を証明した研究はまだない。高齢者における運動の効果が骨折予防に結びつくとすれば、転倒予防を介しての効果であると考えられる。転倒危険因子に関しても多くの研究があり、その結果を基にして、いくつかの転倒予防プログラムが考案されている。Robertsonらによるメタアナリシス<sup>11)</sup>では、筋力強化とバランス改善プログラムにより、転倒は35%減少したが、重度外傷発生に関しては効果がなかったと結論している。単独の運動様式で効果が確認されているのは太極拳である。Wolfらの報告<sup>12)</sup>では、バランスの各種指標に太極拳参加が影響を与えなかった

にもかかわらず、転倒リスクを47.5%低下させたという。しかし、大腿骨頸部骨折を起こす可能性の高い高齢者は、身体機能も低下しており、運動継続に対する意欲も低い。したがって、後期高齢者には薬物療法のみではなく運動療法も効果が不十分である可能性が高い。

## ヒッププロテクターの原理

大腿骨頸部骨折はほとんどの場合、転倒に関連して発生する。転倒後に病院へ搬入された約300名の患者へのインタビューから、転倒方向と大腿骨頸部骨折の関係を調べた研究<sup>13)</sup>がある。結果は、大腿骨頸部骨折を生じた症例では側方への転倒が圧倒的に多かった。つまり、大転子部への直接外力が大腿骨頸部骨折の引き金になっている。この場合に骨折が生じるか否かを決定する因子は、転倒時の防御動作・衝撃力・骨強度の3つである。このうち、衝撃力を減弱させるのがヒッププロテクターの役目であり、もともとは太った人に大腿骨頸部骨折が少ないことが発想の発端となっている。筆者らのRCT研究でも、BMIが高いことはほかの因子から独立して大腿骨頸部骨折発生の抑制因子であった(データ示さず)。

では、どの程度の衝撃力があると骨折が生じ、ヒッププロテクターはどの程度まで衝撃を減弱できるのだろうか。新鮮屍体骨を用いた静的荷重試験では、2,100<sup>14)</sup>~3,400N<sup>15)</sup>の衝撃で高齢者には大腿骨頸部骨折が生じると予測された。Courtneyら<sup>15)</sup>は、若年成人の骨でも同様の実験を行っており、その場合には骨折を生じる負荷は7,200Nであった。一方、転倒した場合に大転子部に加わる荷重は、立位の高さ70cmからの落下として、5,600~8,600Nと報告<sup>16)</sup>されている。したがって、若年成人であっても、全く防御機構が働いていない状態では、転倒という軽微な外傷によっても骨折を生じ得る。

プロテクターによる衝撃減弱能力の評価は様々な方法で確認されているが、報告者によって結果が異なる。よい実例として、後述するRCTに最も多く用いられているSafehip(Tytext社、

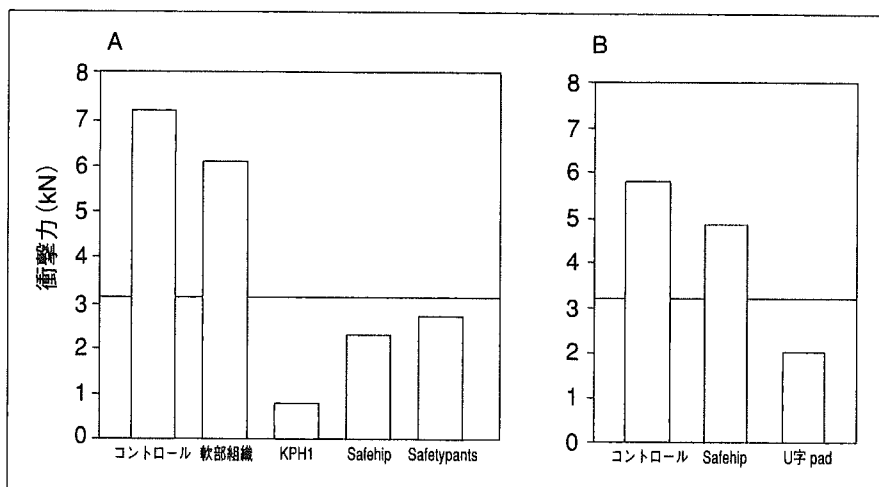


図2 各種プロテクターに関する衝撃減弱試験

振り子式試験器による衝撃減弱試験。AはKannusら<sup>18)</sup>による報告で、KPH1は彼らが開発した衝撃分散型プロテクター。2000年に報告されたRCT<sup>20)</sup>で使用された。Safetypantsは軟性プロテクターで衝撃吸収タイプ。BはRobinovitchら<sup>17)</sup>による報告で、大転子部を取り囲むようにU字になったパッドを開発し、その効果を示した。図中の水平線は高齢者に骨折が生じると考えられている値。両者の論文より抜粋して改変。

デンマーク、日本では帝人ファーマ株式会社、図1)に対して、6,000~7,000Nの外力を加えた場合に、20%程度しか力の減弱が得られなかった研究<sup>17)</sup>と70%以上の減弱が得られた研究<sup>18)</sup>とがある(図2)。いずれの研究も、自らが開発したプロテクターの性能を示すためのコントロールとしてSafehipを用いている。どちらも振り子式の衝撃装置を用いているが、プロテクターに当たる部分の形状が異なり、研究結果にバイアスが入っている可能性は否定できない。今後は、統一した衝撃試験方法の使用が望まれる。また、理論的に後側方に転倒した場合や骨強度があまりにも低い場合には、プロテクターが骨折を予防できないことも十分に予想される。

## ■ ヒッププロテクターの種類

ヒッププロテクターには衝撃減弱方法の違いにより、大きく分けて2つの種類がある。

### 1. 外力拡散型

外力が加わったときに、衝撃を大転子に伝え

ずに回りの軟部組織に分散させることを目的としている。硬いシェル状の構造をしており、重量は軽くできるが、硬さのためにやせた人では痛みを訴えることが多い。二重構造にして、装着感を改善するとともに衝撃吸収力を高めたものもある<sup>19, 20)</sup>。RCTで最も多く用いられている。

### 2. 外力吸収型

パッドそのもので外力を部分的に吸収し、大転子へ伝達されるエネルギーを減弱させる。柔らかな素材であるので、装着感は良好であるが、衝撃を吸収するためには厚みを増さざるを得ず、どうしても重量が増してしまう。厚みが薄いと転倒時に「底付き」現象が生じて、部材が衝撃吸収能力に優れていても効果を発揮することはない。

それぞれのタイプに長所と短所があるが、受け入れとコンプライアンスは柔らかい外力吸収型の方がよいのではないかと予測された。しかし、北アイルランドで行われたRCTでは、両者の間に受け入れでもコンプライアンスでも全く差を認めず、わずか12週間後には平均装着率は43.1%にまで低下していた<sup>21)</sup>。

表1 全 RCT の結果  
対象者

著者 (発表年)	対象者数		大腿骨頸部骨折		継続率(%)	相対危険度
	コントロール	HP	コントロール	HP		
Lauritzen (1993)	418	247	31	8	24(転倒時)	0.44
Jantti (1996)	36	36	5	1	68	0.20
Ekman (1997)	442	302	17	4	44, 27(転倒時)	0.34
Kannus (2000)	1,148	653	67	13	48, 74(転倒時)	0.34
Chan (2000)	31	40	6	3	50	0.39
Harada (2001)	76	88	8	1	70	0.11
Cameron (2001)	88	86	7	8	57, 54(転倒時)	1.17
Hubacher (2001)	164	384	2	7	49.1	1.49
Meyer (2003)	483	459	42	21	34, 58(転倒時)	0.53
Cameron (2003)	298	302	22	21	53, 51(転倒時)	0.94
van Schoor (2003)	285	276	20	18	37, 16(夜間)	0.93
Birks (2003)	184	182	2	6	34	3.3
Birks (2004)	2,781	1,388	66	39	31, 33(転倒時)	1.17
O'Halloran (2004)	2,751	1,366	163	85	19.9	1.05

RCTにおける対象者数・発生大腿骨頸部骨折数・継続率・相対危険度を示す。HP：ヒッププロテクター群。

## Randomized controlled trial(表1)

*In vitro* で性能が確認されても、実際の臨床研究で効果が確認されなければ、ヒッププロテクターの効果が証明されたことにはならない。実際には、*in vitro* の性能さえ証明されていない製品がインターネットなどで販売されており、何らかの規制が必要と思われる。しかし、同じ

製品を使用したRCTでさえ、臨床的結論は異なっており、性能を示すよい指標がないのが現実である。

1993年のLauritzen<sup>22)</sup>から10年をかけて、14のRCT<sup>4-8, 20, 23-29)</sup>の結果が報告されている。表1に各RCTの主要項目の結果を示す。研究対象の規模も様々で、71名を対象としたものから4,169名を対象としたものがあり、対象者が

居住する場所も高齢者施設から自宅と様々である。さらにエントリー条件も様々で、転倒骨折の危険因子とされる認知症を有する高齢者を対象とする研究<sup>28)</sup>もあれば、認知症を有する高齢者を除外した研究<sup>4)</sup>もある。

各 RCT を個別に検討すると、一般住民を対象とした個人無作為化試験<sup>4, 6, 7)</sup>では、全く効果が証明されていない。施設入所者を対象とし、無作為化を施設ごとに行ったクラスタ研究<sup>8, 20, 22, 24, 26, 29)</sup>では、安定して効果が証明されているようであるが、同じ施設入所を対象とした研究でも、個人無作為化<sup>5, 23, 25, 28, 30)</sup>ではほとんど効果がない。さらに Kannus らの報告<sup>20)</sup>と O'Halloran らの研究結果<sup>8)</sup>では、相対危険率が 95%CI を含めても全く重なり合わない。つまり、これらのヒッププロテクター研究の場合、研究の均一性が保証されていないことになる。この問題点を解決する一方法は、500 名を超える大規模 RCT が様々な危険因子をも考慮した条件下で実施されるべきである。

## ■ プロテクターの受け入れと継続性

ヒッププロテクターの最大の問題点は受け入れ率と継続率が非常に低いことである。そのため O'Halloran ら<sup>8)</sup>は、行政サイドによるヒッププロテクターの無料配布が行われても、効果がないであろうと予想している。これまでに報告された研究では、受け入れ率は 34<sup>29)</sup>~84<sup>31)</sup>%、継続率(表 1)は 20<sup>8)</sup>~70<sup>26)</sup>%と、いずれもばらつきが大きい。その原因は対象とした集団の性質が異なること、さらに受け入れ率や継続率の定義そのものが各研究によって異なるためである。受け入れ率に関しては記述がない研究も多いが、継続率に関してはすべての RCT で様々な定義の下で計算されている。また、継続率に影響を及ぼす因子についての記述も多い。ヒッププロテクターの性質上、パッドを大転子の位置に正確に固定する必要があるが、パッドを収納する下着はきつめに縫製されている。これがトイレ動作を困難にし、夏場には暑く感じさせ、皮膚に発疹を生じ、下肢のむくみを招き継続率

を低下させる。衝撃分散型プロテクターでは硬さのために、就寝時に違和感や痛みを生じ同様に継続率が低下する。逆に、施設スタッフの正しい認識は継続率を高める動機づけとなり<sup>29)</sup>、装着することによる転倒に対する恐怖心の低下<sup>32)</sup>も継続率向上に有利に作用する。認知症が継続率に及ぼす影響に関しては、認知症の程度が進んでも継続率は逆に高くなったとする報告<sup>21, 26, 33)</sup>が多い。筆者の経験でいうと、認知症を有する高齢者は最初から全く拒否するものそのまま受け入れてしまうものに別れた。現在、筆者らが行っている RCT は施設入所の高齢女性を対象としているが、トイレ動作が自立していた女性がヒッププロテクター(Safehip を使用)装着により介助度が上がってしまった例も経験している。

## ■ おわりに

ある種の薬剤が特定の疾患を有する全患者に有効であるとは限らないように、ヒッププロテクターもすべての骨粗鬆症患者の大腿骨頸部骨折を抑制するのに有効な予防法ではないだろう。特定の条件を有する集団を対象にすべきであり、転倒歴などの転倒骨折危険因子を有する後期高齢者が、最も適したヒッププロテクターの対象者であろう。そのような集団は、現在のわが国では施設に入所していることが多い。現実に施設で生活する高齢者が骨折を生じ病院へ搬送されることは、一般の整形外科医にとっては日常的なことであろう。しかし、彼らが大腿骨頸部骨折の予防に関心が低いことは大きな問題である<sup>34)</sup>。施設であれば、継続率もスタッフの協力が得られれば飛躍的に高めることができる。これに薬物療法や運動療法を組み合わせれば、施設利用者的大腿骨頸部骨折を激減させることも可能であろう。しかし、施設利用者の骨折予防に費やすことのできる経済的資源は限られている。したがって、天然型ビタミン D の効果や単純な運動療法の開発が今後望まれる。

いずれにしてもヒッププロテクターが効果を発揮するためには、継続率が非常に重要である。